目　次

2.7.6　個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1　外国第 I 相試験（D1240C00001） 5
2.7.6.2　外国第 I 相試験（A3309-004） 11
2.7.6.3　国内第 I 相試験（AJG533/CP1） 16
2.7.6.4　外国第 I 相試験（A3309-001） 51
2.7.6.5　外国薬物相互作用試験（000132） 59
2.7.6.6　外国第 II 相試験（A3309-003） 71
2.7.6.7　国内第 II 相試験（AJG533/ET1） 81
2.7.6.8　外国第 II 相試験（A3309-002） 105
2.7.6.9　国内第 III 相試験（AJG533/CT1） 118
2.7.6.10　国内長期投与試験（AJG533/LT1） 140
2.7.6.11　外国第 II 相試験（A3309-005） 180

略号一覧

略号	内容
AJG533	エロビキシバット（Elobixibat）の開発コード
[redacted]社	[redacted]
[redacted]社	[redacted]
A※	外国第Ⅰ相試験（D1240C00001）におけるエロビキシバット（Elobixibat）の開発コード
A3309	外国臨床試験（A3309-001～A3309-005）におけるエロビキシバット（Elobixibat）の開発コード
Ae	累積尿中排泄量
AJG533	Elobixibat の開発コード、A3309（海外での開発コード）
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
ANCOVA	共分散分析
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
$AUC_{0\text{-}inf}$	0 時間から無限時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}t}$、AUC_t	0 時間から最終定量時間までの AUC
AUEC	効果時間曲線下面積
BMI	ボディ・マス・インデックス
C4	7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン
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
CL/F	全身クリアランス
CSBM	完全自発排便
CYP	チトクローム P450
CV	変動係数
E_{max}	最大効果観測値
FAS	最大の解析対象集団
F_e	累積尿中排泄率
[redacted]社	[redacted]
FGF	線維芽細胞増殖因子
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
HBs 抗原	B 型肝炎表面抗原
HCV	C 型肝炎ウイルス
HDL	高比重リポ蛋白
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
Ht	ヘマトクリット値
ITT	Intention-to-treat
IVRS	音声自動応答システム
JPAC-QOL	日本語版便秘特異的な QOL 評価尺度
kel	消失速度定数

※新医薬品の承認審査情報公表時に置き換えた。

略号一覧（続き）

略号	内容
LDH	乳酸脱水素酵素
LDL	低比重リポ蛋白
LS Mean	最小二乗平均
mean	平均値
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集
MRT	平均滞留時間
mITT	modified Intention-to-treat
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
PT	基本語
PT（INR）	プロトロンビン時間国際標準化比
QTcF 間隔	Fridericia 法で補正した QTc 間隔
SBM	自発排便
SD	標準偏差
SOC	器官別大分類
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最大血中濃度観測値到達時間
TEAE	治療下で発現した有害事象
ULN	正常値上限
Vd/F	分布容積

2.7.6　個々の試験のまとめ

本申請に使用した臨床試験を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

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	施設数 実施国	試験・ 報告書 の状況	添付資料 番号 資料区分
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	1 スウェーデン	完了・ 完全な 報告	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	1 英国	完了・ 完全な 報告	5.3.3.1-2 参考資料
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	1 日本	完了・ 完全な 報告	5.3.3.2-1 評価資料
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	1 スウェーデン	完了・ 完全な 報告	5.3.3.2-2 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	1 米国	完了・ 完全な 報告	5.3.3.4-1 評価資料
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	機能性便秘女性患者	14 日	15、20 mg、プラセボ/回/日	36 例	1 米国	完了・ 完全な 報告	5.3.4.2-1 参考資料
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	16 日本	完了・ 完全な 報告	5.3.5.1-1 評価資料
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	45 米国	完了・ 完全な 報告	5.3.5.1-2 参考資料
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	16 日本	完了・ 完全な 報告	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	36 日本	完了・ 完全な 報告	5.3.5.2-2 評価資料
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	1 スウェーデン	完了・ 完全な 報告	5.3.5.4-1 参考資料

2.7.6.1　外国第 I 相試験（D1240C00001）

〔添付資料 5.3.3.1-1（参考）〕

[redacted] 社によりスウェーデンにて、健康成人男性を対象とした　A※　（本治験実施時のエロビキシバットの開発コード）の第 I 相試験が実施され、　A※　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）について検討が行われた。

本治験は、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。

2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項　目	内　容
治験の標題	健康な男性被験者を対象に用量漸増単回経口投与及び反復投与後の　A※　の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 I 相単盲検無作為化プラセボ対照単回及び反復投与試験
治験の目的	主要目的 有害事象、血圧、脈拍数、臨床検査及び心電図を評価して用量漸増単回経口投与及び反復投与後の　A※　の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的 1.用量漸増単回経口投与時の血漿中の　A※　濃度を測定し、薬物動態を調べる。A※　が吸収される場合は、AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$ 及び CL/F を評価して　A※　の薬物動態を評価する。 2.総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド及び探索的バイオマーカー（カンペステロール/シトステロール、ラノステロール及び C4）を測定し、　A※　の効果を評価する。
治験の種類	単回投与：プラセボ対照無作為化単盲検用量漸増試験 反復投与：プラセボ対照無作為化単盲検試験
対象	【選択基準】以下の基準をすべて満たす者 ①署名した同意書の提出 ②20～40 歳の健康な男性被験者 ③BMI が 19～27 kg/m^2 ④体重が 66～90 kg ⑤HBs 抗原、HIV 抗体、HCV 抗体検査に陰性で、治験責任医師が臨床的に正常と判断した身体所見、臨床検査値 ⑥胃腸症状に関して自記入式調査票上で正常所見 ⑦大腸内視鏡検査及び生検にて正常所見（実施計画変更に伴い追加） 【除外基準】以下のいずれかの基準に該当する者は除外 ①臨床上重要な疾患を有すると治験責任医師が判断 ②精神、心、腎、肝又は重要な胃腸の疾患、又は常習的に異常に短い腸通過時間の既往を有すると治験責任医師が判断 ③重度のアレルギー/過敏症歴 ④発症中のアレルギー/過敏症の症状/徴候 ⑤アルコール又は薬物乱用の既往歴又は現病歴 ⑥治験薬投与開始前の 12 週以内に献血 ⑦治験期間中に薬物治療が必要 ⑧治験薬投与開始前の 2 週間以内に処方薬を服薬 ⑨時々の paracetamol の服薬を除き、治験薬投与開始前の 1 週間以内に OTC 薬（生薬、ビタミン、ミネラルを含む）を服薬

※新医薬品の承認審査情報公表時に置き換えた。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	⑩治験薬投与開始前の 8 週間以内に他の治験薬を服薬 ⑪感染した血液を介して HIV、B 型又は C 型肝炎を感染させるリスクがある。 ⑫本治験の計画、実施に関わっている。 ⑬コンプライアンスの低さが疑われる。 ⑭1 日当たりシガレット 5 本又は嗅ぎタバコ 5 portion を超える、又はそれに相当するたばこ製品を使用 ⑮カフェインを過剰（1 日当たりコーヒー5 杯を超える、又はそれに相当するカフェイン量）に摂取
被験者数	【計画時：改訂前】54 例 2.5、5、10、20、40、80、150、300、500 mg の各ステップにおいて実薬群 4 例、プラセボ群 2 例 【計画時：改訂後（単回投与試験の 2.5 mg、5 mg ステップ終了後）】38 例 ・単回投与試験 30 例 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
使用薬剤	【被験薬】 ・ A※ 2 mg/mL 溶液（20 mL/vial） ・ A※ 25 mg/mL 溶液（20 mL/vial）（実施計画改訂のため未使用） 【対照薬】 ・Denatonium benzoate を含有する注射用水（20 mL/vial）
投与量・投与方法	・単回投与試験 絶食下、水で希釈した A※ 液又はプラセボ液を 1 回経口投与し、服薬直後に水 150mL を飲水する。2 時間後に朝食（標準 FDA 食）を摂取する。 ・反復投与試験 絶食下、水で希釈した A※ 液又はプラセボ液を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、服薬直後に水 150 mL を飲水する。
治験スケジュール	・単回投与試験 治験薬投与日の 30 日以内に適格性を確認し、治験薬投与日の朝に来院する。治験薬の服薬、所定の検査・観察を実施し、24 時間後に退院する。治験薬服薬の 2～5 日後（試験計画改訂後は 14～28 日後）にフォローアップのために再来院し、所定の検査を実施する（試験計画改訂前は、同一被験者が 3 用量のステップに参加する計画であった）。 ・反復投与試験 治験薬投与開始日の 30 日以内に適格性を確認し、治験薬投与開始日から 7 日間、毎朝、絶食下で来院し、治験薬の服薬（1～7 日目）、所定の検査・観察を実施する。最終治験薬服薬の 14～28 日後にフォローアップのために再来院し、所定の検査を実施する。
評価項目	(1)安全性に関する評価項目 有害事象、血圧、脈拍数、臨床検査及び心電図 (2)薬物動態に関する評価項目 AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$ 及び CL/F (3)薬力学に関する評価項目 カンペステロール/シトステロール、ラノステロール、C4、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、総コレステロール及びトリグリセリド
主な解析方法	投与群ごとに要約統計量で結果を提示する。
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	[redacted] Sweden
治験期間	20[redacted] 年 3 月 5 日（最初の被験者の組入れ日）～20[redacted] 年 7 月 26 日（最後の被験者の完了日）

※新医薬品の承認審査情報公表時に置き換えた。

2.7.6.1.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

80 例の健康男性被験者が組み入れられ、38 例が無作為化された。30 例が　A※　又はプラセボの単回投与に、8 例が　A※　又はプラセボの反復投与に割り付けられ、全例に　A※　又はプラセボが投与された。

38 例全例が、安全性、薬物動態及び薬力学の評価に用いられた。

1)　単回投与試験

2.5 mg ステップ、5 mg ステップ（1 回目）の各ステップにおいて、実薬単回投与群（以下、実薬単回群）に 4 例、プラセボ単回投与群（以下、プラセボ単回群）に 2 例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬が投与された。5 mg ステップ（1 回目）で発現した有害事象の重要性を明らかにするために 5 mg ステップ（2 回目）が設定され、実薬単回群 4 例、プラセボ単回群 2 例が新たに割り付けられ全例に治験薬が投与された。被験者は、引き続きそれぞれ 2 用量のステップ（2.5 mg ステップは 20 mg ステップ及び 150 mg ステップ、5 mg ステップは 40 mg ステップ及び 300 mg ステップ）に移行する計画であったが、5 mg ステップ（2 回目）終了後、高用量ステップへの移行は中止されたため、治験への参加は終了した。

実施計画の変更により、0.1 mg ステップ、0.5 mg ステップが新たに設定され、各ステップにおいて、実薬単回群に 4 例、プラセボ単回群に 2 例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬が投与された。

2)　反復投与試験

0.25 mg 反復投与群（以下、0.25 mg 反復群）に 6 例、プラセボ反復投与群（以下、プラセボ反復群）に 2 例が無作為に割り付けられ、全例が試験を完了した。

(2)　被験者背景

被験者 38 例における、平均年齢は 26.7 歳（範囲：21～39 歳、以下同様）、平均身長は 181.4 cm（165～191 cm）、平均体重は 77.3 kg（67～90 kg）、平均 BMI は 23.5 kg/m^2（20.5～26.2 kg/m^2）であった。無作為化された被験者のすべてが同等の人口統計学的背景を有していた。

反復投与試験において 1 例が、投与 2 日目の来院が遅れ、治験薬の服薬が 1 時間 40 分遅れたが、他はすべて治験実施計画書通りに服薬が行われた。

(3)　薬物動態

分析したすべての血漿検体で　A※　濃度は検出限界以下であった。

(4)　薬力学

A※　の単回及び反復投与は、今回用いた用量において脂質降下作用を示さなかった。探索的バイオマーカーとして設定したカンペステロール/シトステロール、ラノステロール及び C4 は、カンペステロール/シトステロール及びラノステコールについては結論付けられなかったが、

A※　2.5 mg 及び 5 mg 単回投与は C4 に影響する可能性が認められた。

※新医薬品の承認審査情報公表時に置き換えた。

(5) 安全性

有害事象（発現例数）の一覧を表 2.7.6.1-2 に、胃腸障害（SOC）における有害事象（発現件数、発現例数）の一覧を表 2.7.6.1-3 に示した。有害事象は治験薬服薬開始時からフォローアップの来院時まで収集された。

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。

表 2.7.6.1-2　有害事象一覧

	プラセボ		A※				
	単回	反復	単回				反復
SOC PT	(N=10)	(N=2)	0.1mg (N=4)	0.5mg (N=4)	2.5mg (N=4)	5mg (N=8)	0.25mg (N=6)
有害事象発現症例数	5	2	3		4	4	6
胃腸障害	4		3		3	3	5
腹部膨満	2		2		2	1	
腹痛						3	
上腹部痛	1				1		
肛門直腸障害					2		
切迫排便					1		
下痢	2				1		1
消化不良	1						
鼓腸	2		1		2	1	3
排便回数増加					1	1	
血便排泄							1
悪心	1		1				1
肛門周囲痛							1
直腸炎						1	
歯痛	1						
嘔吐							1
直腸分泌物						1	
消化管運動障害	1				2		1
全身障害および投与局所様態	2				2	1	
適用部位紅斑	1				1		
疲労	1				1		
血性分泌物						1	
感染症および寄生虫症	2		1		1	1	1
鼻咽頭炎	2				1	1	1
鼻炎			1				
代謝および栄養障害					1		
食欲不振					1		
筋骨格系および結合組織障害		1				1	
頚部痛						1	
四肢痛		1					
神経系障害			1		1		1
浮動性めまい					1		
頭痛			1				1
錯感覚							1
精神障害							1
悪夢							1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1				1	1
発声障害							1
咽喉頭疼痛		1					
咽喉刺激感						1	
皮膚および皮下組織障害	1						
多汗症	1						

例数

用語辞書：Clinical Pharmacological Study Report では、MedDRA version 7.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version. 7.0 を用いて翻訳した。

Source：D1240C00001 Clinical Pharmacological Study Report (5.3.3.1-1) Table 13

※新医薬品の承認審査情報公表時に置き換えた。

表 2.7.6.1-3　胃腸障害（SOC）の有害事象一覧

SOC PT	プラセボ		A※				
	単回	反復	単回				反復
			0.1mg	0.5mg	2.5mg	5mg	0.25mg
	(N=10)	(N=2)	(N=4)	(N=4)	(N=4)	(N=8)	(N=6)
胃腸障害	13 (4)		4 (3)		19 (3)	13 (3)	11 (5)
腹部膨満	2 (2)		2 (2)		3 (2)	2 (1)	
腹痛						3 (3)	
上腹部痛	3 (1)				1 (1)		
肛門直腸障害					2 (2)		
切迫排便					2 (1)		
下痢	2 (2)				3 (1)		1 (1)
消化不良	1 (1)						
鼓腸	2 (2)		1 (1)		3 (2)	1 (1)	3 (3)
排便回数増加					2 (1)	1 (1)	
血便排泄							1 (1)
悪心	1 (1)		1 (1)				3 (1)
肛門周囲痛							1 (1)
直腸炎						1 (1)	
歯痛	1 (1)						
嘔吐							1 (1)
直腸分泌物						5 (1)	
消化管運動障害	1 (1)				3 (2)		1 (1)

件数（例数）
用語辞書：Clinical Pharmacological Study Report では、MedDRA version 7.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 7.0 を用いて翻訳した。
Source：D1240C00001 Clinical Pharmacological Study Report (5.3.3.1-1) Table 24

血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重、身体所見、胃腸症状評価スコア及び便外観については、治験期間中、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.1.3　結論

- A※ の単回及び反復投与は、今回用いた用量において脂質降下作用を示さなかった。
- A※ の単回及び反復投与後の A※ の血漿中濃度は検出限界以下であり、A※ は消化管からほとんど吸収されないことが確認された。
- A※ の 2.5 mg 及び 5 mg 単回投与は、C4 には影響する可能性が認められた。
- 安全性及び薬力学的検討の結果は、A※ の脂質異常症に対する更なる臨床開発の継続を支持しないものであった。

※新医薬品の承認審査情報公表時に置き換えた。

2.7.6.2 外国第 I 相試験（A3309-004）

〔添付資料 5.3.3.1-2（参考）〕

[redacted] 社により英国にて、健康成人男性を対象とした A3309（本治験実施時のエロビキシバットの開発コード）の第 I 相試験が実施され、^{14}C-A3309 を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。

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要

項　目	内　容
治験の標題	健康男性志願者に ^{14}C-A3309 を経口投与した際の、吸収、分布、代謝及び排泄を検討する臨床試験
治験の目的	主要目的 ・^{14}C-A3309 を単回経口投与したときの、マスバランス回収率を明らかにすること。 ・^{14}C-A3309 の代謝及び排泄経路を明らかにすること。 ・^{14}C-A3309 の代謝物のプロファイリング。 ・血漿中及び全血中総放射能の薬物動態を検討すること。 ・^{14}C-A3309 の経口投与時の薬物動態を検討すること。 副次目的 ・未変化体換算で、未変化体の血漿中濃度の 10%を超える代謝物の構造を同定すること。 ・A3309 の安全性及び忍容性に関する追加情報を得ること。
治験の種類	非盲検非無作為化試験
対象	【選択基準】以下の基準をすべて満たす者 ①30～60 歳の男性志願者 ②臨床的に重要な身体所見の異常がない。 ③臨床検査結果において臨床的に重要な異常がない。 ④心電図が正常（又は異常があっても臨床的に重要でない） ⑤臥位血圧、心拍数が正常（又は異常があっても臨床的に重要でない） ⑥体重が 50～100 kg、BMI が 18.0～30.0 kg/m^2 又は範囲外の場合、治験責任医師により臨床的に問題ないと判断されている。 ⑦治験責任医師と十分な意思疎通を取ることが可能で、試験全体の要求を遵守することができる。 ⑧志願者が同意書に署名することによる参加の文書同意 ⑨非喫煙者（少なくとも 3 ヵ月） ⑩治験期間中及び退院後 12 週間は適切な方法で避妊することに同意した被験者。最終投与後 10 日間はバリア法（コンドーム）を使用することを含む。 これらに加えて、被験者は以下の制限にも同意する。 ・入院前 72 時間から試験終了まで、激しい運動は行わない。 ・クリニック滞在中は、カフェイン、グレープフルーツ、クランベリージュース及び薬（有害事象の処置のために処方される薬剤は除く）は摂取・服用しない。 ・入院前 24 時間は、クランベリージュース、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを摂取しない。 ・入院前 24 時間から退院までの間、アルコールは摂取しない。 【除外基準】以下のいずれかの基準に該当する者は除外 ①治験への組入れ前 12 週間以内に何らかの治験薬を服薬 ②治験薬投薬前 14 日（又は半減期の 5 倍の方が長い場合は半減期の 5 倍の期間）以内に、処方薬又はセイヨウオトギリソウを服薬、又は治験薬投与前 5 日以内に OTC 薬を服薬。ただし、治験責任医師が治験の結果に影響を及ぼさないと判断した場合は除く。 ③スクリーニング評価時に何らかの病態及び/又は病歴を有することが判明した被験者、又は急性・慢性の疾病により、被験者にリスクを及ぼす、治験への参加・完了が難しい、又は治験の目的・実施・評価に影響を及ぼすと治験責任医師が判断した被験者 ④最近の軟便の既往（1 日当たり 3 回を超える排便）

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	⑤最近の直腸出血の既往 ⑥2 年以内に薬物又はアルコールの乱用の既往があるか、週当たりのアルコール摂取が 21 ユニットを超える。アルコール 1 ユニットは、平均的なアルコール度のビール半パイント（280 mL）、ワイン 1 グラス（125 mL）、蒸留酒・シェリー酒・ポート酒では標準的な 1 杯（25 mL）。 ⑦治療が必要なアレルギーの既往歴又は現病歴を有する。花粉症の場合、現在発症していないかスクリーニング前 2 ヵ月以内に治療を受けていなければ該当しない。 ⑧試験への組入れ前 12 週間以内に、400 mL を超える献血又は失血 ⑨薬剤による重篤な副作用又は重篤な過敏症歴 ⑩スクリーニング時に、HBs 抗原、HCV 抗体又は HIV-1、HIV-2 抗体陽性 ⑪パートナーが妊娠中又は授乳中の被験者 ⑫女性 ⑬12 ヵ月間で 5 mSv 又は 5 年間で 10 mSv の放射線標識物質を投与又は大量被爆を受けた（連続 X 線撮影、CT スキャン、バリウム造影剤など）。
被験者数	【計画時】6 例
使用薬剤	【被験薬】 ・^{14}C-A3309 溶液（A3309：5 mg、放射能量：約 2.75 MBq）
投与量・投与方法	^{14}C-A3309 溶液（放射能量：2.75 MBq）を、朝食の約 30 分前に 240 mL の水と共に単回経口投与する（各被験者に投与された実際の放射能量は、薬剤濃度、投与重量及び投与液中の ^{14}C-A3309 の比活性を参考に求める）。
治験スケジュール	治験薬投与の 21 日前までにスクリーニングを実施し、適格と判断された被験者は投与の前日（-1 日目）の朝に入院し、入院時検査を行う。 1 日目に、被験者全例に ^{14}C-A3309 を単回経口投与し、投与 216 時間後（10 日目）まで入院する。ただし、平均で投与量の 90%を超える放射能が回収されるか、直前の 24 時間の排泄量が平均で投与量の 1%未満であった場合、被験者は、投与 168 時間後又はそれ以前に退院できることとする。 試験中、総放射能の分析及び代謝物の同定用に血液、尿及び糞便試料を採取する。
評価項目	(1)薬物動態に関する評価項目 A3309 及び総放射能について、以下の薬物動態パラメータを求める。 C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、Vd/F (2)安全性に関する評価項目 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、心電図測定、身体所見及び体重
主な解析方法	正式な統計解析は実施しない。
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	[redacted] UK.
治験期間	2010 年 2 月 12 日～2010 年 3 月 4 日

2.7.6.2.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

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。十分な量の放射能が回収されたため（すなわち、平均で投与量の 90%を超える放射能が回収、又は直前の 24 時間の排泄量が平均で投与量の 1%未満）、全例が投与 144 時間後に退院した。

被験者全例が選択基準・除外基準に適合しており、治験実施計画書からの逸脱はみられなかった。6 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団として用いられた。

(2)　被験者背景

全例が白人男性で、年齢は 42.7±6.7 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、その範囲は 32～50 歳であった。身長は 172.8±4.5 cm、体重は 82.70±5.98 kg、BMI は 27.65±0.98 kg/m^2 であった。

(3) 薬物動態

^{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 2.7.6.2-2 に示した。

^{14}C-A3309 の単回経口投与後、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、採取期間終了時（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%が排泄された。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あった。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。

A3309 の C_{max} は 0.522±0.339 nmol/L、t_{max} の中央値は投与後 0.75 時間（範囲：投与後 0.5～2.0 時間）、AUC_{0-t} は 0.664±0.504 nmol･h/L であった。計算可能な症例の $t_{1/2}$ は 0.781±0.162 時間（n=3）であり、4 時間未満という予想半減期と一致した。

表 2.7.6.2-2　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。

(4) 安全性

有害事象の一覧を表 2.7.6.2-3 に示した。治験薬との因果関係は、「Very Likely / Certain」、「Probable」、「Possible」、「Unlikely」、「Unrelated」の 5 段階で評価された。

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。

表 2.7.6.2-3　有害事象

SOC 　PT	5 mg ^{14}C-A3309 （N=6）
胃腸障害	5 (83.3)
腹部不快感	3 (50.0)
下痢	3 (50.0)

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：A3309-004 Clinical Study Report (5.3.3.1-2) Table 6

2.7.6.2.3　結論

- ^{14}C-A3309（4.16 mg; 2.26 MBq）を経口投与したとき、総放射能は主として糞便中に排泄され、投与量の 103.1%が投与後 144 時間までに排泄された。
- 経口投与後、投与量の 0.00%～0.02%が尿中に排泄された。
- 試料採取期間最終時までに、ほぼ定量的に自発回収され、平均総回収率は 103.14%であった。
- 被験者 6 例中 4 例において、^{14}C-A3309 投与後 1.5 又は 2 時間のいずれかの時点で、全血中に総放射能が検出された。
- 被験者 6 例中 4 例において、^{14}C-A3309 投与後 0.5 及び 1 時間の時点で、血漿中に総放射能が検出された。
- 総放射能の全身曝露は極めて小さく、全血及び血漿中において検出された場合でも検出限界をわずかに上回る程度であった。
- A3309 の全身曝露も非常に小さく、A3309 の C_{max} は 0.522±0.339 nmol/L（平均値±標準偏差、以下同様）、t_{max} の中央値は投与後 0.75 時間（範囲：0.5～2.0 時間）、AUC_{0-t} は 0.664±0.504 nmol･h/L であった。
- 糞便抽出物の分析から、排泄前に分解又は代謝されるのは投与量の 5%未満であることが示された。代謝物として A3309 一水酸化体の 4 種の異性体が認められた。
- 血漿抽出物中に代謝物は認められなかった。

- 本治験では、^{14}C-A3309 5 mg の単回経口投与による安全性に関する新たな懸念は認められなかった。
- 有害事象はすべて軽度の胃腸障害（下痢及び腹部不快感）で、A3309 の薬理作用との関連性が否定できないと判断された。

2.7.6.3　国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

〔添付資料 5.3.3.2-1（評価）〕

国内にて、日本人慢性便秘患者を対象とした AJG533 の第 I 相試験を実施し、エロビキシバットを単回及び反復投与した際の安全性を確認した。また、薬物動態、薬力学（脂質関連パラメータ）及び有効性についても併せて検討を行った。

2.7.6.3.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	AJG533 第 I 相臨床試験 —慢性便秘患者を対象とした臨床薬理試験—
治験の目的	日本人慢性便秘患者を対象とし、AJG533 2.5、5、10、15、20 mg 又はプラセボを、1 日 1 回経口投与し、安全性、薬物動態及び食事の影響をクロスオーバーにて検討する。各投与群において単回投与の安全性が確認された後、AJG533 14 日間反復投与時の安全性を検討する。また、併せて薬物動態及び薬力学的検討を行う。なお、有効性に関する探索的検討も行う。
治験方法	ステップ 1：単回投与 プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 （食事の影響はクロスオーバー試験） ステップ 2：反復投与 プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	【対象】日本人慢性便秘患者 【選択基準】下記基準①～⑧のすべてを満たす者 ①同意取得時の年齢が 20 歳以上、65 歳未満の者 ②自発排便回数が平均 3 回/週未満の症状が 6 ヵ月以上前から持続している者 ③6 ヵ月以上前から排便に関連した以下の症状を 1 つ以上有している者 a. 排便時のうち 25%以上の頻度でいきみがある。 b. 排便時のうち 25%以上の頻度で、塊状もしくは硬い便が出る。 c. 排便時のうち 25%以上の頻度で、不完全な排便感がある。 ④投与前 14 日間の自発排便回数が 5 回以下の者 ⑤投与前 5 年以内に注腸 X 線検査又は大腸内視鏡検査等で器質的に問題となる病変が無いことが確認されている者 ⑥スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m2 以上 30.0 kg/m2 未満の者 ⑦性別：不問 ⑧文書による同意取得が可能な者 【除外基準】次のいずれかの条件に該当する患者は除外する。 ①器質性便秘、症候性便秘、薬剤性便秘の者又は疑われる者 ②消化管閉塞の既往歴のある者 ③脱腸の者 ④単純な虫垂切除以外の小腸又は大腸の手術歴のある者 ⑤胆嚢切除と乳頭切開に関する外科的又は内視鏡処置歴のある者 ⑥薬物治療を必要とする便秘以外の疾患を有する者 ⑦治験参加に不適当と考えられる、心臓、肝臓、腎臓、肺、血液、消化管などに関する機能障害の既往歴、現病歴のある者 ・心臓（心電図において臨床的に意味のある異常所見） ・肝臓（総ビリルビン：1.6 mg/dL 以上、又は ALT：51 IU/L 以上、又は AST：51 IU/L 以上） ・腎臓（尿素窒素：25 mg/dL 以上、又はクレアチニン：1.3 mg/dL 以上） ・血液（白血球数：3000/μL 以下又は 10,000/μL 以上、又は赤血球数：350 万/μL 以下） ⑧薬物アレルギーの既往歴のある者 ⑨HBs 抗原、抗 HCV 抗体、梅毒血清反応、HIV 抗原・抗体検査が陽性の者 ⑩薬物中毒、アルコール中毒の既往歴、現病歴のある者 ⑪治験薬投与開始前 2 日以内にアルコールを摂取した者 ⑫過度の喫煙習慣のある者（1 日に 20 本を超えるタバコを喫煙する者）

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要　（続き）

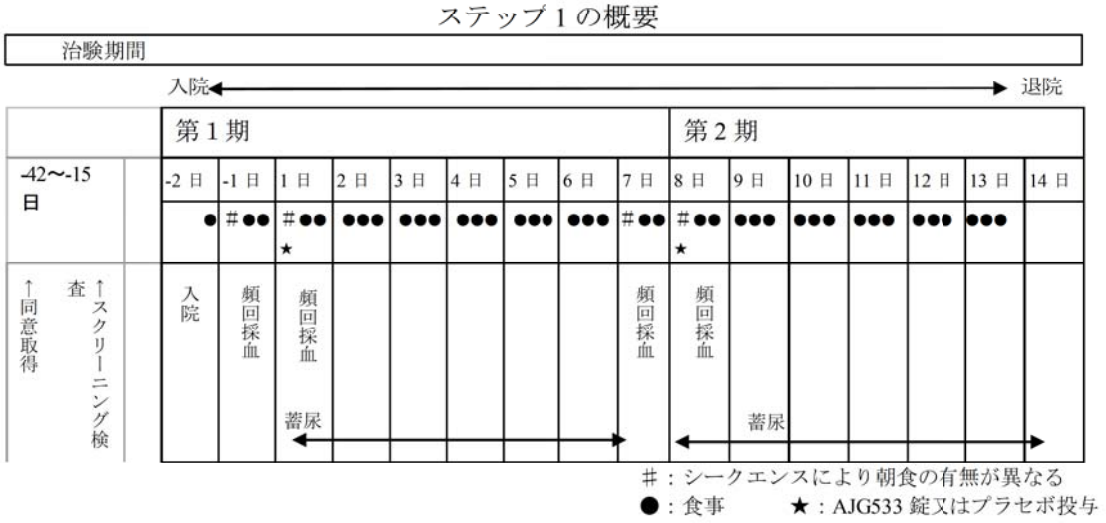
項　　目	内　　容
対象（続き）	⑬治験薬投与開始前 14 日以内に何らかの薬剤（ビタミン剤を含む）、サプリメントを使用した者 ⑭治験薬投与開始前 4 ヵ月以内に他の臨床試験に参加し、治験薬の投与を受けた者 ⑮治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に 400 mL 以上、1 ヵ月以内に 200 mL 以上の献血をした者、又は 2 週間以内に成分献血をした者 ⑯治験薬投与開始前 7 日以内にグレープフルーツ、グレープフルーツジュース及びそれらの成分を含有する食品を摂取した者 ⑰治験薬投与開始前 14 日以内にセイヨウオトギリソウ及びその成分を含有する食品を摂取した者 ⑱妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、同意取得時から最終の観察・検査（中止例の場合は中止日に該当する事項の実施）の期間に妊娠を希望する女性及び適切な方法（子宮内避妊用具、ペッサリー又はパートナーのコンドーム使用遵守）での避妊に合意できない女性 ⑲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治験参加不適当と判断した者
被験者数	ステップ 1：【計画時】60 例 各群（プラセボ群、2.5 mg 群、5 mg 群、10mg 群、15 mg 群、20 mg 群）10 例 ステップ 2：【計画時】60 例 各群（プラセボ群、2.5 mg 群、5 mg 群、10mg 群、15 mg 群、20 mg 群）10 例 【設定根拠】 本治験のステップ 1 では安全性に加え、薬物動態の検討として用量比例性及び食事の影響を検討する。海外第 I 相試験より、血漿中薬物濃度の被験者間変動が大きいことが予想されるため、クロスオーバー試験とし、実施可能である例数として実薬 10 例を設定した。ステップ 2 では反復投与時の安全性及び薬物動態の検討として蓄積性を評価する。実薬群はステップ 1 と同数とした。 また、異常所見が発現した際の対照として、ステップ 1、ステップ 2 とも各用量ごとに 2 例のプラセボ投与例を設けた。なお、治験薬投与前に脱落した被験者を補充する目的で各ステップにつき予備被験者最大 6 名を設けた。
使用薬剤	【被験薬】 ・AJG533 錠 2.5 mg：1 錠中にエロビキシバット 2.5 mg を含有する白色円形の錠剤 ・AJG533 錠 5 mg：1 錠中にエロビキシバット 5 mg を含有する白色円形の錠剤 ・AJG533 錠 10 mg：1 錠中にエロビキシバット 10 mg を含有する白色円形の錠剤 ・AJG533 錠 15 mg：1 錠中にエロビキシバット 15 mg を含有する白色円形の錠剤 【対照薬】 ・AJG533 錠プラセボ：AJG533 錠 2.5 mg、AJG533 錠 5 mg、AJG533 錠 10 mg 及び AJG533 錠 15 mg と識別困難でエロビキシバットを含有しない錠剤
投与量・投与方法	ステップ 1：AJG533 2.5、5、10、15、20 mg 又はプラセボを、各投与量ごとに、朝食抜きで単回経口投与及び朝食前に単回経口投与のクロスオーバーにて投与した。 ステップ 2：AJG533 2.5、5、10、15、20 mg 又はプラセボを、朝食前に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。 投与日の朝食は治験薬投与 15 分後から 15 分を目処に食べ終えることとした。
治験スケジュール	「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.3-1 に示した。
評価項目	(1)安全性に関する評価項目 バイタルサイン（体重、血圧、脈拍数、体温）、心電図（標準 12 誘導）、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、有害事象 (2)薬物動態に関する評価項目 ・血漿中薬物濃度：エロビキシバット ・尿中薬物排泄量（蓄尿）：エロビキシバット (3)薬力学に関する評価項目 ・血清：LDL-コレステロール、HDL-コレステロール ・血漿：C4（7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン）

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
評価項目（続き）	(4)有効性に関する評価項目 ・各排便に関する調査：日時、Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度、完全排便感、いきみの程度 ・便秘に関する自他覚症状：腹部膨満感、腹部不快感、便秘の重症度、腹痛 ・救済薬の使用状況
主な解析方法	(1)安全性の評価に関する解析：安全性解析対象集団 ・有害事象の発現率：有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数、発現率を算出した。投与群別に発現例数及び発現率を求め、Cochran-Armitage の傾向検定を行った。 ・有害事象発現率の曝露反応関係：消化管関連の有害事象を対象に、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ を説明変数とし、Logistic 回帰を行う。 ・臨床検査値、バイタルサイン：各評価時点における項目（定量値及び半定量値）の要約統計量を算出した。また、平均値の経時的推移及び被験者ごとの経時的推移について図示する。尿検査（定性値）については、ステップ 1 の-1 日目、7 日目及びステップ 2 の-1 日目の値と治験薬投与開始後の各時点の値とのクロス集計表を作成した。 ・12 誘導心電図（心電計固有の機械読み取り値及び治験実施医療機関での判定）：各評価時点における項目（RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcF 間隔、心拍数）の要約統計量を算出した。 ・12 誘導心電図（心電図解析機関での判読）：各被験薬群のΔQT 間隔及びΔQTc 間隔とプラセボ群のΔQT 間隔及びΔQTc 間隔の差の点推定値と両側 90%信頼区間を時点ごとに算出し（ΔΔQT 間隔、ΔΔQTcF 間隔）、点推定値の経時的推移を図示する。なお、ΔQTcB 間隔についても参考的に算出する。カテゴリカル解析として QTc 間隔の投与後の絶対値が>450msec、>480msec、>500msec のカテゴリ、及びΔQTcF 間隔 が>30msec、>60msec のカテゴリに該当した被験者数及び割合を算出する。なお、ΔQTcB 間隔についても参考的に算出する。各パラメータについて要約統計量を算出し、平均値の経時的推移及び被験者ごとの経時的推移を図示する。 (2)薬物動態に関する項目の解析：薬物動態解析対象集団 ・薬物動態パラメータ：要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出した。 ・用量比例性の確認：朝食抜き単回投与時の投与データを用い、C_{max}、AUC、累積尿中薬物排泄量について用量比例性をパワーモデルにて解析した。 ・食事の影響の確認：被験者ごとに、朝食抜き投与及び朝食前投与の各パラメータ（C_{max}、AUC）の対数の差を求め、群ごとに平均値及びその差の両側 90%信頼区間について、逆対数変換を行い、食事の影響を解析した。目安として、逆対数変換値が 0.80～1.25 の間にあるとき食事の影響はないと判断した。 ・蓄積性の確認：1 日目のパラメータ〔C_{1max}、$AUC_{1(0-\tau)}$、T_{1max}、$t_{1(1/2)}$ 、$C_{1\,min}$、$AUC_{1(0-\infty)}$〕を基準とし、8 日目及び 14 日目のパラメータについて、蓄積性を検討した。それぞれのパラメータの対数値の平均値の差（T_{max} については平均値の差）及びその両側 90%信頼区間を算出し、更に平均値の差及びその両側 90%信頼区間の逆対数変換を行った。 (3)薬力学に関する項目の解析：薬力学解析対象集団 ・-1 日目をベースラインとした 1 日目、8 日目及び 14 日目の LDL-コレステロール、HDL-コレステロール及び C4 濃度の変化量について、推移図を作成し、各 AUC の平均値及び両側 90%信頼区間を算出した。 (4)有効性に関する項目の解析：FAS、PPS 検定の有意水準は両側 5%、両側信頼区間の信頼係数は 95%とした。なお、用量反応性の検討においては有意水準を片側 2.5%とした。 ・排便回数の変化：ステップ 2 の投与群別に、投与開始後 1 週目、2 週目及び 1＋2 週目の各評価時期における自発排便回数*、完全自発排便回数**、排便回数及びそれぞれのベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。また、プラセボとの差について要約統計量を算出した。ステップ 1、ステップ 2 の投与群別に、初回投与 24 時間及び 48 時間以内に排便があった割合を算出した。 *自発排便：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） **完全自発排便：完全排便感が「残便感なし」の自発排便 ・排便回数の変化における用量反応性の検討：用量反応関係について、対比を用いた検討を行った。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
主な解析方法（続き）	・便硬度、完全排便感及び便秘に関する自他覚症状の検討： －各投与群ごとのクロス集計表を作成した。 －各評価項目のスコアについて要約統計量を算出した。 ・救済薬の使用状況：投与群、評価時期別に救済薬（ビサコジル）の使用有無の頻度を集計した。
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	学校法人北里研究所　北里大学東病院臨床試験センター
治験期間	2013 年 4 月 8 日（最初の患者の同意日）～2013 年 10 月 24 日（最後の患者の検査・観察終了日）



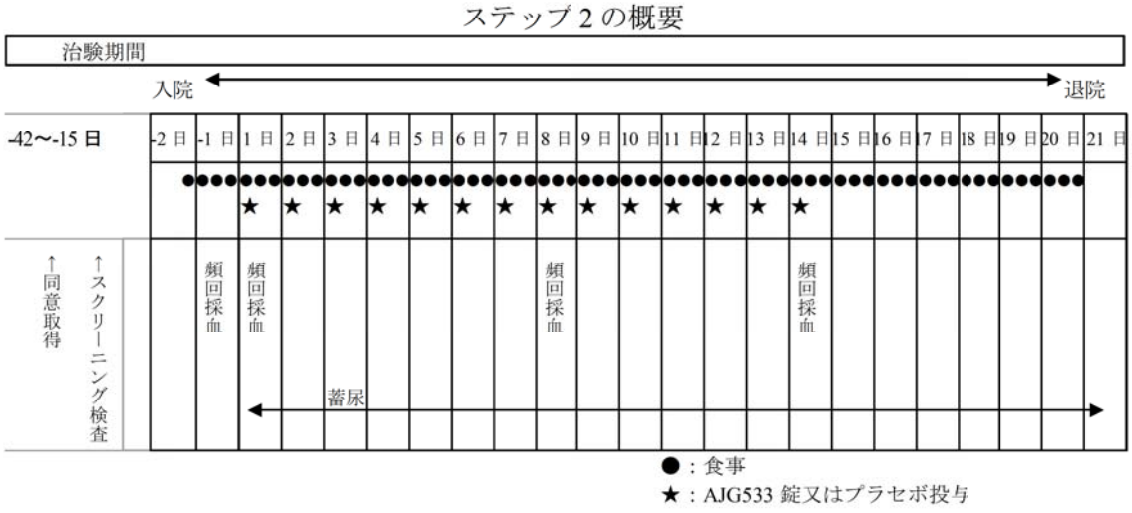


図 2.7.6.3-1　治験スケジュールの概要

2.7.6.3.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

同意取得例数 498 例のうち、378 例が不適格又は不採用と判定され、120 例（ステップ 1 及びステップ 2：各 60 例）が無作為に割付けられた。

治験終了後、ステップ 2 の AJG533 10 mg 反復投与群（以下、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た。このため、この被験者を GCP 違反例とし、すべての解析から除外した。

1)　ステップ 1（単回投与）

ステップ 1-1、1-2、1-3、1-4、1-5 の各ステップにおいて、各実薬単回投与群（以下、実薬単回群）に 10 例、プラセボ単回投与群（以下、プラセボ単回群）に 2 例が無作為に割付けられた。各投与群の内訳はプラセボ単回群、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 20mg 単回投与群（以下、20 mg 単回群）、各 10 例であった。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。

2)　ステップ 2（反復投与）

ステップ 2-1、2-2、2-3、2-4、2-5 の各ステップにおいて、各実薬反復投与群（以下、実薬反復群）に 10 例（ステップ 2-3 は 9 例）、プラセボ反復投与群（以下、プラセボ反復群）に 2 名が無作為に割付けられた。各投与群の内訳はプラセボ反復群、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 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）、各 10 例及び AJG533 10 mg 反復投与群（以下、10 mg 反復群）9 例であった。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。

ステップ 1 では 60 例、ステップ 2 では 59 例に治験薬が投与された。安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団、薬力学解析対象集団、PK･PD 解析対象集団及び FAS から除外された症例はなく、ステップ 1 において、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 1 例（20 mg 単回群）、ステップ 2 において、有害事象へ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 1 例（15 mg 反復群）が PPS から除外された。

(2)　被験者背景

1)　ステップ 1（単回投与）

平均年齢は、プラセボ単回群、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、36.6±10.7 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、39.2±10.3 歳、36.5±14.4 歳、42.3±8.5 歳、38.8±11.7 歳、29.8±8.1 歳であり、20 mg 単回群で平均年齢がやや低い傾向がみられた。また、平均排便回数（-1 週目）と平均自発排便回数（-1 週目）は同じで、プラセボ単回群、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、2.0±0.7 回、1.9±0.7 回、1.9±0.6 回、1.6±0.7 回、1.5±0.5 回、1.6±0.8 回、平均完全自発排便回数（-1 週目）は、同様の順に 0.7±0.9 回、0.8±1.1 回、0.8±0.8 回、0.3±0.5 回、0.4±0.7 回、0.9±0.9 回であり、いずれも群間に大きな違いはなかった。

2） ステップ 2（反復投与）

平均年齢は、プラセボ反復群、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、35.3±11.9 歳、31.2±7.7 歳、36.9±10.1 歳、32.2±10.7 歳、35.2±13.6 歳、31.0±8.3 歳であり、群間に大きな違いはなかった。また、平均排便回数（-1 週目）と平均自発排便回数（-1 週目）は同じで、プラセボ反復群、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、1.6±0.5 回、2.3±0.5 回、1.7±0.5 回、1.8±0.8 回、1.4±0.5 回、1.5±0.7 回、平均完全自発排便回数（-1 週目）は、同様の順に 0.4±0.5 回、0.3±0.7 回、0.5±0.5 回、0.6±0.7 回、0.2±0.4 回、0.2±0.4 回であり、いずれも群間に大きな違いはなかった。

（3） 薬物動態

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 2.7.6.3-2 並びに図 2.7.6.3-3、累積尿中排泄率を表 2.7.6.3-2 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。

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。

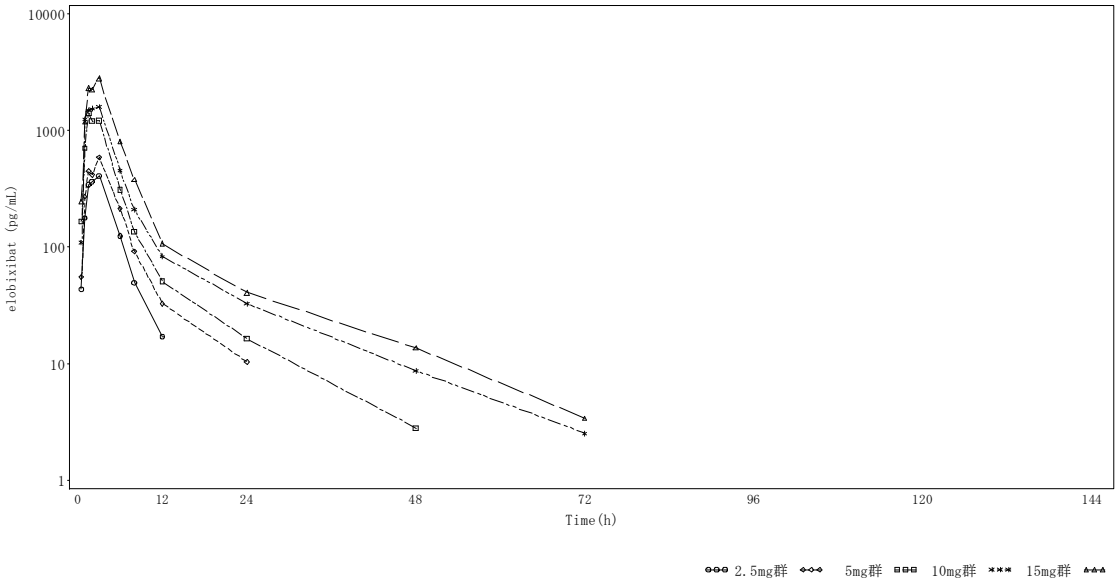


図 2.7.6.3-2　朝食抜き治験薬投与時の平均血漿中エロビキシバット濃度の推移（ステップ 1）

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

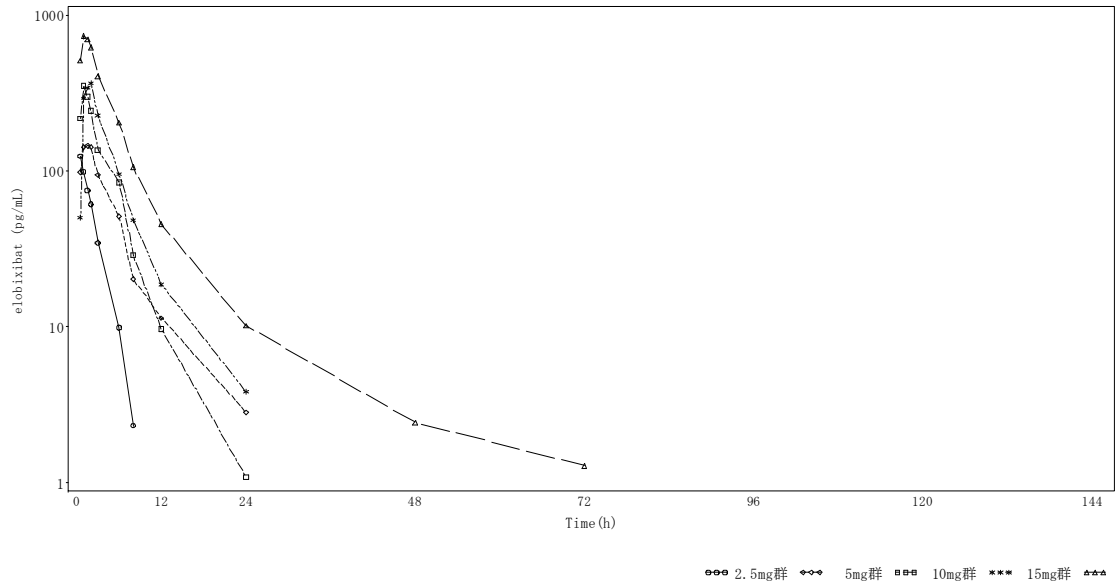


図 2.7.6.3-3　朝食前治験薬投与時の平均血漿中エロビキシバット濃度の推移（ステップ 1）

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

表 2.7.6.3-2　単回投与 144 時間後までの累積尿中薬物排泄率（ステップ 1）

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）　単回投与時のエロビキシバットの薬物動態に関する用量比例性の検討

単回投与時のエロビキシバットの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-3 に示した。

ステップ 1 における朝食抜き治験薬投与時の C_{max} 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、490.30±325.33 pg/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、642.60±262.19 pg/mL、1611.10±1047.60 pg/mL、2193.80±1001.87 pg/mL、3766.67±2037.65 pg/mL、$AUC_{0-\infty}$は 1933.871±976.727 pg·h/mL、3095.219±1020.658 pg·h/mL、6393.838±3797.818 pg·h/mL、9153.922±3766.913 pg·h/mL、14476.025±5845.461 pg·h/mL であった。パワーモデルで解析した結果、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の回帰式の傾きはそれぞれ 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、用量増加に従った曝露量の増加が認められた。$t_{1/2}$ 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、2.307±0.906 h、4.584±2.717 h、6.554±4.110 h、13.722±12.997 h、13.408±5.961 h であり、群間に統計学的に有意な不均衡が認められ（$p < 0.0001$）、用量増加に伴って延長する傾向を示した。これは低用量群では後期の消失相が観察されていないため、投与量の増加により $t_{1/2}$ が見かけ上延長しているようにみえていると考えられた。

