

審議結果報告書

平成 30 年 9 月 5 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] モビコール配合内用剤
[一 般 名] マクロゴール4000、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、
塩化カリウム
[申 請 者 名] EAファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 11 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 8 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、以下のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
27	2	2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断	2.1 GCP 実地調査結果に対する機構の判断
27	6	2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断	2.2 適合性書面調査結果に対する機構の判断

以上

審査報告書

平成 30 年 8 月 20 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] モビコール配合内用剤
[一 般 名] マクロゴール 4000、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カリウム
[申 請 者] EA ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 11 月 27 日
[剤形・含量] 1 包中にマクロゴール 4000 6.5625 g、塩化ナトリウム 0.1754 g、炭酸水素ナトリウム 0.0893 g 及び塩化カリウム 0.0251 g を含有する散剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

[用法及び用量]

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2 歳以上 7 歳未満の幼児には初回用量として 1 回 1 包を 1 日 1 回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1 日 1～3 回経口投与、最大投与量は 1 日量として 4 包まで（1 回量として 2 包まで）とする。ただし、増量は 2 日以上の間隔をあけて行い、増量幅は 1 日量として 1 包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで（1回量として2包まで）とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで（1回量として4包まで）とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成30年7月24日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] モビコール配合内用剤
[一般名] マクロゴール4000、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カリウム
[申請者] EAファーマ株式会社
[申請年月日] 平成29年11月27日
[剤形・含量] 1包中にマクロゴール4000 6.5625g、塩化ナトリウム0.1754g、炭酸水素ナトリウム0.0893g及び塩化カリウム0.0251gを含有する散剤

[申請時の効能・効果]

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

[申請時の用法・用量]

水に溶解して経口投与する。

通常、2～6歳の小児には1日1包、7～11歳の小児には1日2包から開始し、適切な硬さの排便がみられるまで適宜増減する。ただし、1日4包を上限とする。増量する場合は1日おきに1包増量する。12歳以上の小児及び成人には、1回2包を1日1回から開始し、便秘の状態に応じて投与回数を適宜増減する。ただし、1日3回を上限とする。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	7
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	24
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	24

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

便秘は、「慢性便秘症診療ガイドライン 2017」（日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会編）によれば「本来体外に排出すべき糞便を十分量かつ快適に排出できない状態」と定義され、便秘症は排便回数の減少、便の硬さ、排便困難感、残便感等により診断され、主な症状は腹痛、直腸残便感、腹部膨満感等である。また、同ガイドラインでは、便秘は発症経過から急性便秘と慢性便秘に大別され、さらに原因・病態等により機能性便秘、器質性便秘等に分類されている。

成人の便秘に対する薬物治療には、大腸刺激性下剤（センノシド、ピコスルファートナトリウム水和物等）、浸透圧性下剤（酸化マグネシウム等）及び上皮機能変容薬（ルビプロストン）等が単独又は併用で使用されているが、それぞれ長期連用による耐性又は習慣性、高マグネシウム血症を含む電解質異常、悪心の発現等が課題となっている。小児の便秘に対する薬物治療は、浸透圧性下剤から治療を開始することが原則とされており、十分な効果が得られない場合、大腸刺激性下剤等が併用されている（「小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン」日本小児栄養消化器肝臓学会 日本小児消化管機能研究会編、2013）。

モビコール配合内用剤（以下、「本剤」）は、ポリエチレングリコール（以下、「PEG」）と各種電解質を含む浸透圧性下剤である。主成分である高分子量のマクロゴール 4000（PEG）は浸透圧により腸管内の水分を増加させ、便の排泄を促進させることで便秘症状を改善する。また、腸管内の電解質バランスを維持するために、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムを含有している。

PEG 製剤は、欧米で慢性便秘症に対して小児も含めて広く用いられており、欧米のガイドラインでも推奨されている（Clinical Guideline 99, 2010、J Pediatr Gastroenterol Nutr. 58: 258-274, 2014 等）。しかしながら、本邦において慢性便秘症の適応を有する PEG 製剤はない。

本剤は、日本小児栄養消化器肝臓学会より要望書が提出され、厚生労働省の「第 23 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討結果を踏まえて、厚生労働省より申請者に対して開発要請が行われた（平成 27 年 5 月 21 日付け 医政研発 0521 第 1 号、薬食審査発 0521 第 1 号）。

今般、申請者は、成人及び小児の日本人慢性便秘症患者を対象とした国内臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、本剤は、成人及び 12 歳以上の小児の慢性便秘症を効能・効果として英国で 1995 年 12 月に承認され、2018 年 6 月現在、欧州等の海外 37 カ国で承認されている。また、2～11 歳の小児の慢性便秘症については 2002 年 10 月に英国で承認され、2018 年 6 月現在、欧州等の海外 27 カ国で承認¹⁾されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬（マクロゴール 4000、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウム）は、いずれも日本薬局方収載品であり、マクロゴール 4000、塩化ナトリウム及び炭酸水素ナトリウムは、原薬等登録原簿（以下、「MF」）に登録されている原薬（MF 登録番号は、マクロゴール 4000：XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX、塩化ナトリウム：XXXXXXXXXX、炭酸水素ナトリウム：XXXXXXXXXX）を用いる。

¹⁾ 小児用製剤が承認されている国数。海外では成人用の製剤の 1/2 量を 1 包とした小児用製剤が開発された。なお、本邦における申請製剤の処方（成分及び含量）は海外で市販されている小児用製剤と同じである。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1包中にマクロゴール4000を6.5625g、塩化ナトリウムを0.1754g、炭酸水素ナトリウムを0.0893g、塩化カリウムを0.0251g含有する散剤であり、添加剤は含まれていない。

2.2.2 製造方法

製剤は[]、[]、[]、[]、包装・表示・試験・保管からなる工程により製造される。なお、[]工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（マクロゴール4000、ナトリウム、カリウム、塩素及び炭酸水素）、性状（外観）、確認試験（マクロゴール4000、ナトリウム塩及びカリウム塩〈HPLC〉、塩化物〈沈殿反応〉、炭酸水素塩〈呈色反応〉）、水分、製剤均一性（マクロゴール4000、ナトリウム及びカリウム〈含量均一性試験〔HPLC〕〉、塩素〈含量均一性試験、滴定終点検出法〔電位差滴定法〕〉、炭酸水素〈含量均一性試験〔滴定法〕〉）及び定量法（マクロゴール4000、ナトリウム及びカリウム〈HPLC〉、塩素〈滴定終点検出法〔電位差滴定法〕〉、炭酸水素〈滴定法〉）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表1のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表1 製剤の主な安定性試験の概略

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態 ^{a)}	保存期間
長期保存試験	実生産ロット 3ロット	25℃	60%RH	ラミネート袋A	36カ月
	実生産ロット 3ロット			ラミネート袋B	12カ月
加速試験	実生産ロット 1ロット	40℃	75%RH	ラミネート袋A	6カ月
	実生産ロット 3ロット			ラミネート袋B	

a) 各ラミネート袋は[]からなり、[]は以下のとおり[]

ラミネート袋A（海外市販製剤の包装形態）：[]

ラミネート袋B（申請製剤の包装形態）：[]

申請者は、本邦で本剤の開発を進めるにあたり、ラミネートA（海外市販製剤の包装形態）からラミネートB（申請製剤の包装形態）に変更した。ラミネート袋Aとラミネート袋Bは、[]のうち[]が異なり、他の[]は同一である。また、加速試験（40℃/75%RH）の結果、ラミネート袋Aに包装した製剤（実生産1ロット）及びラミネート袋Bに包装した製剤（実生産3ロット）は6カ月安定であった。

以上より、本邦で市販予定の製剤の有効期間は[]の[]からなるラミネートフィルム製の袋に包装し、室温保存するとき[]カ月と設定された。なお、長期保存試験は[]カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と同様にマクロゴール 4000 を主要な有効成分として含有する腸管洗浄剤である「モビプレップ 配合内用剤」における効力を裏付ける試験において、腸管内水分量の増加作用及び腸管内容物の減少作用が示されていること等から、本剤の非臨床薬理試験について新たな資料は提出されていない（「モビプレップ 配合内用剤 審査報告書」〈平成 24 年 10 月 11 日〉参照）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の主成分である PEG3350（マクロゴール 4000）は経口投与時にほとんど吸収されず、代謝や腸内細菌で分解されないことが公表論文で報告されていること（*Polymer Journal*. 6: 583-589, 1992、*Gastroenterology*. 90: 120-126, 1986 等）、また本剤に含まれる電解質成分である塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムについて、それぞれ経口投与したときの薬物動態は公表論文で報告されていることから（*J Clin Invest*. 49: 548-556 及び 557-567, 1970、*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th edition、*Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association*. 2006 等）、本剤の薬物動態試験は実施されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。なお、本剤の主成分であるマクロゴール 4000 を最大約 4,000 mg/kg/日（臨床において予定する最大経口投与量〈本剤 6.9 g/包を 1 日 6 包〉の約 6 倍）を 2 年間経口投与してもがん原性は認められていないことが公表論文で報告されていることから（*J Am Coll Toxicol*. 12: 429-457, 1993、*J Am Pharm Assoc Sci Ed*. 44: 27-30, 1955）、本剤のがん原性試験は実施されていない。また、本剤に含まれるその他の有効成分である塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムは使用前例があることから、単剤の毒性試験は実施されていない。

5.1 反復投与毒性試験

ラット（90 日）及びイヌ（90 日）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 2）。主な毒性所見は、過剰な薬理作用である持続的な軟便／下痢（ラット）又は下痢及び嘔吐（イヌ）、体重増加又は摂餌量の減少、臨床病理学的検査値の変動であった。なお、ラット及びイヌの反復経口投与毒性試験での無毒性量（ラット：10,000 mg/kg/日、イヌ：10,000 mg/kg/日）は、臨床において予定する最大経口投与量（本剤 6.9 g/包を 1 日 6 包）の約 14 倍であった。