表 2.7.6.3-3　単回投与時の薬物動態パラメータ（ステップ 1）

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}	被験者数	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
(pg/mL)	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
$AUC_{0-\infty}$	被験者数	10	8	10	10	10	10	10	10	9	10
(pg·h/mL)	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}	被験者数	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
(h)	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
kel	被験者数	10	8	10	10	10	10	10	10	9	10
(1/h)	平均値	0.336	0.507	0.204	0.294	0.137	0.343	0.091	0.251	0.076	0.214
	標準偏差	0.105	0.278	0.117	0.115	0.067	0.146	0.062	0.093	0.065	0.147
	幾何平均値	0.319	0.429	0.176	0.262	0.122	0.312	0.070	0.233	0.060	0.166
	幾何平均値の 95%CI	0.248 ~ 0.412	0.247 ~ 0.744	0.116 ~ 0.267	0.172 ~ 0.400	0.083 ~ 0.179	0.219 ~ 0.443	0.039 ~ 0.127	0.172 ~ 0.316	0.036 ~ 0.100	0.092 ~ 0.298
$MRT_{0-\infty}$	被験者数	10	8	10	10	10	10	10	10	9	10
(h)	平均値	4.265	3.093	5.561	4.918	5.299	3.597	8.614	4.647	7.393	5.737
	標準偏差	1.227	2.099	1.565	3.866	1.577	1.526	4.864	1.335	2.517	3.224
	幾何平均値	4.124	2.612	5.407	4.223	5.119	3.358	7.686	4.486	7.028	5.034
	幾何平均値の 95%CI	3.406 ~ 4.993	1.587 ~ 4.300	4.568 ~ 6.400	2.953 ~ 6.040	4.223 ~ 6.206	2.561 ~ 4.403	5.442 ~ 10.856	3.682 ~ 5.466	5.426 ~ 9.104	3.418 ~ 7.415
$t_{1/2}$	被験者数	10	8	10	10	10	10	10	10	9	10
(h)	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}	被験者数	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
(pg/mL)	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
Vd/F	被験者数	10	8	10	10	10	10	10	10	9	10
(L/kg)	平均値	92.290	383.845	182.897	481.109	284.726	535.777	538.320	663.835	560.823	767.382
	標準偏差	66.897	294.112	81.053	164.082	161.652	247.215	644.969	359.957	474.714	316.337
	幾何平均値	73.571	294.387	168.400	455.462	255.476	488.408	377.699	599.242	440.416	698.143
	幾何平均値の 95%CI	44.165 ~ 122.555	150.505 ~ 575.820	123.783 ~ 229.100	353.291 ~ 587.180	183.963 ~ 354.788	353.519 ~ 674.764	215.074 ~ 663.291	434.409 ~ 826.619	255.888 ~ 758.014	493.155 ~ 988.338
CL/F	被験者数	10	8	10	10	10	10	10	10	9	10
(L/h/kg)	平均値	26.152	142.449	31.956	133.516	34.003	160.547	29.350	142.188	29.659	132.710
	標準偏差	12.514	78.506	16.370	61.319	15.455	50.562	15.991	30.538	16.787	64.061
	幾何平均値	23.487	126.295	29.614	119.440	31.140	152.249	26.453	139.545	26.487	115.770
	幾何平均値の 95%CI	16.452 ~ 33.531	82.310 ~ 193.786	22.736 ~ 38.571	82.013 ~ 173.946	22.687 ~ 42.742	117.479 ~ 197.310	19.091 ~ 36.655	120.978 ~ 160.963	18.311 ~ 38.313	75.379 ~ 177.802
CL_R	被験者数	10	7	10	10	10	10	9	9	9	9
(L/h/kg)	平均値	0.002	0.001	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
	標準偏差	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	幾何平均値	0.002	0.001	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
	幾何平均値の 95%CI	0.002 ~ 0.003	0.001 ~ 0.002	0.001 ~ 0.003	0.002 ~ 0.003	0.001 ~ 0.002	0.002 ~ 0.003	0.001 ~ 0.002	0.001 ~ 0.002	0.002 ~ 0.003	0.002 ~ 0.003

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

3） 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 2.7.6.3-4 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 2.7.6.3-4　薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響（ステップ 1）

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

4） 反復投与時のエロビキシバットの平均血漿中濃度推移及び蓄積性の検討

反復投与 14 日目の平均血漿中エロビキシバット濃度の推移を図 2.7.6.3-4、20 mg 反復群における 21 日目までのエロビキシバットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-5 に示した。

反復投与 14 日目の平均血漿中エロビキシバット濃度は、2.5 mg 反復群が投与 0.5 時間後、5 mg 反復群が投与 1.5 時間後、10 mg 反復群が投与 2 時間後、15 mg 反復群が投与 1.5 時間後、20 mg 反復群が投与 1 時間後に最高値に達し、それぞれ、71.67±57.14 pg/mL（平均値±標準偏差、以下

同様）、155.07±61.94 pg/mL、202.50±86.29 pg/mL、368.90±137.32 pg/mL、814.40±519.14 pg/mL であった。用量の増加に従って、平均血漿中エロビキシバット濃度の上昇がみられた。2.5 mg 反復群は投与終了後 1 日目（15 日）、5 mg 反復群は投与終了後 2 日目（16 日）、10 mg 反復群、15 mg 反復群及び 20 mg 反復群は投与終了後 4 日目（18 日）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。

平均血漿中エロビキシバット濃度の 5 日目以降のトラフ値は 10 mg 以上の投与量においてほぼ一定値を示し、投与 5 日目においては定常状態に達していることが示唆された。なお、2.5 mg 反復群ではトラフ値を測定した全ての時点で、5 mg 反復群では 7/12 時点で、全被験者の血漿中濃度が定量限界未満のため、トラフ値の平均値は 0.00±0.00 pg/mL であった。

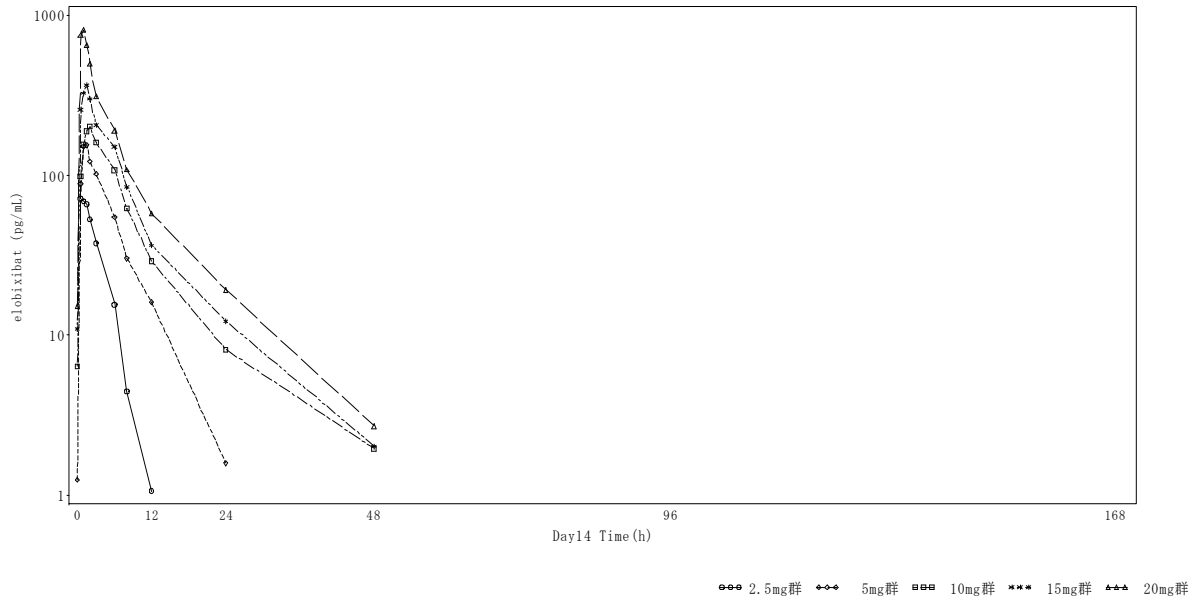
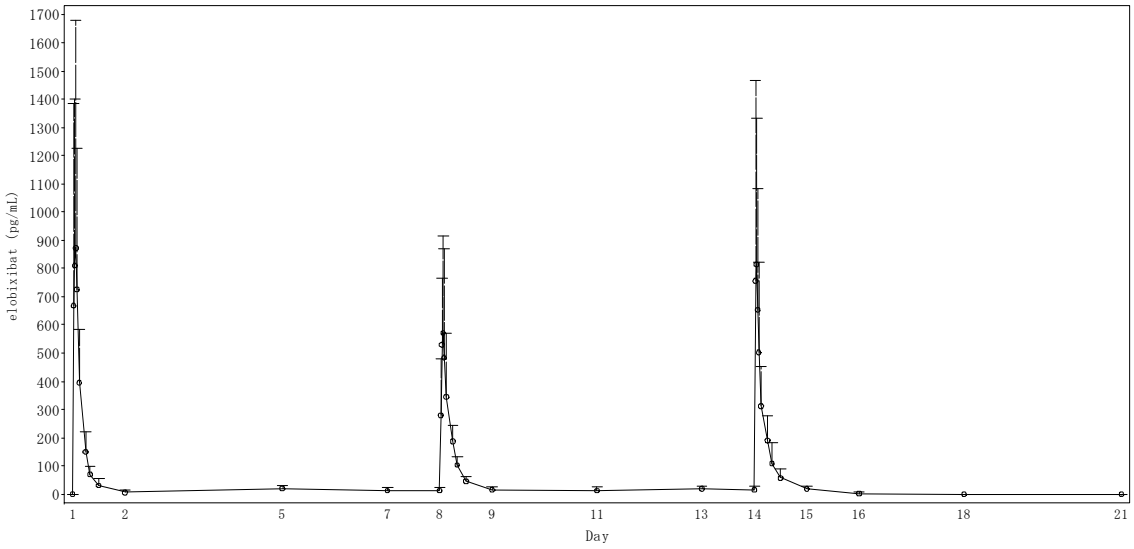


図 2.7.6.3-4　反復投与 14 日目の平均血漿中エロビキシバット濃度の推移（ステップ 2）

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



平均値±標準偏差

図 2.7.6.3-5　20 mg 反復投与時の平均血漿中エロビキシバット濃度の推移（ステップ 2）

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

14 日間反復投与時の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-5 に示した。また、蓄積性を検討するために、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 2.7.6.3-6 に示した。

ステップ 2 における反復投与 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（両側 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（両側 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。

反復投与 8 日目及び 14 日目における C_{24h} の累積係数は、15 mg 以上の用量のみで算出された。反復投与 8 日目及び 14 日目における 15 mg 反復群の累積係数は 1.4721（両側 90%信頼区間：0.4717～4.5937）並びに 1.6847（両側 90%信頼区間：0.9649～2.9414）であ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 20 mg 反復群の累積係数は、1.3642（両側 90%信頼区間：0.5387～3.4549）並びに 1.3415（両側 90%信頼区間：1.0153～1.7726）であり、14 日目において蓄積する傾向がみられた。

表 2.7.6.3-5　14 日間反復投与時の薬物動態パラメータ（ステップ 2）

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
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

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

表 2.7.6.3-5　14 日間反復投与時の薬物動態パラメータ（ステップ 2）　（続き）

薬物動態パラメータ		2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
kel_1	被験者数	9	10	9	10	10
(1/h)	平均値	0.405	0.304	0.268	0.240	0.251
	標準偏差	0.213	0.105	0.078	0.107	0.117
	幾何平均値	0.367	0.288	0.258	0.212	0.221
	幾何平均値の 95%CI	0.260 ~ 0.518	0.226 ~ 0.368	0.205 ~ 0.325	0.139 ~ 0.323	0.147 ~ 0.332
kel_8	被験者数	10	10	8	10	10
(1/h)	平均値	0.298	0.243	0.169	0.172	0.151
	標準偏差	0.085	0.125	0.108	0.098	0.087
	幾何平均値	0.286	0.211	0.140	0.150	0.134
	幾何平均値の 95%CI	0.230 ~ 0.356	0.137 ~ 0.324	0.080 ~ 0.244	0.101 ~ 0.224	0.094 ~ 0.191
kel_{14}	被験者数	9	10	8	10	10
(1/h)	平均値	0.346	0.199	0.147	0.154	0.107
	標準偏差	0.235	0.066	0.087	0.100	0.065
	幾何平均値	0.296	0.186	0.112	0.122	0.096
	幾何平均値の 95%CI	0.193 ~ 0.456	0.136 ~ 0.254	0.051 ~ 0.248	0.071 ~ 0.211	0.069 ~ 0.133
$t_{1(1/2)}$	被験者数	9	10	9	10	10
(h)	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
$t_{8(1/2)}$	被験者数	10	10	8	10	10
(h)	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
$t_{14(1/2)}$	被験者数	9	10	8	10	10
(h)	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
$CL_{R1(0-\tau)}$	被験者数	9	9	8	10	10
(L/h/kg)	平均値	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	標準偏差	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	幾何平均値	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	幾何平均値の 95%CI	0.001 ~ 0.002	0.001 ~ 0.002	0.001 ~ 0.002	0.001 ~ 0.002	0.001 ~ 0.002
$CL_{R8(0-\tau)}$	被験者数	8	8	7	9	10
(L/h/kg)	平均値	0.018	0.015	0.017	0.015	0.019
	標準偏差	0.007	0.003	0.001	0.005	0.005
	幾何平均値	0.017	0.015	0.017	0.014	0.019
	幾何平均値の 95%CI	0.012 ~ 0.023	0.012 ~ 0.018	0.016 ~ 0.018	0.011 ~ 0.018	0.016 ~ 0.023
$CL_{R14(0-\tau)}$	被験者数	8	8	7	8	10
(L/h/kg)	平均値	0.044	0.024	0.034	0.028	0.086
	標準偏差	0.015	0.008	0.008	0.009	0.175
	幾何平均値	0.041	0.023	0.033	0.027	0.039
	幾何平均値の 95%CI	0.030 ~ 0.056	0.017 ~ 0.030	0.026 ~ 0.043	0.021 ~ 0.035	0.019 ~ 0.080

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

表 2.7.6.3-6　蓄積性の検討（ステップ 2）

		自然対数変換値			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
$R_{8ac}[C_{max}]$	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

5） 反復投与時のエロビキシバットの累積尿中排泄率

反復投与時のエロビキシバットの累積尿中排泄率を表 2.7.6.3-7 に示した。

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、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、0.0021±0.0003%（平均値±標準偏差、以下同様）、0.0019±0.0006%、0.0020±0.0006%、0.0019±0.0007%、0.0087±0.0188%であり、尿中への薬物の排泄は非常に少なかった。

表 2.7.6.3-7　14 日間反復投与時の 20 日後までの累積尿中薬物排泄率（ステップ 2）

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
2.5 mg	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
5 mg	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
10 mg	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
15 mg	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
20 mg	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

(4) 薬力学

14 日間反復投与時（ステップ 2）の薬力学パラメータ〔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〕について、-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 AUEC 及び E_{max} を表 2.7.6.3-8、表 2.7.6.3-9、表 2.7.6.3-10 に、変化量の推移を図 2.7.6.3-6 に示した。

ステップ 2 における 5 mg 以上の実薬反復群で血清中 LDL-コレステロール濃度の低下が認められ、反復投与の間、その低下が継続した。また、血清中 LDL-コレステロール濃度の AUEC 及び E_{max} は実薬反復群で投与 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推移、AUEC 及び E_{max} には用量増加に従った一定の傾向は認められなかった。また、すべての実薬反復群で血漿中 C4 濃度の上昇が認められ、反復投与の間、その上昇が継続した。血漿中 C4 濃度の AUEC 及び E_{max} 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 AUEC 及び E_{max} の上昇はほぼ頭打ちの傾向であった。

表 2.7.6.3-8　14 日間反復投与時の血清中 LDL-コレステロール濃度の AUEC 及び Emax（ステップ 2）

薬力学パラメータ		プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
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
E_{max}	被験者数	10	10	10	9	10	10
(mg/dL)	平均値	-3.4	-4.5	-7.0	-4.9	-3.4	-5.7
1 日目	標準偏差	5.9	3.7	7.4	4.5	3.1	4.2
	平均値の 90%CI	-6.8 ~ 0.0	-6.7 ~ -2.3	-11.3 ~ -2.7	-7.7 ~ -2.1	-5.2 ~ -1.6	-8.1 ~ -3.3
E_{max}	被験者数	10	10	10	8	10	10
(mg/dL)	平均値	-8.0	-13.5	-33.5	-27.5	-24.7	-35.8
8 日目	標準偏差	13.1	10.2	16.0	19.2	11.9	10.6
	平均値の 90%CI	-15.6 ~ -0.4	-19.4 ~ -7.6	-42.8 ~ -24.2	-40.4 ~ -14.6	-31.6 ~ -17.8	-42.0 ~ -29.6
E_{max}	被験者数	10	10	10	8	10	10
(mg/dL)	平均値	-10.7	-12.1	-36.0	-27.8	-25.5	-32.0
14 日目	標準偏差	14.3	14.6	21.9	20.1	10.8	13.9
	平均値の 90%CI	-19.0 ~ -2.4	-20.5 ~ -3.7	-48.7 ~ -23.3	-41.2 ~ -14.3	-31.8 ~ -19.2	-40.0 ~ -24.0

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

表 2.7.6.3-9　14 日間反復投与時の血清中 HDL-コレステロール濃度の AUEC 及び Emax（ステップ 2）

薬力学パラメータ		プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
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
E_{max}	被験者数	10	10	10	9	10	10
(mg/dL)	平均値	-2.6	-3.4	-2.0	-1.3	-3.2	-2.3
1 日目	標準偏差	1.0	1.9	1.7	1.1	1.7	2.4
	平均値の 90%CI	-3.2 ~ -2.0	-4.5 ~ -2.3	-3.0 ~ -1.0	-2.0 ~ -0.6	-4.2 ~ -2.2	-3.7 ~ -0.9
E_{max}	被験者数	10	10	10	8	10	10
(mg/dL)	平均値	-5.5	-5.6	-4.0	-5.0	-5.3	-2.4
8 日目	標準偏差	2.7	4.1	4.6	3.4	4.5	5.1
	平均値の 90%CI	-7.1 ~ -3.9	-8.0 ~ -3.2	-6.7 ~ -1.3	-7.3 ~ -2.7	-7.9 ~ -2.7	-5.3 ~ 0.5
E_{max}	被験者数	10	10	10	8	10	10
(mg/dL)	平均値	-6.2	-8.5	-2.5	-5.0	-6.0	-0.9
14 日目	標準偏差	2.5	5.8	5.8	4.8	4.1	6.8
	平均値の 90%CI	-7.6 ~ -4.8	-11.8 ~ -5.2	-5.9 ~ 0.9	-8.2 ~ -1.8	-8.4 ~ -3.6	-4.8 ~ 3.0

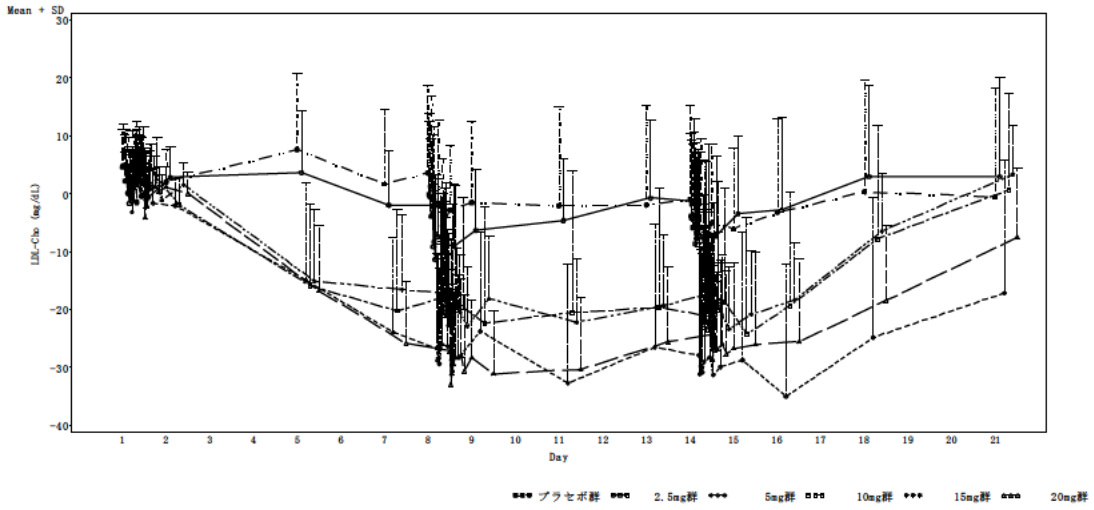
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.4.2-2

表 2.7.6.3-10　14 日間反復投与時の血漿中 C4 濃度の AUEC 及び Emax（ステップ 2）

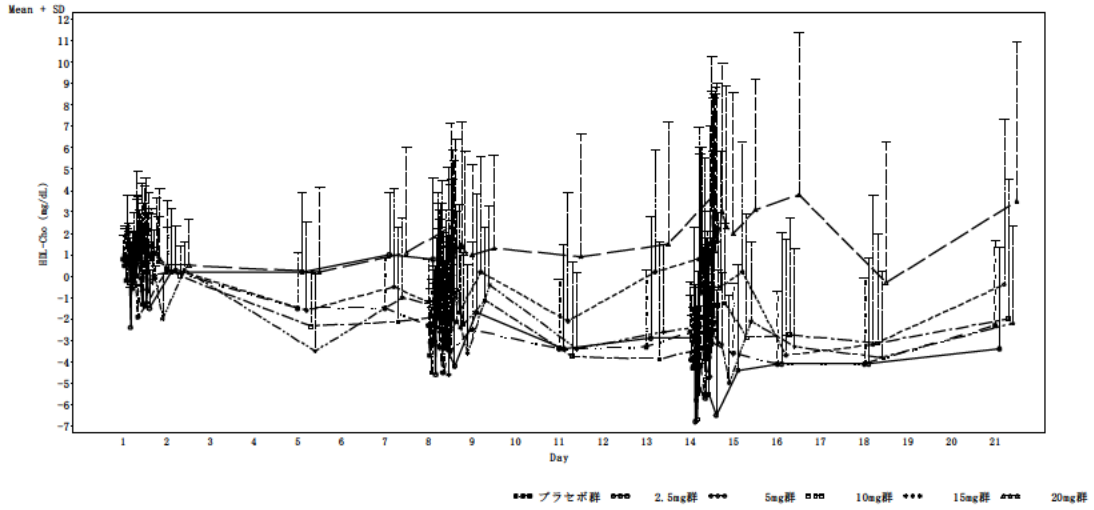
薬力学パラメータ		プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
AUEC	被験者数	10	10	10	9	10	10
(ng･h/mL)	平均値	9.824	291.195	338.828	319.195	456.004	407.824
1 日目	標準偏差	95.210	175.992	231.385	210.697	237.266	281.752
	平均値の 90%CI	-45.367 ~ 65.015	189.176 ~ 393.214	204.699 ~ 472.958	188.594 ~ 449.795	318.466 ~ 593.543	244.497 ~ 571.150
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
E_{max}	被験者数	10	10	10	9	10	10
(ng/mL)	平均値	4.722	22.369	25.942	34.967	39.711	32.398
1 日目	標準偏差	3.547	10.331	11.758	14.885	21.404	23.049
	平均値の 90%CI	2.666 ~ 6.778	16.381 ~ 28.357	19.126 ~ 32.758	25.740 ~ 44.193	27.303 ~ 52.119	19.037 ~ 45.759
E_{max}	被験者数	10	10	10	8	10	10
(ng/mL)	平均値	7.415	31.364	60.689	60.219	66.710	76.280
8 日目	標準偏差	10.941	10.977	17.728	32.973	23.443	23.703
	平均値の 90%CI	1.073 ~ 13.757	25.001 ~ 37.727	50.412 ~ 70.966	38.132 ~ 82.305	53.120 ~ 80.300	62.540 ~ 90.020
E_{max}	被験者数	10	10	10	8	10	10
(ng/mL)	平均値	7.542	26.317	56.024	59.270	69.995	73.552
14 日目	標準偏差	7.157	14.865	16.008	23.766	24.685	25.984
	平均値の 90%CI	3.393 ~ 11.691	17.700 ~ 34.934	46.745 ~ 65.303	43.351 ~ 75.189	55.685 ~ 84.305	58.490 ~ 88.614

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

血清中 LDL-コレステロール



血清中 HDL-コレステロール



血漿中 C4

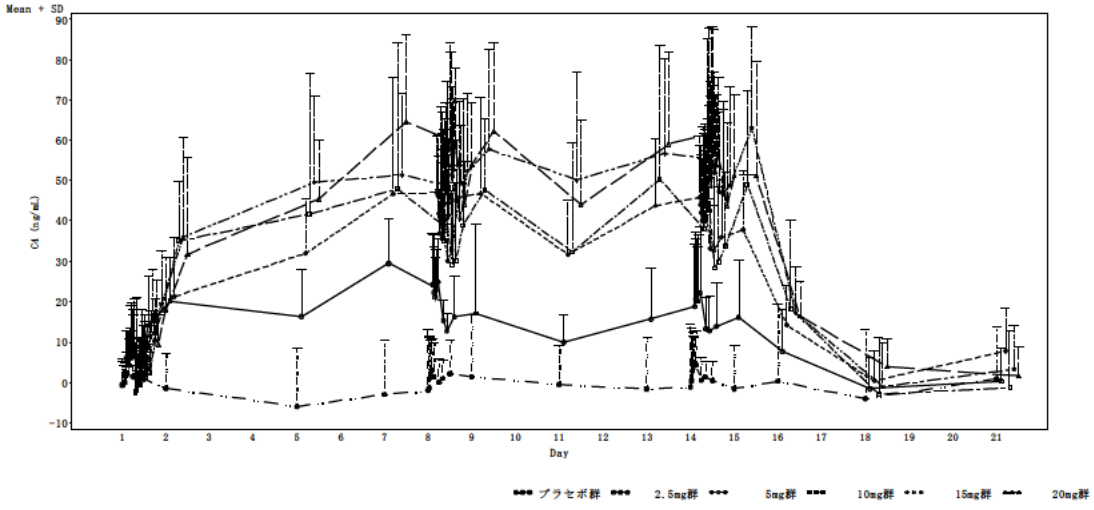


図 2.7.6.3-6　薬力学的パラメータの血清中／血漿中濃度推移

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

(5) 有効性

有効性に関しステップ 2 の PPS を対象として探索的な検討を行った。本治験では、治験薬投与開始後 72 時間以上排便が認められず、早急に症状の緩和が必要と判断される場合は、救済薬としてビサコジル坐剤（テレミンソフト®坐薬 10 mg）1 個の使用を認めることとしていたが、ステップ 2 のいずれの群においても治験薬の反復投与中に救済薬は使用されなかった。

1) 排便回数の推移

14 日間反復投与時（ステップ 2）の自発排便回数の推移を図 2.7.6.3-7 に示した。

ステップ 2 における 1 週目及び 2 週目の自発排便回数の変化量は、プラセボ反復群では 1.4±1.9 回/週（平均値±標準偏差、以下同様）、0.6±1.1 回/週、2.5 mg 反復群では 5.6±3.0 回/週、4.1±3.2 回/週、5 mg 反復群では 8.3±2.7 回/週、8.8±4.0 回/週、10 mg 反復群では 9.1±4.6 回/週、7.9±4.9 回/週、15 mg 反復群では 9.3±4.3 回/週、9.6±3.5 回/週、20 mg 反復群では 14.6±3.8 回/週、12.9±5.3 回/週であり、用量増加に従い自発排便回数の変化量の増加が認められた。いずれの投与群においても 1 週目と 2 週目の自発排便回数の変化量はほぼ同様であった。自発排便回数の変化量についてプラセボ反復群との群間差（平均値）の両側 95%信頼区間を検討した結果、1 週目及び 2 週目において、すべての実薬反復群で両側 95%信頼区間の下限値は 0 を上回った（表 2.7.6.3-11）。

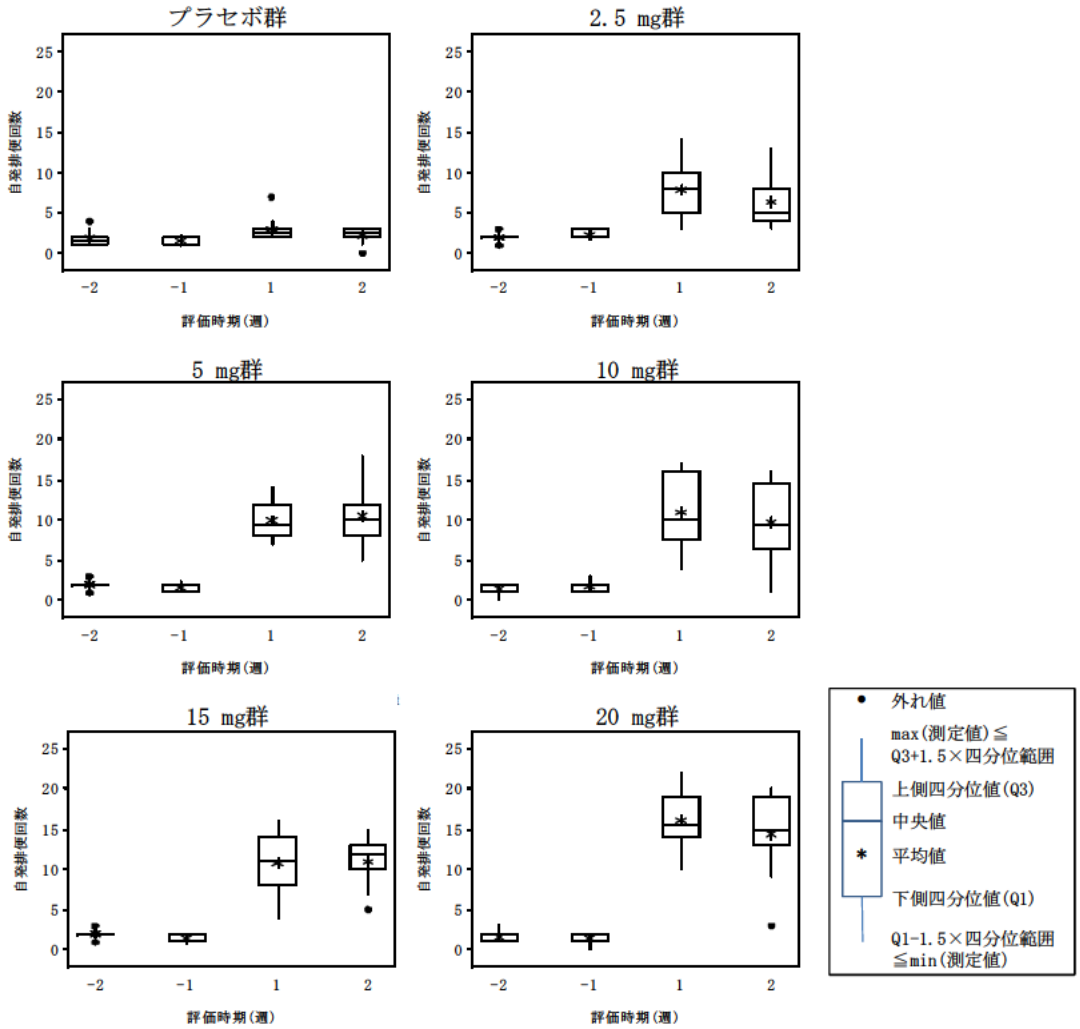


図 2.7.6.3-7　反復投与時の自発排便回数の推移（ステップ 2：PPS）

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）図 11.4.4.1-1

表 2.7.6.3-11　自発排便回数の変化量のプラセボ群との比較（ステップ 2：PPS）

		実薬群被験者数	プラセボ群被験者数	群間差平均値（回/週）	群間差標準偏差（回/週）	群間差の平均値の両側 95%信頼区間	
						下限	上限
2.5 mg	1 週目	10	10	4.2	2.5	1.8	6.6
	2 週目	10	10	3.5	2.4	1.2	5.8
5 mg	1 週目	10	10	6.9	2.3	4.7	9.1
	2 週目	10	10	8.2	2.9	5.5	10.9
10 mg	1 週目	8	10	7.7	3.4	4.3	11.1
	2 週目	8	10	7.3	3.3	3.9	10.6
15 mg	1 週目	9	10	7.9	3.3	4.8	11.1
	2 週目	9	10	9.0	2.6	6.5	11.4
20 mg	1 週目	10	10	13.2	3.0	10.4	16.0
	2 週目	10	10	12.3	3.9	8.7	15.9

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.2.1-3

ステップ 2 における 1 週目及び 2 週目の完全自発排便回数の変化量は、プラセボ反復群では 0.2±1.1 回/週、0.4±1.0 回/週、2.5 mg 反復群では 0.9±1.1 回/週、0.5±1.6 回/週、5 mg 反復群では 5.2±4.6 回/週、6.5±6.1 回/週、10 mg 反復群では 5.8±5.1 回/週、4.9±4.4 回/週、15 mg 反復群では 3.8±3.9 回/週、4.0±3.8 回/週、20 mg 反復群では 7.6±5.5 回/週、7.9±7.2 回/週であり、5 mg 反復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。いずれの投与群においても 1 週目と 2 週目の完全自発排便回数の変化量はほぼ同様であった。完全自発排便回数の変化量についてプラセボ反復群との群間差（平均値）の両側 95%信頼区間を検討した結果、1 週目及び 2 週目において、5 mg 反復群以上で両側 95%信頼区間の下限値は 0 を上回った（表 2.7.6.3-12）。

表 2.7.6.3-12　完全自発排便回数の変化量のプラセボ群との比較（ステップ 2：PPS）

		実薬群 被験者数	プラセボ群 被験者数	群間差 平均値 （回/週）	群間差 標準偏差 （回/週）	群間差の平均値の 両側 95%信頼区間	
						下限	上限
2.5 mg	1 週目	10	10	0.7	1.1	-0.4	1.8
	2 週目	10	10	0.1	1.3	-1.1	1.3
5 mg	1 週目	10	10	5.0	3.4	1.8	8.2
	2 週目	10	10	6.1	4.4	2.0	10.2
10 mg	1 週目	8	10	5.6	3.5	2.0	9.1
	2 週目	8	10	4.5	3.0	1.5	7.5
15 mg	1 週目	9	10	3.6	2.8	0.9	6.3
	2 週目	9	10	3.6	2.7	1.0	6.2
20 mg	1 週目	10	10	7.4	4.0	3.7	11.1
	2 週目	10	10	7.5	5.2	2.7	12.3

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.2.1-3

2）　初回排便までの時間

14 日間反復投与（ステップ 2）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を表 2.7.6.3-13 に示した。また、初回自発排便までの時間を図 2.7.6.3-8 に示した。

24 時間以内に自発排便のあった被験者数は、プラセボ反復群では 4/10 例（40.0%）、2.5 mg 反復群、5 mg 反復群及び 20 mg 反復群では 10/10 例（100.0%）、10 mg 反復群では 9/9 例（100.0%）、15 mg 反復群では 8/9 例（88.9%）であり、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認められた。プラセボ反復群では 70%の被験者に初回自発排便がみられるまでの時間は 1 日目投与から 30 時間を要したのに対し、いずれの実薬反復群においても 90%の被験者に初回自発排便がみられるまでの時間は 1 日目投与から 7 時間以内であり、プラセボ反復群に比し実薬反復群でより早く自発排便が認められた。

表 2.7.6.3-13　初回投与後時間別排便ありの症例数（ステップ 2：PPS）

項目	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
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)

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

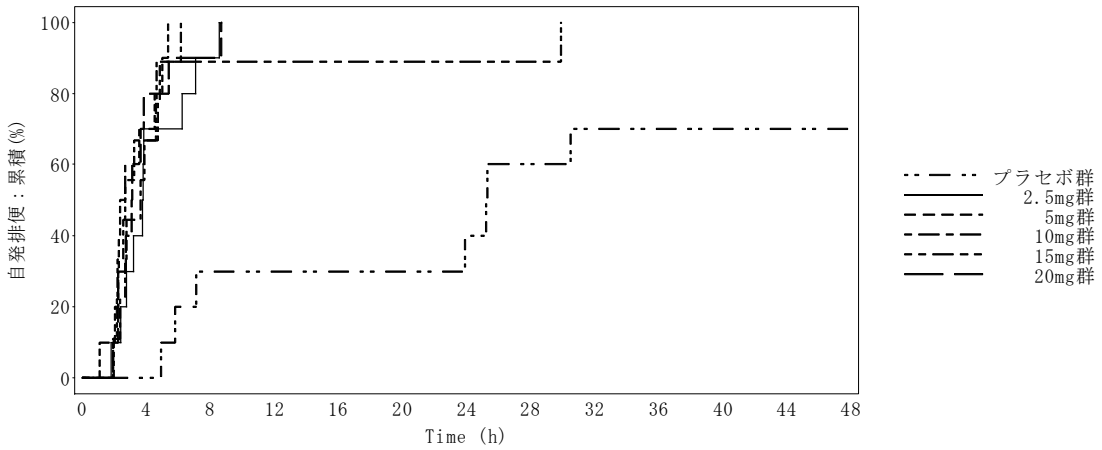


図 2.7.6.3-8　初回自発排便までの時間（ステップ 2：PPS）

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）図 11.4.4.1-4

3）　自他覚症状の推移

ステップ 2 の PPS を対象に、便硬度、完全排便感（残便感）、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-1 週目と 1 週目、2 週目のクロス表を表 2.7.6.3-14 に示した。

実薬反復群では便硬度スコアの上昇及び便秘の重症度の改善、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。

表 2.7.6.3-14　自他覚症状の推移（ステップ 2：PPS）

便硬度		1 週目							2 週目						
	-1 週目	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
プラセボ	1			1	1				1		1				
	2	2		2	1				1	1	1	1			
	3														
	4						1		1						
	5			1							1				
	6		1							1					
	7														
2.5 mg	1						1	1						1	1
	2				1	1	2						3		1
	3						1						1		
	4						1							1	
	5						1							1	
	6				1							1			
	7														
5 mg	1					1	1							2	
	2				1		2	1						4	
	3						2						1		1
	4						1							1	
	5														
	6						1							1	
	7														
10 mg	1			1			1			1				1	
	2					1	2					1	1		1
	3					2							1		
	4						1						1		
	5						1							1	
	6														
	7														
15 mg	1						2						1	1	
	2				1	1							1	1	
	3					2	2						1	3	
	4														
	5														
	6							1					1		
	7														
20 mg	1						2	1					1	2	
	2					1	2						1	2	
	3						3							2	1
	4														
	5														
	6														
	7														

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硬い便
3:表面にひび割れのあるソーセージ状の便
4:表面がなめらかでやわらかいソーセージ状の便、又は蛇のようなとぐろを巻く便
5:はっきりとしたしわのある柔らかい半分固形の（容易に排便できる）便
6:境界がほぐれて、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/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.4.4.3-1

表 2.7.6.3-14　自他覚症状の推移（ステップ 2：PPS）　（続き）

完全排便感		1 週目		2 週目	
	-1 週目	0	1	0	1
プラセボ	0	2		2	
	1		8		7
2.5 mg	0		1		1
	1	1	8	2	7
5 mg	0	1	3	1	3
	1	4	2	4	2
10 mg	0	1	2		2
	1	2	4	4	2
15 mg	0		1	1	
	1	3	5	2	6
20 mg	0	1	1	1	1
	1	4	3	5	2

0:残便感なし
1:残便感あり

腹痛		1 週目		2 週目	
	-1 週目	0	1	0	1
プラセボ	0	7	1	8	
	1	1	1		2
2.5 mg	0	4	5	5	4
	1	1			1
5 mg	0	4	4	4	4
	1	2		2	
10 mg	0	4	3	4	3
	1		1		1
15 mg	0	3	4	4	3
	1		2	1	1
20 mg	0	4	5	3	6
	1	1			1

0:なし
1:あり

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.4.4.3-2、表 11.4.4.3-7

いきみの程度		1 週目					2 週目				
	-1 週目	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
プラセボ	0										
	1		1	2	2				3	1	1
	2		1	1	1			2		1	
	3		1			1			1		
	4										
2.5 mg	0										
	1		1	1				1	1		
	2	1		1	3			1	4		
	3	1	2				1	2			
	4										
5 mg	0										
	1	1				1	1	1			
	2	2	2				2	1		1	
	3	2	1				2	1			
	4										
10 mg	0										
	1			1				1			
	2	2	3				1	2	1		
	3	1					1				
	4		1			1			1		1
15 mg	0										
	1										
	2	1	2	1	1		1	2	2		
	3	1	3				3	1			
	4										
20 mg	0	1					1				
	1	1	1				2				
	2	1					1				
	3	2			1		1	2			
	4	1			1		1		1		

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		1 週目					2 週目				
	-1 週目	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
プラセボ	0	1					1				
	1		3	2				2	2	1	
	2		3					1	2		
	3			1							1
	4										
2.5 mg	0	1					1				
	1		2	1				2	1		
	2			2					2		
	3		2	1	1			2	1	1	
	4										
5 mg	0	1					1				
	1		2				2				
	2	2	2	1	1		2	3		1	
	3		1				1				
	4										
10 mg	0										
	1	1	3				2	1	1		
	2	1		2			1	1		1	
	3	1					1				
	4										
15 mg	0										
	1	3		1			3		1		
	2	1	2	2				5			
	3										
	4										
20 mg	0										
	1	2						2			
	2	1	4	1	2		1	4	2	1	
	3										
	4										

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）

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.4.4.3-3、表 11.4.4.3-4

表 2.7.6.3-14　自他覚症状の推移（ステップ 2：PPS）　（続き）

腹部不快感		1 週目					2 週目				
	-1 週目	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
プラセボ	0	2					1		1		
	1		2	2				2	1	1	
	2		2	2				1	2		1
	3										
	4										
2.5 mg	0	1	1				1	1			
	1		1	2				2	1		
	2		3	2				3	1	1	
	3										
	4										
5 mg	0	1					1				
	1		2	1				2	1		
	2	2	1	2			2	2	1		
	3			1				1			
	4										
10 mg	0										
	1		2	1			1	1	1		
	2	1	1	2			2	1	1		
	3			1					1		
	4										
15 mg	0	1	1				1	1			
	1	1	1	1			1		2		
	2	1		2	1			4			
	3										
	4										
20 mg	0										
	1		3	1	1		1	1	3		
	2		1	2	1	1		1	3	1	
	3										
	4										

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		1 週目					2 週目				
	-1 週目	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
プラセボ	0		1	1				2			
	1										
	2			4	1				4	1	
	3			1	2			1		2	
	4										
2.5 mg	0				1				1		
	1		1				1				
	2		1	1				1	1		
	3		2	1	1			2	2		
	4	1	1					1		1	
5 mg	0										
	1										
	2	4	3				3	3		1	
	3	2	1				2	1			
	4										
10 mg	0										
	1	1		1			2				
	2	1	2				2		1		
	3	1		1			1			1	
	4	1					1				
15 mg	0										
	1	2					1	1			
	2	2	2				2	2			
	3	2	1				2	1			
	4										
20 mg	0										
	1										
	2	6	1				7				
	3			1	1				2		
	4		1				1				

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:重症（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）

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.4.4.3-5、表 11.4.4.3-6

(6)　安全性

1)　有害事象

消化管関連の有害事象は、以下の事象に読み替えられる有害事象を集計した。

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

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 単回投与（ステップ 1）

朝食抜き治験薬投与時の有害事象の要約を表 2.7.6.3-15 に、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.3-16 に示した。また、朝食前治験薬投与時の有害事象の要約を表 2.7.6.3-17 に、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.3-18 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。いずれも程度は軽度であり、すべての事象の軽快又は回復が確認された。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。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現は、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。いずれも軽度の事象であり、すべての事象の軽快又は回復が確認された。

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。消化管関連の有害事象の発現頻度に用量反応関係及び曝露反応関係は認められなかった。

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。いずれも程度は軽度であり、すべての事象の回復が確認された。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。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現は、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）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。いずれも軽度の事象であり、回復が確認された。

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。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。

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。これらの消化管関連の有害事象はすべて治験薬との因果関係が否定されず、事象の程度はいずれも軽度と判定された。消化管関連の有害事象の発現頻度に用量反応関係及び曝露反応関係は認められなかった。

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 2.7.6.3-15　有害事象の要約（ステップ 1：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
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	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

表 2.7.6.3-16　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（ステップ 1：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	否定できない	すべて	否定できない	すべて	否定できない	すべて	否定できない	すべて	否定できない	すべて	否定できない	すべて
すべての有害事象	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 ver.16.0 を用いた
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 12.2.2-1

表 2.7.6.3-17　有害事象の要約（ステップ 1：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
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	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

表 2.7.6.3-18　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（ステップ 1：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	否定できない	すべて	否定できない	すべて	否定できない	すべて	否定できない	すべて	否定できない	すべて	否定できない	すべて
すべての有害事象	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 ver.16.0 を用いた
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 12.2.2-2

② 反復投与（ステップ 2）

14 日間反復投与時の有害事象の要約を表 2.7.6.3-19 に、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.3-20 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。すべての事象の軽快又は回復が確認された。下痢の発現頻度は 20 mg 反復群で 80%と他の用量（0～44%）に比べ高かった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現は、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。すべての事象の軽快又は回復が確認された。

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。

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。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。

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。これらの消化管関連の有害事象は 20 mg 反復群で発現した下痢の 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。

表 2.7.6.3-19 有害事象の要約（ステップ 2）

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
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	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

表 2.7.6.3-20　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（ステップ 2）

	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	否定できない	すべて	否定できない	すべて	否定できない	すべて	否定できない	すべて	否定できない	すべて	否定できない	すべて
すべての有害事象	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 ver.16.0 を用いた
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 12.2.2-3

2） 臨床検査

① 単回投与（ステップ 1）

朝食抜き治験薬単回投与において器官別大分類で臨床検査に分類された有害事象は、2.5 mg 単回群の尿中血陽性及び尿中赤血球陽性 各 10.0%（1/10 例）、10 mg 単回群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 各 10.0%（1/10 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。臨床検査値の項目別の推移について、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。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。

朝食前治験薬単回投与において器官別大分類で臨床検査に分類された有害事象は、5 mg 単回群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 10.0%（1/10 例）の 1 件のみであり、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。臨床検査値の項目別の推移について、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。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 反復投与（ステップ 2）

器官別大分類で臨床検査に分類された有害事象は、2.5 mg 反復群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 10.0%（1/10 例）、5 mg 反復群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中尿酸増加 各 10.0%（1/10 例）、10 mg 反復群の血中トリグリセリド増加 11.1%（1/9 例）、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）、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）及び好酸球数増加 10.0%（1/10 例）、20 mg 反復群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び好酸球数増加 各 10.0%（1/10 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。臨床検査値の項目別の推移について、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。

3) バイタルサイン及び心電図

① 単回投与（ステップ1）

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、バイタルサイン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（治験実施医療機関での判定）推移の検討の結果、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 反復投与（ステップ2）

バイタルサインについて、大きな変動はみられなかった。心電図（治験実施医療機関での判定）推移の検討の結果、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。

2.7.6.3.3 結論

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

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

2.7.6.4　外国第 I 相試験（A3309-001）

〔添付資料 5.3.3.2-2（参考）〕

Albireo 社によりスウェーデンにて、慢性特発性便秘患者を対象とした A3309（本治験実施時のエロビキシバットの開発コード）の第 I 相試験が実施され、A3309 を反復投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学について検討が行われた。

2.7.6.4.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	慢性特発性便秘患者に A3309（　A※　）カプセルを 1 日 1 回反復投与して安全性、忍容性及び全身曝露を評価する後期第 I 相二重盲検無作為化プラセボ対照用量漸増試験
治験の目的	主要目的 慢性特発性便秘患者に A3309 を反復経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的 ・A3309 反復経口投与時の完全自発排便回数及び Bristol 便形状スコアの変化を調べる。 ・用量漸増反復経口投与時の結腸通過時間及び A3309 の全身アベイラビリティを調べる。 ・A3309 が HbA1c、トリグリセリド、血漿中脂質パラメータ、Fibroblast growth factor 19（FGF19）、Fibroblast growth factor 21（FGF21）及び C4 などの代謝パラメータに及ぼす影響を評価する。
治験の種類	プラセボ対照無作為化二重盲検単施設プロスペクティブ用量漸増試験
対象	【選択基準】以下の基準をすべて満たす患者 ①慢性特発性便秘歴が 12 ヵ月以上（慢性特発性便秘は、1 週間当たりの排便が 3 回未満で典型的な便秘症状がある場合と定義） ②無作為化前 14 日間の完全自発排便が 5 回以下 ③年齢が 50 歳を超える場合は、無作為化の 5 年以内に実施されたバリウム注腸造影検査又は大腸内視鏡検査で正常 ④20～75 歳の男女 ⑤体重が 50～120 kg ⑥試験に関連した手順を実施する前に文書による同意を取得。患者は、説明同意文書を読んで理解し、本試験の要件を十分に理解し、すべての試験来院・評価に応じる意思がなければならない。 ⑦女性患者の場合、外科的不妊又は閉経後で少なくとも 2 年経過していなければならない。 【除外基準】初回スクリーニングの時点で、以下のいずれかの基準に該当する患者は除外 ①治験責任医師が、試験の参加にリスクがある又は禁忌と判断した、又は試験の目的、実施、評価に影響があると考えられる何らかの疾患など（臨床検査所見及び既往歴又は試験前評価の所見も含む）がある。 ②消化管の偽性閉塞の徴候又は機械的閉塞の既往歴 ③小腸、大腸の器質的疾患を有する（過形成の肉眼的所見を示す 10 mm 未満の単一ポリープ、及び/又は 10 未満の通常サイズの大腸憩室は除く）。 ④主症状として重度の腹痛・肛門痛を伴う便秘傾向の IBS ⑤薬剤性便秘 ⑥摘便が必要 ⑦排便のために頻繁（週 1 回を超える）に水道水浣腸が必要 ⑧腸管脱出／直腸脱 ⑨便排泄障害／骨盤協調不全の徴候 ⑩単純な虫垂切除術を除く小腸、大腸の外科手術歴 ⑪胆道系の外科的又は内視鏡的処置歴（具体的には、胆嚢摘出術及び乳頭切開術） ⑫初回スクリーニング前 30 日以内又は治験薬の 5 半減期以内（いずれか長い方）に何らかの介入試験に参加 ⑬血漿中脂質及び/又は胆汁酸に影響を及ぼすことが知られている薬剤を使用