表2 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	本剤の用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	13週 (2回/日) + 休薬4週 ^{a)}	0 ^{b)} 、10,000、40,000、60,000/50,000 ^{c)}	死亡 ^{d)} : 60000/50000 (雄 9/20 例、雌 8/20 例)、消化管の拡張等 10000: 軟便 ^{e)} ・粥状便 ^{e)} 、尿量の高値 ^{e)} 、盲腸の拡張 ^{e)} ≥40000: 軟便 ^{e)} ・粥状便 ^{e)} ・水様便 ^{e)} 、腹部膨満、自発運動減少、体重増加抑制、摂餌量の低値、摂水量の高値 ^{f)} 、臨床病理学的検査値の変動、盲腸 ^{g)} ・消化管の拡張、副腎・腎臓の重量高値 ^{h)} 、脾臓・胸腺の重量低値 ^{h)} 60000/50000: 立毛、副腎・生殖器系・消化管・リンパ系組織等の病理組織変化 ^{h)} 回復性: あり	10,000	4.2.3.2-2
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13週 (2回/日) + 休薬4週 ^{a)}	0 ^{b)} 、10,000、40,000、60,000/50,000 ^{h)}	死亡 ⁱ⁾ ・切迫屠殺: 60,000/50,000 (雌雄各 1/6 例)、胃粘膜の出血等 10,000: 下痢 ^{j)} 、嘔吐 ^{j)} ≥40,000: 下痢 ^{j)} 、嘔吐、流涎、体重増加抑制、血液化学的検査値の変動 60,000/50,000: 摂餌量の減少、ヘマトクリット・ヘモグロビンの低値、副腎・生殖器系・消化管・リンパ系組織の病理組織変化 ^{h)} 回復性: あり	10,000	4.2.3.2-4

a) 10,000 及び 40,000 mg/kg/日群は設定されていない

b) 水

c) 死亡数増加のため、投与 22 日から本剤の用量を 60,000mg/kg/日から 50,000mg/kg/日に減量した

d) 死因は過剰な薬理作用によるストレスと考えられた

e) 薬理作用に伴う変化であり、毒性学的意義なしと考えられた

f) 吸収されない浸透圧剤が消化管内に存在することに対応して発生すると考えられた

g) 過剰な薬理作用に伴う一般状態の悪化により引き起こされた、著しいストレスに伴う二次的な変化であり、組織変化自体は本剤投与による直接的な変化ではないと考えられた

h) 著明な毒性所見が認められたため、投与 29 日から本剤の用量を 60,000mg/kg/日から 50,000mg/kg/日に減量した

i) 死因は本剤の過剰な薬理作用による頻回の嘔吐及び異物の誤嚥による化膿性肺炎と考えられた

j) 散発的で発現の割合も低いことから、通常イヌで認められる偶発的な変化であり、毒性学的意義なしと考えられた

5.2 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y/TK^{+/+}細胞) を用いた遺伝子突然変異試験、*in vivo* 試験としてマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された (表 3)。いずれの試験も結果は陰性であり、本剤が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表3 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処理)	本剤の濃度・用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537	0、17、50、167、500、1,667、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌: WP2uvrA			
<i>in vitro</i>	ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	0、625、1,250、2,500、5,000 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-2
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる小核試験	雌雄マウス (CD-1) 骨髄	0 ^{a)} 、2,000 mg/kg/日 (経口、1 回/日、2 日)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) 水

5.3 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 4)。胚・胎児発生に関する試験では催奇形性は認められなかった。ラットを用いた 1 日 2 回投

与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では出生児の出生4日後生存率の軽度な減少、F1動物の体重増加抑制及び性成熟の軽微な遅延が認められた。ラットF1出生児の発生に対する本剤の無毒性量(20,000 mg/kg/日)は、臨床において予定する最大経口投与量(本剤6.9 g/包を1日6包)の約29倍であった。

表4 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	本剤の用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生	雌雄ラット (SD)	経口	雄:交配4週間～交配期間(3週間) 雌:交配2週間～妊娠7日(2回/日)	0 ^{a)} 、10,000、20,000、40,000	≥10,000:粥状便・下痢、立毛(雄)、摂餌量の低値(雌) ≥20,000:体重・摂餌量の低値(雄) 受胎率又は生殖能パラメータへの影響なし	親動物(一般毒性) ^{b)} : <10,000 親動物(受胎能、生殖能、初期胚発生): 40,000	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生	雌ラット (SD)	経口	妊娠6日～17日(2回/日)	0 ^{a)} 、10,000、20,000、40,000	母動物: 死亡:40,000(1/25例)、立毛、下痢、消化管の拡張等 ≥20,000:軟便・下痢、摂餌量の低値 40,000:立毛、自発運動減少、体重の低値、摂水量の高値 胎児 ^{c)} : ≥20,000:骨格変異の頻度高値 ^{d)} 40,000:生存数・体重・胎盤重量の低値、吸収胚数の高値、骨化遅延の頻度高値	母動物(一般毒性) ^{b)} : 10,000 胚・胎児発生 ^{b)} : 10,000	4.2.3.5.2-1
	雌ウサギ (Himalayan)	経口	妊娠6日～20日(2回/日)	0 ^{a)} 、600、2,000、6,000	母動物: ≥600:流産 ^{e)} 、体重・摂餌量の低値、摂水量の高値 ≥2,000:軟便・下痢の発生頻度の高値 胎児 ^{e)} : ≥600:体重・胎盤重量の低値 ≥2,000:総吸収胚数の高値、生存数の低値 6,000:骨格変異(胸骨融合等)頻度の高値	母動物(一般毒性): <600 胚・胎児発生: 2,000	4.2.3.5.2-3
出生前及び出生後の発生・母体機能	雌ラット (SD)	経口	母動物:妊娠6日～分娩後21日(2回/日)	0 ^{a)} 、10,000、20,000、30,000	母動物: 10,000:粥状便 ^{f)} ≥20,000:軟便・下痢・粥状便、立毛 30,000:自発運動減少、摂餌量の低値、出生児の出生4日後生存率の軽度低値 F1出生児: 30,000:体重増加抑制、性成熟の軽微遅延 ≥20,000:受胎能の軽度低値(雄) ^{d)} F2出生児: 影響なし	母動物(一般毒性、生殖能): 10,000 F1出生児の発生、生殖能: 20,000 F2出生児の発生 ^{b)} : 30,000	4.2.3.5.3-1

- a) 水
b) 無影響量
c) 親動物に対する薬理作用及び栄養摂取障害と関連したものと考えられた
d) 試験施設における背景値の範囲内の変動であった
e) 本剤600 mg/kg/日群: 2/24例、2,000及び6,000 mg/kg/日群: 各5/24例
f) 薬理作用に伴う変化であり、毒性学的意義なしと考えられた

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された本剤の毒性試験成績について、毒性学的に特に問題はないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

生物薬剤学試験及び関連する分析法並びに臨床薬理試験成績に関する評価資料は提出されていない。なお、本申請に際し評価資料として提出された臨床試験では、申請製剤と同一の製剤が用いられた。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、慢性便秘症患者を対象とした国内第 III 相試験 2 試験が提出された（表 5）。国内第 III 相試験 2 試験における主な評価項目の定義及びブリストル便形状スケール（以下、「BSFS」）をそれぞれ表 6 及び表 7 に示した。

表 5 有効性及び安全性に関する評価資料（各国内試験）の概略

相試験番号	対象患者	試験デザイン	投与期間	群（投与例数）	主な評価項目
第 III 相 AJG555/CT1	成人 慢性便秘症患者 (15 歳以上)	<検証期> 二重盲検 並行群間比較	2 週間	プラセボ (76 例) 本剤 (80 例)	検証期第 2 週における自発排便 (SBM) 回数の観察期間第 2 週からの変化量
		<継続期> 非盲検 非対照	52 週間	本剤 (153 例)	安全性評価
第 III 相 AJG555/CT2	小児 慢性便秘症患者 (2 歳以上 14 歳以下)	非盲検 非対照	12 週間	本剤 (39 例)	投与期間第 2 週における SBM 回数の観 察期間第 2 週からの変化量

表 6 主な評価項目の定義

自発排便 (SBM)	下剤、浣腸又は排便なしに発現する排便 (救済薬使用後 24 時間以内の排便は除外)
完全自発排便 (CSBM)	残便感のない SBM
SBM のレスポンド	1 週間あたりの SBM 回数が観察期間第 2 週より 1 回以上増加し、かつ 3 回以上
CSBM のレスポンド	1 週間あたりの CSBM 回数が観察期間第 2 週より 1 回以上増加し、かつ 3 回以上

表 7 ブリストル便形状スケール (BSFS)

1	硬くてコロコロの塊状の (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

7.1 成人国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-6 : 試験番号 AJG555/CT1 <2016 年 2 月~2017 年 8 月>)

15 歳以上の慢性便秘症患者 (表 8) (目標症例数 140 例 : 各群 70 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (検証期) 及び非盲検非対照長期投与試験 (継続期) が国内 17 施設で実施された。

表 8 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・6カ月以上前から SBM 回数が平均 3 回/週未満である患者 ・6カ月以上前から以下の 3 つの症状のうち 1 つ以上を有している患者 <ul style="list-style-type: none"> ①排便の 25%以上にいきみがある ②排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便がある ③排便の 25%以上に残便感がある ・20 歳以上の患者の場合、5 年以内に実施された大腸内視鏡検査又は注腸 X 線造影検査にて、大腸内に器質的に問題となる病変のないことが確認された患者 ・2 週間の観察期間の SBM 回数が 6 回未満である患者 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・器質性便秘の患者又は疑われる患者 ・症候性便秘、薬剤性便秘の患者又は疑われる患者 ・2 週間の観察期間の SBM において、軟便又は水様便（BSFS が 6 又は 7）が認められた患者