※新医薬品の承認審査情報公表時に置き換えた。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	⑭HIV 血清検査陽性（スクリーニング時に検査を実施） ⑮HBs 抗原又は HCV 血清検査陽性（スクリーニング時に検査を実施） ⑯臨床的に重要な急性又は慢性の活動性の感染症、又はベースラインの前 4 週間以内に入院若しくは非経口感染症治療薬を要したか、スクリーニング前 2 週間以内に経口感染症治療薬の投与を受けた重大な感染症のエピソードを有する。 ⑰コントロール不良又は NYHAIII 度又は IV 度のうっ血性心疾患の既往歴又は現病歴 ⑱がんの既往歴（適切に治療された皮膚の基底細胞がん、子宮頸部異形成、皮膚又は子宮頸部の上皮内がんを除く） ⑲AST、ALT 又は ALP が＞2.5×upper limits of normal（ULN）、又は総ビリルビンが＞1.5×ULN ⑳血液学的検査において臨床的に重要な異常値 ㉑試験期間中に重要な手術が予定されている（フォローアップ期間も含む）。 ㉒アルコール又は薬物を乱用している、又は過去 6 ヵ月以内に乱用していた。 ㉓患者が指示に従うことが困難、又は試験を完了することを妨げると治験責任医師が判断した疾患又は状態を有している。
被験者数	【計画時】無作為化症例数：30 例（組入れ症例数：約 40 例） 患者を 5：1 の比で A3309（5 用量のうち 1 用量）又はプラセボに無作為に割り付ける。 グループ 1（ 0.1 mg 群）：1 カプセル（0.1 mg A3309）又はプラセボ グループ 2（ 0.3 mg 群）：3 カプセル（0.1 mg A3309）又はプラセボ グループ 3（ 1.0 mg 群）：1 カプセル（1.0 mg A3309）又はプラセボ グループ 4（ 3.0 mg 群）：3 カプセル（1.0 mg A3309）又はプラセボ グループ 5（10.0 mg 群）：2 カプセル（5.0 mg A3309）又はプラセボ
使用薬剤	【被験薬】 ・A3309 0.1、1 又は 5 mg を含有するカプセル製剤 【対照薬】 ・A3309 を除き被験薬と同一組成の、有効成分を含有しないカプセル製剤
投与量・投与方法	1 日 1 回、14 日間、朝食 15 分前にグラス半分の水と共に経口投与する。
治験スケジュール	同意取得後スクリーニング期に移行し、初回来院時に大部分のスクリーニング評価を実施する。スクリーニング前 3 ヵ月以内に S 状結腸内視鏡検査を受けていない場合、無作為化の 21 日以上前までに検査を行う。スクリーニング前 6 ヵ月以内に結腸通過時間評価を受けていない場合、無作為化前 14 日以内に評価を行う。 無作為化前の 14 日間、患者は排便、便硬度及び胃腸症状（排便時のいきみ、腹部膨満感及び不快感）を記録する。 患者は治験薬投与 1 日目及び投与 14 日目（最終投与日）の投与前に来院し評価を行う。また、最終投与の 30 日後にも来院し追跡調査を実施する。投与 8 日目及び投与終了の 1 週間後には電話調査を行う。 各用量段階後に内部審査を実施し、用量を増量するか、減量するか、試験を中止するかを判断する。判断基準は治験実施計画書で規定する。
評価項目	(1)安全性に関する評価項目 有害事象、重篤な有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、併用薬及び併用療法 (2)有効性及び薬力学に関する評価項目 患者日誌（完全自発排便回数、初回排便までの時間、排便時のいきみ・便硬度、腹部膨満感・不快感、全般改善度、便秘の重症度、救済薬の使用状況）、バイオマーカー（C4、FGF19、FGF21、血漿中脂質）及び X 線を利用した結腸通過時間検査 (3)薬物動態に関する評価項目 血漿中 A3309 濃度、代謝物プロファイル
主な解析方法	要約統計量とグラフを使って各投与群のデータを要約する。患者プロファイルを提示する。有害事象の要約統計量と要約を使って安全性データを要約する。 血漿中の A3309 が検出可能な場合、標準的な方法で薬物動態を評価する。
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	[redacted] Sweden
治験期間	2008 年 9 月 17 日（最初の被験者の組入れ日）～2009 年 6 月 29 日（最後の被験者の完了日）

2.7.6.4.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

30 例の患者が、試験デザイン通りに 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。

(2)　被験者背景

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。組入れ時に 19 例（63%）が併用薬を使用していた。28 例（93%）に何らかの病歴又は手術歴があり、うち 25 例は本治験中にもそれらが現病歴としてあった。

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。

治験実施計画書からの重大な逸脱は、10 mg を 1 日 2 回 9 日間服薬した No 53 の患者 1 例であった。

(3)　有効性

本治験に有効性の評価項目への影響を証明するだけの検出力はなく、治療効果に関する明確な結論を導き出すことはできなかった。しかし幾つかの重要な項目において A3309 の治療効果が示され、観察された徴候のほとんどは、1 日 1 回 10 mg の最高用量群で認められた。

1)　完全自発排便及び自発排便

各投与群のスクリーニング期及び投与期における完全自発排便回数・自発排便回数及び治験薬の服薬開始から初回完全自発排便・初回自発排便までの時間を表 2.7.6.4-2 に示した。

10 mg 群（ITT）における 1 週間当たりの完全自発排便回数は、スクリーニング期（2 週間）では 1.10±0.96 回（平均値±標準偏差、以下同様）であるのに対し、投与期（2 週間）では 1.80±1.68 回であった。10 mg より低い用量群及びプラセボ群でもわずかな増加が認められた。

10 mg 群（ITT）における 1 週間当たりの自発排便回数は、スクリーニング期（2 週間）では 5.00±3.34 回であるのに対し、投与期（2 週間）では 8.10±6.00 回であった。自発排便でも 10 mg より低い用量群及びプラセボ群でわずかな増加が認められた。

完全自発排便回数及び自発排便回数とも、投与後 1 週目の値の方がやや高い傾向であった。

治験薬の服薬開始から初回の完全自発排便までの時間は、プラセボ群で 254.5±258.6 時間、10 mg 群（ITT）で 120.6±124.6 時間であった。初回の自発排便までの時間は、プラセボ群で 45.3±34.6 時間、10 mg 群（ITT）で 17.8±16.9 時間であった。

表 2.7.6.4-2　スクリーニング期及び投与期における完全自発排便回数・自発排便回数及び初回完全自発排便・初回自発排便までの時間

	プラセボ	A3309						
		0.1 mg	0.3 mg	1 mg	3 mg	10 mg（ITT）	10 mg（PPS）	20 mg*
	（N=5）	（N=5）	（N=5）	（N=5）	（N=5）	（N=5）	（N=4）	（N=1）
完全自発排便回数/週（回）								
スクリーニング期（1w）	0.800 （0.837）	0.600 （0.548）	1.000 （1.414）	0.600 （0.548）	1.20 （0.84）	1.20 （1.79）	1.000 （2.000）	2.00
スクリーニング期（2w）	1.000 （1.414）	0.400 （0.548）	1.80 （1.92）	1.000 （1.225）	0.600 （0.894）	1.000 （0.707）	1.000 （0.816）	1.000
スクリーニング期（1+2w）	0.900 （1.084）	0.500 （0.500）	1.40 （1.08）	0.800 （0.570）	0.900 （0.822）	1.10 （0.96）	1.000 （1.080）	1.50
投与期（1w）	1.60 （1.52）	1.20 （1.30）	1.60 （1.34）	1.20 （0.84）	1.000 （1.414）	2.20 （1.92）	1.50 （1.29）	5.00
投与期（2w）	1.60 （1.52）	1.40 （1.95）	2.60 （1.67）	1.40 （0.89）	0.600 （0.894）	1.40 （1.67）	0.750 （0.957）	4.00
投与期（1+2w）	1.60 （1.47）	1.30 （1.25）	2.10 （1.39）	1.30 （0.84）	0.800 （0.837）	1.80 （1.68）	1.13 （0.85）	4.50
自発排便回数/週（回）								
スクリーニング期（1w）	3.60 （2.07）	2.40 （0.89）	5.60 （2.88）	2.20 （0.84）	3.00 （1.00）	5.20 （4.44）	5.50 （5.07）	4.00
スクリーニング期（2w）	5.20 （2.17）	3.20 （1.10）	5.60 （3.51）	3.80 （2.59）	2.40 （1.14）	4.80 （3.11）	4.00 （2.94）	8.00
スクリーニング期（1+2w）	4.40 （1.95）	2.80 （0.84）	5.60 （3.19）	3.00 （1.62）	2.70 （1.04）	5.00 （3.34）	4.75 （3.80）	6.00
投与期（1w）	5.20 （1.48）	3.80 （2.39）	6.40 （2.07）	4.80 （2.77）	4.00 （1.87）	9.60 （8.73）	9.25 （10.05）	11.0
投与期（2w）	6.40 （4.04）	3.80 （2.59）	5.80 （3.35）	4.00 （1.41）	3.60 （1.14）	6.60 （3.85）	5.50 （3.42）	11.0
投与期（1+2w）	5.80 （2.41）	3.80 （1.10）	6.10 （2.63）	4.40 （2.01）	3.80 （1.15）	8.10 （6.00）	7.38 （6.68）	11.0
治験薬の服薬開始から初回排便までの時間（時間）								
完全自発排便	254.5 （258.6）	271.1 （284.5）	168.7 （280.1）	190.4 （264.4）	278.5 （274.8）	120.6 （124.6）	132.9 （140.4）	71.3
自発排便	45.3 （34.6）	58.3 （35.4）	15.6 （12.0）	23.0 （30.1）	29.6 （39.7）	17.8 （16.9）	10.2 （2.1）	47.8

平均値（標準偏差）
* 20 mg 群：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。
Source：A3309-001 Clinical Study Report (5.3.3.2-2) Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.5

2）　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度

Bristol 便形状スケールを用い、1（最も硬い）から 7（完全な液状）までの 7 カテゴリで評価した。10 mg 群（ITT）では、スクリーニング期（2 週間）で 3.08±0.38（平均値±標準偏差、以下同様）、投与期（2 週間）で 3.82±1.29 と、わずかに好ましい方向に改善した。プラセボ群では、差は認められなかった。10 mg より低用量の群でも、便硬度スコアが上昇する傾向が認められた。

3） 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（No. 15、31、36 及び 53）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。

(4) 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。

(5) 薬力学

1） 脂質パラメータ

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、$p = 0.0002$、$p = 0.0432$）。なお、薬力学的パラメータとして設定した FGF21 は、その分析方法が堅固でないことが試験中に明らかとなったため、データは無効とした。

2） C4

胆汁酸合成のバイオマーカーである 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。

(6) 安全性

治験薬服薬開始後に発現した有害事象の一覧を表 2.7.6.4-3 に、治験薬との因果関係が「Probable」、「Possible」と評価された有害事象の一覧を表 2.7.6.4-4 に示した。治験薬との因果関係は、「Probable」、「Possible」、「Unlikely」、「Unrelated」の 4 段階で評価された。

有害事象は、プラセボ群 4/5 例（80%）、0.1 mg 群 4/5 例（80%）、0.3 mg 群 4/5 例（80%）、1 mg 群 2/5 例（40%）、3 mg 群 4/5 例（80%）及び 10 mg 群 2/4 例（50%）に認められ、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。20 mg 服薬患者では、1 事象（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なかった。

死亡、重篤な有害事象、治験の中止に至る有害事象は認められなかった。

有害事象の大部分は軽度であり、0.1 mg 群の四肢痛、0.3 mg 群の腹痛、消化不良、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。重度の有害事象の報告はなかった。

治験薬との因果関係が「Probable」、「Possible」と評価された有害事象は、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。

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、心電図及び臨床検査において、A3309 の影響を示す所見は認められなかった。

表 2.7.6.4-3　有害事象

	プラセボ		A3309											
			0.1 mg		0.3 mg		1 mg		3 mg		10 mg		20 mg[1)]	
	(N=5)		(N=5)		(N=5)		(N=5)		(N=5)		(N=4)		(N=1)	
SOC PT	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 2.7.6.4-4　治験薬との因果関係が「Probable」又は「Possible」と評価された有害事象

	プラセボ		A3309											
			0.1 mg		0.3 mg		1 mg		3 mg		10 mg		20 mg[1)]	
	(N=5)		(N=5)		(N=5)		(N=5)		(N=5)		(N=4)		(N=1)	
SOC PT	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 (Probable、Possible)	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 段階で評価された。
Source：A3309-001 Clinical Study Report (5.3.3.2-2) Table 14.3.1.4

2.7.6.4.3　結論

本治験で用いた用量に関して得られた結論は、以下の通りである。

- A3309 は、今回用いた用量範囲では安全で許容可能であり、重篤な有害事象や投与の中止はみられなかった。
- C4、FGF19、総コレステロール及び LDL-コレステロールの変化、並びに結腸通過時間の変化において、生物学的効果の明確な徴候が認められた。
- 排便回数、便硬度などの臨床的有効性パラメータにおいて、望ましい傾向及び徴候が認められた。
- 全身曝露はみられないか又は非常に低く、最高用量群である 10 mg 群における血漿中 A3309 濃度はピコモルオーダーであった。投与後 4 時間以内に C_{max} に達し、投与 24 時間後に蓄積の徴候は認められなかった。

本治験結果は、慢性特発性便秘患者を対象に A3309 の更なる評価を行うに値することを示した。安全性及び忍容性は好ましいプロファイルを示し、有効性の徴候が用量に依存して認められたことから、A3309 の治療域についてはまだ十分な検討が行われていない可能性があり、10 mg より高い用量も評価する必要がある。また、脂質パラメータや慢性特発性便秘の自覚症状に対する効果を十分に調べるには、より長期間に渡って A3309 を評価することも有用と考えられる。

2.7.6.5　外国薬物相互作用試験（000132）

〔添付資料 5.3.3.4-1（評価）〕

[redacted] 社により米国にて、健康な男女被験者を対象としたエロビキシバットの第 I 相試験が実施され、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-糖蛋白質（以下、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。なお、EA ファーマ株式会社は、ミダゾラムとの薬物相互作用に関して、本試験のデータを用いた C_{max} 及び AUC_{0-t} の「代謝物/未変化体」比の追加解析を実施した。本項にはその結果も含め記載した。

2.7.6.5.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	エロビキシバットと CYP3A4 基質ミダゾラム及び P-gp 基質ダビガトランエテキシラートとの相互作用を検討する fixed sequence 試験
治験の目的	主要目的 エロビキシバットと CYP 3A4 基質ミダゾラム及び P-gp 基質ダビガトランエテキシラートとの薬物相互作用を評価する。 副次目的 エロビキシバットの単回及び反復投与後の薬物動態を評価する。
治験の種類	非盲検 fixed sequence 試験
対象	【選択基準】以下の基準をすべて満たす者 ①同意書への署名 ②健康な 18～45 歳の男女 ③BMI が 18.5～29.9 kg/m^2 ④HIV-1、HIV-2、HBs 抗原、抗 HCV 抗体の血清検査が陰性 ⑤病歴、身体所見、12 誘導心電図、血圧、血液・尿検査の観点から健康 ⑥スクリーニング時及び Day -1 において妊娠検査陰性 ⑦フォローアップまでの試験期間、禁欲で無い場合、適切な方法での避妊（コンドーム・殺精子剤ゲル、ペッサリー・殺精子剤ゲル、子宮内避妊用具、避妊手術、精管切除術、経口避妊ピル、デポ剤ホルモン不妊療法を含む）に合意 ⑧スクリーニング時及び Day -1 において尿薬物検査、呼気アルコール検査で陰性 ⑨非喫煙者、ライトスモーカー（週当たり平均 7 本未満）、又は長期間のヘビースモーカー（1 日 1 箱 10 年を超える）ではなく、試験開始の 6 ヵ月以前に喫煙をやめたか、ライトスモーカーとなった。 【除外基準】以下のいずれかの基準に該当する者は除外 ①臨床的に重要な腎、肝、胃腸、心血管、筋骨格系、婦人科系、精神系、免疫学的、内分泌系、代謝系疾患の現病歴、既往歴 ②適切に処置されている皮膚の基底細胞癌、扁平上皮癌を除いた、5 年以内の悪性腫瘍の病歴 ③妊娠中又は授乳中の女性 ④重度のアレルギー又はアナフィラキシー反応の現病歴、既往歴 ⑤エロビキシバット、ミダゾラム又はダビガトランエテキシラート製剤が含有する成分に過敏性の者 ⑥スクリーニング時又は Day-1 の病歴、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、生化学検査、血液学的検査、尿検査において、治験責任医師が本治験への参加にリスクが伴う又はデータの解釈が困難となると判断する臨床的に意味のある異常所見 ⑦処方薬、OTC 薬又は生薬を、ミダゾラムとダビガトランエテキシラートの初回投与前の 2 週間又はその薬剤の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内に服薬（パラセタモール、クロモグリケイトの規定通りの服薬は除く）

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	⑧ミダゾラムとダビガトランエテキシラートの初回投与前の 1 週間以内に、グレープフルーツ又はセビリアオレンジを含む製品を摂取 ⑨スクリーニング前 12 週間以内又は更に長い場合でも治験責任医師が本治験の結果に影響を及ぼす可能性があると判断する場合はその期間内に治験薬を服薬 ⑩最初の服薬前 12 週間以内に 500 mL 以上の献血又は出血 ⑪出血のリスクが増大している、血液凝固に影響を与える薬剤を使用、スクリーニング前 2 週間以内に手術を実施、又は本治験終了後 2 週間以内に手術が予定されている。 ⑫アルコール又は薬物の 2 年以内の乱用歴、現病歴。男性は 1 日 3 ユニット、女性は 1 日 2 ユニットを超える飲酒は不適格（アルコール 1 ユニット：ビール 12 オンス/355 mL、ワイン 5 オンス/150 mL、蒸留酒 1.5 オンス/4） ⑬本治験の参加歴 ⑭適切な理解又は協力を妨げる、精神的不適格性又は言語障壁 ⑮その他の理由で、治験責任医師が治験参加不適当と判断
被験者数	【計画時】25 例（50%～65%女性） 【設定根拠】 エロビキシバット曝露あり、なしの場合の幾何平均比を 1.00、ミダゾラム曝露及びダビガトラン曝露における被験者内変動（CV%）を最も悪いケース（ミダゾラム曝露（AUC_t及びC_{max}）を 25%、ダビガトラン曝露（AUC_t及びC_{max}）を 61%）と仮定すると、23 例の評価可能な被験者において、ミダゾラムのAUC_t及びC_{max}の幾何平均比の 90%信頼区間が 0.80-1.25 内に、ダビガトランのAUC_t及びC_{max}の幾何平均比の 90%信頼区間が 0.40-2.50 内にあれば、90%の検出力が得られる。
使用薬剤	【被相互作用薬】エロビキシバット（5 mg 錠） 【相互作用薬】 ・ミダゾラム「ミダゾラム塩酸塩（oral syrup, Roxane Laboratories, Inc.）」：2 mg/mL シロップ（1 mL 当たりミダゾラムとして 2 mg を含む） ・ダビガトランエテキシラート「ダビガトランエテキシラート（PRADAXA, Boehringer Inbelheim Pharmaceutical, Inc.）」：150 mg カプセル（1 カプセル当たりメシル酸ダビガトランエテキシラートを 172.95 mg（ダビガトランエテキシラートとして 150 mg）を含む）
投与量・投与方法	・エロビキシバット：10 mg/回/日×5 回 経口投与（Day 5～9） ・ミダゾラム：2 mg/回/日×3 回 経口投与（Day 1、Day 5、Day 9） ・ダビガトランエテキシラート：150 mg/回/日×2 回 経口投与（Day 1、Day 5） いずれも朝の空腹時に投与した。エロビキシバットとミダゾラム、ダビガトランエテキシラートとの併用時は、エロビキシバットはミダゾラム、ダビガトランエテキシラートの 1 時間前に投与した。Day 6～8 は食事の 30 分前にエロビキシバットを投与した。
治験スケジュール	「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.5-1 に示した。
評価項目	(1)薬物動態 1)主要評価項目 ・ミダゾラムの単独投与時とエロビキシバットとの併用時（単回及び反復投与）のミダゾラムのAUC_t、C_{max}の比（併用時/単独投与時） ・ダビガトランエテキシラートの単独投与時とエロビキシバットとの併用時（単回）のダビガトランのAUC_t、C_{max}の比（併用時/単独投与時） 2)副次評価項目 ・エロビキシバットの AUC、%Extrap AUC、t_{max}、CL/F、V_z/F、$t_{1/2}$ (2)安全性 有害事象、臨床検査（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）、バイタルサイン、心電図、身体所見

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
主な解析方法	【主要評価項目】 ・解析対象集団：　PPS ・各薬物動態パラメータは non-compartment 解析（NCA）法で算出した。 ・ミダゾラム 対数変換した主要評価項目を、period を固定効果、被験者を混合効果とした線形混合効果モデルにより解析した。Day 1-2 の単独投与時の PK パラメータを基準とし、Day 5-6（エロビキシバット単回投与時との併用）、Day 9-10（エロビキシバット 5 日間反復投与時の併用）、それぞれの最小二乗平均値の差及びその 90%信頼区間をモデルを用いて算出した。得られた値を逆対数変換し、もとの単位の幾何平均値の比とその 90%信頼区間を表示した。幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の間にあるとき、薬物相互作用はないと判断することとした。 ・ダビガトランエテキシラート 対数変換した主要評価項目を、period を固定効果、被験者を混合効果とした線形混合効果モデルにより解析した。Day 1-2 の単独投与時の PK パラメータを基準とし、Day 5-6（エロビキシバット単回投与時との併用）の最小二乗平均値の差及びその 90%信頼区間をモデルを用いて算出した。得られた値を逆対数変換し、もとの単位の幾何平均値の比とその 90%信頼区間を表示した。幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.40～2.50 の間にあるとき、薬物相互作用はないと判断することとした。より広い信頼区間幅は血漿中ダビガトラン濃度のバラツキが非常に大きいことを根拠として設定された。
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	[redacted] U.S.A.
治験期間	2014 年 2 月 20 日（最初の被験者の初回 Visit）～2014 年 4 月 15 日（最後の被験者の最終 Visit）

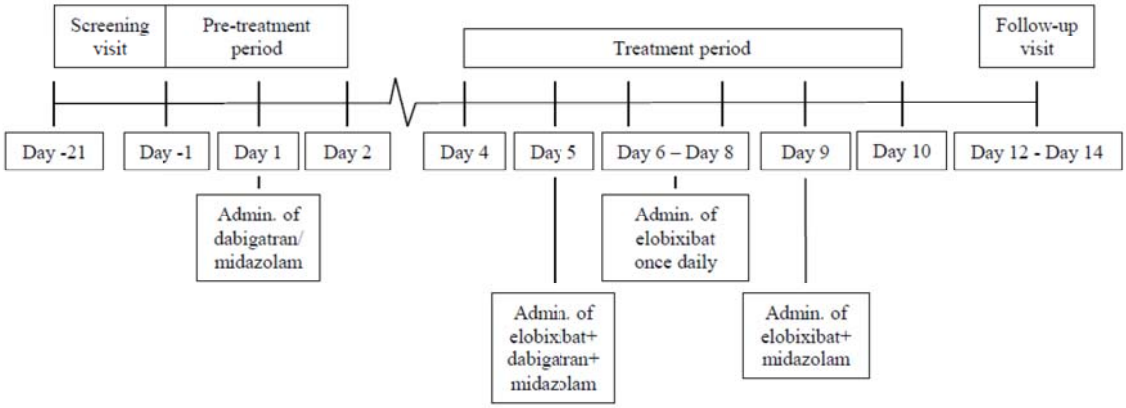


図 2.7.6.5-1　治験スケジュールの概要

Source：000132 Clinical Trial Report (5.3.3.4-1) Figure 5-1

2.7.6.5.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

65 例がスクリーニングされ、25 例（男性：11 例、女性：14 例）が組み入れられた。全例に投薬が行われ、本治験を完了した。重大な治験実施計画書からの逸脱は認められず、全例が FAS、PPS 及び安全性解析対象集団に組み入れられた。

(2) 被験者背景

FAS、PPS 及び安全性解析対象集団に組み入れられた 25 例の被験者背景を表 2.7.6.5-2 に示した。年齢は 31.2±7.6 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、身長は 1.68±0.1 m、体重は 72.7±14.2 kg、BMI は 25.6±3.6 kg/m^2 であった。

全例が、治験実施計画書通り薬剤を服薬した。

表 2.7.6.5-2 被験者背景

性別：例数（%）	男性：11（44.0）、女性：14（56.0）		
	平均値（標準偏差）	中央値	最小値：最大値
年齢（歳）	31.2（7.6）	30.0	19.0：44.0
身長（m）	1.68（0.1）	1.65	1.47：1.88
体重（kg）	72.7（14.2）	75.3	47.0：89.7
BMI（kg/m^2）	25.6（3.6）	26.2	18.6：29.9

Source：000132 Clinical Trial Report (5.3.3.4-1) Table 7-1

(3) 薬物動態

1) ミダゾラム

全被験者で得られたすべてのミダゾラム濃度の値が、PK パラメータの算出に用いられた。ミダゾラムの Day 1（単独投与）、Day 5（エロビキシバット単回投与時との併用）、Day 9（エロビキシバット反復投与時との併用）における AUC_t 及び C_{max} を表 2.7.6.5-3 に、血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-2 に示した。ミダゾラムの血漿中濃度は、いずれの投与日においても投与後約 30～60 分で最大濃度に達し、その後減少した。Day 1、Day 5 及び Day 9 における C_{max} は、それぞれ 10.6±3.5 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、11.5±3.6 ng/mL、10.0±3.6 ng/mL と、3 回ともほぼ同様の値を示した。一方、AUC_t は、Day 1 が 28.95±7.8 ng·h/mL、Day 5 が 31.66±9.4 ng·h/mL であるのに比し、Day 9 は 22.77±7.0 ng·h/mL とやや低い値を示した。

表 2.7.6.5-3 ミダゾラムの PK パラメータ（PPS）

	Day 1 （N=25）	Day 5 （N=25）	Day 9 （N=25）	Ratio Day 5 / Day 1 （N=25）	Ratio Day 9 / Day 1 （N=25）
AUC_t（ng·h/mL）					
n	25	25	25	25	25
平均値（標準偏差）	29.0 (7.8)	31.7 (9.4)	22.8 (7.0)	1.10 (0.2)	0.79 (0.1)
中央値	27.8	30.4	21.5	1.12	0.79
幾何平均値(CV%)	27.9 (26.8)	30.2 (29.6)	21.7 (30.8)	1.08 (18.5)	0.78 (18.5)
最小値;最大値	12.7; 46.4	11.2; 51.3	8.10; 42.3	0.69; 1.44	0.55; 1.10
C_{max}（ng/mL）					
n	25	25	25	25	25
平均値（標準偏差）	10.6 (3.5)	11.5 (3.6)	10.0 (3.6)	1.11 (0.2)	0.96 (0.2)
中央値	10.6	11.2	9.40	1.13	0.95
幾何平均値(CV%)	10.1 (33.0)	11.0 (31.5)	9.43 (35.7)	1.09 (19.1)	0.94 (22.3)
最小値;最大値	4.39; 19.6	4.56; 22.2	3.51; 20.6	0.65; 1.52	0.47; 1.34

Source：000132 Clinical Trial Report (5.3.3.4-1) Table 9-2

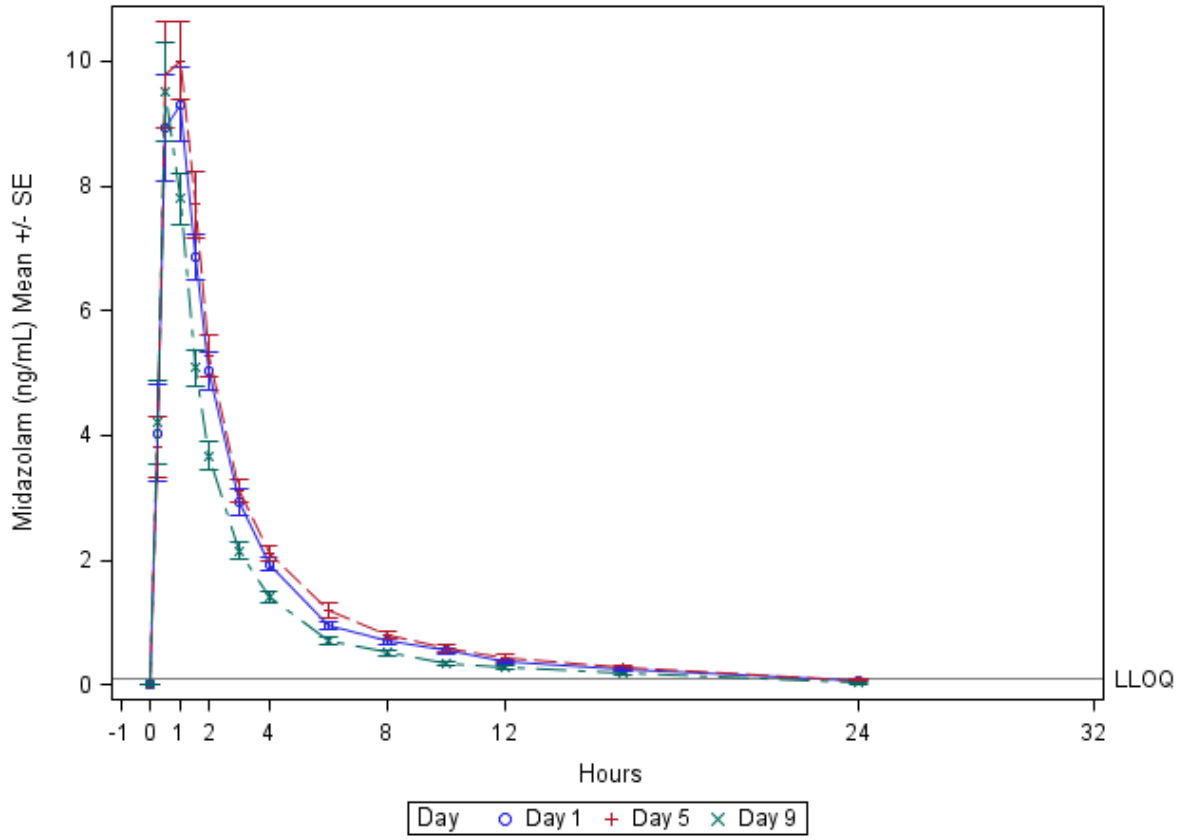


図 2.7.6.5-2　ミダゾラムの血漿中濃度推移

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

Day 5 におけるミダゾラムの AUC_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_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_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_t 比の 90%信頼区間は、いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった（表 2.7.6.5-4）。

表 2.7.6.5-4　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_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_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

以上、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-t} の Day 5 又は Day 9 と Day 1 との比（Day 5 又は Day 9/Day 1）の 90%信頼区間は、Day 5 及び Day 9 の C_{max} 並びに Day 5 の AUC_{0-t} において、あらかじめ設定した基準である 0.80～1.25 の範囲内であったが、Day 9 の AUC_{0-t} の 90%信頼区間は 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る。このため、C_{max} 及び AUC_{0-t} の「代謝物/未変化体」比について、追加解析を行った結果を表 2.7.6.5-5 に示した。

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 又は Day9/Day1）は、C_{max} が 0.8333（Day 5）、0.9706（Day 9）、AUC_{0-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。

表 2.7.6.5-5　[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
The ratio (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)総括報告書補遺　表 1

2)　ダビガトラン

全被験者で得られたすべてのダビガトラン濃度の値が、PK パラメータの算出に用いられた。ダビガトランの Day 1（単独投与）、Day 5（エロビキシバット単回投与時との併用）における AUC_t 及び C_{max} を表 2.7.6.5-6 に、血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-3 に示した。ダビガトランの血漿中濃度は、いずれの投与日においても投与後約 2～3 時間で最大濃度に達し、その後減少した。Day 1 及び Day 5 における AUC_t は、それぞれ 1,482±693 ng·h/mL、1,652±621 ng·h/mL、C_{max} は、それぞれ 206±106 ng/mL、217±84 ng/mL でありほぼ同様の値を示した。

表 2.7.6.5-6　ダビガトランの PK パラメータ（PPS）

	Day 1 （N=25）	Day 5 （N=25）	Day 5 / Day 1 の比 （N=25）
AUC_t（ng·h/mL）			
n	25	25	25
平均値（標準偏差）	1482 (693)	1652 (621)	1.33 (1.0)
中央値	1469	1567	0.98
幾何平均値(CV%)	1320 (46.7)	1539 (37.6)	1.17 (72.6)
最小値;最大値	559.5; 3275	589.5; 3219	0.81; 5.37
C_{max}（ng/mL）			
n	25	25	25
平均値（標準偏差）	206 (106)	217 (84.2)	1.31 (1.0)
中央値	207	206	0.96
幾何平均値(CV%)	180 (51)	204 (39)	1.13 (73.6)
最小値;最大値	55; 539	83; 519	0.63; 5.15

Source：000132 Clinical Trial Report (5.3.3.4-1) Table 9-4

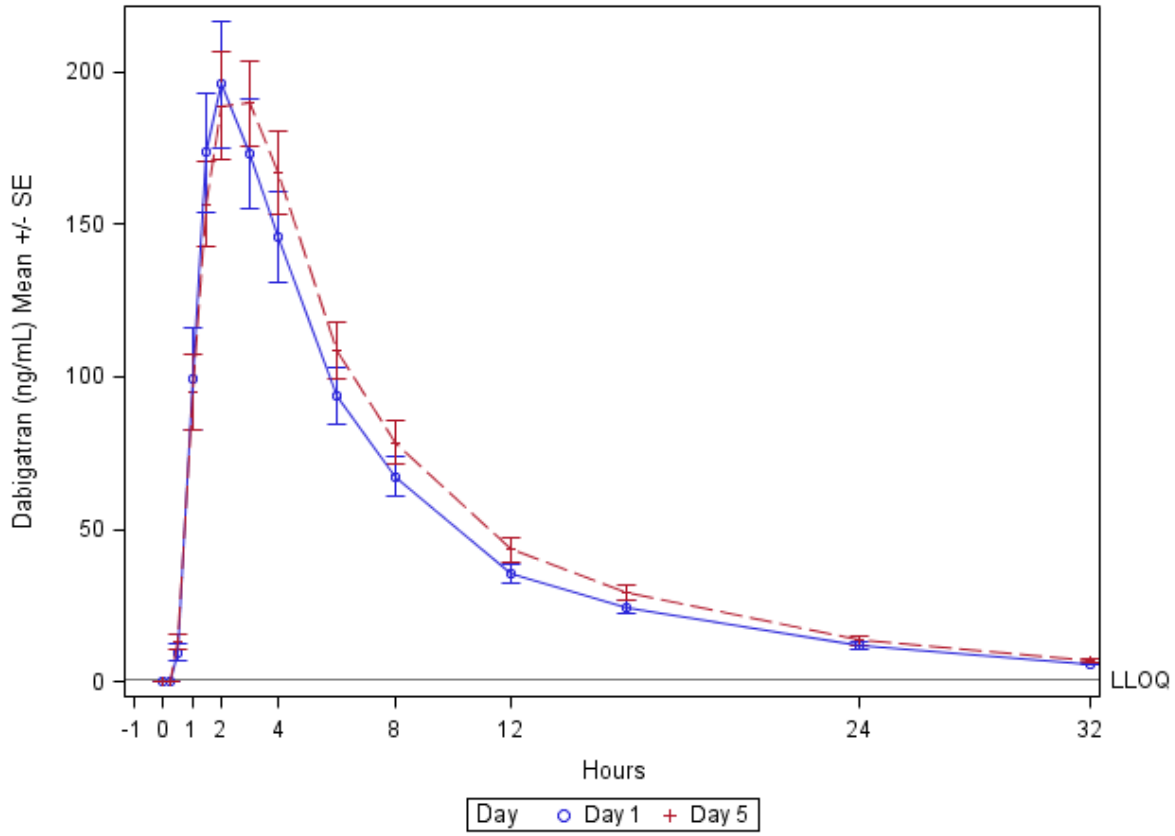


図 2.7.6.5-3　ダビガトランの血漿中濃度推移

Source：000132 Clinical Trial Report (5.3.3.4-1) Figure 9-2

Day 5 におけるダビガトランの AUC_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_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_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（表 2.7.6.5-7）。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、日本の「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）」[1)]（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）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 2.7.6.5-7　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_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

3)　エロビキシバット

全被験者で得られたすべてのエロビキシバット濃度の値が、PK パラメータの算出に用いられた。エロビキシバットの Day 5（エロビキシバット投与 1 日目）、Day 9（エロビキシバット投与 5 日目）における PK パラメータを表 2.7.6.5-8、血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-4 に示した。エロビキシバットの血漿中濃度は、Day 5 は投与後約 1～2 時間に、Day 9 は投与後約 2～4 時間に最大濃度に達し、その後減少した。Day 5 及び 9 における C_{max} は、それぞれ 1.44±1.2 nmol/L（平均値±標準偏差、以下同様）、1.76±0.8 nmol/L、AUC_t は、それぞれ 5.19±3.2 nmol･h/L、7.52±3.1 nmol･h/L であり、5 回の反復投与により増加する傾向がみられた。速度に関する PK パラメータ（$t_{1/2}$、t_{max}）は、Day 5 と Day 9 で同様の値を示した。

表 2.7.6.5-8　エロビキシバットの PK パラメータ（PPS）

	Day 5 （N=25）	Day 9 （N=25）
AUC（nmol･h/L）		
n	22	24
平均値（標準偏差）	6.30 (3.7)	8.38 (3.4)
中央値	5.21	8.06
幾何平均値(CV%)	5.55 (58.4)	7.76 (41.2)
最小値;最大値	2.88; 16.95	2.73; 20.01
AUC_t（nmol･h/L）		
n	25	25
平均値（標準偏差）	5.19 (3.2)	7.52 (3.1)
中央値	4.60	7.43
幾何平均値(CV%)	4.35 (61.9)	6.87 (40.7)
最小値;最大値	0.93; 12.71	2.42; 15.31
AUC %Extrapolation（%）		
n	22	24
平均値（標準偏差）	9.54 (5.9)	8.36 (10.5)
中央値	8.01	5.90
幾何平均値(CV%)	8.15 (61.5)	5.90 (125)
最小値;最大値	2.78; 25.00	1.28; 52.87
C_{max}（nmol/L）		
n	25	25
平均値（標準偏差）	1.44 (1.2)	1.76 (0.8)
中央値	1.16	1.94
幾何平均値(CV%)	1.09 (80.0)	1.57 (42.9)
最小値;最大値	0.24; 4.47	0.40; 3.34
$t_{1/2}$（h）		
n	22	24
平均値（標準偏差）	3.38 (4.4)	2.81 (2.6)
中央値	2.14	2.06
幾何平均値(CV%)	2.20	2.12
最小値;最大値	1.41; 21.44	0.99; 14.50
t_{max}（h）		
n	25	25
平均値（標準偏差）	2.80 (1.6)	3.16 (1.1)
中央値	2.00	3.00
最小値;最大値	0.92; 6.00	1.50; 6.00

Source：000132 Clinical Trial Report (5.3.3.4-1) Table 9-5

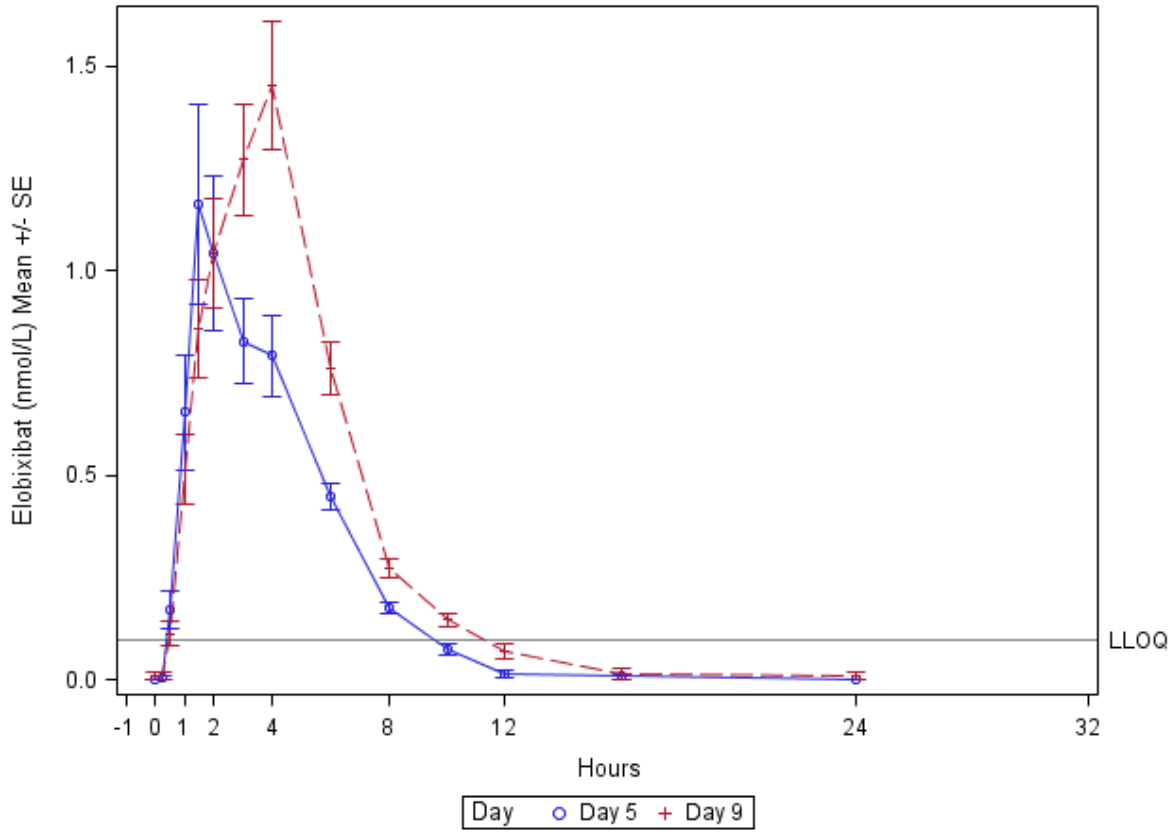


図 2.7.6.5-4　エロビキシバットの血漿中濃度推移

Source：000132 Clinical Trial Report (5.3.3.4-1) Figure 9-3

(4)　安全性

有害事象の要約、有害事象の一覧及び治験薬との因果関係別の有害事象の一覧を表 2.7.6.5-9、表 2.7.6.5-10、表 2.7.6.5-11 に示した（いずれも TEAE）。

有害事象は、25 例中 21 例に 54 件、治験薬との関連ありの有害事象は 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 件に認められた治験薬との関連ありの有害事象の中で、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。すべての治験薬との関連ありの有害事象は軽度であった。

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。

以上、有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査による評価において、エロビキシバット、ミダゾラム及びダビガトランの併用は、安全で忍容性も良好であった。すべての治験薬との関連ありの有害事象は軽度であり、重篤な有害事象、死亡はみられなかった。

表 2.7.6.5-9　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	エロビキシバット（N=25）
有害事象	21 (84.0) 54
死亡	0 (0.0) 0
重篤な有害事象	0 (0.0) 0
試験の中止に至った有害事象	0 (0.0) 0
重度の有害事象	0 (0.0) 0
治験薬との関連ありの有害事象	18 (72.0) 45

例数 (%) 件数
用語辞書：Clinical Trial Report では、MedDRA version 15.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 15.0 を用いて翻訳した。
Source：000132 Clinical Trial Report (5.3.3.4-1) Table 10-1

表 2.7.6.5-10　有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	エロビキシバット （N=25）
有害事象	21 (84.0) 54
胃腸障害	
下痢	8 (32.0) 12
腹痛	9 (36.0) 9
腹部不快感	4 (16.0) 4
消化管運動過剰	1 (4.0) 1
腹部膨満	1 (4.0) 1
消化不良	1 (4.0) 1
神経系障害	
傾眠	13 (52.0) 17
頭痛	3 (12.0) 5
浮動性めまい	3 (12.0) 3
腎および尿路障害	
血尿	1 (4.0) 1

例数 (%) 件数
用語辞書：Clinical Trial Report では、MedDRA version 15.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 15.0 を用いて翻訳した。
Source：000132 Clinical Trial Report (5.3.3.4-1) Table 10-2

表 2.7.6.5-11　治験薬との関連ありの有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	エロビキシバット （N=25）
治験薬との関連ありの有害事象	18 (72.0) 45
胃腸障害	
下痢	8 (32.0) 12
腹痛	9 (36.0) 9
腹部不快感	4 (16.0) 4
消化管運動過剰	1 (4.0) 1
腹部膨満	1 (4.0) 1
消化不良	1 (4.0) 1
神経系障害	
傾眠	7 (28.0) 9
頭痛	3 (12.0) 5
浮動性めまい	2 (8.0) 2
腎および尿路障害	
血尿	1 (4.0) 1

例数 (%) 件数
用語辞書：Clinical Trial Report では、MedDRA version 15.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 15.0 を用いて翻訳した。
Source：000132 Clinical Trial Report (5.3.3.4-1) Table 10-3

2.7.6.5.3　結論

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）と、その 90%信頼区間は 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}、AUC_{0-t} 及び 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。

エロビキシバットの P-gp への影響に関しては、Day 5 の AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間（併用時/単独投与時）の上限値はいずれも 1.25 を超え、日本の薬物相互作用ガイドライン最終案 [1)]（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）の基準からは逸脱していることから、本薬が P-gp に対して相互作用（軽度の阻害作用）を有する可能性は否定できないと考えられた。

安全性に関しては、エロビキシバット 10 mg 5 日間の投与は、安全で忍容性は良好であった。

2.7.6.6　外国第 II 相試験（A3309-003）

〔添付資料 5.3.4.2-1（参考）〕

Albireo 社により米国にて、機能性便秘患者を対象とした A3309（本治験実施時のエロビキシバットの開発コード）の第 II 相試験が実施され、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 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ついて検討が行われた。

2.7.6.6.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	機能性便秘患者を対象とした回腸胆汁酸輸送阻害剤 A3309 の胃腸及び結腸の運動機能に及ぼす効果
治験の目的	機能性便秘患者を対象に、A3309 の小腸及び全結腸通過並びに腸機能に及ぼす用量に関連した効果を評価する。
治験の種類	プラセボ対照無作為化二重盲検単施設並行群間比較試験
対象	【対象疾患】機能性便秘症 【選択基準】以下の基準をすべて満たす者 ①18～65 歳の女性患者。 ②機能性便秘に関する Rome II 基準を適用した。過去 3 ヵ月間機能性便秘であり、診断の 6 ヵ月以上前に発症し、完全自発排便が週 3 回未満で、以下の項目が 2 つ以上該当する被験者を適格とみなした。 a. 排便の 25%以上に硬便又は兎糞状便がある。 b. 排便の 25%以上にいきみがある。 c. 排便の 25%以上に残便感がある。 d. 排便の 25%以上に肛門直腸閉塞感がある。 ③過去 2 年以内に又は Visit 1 スクリーニングで認定胃腸科専門医によって行われた排出障害の可能性を排除するための直腸検査結果が正常である。診察により、安静時の高い括約筋緊張、会陰下降及び痙攣の不全、圧痛又は恥骨直腸筋の奇異性収縮などの排出障害を示唆する所見を有する場合は除外。 ④妊娠の可能性がある女性（両側卵管結紮術、子宮摘出術又は閉経を経験したことがない女性）は、治験期間中、適切な避妊法を用いる。適切な方法とは、外科的な避妊法、ホルモン法（経口避妊剤、ノルプラント及びデポ・プロベラなど）、二重バリア法（コンドーム及び殺精子剤など）及び子宮内避妊用具。禁欲中の女性が治験期間中に性行為を行うようになった場合には、二重バリア法の使用に了承することにより参加を許可された。 ⑤治験に関する手順の実施前に文書による同意が得られる。 【除外基準】以下のいずれかの基準に該当する者は除外 ①妊娠中又は授乳中の女性 ②消化器系に影響を及ぼす器質性又は代謝性の疾患/状態又は便秘以外の機能性胃腸障害。被験者の便秘を確認するために、非短縮版の腸疾患質問票（BDQ）を使用した。 ③消化管通過に影響を及ぼすおそれがあると治験責任医師が判断した薬剤を使用している。これには、浸透圧性又は刺激性緩下剤、マグネシウム又はアルミニウム含有制酸剤、消化管運動賦活剤、エリスロマイシン、麻薬、抗コリン薬、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRIs）、オピエート、Gamma-aminobutyric acid（GABA）作用薬及びベンゾジアゼピン類が含まれるが、これらに限るものではない。 注：選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）の抗うつ剤は、低用量で安定している場合は許可した。タイレノール、イブプロフェン、ナプロキセン及びアスピリンなどの鎮痛剤は許可した。すべての薬剤を治験責任医師が確認し、個別に判断した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	④試験の目的を妨げうる、臨床的エビデンス（診療歴における身体所見、心電図又は臨床検査結果の臨床的に重要な異常を含むが、これらに限定されない）又は現在の身体所見、臨床検査結果における重大な心血管、呼吸器、腎、肝、胃腸、血液、神経、精神又は他の疾患を示唆しうる臨床的に重要な異常。臨床検査結果が異常で臨床的に重要である場合、治験責任医師の判断で臨床検査を再度繰り返した。臨床検査結果が異常のままで臨床的に重要な場合、患者は試験を中止し、更なる診察のため、かかりつけ医に紹介した。 ⑤未回復のアルコール中毒又は既知の薬物乱用者と治験責任医師が判断した被験者 ⑥30 日以内に別の臨床試験に参加したことがある被験者
被験者数	【計画時】36 例（プラセボ群 12 例、15 mg 群 12 例、20 mg 群 12 例）
使用薬剤	【被験薬】A3309　10 mg 錠、15 mg 錠 【対照薬】A3309 プラセボ錠（被験薬と外観が識別不能で、有効成分を含有しない）
投与量・投与方法	A3309 プラセボ（プラセボ錠 2 錠）、15 mg（15 mg 錠+プラセボ錠）、20 mg（10 mg 錠 2 錠）を、1 日 1 回 14 日間経口投与する（1～11 日目は自宅で、12～14 日目は医療機関で服薬する）。
治験スケジュール	Visit 1 で同意取得及びスクリーニングを実施した。Visit 1 の 7～14 日後の間に簡易シンチグラフィのために再度来院し（Visit 2）、所定の調査・検査を実施すると共に、^{111}In カプセルを服薬し、その 4 及び 24 時間後に画像撮影を行った。 24 時間後の幾何学的中心が、正常な健康志願者における正常な結腸通過の場合の中央値（Camilleri の一連の先行試験の解析に基づく）である 2.30 を下回ることを治験参加条件とし、Visit 3（Visit 2 終了後の 0～3 日後）に、この条件を満たす被験者を A3309 15 mg、20 mg 又はプラセボ（1 日 1 回 14 日間連続経口投与）に盲検下で無作為に割り付けた。 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（Visit 4）。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、Visit 4 の翌日（Visit 5）及び翌々日（Visit 6）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。その後、Visit 6 の 7～10 日後の間に再度来院し、フォローアップの調査・検査を実施した。
評価項目	(1)主要評価項目 シンチグラフィ測定による 24 時間後の結腸幾何学的中心のプラセボとの比較 (2)副次評価項目 1. シンチグラフィ測定による 6 時間後の結腸移行率のプラセボとの比較 2. シンチグラフィ測定による上行結腸半量通過時間（$T_{1/2}$）のプラセボとの比較 3. シンチグラフィ測定による 4、48 時間後の結腸幾何学的中心のプラセボとの比較 4. 固形物の胃半量通過時間（$T_{1/2}$） 5. 排便パターン日誌に基づく排便回数及び便硬度への効果、並びに治療前期間及び治療期間終了時の 6 設問調査に基づく便秘連動の症状パラメータへの効果及び総合的な治療効果のプラセボとの比較 6. A3309 各用量の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）特性。PK パラメータとして C_{max}、t_{max}、C_{last}、t_{last}、$AUC_{0\text{-}8}$、$AUC_{0\text{-}last}$、λ_z、$t_{1/2}$、AUC_{inf}、$\%AUC_{exp}$、V_Z/F 及び CL/F を評価した。PD パラメータとして C4 及び脂質パラメータ（総コレステロール、LDL-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）におけるベースラインからの変化を評価した。 7. A3309 経口錠の安全性及び忍容性

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
主な解析方法	上行、横行、下行及び直腸 S 状結腸並びに便におけるカウント（それぞれ係数 1～5 で重みづけを実施）の幾何平均を使用し、4、24 及び 48 時間後の結腸カウントの幾何学的中心を推定した。全結腸通過で検討した主要評価項目は 24 時間後の幾何学的中心であった。共分散分析（ANCOVA）モデルを使用し、プラセボ群、15 mg 用量群及び 20 mg 用量群間で通過パラメータを比較した。このモデルには A3309 投与群を固定効果として、年齢及び BMI（連続変数）を共変量として組み入れた。その ANCOVA 内で A3309 の各用量をプラセボと対比較した。測定された反応の分布における歪度又は投与群間の不均一な変動を緩和するため、必要に応じて適切な変換を利用することとした。 BMI 層及び A3309 投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とする ANCOVA にて評価項目のベースラインからの変化を解析した。時点ごとにその ANCOVA 内で A3309 の各用量をプラセボと対比較した。 初回自発排便（SBM）及び初回完全自発排便（CSBM）までの時間をグラフで示した（Kaplan-Meier 曲線）。対比較にて A3309 の各用量をプラセボと対比較した。初回 SBM 又は CSBM 前に被験者が治験を中止した場合は打ち切りまでの時間、すなわち（排便パターン日誌で報告された最終排便の日時 － 初回投与の日時）又は（中止日 － 初回投与日 ＋1）×24 時間がより長くなるパラメータを使ってその被験者を打ち切った。 A3309 の各用量をプラセボと対比較する Fisher の精密検定にて 2 つの反応評価項目（24 時間以内の SBM 又は CSBM の発生）を解析した。
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	Mayo Clinic, Rochester, USA.
治験期間	2010 年 1 月 27 日（最初の被験者のスクリーニング日）～2011 年 1 月 27 ヨ（最後の被験者の完了日）

2.7.6.6.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

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。

36 例全例が ITT として用いられ、治験薬を 80%以上服薬し通過評価に参加した 33 例が PPS とされた。安全性集団は 36 例、薬力学集団（治験薬を 80%以上服薬した患者）は 35 例、薬物動態集団（15 mg 群又は 20 mg 群に割り付けられ、Visit 4 に 1 回以上の PK 検体を採取された患者）は 21 例であった。

(2)　被験者背景

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。スクリーニング時の 24 時間後の通過幾何学的中心、1 週間当たりの便硬度、自発排便回数及び完全自発排便回数も、プラセボ群と実薬群で有意差は認められなかった。しかし、24 時間後の通過幾何学的中心、1 週間当たりの自発排便回数、完全自発排便回数、いきみの程度、鼓腸の程度の項目で、全般的に慢性特発性便秘の症状及び徴候が、プラセボ群及び 15 mg 群と比較し、20 mg 群でより重症であった。

治験薬の服薬コンプライアンス率は高く、プラセボ群 96%、15 mg 群及び 20 mg 群は 100%であり、各投与群の平均服薬日数は、プラセボ群は 13.2±2.77 日、15 mg 群は 14.0±0.0 日、20 mg 群は 11.9±4.66 日であった。

(3) 有効性

1) 主要評価項目

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 2.7.6.6-2 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 2.7.6.6-2 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

2) 副次評価項目

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。

1 週間当たりの自発排便回数のベースラインからの変化量の最小二乗平均（ITT）は、プラセボ群、15 mg 群、20 mg 群の順で、投与期間第 1 週は 3.04 回、3.42 回、7.01 回、投与期間第 2 週は 2.52 回、2.37 回、4.78 回であった。完全自発排便回数においては、同様の順で、投与期間第 1 週は 1.87 回、2.67 回、3.80 回、投与期間第 2 週は 0.53 回、1.92 回、3.75 回であった。投与期間第 2 週の 20 mg において、プラセボ群に対して有意な完全自発排便回数の増加が認められた（$p = 0.048$）。

1 週間当たりの便硬度の平均のベースラインからの変化量の最小二乗平均（ITT）は、プラセボ群、15 mg 群、20 mg 群の順で、投与期間第 1 週は 0.317、1.530、1.802、投与期間第 2 週は-0.238、1.355、1.811 であった。15 mg 群及び 20 mg 群とも、投与期間第 1 週及び第 2 週において、プラセボ群に対して有意な便硬度の改善が認められた（第 1 週 15 mg 群 $p = 0.011$、20 mg 群 $p = 0.002$、第 2 週 15 mg 群 $p < 0.001$、20 mg 群 $p < 0.001$）。

治験薬投与前と投与終了後に実施した便秘の重症度、腹部不快感、腹痛及び腹部膨満感の設問において、便秘の重症度の変化は 20 mg 群で、腹部膨満感の変化は 15 mg 群及び 20 mg 群で、プラセボ群に対して有意な改善効果が認められた（それぞれ、$p = 0.005$、$p = 0.015$、$p = 0.012$）。また、便秘緩和と治療効果の評価は、いずれも 20 mg 群においてプラセボ群に対して有意であった（$p < 0.001$、$p < 0.001$）。

(4) 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 2.7.6.6-3 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 2.7.6.6-3　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

(5)　薬力学

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。

(6)　安全性

有害事象の要約、有害事象、治験薬との関連ありの有害事象を表 2.7.6.6-4、表 2.7.6.6-5、表 2.7.6.6-6 に示した（いずれも TEAE）。治験薬との因果関係は、「Certain」、「Probable」、「Possible」、「Unlikely」、「Not related」の 5 段階で評価され、「Certain」、「Probable」、「Possible」と評価された有害事象を、治験薬との関連ありの有害事象とした。

本治験中に死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。被験者 28 例（77.8%）に有害事象が 1 つ以上発現し、13 例（36.1%）に重度の有害事象が発現した。

有害事象の発現率に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く、15 mg 群が 83.3%、20 mg 群が 81.8%、プラセボ群が 69.2%であった。中等度及び重度の有害事象の発現率は、投与群間で大きな違いは認められなかったが、中等度の有害事象はプラセボ群及び 20 mg 群に比べ 15 mg 群で多くみられた。

SOC において、有害事象のほとんどは胃腸障害であり、次に神経系障害、全身障害および投与局所様態及び感染症および寄生虫症であった。

36 例中 23 例（63.9%）が、治験薬との関連ありの有害事象を発現し、その内訳はプラセボ群 8 例（61.5%）、15 mg 群 7 例（58.3%）、20 mg 群 8 例（72.7%）であった。これらの有害事象の多くは、腹痛、下痢及び悪心などの胃腸障害であり、20 mg 群は 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治験薬との関連ありの有害事象のうち、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）。

中止に至った有害事象は、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 2.7.6.6-7）。

血液生化学的検査、血液学的検査、凝固検査の結果又はバイタルサイン（体温、収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数及び体重）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。

表 2.7.6.6-4　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	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
治験薬との関連ありの有害事象	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
治験薬との関連ありの重篤な有害事象	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、治験薬との関連ありの有害事象として集計した。因果関係が評価されなかった有害事象は、治験薬との関連ありの有害事象として集計した。
Source：A3309-003 Clinical Study Report (5.3.4.2-1) Table 12.1

表 2.7.6.6-5　有害事象（安全性解析対象集団）

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 2.7.6.6-6　治験薬との関連ありの有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	プラセボ （N=13）	A3309 15 mg （N=12）	A3309 20 mg （N=11）
治験薬との関連ありの有害事象	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、治験薬との関連ありの有害事象として集計した。因果関係が評価されなかった有害事象は、治験薬との関連ありの有害事象として集計した。
Source：A3309-003 Clinical Study Report (5.3.4.2-1) Table 12.3

表 2.7.6.6-7　投与中止に至った有害事象の症例一覧

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 を用いた。
Source：A3309-003 Clinical Study Report (5.3.4.2-1) Table 14.3.2.4

2.7.6.6.3　結論

- 結腸幾何学的中心、結腸移行率/小腸通過率、上行結腸半量通過時間などの検討の結果、A3309 は全結腸通過を加速する効果を有することが示され、小腸通過に影響する徴候は認められなかった。
- 本治験は、排便パターン及び便秘症状パラメータにおいて統計的有意差を示す検出力はなかったものの、A3309 15 及び 20 mg は、多くのパラメータにおいてプラセボに対して有意な効果を示した。

- 1 日 1 回 12 日間反復投与後の A3309 の最高血漿中濃度は非常に低く、投与後 2 時間以内に最高濃度に達したのち低下し、見かけの終末相半減期は平均 2～3 時間であった。曝露（C_{max}、AUC_{0-8} 及び AUC_{0-last}）は用量に伴って増加した。
- 投与 12 日目における血清中 C4 のベースラインからの平均増加量は、15 mg 群、20 mg 群ともプラセボ群と比較して有意に高い値を示した。
- 15 mg 群及び 20 mg 群における治験薬との関連ありの有害事象の多くは下痢、腹痛及び悪心といった胃腸障害であった。20 mg 群で 11 例中 2 例が下痢のため治験を中止したが、A3309 の 15 及び 20 mg 投与の忍容性はおおむね良好であった。

2.7.6.7　国内第 II 相試験（AJG533/ET1）

〔添付資料 5.3.5.1-1（評価）〕

国内にて、日本人慢性便秘患者を対象とした AJG533 の第 II 相試験を実施し、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 5、10 及び 15 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与した際の有効性、安全性及び用量反応性について検討を行った。

2.7.6.7.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

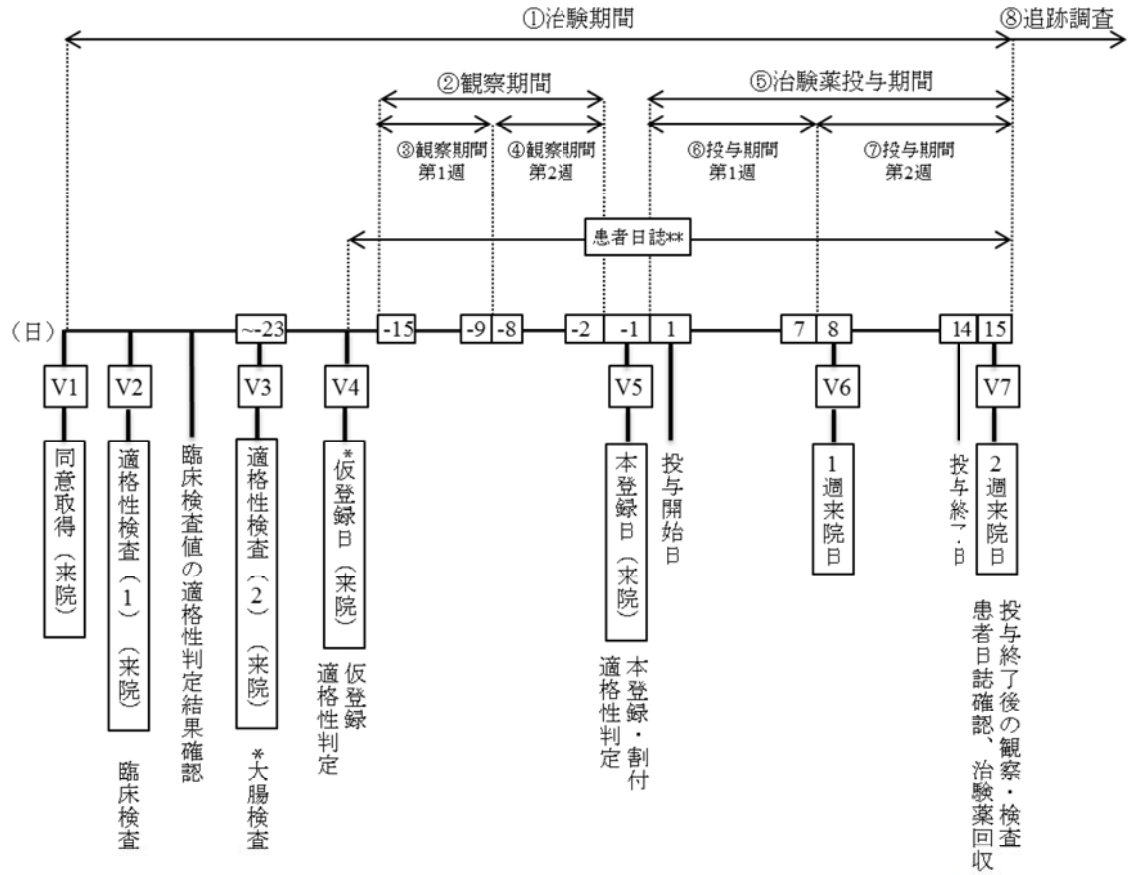
項　目	内　容
治験の標題	AJG533 第 II 相臨床試験 ―AJG533 の慢性便秘患者を対象とした用量設定試験―
治験の目的	慢性便秘患者を対象に、AJG533 5、10、15 mg 又はプラセボを、1 日 1 回 14 日間経口投与し、投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を有効性の主要評価項目として AJG533 の有効性、安全性を二重盲検比較試験により検討する。さらに有効性及び安全性における用量反応性の推定を行い、推奨用量を決定する。
治験の種類	プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験
対象	【対象疾患】慢性便秘症 【選択基準】下記基準①～⑨のすべてを満たす者 ≪仮登録時≫ ①慢性便秘の患者 ②同意取得時の 6 ヵ月以上前から自発排便回数が平均 3 回/週未満である患者 ③同意取得時の 6 ヵ月以上前から自発排便に関連した以下の症状を 1 つ以上有している患者 （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 ④5 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のないことが確認された患者 ⑤年齢：20 歳以上 75 歳未満（同意取得時） ⑥性別：不問 ⑦入院・外来：外来患者 ⑧文書による同意取得が可能な患者 ≪本登録時≫ ⑨2 週間の観察期間の自発排便回数が 6 回未満の患者 【除外基準】次のいずれかの条件に該当する患者は除外する。 ≪仮登録時・本登録時≫ ①器質性便秘の患者又は疑われる患者 ②症候性便秘、薬剤性便秘の患者又は疑われる患者 ③結腸通過時間遅延型便秘の患者又は疑われる患者 ④便排泄障害型便秘の患者又は疑われる患者 ⑤消化管閉塞の患者又は既往歴のある患者 ⑥脱腸の患者又は既往歴のある患者 ⑦単純な虫垂切除以外の開腹手術歴のある患者 ⑧胆嚢切除と乳頭切開に関する外科的又は内視鏡処置歴のある患者 ⑨同意取得日以降に用法・用量変更禁止薬の用法・用量を変更した患者 ⑩救済薬（ビサコジル坐剤 10 mg）の使用ができない患者 ⑪妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、同意取得時から最終の観察・検査（中止例の場合は中止時に行う観察、検査）の期間に妊娠を希望する女性及び適切な方法（経口避妊薬、子宮内避妊用具、ペッサリー又はパートナーのコンドーム使用遵守）での避妊に合意できない女性（妊娠可能な女性は妊娠検査を実施し、妊娠の有無を確認する） ⑫重篤な腎疾患（クレアチニンが 2.00 mg/dL 以上）、肝疾患（総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上、又は AST 又は ALT が 100 U/L 以上）を合併している患者 ⑬重篤な心疾患を合併している患者

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要　（続き）

項　目	内　容
対象（続き）	⑭悪性腫瘍を有する患者 ⑮重篤な薬物アレルギーの既往がある患者 ⑯AJG533 第 I 相臨床試験に参加した（治験薬が投与された）患者 ⑰他の治験に参加している患者又は本治験参加（同意取得）前 12 週間以内に他の治験に参加していた患者 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 ≪本登録時≫ ⑲2 週間の観察期間中に救済薬（ビサコジル坐剤 10 mg）を 5 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 ⑳2 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 ㉑2 週間の観察期間中に使用禁止薬・療法を使用した患者
被験者数	【計画時】176 例（プラセボ群 44 例、5 mg 群 44 例、10 mg 群 44 例、15 mg 群 44 例） 【設定根拠】 外国では慢性特発性便秘患者を対象としたプラセボ群、5 mg 群、10 mg 群及び 15 mg 群の 4 群並行群間比較第Ⅱ相臨床試験（A3309-002）が実施され、有効性の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（統計解析の項では以下、「自発排便回数の変化量」とする）において、プラセボ群と 10 mg 群及び 15 mg 群で有意な差が認められた。（プラセボ群、10 mg 群及び 15 mg 群の結果はそれぞれ 1.52±2.05 回、3.59±3.48 回、5.07±4.70 回 [平均値±標準偏差]、$p = 0.005$、$p < 0.001$）。また、国内で実施した慢性便秘患者を対象とした第 I 相臨床試験の結果から得られた用量反応パターンも考慮し、自発排便回数の変化量でプラセボ群との差を見出すことが出来る被験者数を算出した。プラセボ群と AJG533 10 mg 群の自発排便回数の変化量について、A3309-002 試験データを参考にプラセボ群と AJG533 10 mg の母変化量をそれぞれ 1.52 回、3.59 回、また母標準偏差を 2.05 回、3.48 回とし、有意水準両側 5%の条件下で有意差が得られる被験者数を計算すると、検出力 80%、90%でそれぞれ 1 群 34 例、44 例である。また、プラセボ群をコントロール群として各 AJG533 群との繰り返し検定となるため、その多重性については、プラセボ群－AJG533 15 mg 群、プラセボ群－AJG533 10 mg 群、プラセボ群－AJG533 5 mg 群の順で逐次、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い、有意差が得られなかった時点で検定を終了する閉手順を用いることで考慮する。 なお、本試験では安全性の観点から救済薬の使用を認めているため、救済薬使用例やその他中止例などを考慮し目標例数を 1 群 44 例とした。この例数は前述の通り、プラセボ群と AJG533 群の 2 群比較において検出力 90%に相当する。
使用薬剤	【被験薬】AJG533 5 mg 錠（1 錠中にエロビキシバット 5 mg を含有する白色円形のフィルムコーティング錠） 【対照薬】AJG533 プラセボ錠（外観、におい、重量等が AJG533 5 mg 錠と識別不能で、エロビキシバットを含有しないフィルムコーティング錠）
投与量・投与方法	2 週間の観察期間終了後、本登録の翌日から治験薬の投与を開始する。AJG533 5、10、15 mg 又はプラセボを、1 日 1 回、14 日間、朝食 30 分前を目安に経口投与する。
治験スケジュール	「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.7-1 に、「観察、検査及び調査項目のスケジュール」を表 2.7.6.7-2 に示した。
評価項目	(1)有効性に関する評価項目 1)主要評価項目 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 *：下剤/浣腸又は摘便なしに発現する排便。本治験においては、救済薬使用後 24 時間以内の排便は自発排便としない。 2)副次評価項目 ・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 ・治験薬投与期間の自発排便回数の観察期間からの変化量 ・治験薬投与開始から 24 時間及び 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 ・投与期間第 1 週及び第 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 **：残便感のない自発排便 ・治験薬投与期間の完全自発排便回数の観察期間からの変化量

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要　（続き）

項　目	内　容
評価項目（続き）	・投与期間第 1 週及び第 2 週の自発排便回数及び完全自発排便回数におけるレスポンダー***の割合 ***：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レスポンダーとする。 ・救済薬の使用状況 ・Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度 ・投与期間第 1 週及び第 2 週の週ごとの便秘の重症度評価 (2)安全性に関する評価項目 ・有害事象、臨床検査、バイタルサイン
主な解析方法	【主要評価項目（主解析）】 FAS*を解析対象集団とし、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、観察期間第 2 週の自発非便回数を共変量とした共分散分析（ANCOVA)を適用し、プラセボ群と各 AJG533 投与群について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う。また、用量反応性の探索的な検討のために対比を用いた解析を実施する。 *：排便回数の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値として扱う。
治験責任医師	[redacted] 他、計 16 名
実施医療機関	医療法人社団三友会 彩のクリニック 他、計 16 施設
治験期間	2014 年 7 月 9 日（最初の患者の同意日）～2014 年 12 月 27 日（最後の患者の検査・観察終了日）



*：適格性確認のための大腸内視鏡検査又は注腸 X 線造影検査を実施する場合は、同意取得後にその他の事項の適格性を確認した後、観察期間開始の 8 日前（-23 日）までに実施する。適格性を確認した後、-16 日までに仮登録を行う。

**：仮登録終了後から排便状況を記録する。-15 日（0 時）～-2 日（24 時）の記録を基に適格性を確認し、本登録を行う。

図 2.7.6.7-1　治験スケジュールの概要

表 2.7.6.7-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール

治験期間

観察期間　治験薬投与期間

	同意取得	適格性検査(1)	臨床検査値適格性判定結果確認*1	適格性検査(2) *2	仮登録日		本登録日	治験薬投与開始日		1週来院日		2週来院日/中止時
visit	1	2		3	4		5			6		7
検査・観察時期（日）				～ -23	～-16		-1	1		8	14	15
同意取得	○											
登録、適格性判定結果確認*1			○		○		○					
既往症*3、合併症*4、IBS便秘型の有無							○					
診察		○		○	○		○			○		○
有害事象								←				→
被験者背景（性別、生年月日、入院・外来の別）		○										
被験者背景（身長）							○					
バイタルサイン（体重）							○					○
バイタルサイン（血圧、脈拍数）		○					○					○
大腸内視鏡検査又は注腸X線造影検査*2				○								
治験薬服用状況								←				→
救済薬使用状況					←							→
併用薬使用状況	←											→
患者日誌*5（排便状況）					←							→
患者日誌（便秘の重症度評価）							○			○		○
血液学的検査		○					○					○
血液生化学的検査①（LDL-C、HDL-C除く）		○					○					○
血液生化学的検査②（LDL-C、HDL-C）		○					○					○
妊娠検査*6		○										
尿検査（定性）		○					○					○
採血量（mL）		7mL					7mL					7mL
採尿量（mL）		10mL					10mL					10mL

○：実施

＊1：臨床検査値適格性判定結果確認：適格性検査（1）のうち腎機能、肝機能について適格判定結果を確認する。適格の場合、適格性検査（2）又は仮登録を行う。不適格の場合、不適格の登録を行う。
＊2：仮登録前 5 年以内に大腸内視鏡検査又は注腸 X 線造影検査で器質的疾患がないことが確認できていない患者は、観察期間開始の 8 日前（-23 日）までに実施する。
＊3：既往症：治験薬投与開始までに治癒している、治験薬投与開始より過去 5 年以内の医学的に重要な症状・疾患。ただし、開腹手術歴はすべて記載する。
＊4：合併症：治験薬投与開始時に罹患している疾患、観察された症状、兆候で臨床的に重要なものとする。
＊5：仮登録終了後から排便状況を記録する。
＊6：妊娠可能な女性のみ実施する。

2.7.6.7.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

被験者の内訳を図 2.7.6.7-2 に示した。

同意取得例 226 例のうち 2 例が仮登録依頼前に中止し 3 例が仮登録不適格と判定され、221 例が仮登録された。仮登録例のうち 7 例が本登録依頼前に中止し 51 例が本登録不適格と判定され、163 例が本登録（無作為化）され薬剤番号が割り当てられた。

本登録例の内訳は、プラセボ群 40 例、AJG533 5 mg 投与群（以下、5 mg 群）43 例、AJG533 10 mg 投与群（以下、10 mg 群）39 例、AJG533 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され、154 例が治験薬の投与を完了した。

中止例 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 AJG533 投与群であったが、用量依存性はみられなかった。

本登録された 163 例のうち、安全性解析対象集団及び FAS から除外された症例はなく、安全性解析対象集団及び FAS の構成は、プラセボ群 40 例、5 mg 群 43 例、10 mg 群 39 例、15 mg 群 41 例であった。PPS の構成は、FAS からプラセボ群 8 例、5 mg 群 4 例、10 mg 群 2 例、15 mg 群 4 例の計 18 例が不採用となったため、プラセボ群 32 例、5 mg 群 39 例、10 mg 群 37 例、15 mg 群 37 例の計 145 例であった。PPS から除外された 18 例のうち、11 例は治験薬投与期間第 1 週の救済薬使用、5 例は治験薬投与開始後 5 日未満の中止によるものであった。

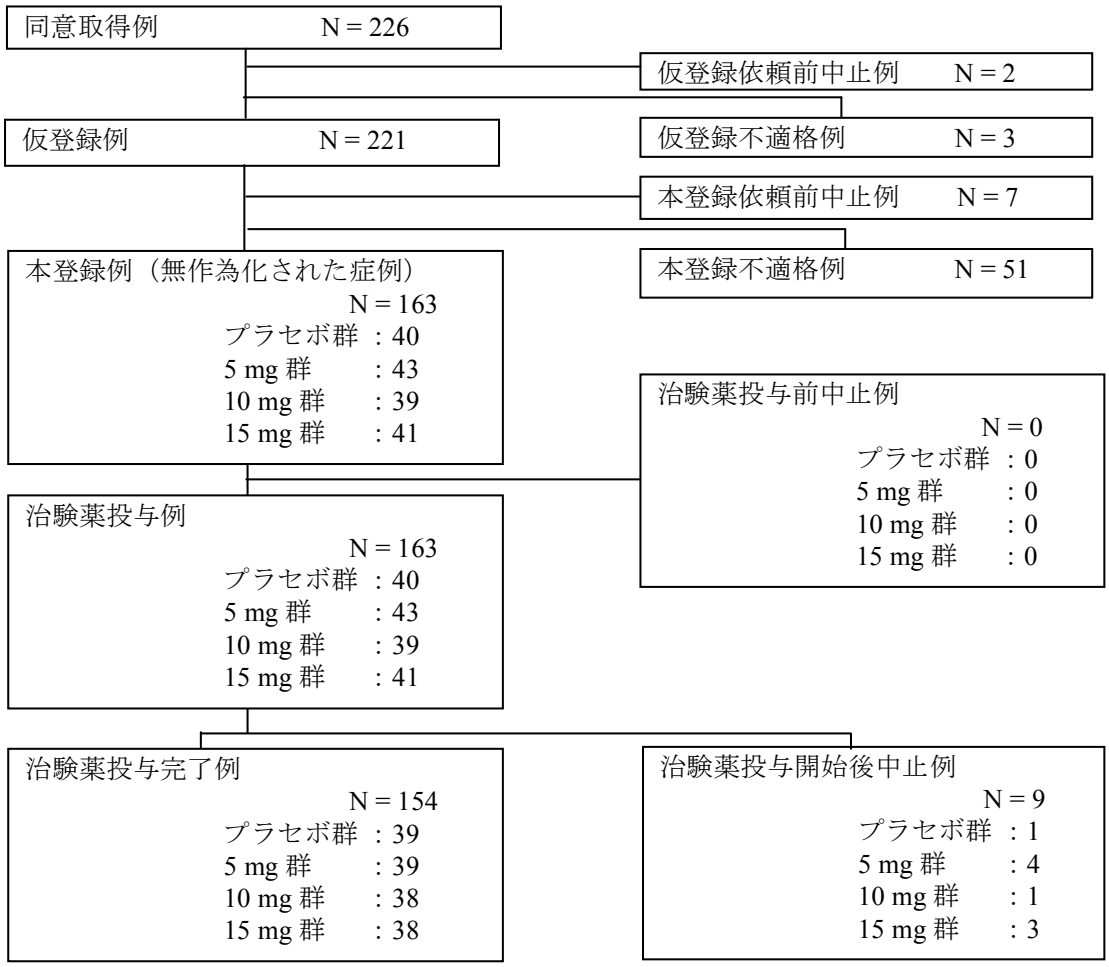


図 2.7.6.7-2　被験者の内訳

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

(2)　被験者背景

安全性解析対象集団及び FAS における各投与群の性別の割合及び年齢、BMI の平均値は、プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群、15 mg 群の順で、女性の割合が 95.0%（38/40 例）、88.4%（38/43 例）、89.7%（35/39 例）、78.0%（32/41 例）、年齢が 44.9±12.2 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、46.1±11.7 歳、43.4±13.4 歳、43.9±14.3 歳、BMI が 21.40±2.42 kg/m^2、21.61±2.73 kg/m^2、21.93±4.01 kg/m^2、21.69±3.63 kg/m^2 であった。また、IBS 便秘型がありの被験者は、プラセボ群 30.0%（12/40 例）、5 mg 群 39.5%（17/43 例）、10 mg 群 25.6%（10/39 例）、15 mg 群 26.8%（11/41 例）であった。

各投与群の観察期間第 2 週における排便回数の平均値は、プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群、15 mg 群の順で、自発排便回数が 1.8±1.1 回、1.8±0.8 回、1.6±1.0 回、1.8±0.8 回、完全自発排便回数が 0.8±1.0 回、0.7±0.9 回、0.6±0.8 回、0.3±0.6 回であった。また、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）であった。

(3) 有効性

1) 主要評価項目

① 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（投与群間の比較）

主たる解析対象集団である FAS における、観察期間第 2 週及び投与期間第 1 週の自発排便回数の要約統計量と投与期間第 1 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.7-3 に、変化量のグラフを図 2.7.6.7-3 に示した。

各投与群の観察期間第 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。

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（ANCOVA）を適用し、プラセボ群を対照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増加していることが示された（$p = 0.0001$、$p = 0.0005$）（表 2.7.6.7-4）。

表 2.7.6.7-3　観察期間第 2 週と投与期間第 1 週の自発排便回数及び変化量（FAS）

Time Point	Statistics		AJG533		
		Placebo N=40	5 mg N=43	10 mg N=39	15 mg N=41
Baseline					
	N	40	43	39	41
	Mean	1.80	1.81	1.62	1.78
	SD	1.07	0.82	0.96	0.82
	Max	4.0	3.0	3.0	3.0
	Q3	2.50	2.00	2.00	2.00
	Median	2.00	2.00	2.00	2.00
	Q1	1.00	1.00	1.00	1.00
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
Treatment Week 1					
	N	40	41	38	39
	Mean	4.40	5.33	7.24	7.31
	SD	2.94	2.98	4.26	3.81
	Max	17.0	16.8	21.0	16.0
	Q3	6.00	7.00	9.00	9.00
	Median	4.00	5.00	6.00	7.00
	Q1	3.00	3.00	4.00	5.00
	Min	0.0	1.0	2.0	0.0
Change from Baseline					
	N	40	41	38	39
	Mean	2.60	3.50	5.66	5.59
	SD	2.89	2.96	4.15	3.51
	Max	15.0	14.8	19.0	14.0
	Q3	4.50	5.00	7.00	8.00
	Median	2.00	3.00	5.00	5.00
	Q1	1.00	1.00	3.00	3.00
	Min	-1.0	0.0	0.0	0.0

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.1-1

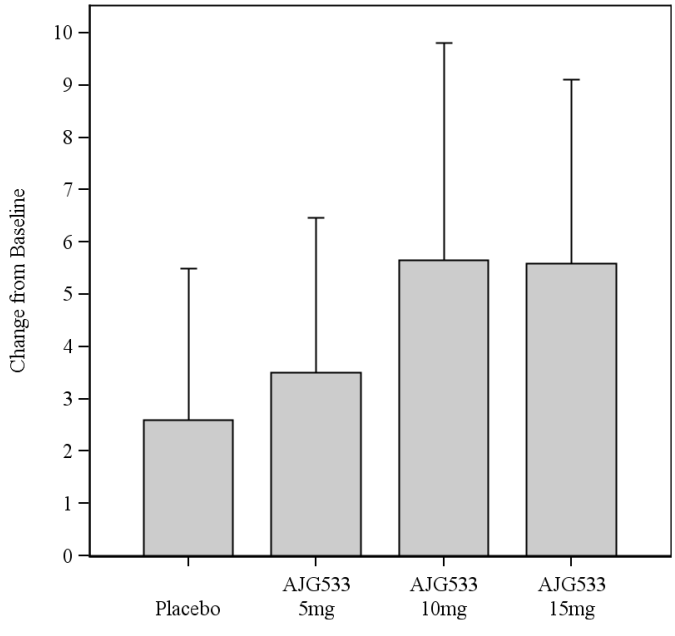


図 2.7.6.7-3　投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量（FAS)

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.1-1

表 2.7.6.7-4　投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の解析（FAS）

Least Squares Means and Differences	Estimate	SE	DF	t Value	Pr > |t|	95%CI
15 mg VS Placebo						
Placebo	2.60	0.46	37	5.61	p<0.0001	1.66 - 3.54
15 mg	5.59	0.56	36	9.94	p<0.0001	4.45 - 6.73
15 mg VS Placebo	3.00	0.73	73	4.11	p=0.0001	1.54 - 4.45
10 mg VS Placebo						
Placebo	2.63	0.46	39	5.73	p<0.0001	1.70 - 3.56
10 mg	5.63	0.68	37	8.29	p<0.0001	4.25 - 7.00
10 mg VS Placebo	3.00	0.82	65	3.65	p=0.0005	1.36 - 4.64
5 mg VS Placebo						
Placebo	2.59	0.46	39	5.68	p<0.0001	1.67 - 3.52
5 mg	3.51	0.46	40	7.61	p<0.0001	2.58 - 4.44
5 mg VS Placebo	0.91	0.65	78	1.41	p=0.1629	-0.38 - 2.20

Note:　Least squares (LS) mean changes, differences, associated statistics and p-value were obtained from an analysis of covariance with treatment group as a fixed factor and baseline value as a covariate in the model.
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.1-2

主解析の感度分析として実施した PPS を対象とした解析においても、FAS と同様、15 mg 群、10 mg 群でプラセボ群に対して有意な自発排便回数の増加が認められた（$p < 0.0001$、$p = 0.0012$）。

② 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（用量反応性の探索）

FAS における投与期間第 1 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の用量反応性を、対比を用いた検定により検討した結果を表 2.7.6.7-5 に示した。なお、対比については探索的な検討のため多重性の調整は行わないこととした。

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検定を行った結果、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 2.7.6.7-5　投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量における用量反応性の解析（FAS）

Contrasts (Placebo, 5mg, 10mg, 15mg)	Num DF	Den DF	F-Value	Pr > F
-3, -1, 1, 3	1	93	22.50	p<0.0001
-5, -1, 3, 3	1	112	23.56	p<0.0001
-3, 1, 1, 1	1	81	16.66	p=0.0001

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.1-3

主解析の感度分析として実施した PPS を対象とした解析においても、FAS と同様、いずれの対比係数においても有意な用量反応関係が認められ（$P < 0.0001$、$P < 0.0001$、$P < 0.0001$）、10 mg 群まで直線性を仮定した対比（-5, -1, 3, 3）が最も大きな F 値（$F = 27.67$）を示した。

2） 副次評価項目

① 投与期間第 2 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 における、観察期間第 2 週と投与期間第 2 週の自発排便回数の要約統計量と投与期間第 2 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.7-6 に示した。

各投与群の変化量は、プラセボ群 2.41±1.96 回（平均値±標準偏差、以下同様）、5 mg 群 3.46±2.29 回、10 mg 群 5.16±3.43 回、15 mg 群 5.04±3.20 回であり、プラセボ群を対照に観察期間第 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た結果、すべての AJG533 投与群にお

いてプラセボ群に対して有意な自発排便回数の増加が認められた（5 mg 群 : p = 0.0322、10 mg 群 : p < 0.0001、15 mg 群 : p < 0.0001）。

表 2.7.6.7-6　観察期間第 2 週と投与期間第 2 週の自発排便回数及び変化量（FAS）

Time Point	Statistics		AJG533		
		Placebo N=40	5 mg N=43	10 mg N=39	15 mg N=41
Baseline					
	n	40	43	39	41
	Mean	1.80	1.81	1.62	1.78
	SD	1.07	0.82	0.96	0.82
	Max	4.0	3.0	3.0	3.0
	Q3	2.50	2.00	2.00	2.00
	Median	2.00	2.00	2.00	2.00
	Q1	1.00	1.00	1.00	1.00
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
Treatment Week 2					
	n	39	39	38	39
	Mean	4.23	5.28	6.74	6.76
	SD	2.24	2.20	3.60	3.43
	Max	10.0	11.0	17.0	16.0
	Q3	6.00	7.00	8.00	8.00
	Median	4.00	5.00	6.00	6.00
	Q1	3.00	4.00	4.00	4.00
	Min	0.0	0.0	2.0	0.0
Change from Baseline					
	n	39	39	38	39
	Mean	2.41	3.46	5.16	5.04
	SD	1.96	2.29	3.43	3.20
	Max	7.0	9.0	15.0	14.0
	Q3	4.00	5.00	7.00	6.00
	Median	2.00	4.00	4.00	4.00
	Q1	1.00	2.00	3.00	3.00
	Min	-1.0	-1.0	1.0	0.0

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

②　初回自発排便発現までの時間

FAS における初回自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定及び Log-rank 検定を実施した結果を図 2.7.6.7-4、表 2.7.6.7-7 に示した。

各投与群の初回自発排便発現までの時間の中央値は、プラセボ群 24.7 時間、5 mg 群 5.9 時間、10 mg 群 4.8 時間、15 mg 群 3.6 時間と用量増加に伴い短くなり、Log-rank 検定の結果、10 mg 群、15 mg 群は、プラセボ群に対して有意に初回自発排便発現までの時間が短いことが示された（p < 0.0001、p = 0.0006）。

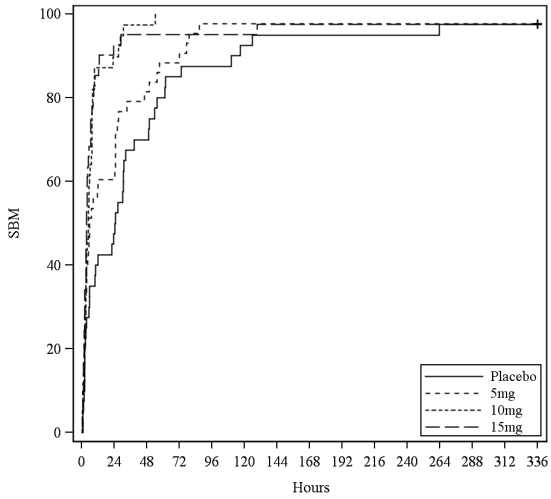


図 2.7.6.7-4　初回自発排便発現までの生存時間解析

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.2-5

表 2.7.6.7-7　初回排便発現までの生存時間解析（FAS）

n (%)

Parameter	Statistics	Placebo N=40	AJG533 5 mg N=43	AJG533 10 mg N=39	AJG533 15 mg N=41
Time to First SBM (Hours)					
	N Observations	40	43	39	41
	Number of Events, n (%)	39 (97.5)	42 (97.7)	39 (100.0)	40 (97.6)
	Number of Censored Observations, n (%)	1 (2.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
	25th Percentile	3.4	2.3	2.7	2.3
	Median (95% CI)	24.7 (5.8 - 31.0)	5.9 (3.5 - 24.8)	4.8 (3.1 - 7.3)	3.6 (2.5 - 5.2)
	75th Percentile	51.7	27.1	7.8	6.8
	p-Value	-	p=0.1408	p<0.0001	p=0.0006

Note：The log-rank test was the pair-wise comparison of each AJG533 treatment group with the Placebo treatment group. No adjustment for multiple comparisons was made.

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-8

③　投与期間第 1 週及び第 2 週における完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量

FAS における、観察期間第 2 週及び投与期間第 1 週の完全自発排便回数の要約統計量と投与期間第 1 週の完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.7-8 に、観察期間第 2 週及び投与期間第 2 週の完全自発排便回数の要約統計量と投与期間第 2 週の完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.7-9 に示した。

各投与群の投与期間第 1 週の完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、プラセボ群 1.48±1.85 回（平均値±標準偏差、以下同様）、5 mg 群 1.99±2.95 回、10 mg 群 3.39±3.55 回、15 mg 群 3.82±3.58 回、投与期間第 2 週の完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、プラセボ群 1.31±1.96 回、5 mg 群 2.08±2.62 回、10 mg 群 3.55±3.23 回、15 mg 群 3.47±3.27 回であった。投与期間第 1 週は 15 mg 群まで、投与期間第 2 週は 10 mg 群まで、用量増加に伴い増加が認められた。

変化量について、プラセボ群を対照に観察期間第 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た結果、投与期間第 1 週及び第 2 週のいずれにおいても、10 mg 群、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（［投与期間第 1 週］10 mg 群 : p = 0.0032、15 mg 群：p = 0.0002、［投与期間第 2 週］10 mg 群：p = 0.0004、15 mg 群：p = 0.0007）。

表 2.7.6.7-8　観察期間第 2 週と投与期間第 1 週の完全自発排便回数及び変化量（FAS）

Time Point	Statistics		AJG533		
		Placebo N=40	5 mg N=43	10 mg N=39	15 mg N=41
Baseline					
	N	40	43	39	41
	Mean	0.75	0.65	0.56	0.27
	SD	1.01	0.95	0.75	0.63
	Max	3.0	3.0	2.0	3.0
	Q3	1.50	1.00	1.00	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00
	Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
Treatment Week 1					
	N	40	41	38	39
	Mean	2.23	2.65	3.95	4.10
	SD	2.22	2.83	3.77	3.83
	Max	7.0	14.0	15.0	16.0
	Q3	4.00	4.00	5.00	6.00
	Median	1.50	2.00	3.00	3.00
	Q1	0.00	1.00	1.00	2.00
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
Change from Baseline (Week 1)					
	N	40	41	38	39
	Mean	1.48	1.99	3.39	3.82
	SD	1.85	2.95	3.55	3.58
	Max	6.0	14.0	14.0	14.0
	Q3	3.00	3.00	5.00	5.00
	Median	1.00	1.00	2.00	3.00
	Q1	0.00	0.00	1.00	2.00
	Min	-1.0	-2.0	0.0	-1.0

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-9

表 2.7.6.7-9　観察期間第 2 週と投与期間第 2 週の完全自発排便回数及び変化量（FAS）

Time Point	Statistics	Placebo N=40	AJG533 5mg N=43	AJG533 10mg N=39	AJG533 15mg N=41
Baseline					
	n	40	43	39	41
	Mean	0.75	0.65	0.56	0.27
	SD	1.01	0.95	0.75	0.63
	Max	3.0	3.0	2.0	3.0
	Q3	1.50	1.00	1.00	0.00
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00
	Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
Treatment Week 2					
	n	39	39	38	39
	Mean	2.08	2.72	4.11	3.75
	SD	2.28	2.60	3.42	3.39
	Max	8.0	11.0	15.0	12.0
	Q3	3.00	4.00	6.00	6.00
	Median	1.00	2.00	3.00	3.00
	Q1	0.00	0.00	1.00	1.00
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
Change from Baseline (Week 2)					
	n	39	39	38	39
	Mean	1.31	2.08	3.55	3.47
	SD	1.96	2.62	3.23	3.27
	Max	7.0	11.0	13.0	12.0
	Q3	2.00	4.00	5.00	5.00
	Median	1.00	2.00	3.00	2.00
	Q1	0.00	0.00	1.00	1.00
	Min	-2.0	-1.0	-1.0	-1.0

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-10

④　自発排便回数及び完全自発排便回数におけるレスポンダーの割合

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、FAS におけるその割合及びプラセボ群を対照とした AJG533 各投与群との Fisher の正確検定の結果を表 2.7.6.7-10、表 2.7.6.7-11 に示した。

自発排便回数におけるレスポンダーの割合は、投与期間第 1 週は、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）、投与期間第 2 週は、プラセボ群 74.4%（29/39 例）、5 mg 群 87.2%（34/39 例）、10 mg 群 97.4%（37/38 例）、15 mg 群 94.9%（37/39 例）であった。投与期間第 1 週、第 2 週とも、10 mg 群までは用量増加に伴い高い値を示し、10 mg 群、15 mg 群はプラセボ群に対して有意差が認められた（［第 1 週］10 mg 群：p = 0.0132、15 mg 群：p = 0.0367、［第 2 週］10 mg 群：p = 0.0068、15 mg 群：p = 0.0249）。

完全自発排便回数におけるレスポンダーの割合は、投与期間第 1 週は、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）、投与期間第 2 週は、プラセボ群 35.9%（14/39 例）、5 mg 群 48.7%（19/39 例）、10 mg 群 63.2%（24/38 例）、15 mg 群 53.8%（21/39 例）であった。投与期間第 1 週は、プラセボ群と 5 mg 群、10 mg 群と 15 mg 群はほぼ同じ値を、投与期間第 2 週は 10 mg まで用量増加に伴い高い値を示し、投与期間第 2 週における 10 mg 群は、プラセボ群に対して有意差が認められた（p = 0.0229）。

表 2.7.6.7-10　自発排便回数におけるレスポンダーの割合（FAS）

n (%)

Time Point		AJG533		
	Placebo N=40	5 mg N=43	10 mg N=39	15 mg N=41
Treatment Week 1				
N	40	41	38	39
Responder	29 (72.5)	34 (82.9)	36 (94.7)	36 (92.3)
95%CI	57.17 - 83.89	68.74 - 91.47	82.71 - 98.54	79.68 - 97.35
Fisher's Exact Test to Placebo	-	p=0.2951	p=0.0132	p=0.0367
Treatment Week 2				
N	39	39	38	39
Responder	29 (74.4)	34 (87.2)	37 (97.4)	37 (94.9)
95%CI	58.92 - 85.43	73.29 - 94.40	86.51 - 99.53	83.11 - 98.58
Fisher's Exact Test to Placebo	-	p=0.2501	p=0.0068	p=0.0249

Note: Fisher's Exact test was the pair-wise comparison of each AJG533 treatment group with the Placebo treatment group. No adjustment for multiple comparisons was made.
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-14

表 2.7.6.7-11　完全自発排便回数におけるレスポンダーの割合（FAS）

n (%)

Time Point		AJG533		
	Placebo N=40	5 mg N=43	10 mg N=39	15 mg N=41
Treatment Week 1				
N	40	41	38	39
Responder	17 (42.5)	17 (41.5)	23 (60.5)	24 (61.5)
95%CI	28.51 - 57.80	27.76 - 56.63	44.72 - 74.40	45.90 - 75.11
Fisher's Exact Test to Placebo	-	p=1.0000	p=0.1209	p=0.1165
Treatment Week 2				
N	39	39	38	39
Responder	14 (35.9)	19 (48.7)	24 (63.2)	21 (53.8)
95%CI	22.74 - 51.58	33.87 - 63.80	47.28 - 76.62	38.57 - 68.43
Fisher's Exact Test to Placebo	-	p=0.3594	p=0.0229	p=0.1716

Note: Fisher's Exact test was the pair-wise comparison of each AJG533 treatment group with the Placebo treatment group. No adjustment for multiple comparisons was made.
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-15

⑤　救済薬の使用状況

FAS における、各投与群の観察期間、投与期間の救済薬の使用状況を表 2.7.6.7-12 に示した。

各投与群の観察期間第 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）、投与期間第 2 週では、プラセボ群 10.3%（4/39 例）、5 mg 群 2.6%（1/39 例）、10 mg 群 5.3%（2/38 例）、15 mg 群 2.6%（1/39 例）であった。救済薬を使用した被験者の割合は、プラセボ群においても観察期間に比べ投与期間で減少したが、投与期間第 1 週、第 2 週いずれにおいても、すべての AJG533 投与群においてプラセボ群に比べ低い値を示した。AJG533 各投与群間では、大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.7-12　救済薬の使用状況（FAS）

n (%)

Time Point		AJG533		
	Placebo N=40	5 mg N=43	10 mg N=39	15 mg N=41
Screening Period Week 1				
n	40	43	39	41
Use of Rescue Medication	9 (22.5)	5 (11.6)	11 (28.2)	5 (12.2)
Screening Period Week 2				
n	40	43	39	41
Use of Rescue Medication	9 (22.5)	7 (16.3)	10 (25.6)	7 (17.1)
Treatment Week 1				
n	40	43	39	41
Use of Rescue Medication	6 (15.0)	2 (4.7)	1 (2.6)	2 (4.9)
Treatment Week 2				
n	39	39	38	39
Use of Rescue Medication	4 (10.3)	1 (2.6)	2 (5.3)	1 (2.6)

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-16

⑥　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度

FAS 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（表 2.7.6.7-13）の 1 週間当たりの中央値を評価スケール値とした、各期間の要約統計量を表 2.7.6.7-14 に示した。また、中央値を［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類した場合の各期間におけるそれぞれの割合を図 2.7.6.7-5 に示した。

各投与群の 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、投与期間第 2 週は 2.8±1.3、3.6±1.4、4.2±1.1、4.4±1.3 であった。投与期間第 1 週、第 2 週いずれにおいても用量増加に伴い大きな値を示し、Wilcoxon 順位和検定の結果、投与期間第 1 週は 10 mg 群、15 mg 群で、投与期間第 2 週はすべての AJG533 投与群で、プラセボ群に対して有意差が認められた（［第 1 週］10 mg 群：$p < 0.0001$、15 mg 群：$p < 0.0001$、［第 2 週］5 mg 群：$p = 0.0164$、10 mg 群：$p < 0.0001$、15 mg 群：$p < 0.0001$）。

表 2.7.6.7-13　Bristol 便形状スケール(Bristol Stool Form Scale)に基づいた便硬度

スケール	便形状
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、あるい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

表 2.7.6.7-14　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）（FAS）
（観察期第 2 週、投与期間第 1 週及び第 2 週の便硬度）