本試験では、2 週間の観察期間、2 週間の検証期（二重盲検）及び検証期後に 2 週間の休薬を経て 52 週間の継続期（非盲検）が設定された。

用法・用量は、表 9 の基準に従い、検証期ではプラセボ又は本剤²⁾ を 2 週間経口投与、継続期では本剤を 52 週間経口投与することとされた。

表 9 用法・用量及び用量調節基準の概要

開始用法・用量 ^{a)}	1 日 1 回、1 回 2 包 ^{b)}
用量調節の単位及び上限	増量及び減量は 2 包/日単位で行い、投与量上限は 1 日 6 包まで
投与タイミング	<ul style="list-style-type: none"> ・1 日投与量が 2 包の場合：1 日 1 回、1 回 2 包 ・1 日投与量が 4 包の場合：1 日 2 回、朝夕 2 包ずつ ・1 日投与量が 6 包の場合：1 日 2 回、朝 2 包、夕 4 包
投与量調整基準	<p><検証期及び継続期></p> <ul style="list-style-type: none"> ・BSFS が 2 以下の場合又は 1 日排便がない場合、BSFS が 3 又は 4 になるまで 1 日おきに増量 ・BSFS が 3~5 の場合、投与量は変更しない ・BSFS が 6 又は 7 の場合、2 包減量又は投与休止 <p>投与休止後、1 日排便がない場合又は排便があっても BSFS が 2 以下の場合は 1 日 1 回、1 回 2 包から投与再開し、BSFS が 3 以上の場合は投与休止を継続</p> <p><継続期></p> <ul style="list-style-type: none"> ・来院時の直前 2 週間の CSBM が 6 回以上の場合、2 包減量又は投与休止 ・投与休止後、1 週間の SBM が 3 回未満となった場合は休止前の投与量で投与を再開

a) 検証期における用量調節の有無にかかわらず、継続期の開始用法・用量は全被験者で同じ用法・用量で投与された

b) 検証期ではプラセボ又は本剤（6.9 g/包）、継続期では本剤（6.9 g/包）

検証期（二重盲検）では、ランダムに割り付けられた 156 例（プラセボ群 76 例及び本剤群 80 例）全例が検証期における安全性解析対象集団及び Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、FAS が有効性の主たる解析対象集団とされた。検証期における中止例は 3 例であり（いずれもプラセボ群）、中止理由の内訳は「有害事象」2 例及び「被験者都合」1 例であった。

検証期を完了した 153 例（プラセボ群 73 例及び本剤群 80 例）全例が継続期（非盲検）に移行し、継続期における FAS 及び安全性解析対象集団とされた。継続期における中止例は 25 例であり、中止理由の内訳は「被験者都合」10 例、「有害事象」8 例、「有効性の欠如」2 例、「被験者との連絡不能」1 例及び「その他」4 例であった。

有効性について、主要評価項目である「検証期第 2 週における自発排便（以下、「SBM」）回数の観察期間第 2 週からの変化量」は表 10 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、有意水準両側 5%、共分散分析）。

²⁾ 6.9 g/包

表 10 検証期第 2 週における自発排便 (SBM) 回数の観察期間第 2 週からの変化量 (FAS)

	プラセボ群 (76 例)	本剤群 (80 例)
観察期間第 2 週における SBM 回数 (回)	1.39±0.87	1.60±0.94
検証期第 2 週における SBM 回数 (回)	3.07±2.16 ^{o)}	5.85±2.87
検証期第 2 週における SBM 回数の 観察期間第 2 週からの変化量 (回)	1.64±2.00 ^{o)}	4.25±2.93
プラセボ群との調整済み平均値の差 ^{a)} [95%信頼区間]	2.66 [1.86, 3.45]	
p 値 ^{a) b)}	<0.0001	

平均値±標準偏差

a) 観察期間第 2 週 of the SBM 回数を共変量とした共分散分析

b) 有意水準両側 5%

c) 73 例、1 週間における治験薬投与が 5 日未満の 3 例は欠測とし除外

安全性について、検証期では、有害事象はプラセボ群 19.7% (15/76 例) 及び本剤群 20.0% (16/80 例) に認められ、副作用はプラセボ群 5.3% (4/76 例) 及び本剤群 7.5% (6/80 例) に認められた。いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象は表 11 のとおりであった。いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用は「腹部膨満」(プラセボ群 0% (0/76 例)、本剤群 2.5% (2/80 例)) であった。

検証期において死亡例及び重篤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は、プラセボ群 2.6% (2/76 例: 「頭位性回転性めまい」及び「挫傷」各 1 例) 及び本剤群 1.3% (1/80 例: 「湿疹」) に認められ、本剤群の「湿疹」1 例が副作用とされたが、軽度であり転帰は回復であった。

表 11 検証期においていずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象 (検証期安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (76 例)	本剤群 (80 例)
全有害事象	19.7 (15)	20.0 (16)
鼻咽頭炎	2.6 (2)	6.3 (5)
腹部膨満	1.3 (1)	2.5 (2)
頭痛	0 (0)	2.5 (2)
悪心	2.6 (2)	1.3 (1)
発熱	2.6 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver.18.1

発現割合% (発現例数)

継続期では、有害事象は 74.5% (114/153 例) に、副作用は 16.3% (25/153 例) に認められた。継続期において 2.0%以上に認められた有害事象は表 12 のとおりであった。継続期において 2.0%以上に認められた副作用は、「下痢」及び「腹痛」(いずれも 3.3% (5/153 例)) であった。

継続期で死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 2.0% (3/153 例: 「感染性大腸炎」、「乳癌」及び「網膜剥離・黄斑円孔」) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は 4.6% (7/153 例: 「感染性大腸炎」、「乳癌」、「不眠症」、「腹部不快感」、「便秘」、「悪心」及び「紅斑」各 1 例) に認められ、このうち「腹部不快感」、「悪心」及び「紅斑」各 1 例が副作用とされたが、いずれも軽度であり転帰は回復であった。