Time Point	Summary Statistics		AJG533		
		Placebo	5 mg	10 mg	15 mg
		N=40	N=43	N=39	N=41
Baseline *					
	n	33	40	33	39
	Mean	2.2	2.0	2.2	2.5
	SD	1.0	1.1	1.1	1.2
	Max	4	5	5	5
	Q3	3.0	3.0	3.0	4.0
	Median	2.0	2.0	2.0	2.0
	Q1	1.0	1.0	1.0	1.0
	Min	1	1	1	1
Treatment Week 1					
	n	38	41	38	38
	Mean	2.8	3.4	4.0	4.5
	SD	1.2	1.5	1.2	1.5
	Max	5	6	6	7
	Q3	4.0	4.0	5.0	6.0
	Median	3.0	4.0	4.0	5.0
	Q1	2.0	3.0	3.0	3.0
	Min	1	1	2	1
Treatment Week 2					
	n	37	38	38	38
	Mean	2.8	3.6	4.2	4.4
	SD	1.3	1.4	1.1	1.3
	Max	6	6	6	7
	Q3	4.0	5.0	5.0	5.0
	Median	3.0	4.0	4.0	4.0
	Q1	2.0	3.0	4.0	4.0
	Min	1	1	2	1

* Baseline is based on “Screening Period Week 2”
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-17

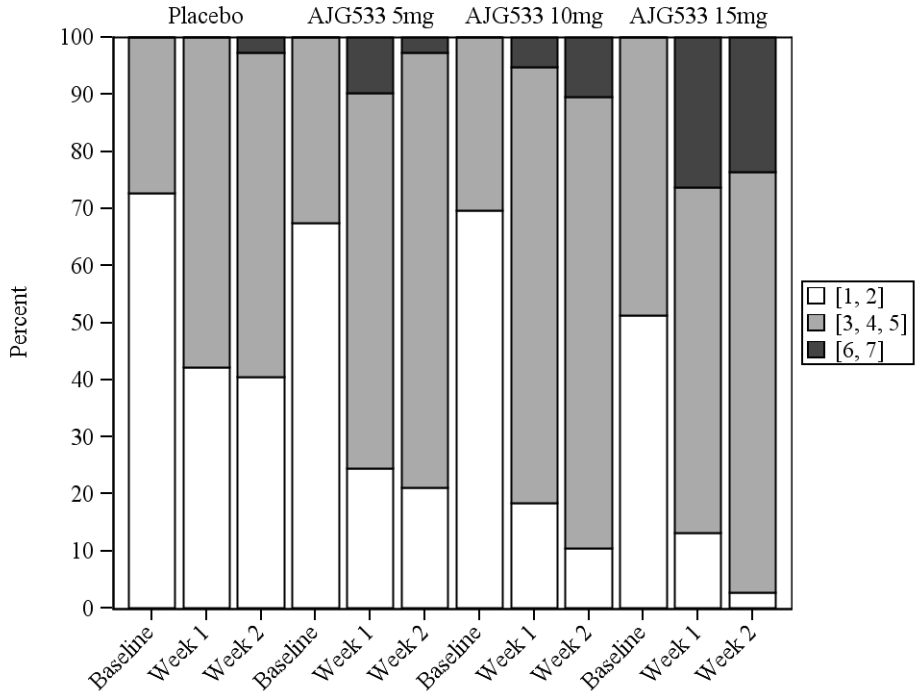


図 2.7.6.7-5　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）の割合（FAS）
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.2-11

⑦　便秘の重症度評価

FAS における、週ごとの便秘の重症度（表 2.7.6.7-15）の要約統計量を表 2.7.6.7-16 に示した。また、各期間における重症度の割合を図 2.7.6.7-6 に示した。

各投与群の便秘の重症度は、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、投与期間第 2 週は 1.8±1.2、1.6±1.1、1.4±1.0、1.2±1.0 であった。投与期間第 1 週、第 2 週いずれにおいても用量増加に伴い小さな値を示し、Wilcoxon 順位和検定の結果、投与期間第 1 週は 10 mg 群、15 mg 群、投与期間第 2 週は 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（［第 1 週］10 mg 群：p = 0.0224、15 mg 群：p = 0.0018、［第 2 週］15 mg 群：p = 0.0172）。

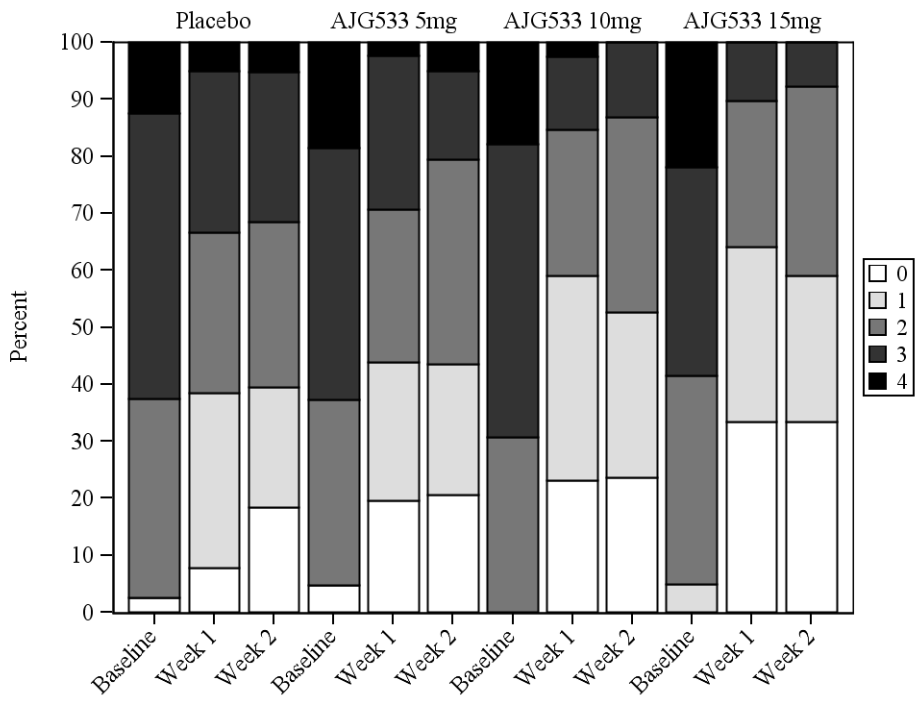
表 2.7.6.7-15　便秘の重症度

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）

表 2.7.6.7-16　観察期間第 2 週、投与期間第 1 週及び第 2 週の便秘の重症度（FAS）

Time Point	Summary Statistics		AJG533		
		Placebo N=40	5 mg N=43	10 mg N=39	15 mg N=41
Baseline *					
	n	40	43	39	41
	Mean	2.7	2.7	2.9	2.8
	SD	0.8	0.9	0.7	0.9
	Max	4	4	4	4
	Q3	3.0	3.0	3.0	3.0
	Median	3.0	3.0	3.0	3.0
	Q1	2.0	2.0	2.0	2.0
	Min	0	0	2	1
Treatment Week 1					
	n	39	41	39	39
	Mean	1.9	1.7	1.4	1.1
	SD	1.1	1.1	1.1	1.0
	Max	4	4	4	3
	Q3	3.0	3.0	2.0	2.0
	Median	2.0	2.0	1.0	1.0
	Q1	1.0	1.0	1.0	0.0
	Min	0	0	0	0
Treatment Week 2					
	n	38	39	38	39
	Mean	1.8	1.6	1.4	1.2
	SD	1.2	1.1	1.0	1.0
	Max	4	4	3	3
	Q3	3.0	2.0	2.0	2.0
	Median	2.0	2.0	1.0	1.0
	Q1	1.0	1.0	1.0	0.0
	Min	0	0	0	0

* Baseline value is based on “Screening Period Week 2”
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-21



Baseline is based on “Screening Period Week 2”

図 2.7.6.7-6　便秘の重症度の割合（FAS）

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.2-12

(4)　安全性

1)　有害事象

①　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.7-17 に示した。

安全性の解析は、安全性解析対象集団 163 例（プラセボ群 40 例、5 mg 群 43 例、10 mg 群 39 例、15 mg 群 41 例）で実施した。

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 15.0%（6/40 例）、41.9%（18/43 例）、30.8%（12/39 例）、19.5%（8/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、それぞれ 5.0%（2/40 例）、32.6%（14/43 例）、28.2%（11/39 例）、17.1%（7/41 例）であり、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象とも、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%（0/40 例）、5 mg 群 9.3%（4/43 例）、10 mg 群 2.6%（1/39 例）、15 mg 群 4.9%（2/41 例）であった。

表 2.7.6.7-17　有害事象の要約

n (%)

	Placebo N=40	AJG533 5 mg N=43	AJG533 10 mg N=39	AJG533 15 mg N=41
TEAEs *	6 (15.0)	18 (41.9)	12 (30.8)	8 (19.5)
Study related TEAEs * related to Study drug	2 (5.0)	14 (32.6)	11 (28.2)	7 (17.1)
Deaths	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)
TEAEs * Leading to Discontinuation	0 (0.0)	4 (9.3)	1 (2.6)	2 (4.9)
Severe TEAEs *	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

* TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events
** TE-SAEs: Treatment Emergent Serious Adverse Events
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.2.1-1

②　有害事象

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.7-18、表 2.7.6.7-19 に、比較的良くみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上の発現）及び比較的良くみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの群で 5%以上の発現）を表 2.7.6.7-20、表 2.7.6.7-21 に示した。なお、本治験は 1 群あたりの症例数が約 40 例であるため、いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象を比較的良くみられる有害事象として設定した。

いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎（プラセボ群 2.5%（1/40 例）、5 mg 群 9.3%（4/43 例）、10 mg 群 0.0%（0/39 例）、15 mg 群 0.0%（0/41 例））、頭痛（プラセボ群 0.0%（0/40 例）、5 mg 群 0.0%（0/43 例）、10 mg 群 5.1%（2/39 例）、15 mg 群 0.0%（0/41 例））、腹痛（プラセボ群 0.0%（0/40 例）、5 mg 群 23.3%（10/43 例）、10 mg 群 25.6%（10/39 例）、15 mg 群 12.2%（5/41 例））、下痢（プラセボ群 0.0%（0/40 例）、5 mg 群 9.3%（4/43 例）、10 mg 群 5.1%（2/39 例）、15 mg 群 7.3%（3/41 例））、腹部膨満（プラセボ群 0.0%（0/40 例）、5 mg 群 7.0%（3/43 例）、10 mg 群 0.0%（0/39 例）、15 mg 群 2.4%（1/41 例））の 5 事象であった。

いずれかの群で 5%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、腹痛（プラセボ群 0.0%（0/40 例）、5 mg 群 23.3%（10/43 例）、10 mg 群 25.6%（10/39 例）、15 mg 群 12.2%（5/41 例））、下痢（プラセボ群 0.0%（0/40 例）、5 mg 群 9.3%（4/43 例）、10 mg 群 5.1%（2/39 例）、15 mg 群 7.3%（3/41 例））、腹部膨満（プラセボ群 0.0%（0/40 例）、5 mg 群 7.0%（3/43 例）、10 mg 群 0.0%（0/39 例）、15 mg 群 2.4%（1/41 例））の 3 事象であった。

AJG533 投与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った。いずれかの群で 5%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、腹痛、下痢、腹部膨満の 3 事象であり、その発現率は有害事象と同一であった。

表 2.7.6.7-18　有害事象

n (%)

SOC PT	Placebo N=40	AJG533 5 mg N=43	AJG533 10 mg N=39	AJG533 15 mg N=41
有害事象	6 (15.0)	18 (41.9)	12 (30.8)	8 (19.5)
感染症および寄生虫症	3 (7.5)	5 (11.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (2.5)	4 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭扁桃炎	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (5.1)	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)	2 (5.1)	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	2 (5.0)	12 (27.9)	11 (28.2)	6 (14.6)
腹痛	0 (0.0)	10 (23.3)	10 (25.6)	5 (12.2)
下痢	0 (0.0)	4 (9.3)	2 (5.1)	3 (7.3)
腹部膨満	0 (0.0)	3 (7.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
下腹部痛	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.4)
上腹部痛	1 (2.5)	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)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (2.5)	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	1 (2.5)	1 (2.3)	1 (2.6)	1 (2.4)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
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)
口渇	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (5.0)	1 (2.3)	1 (2.6)	1 (2.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (2.5)	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)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class.
用語辞書：治験総括報告書では、MedDRA version 17.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 17.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.2.2-1

表 2.7.6.7-19　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

n (%)

SOC PT	Placebo N=40	AJG533 5 mg N=43	AJG533 10 mg N=39	AJG533 15 mg N=41
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	2 (5.0)	14 (32.6)	11 (28.2)	7 (17.1)
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	2 (5.0)	12 (27.9)	11 (28.2)	6 (14.6)
腹痛	0 (0.0)	10 (23.3)	10 (25.6)	5 (12.2)
下痢	0 (0.0)	4 (9.3)	2 (5.1)	3 (7.3)
腹部膨満	0 (0.0)	3 (7.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
下腹部痛	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.4)
上腹部痛	1 (2.5)	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)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.5)	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)
口渇	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (2.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
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)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class.
用語辞書：治験総括報告書では、MedDRA version 17.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 17.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.2.2-2

表 2.7.6.7-20　比較的良くみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上の発現）

n (%)

SOC PT	Placebo N=40	AJG533 5 mg N=43	AJG533 10 mg N=39	AJG533 15 mg N=41
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	1 (2.5)	4 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害				
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)
胃腸障害				
腹痛	0 (0.0)	10 (23.3)	10 (25.6)	5 (12.2)
下痢	0 (0.0)	4 (9.3)	2 (5.1)	3 (7.3)
腹部膨満	0 (0.0)	3 (7.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

用語辞書：治験総括報告書では、MedDRA version 17.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 17.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.2.2-3

表 2.7.6.7-21　比較的良くみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（いずれかの群で 5%以上の発現）

n (%)

SOC PT	Placebo N=40	AJG533 5 mg N=43	AJG533 10 mg N=39	AJG533 15 mg N=41
胃腸障害				
腹痛	0 (0.0)	10 (23.3)	10 (25.6)	5 (12.2)
下痢	0 (0.0)	4 (9.3)	2 (5.1)	3 (7.3)
腹部膨満	0 (0.0)	3 (7.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

用語辞書：治験総括報告書では、MedDRA version 17.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 17.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.2.2-4

③　程度別有害事象

いずれの投与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、5 mg 群では 1 例に浮動性めまい 2.3%（1/43 例）、意識消失 2.3%（1/43 例）、異常感 2.3%（1/43 例）の 3 件、10 mg 群では 1 例に腹痛 2.6%（1/39 例）、嘔吐 2.6%（1/39 例）の 2 件、15 mg 群では 2 例に腹痛 4.9%（2/41 例）、下痢 2.4%（1/41 例）の 3 件が認められた。これらの中等度の有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

その他の有害事象はいずれも軽度と判定された。

④　発現時期別有害事象

PT 及び SOC に分類した有害事象の初発の発現時期について、治験薬の服薬開始日を 1 日目とし、1～7 日目、8～14 日目、15 日目以降の 3 分類とした場合のいずれかの期間及び投与群において 5%以上に初回発現した有害事象は、腹痛、下痢、腹部膨満の 3 事象であった。腹痛、下痢は AJG533 各投与群において認められ、腹痛の発現率は、1～7 日目、8～14 日目、15 日目以降の順で、5 mg 群は 23.3%（10/43 例）、0.0%、0.0%、10 mg 群は 23.1%（9/39 例）、2.6%（1/39 例）、0.0%、15 mg 群は 12.2%（5/41 例）、0.0%、0.0%、下痢の発現率は、同様の順で、5 mg 群は 9.3%（4/43 例）、0.0%、0.0%、10 mg 群は 2.6%（1/39 例）、2.6%（1/39 例）、0.0%、15 mg 群は 7.3%（3/41 例）、0.0%、0.0%であった。腹部膨満は、5 mg 群、15 mg 群において認められ、その発現率は、同様の順で、5 mg 群は 7.0%（3/43 例）、0.0%、0.0%、15 mg 群は 2.4%（1/41 例）、0.0%、0.0%であった。これら 3 事象は、10 mg 群において認められた腹痛、下痢各 1 件以外は、すべて 1~7 日目に発現した。

いずれかの期間及び投与群において 5%以上に初回発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象及びその発現時期別の発現率は、有害事象と同一であった。

⑤　有害事象の器官別大分類（SOC）

5%以上の有害事象の発現が認められた SOC は、プラセボ群では感染症および寄生虫症 7.5%（3/40 例）、胃腸障害 5.0%（2/40 例）、臨床検査 5.0%（2/40 例）の 3 分類、5 mg 群では感染症および寄生虫症 11.6%（5/43 例）、胃腸障害 27.9%（12/43 例）の 2 分類、10 mg 群では神経系障害 5.1%（2/39 例）、胃腸障害 28.2%（11/39 例）の 2 分類、15 mg 群では胃腸障害 14.6%（6/41 例）の 1 分類であった。

5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現が認められた SOC は、いずれの投与群においても胃腸障害の 1 分類であり、プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群、15 mg 群のそれぞ

れの発現率は、5.0%（2/40 例）、27.9%（12/43 例）、28.2%（11/39 例）、14.6%（6/41 例）であった。

⑥ 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 2.7.6.7-22 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現は、5 mg 群 4 例 11 件、10 mg 群 1 例 4 件、15 mg 群 2 例 4 件であり、プラセボ群ではみられなかった。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 2.7.6.7-22 投与中止に至った有害事象

n (%)

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)

用語辞書：治験総括報告書では、MedDRA version 17.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 17.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.3.1.3-1

2） 臨床検査

① 血液検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）

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、各投与群の LDL-コレステロール濃度は、本登録日、2 週来院日（中止日）の順に、プラセボ群 117.6±32.3mg/dL（平均値±標準偏差、以下同様）、119.2±30.6 mg/dL、

5 mg 群 110.1±23.9 mg/dL、103.7±21.7 mg/dL、10 mg 群 119.0±35.1 mg/dL、105.1±32.1 mg/dL、15 mg 群 111.7±26.3 mg/dL、104.1±23.9 mg/dL であり、AJG533 投与群は、本登録日に比べ投与後は低い値を示した。総コレステロール濃度（平均値）も同様の傾向であった。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。

② 尿検査

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。

③ 臨床検査値の異常変動

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。

④ バイタルサイン

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。

2.7.6.7.3 結論

AJG533 10 mg 群、15 mg 群は、主要評価項目及び多くの副次評価項目においてプラセボ群に対して有意な効果を示し、本剤 1 日 1 回 10 及び 15 mg 経口投与の慢性便秘患者に対する有効性が示唆された。いくつかの副次評価項目において 15 mg 群は 10 mg 群に比べてより改善方向の値を示したが、10 mg 群と 15 mg 群の効果に明らかな差は認められなかった。5 mg 投与は、効果は示唆されるものの 10 mg 又は 15 mg 投与に比べ劣るものと考えられた。

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

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

2.7.6.8　外国第 II 相試験（A3309-002）

〔添付資料 5.3.5.1-2（参考）〕

Albireo 社により米国にて、慢性特発性便秘患者を対象とした A3309（本治験実施時のエロビキシバットの開発コード）の第 II 相試験が実施され、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 5、15 及び 20 mg を 1 日 1 回 56 日間経口投与した際の有効性、安全性及び用量反応性について検討が行われた。

2.7.6.8.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項　目	内　容
治験の標題	慢性特発性便秘患者を対象とした A3309 の有効性及び安全性を評価する後期第 II 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同、用量設定試験
治験の目的	主要目的： 有効性：慢性特発性便秘患者に A3309 を反復投与した際の有効性を、1 週間当たりの自発排便回数のベースラインに対する変化量を指標に評価する。 安全性：慢性特発性便秘患者に A3309 を反復投与した際の安全性と忍容性を、重篤な有害事象の被験者の発現率（数（%））を指標に評価する。 副次目的： 有効性：慢性特発性便秘患者に A3309 を反復投与した際の、1 週間当たりの完全自発排便回数のベースラインに対する変化量、その他の排便の変化及び慢性特発性便秘に関連した症状パラメータの変化を評価する。 安全性：A3309 を反復投与した際の安全性と忍容性を、有害事象の発現率（数（%））及び臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図などの他の安全性パラメータの変化を指標に評価する。 薬力学：C4 及び脂質パラメータなどの代謝パラメータに対する A3309 の反復投与の影響を明らかにする。
治験の種類	プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間用量設定試験
対象	【選択基準】以下の基準をすべて満たす者 ①同意書と HIPAA（米国における医療保険の相互運用性と説明責任に関する法令）両方への許諾を理解した上でこれらへの署名を行い、かつ治験のための来院と評価をすべて遵守する意思がある患者 ②BMI が 18.5 以上 35 未満である 20 歳以上 80 歳以下の男性又は妊娠していない女性 ③14 日間のスクリーニング期間中 10 日以上 IVRS の質問への適切な回答を行い、排便、便硬度、胃腸症状（いきみ、不快感）を記録することにより、IVRS に対応している患者 ④過去 3 ヵ月の間に慢性特発性便秘と診断され、診断の 6 ヵ月以上前に症状が発現しており、かつ無作為化前 14 日間において完全自発排便が 1 週間当たり 3 回未満であり下記の事象のうちの 2 つ以上が認められた患者 a. 排便の 25%以上にいきみがある。 b. 排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便がある。 c. 排便の 25%以上に残便感がある。 d. 排便の 25%以上に肛門直腸閉塞感がある。 ⑤スクリーニング期間中に緩下剤使用のない状態で軟便がほとんどない。 ⑥Rome III 基準による IBS の診断の基準を満たしていない（主訴が疼痛又は不快感ではない）。 ⑦米国消化器病学会（AGA）のガイドラインに従った大腸内視鏡検査での要求事項を満たした患者 大腸内視鏡検査を必要とした患者については、同意書に署名し、適用される薬剤のウォッシュアウトを完了し、かつスクリーニング来院後に、大腸内視鏡検査を予定した。大腸内視鏡検査の準備と実施のための期間は、大腸内視鏡検査施行後の 5 日間以上を含み 14 日間とした。大腸内視鏡検査施行後 5 歴日目には、14 日間の IVRS を用いたスクリーニング期間に組み入れることができるとした。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要　（続き）

項　目	内　容
対象（続き）	⑧地域に在住する歩行可能な患者 ⑨性的活動のある妊娠可能な女性（本治験では、閉経後 2 年以上経過していないか又は手術により妊娠不能となっていない思春期後のすべての女性と定義）である場合には、同意書への署名日から治験薬最終投与の 30 日後までにわたり以下の避妊法のうちの 1 つを用いることに同意しなければならなかった。 a. 経皮吸収パッチ b. ホルモン避妊法（経口避妊薬、埋め込み型避妊薬、又は注射用避妊薬） c. ダブルバリア法（コンドームと子宮内避妊用具の併用、ペッサリーと殺精子剤の併用など） d. 精管切除による避妊手術を受けた男性との一対一の関係の維持 e. 禁欲 ⑩妊娠可能な女性である場合には、スクリーニング来院（Visit 1）の血清妊娠検査が陰性でなければならなかった。 ⑪同意書への署名後かつ治験薬初回投与（Day 1［Visit 2］）前に行ったスクリーニング時の身体所見、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査、尿検査）で臨床的に重要な所見がみられなかった患者。特定の所見が臨床的に重要かどうかの判断は、当該所見が治験実施計画書で規定された評価の実施の妨げとなり得るか、本治験から当該患者を除外させる病態となり得るか、本治験参加時に安全性上の懸念となり得るか、又は治験実施計画書で規定された有効性・安全性の評価に交絡し得るかどうかを考慮し、治験責任医師が判断した。 ⑫慢性特発性便秘に関する modified Rome III 基準を満たした患者 ⑬スクリーニング来院前（3 日間のウォッシュアウト期間）に緩下剤の使用を中止する意思があり（食物繊維補助食品は許可した）、かつ本治験期間中（必要な場合）には治験実施計画書で規定された救済薬（ビサコジル坐剤 10 mg）のみを使用することに同意した患者 ⑭英語が堪能な患者 ⑮本治験期間全体を通じてプッシュホンをいつでも利用できる患者 ⑯同意書への署名時点から最後の治験来院までにかけて、慢性特発性便秘の症状に影響を及ぼし得るような新しい生活習慣の大きな変更（新しい食事療法を開始する、運動の計画を変更するなど）を行わないことに同意した患者 【除外基準】以下のいずれかの基準に該当する者は除外 ①スクリーニング時の臨床検査での臨床的に重要な異常、スクリーニング評価で見出された病歴、又は急性・慢性の病態などの、被験者に危険をもたらすか、本治験への参加とその実施に対して禁忌となるか、又は本治験の目的、実施、評価の妨げとなり得るような何らかの病態がみられると治験責任医師が判断した患者 ②緩下剤、坐剤又は浣腸をスクリーニング来院の当日又は前日に使用したと報告した患者 ③禁止された薬剤をスクリーニング来院の 10 日前以降に使用したと報告した患者、又は本治験で禁止した薬剤の使用に関する制約に従う意思のない患者 ④スクリーニング時に HIV 検査が陽性であった患者 ⑤スクリーニング時に HBs 抗原又は HCV 検査が陽性であった患者 ⑥スクリーニング来院前 12 週間に、緩下剤、坐剤、浣腸又は禁止された薬剤を使用していない状態で、排便の 25%を超える頻度で軟便（泥状便）又は水様便（Bristol 便形状スケールのスコアが 6 又は 7）があったと報告した患者 ⑦スクリーニング期間中の緩下剤、坐剤又は浣腸の使用後 24 時間以内ではない時に Bristol 便形状スケールが 6 又は 7 があると報告した患者。緩下剤、坐剤又は浣腸に対しては 3 日間のウォッシュアウト期間を要求した。 ⑧疼痛/不快感を主症状とする IBS の患者 ⑨胃腸管の構造異常又は胃腸運動に影響を及ぼし得る疾患又は病態がみられる患者 ⑩スクリーニング時又は本治験のいずれかの期間に、主として便秘のコントロールを目的とした処方箋薬若しくは非処方箋薬、生薬、又は胃腸運動に影響を及ぼし得る薬剤の使用を予定している患者。これには以下のものが含まれる。 a. 緩下剤（重大な便秘がみられる患者については救済薬の投与を許可した） b. 止痢剤。治療期間中に重大な下痢がみられた場合には、3 日間以内の一時的な治験薬投与の中断を 1 回行うことができることとし、治験責任医師によるケースバイケースの判断で 2 回目の中断も可能とした。これについては治験用日誌、IVRS、及び eCRF の該当箇所に記録した。 c. マグネシウム塩又はアルミニウム塩を含有する制酸剤（カルシウム含有制酸剤は使用可能とした）

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要 （続き）

項　目	内　容
対象（続き）	d. 選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRI）、三環系抗うつ薬、カルシウム拮抗薬（ただし、スクリーニング来院［Visit 1］前 30 日以上にわたり用量が一定であり、かつ便秘に大きく寄与してはいないと患者が考えている場合には、これらを使用可能とした） e. エリスロマイシン又は他のマクロライド系薬 f. 選択的セロトニン（5-HT_3）受容体拮抗薬（dolasetron、granisetron、ondansetron など） g. オピオイド/麻薬性鎮痛薬 h. 腸管運動促進薬（metoclopramide など） ⑪腸管脱/直腸脱又は他の骨盤底機能障害がみられる患者 ⑫排便の経過を促すことを目的とした手技（肛門周囲の圧迫又は摘便）又は膣のスプリンティングを常用している患者 ⑬臨床的に重要な急性又は慢性の活動性の感染症がみられたか、又はベースライン（治験薬初回投与日）の前 4 週間以内に入院若しくは非経口感染症治療薬を要したか、スクリーニング前 2 週間以内に経口感染症治療薬の投与を受けた重大な感染症のエピソードを有する患者 ⑭原因不明の臨床的に重要な胃腸の警告反応（下部消化管出血、ヘム陽性便、鉄欠乏性貧血、原因不明の体重減少など）がみられたか又は感染症若しくは大腸炎の全身的な徴候がみられた患者 ⑮内痔核又は外痔核がみられない状態で、直腸出血及び/又はヘム陽性便がみられた患者。 ⑯甲状腺機能低下症の治療中であり、その治療薬の用量がスクリーニング時点から 3 ヵ月以上にわたり安定していない患者 ⑰便秘に対する中枢神経系（CNS）の原因を考え得る患者（パーキンソン病、脊髄損傷、多発性硬化症など） ⑱AST、ALT、ALP が ULN の 2.5 倍を超えたか、又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えた患者 ⑲本治験期間中（追跡調査来院までを含む）に大手術を予定している患者 ⑳いずれかの血液学的検査値に臨床的に重要な異常がみられた患者 ㉑アルコール又は薬物を乱用している、又はスクリーニング前 6 ヵ月の間にアルコール又は薬物を乱用していた患者 ㉒コントロール不能な、又は以下に定義したニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類が III 度若しくは IV 度のうっ血性心不全（CHF）の既往又は現病歴がみられた患者 a. NYHA 心機能分類 III 度：心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの。安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも疲労、動悸、呼吸困難、狭心痛などの愁訴が出現するもの b. NYHA 心機能分類 IV 度：心疾患があり、いかなる身体活動の際にも不快感を伴うもの。心不全症状又は狭心症症候群が安静時にもみられ、身体活動により不快感が増強するもの ㉓癌の既往がある患者。ただし、適切な治療が行われた皮膚基底細胞癌、子宮頚部上皮異形成又は皮膚又は子宮頚部の上皮内癌は除く。 ㉔結腸直腸癌の既往がある患者 ㉕糖尿病性ニューロパチーの既往がある患者 ㉖スクリーニング前 6 ヵ月の間に、肥満治療のための減量手術、胃腸管の区域切除術、又は腹部・骨盤若しくは後腹膜領域の手術を受けた患者、又はスクリーニング前 3 ヵ月間に虫垂切除術若しくは胆嚢摘出術を受けた患者、又はスクリーニング前 1 ヵ月間にその他の大手術を受けた患者 ㉗憩室炎、慢性膵炎、適切な治療が行われていないか若しくは治療による安定化が得られていない活動性の消化性潰瘍疾患（PUD）、虚血性大腸炎、緩下剤若しくは浣腸の乱用、入院若しくは緊急処置を要した宿便、偽性閉塞、巨大結腸、巨大直腸、腸閉塞、会陰下垂症候群、孤立性直腸潰瘍症候群、全身性硬化症、未治療の骨盤底機能障害、結腸の前癌性疾患（家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）、遺伝性非腺種性大腸癌（HNPCC）など）の既往がある患者。結腸メラノーシスを有する患者については登録を可とした。 ㉘スクリーニング前 2 年の間に、入院を要した精神障害、又は自殺企図がみられた患者 ㉙何らかの臨床試験に参加してから本治験のスクリーニングまでに、30 日又は試験化合物の半減期の 5 倍の期間（いずれか長い方）が経過していない患者（ただし無作為化を受けていない場合を除く）、又は本治験期間中に別の臨床試験への参加を計画している患者 ㉚妊婦又は授乳婦である患者

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要　（続き）

項　目	内　容
被験者数	【計画時】180 例（プラセボ群 45 例、5 mg 群 45 例、10 mg 群 45 例、15 mg 群 45 例） 【設定根拠】 本試験の症例数は、実薬治療群とプラセボ群との間の週当たり 2.5 回の SBM の差を 80%の検出力で検出できるように決定した。この計算は、以下の仮説を根拠とした： ・週当たりの SBM 回数のベースラインからの変化を解析する。 ・治療群は不等分散である（治療群の推定　標準偏差 =4.7、プラセボ群の推定　標準偏差 = 2.6）。 ・有意性の検定（不等分散の t-検定）は多重性を補正せずに両側 0.05 の有意水準で実施する。 上述の仮説下に求める検出力を達成するには治療群当たり 38 例が必要であった。約 15%の中止率を考慮して、1 群当たり 45 例（合計で 180 例）を無作為割付けするよう計画した。
使用薬剤	【被験薬】A3309 5 mg、A3309 10 mg、A3309 15 mg（1 錠中に A3309 5 mg、10 mg 又は 15 mg を含有する 16×8 mm の長円形の白色～灰白色の錠剤） 【対照薬】プラセボ（同じ外観を有する有効成分を含有しない錠剤）
投与量・投与方法	Day 1 から Day 56 に、A3309 5、10、15 mg 又はプラセボを、1 日 1 回、56 日間、朝食前に水と共に経口投与する。
治験スケジュール	治験実施施設での評価のための 5 回の治験来院を設けた。 1. Visit 1：スクリーニング期（Day -14～ -1、大腸内視鏡検査を要する場合は Day -28～ -1） 2. Visit 2：治療期（Day 1） 3. Visit 3：治療期（Day 28） 4. Visit 4：治療期（Day 56） 5. Visit 5：追跡調査（Day 70）（被験者が治験を完了したか早期に中止したかを問わず、治験薬最終投与の 14 日後） Day 7 に評価のための電話による問診を 1 回設けた。この電話による問診は、Day 1 と Day 28（Visit 2 と Visit 3）の間に実施した。 また、大腸内視鏡検査又は実施施設での直接支援（有害事象のモニタリングなど）が必要な被験者については、スクリーニング事項の達成及び／又は安全性維持のため、必要性に応じた追加の来院が必要であるとした。治験責任医師／治験スタッフはメディカルモニターと規定外の来院に関して相談した。 A3309 の有効成分をそれぞれ 5、10 及び 15 mg 含有する錠剤と、これに対応したプラセボ錠（A3309 と同じ外観を有するが有効成分を含有しない）を、治験薬キット（プラスチック製ボトル 1 本、各被験者当たり計 60 錠、56 日分）として支給した。本治験期間中、これらの錠剤を 1 日 1 回朝食前に水と共に服薬させた。 症状の著しい悪化がみられた場合には救済薬での治療を許可したが、これは治験責任医師への相談後に Dulcolax®（ビサコジル）坐剤 10 mg を用いてのみ行うこととし、被験薬は中断せずに継続した。
評価項目	(1)有効性に関する評価項目 1)主要評価項目 投与期間第 1 週における自発排便回数のベースラインからの変化 2)副次評価項目 ・投与期間第 1 週から第 8 週の週当たりの完全自発排便回数のベースラインからの変化 ・投与期間第 2 週から第 8 週の週当たりの自発排便回数のベースラインからの変化 ・完全自発排便反応（高度改善：4 回以上/週、中等度改善：3 回以上 4 回未満/週、非改善：3 回未満/週又は効果不足・救済薬使用による脱落） ・自発排便反応（高度改善：4 回以上/週、中等度改善：3 回以上 4 回未満/週、非改善：3 回未満/週又は効果不足・救済薬使用による脱落） ・治療開始から初回の完全自発排便までの時間 ・治療開始から初回の自発排便までの時間 ・投与期間第 1 週から第 8 週の週当たりの便硬度のベースラインからの変化 ・投与期間第 1 週から第 8 週の週当たりの自発排便におけるいきみの程度、腹部不快感、腹痛、腹部膨満感の重症度のベースラインからの変化 ・投与期間第 1 週から第 8 週の週当たりの便秘の重症度のベースラインからの変化 ・投与期間第 1 週から第 8 週の週当たりの治療効果の全体的評価、全般的緩和の発現 ・投与期間第 1 週から第 8 週の救済薬の使用状況 ・治療開始 24 時間以内の完全自発排便の発現 ・治療開始 24 時間以内の自発排便の発現

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要　（続き）

項　目	内　容
評価項目（続き）	(2)薬力学に関する評価項目 C4、脂質パラメータ（総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド、及び LDL/HDL 比）、及び HbA1c のベースラインからの変化 (3)安全性に関する評価項目 1)主要評価項目 重篤な有害事象の発現（あり/なし） 2)副次評価項目 ・有害事象の発現（あり/なし） ・一時的な又は永久的な中止に至る有害事象の発現（あり/なし） ・臨床的に重要な可能性がある臨床検査値又はバイタルサイン値、変化量又は心電図異常の発現（あり/なし） ・臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のベースラインからの変化 ・併用薬の使用（あり/なし）（救済薬及び他の緩下剤又は浣腸使用は、有効性評価項目に組み入れた）
主な解析方法	【主要評価項目（主解析）】 有効性の主要評価項目である投与期間第 1 週の週当たりの自発排便回数のベースラインからの変化は、治療群を固定効果とした一元配置共分散分析（ANCOVA）を用いて解析し、ベースライン値を共変量として用いた。ANCOVA では、対比較を用いて A3309 の各用量とプラセボとを比較した。この解析には、「投与期間第 1 週に救済薬を使用した患者を除外した mITT 集団」を用いた。
実施医療機関	米国内 45 施設
治験期間	2009 年 11 月 12 日～2010 年 9 月 30 日

2.7.6.8.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

190 例の患者が無作為に割り付けられ（プラセボ群：47 例、5 mg 群：48 例、10 mg 群：47 例、15 mg 群 48 例）、全例が治験薬の服薬を開始し、161 例（84.7%）が試験を完了した。中止例 29 例の中止理由の内訳は、有害事象 15 例、効果不足 6 例、治験実施計画書違反 5 例、同意撤回 2 例、追跡調査不能 1 例であった。

190 例全例が mITT 集団（治験薬投与を 1 回以上受け、ベースライン後の患者日誌データ「排便又は胃腸症状」を有する）として用いられた。有効性の主要評価項目の主解析の対象集団とした「投与期間第 1 週に救済薬（又は他の緩下剤や浣腸）を使用した患者を除外した mITT 集団」は 179 例であった。mITT 集団の被験者のうち、治験を完了しかつ治療期間中の治験薬投与と被験者報告に関する遵守率が 80%以上であった被験者を完了者集団と定義し、121 例で構成された。また、データベースロック前に、mITT 集団の被験者のうち、スクリーニング期間中における 1 週間当たりの自発排便回数が 6 回以下であった「SBM-6 集団」と、3 回未満であった「SBM-3 集団」の 2 つの部分集団を定義し、それぞれ 172 例及び 88 例であった。安全性解析対象集団は、治験薬投与を 1 回以上受け、かつ追跡調査の安全性データが得られたすべての無作為化例と定義し 189 例から構成された（mITT 集団のうちの 1 例は、無作為割付け後の最初の 13 日間は IVRS への入力を行ったが、その後に追跡調査不能となったため、安全性解析対象集団に組み入れなかった）。

(2)　被験者背景

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 であった。

身長、体重、BMI、自発排便回数及び完全自発排便回数の平均値、並びにスクリーニング時の救済薬の使用は同程度で、これらの特性において投与群間で有意な違いは認められなかった。

治験薬の服薬コンプライアンス率は、プラセボ群 91.85%、5 mg 群 92.38%、10 mg 群 90.95%、15 mg 群 87.12%であり、高投与両群でわずかに低下していたが、全体的な服薬遵守率は高く、87%～92%の範囲であった。

(3) 有効性

1) 主要評価項目

投与期間第 1 週の 1 週間当たりの自発排便回数及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-2 に示した。

「投与期間第 1 週に救済薬を使用した患者を除外した mITT 集団」において、10 mg 群及び 15 mg 群の変化量は、プラセボ群に対して有意に増加した。mITT 集団、完了者集団、SBM-6 集団、SBM-3 集団においても同様の結果であった。

表 2.7.6.8-2 投与期間第 1 週の 1 週間当たりの自発排便回数及びベースラインからの変化量

	プラセボ	A3309		
		5 mg	10 mg	15 mg
救済薬を使用した患者を除外した mITT 集団				
ベースライン				
n	46	46	43	44
平均値	3.12	2.80	2.69	2.82
投与期間第 1 週				
n	45	41	41	43
平均値	4.70	5.36	6.69	8.24
ベースラインからの最小二乗平均の変化	1.65	2.50	3.96	5.38
最小二乗平均の差		0.85	2.31	3.73
標準誤差		0.718	0.719	0.709
95%信頼区間		-0.56 - 2.27	0.89 - 3.73	2.33 - 5.13
p-値		0.236	0.002	<0.001
p-値(ノンパラメトリック解析)*		0.447	<0.001	0.008
mITT 集団				
ベースライン				
n	47	48	47	48
平均値	3.09	2.82	2.68	2.69
投与期間第 1 週				
n	46	43	45	46
平均値	4.64	5.29	6.41	8.05
ベースラインからの最小二乗平均の変化	1.62	2.43	3.70	5.26
最小二乗平均の差		0.81	2.08	3.65
標準誤差		0.706	0.700	0.695
95%信頼区間		-0.59 - 2.20	0.70 - 3.46	2.27 - 5.02
p-値		0.254	0.003	<0.001
p-値(ノンパラメトリック解析)*		0.447	0.006	0.006

投与群を固定効果、ベースラインの値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。
* Pair-wise van Elteren tests（vs プラセボ群）
Source：A3309-002 Clinical Study Report (5.3.5.1-2) Table 11.4

2） 副次評価項目

投与期間第 1 週から第 8 週を通じた 1 週間当たりの自発排便回数のベースラインからの変化量（mITT 集団）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みられ、自発排便反応（mITT 集団）も、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。

投与期間第 1 週の 1 週間当たりの完全自発排便回数のベースラインからの変化量（「投与期間第 1 週に救済薬を使用した患者を除外した mITT 集団」）は、5 mg 群、10 mg 群及び 15 mg 群のいずれの投与群においてもプラセボ群に対して有意な増加がみられた。投与期間第 1 週から第 8 週を通じた 1 週間当たりの完全自発排便回数のベースラインからの変化量（mITT 集団）及び完全自発排便反応（mITT 集団）も、いずれの投与群においてもプラセボ群に対して有意差が認められた。

最初の自発排便がみられるまでの時間の中央値（mITT 集団）は、10 mg 群 11.7 時間及び 15 mg 群 6.6 時間で、プラセボ群 26.9 時間に比べ有意に短縮した。24 時間以内に自発排便がみられた被験者の割合は、10 mg 群 74.4%及び 15 mg 群 75%と、プラセボ群 45%に比べ有意に高い値を示した。

最初の完全自発排便がみられるまでの時間の中央値（mITT 集団）は、10 mg 群 53.5 時間及び 15 mg 群 22.5 時間と、プラセボ群 170.9 時間に比べ有意に短縮した。24 時間以内に完全自発排便がみられた被験者の割合は、10 mg 群 30.8%及び 15 mg 群 55%と、プラセボ群 10%に比べ有意に高い値を示した。

10 mg 群及び 15 mg 群はプラセボ群に対して、便硬度の全体的な治療効果（改善度）の有意な増加、いきみの程度及び便秘の重症度の有意な低下を示した。15 mg 群はプラセボ群に対して、腹部膨満感の重症度が有意に低下した（mITT 集団）。また、10 mg 群及び 15 mg 群はプラセボ群に対して有意に高い便秘の緩和及び治療効果が認められた（mITT 集団）。

全治験期間又はいずれの週においても、プラセボ群と実薬群の間で救済薬の使用に差は認められなかった。

(4) 薬力学

C4 値の治験終了時のベースラインからの変化量（完了者集団）は、5 mg 群及び 10 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が、15 mg 群では有意差はみられなかった。

コレステロール値、LDL-コレステロール値及び LDL/HDL 比の治験終了時のベースラインからの変化量（完了者集団）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減少が認められた。HDL-コレステロール値及び HbA1c 値の治験終了時のベースラインからの変化量（完了者集団）では、実薬群はプラセボ群に対して有意な変化は認められなかった。

(5) 安全性

有害事象の要約、有害事象の一覧、治験薬との関連ありの有害事象の一覧を、表 2.7.6.8-3、表 2.7.6.8-4、表 2.7.6.8-5 に示した（いずれも TEAE）。治験薬との因果関係は、「Probable」、「Possible」、「Unlikely」、「Unrelated」の 4 段階で評価され、「Probable」、「Possible」と評価された有害事象を、治験薬との関連ありの有害事象とした。

安全性解析対象集団 189 例のうち 102 例（54.0%）に有害事象が発現した。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。14 例（7.4%）に重度の有害事象が発現した。

有害事象の発現率は、プラセボ群 43.5%に対して、5 mg 群 45.8%、10 mg 群 61.7%、15 mg 群 64.6%であり、用量依存的であった。いずれの投与群においても中等度の有害事象の発現率が最も高く、プラセボ群 21.7%、5 mg 群 22.9%、10 mg 群 29.8%、15 mg 群 33.3%であった。重度の有害事象は、プラセボ群 6.5%、5 mg 群 8.3%、10 mg 群 4.3%、15 mg 群 10.4%に発現した。最も多い SOC は胃腸障害であり、次いで感染症および寄生虫症、神経系障害の順であった。

治験薬との関連ありの有害事象の発現率は、プラセボ群 15.2%、5 mg 群 29.2%、10 mg 群 29.8%、15 mg 群 39.6%であり、実薬投与群 143 例のうち 47 例（32.9%）に発現した。治験薬との関連ありの SOC のほとんどは胃腸障害であり、各強度（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治験薬との因果関係ありの有害事象は 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。

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みられ、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（表 2.7.6.8-6）。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。

血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及びバイタルサイン（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。治験薬との関連あり（Possible）の有害事象として 5 mg 群 1 例において AST 上昇に基づく肝機能検査異常（中等度）が報告されたが、治験終了時には回復し、イブプロフェンの使用との関連性も考えられた。

表 2.7.6.8-3　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	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)
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
治験薬との因果関係ありの有害事象	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
重篤な治験薬との関連ありの有害事象	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、治験薬との因果関係ありの有害事象として集計した。
Source：A3309-002 Clinical Study Report (5.3.5.1-2) Table 12.1

表 2.7.6.8-4　有害事象（安全性解析対象集団）

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 2.7.6.8-4　有害事象（安全性解析対象集団）　（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 2.7.6.8-5　治験薬との関連ありの有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	プラセボ （N=46）	A3309 5 mg （N=48）	 10 mg （N=47）	 15 mg （N=48）
治験薬との関連ありの有害事象	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（%）
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、治験薬との関連ありの有害事象として集計した。因果関係が評価されなかった有害事象は、治験薬との関連ありの有害事象として集計した。
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 14.3.1.3

表 2.7.6.8-6　投与中止に至った有害事象の症例一覧（安全性解析対象集団）

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：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 14.3.2.4

2.7.6.8.3　結論

- A3309 の 10 及び 15 mg の用量での使用は、慢性特発性便秘の治療及び慢性特発性便秘の症状の緩和を行う上で、プラセボに対して有意に優れていた。
- A3309 の 10 及び 15 mg の用量での使用は、LDL-コレステロール値を下げる上で、プラセボに対して有意に優れていた。
- 検討したすべての用量にわたり、慢性特発性便秘に対する A3309 の使用は安全でありかつ忍容性に優れることが明らかとなった。重篤な治験薬との関連ありの有害事象は認められなかった。

2.7.6.9　国内第 III 相試験（AJG533/CT1）

〔添付資料 5.3.5.1-3（評価）〕

国内にて、日本人慢性便秘患者を対象とした AJG533 の第 III 相試験を実施し、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 10 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与した際の AJG533 のプラセボに対する優越性を検証するとともに、安全性を検討した。

2.7.6.9.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

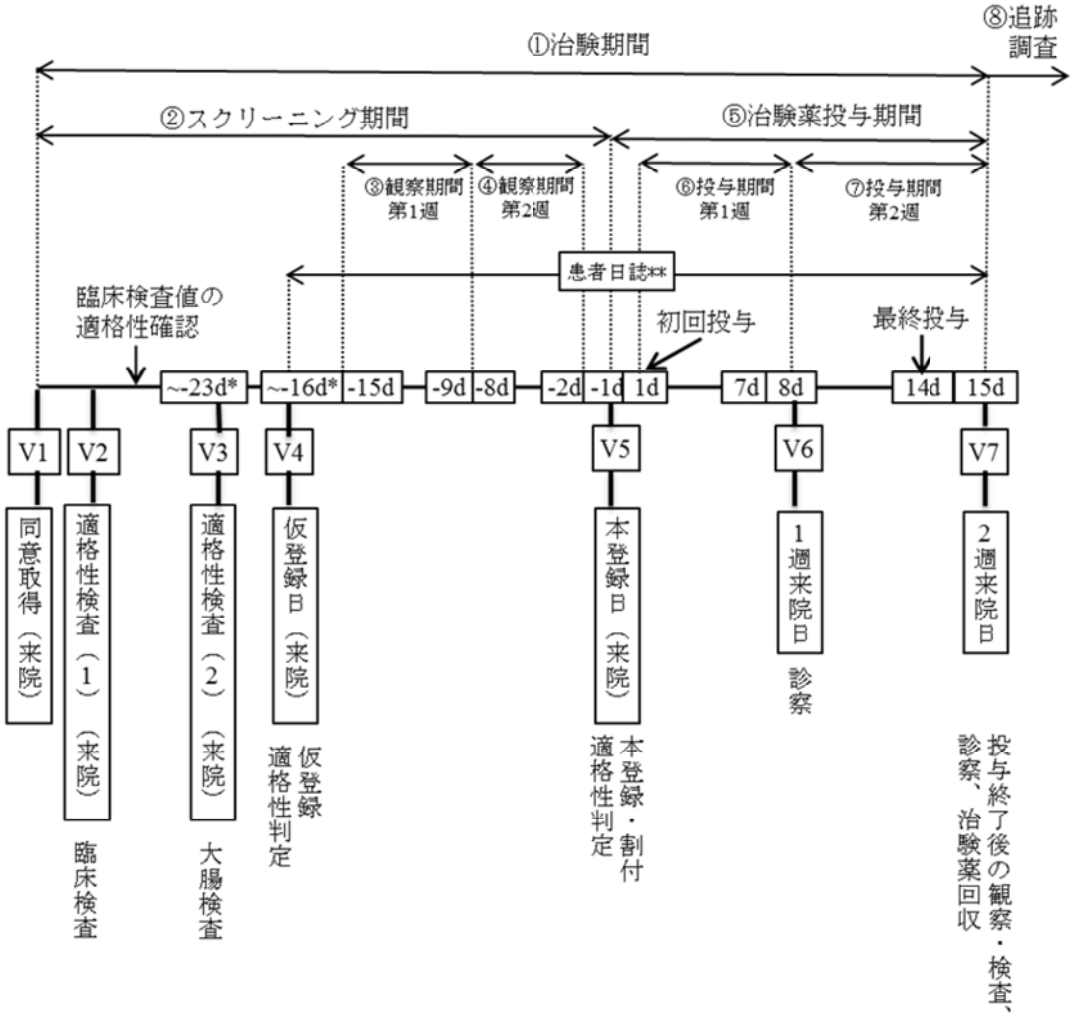
項　目	内　容
治験の標題	AJG533 第 III 相比較臨床試験―AJG533 の慢性便秘患者における有効性、安全性の検討―
治験の目的	慢性便秘患者 AJG533 10 mg 又はプラセボを、1 日 1 回 14 日間経口投与し、投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を主要評価項目とした二重盲検比較試験において、AJG533 のプラセボに対する優越性を検証するとともに、安全性を検討する。
治験の種類	プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験
対象	【対象疾患】慢性便秘症 【選択基準】下記基準①～⑨のすべてを満たす者 ≪仮登録時≫ ①慢性便秘の患者 ②同意取得時の 6 ヵ月以上前から自発排便回数が平均 3 回/週未満である患者 ③同意取得時の 6 ヵ月以上前から自発排便に関連した以下の症状を 1 つ以上有している患者 （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。 ④5 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のないことが確認された患者 ⑤年齢：20 歳以上（同意取得時） ⑥性別：不問 ⑦入院・外来：外来患者 ⑧文書による同意取得が可能な患者 ≪本登録時≫ ⑨2 週間の観察期間の自発排便回数が 6 回未満の患者 【除外基準】次のいずれかの条件に該当する患者は除外する。 ≪仮登録時・本登録時≫ ①器質性便秘の患者又は疑われる患者 ②症候性便秘、薬剤性便秘の患者又は疑われる患者 ③結腸通過時間遅延型便秘の患者又は疑われる患者 ④便排泄障害型便秘の患者又は疑われる患者 ⑤消化管閉塞の患者又は既往歴のある患者 ⑥脱腸の患者又は既往歴のある患者 ⑦単純な虫垂切除以外の開腹手術歴のある患者 ⑧胆嚢切除と乳頭切開に関する外科的又は内視鏡処置歴のある患者 ⑨同意取得日以降に用法・用量変更禁止薬の用法・用量を変更した患者 ⑩救済薬（ビサコジル坐剤 10 mg）の使用ができない患者 ⑪妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、同意取得時から最終の観察・検査の期間に妊娠を希望する女性及び適切な方法（経口避妊薬、子宮内避妊用具、ペッサリー又はパートナーのコンドーム使用遵守）での避妊に合意できない女性（妊娠可能な女性は妊娠検査を実施し、妊娠の有無を確認する） ⑫重篤な腎疾患（クレアチニンが 2.00 mg/dL 以上）、肝疾患（総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上、又は AST 又は ALT が 100 U/L 以上）を合併している患者 ⑬重篤な心疾患を合併している患者 ⑭悪性腫瘍を有する患者

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要　（続き）

項　目	内　容
対象（続き）	⑮重篤な薬物アレルギーの既往がある患者 ⑯AJG533 臨床試験に参加した（AJG533 が投与された）ことのある患者 ⑰他の治験に参加している患者又は本治験参加（同意取得）前 12 週間以内に他の治験に参加していた患者 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 ≪本登録時≫ ⑲2 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 ⑳2 週間の観察期間中、排便後 72 時間未満に救済薬を使用した患者 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 ㉒2 週間の観察期間中に使用禁止薬・療法を使用した患者
被験者数	【計画時】120 例（各群 60 例） 【設定根拠】 国内における第 II 相臨床試験（AJG533/ET1）の結果、主要評価項目である投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期第 2 週からの変化量（n, LSMeans, [SE]）は AJG533 10mg 群（n = 38, 5.63, [0.68]）、プラセボ群（n = 40, 2.63, [0.46]）であり、AJG533 10mg 群とプラセボ群の差（LSMeans, [SE]）は（3.00, [0.82]）であった。ここで、対照治療又は標準治療に優ることを目的として、過去に実施された比較的小規模な試験による効果の点推定値のみを用いて新たな試験を行った場合、試験の規模などの理由から目標とする有効性を示すことが出来ない可能性もあることが報告されており、また、いくつかの被験者数設定の方法論が提案されている。そこで、プラセボ群と AJG533 10 mg 群の差の片側 80%信頼区間を算出し、その下限値を本試験の母平均値の差とした。但し、各群の標準偏差は AJG533/ET1 試験の結果を利用した。 プラセボ群と AJG533 10mg 群の投与前後の変化量の差の片側 80%信頼区間の下限値は 2.30 回であった。プラセボ群と AJG533 10mg 群の母標準偏差をそれぞれ 2.90 回、4.24 回とし、有意水準を両側 5%、検出力 90%、割付比 1 : 1（AJG533 10mg 群 : プラセボ群）の条件下、不等分散における t-test にて計算すると各群 54 例となるため、主要評価項目の評価可能被験者数として各群 54 例とした。また、途中中止例を 10%程度と見込み、無作為化割付被験者数を各群 60 例、合計 120 例と設定した。
使用薬剤	【被験薬】AJG533 5 mg 錠（1 錠中にエロビキシバット 5 mg を含有する淡黄色円形のフィルムコーティング錠） 【対照薬】AJG533 プラセボ錠（外観、におい、重量等が AJG533 5 mg 錠と識別不能で、 エロビキシバットを含有しないフィルムコーティング錠）
投与量・投与方法	2 週間の観察期間終了後、本登録の翌日から治験薬の投与を開始する。AJG533 10 mg 又はプラセボを、1 日 1 回 2 錠、14 日間、朝食 30 分前を目安に経口投与する。
治験スケジュール	「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.9-1 に、「観察、検査及び調査項目のスケジュール」を表 2.7.6.9-2 に示した。
評価項目	(1)有効性に関する評価項目 1)主要評価項目 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 *：下剤/浣腸又は摘便なしに発現する排便。本治験においては、観察期間開始前日に下剤を使用した場合、又は観察期間開始後に救済薬を使用した場合、使用後 24 時間以内の排便は自発排便としない。 2)副次評価項目 ・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 ・治験薬投与期間の自発排便回数の観察期間からの変化量 ・投与期間第 1 週及び第 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 **：残便感のない自発排便 ・治験薬投与期間の完全自発排便回数の観察期間からの変化量 ・治験薬投与開始から 24 時間及び 48 時間以内の自発排便発現患者の割合 ・投与期間第 1 週及び第 2 週の自発排便回数及び完全自発排便回数におけるレスポンダー***の割合 ***：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をそれぞれレスポンダーとする。 ・初回自発排便発現までの時間

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要　（続き）

項　目	内　容
評価項目（続き）	・救済薬の使用状況 ・Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度 ・投与期間第 1 週及び第 2 週の週ごとの便秘の重症度評価 (2)安全性に関する評価項目 ・有害事象、臨床検査値、バイタルサイン
主な解析方法	【主要評価項目（主解析）】 FAS を解析対象集団とし、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、観察期間第 2 週の自発非便回数を共変量とした共分散分析（ANCOVA)を適用する。
治験責任医師	[redacted] 他、計 16 名
実施医療機関	医療法人社団清香会　おおしま内科胃腸科クリニック 他、計 16 施設
治験期間	2015 年 11 月 4 日（最初の患者の同意日）～2016 年 6 月 11 日（最後の患者の検査・観察終了日）



*　：適格性確認のための大腸内視鏡検査又は注腸 X 線造影検査を実施する場合は、同意取得後にその他の事項の適格性を確認した後、観察期間開始の 8 日前（-23 日）までに実施する。適格性を確認した後、-16 日までに仮登録を行う。
**：仮登録日から下剤、救済薬の使用状況及び排便状況を記録する。-15 日（0 時）～-2 日（24 時）の記録を基に適格性を確認し、本登録を行う。

図 2.7.6.9-1　治験スケジュールの概要

表 2.7.6.9-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール

治験期間

観察期間

	同意取得	適格性検査(1)	臨床検査値適格性判定結果確認*1	適格性検査(2) *2	仮登録日		本登録日	治験薬投与開始日		1週来院日		2週来院日/中止時
visit	1	2		3	4		5			6		7
検査・観察時期（日）				～ -23	～ -16		-1	1		8	14	15
同意取得	○											
登録、適格性判定結果確認*1			○		○		○					
既往症*3、合併症*4、IBS便秘型の有無、							○					
診察		○		○	○		○			○		○
有害事象								←				→
被験者背景（性別、生年月日、入院・外来の別、人種）		○										
バイタルサイン（身長）							○					
バイタルサイン（体重）							○					○
バイタルサイン（血圧、脈拍数）		○					○					○
大腸内視鏡検査又は注腸X線造影検査*2				○								
治験薬服用状況								←				→
救済薬使用状況（患者日誌）						←						→
下剤使用状況*5（患者日誌）					↔							
併用薬使用状況（患者日誌）	←											→
排便状況*6（患者日誌）					←							→
便秘の重症度評価（患者日誌）							○			○		○
血液学的検査		○					○					○
血液生化学的検査①（LDL-C、HDL-C除く）		○					○					○
血液生化学的検査②（LDL-C、HDL-C）		○					○					○
妊娠検査*7		○										
尿検査（定性）		○					○					○
採血量（mL）		7mL					7mL					7mL
採尿量（mL）		10mL					10mL					10mL

○:実施

＊1：臨床検査値適格性判定結果確認：適格性検査（1）のうち腎機能、肝機能について適格判定結果を確認する。適格の場合、適格性検査（2）又は仮登録を行う。不適格の場合、不適格の登録を行う。

＊2：仮登録前 5 年以内に大腸内視鏡検査又は注腸 X 線造影検査で器質的疾患がないことが確認できていない患者は、観察期間開始の 8 日前（-23 日）までに実施する。

＊3：既往症：治験薬投与開始までに治癒している、治験薬投与開始より過去 5 年以内の医学的に重要な症状・疾患。ただし、開腹手術歴は全て記載する。

＊4：合併症：治験薬投与開始時に罹患している疾患、観察された症状、兆候で臨床的に重要なものとする。

＊5：仮登録日から観察期間開始前日までに使用した各種下剤、便秘症の効能・効果を有する漢方薬、便秘の改善を目的としたサプリメント等、浣腸、洗腸及び腸管洗浄剤（市販薬も含む）を記録する

＊6：仮登録日から排便状況を記録する。

＊7：妊娠可能な女性のみ実施する。

2.7.6.9.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

被験者の内訳を図 2.7.6.9-2 に示した。

同意取得例 169 例のうち 5 例が仮登録前に中止又は仮登録不適格となり、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又は本登録不適格となり、133 例が本登録（無作為化）され、薬剤番号が割り当てられた。本登録例の内訳は、プラセボ群 63 例、AJG533 群 70 例であった。そのうち AJG533 群の 1 例は本登録後の来院がなく、治験責任医師からの電話、メール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全く収集できなかった。残りの 132 例において、治験薬投与開始後に AJG533 群 4 例が治験薬の投与を中止し、128 例が治験薬の投与を完了した。中止例 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。

無作為化された症例から本登録後のデータを全く収集できなかった AJG533 群の 1 例が全ての解析対象集団から除外されたため、安全性解析対象集団の構成は、プラセボ群 63 例、AJG533 群 69 例の計 132 例であった。FAS の構成は、安全性解析対象集団からいずれの群も不採用となった症例はなく、安全性解析対象集団と同様に、プラセボ群 63 例、AJG533 群 69 例の計 132 例であった。PPS の構成は、FAS からプラセボ群 2 例、AJG533 群 1 例が不採用となったため、プラセボ群 61 例、AJG533 群 68 例の計 129 例であった。PPS から除外されたプラセボ群の 2 例は、「本登録から最終の観察・検査までに併用禁止薬剤（療法）を併用した被験者」、「治験薬投与後（Visit7 又は中止時）の LDL-コレステロール、HDL-コレステロール測定結果が、開鍵前に治験責任医師、治験分担医師等の治験の実施に係わる者、又は治験依頼者に開示された被験者」、AJG533 群の 1 例は「治験薬の服薬率が 66%未満である被験者」の理由で除外された。

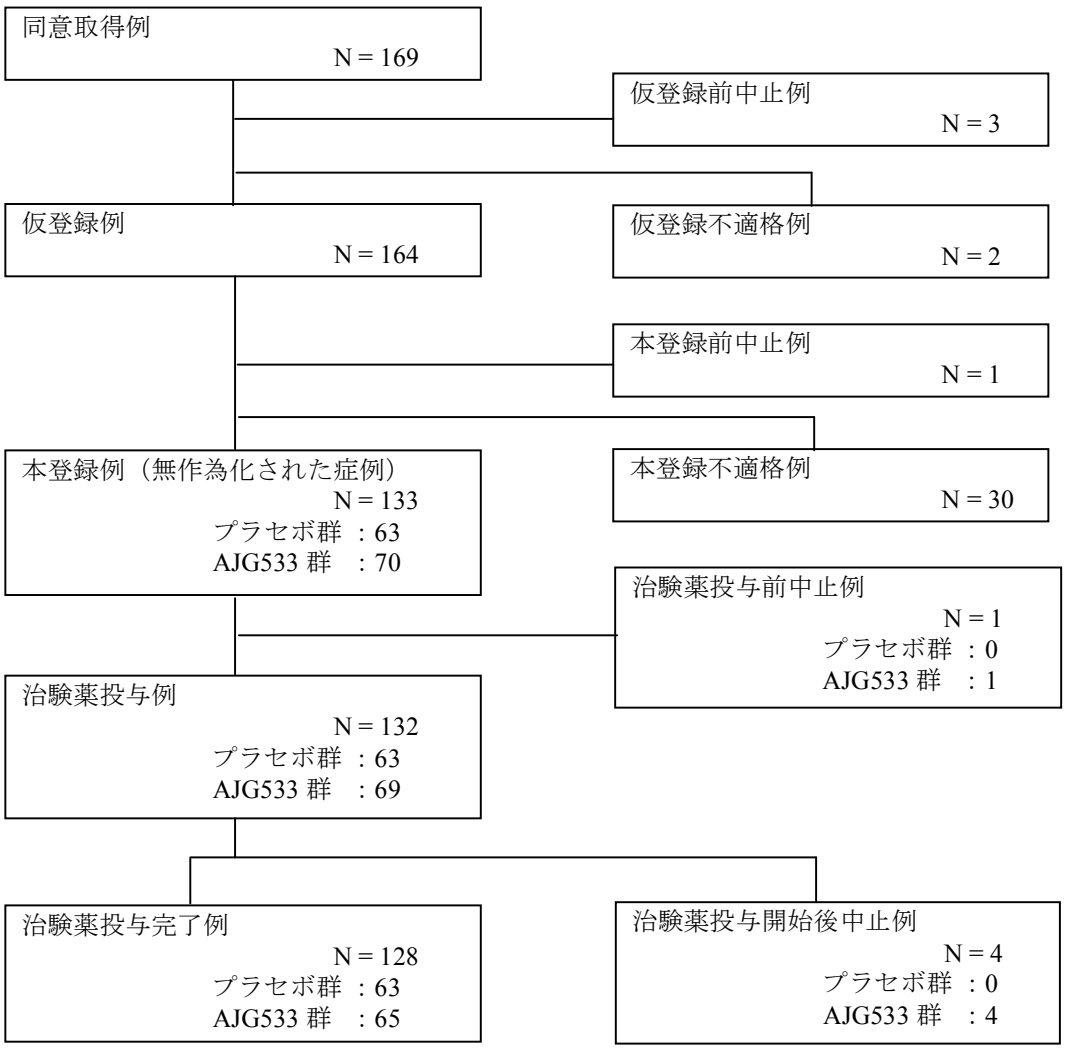


図 2.7.6.9-2 被験者の内訳

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

(2) 被験者背景

FAS における女性の割合は、プラセボ群 82.5%（52/63 例）、AJG533 群 82.6%（57/69 例）、年齢はプラセボ群 43.8±13.0 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、AJG533 群 43.0±13.7 歳、BMI はプラセボ群 21.81±2.65 kg/m^2、AJG533 群 21.42±2.55 kg/m^2、IBS 便秘型がありの被験者は、プラセボ群 20.6%（13/63 例）、AJG533 群 31.9%（22/69）であった。

観察期間第 2 週における自発排便回数の平均値は、プラセボ群 1.7±1.0 回、AJG533 群 1.8±0.9 回、観察期間第 2 週における完全自発排便回数の平均値は、プラセボ群 0.5±0.8 回、AJG533 群 0.6±0.8 回、また、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）、AJG533 mg 群 14.5%（10/69 例）であった。

(3) 有効性

1) 主要評価項目

① 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（投与群間の比較）【主解析】

主たる解析対象集団である FAS における、観察期間第 2 週及び投与期間第 1 週の自発排便回数の要約統計量と投与期間第 1 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.9-3 に、変化量のグラフを図 2.7.6.9-3 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、AJG533 群 1.77±0.93 回、8.19±4.82 回であった。

各週の評価可能日が 5 日未満の場合には該当週の排便回数は欠測として扱うこととしたため、FAS 132 例中、投与 5 日未満の中止例 2 例（AJG533 群 2 例）において投与期間第 1 週の自発排便回数のデータが欠測となり、主解析から除外された。投与期間第 1 週において自発排便回数が評価された 130 例における投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、プラセボ群 1.73±1.88 回、AJG533 群 6.40±4.73 回であり、観察期間第 2 週の自発排便回数を共変量とした共分散分析を行った結果、AJG533 群の投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量はプラセボ群に対して有意に大きかった（$p < 0.0001$）（表 2.7.6.9-4）。

表 2.7.6.9-3 観察期間第 2 週と投与期間第 1 週の自発排便回数及び変化量（FAS）

Time Point	Statistics	Placebo N=63	AJG533 10mg N=69
Baseline			
	n	63	69
	Mean	1.70	1.77
	SD	0.96	0.93
	Max	4.0	3.0
	Q3	2.00	2.00
	Median	2.00	2.00
	Q1	1.00	1.00
	Min	0.0	0.0
Treatment Week 1			
	n	63	67
	Mean	3.43	8.19
	SD	2.00	4.82
	Max	10.0	29.4
	Q3	4.00	10.50
	Median	3.00	8.00
	Q1	2.00	5.00
	Min	0.0	0.0
Change from Baseline			
	n	63	67
	Mean	1.73	6.40
	SD	1.88	4.73
	Max	9.0	27.4
	Q3	3.00	9.00
	Median	1.00	6.00
	Q1	0.00	3.00
	Min	-1.0	0.0

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.1-1

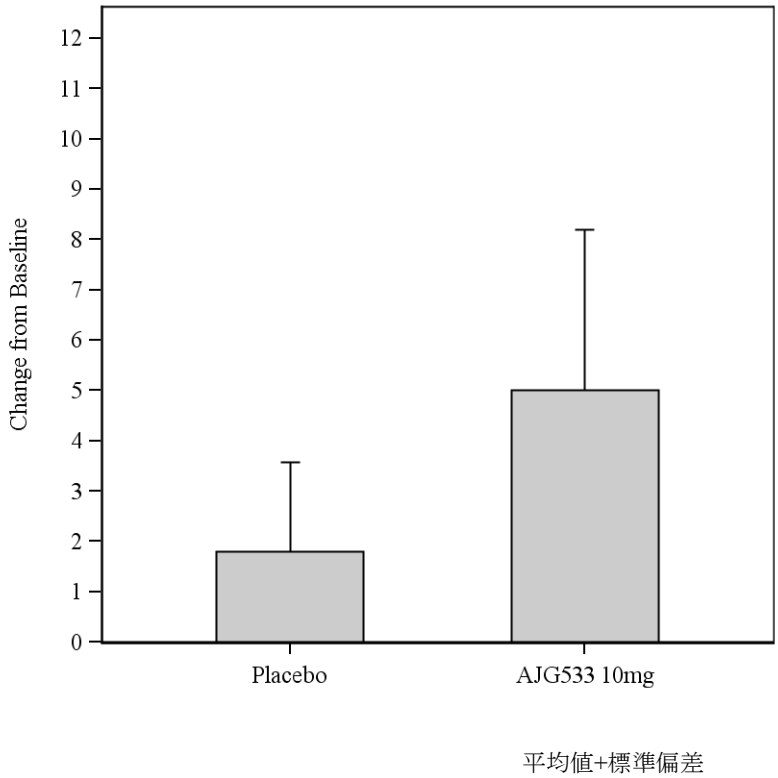


図 2.7.6.9-3　投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量（FAS)

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4.1.1-1

表 2.7.6.9-4　投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の解析（FAS）

Least Squares Means and Differences	Estimate	SE	DF	t Value	Pr > |t|	95%CI
AJG533 10mg VS Placebo						
Placebo	1.72	0.24	61	7.27	p<0.0001	1.25 - 2.19
AJG533 10mg	6.41	0.58	66	11.07	p<0.0001	5.25 - 7.57
AJG533 10mg VS Placebo	4.69	0.63	87	7.50	p<0.0001	3.45 - 5.93

Note: Least squares (LS) mean changes, differences, associated statistics and p-values are obtained from an analysis of covariance with treatment group as a fixed factor and baseline value as a covariate in the model.

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.1-2

②　主解析の感度解析【副解析】

主解析の感度解析として実施した PPS を対象とした解析においても、FAS と同様、AJG533 群の投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、プラセボ群に対して有意に大きかった（$p < 0.0001$）。

また、主解析においては、投与期間第 1 週の評価可能日が 5 日未満の中止例は解析対象集団から除外したが、FAS を対象として 5 日未満の中止例も含めた解析対象集団（中止日以降は排便回数を 0 回とする）を用い、主解析と同様の解析を行った結果も、主解析及び PPS と同様に、AJG533 群の投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、プラセボ群に対して有意に大きかった（$p < 0.0001$）。

③　共変量で調整した解析【副解析】

被験者背景項目（共変量）の主要評価項目に与える影響を推定するために、ANCOVA モデルを用い、FAS 及び PPS を対象として共変量で調整した解析を行った。共変量は、性別、年齢、BMI、IBS 便秘型の有無、治験実施医療機関、観察期間第 2 週の救済薬使用の有無、観察期間第 2 週の

便秘の重症度評価及び観察期間第 2 週の Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の 8 項目とし、変数選択は行わずに各共変量ごとに検討した。本検討においては交互作用項を含めないモデル（主効果モデル）を用いた。その結果、FAS においては、年齢、治験実施医療機関、便秘の重症度評価の共変量で有意差が認められ（それぞれ $p = 0.0465$、$p = 0.0262$、$p = 0.0117$）、PPS においては、治験実施医療機関、便秘の重症度評価の共変量で有意差が認められたが（それぞれ $p = 0.0393$、$p = 0.0161$）、いずれの場合においても主要評価項目の結果に影響はなく、AJG533 群がプラセボ群に比べて有意に大きかった。

④　部分集団解析【副解析】

FAS 及び PPS を対象として、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 週の便秘の重症度評価及び Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の 11 項目の被験者背景を用いて、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部分集団解析を行った。その結果、プラセボ群、AJG533 群のいずれも 10 例以上の部分集団であった全ての項目〔性別（男性・女性）、年齢（65 歳未満）、BMI（25 kg/m^2 未満）、合併症（なし・あり）、既往歴（なし・あり）、IBS 便秘型（なし・あり）、観察期間第 2 週の救済薬使用（なし・あり）、観察期間第 2 週の自発排便回数（1 回・2 回）、便秘の重症度（中程度・重度）、観察期間第 2 週の Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（「1、2」・「3、4、5」）〕において、AJG533 群とプラセボ群との変化量の差の両側 95%信頼区間の下限値は、いずれも 0 を上回った。

2）　副次評価項目

①　投与期間第 2 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 における、観察期間第 2 週及び投与期間第 2 週の自発排便回数の要約統計量と投与期間第 2 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.9-5 に示した。

投与期間第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、プラセボ群 1.79±1.78 回（平均値±標準偏差、以下同様）、AJG533 群 5.00±3.20 回であり、観察期間第 2 週の自発排便回数を共変量とした共分散分析を行った結果、AJG533 群の投与期間第 2 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 2.7.6.9-5　観察期間第 2 週と投与期間第 2 週の自発排便回数及び変化量（FAS）

Time Point	Statistics	Placebo N=63	AJG533 10mg N=69
Baseline			
	n	63	69
	Mean	1.70	1.77
	SD	0.96	0.93
	Max	4.0	3.0
	Q3	2.00	2.00
	Median	2.00	2.00
	Q1	1.00	1.00
	Min	0.0	0.0
Treatment Week 2			
	n	63	65
	Mean	3.49	6.77
	SD	1.88	3.31
	Max	8.0	15.0
	Q3	5.00	9.00
	Median	3.00	6.00
	Q1	2.00	4.00
	Min	0.0	0.0
Change from Baseline			
	n	63	65
	Mean	1.79	5.00
	SD	1.78	3.20
	Max	8.0	13.0
	Q3	2.00	7.00
	Median	1.00	4.00
	Q1	0.00	3.00
	Min	0.0	0.0

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

② 初回自発排便発現までの時間

FAS における初回自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定及び Log-rank 検定を実施した結果を図 2.7.6.9-4 及び表 2.7.6.9-6 に示した。

初回自発排便発現までの時間の中央値は、プラセボ群 25.5 時間、AJG533 群 5.2 時間であり、Log-rank 検定の結果、AJG533 群の初回自発排便発現までの時間はプラセボ群に対して有意に短かった（p = 0.0001）。

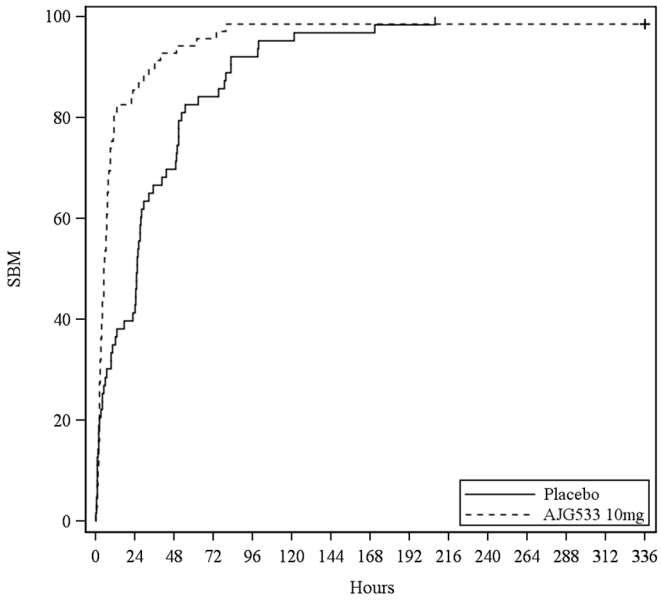


図 2.7.6.9-4　初回自発排便発現までの生存時間解析（FAS）

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4.1.2-5

表 2.7.6.9-6　初回自発排便発現までの生存時間解析（FAS）

n (%)

Parameter	Statistics	Placebo N=63	AJG533 10mg N=69
Time to First SBM (Hours)			
	N Observations	63	69
	Number of Events, n (%)	63 (100.0)	68 (98.6)
	Number of Censored Observations, n (%)	0 (0.0)	1 (1.4)
	25th Percentile	4.0	2.4
	Median (95% CI)	25.5 (13.0 - 28.0)	5.2 (3.4 - 7.0)
	75th Percentile	50.5	10.0
	p-Value	-	p=0.0001

Note: The log-rank test was the pair-wise comparison of AJG533 10mg treatment group with the Placebo treatment group.

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-8

③　投与期間第 1 週及び第 2 週における完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量

FAS における、観察期間第 2 週及び投与期間第 1 週の完全自発排便回数の要約統計量と投与期間第 1 週の完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.9-7 に、また、観察期間第 2 週及び投与期間第 2 週の完全自発排便回数の要約統計量と投与期間第 2 週の完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.9-8 に示した。

投与期間第 1 週の完全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 0.62±1.44 回（平均値±標準偏差、以下同様）、AJG533 mg 群 3.39±3.86 回、投与期間第 2 週の完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、プラセボ群 0.86±1.45 回、AJG533 群 2.98±3.10 回であった。

変化量について、プラセボ群を対照に観察期間第 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た結果、AJG533 群の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 週及び第 2 週いずれにおいても、プラセボ群に対して有意に大きかった（［投与期間第 1 週］ p ,< 0.0001、［投与期間第 2 週］ p < 0.0001）。

表 2.7.6.9-7　観察期間第 2 週と投与期間第 1 週の完全自発排便回数及び変化量（FAS）

Time Point	Statistics	Placebo N=63	AJG533 10mg N=69
Baseline			
	n	63	69
	Mean	0.48	0.55
	SD	0.84	0.85
	Max	4.0	3.0
	Q3	1.00	1.00
	Median	0.00	0.00
	Q1	0.00	0.00
	Min	0.0	0.0
Treatment Week 1			
	n	63	67
	Mean	1.10	3.96
	SD	1.66	3.98
	Max	7.0	16.0
	Q3	2.00	6.00
	Median	0.00	3.00
	Q1	0.00	1.00
	Min	0.0	0.0
Change from Baseline (Week 1)			
	n	63	67
	Mean	0.62	3.39
	SD	1.44	3.86
	Max	7.0	15.0
	Q3	1.00	5.00
	Median	0.00	2.00
	Q1	0.00	0.00
	Min	-2.0	-1.0

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-9

表 2.7.6.9-8　観察期間第 2 週と投与期間第 2 週の完全自発排便回数及び変化量（FAS）

Time Point	Statistics	Placebo N=63	AJG533 10mg N=69
Baseline			
	n	63	69
	Mean	0.48	0.55
	SD	0.84	0.85
	Max	4.0	3.0
	Q3	1.00	1.00
	Median	0.00	0.00
	Q1	0.00	0.00
	Min	0.0	0.0
Treatment Week 2			
	n	63	65
	Mean	1.33	3.57
	SD	1.66	3.26
	Max	7.0	12.0
	Q3	2.00	6.00
	Median	1.00	3.00
	Q1	0.00	1.00
	Min	0.0	0.0
Change from Baseline (Week 2)			
	n	63	65
	Mean	0.86	2.98
	SD	1.45	3.10
	Max	7.0	11.0
	Q3	1.00	5.00
	Median	0.00	2.00
	Q1	0.00	0.00
	Min	-2.0	-2.0

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-10

④　自発排便回数及び完全自発排便回数におけるレスポンダーの割合

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、FAS におけるその割合及びプラセボ群を対照とした AJG533 群の Fisher の正確検定の結果を表 2.7.6.9-9、表 2.7.6.9-10 に示した。

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）、AJG533 mg 群 94.0%（63/67 例）、投与期間第 2 週は、プラセボ群 63.5%（40/63 例）、AJG533 群 92.3%（60/65 例）であり、投与期間第 1 週、第 2 週とも、AJG533 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（［投与期間第 1 週］$p < 0.0001$、［投与期間第 2 週］$p < 0.0001$）。

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）、AJG533 群 52.2%（35/67 例）、投与期間第 2 週は、プラセボ群 22.2%（14/63 例）、AJG533 群 53.8%（35/65 例）であり、投与期間第 1 週、第 2 週とも、AJG533 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（［投与期間第 1 週］$p < 0.0001$、［投与期間第 2 週］$p = 0.0003$）。

表 2.7.6.9-9　自発排便回数におけるレスポンダーの割合（FAS）

n (%)

Time Point		Placebo N=63	AJG533 10mg N=69
Treatment Week 1			
	n	63	67
	Responder	38 (60.3)	63 (94.0)
	95%CI	47.98 - 71.47	85.63 - 97.65
	Fisher's Exact Test to Placebo	-	p<0.0001
Treatment Week 2			
	n	63	65
	Responder	40 (63.5)	60 (92.3)
	95%CI	51.15 - 74.28	83.22 - 96.67
	Fisher's Exact Test to Placebo	-	p<0.0001

Note: Fisher's Exact test was the pair-wise comparison of AJG533 10mg treatment group with the Placebo treatment group.

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-14

表 2.7.6.9-10　完全自発排便回数におけるレスポンダーの割合（FAS）

n (%)

Time Point		Placebo N=63	AJG533 10mg N=69
Treatment Week 1			
	n	63	67
	Responder	11 (17.5)	35 (52.2)
	95%CI	10.04 - 28.62	40.49 - 63.75
	Fisher's Exact Test to Placebo	-	p<0.0001
Treatment Week 2			
	n	63	65
	Responder	14 (22.2)	35 (53.8)
	95%CI	13.73 - 33.91	41.85 - 65.41
	Fisher's Exact Test to Placebo	-	p=0.0003

Note: Fisher's Exact test was the pair-wise comparison of AJG533 10mg treatment group with the Placebo treatment group.

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-15

⑤　救済薬の使用状況

FAS における、各投与群における観察期間、投与期間の救済薬の使用状況を表 2.7.6.9-11 に示した。

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）、AJG533 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）、AJG533 群 1.4%（1/69 例）、投与期間第 2 週では、プラセボ群 11.1%（7/63 例）、AJG533 群 3.1%（2/65 例）と、プラセボ群、AJG533 群ともに観察期間に比べ投与期間で減少したが、AJG533 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 2.7.6.9-11　救済薬の使用状況（FAS）

n (%)

Time Point	Placebo N=63	AJG533 10mg N=69
Screening Period Week 1		
n	63	69
Use of Rescue Medication	10 (15.9)	4 (5.8)
Screening Period Week 2		
n	63	69
Use of Rescue Medication	12 (19.0)	10 (14.5)
Treatment Week 1		
n	63	69
Use of Rescue Medication	4 (6.3)	1 (1.4)
Treatment Week 2		
n	63	65
Use of Rescue Medication	7 (11.1)	2 (3.1)

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-16

⑥　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度

FAS 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（表 2.7.6.9-12）の 1 週間当たりの中央値を評価スケール値とした、各期間の要約統計量を表 2.7.6.9-13 に示した。また、中央値を［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類した場合の各期間におけるそれぞれの割合を図 2.7.6.9-5 に示した。

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 週においてプラセボ群 2.1±1.2（平均値±標準偏差、以下同様）、AJG533 群 2.4±1.1、投与期間第 1 週においてプラセボ群 2.5±1.2、AJG533 群 4.4±1.3、投与期間第 2 週においてプラセボ群 2.7±1.4、AJG533 群 4.2±1.2 であり、Wilcoxon 順位和検定の結果、投与期間第 1 週、第 2 週とも AJG533 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 1 週］$p < 0.0001$、［投与期間第 2 週］$p < 0.0001$）。

表 2.7.6.9-12　Bristol 便形状スケール(Bristol Stool Form Scale)に基づいた便硬度

スケール	便形状
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、あるい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

表 2.7.6.9-13　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）（FAS）
（観察期間第 2 週、投与期間第 1 週及び第 2 週の便硬度）

Time Point	Summary Statistics	Placebo N=63	AJG533 10mg N=69
Baseline *			
	n	55	62
	Mean	2.1	2.4
	SD	1.2	1.1
	Max	5	5
	Q3	3.0	3.0
	Median	2.0	2.0
	Q1	1.0	2.0
	Min	1	1
Treatment Week 1			
	n	61	66
	Mean	2.5	4.4
	SD	1.2	1.3
	Max	5	7
	Q3	4.0	5.0
	Median	3.0	5.0
	Q1	1.0	3.0
	Min	1	1
Treatment Week 2			
	n	61	64
	Mean	2.7	4.2
	SD	1.4	1.2
	Max	6	6
	Q3	4.0	5.0
	Median	3.0	4.0
	Q1	1.0	3.0
	Min	1	1

* Baseline is based on "Screening Period Week 2"
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-17

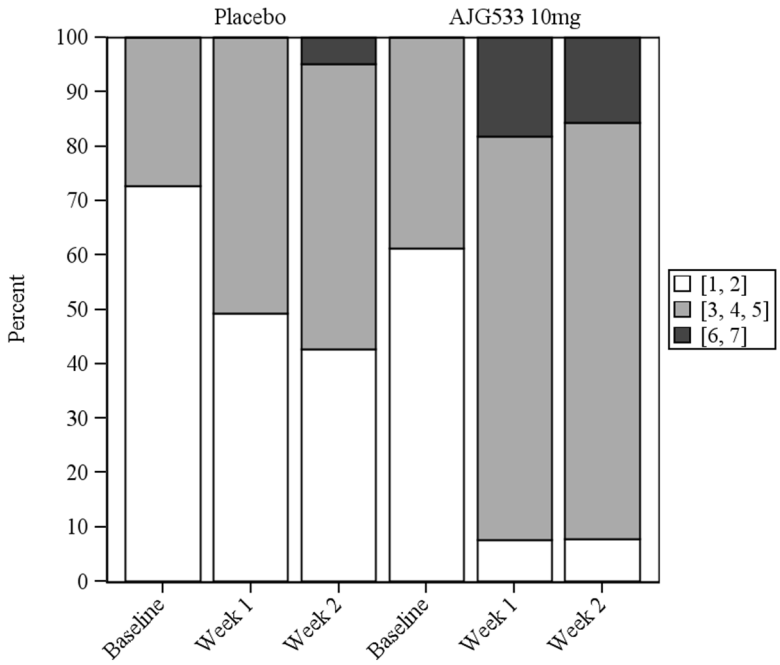


図 2.7.6.9-5　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）の割合（FAS）
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4.1.2-11

⑦　便秘の重症度評価

FAS における、週ごとの便秘の重症度（表 2.7.6.9-14）の要約統計量を表 2.7.6.9-15 に示した。また、各期間における重症度の割合を図 2.7.6.9-6 に示した。

便秘の重症度は、観察期間第 2 週においてプラセボ群 2.7±0.8（平均値±標準偏差、以下同様）、AJG533 群 2.7±0.8、投与期間第 1 週においてプラセボ群 2.3±1.0、AJG533 群 1.1±1.1、投与期間第 2 週においてプラセボ群 2.1±1.1、AJG533 群 1.0±1.0 であった。Wilcoxon 順位和検定の結果、投与期間第 1 週、第 2 週ともに AJG533 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（［投与期間第 1 週］$p < 0.0001$、［投与期間第 2 週］$p < 0.0001$）。

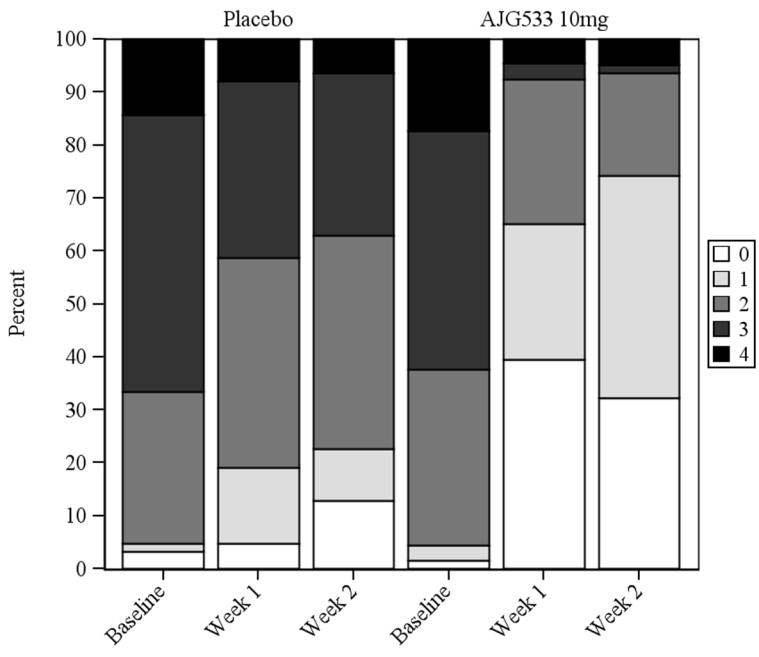
表 2.7.6.9-14　便秘の重症度

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）

表 2.7.6.9-15　観察期間第 2 週、投与期間第 1 週及び第 2 週の便秘の重症度（FAS）

Time Point	Summary Statistics	Placebo N=63	AJG533 10mg N=69
Baseline *			
	n	63	69
	Mean	2.7	2.7
	SD	0.8	0.8
	Max	4	4
	Q3	3.0	3.0
	Median	3.0	3.0
	Q1	2.0	2.0
	Min	0	0
Treatment Week 1			
	n	63	66
	Mean	2.3	1.1
	SD	1.0	1.1
	Max	4	4
	Q3	3.0	2.0
	Median	2.0	1.0
	Q1	2.0	0.0
	Min	0	0
Treatment Week 2			
	n	62	62
	Mean	2.1	1.0
	SD	1.1	1.0
	Max	4	4
	Q3	3.0	2.0
	Median	2.0	1.0
	Q1	2.0	0.0
	Min	0	0

* Baseline value is based on "Screening Period Week 2"
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-21



Baseline is based on "Screening Period Week 2"

図 2.7.6.9-6　便秘の重症度の割合（FAS）

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4.1.2-12

(4)　安全性

1)　有害事象

①　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.9-16 に示した。

安全性の解析は、安全性解析対象集団 132 例（プラセボ群 63 例、AJG53 群 69 例）で実施した。

有害事象の発現率は、プラセボ群 17.5%（11/63 例）、AJG533 群 39.1%（27/69 例）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群 7.9%（5/63 例）、AJG533 群 30.4%（21/69 例）であり、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象とも、プラセボ群と比較して、AJG533 投与群において高い発現率を示した。

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%（0/63 例）、AJG533 群 5.8%（4/69 例）であった。

表 2.7.6.9-16　有害事象の要約

n (%)

	Placebo N=63	AJG533 10mg N=69
TEAEs *	11 (17.5)	27 (39.1)
TEAEs * related to Study drug	5 (7.9)	21 (30.4)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)
TE-SAEs ** (Except for leading for the death)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAEs * Leading to Discontinuation	0 (0.0)	4 (5.8)
Severe TEAEs *	0 (0.0)	0 (0.0)

* TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events
** TE-SAEs: Treatment Emergent Serious Adverse Events
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2.1-1

② 有害事象

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.9-17、表 2.7.6.9-18 に示した。また、比較的良くみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上の発現）、比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの群で 5%以上の発現）を表 2.7.6.9-19、表 2.7.6.9-20 に示した。なお、本治験は 1 群あたりの症例数が 63～69 例であるため、いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象を比較的良くみられる有害事象として設定した。

いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、腹痛〔プラセボ群 1.6%（1/63 例）、AJG533 群 18.8%（13/69 例）〕、下痢〔プラセボ群 0%（0/63 例）、AJG533 群 13.0%（9/69 例）〕の 2 事象であった。

いずれかの群で 5%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象と同じであった。

AJG533 群において最も高頻度に認められた有害事象は腹痛であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も同じであった。

表 2.7.6.9-17 有害事象

n (%)

SOC PT	Placebo N=63	AJG533 10mg N=69
有害事象	11 (17.5)	27 (39.1)
感染症および寄生虫症	4 (6.3)	1 (1.4)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.4)
気管支炎	1 (1.6)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	3 (4.8)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (1.4)
頭痛	0 (0.0)	1 (1.4)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.4)
頻脈	0 (0.0)	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	1 (1.4)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (1.4)
口腔咽頭痛	1 (1.6)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (6.3)	21 (30.4)
腹痛	1 (1.6)	13 (18.8)
下痢	0 (0.0)	9 (13.0)
下腹部痛	0 (0.0)	3 (4.3)
悪心	0 (0.0)	2 (2.9)
変色便	0 (0.0)	1 (1.4)
肛門周囲痛	0 (0.0)	1 (1.4)
腹部膨満	1 (1.6)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.6)	0 (0.0)
口内炎	1 (1.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.6)	0 (0.0)
口渇	1 (1.6)	0 (0.0)
臨床検査	3 (4.8)	3 (4.3)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (1.4)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (1.4)
肝機能検査異常	2 (3.2)	1 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.6)	0 (0.0)

Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class.
用語辞書：治験総括報告書では、MedDRA version 18.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 18.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2.2-1

表 2.7.6.9-18　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

n (%)

SOC PT	Placebo N=63	AJG533 10mg N=69
有害事象	5 (7.9)	21 (30.4)
神経系障害	0 (0.0)	1 (1.4)
頭痛	0 (0.0)	1 (1.4)
胃腸障害	2 (3.2)	19 (27.5)
腹痛	1 (1.6)	13 (18.8)
下痢	0 (0.0)	9 (13.0)
下腹部痛	0 (0.0)	3 (4.3)
悪心	0 (0.0)	2 (2.9)
口内炎	1 (1.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.6)	0 (0.0)
口渇	1 (1.6)	0 (0.0)
臨床検査	3 (4.8)	1 (1.4)
肝機能検査異常	2 (3.2)	1 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.6)	0 (0.0)

Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class.
用語辞書：治験総括報告書では、MedDRA version 18.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 18.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2.2-2

表 2.7.6.9-19　比較的良くみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上の発現）

n (%)

SOC PT	Placebo N=63	AJG533 10mg N=69
胃腸障害		
腹痛	1 (1.6)	13 (18.8)
下痢	0 (0.0)	9 (13.0)

Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class.
用語辞書：治験総括報告書では、MedDRA version 18.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 18.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2.2-3

表 2.7.6.9-20　比較的良くみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの群で 5%以上の発現）

n (%)

SOC PT	Placebo N=63	AJG533 10mg N=69
胃腸障害		
腹痛	1 (1.6)	13 (18.8)
下痢	0 (0.0)	9 (13.0)

Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class.
用語辞書：治験総括報告書では、MedDRA version 18.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 18.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.2.2-4

③　程度別有害事象

いずれの投与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、AJG533 群では胃腸炎 1.4%（1/69 例）、腹痛 1.4%（1/69 例）の 2 件が認められた。このうち、胃腸炎は治験薬との因果関係が否定され、腹痛は治験薬との因果関係が否定されなかった。胃腸炎は治験薬の投与が中断され、腹痛は治験薬の投与が中止されたが、いずれの事象も発現後 7 日以内には回復した。

その他の有害事象はいずれも軽度と判定された。

④　発現時期別有害事象

治験薬の服薬開始日を 1 日目とし、1～7 日目、8～14 日目、15 日目以降の 3 分類とした場合のいずれかの期間及び投与群において 5%以上に初回発現した有害事象は、腹痛、下痢の 2 事象であった。腹痛の発現率は、1～7 日目、8～14 日目、15 日目以降の順で、プラセボ群において 0.0%、1.6%（1/63 例）、0.0%、AJG533 群において 17.4%（12/69 例）、1.4%（1/69 例）、0.0%であった。下痢は AJG533 群の 1～7 日目のみに発現し、発現率は 13.0%（9/69 例）であった。AJG533 群におけるこれらの事象は、8～14 日目に発現した腹痛の 1 件以外は、1～7 日目に発現した。

いずれかの期間及び投与群において 5%以上に初回発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象及びその発現時期別の発現率は、有害事象のそれらと同一であった。

⑤　有害事象の器官別大分類（SOC）

5%以上の有害事象の発現が認められた SOC は、プラセボ群では感染症および寄生虫症 6.3%（4/63 例）及び胃腸障害 6.3%（4/63 例）の 2 分類、AJG533 群では胃腸障害 30.4%（21/69 例）の 1 分類であった。

5%以上の因果関係が否定できない有害事象の発現が認められた SOC は、AJG533 群における胃腸障害 27.5%（19/69 例）の 1 分類のみであった。

⑥　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 2.7.6.9-21 に示した。

投与中止に至った有害事象は、AJG533 群 5.8%（4/69 例）に 9 件発現し、プラセボ群ではみられなかった。その内容は下痢・腹痛が 3 例、下痢・腹痛・悪心が 1 例であった。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定されず、腹痛の 1 件が中等度、他は全て軽度と判断された。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 2.7.6.9-21　投与中止に至った有害事象

n (%)

SOC PT	Placebo N=63	AJG533 10mg 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)

用語辞書：治験総括報告書では、MedDRA version 18.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 18.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.3.1.3-1

2）　臨床検査

①　血液検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）

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、それぞれの群の LDL-コレステロール濃度は、本登録日、2 週来院日（中止日）の順に、プラセボ群において 113.4±31.5mg/dL（平均値±標準偏差、以下同様）、114.9±31.4 mg/dL、AJG533 群において 117.9±29.9 mg/dL、104.5±25.9 mg/dL であり、AJG533 群で本登録日に比べ投与後は低い値を示した。総コレステロール濃度（平均値）も同様の傾向であった。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。

② 尿検査

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

③ 臨床検査値の異常変動

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 バイタルサイン

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。

2.7.6.9.3 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」において、AJG533 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、副次評価項目においても AJG533 群はプラセボ群に対して有意な改善効果を示し、本剤 1 日 1 回 10 mg 経口投与の慢性便秘症に対する有効性が示された。

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

2.7.6.10 国内長期投与試験（AJG533/LT1）

〔添付資料 5.3.5.2-2（評価）〕

国内にて、日本人慢性便秘患者を対象とした AJG533 の長期投与試験を実施し、エロビキシバットを 1 日 1 回 52 週間経口投与した際の有効性、安全性を検討した。初期投与量を 10 mg とし、投与開始から 7 日経過した後は、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。