表 12 継続期において 2.0%以上に認められた有害事象 (継続期安全性解析対象集団)

	本剤群 (153 例)		本剤群 (153 例)
全有害事象	74.5 (114)	胃腸炎	3.3 (5)
鼻咽頭炎	32.7 (50)	挫傷	3.3 (5)
下痢	5.2 (8)	膀胱炎	3.3 (5)
背部痛	5.2 (8)	悪心	2.6 (4)
頭痛	4.6 (7)	口腔ヘルペス	2.6 (4)
湿疹	4.6 (7)	不眠症	2.6 (4)
気管支炎	3.9 (6)	下腹部痛	2.6 (4)
咽頭炎	3.9 (6)	齲歯	2.6 (4)
腹痛	3.3 (5)	胃食道逆流性疾患	2.6 (4)

MedDRA/J ver.18.1

発現割合% (発現例数)

7.2 小児国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 AJG555/CT2 <2016 年 10 月～2017 年 6 月>)

2 歳以上 14 歳以下の慢性便秘症患者 (表 13) (目標症例数 35 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 11 施設で実施された。

表 13 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・2カ月以上前から SBM 回数が平均 2 回/週以下である患者 ・2カ月以上前から以下の 4 つの症状のうち 1 つ以上を有している患者 <ul style="list-style-type: none"> ①排便の 25% 以上にいきみがある ②排便の 25% 以上に兎糞状便又は硬便がある ③排便の 25% 以上に肛門出血がある ④排便の 25% 以上に排便時痛がある ・2 週間の観察期間の SBM 回数が 4 回以下である患者 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・器質性便秘の患者又は疑われる患者 ・症候性便秘、薬剤性便秘の患者又は疑われる患者 ・2 週間の観察期間の SBM において、軟便又は水様便 (BSFS が 6 又は 7) が認められた患者

本試験では、2 週間の観察期間及び 12 週間の投与期間が設定された。

用法・用量は、表 14 の基準に従い、本剤³⁾ を 12 週間経口投与することとされた。

表 14 用法・用量及び用量調節基準の概要

	2～11 歳 ^{a)}	12～14 歳 ^{a)}
開始用法・用量	2～6 歳：本剤 1 日 1 回、1 回 1 包 ^{b)} 7～11 歳：本剤 1 日 1 回、1 回 2 包 ^{b)}	本剤 1 日 1 回、1 回 2 包 ^{b)}
用量調節の単位及び上限	増量は 1 包/日単位で行い、投与量上限は 1 日 4 包まで	増量及び減量は 2 包/日単位で行い、投与量上限は 1 日 6 包まで
投与タイミング	<ul style="list-style-type: none"> ・1 日投与量が 1 包の場合：1 日 1 回、1 回 1 包 ・1 日投与量が 2 包の場合：1 日 1 回、1 回 2 包 ・1 日投与量が 3 包の場合：1 日 2 回、朝 1 包、夕 2 包 ・1 日投与量が 4 包の場合：1 日 2 回、朝夕 2 包ずつ 	<ul style="list-style-type: none"> ・1 日投与量が 2 包の場合：1 日 1 回、1 回 2 包 ・1 日投与量が 4 包の場合：1 日 2 回、朝夕 2 包ずつ ・1 日投与量が 6 包の場合：1 日 2 回、朝 2 包、夕 4 包
投与量調整基準	<ul style="list-style-type: none"> ・BSFS が 2 以下の場合又は 1 日排便がない場合、BSFS が 3 又は 4 になるまで 1 日おきに増量 ・BSFS が 3 又は 4 の場合、投与量は変更しないただし、排便時痛又は肛門出血がある場合は、BSFS が 3 の場合でも増量を可とする ・BSFS が 5 の場合、1 包減量 ・BSFS が 6 又は 7 の場合、2 包減量又は投与休止投与休止後、1 日排便がない場合又は排便があっても BSFS が 2 以下の場合には 1 日 1 回、1 回 1 包 (2～6 歳) 又は 2 包 (7～11 歳) から投与再開し、BSFS が 3 以上の場合は投与休止を継続 	<ul style="list-style-type: none"> ・BSFS が 2 以下の場合又は 1 日排便がない場合、BSFS が 3 又は 4 になるまで 1 日おきに増量 ・BSFS が 3～5 の場合、投与量は変更しない ・BSFS が 6 又は 7 の場合、2 包減量又は投与休止投与休止後、1 日排便がない場合又は排便があっても BSFS が 2 以下の場合には 1 日 1 回、1 回 2 包から投与再開し、BSFS が 3 以上の場合は投与休止を継続

a) 同意取得時

b) 6.9 g/包

本試験に組み入れられた 39 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目である「投与期間第 2 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」は表 15 のとおりであった。

表 15 投与期間第 2 週における自発排便 (SBM) 回数の観察期間第 2 週からの変化量 (FAS)

	本剤群 (39 例)
観察期間第 2 週における SBM 回数 (回)	1.00±0.89
投与期間第 2 週における SBM 回数 (回)	6.54±4.38
投与期間第 2 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量 (回)	5.54±4.55