2.7.6.10.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1 試験方法の概要

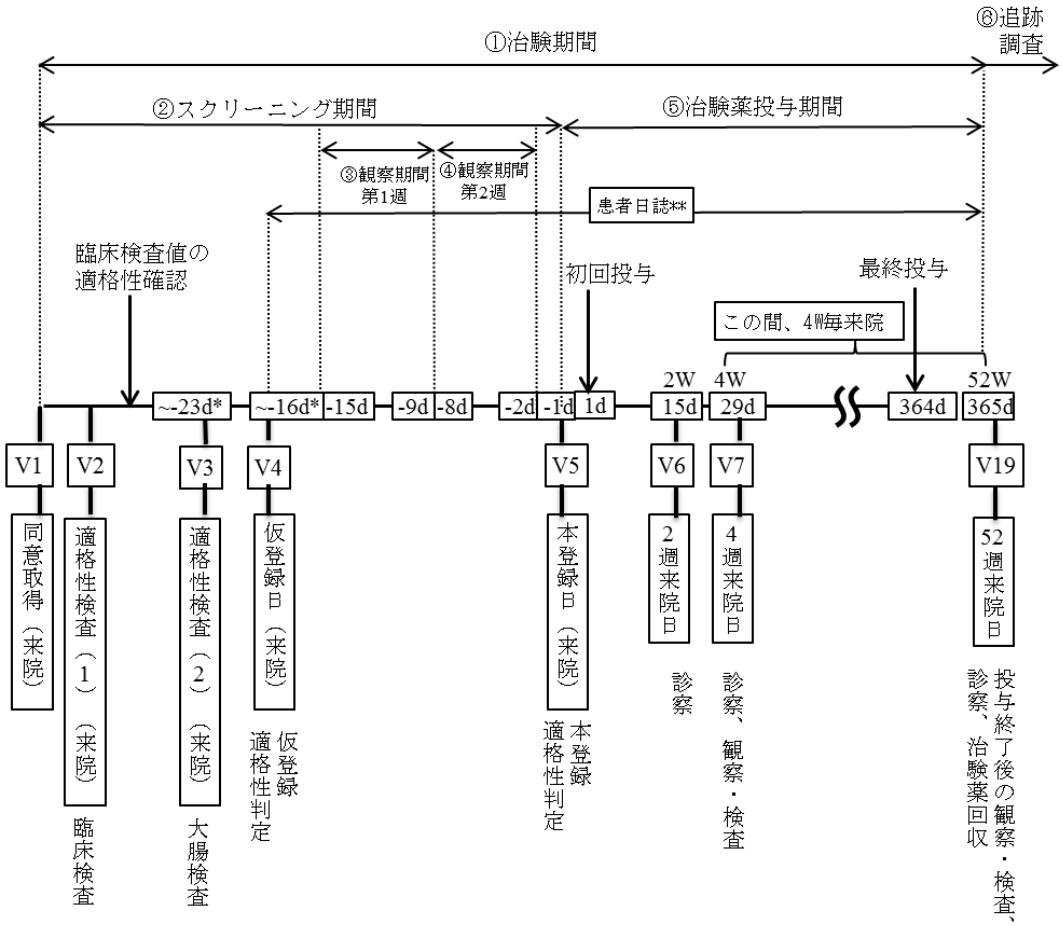
項　目	内　容
治験の標題	AJG533 長期投与試験―AJG533 の慢性便秘患者における長期投与時の安全性、有効性の検討―
治験の目的	慢性便秘患者を対象として、AJG533 を長期（52 週間）投与した際の安全性、有効性を検討する。
治験の種類	非盲検多施設共同試験
対象	【対象疾患】慢性便秘症 【選択基準】下記基準①～⑨のすべてを満たす者 ≪仮登録時≫ ①慢性便秘の患者 ②同意取得時の 6 ヵ月以上前から自発排便回数が平均 3 回/週未満である患者 ③同意取得時の 6 ヵ月以上前から自発排便に関連した以下の症状を 1 つ以上有している患者 （ア）排便の 25%以上にいきみがある。 （イ）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。 ④5 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のないことが確認された患者 ⑤年齢：20 歳以上（同意取得時） ⑥性別：不問 ⑦入院・外来：外来患者 ⑧文書による同意取得が可能な患者 ≪本登録時≫ ⑨2 週間の観察期間の自発排便回数が 6 回未満の患者 【除外基準】次のいずれかの条件に該当する患者は除外する。 ≪仮登録時・本登録時≫ ①器質性便秘の患者又は疑われる患者 ②症候性便秘、薬剤性便秘の患者又は疑われる患者 ③結腸通過時間遅延型便秘の患者又は疑われる患者 ④便排泄障害型便秘の患者又は疑われる患者 ⑤消化管閉塞の患者又は既往歴のある患者 ⑥脱腸の患者又は既往歴のある患者 ⑦単純な虫垂切除以外の開腹手術歴のある患者 ⑧胆嚢切除と乳頭切開に関する外科的又は内視鏡処置歴のある患者 ⑨救済薬（ビサコジル坐剤 10 mg）の使用ができない患者 ⑩妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、同意取得時から最終の観察・検査の期間に妊娠を希望する女性及び適切な方法（経口避妊薬、子宮内避妊用具、ペッサリー又はパートナーのコンドーム使用遵守）での避妊に合意できない女性（妊娠可能な女性は妊娠検査を実施し、妊娠の有無を確認する） ⑪重篤な腎疾患（クレアチニンが 2.00 mg/dL 以上）、肝疾患（総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上、又は AST 又は ALT が 100 U/L 以上）を合併している患者 ⑫重篤な心疾患を合併している患者

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要　（続き）

項　目	内　容
対象（続き）	⑬悪性腫瘍を有する患者 ⑭重篤な薬物アレルギーの既往がある患者 ⑮AJG533 の臨床試験に参加した（AJG533 が投与された）ことのある患者 ⑯他の治験に参加している患者又は本治験参加（同意取得）前 12 週間以内に他の治験に参加していた患者 ⑰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 ≪本登録時≫ ⑱2 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 ⑲2 週間の観察期間中、排便後 72 時間未満に救済薬を使用した患者 ⑳2 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 ㉑2 週間の観察期間中に使用禁止薬・療法を使用した患者
被験者数	【計画時】360 例 【設定根拠】 国内における Lubiprostone の第 III 相臨床試験において、24 週時点におけるエントリー例数に対する FAS を対象とした例数の割合は 83.3%（174/209 例）であった。日本人慢性便秘患者に対する長期投与試験は Lubiprostone 以外に実施されていないため、本剤における長期投与時の脱落の割合を Lubiprostone と同等と仮定し、24 週間 300 例を確保するために必要な例数として 360 例を設定した。なお、24 週間 300 例が確保されれば、52 週間の投与を受ける被験者が少なくとも母発現率 3%の有害事象を 95%の確率で検出できる症例数である 100 例以上を確保できると考えた。
使用薬剤	【被験薬】AJG533 5 mg 錠（1 錠中にエロビキシバット 5 mg を含有する淡黄色円形のフィルムコーティング錠）
投与量・投与方法	2 週間の観察期間終了後、本登録日の翌日から治験薬の投与を開始する。AJG533 を 1 日 1 回、52 週間、朝食 30 分前を目安に経口投与する。投与最終日は Visit19 の来院前日とする。初期投与量は 10mg 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する。投与量の増量、減量及び休薬の方法について以下に示す。 ≪増量可能条件≫ 下記の両方の基準を満たす場合とする。5 mg 投与から 15 mg 投与への増量は行わない。 （ⅰ）増量予定日の前日までの 7 日間において、治験薬服薬日数が 6 日以上 （ⅱ）増量予定日の前日までの 7 日間において、完全自発排便回数*が 3 回未満 * ：下剤/浣腸又は摘便なしに発現し、加えて残便感のない排便を完全自発排便とする。 ≪減量可能条件≫ 効果が強い又は不快な症状がある場合は、医師の指示又は被験者の判断で減量を可とする。 ≪休薬可能条件≫ 有害事象の発現、又は消化管検査の実施等に際して、医師の指示又は被験者の判断で休薬することを可とする。治験薬は 1 日 1 回服用することが前提であり、排便状況が良好であることを理由にした休薬は不可とする。なお、投与を再開する場合は休薬前の最終投与量以下で投与を開始する。医師は休薬期間が不適切に長い又は休薬回数が不適切に多く、治験薬の評価に影響を及ぼすと判断した場合は、治験を中止する。不適切な休薬とは連続して 2 週間を越える休薬又は 4 週間継続して週 3 日以上の休薬を目安とする。
治験スケジュール	「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.10-1 に、「観察、検査及び調査項目のスケジュール」を表 2.7.6.10-2 に示した。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要　（続き）

項　目	内　容
評価項目	(1)有効性に関する評価項目 ・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 ・投与期間各週における自発排便*回数のレスポンダー***の割合 ・初回自発排便*発現までの時間 ・投与期間各週の完全自発排便**回数の観察期間第 2 週からの変化量 ・投与期間各週における完全自発排便**回数のレスポンダー***の割合 ・初回完全自発排便**発現までの時間 ・投与期間各週の総排便回数の観察期間第 2 週からの変化量 ・Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度 ・排便に関する満足度 ・救済薬の使用状況 ・JPAC-QOL による QOL 評価 *　：下剤/浣腸又は摘便なしに発現する排便。本治験においては、観察期間開始 3 日前から観察期間開始前日までに使用した下剤及び救済薬使用後 24 時間以内の排便は自発排便としない。 **　：残便感のない自発排便 ***　：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をそれぞれレスポンダーとする。
	(2)安全性に関する評価項目 ・有害事象 ・臨床検査値 ・バイタルサイン
主な解析方法	FAS を解析対象集団とし、投与期間各週における自発排便回数について要約統計量を算出する。観察期間第 2 週からの変化量について要約統計量を算出し、VISIT 7, 9, 12, 15 及び 19（投与期間第 4、12、24、36、52 週）において 1 標本 t-検定を行う。
治験責任医師	[redacted]他、計 36 名
実施医療機関	株式会社日立製作所 土浦診療健診センタ他、計 36 施設
治験期間	2015 年 10 月 31 日（最初の患者の同意日）～2017 年 3 月 15 日（最後の患者の来院日）



*：適格性確認のための大腸内視鏡検査又は注腸 X 線造影検査を実施する場合は、同意取得後にその他の事項の適格性を確認した後、観察期間開始の 8 日前（-23 日）までに実施した。適格性を確認した後、-16 日までに仮登録を行った。

**：仮登録日から下剤、救済薬の使用状況及び排便状況を記録した。-15 日（0 時）～-2 日（24 時）の記録を基に適格性を確認し、本登録を行った。

図 2.7.6.10-1　治験スケジュールの概要

表 2.7.6.10-2　観察、検査及び調査項目のスケジュール

治験期間

観察期間

実施事項	同意取得	適格性検査*1	適格性検査2*2	仮登録		本登録	治験薬投与開始													
時期 (d:日、W:週)			～ -23d	～ -16d		-1d	1d	2W 15d	4W 29d	8W 57d	12W 85d	16W 113d	20W 141d	24W 169d	28W 197d	32W 225d	36W 253d	40W 281d	44W 309d	48W 337d	52W/ 中止時 365d
来院の 許容範囲						0		±3d	±7d	±7d	±7d	±7d	±7d	±7d	±7d	±7d	±7d	±7d	±7d	±7d	±7d
Visit	**1**	**2**	**3**	**4**		**5**		**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**
同意取得	○																				
適格性判定結果確認、登録*1, *2		○		○		○															
既往症*3、合併症*4、IBS便秘型の有無						○															
診察		○	○	○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
被験者背景 (性別、生年月日、 入院･外来の別、人種)		○																			
バイタルサイン (身長)						○															
バイタルサイン (体重)						○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン (血圧、脈拍数)		○				○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
大腸内視鏡又は 注腸X線造影*2			○																		
治験薬服用状況 (患者日誌)							→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
救済薬使用状況 (患者日誌)					→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
下剤使用状況*5 (患者日誌)				↔																	
併用薬使用状況	←	←	←	←	←	←	←	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
有害事象							→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
排便状況 (患者日誌*6)				←	←	←	←	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
排便の満足度 (患者日誌*7)						←	←	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
JPAC-QOL						○			○		○			○			○				○
血液学的検査、 血液生化学的検査① (PT, APTT、脂溶性ビタミンを除く)		○				○			○		○			○			○				○
血液生化学的検査① (脂溶性ビタミン)						○			○		○			○			○				○
血液生化学的検査② (PT、APTT)						○			○		○			○			○				○
尿検査(定性)		○				○			○		○			○			○				○
妊娠検査*8		○				○					○			○			○				○
採血量(mL)		7				10.8			10.8		10.8			10.8			10.8				10.8
採尿量(mL)		10				10			10		10			10			10				10

○:実施

＊1：臨床検査値適格性判定結果確認：適格性検査（1）のうち腎機能、肝機能について適格判定結果を確認する。適格の場合、適格性検査（2）または仮登録を行う。不適格の場合、不適格の登録を行う。
＊2：仮登録前 5 年以内に大腸内視鏡検査又は注腸 X 線造影検査で器質的疾患がないことが確認できていない患者は、観察期間開始の 8 日前（-23 日）までに実施する。
＊3：既往症：治験薬投与開始までに治癒している、治験薬投与開始より過去 5 年以内の医学的に重要な症状・疾患。ただし、開腹手術歴は全て記載する。
＊4：合併症：治験薬投与開始時に罹患している疾患、観察された症状、兆候で臨床的に重要なものとする。
＊5：仮登録日から観察期間開始前日までに使用した各種下剤、便秘症の効能・効果を有する漢方薬、便秘の改善を目的としたサプリメント等、浣腸、洗腸及び腸管洗浄剤（市販薬も含む）を記録する
＊6：仮登日から排便状況を記録する。
＊7：本登録後に実施し、以降 2 週ごとに実施する。このため来院日にかかわらず、規定の日に実施する。
＊8：妊娠可能な女性のみ実施する。

2.7.6.10.2 試験成績

(1) 被験者の内訳及び解析対象集団の構成

被験者の内訳を図 2.7.6.10-2 に示した。

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。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。中止例 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。治験の中止率は 14.4%で、85.6%の被験者が 52 週の治験を完了した。

本登録された 341 例のうち、観察期間中に規定外に救済薬を使用したことが（電子患者日誌の誤入力であったことを確認）、本登録後、治験薬投与前に判明し、治験薬は未服薬のまま治験中止とした 1 例が安全性解析対象集団から除外された。安全性解析対象集団 340 例のうち、FAS から除外された症例はなく、FAS の構成は安全性解析対象集団と同様に 340 例であった。FAS のうち 29 例が PPS 不採用となった。除外理由は、「本登録日から最終の観察・検査までに併用禁止薬剤（療法）を併用した被験者」22 例、「適格性確認のための大腸内視鏡検査又は注腸 X 線造影検査を実施する場合は、観察期間開始前の 8 日目（-23 日）までに実施しなかった被験者」6 例、「2 週間の観察期間中に使用禁止薬・療法を使用した被験者」1 例であった。



図 2.7.6.10-2 被験者の内訳

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

(2) 被験者背景

FAS における女性の割合は 83.2%（283/340 例）、年齢は 43.9±12.0 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、BMI は 21.84±3.15 kg/m^2 であった。また、IBS 便秘型がありの被験者の割合は 29.7%（101/340 例）であった。

観察期間第 2 週における自発排便回数の平均値は 1.5±1.0 回、完全自発排便回数が 0.4±0.7 回であった。また、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）であった。

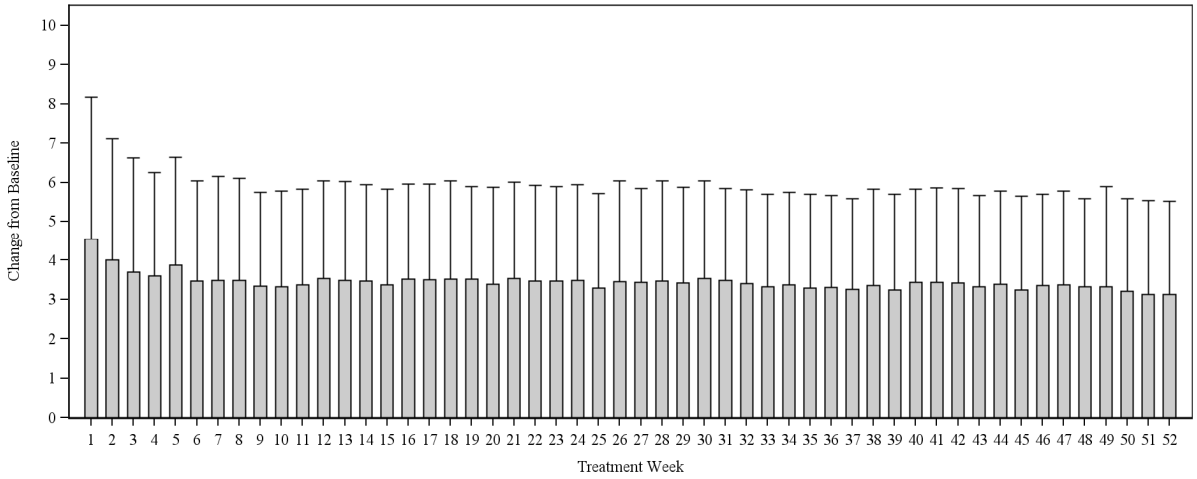
(3) 有効性

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 週からの変化量を図 2.7.6.10-3、表 2.7.6.10-3 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 $p < 0.0001$）。



平均＋標準偏差

図 2.7.6.10-3　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）

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

表 2.7.6.10-3　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）

Time Point	Summary Statistics								One-Sample t-Test
	n	Mean	SD	Max	Q3	Median	Q1	Min	Pr > |t|
Change from Baseline									
Treatment Week 1	339	4.55	3.63	27.0	6.00	4.00	2.00	-3.0	-
Treatment Week 2	337	4.01	3.10	21.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 3	335	3.70	2.92	16.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 4	333	3.60	2.65	15.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	p<0.0001
Treatment Week 5	328	3.88	2.77	17.0	5.00	4.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 6	325	3.46	2.57	14.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 7	325	3.49	2.66	13.0	5.00	3.00	2.00	-3.0	-
Treatment Week 8	321	3.49	2.62	15.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 9	319	3.34	2.41	12.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 10	319	3.33	2.45	13.0	5.00	3.00	2.00	-3.0	-
Treatment Week 11	319	3.38	2.45	12.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 12	319	3.53	2.51	13.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	p<0.0001
Treatment Week 13	318	3.49	2.53	11.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 14	315	3.47	2.47	13.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 15	314	3.38	2.45	15.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 16	314	3.52	2.44	14.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 17	313	3.50	2.46	12.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 18	313	3.52	2.52	16.0	5.00	3.00	2.00	-3.0	-
Treatment Week 19	313	3.51	2.39	13.0	5.00	3.00	2.00	-1.0	-
Treatment Week 20	312	3.39	2.49	12.0	5.00	3.00	2.00	-3.0	-
Treatment Week 21	309	3.54	2.47	12.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 22	309	3.47	2.46	12.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 23	309	3.47	2.43	11.0	5.00	3.00	2.00	-3.0	-
Treatment Week 24	309	3.48	2.47	12.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	p<0.0001
Treatment Week 25	308	3.30	2.42	12.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 26	307	3.46	2.58	12.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 27	306	3.43	2.42	10.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 28	306	3.47	2.57	13.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 29	304	3.43	2.45	13.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 30	304	3.53	2.51	13.0	5.00	3.00	2.00	-3.0	-
Treatment Week 31	304	3.49	2.36	11.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 32	303	3.41	2.40	16.0	5.00	3.00	2.00	-3.0	-
Treatment Week 33	302	3.32	2.38	14.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 34	301	3.38	2.38	13.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 35	301	3.30	2.40	11.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 36	300	3.31	2.37	10.7	5.00	3.00	2.00	-3.0	p<0.0001
Treatment Week 37	297	3.25	2.34	10.0	5.00	3.00	1.00	-3.0	-
Treatment Week 38	295	3.36	2.48	12.0	5.00	3.00	2.00	-3.0	-
Treatment Week 39	295	3.24	2.47	12.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 40	295	3.43	2.41	11.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 41	294	3.43	2.43	15.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 42	293	3.41	2.43	12.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 43	293	3.32	2.35	11.0	5.00	3.00	2.00	-1.0	-
Treatment Week 44	292	3.39	2.38	17.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 45	292	3.25	2.40	13.0	5.00	3.00	2.00	-3.0	-
Treatment Week 46	292	3.35	2.35	11.0	5.00	3.00	2.00	-1.0	-
Treatment Week 47	291	3.37	2.41	11.0	5.00	3.00	2.00	-3.0	-
Treatment Week 48	291	3.32	2.27	13.0	5.00	3.00	2.00	-1.0	-
Treatment Week 49	291	3.32	2.58	15.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 50	291	3.22	2.37	13.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 51	290	3.12	2.41	10.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 52	186	3.12	2.40	11.0	4.80	2.70	1.50	-2.0	p<0.0001

Note: Baseline value is based on "Screening Period Week 2"
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-1

2） 初回自発排便発現までの時間

FAS における初回自発排便発現までの時間の Kaplan-Meier 法による推定値を表 2.7.6.10-4 に示した。

初回自発排便発現までの時間の Kaplan-Meier 法による中央値は 7.00 時間（95%信頼区間：5.67～7.75 時間）であった。

表 2.7.6.10-4　初回自発排便発現までの時間の Kaplan-Meier 法による推定値（FAS）

n (%)

Parameter	Statistics
Time to First SBM (Hours)	
N Observations	340
Number of Events, n (%)	339 (99.7)
Number of Censored Observations, n (%)	1 (0.3)
25^{th} Percentile	3.68
Median (95%CI)	7.00
	(5.67 - 7.75)
75^{th} Percentile	27.93

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

3） 完全自発排便回数

FAS における投与期間各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 2.7.6.10-5 に示した。

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 2.54±3.18 回、第 2 週 2.39±2.93 回であり、投与期間第 2 週以降は 2.11～2.48 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 2.7.6.10-5　投与期間各週の完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量（FAS）

Time Point	Summary Statistics								One-Sample t-Test
	n	Mean	SD	Max	Q3	Median	Q1	Min	Pr > |t|
Change from Baseline									
Treatment Week 1	339	2.54	3.18	20.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 2	337	2.39	2.93	19.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 3	335	2.29	2.58	16.0	4.00	2.00	0.00	-1.0	-
Treatment Week 4	333	2.32	2.76	16.0	4.00	1.00	0.00	-2.0	p<0.0001
Treatment Week 5	328	2.48	2.76	17.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 6	325	2.14	2.55	12.0	4.00	1.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 7	325	2.27	2.65	13.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 8	321	2.11	2.53	16.0	4.00	1.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 9	319	2.17	2.42	11.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 10	319	2.15	2.35	10.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 11	319	2.20	2.46	13.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 12	319	2.23	2.49	14.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	p<0.0001
Treatment Week 13	318	2.24	2.52	10.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 14	315	2.29	2.60	14.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 15	314	2.23	2.51	15.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 16	314	2.31	2.55	14.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 17	313	2.37	2.57	12.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 18	313	2.21	2.63	13.0	4.00	1.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 19	313	2.40	2.66	12.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 20	312	2.19	2.53	13.0	4.00	2.00	0.00	-4.0	-
Treatment Week 21	309	2.31	2.56	13.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 22	309	2.30	2.53	14.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 23	309	2.33	2.49	12.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 24	309	2.34	2.53	12.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	p<0.0001
Treatment Week 25	308	2.27	2.46	10.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 26	307	2.30	2.73	13.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 27	306	2.29	2.53	11.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 28	306	2.41	2.64	13.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 29	304	2.31	2.60	13.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 30	304	2.37	2.64	15.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 31	304	2.38	2.50	11.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 32	303	2.35	2.67	18.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 33	302	2.29	2.57	12.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 34	301	2.41	2.63	11.0	4.00	2.00	0.00	-3.0	-
Treatment Week 35	301	2.22	2.52	13.0	4.00	2.00	0.00	-3.0	-
Treatment Week 36	300	2.33	2.58	12.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	p<0.0001
Treatment Week 37	297	2.18	2.46	11.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 38	295	2.31	2.72	14.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 39	295	2.16	2.55	12.0	3.00	1.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 40	295	2.43	2.54	13.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 41	294	2.39	2.71	16.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 42	293	2.39	2.65	14.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 43	293	2.31	2.63	12.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 44	292	2.48	2.68	19.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 45	292	2.32	2.55	12.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 46	292	2.39	2.52	13.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 47	291	2.44	2.60	13.0	4.00	2.00	0.00	-3.0	-
Treatment Week 48	291	2.36	2.53	13.0	4.00	2.00	0.00	-3.0	-
Treatment Week 49	291	2.36	2.58	13.0	4.00	2.00	0.00	-4.0	-
Treatment Week 50	291	2.15	2.45	13.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	-
Treatment Week 51	290	2.23	2.56	12.0	4.00	2.00	0.00	-3.0	-
Treatment Week 52	186	2.26	2.64	13.0	4.00	2.00	0.00	-4.0	p<0.0001

Note: Baseline value is based on "Screening Period Week 2"
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-5

4） 投与期間各週の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

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を、それぞれ自発排便回数におけるレスポンダー若しくは完全自発排便回数におけるレスポンダーと定義し、FAS におけるその割合を表 2.7.6.10-6、表 2.7.6.10-7 に示した。

自発排便回数のレスポンダーの割合は、投与期間第 1 週 83.5%（95%信頼区間 : 79.16～87.05%）であり、75.3～85.7%で第 52 週まで安定した推移を示した。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 45.7%（95%信頼区間 : 40.50～51.04%）であり、40.8～51.4%で第 52 週まで安定した推移を示した。

表 2.7.6.10-6　投与期間各週の自発排便回数のレスポンダーの割合（FAS）

n (%)

Time Point	n	Responder	95% CI
Treatment Week 1	339	283 (83.5)	79.16 - 87.05
Treatment Week 2	337	278 (82.5)	78.08 - 86.18
Treatment Week 3	335	276 (82.4)	77.95 - 86.09
Treatment Week 4	333	272 (81.7)	77.17 - 85.47
Treatment Week 5	328	281 (85.7)	81.47 - 89.05
Treatment Week 6	325	267 (82.2)	77.62 - 85.93
Treatment Week 7	325	257 (79.1)	74.33 - 83.15
Treatment Week 8	321	267 (83.2)	78.70 - 86.87
Treatment Week 9	319	258 (80.9)	76.20 - 84.82
Treatment Week 10	319	256 (80.3)	75.53 - 84.25
Treatment Week 11	319	262 (82.1)	77.55 - 85.95
Treatment Week 12	319	266 (83.4)	78.91 - 87.07
Treatment Week 13	318	261 (82.1)	77.48 - 85.90
Treatment Week 14	315	262 (83.2)	78.65 - 86.90
Treatment Week 15	314	266 (84.7)	80.32 - 88.27
Treatment Week 16	314	265 (84.4)	79.97 - 87.99
Treatment Week 17	313	268 (85.6)	81.30 - 89.08
Treatment Week 18	313	262 (83.7)	79.21 - 87.38
Treatment Week 19	313	262 (83.7)	79.21 - 87.38
Treatment Week 20	312	257 (82.4)	77.76 - 86.20
Treatment Week 21	309	263 (85.1)	80.71 - 88.65
Treatment Week 22	309	257 (83.2)	78.60 - 86.93
Treatment Week 23	309	261 (84.5)	80.01 - 88.08
Treatment Week 24	309	258 (83.5)	78.95 - 87.22
Treatment Week 25	308	244 (79.2)	74.34 - 83.38
Treatment Week 26	307	247 (80.5)	75.66 - 84.50
Treatment Week 27	306	253 (82.7)	78.04 - 86.51
Treatment Week 28	306	245 (80.1)	75.23 - 84.16
Treatment Week 29	304	254 (83.6)	78.97 - 87.30
Treatment Week 30	304	251 (82.6)	77.90 - 86.42
Treatment Week 31	304	253 (83.2)	78.61 - 87.00
Treatment Week 32	303	256 (84.5)	79.98 - 88.13
Treatment Week 33	302	253 (83.8)	79.20 - 87.50
Treatment Week 34	301	251 (83.4)	78.77 - 87.17
Treatment Week 35	301	249 (82.7)	78.05 - 86.58
Treatment Week 36	300	249 (83.0)	78.34 - 86.83
Treatment Week 37	297	239 (80.5)	75.59 - 84.58
Treatment Week 38	295	239 (81.0)	76.15 - 85.08
Treatment Week 39	295	233 (79.0)	73.98 - 83.24
Treatment Week 40	295	245 (83.1)	78.35 - 86.90
Treatment Week 41	294	245 (83.3)	78.65 - 87.16
Treatment Week 42	293	237 (80.9)	76.00 - 84.98
Treatment Week 43	293	229 (78.2)	73.08 - 82.51
Treatment Week 44	292	241 (82.5)	77.76 - 86.46
Treatment Week 45	292	229 (78.4)	73.35 - 82.76
Treatment Week 46	292	233 (79.8)	74.82 - 84.00
Treatment Week 47	291	242 (83.2)	78.44 - 87.02
Treatment Week 48	291	239 (82.1)	77.32 - 86.10
Treatment Week 49	291	236 (81.1)	76.21 - 85.18
Treatment Week 50	291	238 (81.8)	76.95 - 85.80
Treatment Week 51	290	220 (75.9)	70.62 - 80.43
Treatment Week 52	186	140 (75.3)	68.60 - 80.92

Note: A responder was defined as a patient with weekly SBM frequency improved by ≥ 1 from Screening Period Week 2 and SBM frequency of ≥ 3.

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

表 2.7.6.10-7　投与期間各週の完全自発排便回数のレスポンダーの割合（FAS）

n (%)

Time Point	n	Responder	95% CI
Treatment Week 1	339	155 (45.7)	40.50 - 51.04
Treatment Week 2	337	146 (43.3)	38.14 - 48.66
Treatment Week 3	335	157 (46.9)	41.59 - 52.21
Treatment Week 4	333	150 (45.0)	39.79 - 50.42
Treatment Week 5	328	154 (47.0)	41.62 - 52.36
Treatment Week 6	325	142 (43.7)	38.40 - 49.13
Treatment Week 7	325	143 (44.0)	38.70 - 49.44
Treatment Week 8	321	131 (40.8)	35.57 - 46.26
Treatment Week 9	319	140 (43.9)	38.55 - 49.37
Treatment Week 10	319	137 (42.9)	37.63 - 48.43
Treatment Week 11	319	148 (46.4)	41.00 - 51.88
Treatment Week 12	319	152 (47.6)	42.23 - 53.13
Treatment Week 13	318	144 (45.3)	39.90 - 50.78
Treatment Week 14	315	142 (45.1)	39.68 - 50.60
Treatment Week 15	314	143 (45.5)	40.12 - 51.07
Treatment Week 16	314	144 (45.9)	40.43 - 51.39
Treatment Week 17	313	159 (50.8)	45.28 - 56.29
Treatment Week 18	313	138 (44.1)	38.69 - 49.63
Treatment Week 19	313	146 (46.6)	41.19 - 52.18
Treatment Week 20	312	132 (42.3)	36.95 - 47.85
Treatment Week 21	309	143 (46.3)	40.80 - 51.85
Treatment Week 22	309	148 (47.9)	42.39 - 53.46
Treatment Week 23	309	141 (45.6)	40.17 - 51.20
Treatment Week 24	309	150 (48.5)	43.02 - 54.10
Treatment Week 25	308	143 (46.4)	40.94 - 52.01
Treatment Week 26	307	133 (43.3)	37.90 - 48.91
Treatment Week 27	306	141 (46.1)	40.58 - 51.68
Treatment Week 28	306	144 (47.1)	41.54 - 52.65
Treatment Week 29	304	142 (46.7)	41.18 - 52.33
Treatment Week 30	304	144 (47.4)	41.82 - 52.98
Treatment Week 31	304	147 (48.4)	42.79 - 53.96
Treatment Week 32	303	140 (46.2)	40.67 - 51.83
Treatment Week 33	302	142 (47.0)	41.46 - 52.65
Treatment Week 34	301	146 (48.5)	42.91 - 54.13
Treatment Week 35	301	139 (46.2)	40.63 - 51.82
Treatment Week 36	300	143 (47.7)	42.08 - 53.31
Treatment Week 37	297	134 (45.1)	39.56 - 50.80
Treatment Week 38	295	133 (45.1)	39.51 - 50.79
Treatment Week 39	295	124 (42.0)	36.54 - 47.73
Treatment Week 40	295	149 (50.5)	44.83 - 56.17
Treatment Week 41	294	135 (45.9)	40.31 - 51.63
Treatment Week 42	293	135 (46.1)	40.46 - 51.80
Treatment Week 43	293	128 (43.7)	38.12 - 49.41
Treatment Week 44	292	140 (47.9)	42.28 - 53.66
Treatment Week 45	292	143 (49.0)	43.29 - 54.68
Treatment Week 46	292	150 (51.4)	45.66 - 57.05
Treatment Week 47	291	142 (48.8)	43.11 - 54.52
Treatment Week 48	291	139 (47.8)	42.09 - 53.50
Treatment Week 49	291	135 (46.4)	40.75 - 52.13
Treatment Week 50	291	125 (43.0)	37.40 - 48.70
Treatment Week 51	290	127 (43.8)	38.20 - 49.55
Treatment Week 52	186	86 (46.2)	39.22 - 53.41

Note: A responder was defined as a patient with weekly frequency of SBM without incomplete evacuation (CSBM frequency) improved by ≥ 1 from Screening Period Week 2 and SBM frequency of ≥ 3.

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

5） 総排便回数

FAS における、投与期間各週の総排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を表 2.7.6.10-8 に示した。

総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 4.27±3.66 回（平均値±標準偏差、以下同様）、第 2 週 3.71±3.10 回、第 3 週 3.38±2.87 回で第 3 週まで低下傾向を示し、投与期間第 3 週以降は 2.76～3.51 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 2.7.6.10-8　投与期間各週の総排便回数の観察期間第 2 週からの変化量（FAS）

Time Point	Summary Statistics								One-Sample t-Test
	n	Mean	SD	Max	Q3	Median	Q1	Min	Pr > |t|
Change from Baseline									
Treatment Week 1	339	4.27	3.66	27.0	6.00	4.00	2.00	-3.0	-
Treatment Week 2	337	3.71	3.10	21.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 3	335	3.38	2.87	16.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 4	333	3.27	2.63	15.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	p<0.0001
Treatment Week 5	328	3.51	2.73	16.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	-
Treatment Week 6	325	3.13	2.51	14.0	5.00	3.00	1.00	-3.0	-
Treatment Week 7	325	3.15	2.64	13.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 8	321	3.14	2.56	15.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 9	319	3.00	2.39	12.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 10	319	2.98	2.31	11.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 11	319	3.02	2.45	12.0	5.00	3.00	1.00	-3.0	-
Treatment Week 12	319	3.19	2.46	11.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	p<0.0001
Treatment Week 13	318	3.14	2.44	11.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 14	315	3.11	2.44	12.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 15	314	3.03	2.41	15.0	5.00	3.00	1.00	-3.0	-
Treatment Week 16	314	3.16	2.43	14.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 17	313	3.18	2.40	12.0	5.00	3.00	2.00	-3.0	-
Treatment Week 18	313	3.16	2.47	16.0	5.00	3.00	1.00	-1.0	-
Treatment Week 19	313	3.16	2.38	13.0	5.00	3.00	1.00	-1.0	-
Treatment Week 20	312	3.05	2.41	12.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 21	309	3.19	2.42	12.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 22	309	3.11	2.40	12.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 23	309	3.12	2.41	11.0	5.00	3.00	1.00	-3.0	-
Treatment Week 24	309	3.13	2.43	12.0	5.00	3.00	2.00	-2.0	p<0.0001
Treatment Week 25	308	2.94	2.35	12.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 26	307	3.12	2.50	12.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 27	306	3.08	2.35	10.0	5.00	3.00	1.00	-3.0	-
Treatment Week 28	306	3.11	2.47	13.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 29	304	3.09	2.39	13.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 30	304	3.16	2.45	13.0	5.00	3.00	1.00	-3.0	-
Treatment Week 31	304	3.13	2.30	10.0	5.00	3.00	1.00	-3.0	-
Treatment Week 32	303	3.05	2.32	16.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 33	302	2.99	2.33	14.0	4.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 34	301	3.03	2.39	14.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 35	301	2.94	2.34	11.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 36	300	2.96	2.30	10.7	4.00	3.00	1.00	-3.0	p<0.0001
Treatment Week 37	297	2.89	2.29	10.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 38	295	3.02	2.42	12.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 39	295	2.92	2.46	12.0	5.00	3.00	1.00	-4.0	-
Treatment Week 40	295	3.09	2.37	11.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 41	294	3.07	2.33	15.0	4.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 42	293	3.04	2.42	12.0	5.00	3.00	1.00	-3.0	-
Treatment Week 43	293	2.99	2.26	11.0	5.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 44	292	3.02	2.35	17.0	4.50	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 45	292	2.91	2.34	13.0	5.00	3.00	1.00	-3.0	-
Treatment Week 46	292	2.99	2.34	11.0	4.50	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 47	291	3.03	2.34	11.0	5.00	3.00	1.00	-3.0	-
Treatment Week 48	291	2.96	2.23	13.0	4.00	3.00	1.00	-3.0	-
Treatment Week 49	291	3.00	2.48	15.0	4.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 50	291	2.85	2.29	13.0	4.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 51	290	2.76	2.31	10.0	4.00	3.00	1.00	-2.0	-
Treatment Week 52	186	2.76	2.33	11.0	4.00	2.70	1.00	-3.0	p<0.0001

Note: Baseline value is based on "Screening Period Week 2"
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-9

6） Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度

FAS 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（表 2.7.6.10-9）の 1 週間当たりの中央値を評価スケール値とした、観察期間第 2 週及び各投与期間の要約統計量を表 2.7.6.10-10 に示した。また、中央値を［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類した場合の各期間におけるそれぞれの割合を図 2.7.6.10-4 に示した。

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（平均値±標準偏差、以下同様）、投与期間第 1 週 3.88±1.50、第 2 週 3.80±1.44 であり、第 1 週以降は 3.60～3.98 で第 52 週まで安定した便硬度の改善が認められた。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。

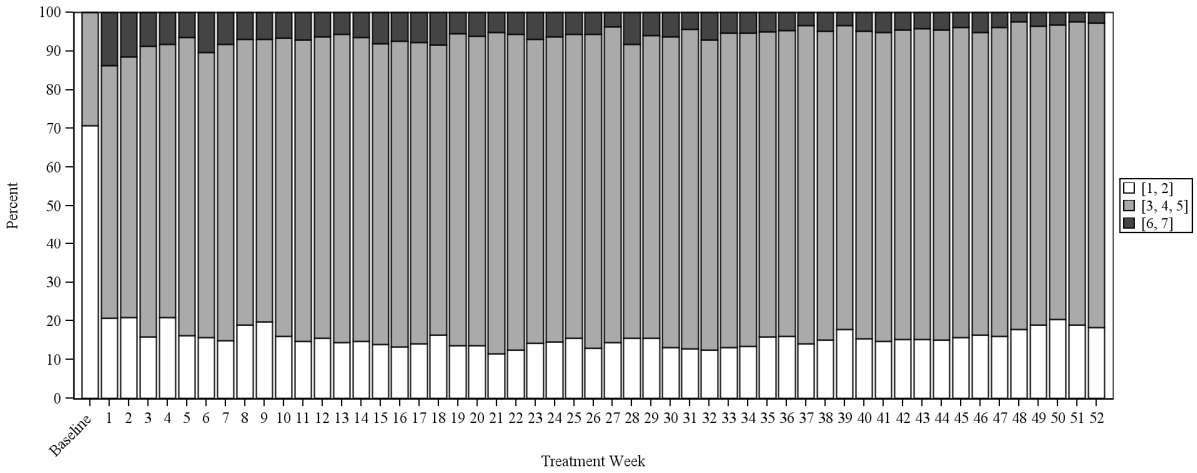
表 2.7.6.10-9　Bristol 便形状スケール(Bristol Stool Form Scale)に基づいた便硬度

スケール	便形状
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、あるい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

表 2.7.6.10-10　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）（FAS）
（観察期間第 2 週、各投与期間の便硬度）

Time Point	Summary Statistics							
	n	Mean	SD	Max	Q3	Median	Q1	Min
Bristol Stool Form Scale								
Baseline	277	2.05	1.02	5.0	3.00	2.00	1.00	1.0
Treatment Week 1	334	3.88	1.50	7.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 2	330	3.80	1.44	7.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 3	329	3.93	1.31	7.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 4	330	3.71	1.37	7.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 5	326	3.74	1.28	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 6	317	3.89	1.34	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 7	316	3.85	1.28	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 8	317	3.76	1.30	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 9	315	3.82	1.31	7.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 10	313	3.85	1.23	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 11	311	3.88	1.20	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 12	314	3.86	1.27	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 13	314	3.76	1.21	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 14	312	3.85	1.21	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 15	308	3.87	1.27	7.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 16	310	3.95	1.21	7.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 17	306	3.98	1.20	7.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 18	306	3.90	1.29	7.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 19	309	3.92	1.15	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 20	308	3.88	1.18	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 21	306	3.92	1.14	7.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 22	304	3.92	1.14	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 23	302	3.83	1.23	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 24	303	3.90	1.21	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 25	302	3.88	1.22	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 26	301	3.89	1.17	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 27	298	3.79	1.18	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 28	302	3.84	1.28	7.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 29	301	3.87	1.22	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 30	298	3.89	1.18	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 31	299	3.88	1.12	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 32	298	3.92	1.14	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 33	297	3.81	1.17	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 34	298	3.77	1.23	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 35	297	3.73	1.24	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 36	294	3.73	1.19	6.0	4.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 37	291	3.84	1.14	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 38	291	3.75	1.22	6.0	4.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 39	293	3.69	1.22	7.0	4.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 40	293	3.74	1.23	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 41	291	3.78	1.21	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 42	290	3.69	1.14	6.0	4.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 43	288	3.74	1.17	6.0	4.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 44	287	3.75	1.17	6.0	4.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 45	286	3.72	1.17	6.0	4.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 46	288	3.69	1.23	6.0	4.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 47	286	3.67	1.17	6.0	4.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 48	287	3.65	1.18	6.0	4.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 49	285	3.64	1.25	6.0	4.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 50	284	3.60	1.28	6.0	4.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 51	286	3.64	1.22	6.0	4.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 52	181	3.60	1.18	6.0	4.00	4.00	3.00	1.0

Note: Baseline value is based on "Screening Period Week 2"
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-10



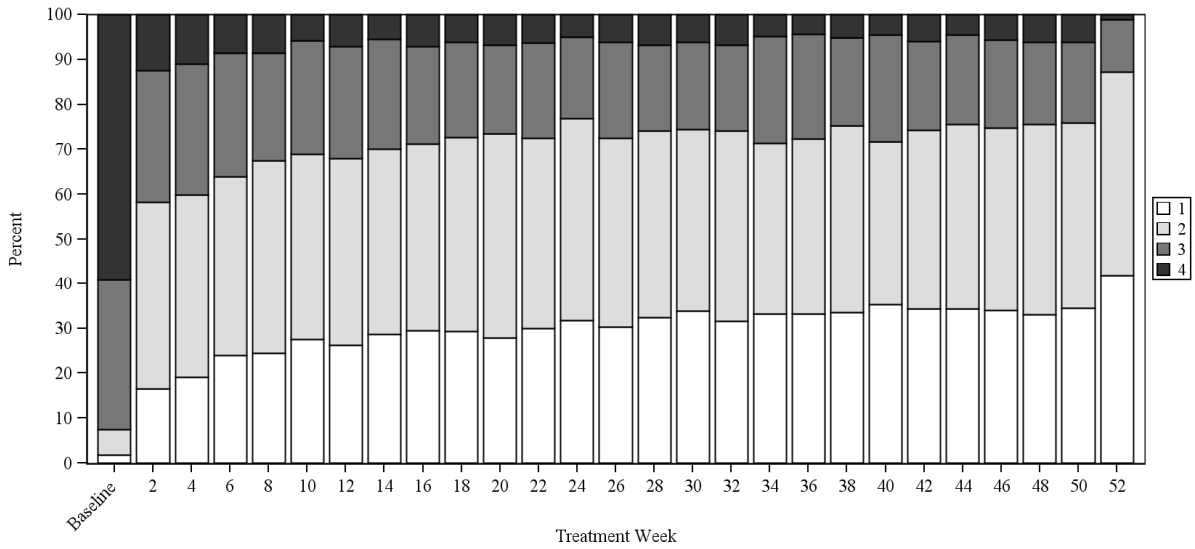
Baseline is based on "Screening Period Week 2"
1：硬くてコロコロの兎糞状の（排便困難な）便、2：ソーセージ状であるがでこぼこした（塊状の）便、
3：表面にひび割れのあるソーセージ状の便、4：表面がなめらかで柔らかいソーセージ状、あるいは蛇のようなとぐろを巻く便、
5：はっきりとした断端のある柔らかい半分固形の（容易に排便できる）便、
6：端がほぐれて、ふにゃふにゃの不定形の小片便、泥状の便、7：水様で、固形物を含まない液体状の便

図 2.7.6.10-4　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）
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）図 11.4.1-4

7）　排便に関する満足度

FAS における観察期間第 2 週及び投与期間 2 週ごとの排便に関する満足度のスコアごとの割合を図 2.7.6.10-5 に示した。

排便に関する満足度の割合は、1：満足、2：やや満足、3：やや不満、4：不満の順で、観察期間第 2 週 1.8%、5.6%、33.3%、59.3%、投与期間第 2 週 16.5%、41.7%、29.3%、12.5%、第 4 週 19.1%、40.8%、29.2%、11.0%、第 12 週 26.3%、41.7%、25.0%、7.1%、第 24 週 31.8%、45.2%、18.1%、5.0%、第 36 週 33.2%、39.0%、23.3%、4.5%、第 52 週 41.9%、45.3%、11.6%、1.2%であり、投与期間第 2 週より満足度は改善し、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。



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 2.7.6.10-5　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）

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

8）　救済薬の使用状況

FAS における観察期間及び各投与期間の救済薬の使用状況を表 2.7.6.10-11 に示した。

救済薬を使用した被験者の割合は、観察期間第 1 週 24.7%、第 2 週 25.6%、投与期間第 1 週 7.7%、第 2 週 7.1%、第 4 週 4.8%、第 12 週 4.1%、第 24 週 3.9%、第 36 週 3.0%、第 52 週 2.2%であり、投与期間第 1 週より救済薬を使用した被験者の割合は減少し、投与期間第 4 週以降、第 52 週まで安定した推移を示した。

表 2.7.6.10-11　救済薬の使用状況（FAS）

n (%)

Time Point	n	Use of Rescue Medication
Screening Week 1	340	84 (24.7)
Screening Week 2	340	87 (25.6)
Treatment Week 1	339	26 (7.7)
Treatment Week 2	337	24 (7.1)
Treatment Week 3	335	20 (6.0)
Treatment Week 4	333	16 (4.8)
Treatment Week 5	328	7 (2.1)
Treatment Week 6	325	12 (3.7)
Treatment Week 7	325	12 (3.7)
Treatment Week 8	321	8 (2.5)
Treatment Week 9	319	9 (2.8)
Treatment Week 10	319	10 (3.1)
Treatment Week 11	319	10 (3.1)
Treatment Week 12	319	13 (4.1)
Treatment Week 13	318	12 (3.8)
Treatment Week 14	315	8 (2.5)
Treatment Week 15	314	7 (2.2)
Treatment Week 16	314	10 (3.2)
Treatment Week 17	313	12 (3.8)
Treatment Week 18	313	10 (3.2)
Treatment Week 19	313	10 (3.2)
Treatment Week 20	312	15 (4.8)
Treatment Week 21	309	9 (2.9)
Treatment Week 22	309	11 (3.6)
Treatment Week 23	309	10 (3.2)
Treatment Week 24	309	12 (3.9)
Treatment Week 25	308	10 (3.2)
Treatment Week 26	307	13 (4.2)
Treatment Week 27	306	10 (3.3)
Treatment Week 28	306	8 (2.6)
Treatment Week 29	304	11 (3.6)
Treatment Week 30	304	8 (2.6)
Treatment Week 31	304	8 (2.6)
Treatment Week 32	303	7 (2.3)
Treatment Week 33	302	10 (3.3)
Treatment Week 34	301	9 (3.0)
Treatment Week 35	301	10 (3.3)
Treatment Week 36	300	9 (3.0)
Treatment Week 37	297	8 (2.7)
Treatment Week 38	295	10 (3.4)
Treatment Week 39	295	12 (4.1)
Treatment Week 40	295	10 (3.4)
Treatment Week 41	294	9 (3.1)
Treatment Week 42	293	5 (1.7)
Treatment Week 43	293	11 (3.8)
Treatment Week 44	292	5 (1.7)
Treatment Week 45	292	12 (4.1)
Treatment Week 46	292	9 (3.1)
Treatment Week 47	291	10 (3.4)
Treatment Week 48	291	7 (2.4)
Treatment Week 49	291	15 (5.2)
Treatment Week 50	291	5 (1.7)
Treatment Week 51	290	6 (2.1)
Treatment Week 52	186	4 (2.2)

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

9） JPAC-QOL による QOL 評価

各評価時点における JPAC-QOL の total score の本登録時及び各評価時点の要約統計量を表 2.7.6.10-12 に、各評価時点の本登録時からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.10-13 に示した。各スコアは「0：全然ない」から「4：極度に」の 5 件法であり、スコアが高いほど QOL が低いことを表す[3)]。

Total score は、本登録時、投与期間第 4 週、第 12 週、第 24 週、第 36 週、第 52 週の順で、1.63±0.60（平均値±標準偏差、以下同様）、1.04±0.56、0.95±0.53、0.89±0.56、0.85±0.51、0.84±0.55 であり、投与期間が長くなるのに伴いスコアが低くなる傾向を示した。本登録時からの変化量は、投与期間第 4 週、第 12 週、第 24 週、第 36 週、第 52 週の順で、-0.59±0.64、-0.69±0.68、-0.75±0.72、-0.80±0.71、-0.81±0.70 であり、いずれの時点においても本登録時と比較して有意な改善が認められた（1 標本 t-検定：いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.7.6.10-12　各評価時点における JPAC-QOL の Total score の要約統計量（FAS）

Time Point	Summary Statistics							
	n	Mean	SD	Max	Q3	Median	Q1	Min
Weekly Total JPAC-QOL								
Baseline	339	1.63	0.60	3.4	2.04	1.57	1.18	0.3
Treatment Week 4	334	1.04	0.56	3.6	1.39	0.98	0.61	0.1
Treatment Week 12	320	0.95	0.53	3.4	1.30	0.88	0.54	0.0
Treatment Week 24	309	0.89	0.56	3.9	1.21	0.79	0.46	0.0
Treatment Week 36	300	0.85	0.51	2.6	1.18	0.75	0.46	0.0
Treatment Week 52	289	0.84	0.55	2.7	1.14	0.75	0.43	0.0

Note: Baseline value is based on enrolled date of VISIT5
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-24

表 2.7.6.10-13　各評価時点における JPAC-QOL の Total score 変化量の要約統計量（FAS）

Time Point	Summary Statistics								One-Sample t-Test
	n	Mean	SD	Max	Q3	Median	Q1	Min	Pr > |t|
Change from Baseline									
Treatment Week 4	333	-0.59	0.64	1.0	-0.18	-0.50	-0.96	-3.3	p<0.0001
Treatment Week 12	319	-0.69	0.68	1.0	-0.21	-0.61	-1.11	-3.2	p<0.0001
Treatment Week 24	308	-0.75	0.72	2.5	-0.21	-0.71	-1.18	-3.3	p<0.0001
Treatment Week 36	299	-0.80	0.71	0.6	-0.29	-0.71	-1.25	-3.4	p<0.0001
Treatment Week 52	288	-0.81	0.70	0.9	-0.29	-0.75	-1.25	-3.4	p<0.0001

Note: Baseline value is based on enrolled date of VISIT5
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-25