平均値±標準偏差

³⁾ 6.9 g/包

安全性について、12 週間の投与期間に認められた有害事象は 74.4% (29/39 例)、副作用は 7.7% (3/39 例) であった。2 例以上に認められた有害事象は表 16 のとおりであった。2 例以上に認められた副作用はなかった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 16 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象	本剤群 (39 例)
全有害事象	74.4 (29)
上気道の炎症	25.6 (10)
インフルエンザ	10.3 (4)
蕁麻疹	10.3 (4)
胃腸炎	7.7 (3)
鼻咽頭炎	7.7 (3)
結膜炎	5.1 (2)
湿疹	5.1 (2)

MedDRA/J ver.19.0
発現割合% (発現例数)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の 7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の検討から、成人及び小児の慢性便秘症に対する本剤の有効性は示されたと考える。

本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.1 15 歳以上の慢性便秘症患者における有効性について

7.R.1.1.1 主要評価項目について

申請者は、15 歳以上の慢性便秘症患者を対象とした成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) における主要評価項目の設定根拠及び結果について、以下のように説明した。

機能性の消化管疾患に関して国際的に用いられている Rome 基準⁴⁾ では機能性便秘の診断基準の一つとして「週あたりの排便回数」が規定されていることから、「週あたりの SBM 回数」を評価項目とした。評価時期は、本剤は用量を患者の症状に応じて調整することから、用量が安定する投与開始後 2 週とした。

以上より、主要評価項目は「検証期第 2 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」と設定した。

成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) において、主要評価項目である「検証期第 2 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」(平均値±標準偏差)は、プラセボ群 1.64±2.00 回、本剤群 4.25±2.93 回であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($p<0.0001$ 、共分散分析、有意水準両側 5%)。

以上より、15 歳以上の慢性便秘症患者における本剤の有効性が示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) の主要評価項目を「検証期第 2 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」と設定したことについて、特段の問題はない。成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) において本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことから、本剤の慢性

⁴⁾ 2016 年 5 月に Rome IV (Gastroenterology 150: 1393-1407, 2016) が公表されたが、機能性便秘の診断基準は試験計画立案時に参考とされた Rome III (Rome III [日本語版] 協和企画: 322, 2008) と同様である。

便秘症に対する有効性が示された。

7.R.1.1.2 主な副次評価項目について

成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) において、主な副次評価項目である「検証期第 1 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」、「検証期第 2 週における完全自発排便 (以下、「CSBM」) 回数の観察期間第 2 週からの変化量」、「検証期第 2 週における SBM のレスポnderの割合」、「検証期第 2 週における CSBM のレスポnderの割合」及び「検証期第 2 週における BSFS に基づいた便硬度」は表 17 のとおりであった。いずれの評価項目も本剤群はプラセボ群よりも効果が高い傾向が認められた。

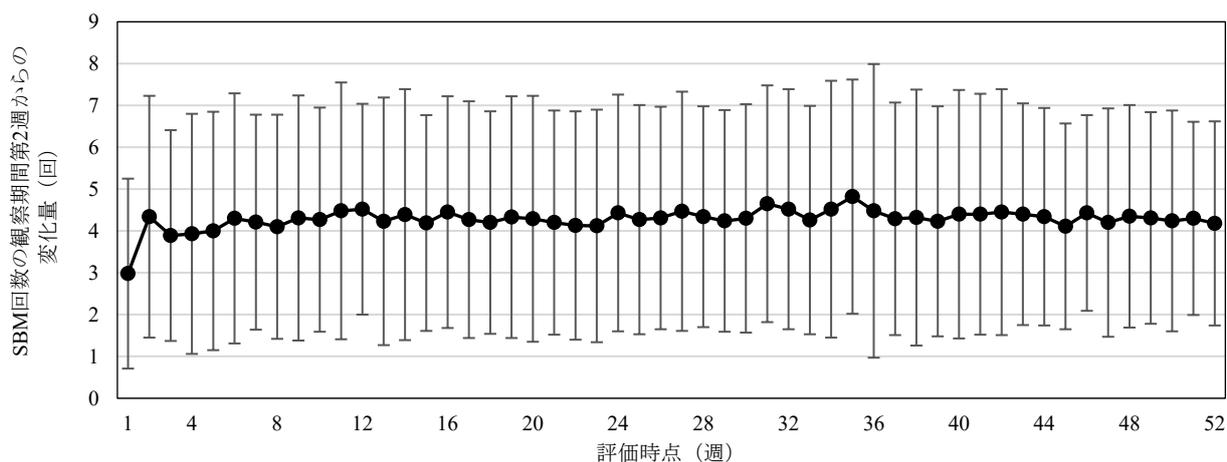
表 17 主な副次評価項目の結果 (成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験)、FAS)