10） 投与量の増減に関する解析

① 治験薬投与量パターンの割合及び被験者背景の解析

治験薬投与量パターンの割合並びに性別及び IBS 便秘型の有無別での治験薬投与量パターンの割合を表 2.7.6.10-14 に示した。

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、「5 mg、10 mg」及び「10 mg、15 mg」の投与量パターンの割合が高く、これら投与量パターンの割合は同程度であった。性別では、女性の投与量パターンの割合は全体の投与量パターンの割合と類似していた。男性では、「10 mg」の割合が 35.1%で女性 15.5%より高い傾向にあり、「5 mg、10 mg」が 28.1%で女性 36.4%

より低い傾向にあった。IBS 便秘型の有無別では、投与量パターンの割合に大きな違いはなく、全体の投与量パターンの割合と類似していた。

表 2.7.6.10-14　治験薬投与量パターンの割合並びに性別及び IBS 便秘型の有無別での治験薬投与量パターンの割合（FAS）

治験薬投与量	全体	性別		IBS 便秘型	
		男性	女性	有	無
症例数	340	57	283	101	239
10mg	64（18.8）	20（35.1）	44（15.5）	18（17.8）	46（19.2）
5mg, 10mg	119（35.0）	16（28.1）	103（36.4）	39（38.6）	80（33.5）
10mg, 15mg	131（38.5）	21（36.8）	110（38.9）	37（36.6）	94（39.3）
5mg, 10mg, 15mg	26（7.6）	0	26（9.2）	7（6.9）	19（7.9）
Others	0	0	0	0	0

例数（%）

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

② 最終 4 週間の投与量

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を表 2.7.6.10-15 に示した。

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は、「5 mg」が 29.9%、「10 mg」が 32.6%、「15 mg」が 36.1%、「5 mg、10 mg」が 0.7%、「10mg、15mg」が 0.7%であり、「15 mg」が最も高く、次に「10 mg」、「5 mg」の順であったが、「5 mg」、「10 mg」及び「15 mg」の割合に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.10-15　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）

n (%)

Dosage	AJG533 N=340
Treatment Week 52	
n	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)
Others	0 (0.0)

Note: (Excepted for withdrawal subjects)

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-27

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観察期間第 2 週からの自発排便回数の変化量

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観察期間第 2 週からの投与期間第 49 週、第 50 週、第 51 週及び第 52 週の自発排便回数の変化量を表 2.7.6.10-16 に示した。

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、5 mg が 2.92～3.28 回、10 mg が 3.06～3.43 回、15 mg が 3.00～3.52 回であり、投与量別の変化量に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.10-16　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観察期間第 2 週からの自発排便回数の変化量（FAS）

Time Point	Summary Statistics							
	n	Mean	SD	Max	Q3	Median	Q1	Min
Change from Baseline (SBM)								
Treatment Week 49								
5mg	87	3.09	2.28	9.0	5.00	3.00	1.00	-1.0
10mg	95	3.34	2.37	9.0	5.00	4.00	1.00	-2.0
15mg	105	3.52	2.99	15.0	5.00	3.00	1.00	-1.0
Treatment Week 50								
5mg	87	2.92	2.32	8.0	5.00	3.00	1.00	-2.0
10mg	95	3.43	2.07	8.0	5.00	3.00	2.00	0.0
15mg	105	3.34	2.66	13.0	5.00	3.00	2.00	-1.0
Treatment Week 51								
5mg	86	3.03	2.46	9.0	5.00	3.00	1.00	-2.0
10mg	95	3.06	2.26	9.0	5.00	3.00	2.00	-1.0
15mg	105	3.27	2.51	10.0	5.00	3.00	1.00	-1.0
Treatment Week 52								
5mg	56	3.28	2.26	9.2	5.00	3.00	2.00	-1.0
10mg	61	3.08	2.12	11.0	4.00	3.00	1.50	-0.7
15mg	67	3.00	2.61	11.0	4.70	2.50	1.20	-2.0

Note: (Excepted for withdrawal subjects)
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-29

④　各投与量が投与された被験者数及び投与日数並びに投与日数の割合

各投与量が投与された被験者数及び投与日数を表 2.7.6.10-17 に、投与日数の割合を表 2.7.6.10-18 に示した。

各投与量が投与された被験者数及び投与日数は、5 mg が 145 例で 201.8±137.7 日（平均値±標準偏差、以下同様）、10 mg が 340 例で 132.9±142.0 日、15 mg が 157 例で 209.8±136.4 日であった。投与開始投与量である 10 mg の投与日数の平均値は 5 mg 及び 15 mg に比べ小さく、5 mg 及び 15 mg が投与された被験者数はほぼ同数で、投与日数の平均値もほぼ同じであった。各投与量が投与された投与日数の割合は、5 mg が 27.3%（95%信頼区間：26.99～27.52%、以下同様）、10 mg が 42.1%（41.78～42.37%）、15 mg が 30.7%（30.40～30.95%）であり、10 mg の投与日数の割合が最も高かった。

表 2.7.6.10-17　各投与量が投与された被験者数及び日数（FAS）

Dosage	Summary Statistics (days)							
	n	Mean	SD	Max	Q3	Median	Q1	Min
Treatment Week 52								
5mg	145	201.8	137.7	355	332.0	262.0	38.0	1
10mg	340	132.9	142.0	364	294.0	54.0	13.0	1
15mg	157	209.8	136.4	356	340.0	259.0	64.0	1

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-32

表 2.7.6.10-18　各投与量が投与された投与日数の割合（FAS）

Dosage	Proportion		
	days	%	95% CI
Treatment Week 52			
5mg	29268	27.3	26.99 - 27.52
10mg	45187	42.1	41.78 - 42.37
15mg	32945	30.7	30.40 - 30.95
ALL	107400	100.0	-

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-33

⑤　増減理由別被験者数

投与量増減理由別被験者数及び割合を表 2.7.6.10-19 に示した。

投与量を増減した被験者 305 例のうち（重複例あり）、「薬の効果が弱すぎる」として増量された被験者の割合は 56.4%、「不快な症状はないが、薬の効果が強すぎる」、「不快な症状がある」として減量された被験者の割合は、それぞれ、27.2%、45.2%、その他の理由で増量又は減量された被験者の割合は 48.5%であった。医師の指示又は被験者の判断で休薬した被験者の割合は 9.8%であった。

表 2.7.6.10-19　投与量増減理由別被験者数及び割合（FAS）

n (%)

Reasons of Dose change	AJG533 N=340
Treatment Week 52	
n	305
Reasons of Dose increase	
The drug provides a weak effect	172 (56.4)
Reasons of Dose decrease	
There are not causes unpleasant symptoms but the drug provides a strong effect	83 (27.2)
Causes unpleasant sympotoms	138 (45.2)
Others	
Others	148 (48.5)
Reasons for drug holiday	
The instruction of the treating physician or at the discretion of subjects *	30 (9.8)

* Subjects who did not take study drug for 7 days and longer.
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-34

(4) 安全性

1) 有害事象

① 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.10-20 に示した。

有害事象の発現率は 77.6%（264/340 例）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 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 2.7.6.10-20 有害事象の要約

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 有害事象

比較的良くみられる有害事象（2%以上の発現）及び比較的良くみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2%以上の発現）を表 2.7.6.10-21、表 2.7.6.10-22 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%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、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 2.7.6.10-21　比較的良くみられる有害事象（2%以上の発現）

n (%)

SOC PT	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)

Note: Relatively common Adverse Events defined that more than two percent patient.
用語辞書：治験総括報告書では、MedDRA version 19.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.2.2-1

表 2.7.6.10-22　比較的良くみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2%以上の発現）

n (%)

SOC PT	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)

Note: Relatively common Adverse Events defined that more than two percent patient.
用語辞書：治験総括報告書では、MedDRA version 19.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.2.2-2

③　程度別有害事象

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。中等度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 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。

④　発現時期別有害事象

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象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%、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 2%以上に初回発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、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%、0.3%（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、いずれの治験薬との因果関係が否定できない有害事象も 1～28 日目において発現率が高かった。

⑤　有害事象の器官別大分類（SOC）

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%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象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。

⑥　重篤な有害事象

死亡例は認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象及び死亡以外の治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を表 2.7.6.10-23、表 2.7.6.10-24 に示した。

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 2.7.6.10-23　死亡以外の重篤な有害事象

n (%)

	AJG533 N=340
SOC 　PT	5 (1.5)
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)
神経系障害	2 (0.6)
手根管症候群	1 (0.3)
くも膜下出血	1 (0.3)
硬膜下ヒグローマ	1 (0.3)
眼障害	1 (0.3)
網膜剥離	1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.3)
鼠径ヘルニア	1 (0.3)
傷害、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)

用語辞書：治験総括報告書では、MedDRA version 19.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.3.1.2-1

表 2.7.6.10-24　死亡以外の治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象

n (%)

	AJG533 N=340
SOC 　PT	1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.3)
鼠径ヘルニア	1 (0.3)

用語辞書：治験総括報告書では、MedDRA version 19.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.3.1.2-2

重篤な有害事象の詳細を以下に示した。

i）被験者識別コード：301301

事象名：鼠径ヘルニア（症例報告書の記載：右鼠径ヘルニア）

重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長

治験薬との因果関係：否定できない

性別・年齢：男性・6[redacted] 歳

合併症：慢性胃炎

既往症：なし

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月 14 日

投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月 26 日（195 日目）

発現日：20[redacted] 年[redacted] 月 13 日（182 日目）

治験薬の措置：中止

転帰日：20[redacted] 年[redacted] 月 5 日回復（205 日目）

有害事象発現時の併用薬剤：なし

程度：中等度

治験担当医師のコメント：

本事象について治験開始まで兆候もなかったため、治験薬との因果関係は否定できないと考える。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解：

患者は 65 才、男性、慢性便秘のリスク因子があり、患者背景の影響も考えられる。しかし、本剤との因果関係が否定できない。

年月日	発現状況、症状、処置等の経過
20[redacted]/21	同意取得。
20[redacted]/13	本登録実施。
20[redacted]/14	治験薬服用開始。
192日目※	被験者より下記の内容を聴取。 182日目※より鼠径部に違和感があり、184日目※ に近医を受診。 鼠径ヘルニアの疑いがあることを聴取し、詳細については次回近医に受診時に確認するよう指示した。
195日目※	規定 Visit のため来院。 鼠径ヘルニア治療の為 20[redacted]/1 より入院、2[redacted]/2 に手術実施予定であり、入院期間は 3～4 日予定であることを被験者より聴取。 被験者の要望もあり治験を中止することとし、中止時検査を実施。 手術内容の詳細については他院にレター送付して情報提供を依頼予定。
201日目※	被験者より201日目※に予定通り入院したことを聴取。
205日目※	被験者より下記の内容を聴取。 予定通り202日目※に手術を実施し、205日目※に退院。 [redacted]/26 時点では入院期間を 3～4 日予定と聴取していたが、正確には手術後 3～4 日の予定であった。また、被験者より入院の延長はなかったことを確認。
213日目※	他院よりレター入手。 診断名は右鼠径ヘルニアであり、右鼠径ヘルニア根治術を実施。 処方・使用薬剤について情報提供を依頼していたが、下記処方薬剤のみ入手。 ・ロキソニン　1 回 1 錠　疼痛時　10 回分 ・セルベックス　1 回 1 カプセル　疼痛時　10 回分 上記の情報より事象名を右鼠径ヘルニアに変更。
214日目※	追跡調査実施。 本事象の回復日について　　205日目※　で変更ないことを確認。

※新医薬品の承認審査情報公表時に年月日を投与日からの日数に置き換えた。

ii）被験者識別コード：301910

事象名：マイコプラズマ性肺炎（症例報告書の記載：マイコプラズマ肺炎）

重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長

治験薬との因果関係：否定できる

性別・年齢：男性・3[redacted] 歳

合併症：アトピー性皮膚炎、男性型脱毛症、花粉症

既往症：なし

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月 10 日

投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月 20 日（256 日目）

発現日：20[redacted] 年[redacted] 月 20 日（256 日目）

治験薬の措置：中止

転帰日：20[redacted] 年[redacted] 月 29 日回復（295 日目）

有害事象発現時の併用薬剤：ビトラ軟膏 0.1%

程度：重度

治験担当医師のコメント：

偶発的による感染と判断したため。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解：

治験責任医師と同様に、偶発的による感染と判断し、因果関係を否定できると判断した。

年月日	発現状況、症状、処置等の経過
20[redacted]/6	AJG533/LT1 の治験参加について文書同意取得。
20[redacted]/15	Visit4 実施。20[redacted]/24～　観察期開始。
20[redacted]/9	Visit5 実施。20[redacted]/10～　AJG533/LT1 治験薬服用開始。
256日目※	発熱、咳、頭痛の症状が発生。
257日目※	被験者より A 総合病院を受診し、マイコプラズマ肺炎と診断、当日より入院し、抗生物質を 2 週間程度内服。入院期間は 1 週間程度で退院予定となる旨を電話にて聴取。
266日目※	被験者より本日退院の報告と同時に治験中止希望の連絡あり。[redacted]/2 中止時検査実施予定。
268日目※	中止の意思を再度確認し、中止時検査実施。 被験者より以下内容を聴取。 初期症状として発熱、咳、頭痛の症状があったと聴取。 257日目※～268日目※まで被験者希望により治験薬休薬。 入院時使用薬剤 内服：メジコン錠 15 mg、カルボシステイン錠 250 mg「サワイ」、コデインリン酸塩散 1%「タケダ」 静注：クラビット点滴静注 退院後使用薬剤 内服：メジコン錠 15 mg、カルボシステイン錠 250 mg「サワイ」、コデインリン酸塩散 1%「タケダ」、レボフロキサシン錠 250 mg「DSEP」、プレドニン錠 5 mg、ガスターD 錠 10 mg A 総合病院へは[redacted]/8 受診予定。 また、本日の診察をもって軽快と判断。
290日目※	中止時検査にて肝機能検査値に異常があり、追跡調査実施。 被験者より以下内容を聴取。 274日目※に A 総合病院を受診し、症状等はないがレントゲン検査にて少し影が確認できるため、[redacted]/29 に再度受診予定。 退院後の使用薬剤は処方された分を飲み切って終了。
303日目※	追跡調査の結果にて、肝機能検査値の回復を確認。
307日目※	被験者より295日目※に受診し、レントゲン検査にて影が消失していることを確認し通院終了と聴取。 290日目※の追跡調査の結果、及び295日目※の他院での診察結果をもって295日目※を回復日と判断。

※新医薬品の承認審査情報公表時に年月日を投与日からの日数に置き換えた。

iii）被験者識別コード：302805

事象名：くも膜下出血（症例報告書の記載：外傷性くも膜下出血）、硬膜下血腫（症例報告書の記載：左急性硬膜下血腫）、頭蓋骨骨折（症例報告書の記載：右後頭骨骨折）、硬膜下ヒグローマ（症例報告書の記載：硬膜下水腫）

重篤と判断した理由：いずれも入院又は入院期間の延長

治験薬との因果関係：否定できる

性別・年齢：女性・6[redacted] 歳

合併症：大腸ポリープ、脂肪肝、高血圧症、脂質異常症

既往症：なし

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月 17 日

投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月 5 日（325 日目）

発現日：くも膜下出血、硬膜下血腫及び頭蓋骨骨折 20[redacted] 年[redacted] 月 5 日（325 日目）、硬膜下ヒグローマ 20[redacted] 年[redacted] 月 10 日（330 日目）

治験薬の措置：中止

転帰日：くも膜下出血、硬膜下血腫及び硬膜下ヒグローマ　365日目※　回復、頭蓋骨骨折　434日目※　未回復

有害事象発現時の併用薬剤：なし

程度：いずれも中等度

治験担当医師のコメント：

飲酒による転倒の為発現した事象であり、治験薬との因果関係はないと判断する。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解：

有害事象との因果関係（否定できる：飲酒による転倒の為発現した事象である）　治験責任医師と同様に因果関係を否定できると判断した。

※新医薬品の承認審査情報公表時に年月日を投与日からの日数に置き換えた。

年月日	発現状況、症状、処置等の経過
20[redacted]/20	同意取得。
20[redacted]/16	本登録（Visit5）。
20[redacted]/17	治験薬服薬開始。
308日目※	Visit17（著変なし）
325日目※	23:30　自宅にて転倒しているのを家族が発見。被験者は当日飲酒していた。頭部痛を訴えたため救急車にてK病院へ搬送される。意識消失はなし。打撲箇所にこぶがありCT検査を施行し、血腫を認めたためICUで経過を観察することとなる。
326日目※	17:30　CRCへ被験者の娘さんより昨日入院した旨の連絡があった。
327日目※	入院が判明したためSAEと判断。K病院へレターを送付し詳細を確認する。 状態が安定した為、ICUから一般病棟へ移る。
329日目※	MRIおよびCT検査の結果、出血も問題なく、今後は当院の脳外科にてフォローをしていくようK病院の医師より紹介され退院となった旨、被験者家族より連絡あり。 328日目※よりロキソプロフェンNa錠を服用中。
330日目※	9：00　当院脳外科を受診し、CT検査を実施。硬膜下腔やや拡大の可能性あり、慢性硬膜下血腫の可能性も確認する為、今後は当院でフォローを継続していく。[redacted]月24日に再度CT検査予定とした。診察時、血圧172/111 mmHg、嘔吐あり。食欲なく今後食事が取れないようであれば入院も可能と説明し、カロナール座剤・ナウゼリン座剤処方し帰宅される。 17：00　脳外科再受診。食欲なく頭痛も強い為、希望により当院入院となる。外来にてラクテックD輸液・プリンペランの点滴およびニフェジピンL錠を服用。K病院からの診察情報提供書の傷病名に「左側頭葉脳挫傷、外傷性くも膜下出血、左急性硬膜下血腫、右後頭骨骨折」の記載あり。 他院の診断情報及び当院の検査の結果、事象名を「頭部打撲」から「左急性硬膜下血腫」に変更した。また、「外傷性くも膜下出血」「右後頭骨骨折」「硬膜下水腫」を新たな事象としてSAEと判断した。なお、左側頭葉脳挫傷については、頭部打撲によるものであり、左急性硬膜下血腫として報告する。
331日目※	頭痛、高血圧は続いている。再度CT検査実施。昨日と同様の所見であるが頭蓋内圧亢進が予想される為、グリセレブの点滴を開始する。被験者の状態も良くなく、今回の治療に専念する為、今回の治験は中止と判断した。
345日目※	体調よければ退院も検討されていたが、歩行時のふらつきがあるためリハビリ科に転棟となり、もうしばらく入院するとの情報を入手した。ふらつきについては、入院生活による筋力低下に起因するもので麻痺などではないとのこと。
348日目※	4事象とも転帰は未回復とする。
362日目※	4事象の経過を確認する為CT検査を実施。特にくも膜下腔の拡大等の所見もなく問題ないことを確認した。
363日目※	退院に向けての一時外泊。
365日目※	一時外泊でも問題なく、また「左急性硬膜下血腫」「外傷性くも膜下出血」「硬膜下水腫」については回復と判断。（脳外科の医師へも確認した。）本日退院となる。「右後頭骨骨折」については今後当院脳外科に通院し経過を追って行く。
440日目※	「右後頭骨骨折」については、脳外科にて事象の悪化がないことを確認している。転帰は未回復であるが、時間をかけて回復に向かうものであり、引き続き、脳外科で経過観察が行われることから被験者の安全性が確保できるため、434日目※をもって追跡調査を終了とした。 重篤な有害事象に関する報告書(第5報)をもって追跡終了とする旨、報告する。

iv）被験者識別コード：303004

事象名：網膜剥離（症例報告書の記載：右眼裂孔原性網膜剥離）

重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長

治験薬との因果関係：否定できる

性別・年齢：女性・6[redacted]歳

合併症：不整脈、高血圧症、高脂血症、橋本病、脂肪肝、慢性胃炎、上行結腸憩室、甲状腺腫

既往症：なし

投与開始日：20[redacted]年[redacted]月13日

投与終了日：20[redacted]年[redacted]月13日（367日目）

発現日：20[redacted]年[redacted]月9日（333日目）

治験薬の措置：変更せず

転帰日：　405日目※　　回復

※新医薬品の承認審査情報公表時に年月日を投与日からの日数に置き換えた。

有害事象発現時の併用薬剤：リスモダンカプセル 100 mg、タケプロン OD 錠 15、リピトール錠 10 mg、ジゴシン錠 0.25 mg、アジルバ錠 20 mg

程度：中等度

治験担当医師のコメント：

治験薬及び併用薬について、眼圧と眼内に及ぼす影響はないと判断した。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解：

治験責任医師と同様に、治験薬は眼圧及び眼内へ影響を及ぼさないと考え、因果関係を否定できると判断した。

年月日	発現状況、症状、処置等の経過
333日目※	他院眼科へ受診時、網膜剥離を指摘され、右眼網膜光凝固術を実施。
334日目※	目の調子が悪く、再度他院眼科を受診。網膜剥離の改善みられず、M眼科へ紹介となる。 M眼科を受診し、網膜剥離の手術実施のため即日入院となった。 また近視・白内障も手術適応であるため、入院中に行う予定であるとのこと。 入院期間は2週間程度を予定している。 なお、近視・白内障については現時点の情報から入院を要するものではないと考えられるため、重篤な有害事象とは判断しない。 ベガモックス点眼（右眼4回/日）使用開始。
335日目※	右眼網膜剥離の手術施行（硝子体切除術）。合わせて右目白内障手術も実施。 リンデロン点眼（右眼4回/日）、ブロナック点眼（右眼2回/日）、ミドリンP点眼（右目1回/日）使用。 鎮痛目的で、ロルカム錠4mgを1回のみ使用。
340日目※	333～335日目※の診察状況について被験者本人からの情報を入手した。
342日目※	眼科2施設よりレターを入手。現時点での情報により転帰は未回復と判断した。 今後、近視（右眼眼内レンズ2次挿入術）、白内障（左眼）手術を実施予定。
348日目※	退院となった。
349日目※	被験者からの連絡で、予定通り退院となったとの情報を入手した。
352日目※	当院を受診しVisit18を実施（M病院からの診療情報提供書を持参）。 M病院より、ベガモックス点眼・リンデロン点眼・ブロナック点眼を処方され使用中，硝子体切除術は滞りなく実施され、術後の経過は安定しているとのこと。また、近視・白内障の手術も予定通り入院期間中に実施されたことを診療情報提供書より確認した。今後は紹介元の眼科に[redacted]月上旬、M病院に20[redacted]年[redacted]月下旬に受診予定。 退院し術後の経過は安定しているが、安静が必要なため、転帰は軽快と判断した。
368日目※	当院を受診しVisit19を実施。治験は終了となる。 紹介元の眼科にて治療継続中であり、転帰は軽快と判断し追跡調査をすることとした。
403日目※	紹介元の他院眼科にて治療継続中であることを被験者より聴取し、転帰は軽快とした。
422日目※	405日目※にM眼科を受診（[redacted]月下旬に予定であったが被験者の日程調整の都合により変更があった）。 経過良好のため、治療終了（ベガモックス点眼・リンデロン点眼・ブロナック点眼使用終了）となった旨、被験者より情報を入手した。本事象については転帰を回復と判断した。なお、本事象の消失日は405日目※と判断する。

v）被験者識別コード：303012

事象名：手根管症候群（症例報告書の記載：左手根管症候群）

重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長

治験薬との因果関係：否定できる

性別・年齢：女性・6[redacted]歳

合併症：慢性閉塞性肺疾患、不眠症、高脂血症

既往症：虫垂切除術

投与開始日：20[redacted]年[redacted]月8日

投与終了日：20[redacted]年[redacted]月5日（363日目）

発現日：20[redacted]年[redacted]月11日（249日目）

※新医薬品の承認審査情報公表時に年月日を投与日からの日数に置き換えた。

治験薬の措置：変更せず

転帰日：　380日目※　　軽快

有害事象発現時の併用薬剤：ウルティブロ吸入用カプセル、メプチンエアー10 μg 吸入、ルネスタ錠 1 mg、ロキソニンゲル

程度：軽度

治験担当医師のコメント：

事象の発現について、被験者は心当たりがなく原因は不明であるが、事象の発生部位は限局されており、治験薬の作用から考えても治験薬との因果関係はないと考える。また、その他併用薬との因果関係もなしと判断する。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解：

治験責任医師と同様に、事象の発生部位は限局されており、治験薬の作用から考えても治験薬との因果関係はないと考え、因果関係を否定できると判断した。

年月日	発現状況、症状、処置等の経過
249日目※	左手首の痛みが発現。左手把握困難感あり。
252日目※	Visit15 で来院。左手首の痛みは軽減しており、経過観察となる。
266日目※	痛みが持続するため、当院整形外科を受診（規定外）。セレコックス錠を　266～273日目※　で服用（飲みきり）、ロキソニンテープを　266～279日目※　まで使用。
280日目※	Visit16 で来院。痛みは持続しており、[redacted]/14 に他院整形外科を受診するとのこと。セレコックス錠を　280～283日目※　で服用。
305日目※	左手根管症候群の手術のため他院に入院予定になったと被験者本人より連絡があった旨、聴取する。
310日目※	予定どおり他院へ入院となる。鏡視下手根管開放術にて手術を施行。 手術時使用薬剤：フルクトラクト注（200 mL 袋）、セファゾリン Na 点滴静注 1 g バック、キシロカイン注射液 1% 処方薬剤：セレコックス錠 100 mg（頓用）
311日目※	予定どおり手術を終え、他院を退院した旨、被験者本人より聴取した。 セレコックス錠 100 mg 1 錠服用。
315日目※	Visit17 で来院。左手の痛みはほぼ消失した。手術創部の処置のため他院へ通院中。経過よければ[redacted]/25 で通院終了となる旨を被験者より聴取した。 症状が軽減していることから、転帰は軽快と判断する。
324日目※	20[redacted]/25 に他院受診予定と聴取していたが、被験者の都合により 20[redacted]/18 に受診したことを被験者より聴取した。創部の抜糸が行われ、経過良好であるが、まだ少し痛みが残っており、引き続き通院予定とのことで転帰は軽快のままとした。
336日目※	Visit18 来院。少し痛みが残り、他院通院中のため転帰は軽快と判断した。
364日目※	Visit19 来院。少し痛みが残り、他院通院中のため転帰は軽快と判断した。
380日目※	まだ少し痛みが残るが悪化はないと被験者より聴取した。転帰は軽快と判断する。引き続き他院にて治療が継続されることから被験者の安全性が確保できるため、380日目※をもって追跡調査終了とする。 重篤な有害事象に関する報告書（第 4 報）をもって追跡終了とする旨、報告する。

⑦　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 2.7.6.10-25 に、投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.10-26 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。

投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、5.3%（18/340 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

※新医薬品の承認審査情報公表時に年月日を投与日からの日数に置き換えた。

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。

表 2.7.6.10-25　投与中止に至った有害事象

n (%)

	AJG533 N=340
SOC PT	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)
鼠径ヘルニア	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)

用語辞書：治験総括報告書では、MedDRA version 19.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.3.1.3-1

表 2.7.6.10-26　投与中止に至った治験薬との因果関係の否定できない有害事象

n (%)

	AJG533 N=340
SOC 　PT	18 (5.3)
神経系障害	1 (0.3)
顔面麻痺	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)
鼠径ヘルニア	1 (0.3)
軟便	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)
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)

用語辞書：治験総括報告書では、MedDRA version 19.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.3.1.3-2

⑧　休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象、休薬に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.10-27、表 2.7.6.10-28 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。

休薬に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、4.7%（16/340 例）であり、SOC では胃腸障害が 4.4%（15/340 例）とほとんどであった。2 例以上の休薬に至った有害事象は、腹痛 2.1%（7/340 例）、下痢 1.8%（6/340 例）、下腹部痛 0.9%（3/340 例）、悪心及び腹部膨満各 0.6%（2/340 例）であった。

表 2.7.6.10-27　休薬に至った有害事象

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：治験総括報告書では、MedDRA version 19.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.3.1.3-3

表 2.7.6.10-28　休薬に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象

SOC PT	AJG533 群 （N=340）
因果関係が否定できない有害事象	16 (4.7)
胃腸障害	15 (4.4)
腹痛	7 (2.1)
下痢	6 (1.8)
下腹部痛	3 (0.9)
悪心	2 (0.6)
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)
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：治験総括報告書では、MedDRA version 19.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 19.0 を用いて翻訳した。
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.3.1.3-4

⑨　P-糖たん白質の基質となる薬剤との併用時の有害事象

外国薬物相互作用試験（000132、2.7.6.5 項）の結果、エロビキシバットが P-gp に対して相互作用（軽度の阻害作用）を有する可能性は否定できないと判断されたことから、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を検討し、その結果を表 2.7.6.10-29 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。ジゴキシンを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た。

フェキソフェナジンを併用した被験者の有害事象の発現率は 100.0%（23/23 例）であった。このうち、フェキソフェナジン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た。

表 2.7.6.10-29　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

Dictionary: WHO Drug 201603

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

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.2.3-3

2)　臨床検査

①　血液検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）

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、LDL-コレステロール濃度は、本登録日、投与期間第 4 週、第 12 週、第 24 週、第 36 週、第 52 週の順に、117.4±31.2 mg/dL（平均値±標準偏差、以下同様）、107.8±29.4 mg/dL、108.3±30.5 mg/dL、108.1±30.0 mg/dL、109.9±30.5 mg/dL、111.2±29.5 mg/dL であり、本登録日に比べ投与後は低い値を示した。その他の項目においては、いずれ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。

②　尿検査

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。

③　臨床検査値の異常変動

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。

④　バイタルサイン

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。

2.7.6.10.3　結論

本剤の初期投与量を 10 mg とし、投与開始 7 日以降に症状に応じて 1 日投与量を 5 mg、10 mg、15 mg の間で適宜増減することにより、85%以上の被験者が 52 週間の投与を完了した。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。また、本剤の 1 日 1 回 52 週間投与の安全性及び忍容性に問題はないものと考えられた。

2.7.6.11　外国第 II 相試験（A3309-005）

〔添付資料 5.3.5.4-1（参考）〕

Albireo 社によりスウエーデンにて、脂質異常症患者を対象とした A3309（本治験実施時のエロビキシバットの開発コード）の第 II 相試験が実施され、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により、A3309 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。

2.7.6.11.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要

項　目	内　容
治験の標題	脂質異常症患者を対象とした A3309 の前期第 II 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、有効性・安全性用量設定試験
治験の目的	主要目的*： 脂質異常症患者に 2 用量の A3309 を反復投与した際の有効性を、LDL-コレステロールのベースラインからの変化を指標に、プラセボと比較して評価する。 副次目的（有効性）*： 脂質異常症患者に 2 用量の A3309 を反復投与した際の有効性を、総コレステロール、HDL-コレステロール、総トリグリセリドのベースラインからの変化を指標に、プラセボと比較して評価する。 *：治験期間中に治験実施計画書の改訂が行われ、主要目的の項目であった総コレステロールが副次目的の項目に変更された。 副次目的（安全性）： 脂質異常症患者に 2 用量の A3309 を反復投与した際の安全性・忍容性を、有害事象の頻度（発現数（発現率））、臨床検査・バイタルサイン・12 誘導心電図・身体所見を含む他の安全性パラメータの変化を指標に、プラセボと比較して評価する。
治験の種類	プラセボ対照無作為化二重盲検単施設用量設定試験
対象	【選択基準】以下の基準をすべて満たす者 ①治験手順に入る前に署名し、日付を記載した同意書を提出 ②BMI が 18.5 以上 35 以下である 18 歳以上 80 歳以下の男性又は妊娠していない女性 ③血清コレステロールが 5.5 mmol/L を超える。 ④軟便が 1 ヵ月に 1 回以内 ⑤地域に在住し歩行可能 ⑥男性被験者は初回投与から最終投与後 3 ヵ月まで避妊しなければならない。治験期間中及び最終投与後 3 ヵ月間はバリア法（ペッサリー及び殺精子剤又はコンドーム）と高度に有効な避妊法（複合経口、エストロゲン非含有、注射用、経皮用又は埋め込み型ホルモン避妊薬、膣避妊リング、子宮内避妊具、卵管結紮、精管切除（精子が認められないことを確認）、若しくは厳格な禁欲）を組み合わせて使用することを男性被験者に指示した。治験薬服薬後 3 ヵ月は精子提供を行わないことを被験者に勧告した。 ⑦性的活動のある妊娠可能な女性患者（本治験の目的上、閉経から 2 年以上が経過していない又は手術により妊娠不能となっていない思春期以降であるすべての女性と定義）は、同意書に署名した日から治験薬最終投与の 30 日後まで、以下のいずれかの避妊法を使用することに同意した。 a. ホルモン避妊法（経口避妊薬、埋め込み型避妊薬、又は注射用避妊薬） b. ダブルバリア法（コンドームと子宮内避妊用具の併用、ペッサリーと殺精子剤の併用など） c. 精管切除による避妊手術を受けた男性との一対一の関係の維持 d. 禁欲 ⑧妊娠可能な女性である場合には、スクリーニング来院（Visit 1）での血清妊娠検査が陰性 ⑨同意書への署名時点から最後の治験来院までにかけて、代謝に影響を及ぼし得るような新しい生活習慣の大きな変更（新しい食事療法を開始する、運動の計画を変更するなど）を行わないことに同意した。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要　（続き）

項　目	内　容
対象（続き）	【除外基準】以下のいずれかの基準に該当する者は除外 ①治験参加が被験者をリスクにさらす、又は治験結果若しくは被験者の治験参加能力に影響するおそれがあると治験責任医師が判断した臨床的に重要な病歴・障害歴を有する。 ②胃腸、肝臓又は腎臓の疾患又は薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げることが知られている他の疾患などの既往歴又は現病歴がある。 ③治験薬の初回投与前 4 週間以内に臨床的に重要な疾患に罹患した、臨床的に重要な内科的/外科的処置を受けた、又は臨床的に重要な外傷を負った。 ④既知の心血管系疾患又はアテローム性動脈硬化症の症状を有する。 ⑤スクリーニング時に血清中の HBs 抗原、HCV 抗体及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）のいずれか 1 つでも陽性であった。 ⑥5 分間座位で安静にした後のバイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧、心拍数）が治験責任医師によって異常と判断された。 ⑦血清コレステロールが 8.5 mmol/L を超える。 ⑧血清トリグリセリドが 4.0 mmol/L を超える。 ⑨血液生化学検査、血液学的検査又は尿検査の結果が治験責任医師によって臨床的に重要な異常と判断された。 ⑩スクリーニング時の身体所見又は 12 誘導心電図の臨床的に重要な所見 ⑪既知の薬物又はアルコール乱用歴又はその疑いがあると治験責任医師によって判断された。 ⑫スクリーニング時のアルコール及び/又は薬物乱用検査が陽性 ⑬アナボリックステロイドを使用 ⑭重度のアレルギー/過敏症の既往を有する、又は発症中と治験責任医師によって判断された、又は A3309 に化学構造が似た薬剤又は同等クラスの薬剤に対する過敏症の既往を有する。 ⑮処方薬、非処方薬、薬草など、治験実施計画書の「併用薬」の項に記載されている以外の薬剤の使用 ⑯脂質及び/又は胆汁酸への影響が知られている薬剤のスクリーニング来院前 12 週以内の使用 ⑰スクリーニング来院前 30 日以内又は被験薬の半減期の 5 倍に相当する期間中（どちらか長い方）に何らかの治験に参加した（治験治療に無作為化されなかった場合を除く）又は本治験中に別の治験への参加を計画している。 ⑱Rome III 基準に基づく IBS 及び/又は IBS-D の診断基準を満たした、又はそれ以外の何らかの IBS 関連症状を有する患者 ⑲患者本人がスクリーニング来院前 12 週中の軟便（泥状便）又は水様便を報告した。ただし短期間（5 日未満）の胃腸炎を除く。 ⑳消化管の構造的な異常又は消化管運動に影響するおそれのある疾患などを有する患者 ㉑便失禁 ㉒臨床的に重要な急性又は慢性の活動性感染症、又はベースライン（治験薬初回投与日）の前 4 週間以内に入院若しくは非経口用の感染症治療薬を要したか、スクリーニング前 2 週間以内に経口用の感染症治療薬の投与を受けた重大な感染症のエピソード ㉓原因不明の臨床的に重要な胃腸の警告反応（下部消化管出血、ヘム陽性便、鉄欠乏性貧血、原因不明の体重減少など）又は感染症若しくは大腸炎の全身的な徴候 ㉔ AST、ALT、ALP が ULN の 2.5 倍又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超える。 ㉕癌の既往（結腸直腸癌を含む）。ただし、適切な治療が行われた皮膚基底細胞癌、子宮頚部上皮異形成又は皮膚又は子宮頚部の上皮内癌は除く。 ㉖糖尿病性ニューロパチーの既往 ㉗スクリーニング前 6 ヵ月の間の、肥満治療のための減量手術、胃腸管の区域切除術、又は腹部・骨盤若しくは後腹膜領域の手術歴、又はスクリーニング前 3 ヵ月間の虫垂切除術若しくは胆嚢摘出術の手術歴、又はスクリーニング前 1 ヵ月間のその他の大手術歴 ㉘スクリーニング前 2 年の間の入院を要した精神障害又は自殺企図の既往 ㉙妊婦又は授乳婦である患者 ㉚スクリーニング前 1 ヵ月以内の血漿提供、3 ヵ月以内の血液提供、3 ヵ月以内の 500 mL を超える出血 ㉛過去に本治験において投与割付けを受けた。 ㉜本治験の計画及び/又は実施に関与した（[redacted] のスタッフ又は代表者及び/又は治験実施施設のスタッフ両方に適用される）。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要　（続き）

項　目	内　容
対象（続き）	㉝治験の手順、制限及び要求事項に従いそうもないため当該患者は本治験に参加すべきでないと治験責任医師が判断した。
被験者数	【計画時】36 例（プラセボ群 12 例、2.5 mg 群 12 例、5 mg 群 12 例）
使用薬剤	【被験薬】A3309 2.5 mg 錠、A3309 5 mg 錠（1 錠中に A3309 2.5 mg 又は 5 mg を含有する 16×8 mm の長円形の白色～灰白色の錠剤） 【対照薬】プラセボ錠（同じ外観を有する有効成分を含有しない錠剤）
投与量・投与方法	Day 1 から Day 28 に、A3309 2.5、5 mg 又はプラセボを、1 日 1 回、28 日間、朝食前に水と共に経口投与する。
治験スケジュール	評価のための 5 回の治験実施施設への来院を設けた。 1. Visit 1：スクリーニング期（Day -14～ -1） 2. Visit 2：治療期（Day 1） 3. Visit 3：治療期（Day 14） 4. Visit 4：治療期（Day 28） 5. Visit 5：追跡調査（Day 42）（被験者が治験を完了したか早期に中止したかを問わず、治験薬最終投与の 14 日後） 書面で同意を取得した患者に最初のスクリーニング評価を実施し、適格と判断された患者を Visit 2 に無作為化した（1:1:1 の比で 2 用量の実薬群及びプラセボ群に割付け）。無作為化した患者には 32 錠（28 日間投与用）が入った投与キットを交付し、患者は 28 日間朝食前に 1 日 1 回服薬した。
評価項目	(1)有効性に関する評価項目 1)主要評価項目 LDL-コレステロールの Day 28 までのベースラインからの変化（主要な比較：5 mg 群とプラセボ群） 2)副次評価項目 血漿中総コレステロール、血清中トリグリセリド、血清中 HDL-コレステロール及び血清中 C4 の Day 14～Day 28 のベースラインからの変化 (2)安全性に関する評価項目 有害事象の内容・発現率・重症度及び臨床検査値の異常におけるベースラインからの変化、並びに臨床検査パラメータ、バイタルサイン、心電図及び身体所見の経時変化
主な解析方法	【有効性評価項目】 主要評価項目及び副次評価項目において、Wilcoxon 順位和検定を用い、2 つの実薬投与群とプラセボ群との比較を行った。有効性評価項目の解析には、mITT 集団（Visit 3 又は Visit 4 の来院があり治験を終了した患者）を用いた。
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	[redacted] Sweden.
治験期間	2010 年 2 月 23 日（最初の被験者の組入れ日）～2010 年 7 月 5 日（最後の被験者の完了日）

2.7.6.11.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

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。

36 例全例が mITT 集団（Visit 3 又は Visit 4 の来院があり治験を終了した患者）及び安全性解析対象集団として採用された。

(2)　被験者背景

無作為化された 36 例全例が白人であった。21 例（58.3%）が女性であり、平均年齢は 62.7 歳（範囲：34～80 歳）であった。身長は 170.8±8.7 cm（平均値±標準偏差、以下同様）、体重は 77.0±14.9 kg、BMI は 26.2±3.7 kg/m^2 であった。

投与群間で、被験者背景の大きな違いは認められなかった。

治験薬の服薬コンプライアンスについては、8 例が治験実施計画書に定められた通りの服薬を行わなかった。各投与群 1 例が 29 日間、2.5 mg 群及び 5 mg 群の各 1 例が 30 日間治験薬を服薬した。また、プラセボ群 2 例、5 mg 群 1 例が 27 日しか治験薬を服薬しなかった。

(3) 有効性

1) 主要評価項目

各測定時点の LDL-コレステロール値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.11-2 に示した。

ベースラインにおける各投与群の LDL-コレステロール値は、プラセボ群 4.29±0.71 mmol/L（平均値±標準偏差、以下同様）、2.5 mg 群 4.64±0.63 mmol/L、5 mg 群 4.78±0.65 mmol/L と、プラセボ群が低い値であり、中央値も同様であった。

Day 14、Day 28 におけるベースラインからの変化量は、平均値、中央値とも実薬投与群はプラセボ群に比べて減少幅が大きく、Day 42 ではプラセボ群と実薬投与群とで明確な差はみられなかった。

主要な比較項目として設定した、Day 28 におけるベースラインからの変化量の 5 mg 群とプラセボ群との比較においては有意差が認められたが（$p = 0.0443$）、他の群間比較においては有意差はみられなかった（表 2.7.6.11-3）。

表 2.7.6.11-2　各時点の LDL-コレステロール値及びベースラインからの変化量

空腹時血漿 LDL-Cholesterol（mmol/L）		プラセボ（N=12）	A3309	
			2.5 mg（N=12）	5 mg（N=12）
ベースライン	平均値（標準偏差）	4.29 (0.71)	4.64 (0.63)	4.78 (0.65)
	中央値	4.35	4.70	4.85
	範囲	3.1–5.2	3.7–6.1	3.6–5.6
	N	12	11	12
Day 14	平均値（標準偏差）	4.10 (0.67)	4.18 (0.56)	4.36 (0.80)
	中央値	3.95	4.05	4.40
	範囲	3.2–5.0	3.2–5.1	2.9–5.5
	N	12	12	11
Day 14,ベースラインからの変化	平均値（標準偏差）	-0.19 (0.45)	-0.40 (0.34)	-0.37 (0.34)
	中央値	-0.30	-0.40	-0.40
	範囲	-0.8–0.7	-1.0–0.1	-0.7–0.5
	N	12	11	11
Day 28	平均値（標準偏差）	4.29 (0.51)	4.30 (0.61)	4.34 (0.75)
	中央値	4.30	4.30	4.20
	範囲	3.4–5.0	3.5–5.5	2.9–5.3
	N	11	11	12
Day 28, ベースラインからの変化	平均値（標準偏差）	-0.11 (0.43)	-0.34 (0.42)	-0.43 (0.36)
	中央値	-0.10	-0.40	-0.35
	範囲	-0.8–0.8	-1.2–0.4	-1.1–0.1
	N	11	11	12
Day 42	平均値（標準偏差）	4.17 (0.55)	4.54 (0.49)	4.59 (0.78)
	中央値	4.15	4.50	4.70
	範囲	3.4–5.3	3.6–5.5	3.2–5.7
	N	12	11	12
Day 42, ベースラインからの変化	平均値（標準偏差）	-0.12 (0.54)	-0.10 (0.29)	-0.18 (0.45)
	中央値	-0.20	-0.10	-0.35
	範囲	-0.9–0.7	-0.6–0.4	-1.0–0.4
	N	12	11	12

Source：A3309-005 Clinical Study Report (5.3.5.4-1) Table 14

表 2.7.6.11-3　Day 14、Day 28 における LDL-コレステロール値の変化量の群間比較

	平均変化量の差	P-値*
主要な比較項目		
5 mg vs Placebo（Day 28）	-0.32	0.0443
副次的な比較項目		
5 mg vs Placebo（Day 14）	-0.18	0.2761
2.5 mg vs Placebo（Day 28）	-0.23	0.2420
2.5 mg vs Placebo（Day 14）	-0.21	0.3053
5 mg vs 2.5 mg（Day 28）	-0.10	0.6160
5 mg vs 2.5 mg（Day 14）	0.03	0.9552

*：Wilcoxon rank sum test

Source：A3309-005 Clinical Study Report (5.3.5.4-1) Table 13

2）　副次評価項目

C4 値は、実薬投与群で明らかな用量依存的及び時間依存的な増加がみられ、ベースラインからの変化量において Day 28 では 2.5 mg 群、5 mg 群ともプラセボ群に対して有意な増加が認められた（2.5 mg 群：$p = 0.0268$、5 mg 群：$p = 0.0268$）。いずれの実薬投与群も、追跡調査時には正常化した。

LDL/HDL-コレステロール比は、実薬投与群で用量依存的及び時間依存的な減少がみられ、ベースラインからの変化量において Day 28 では 5 mg 群はプラセボ群に対して有意な減少を示し（p = 0.0040）、2.5 mg 群は減少傾向を示した（p = 0.0617）。

総コレステロール値は、Day 14、Day 28 とも実薬投与群で減少した値を示したが、ベースラインからの変化量においていずれの実薬投与群もプラセボ群に対して有意差は認められなかった。

HDL-コレステロール値、トリグリセド値は、いずれの時点においても投与群間で明らかな違いは認められなかった。

(4) 安全性

Day 1 から Day 42 までに発現した有害事象の要約、有害事象の一覧、治験薬との関連ありの有害事象の一覧を、表 2.7.6.11-4、表 2.7.6.11-5、表 2.7.6.11-6 に示した。

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。そのうち治験薬との因果関係ありとされた有害事象はプラセボ群 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。

表 2.7.6.11-4　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	プラセボ (N=12)	A3309	
		2.5 mg (N=12)	5 mg (N=12)
有害事象（症例数）	11 (91.7)	6 (50.0)	8 (66.7)
有害事象（件数）	27	11	14
重篤な有害事象（症例数）	-	-	-
重篤な有害事象（件数）	-	-	-
死亡（件数）	-	-	-
因果関係ありの有害事象（症例数）	7 (58.3)	4 (33.3)	4 (33.3)
因果関係ありの有害事象（件数）	7	6	4
中止に至った有害事象（症例数）	-	-	-

例数（%）
Source： A3309-005 Clinical Study Report (5.3.5.4-1) Table 21

表 2.7.6.11-5　有害事象 [a)]（安全性解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (N=12)	A3309	
		2.5 mg (N=12)	5 mg (N=12)
有害事象	11 (91.7)	6 (50.0)	8 (66.7)
胃腸障害	7 (58.3)	4 (33.3)	4 (33.3)
腹部膨満	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
上腹部痛	-	1 (8.3)	-
便秘	4 (33.3)	1 (8.3)	-
下痢	3 (25.0)	2 (16.7)	3 (25.0)
悪心	1 (8.3)	-	-
全身障害および投与局所様態	1 (8.3)	-	2 (16.7)
末梢冷感	-	-	1 (8.3)
発熱	1 (8.3)	-	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	4 (33.3)	-	1 (8.3)
帯状疱疹	1 (8.3)	-	-
咽頭炎	1 (8.3)	-	1 (8.3)
鼻炎	2 (16.7)	-	-
筋骨格系および結合組織障害	2 (16.7)	-	-
筋肉痛	2 (16.7)	-	-
神経系障害	5 (41.7)	3 (25.0)	3 (25.0)
浮動性めまい	2 (16.7)	-	-
頭痛	3 (25.0)	3 (25.0)	3 (25.0)
腎および尿路障害	2 (16.7)	1 (8.3)	-
多尿	1 (8.3)	1 (8.3)	-
尿閉	1 (8.3)	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (16.7)	-	3 (25.0)
咳嗽	1 (8.3)	-	1 (8.3)
呼吸困難	-	-	1 (8.3)
口腔咽頭痛	1 (8.3)	-	-
アレルギー性鼻炎	-	-	1 (8.3)
生殖系および乳房障害 [b)]	1 (12.5)	-	-
良性前立腺肥大症 [b)]	1 (12.5)	-	-

例数（%）
a)：1 症例で同一の事象（PT）が発現した場合、1 例としてカウントした。
b)：割合（%）は、男性又は女性のみの症例数を分母とした。
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： A3309-005 Clinical Study Report (5.3.5.4-1) Table 21、Table 23、Table 32

表 2.7.6.11-6　治験薬との関連ありの有害事象 a)（安全性解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (N=12)	A3309 2.5 mg (N=12)	A3309 5 mg (N=12)
治験薬との関連ありの有害事象	7 (58.3)	4 (33.3)	4 (33.3)
胃腸障害			
腹部膨満	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
上腹部痛	-	1 (8.3)	-
便秘	3 (25.0)	1 (8.3)	-
下痢	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害			
筋肉痛	1 (8.3)	-	-

例数（%）
a)：1 症例で同一の事象（PT）が発現した場合、1 例としてカウントした。
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：A3309-005 Clinical Study Report (5.3.5.4-1) Table 21、Table 24

2.7.6.11.3　結論

実薬投与群はプラセボ群に比べて有害事象の発現率の増加はみられず、本治験に参加した被験者に対して、A3309 2.5 mg、5 mg の使用は、安全であり、忍容性も良好であることが示された。プラセボ群における有害事象の発現総数は実薬投与群に比べてわずかに多かったが、治験薬との関連ありと判断された有害事象の件数は、3 群間でほぼ同様であった。

有効性の主要評価項目において、A3309 5 mg の 1 日 1 回 28 日間投与はプラセボと比べて LDL-コレステロールを低下させる効果が明らかとなった。また、A3309 5 mg 群はプラセボ群に比して Day 28 における LDL/HDL-コレステロール比も低下させた。C4 値は、A3309 2.5 mg 群、5 mg 群のいずれの群においても Day 28 においてプラセボ群に対して増加した。これらの結果は、A3309 が脂質異常症患者の治療に使用できる可能性を示している。しかし、A3309 の長期投与の安全性及び有効性を評価するための新たな試験が必要であり、今回より高い用量を評価することも考えられる。