	プラセボ群 (76 例)	本剤群 (80 例)
検証期第 1 週における SBM 回数の 観察期間第 2 週からの変化量 (回) (平均値±標準偏差)	1.39±1.88 (76 例)	3.33±2.53 (80 例)
群間差 [95%信頼区間]	1.93 [1.22, 2.64]	
検証期第 2 週における CSBM 回数の 観察期間第 2 週からの変化量 (回) (平均値±標準偏差)	0.92±1.65 (73 例)	1.76±2.21 (80 例)
群間差 [95%信頼区間]	0.84 [0.22, 1.47]	
検証期第 2 週における SBM のレスポnderの割合 [95%信頼区間]	56.2% (41/73 例) [44.8, 67.0]	86.3% (69/80 例) [77.0, 92.2]
検証期第 2 週における CSBM のレスポnderの割合 [95%信頼区間]	24.7% (18/73 例) [16.2, 35.6]	37.5% (30/80 例) [27.7, 48.5]
検証期第 2 週における BSFS に基づいた便硬度 (平均値±標準偏差)	3.3±1.4 (65 例)	4.3±1.1 (80 例)

括弧内は評価例数又はレスポnder例数/評価例数

7.R.1.1.3 本剤の投与開始 2 週以降の有効性について

成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) における「継続期各週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」は図 1 のとおりであり、継続期第 2 週まで増加傾向を示した後、継続期第 52 週 (治療終了時) まで概ね一定で推移していた。また、「継続期各週における CSBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」についても同様の傾向であった。



評価時点 (週)	1	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
例数	153	150	148	147	144	141	138	135	134	132	132	130	130	81 ^{a)}

a) 最終来院日の前日まで治験薬を服用する規定であったため、服用日数が 362 日未満の患者は第 52 週の排便回数に関連するデータの評価可能日が 5 日未満となり欠測値とされた

図 1 継続期各週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量 (回)
(成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験)、継続期 FAS、平均値±標準偏差)

7.R.1.1.4 患者背景別の有効性について

成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) における主な患者背景別の「検証期第 2 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」は表 18 のとおりであった。一部の部分集団は限られた症例数であったが、いずれの部分集団においても「検証期第 2 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」は本剤群の方がプラセボ群に比べて大きい傾向が認められた。

表 18 患者背景別の検証期第 2 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量 (回)
(成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験)、FAS)

背景因子	区分	プラセボ群 (76 例)	本剤群 (80 例)	群間差 [95%信頼区間]
性別	男性	2.20±2.01 (15)	3.11±2.20 (9)	0.91 [-0.91, 2.73]
	女性	1.50±1.98 (58)	4.39±2.99 (71)	2.89 [1.99, 3.80]
年齢	65 歳未満	1.62±1.93 (69)	4.30±2.85 (76)	2.68 [1.87, 3.49]
	65 歳以上	2.00±3.37 (4)	3.25±4.65 (4)	1.25 [-5.77, 8.27]
BMI	25 kg/m ² 未満	1.61±1.89 (62)	4.40±3.03 (70)	2.79 [1.90, 3.67]
	25 kg/m ² 以上	2.10±2.56 (10)	3.20±1.81 (10)	1.10 [-0.98, 3.18]
観察期間第 2 週における SBM 回数	0	0.80±1.23 (10)	6.00±4.02 (11)	5.20 [2.42, 7.98]
	1	2.11±1.71 (28)	4.08±2.41 (24)	1.98 [0.82, 3.13]
	2	1.68±2.06 (31)	4.16±2.54 (31)	2.48 [1.31, 3.66]
	3	-0.50 ^{a)} (2)	3.36±3.30 (14)	3.86 [-1.52, 9.23]
	4	1.00 ^{a)} (2)	— (0)	—
観察期間第 2 週における BSFS に基づく便硬度	1~2	1.20±1.87 (41)	4.13±2.90 (45)	2.94 [1.88, 4.00]
	3~5	2.86±2.01 (22)	3.67±2.12 (24)	0.80 [-0.43, 2.03]

平均値±標準偏差、括弧内は評価例数

a) 2 例の平均値

機構は、患者背景別の有効性について、一部の集団では症例数が限られていることに留意する必要があるが、現時点で特定の集団で本剤の有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないと考える。

7.R.1.2 小児の慢性便秘症患者における有効性について

7.R.1.2.1 主要評価項目について

申請者は、小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) における主要評価項目の設定根拠及び結果について、以下のように説明した。

小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) では、15 歳以上を対象とした成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) と同じ「投与期間第 2 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」を主要評価項目に設定した。

小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) において、主要評価項目である「投与期間第 2 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」(平均値±標準偏差)は 5.54±4.55 回であり、成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) の本剤群 (4.25±2.93 回) と比較して劣る傾向はなかった。

以上より、小児慢性便秘症患者における本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) において、投与期間第 2 週では観察期間第 2 週に比べ SBM 回数が増加し、また、SBM 回数の変化量は成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) の本剤群と比較して劣る傾向はなかったことから、小児慢性便秘症患者における本剤の有効性は期待できる。

7.R.1.2.2 主な副次評価項目について

小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) において、主な副次評価項目である「投与期間第 1 週にお

ける SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」、「投与期間第 2 週における CSBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」、「投与期間第 2 週における SBM のレスポンドアの割合」、「投与期間第 2 週における CSBM のレスポンドアの割合」及び「投与期間第 2 週における BSFS に基づいた便硬度」は表 19 のとおりであった。

いずれの評価項目も、成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) の本剤群と比較して劣る傾向はなかった。

表 19 主な副次評価項目の結果 (小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験)、FAS)

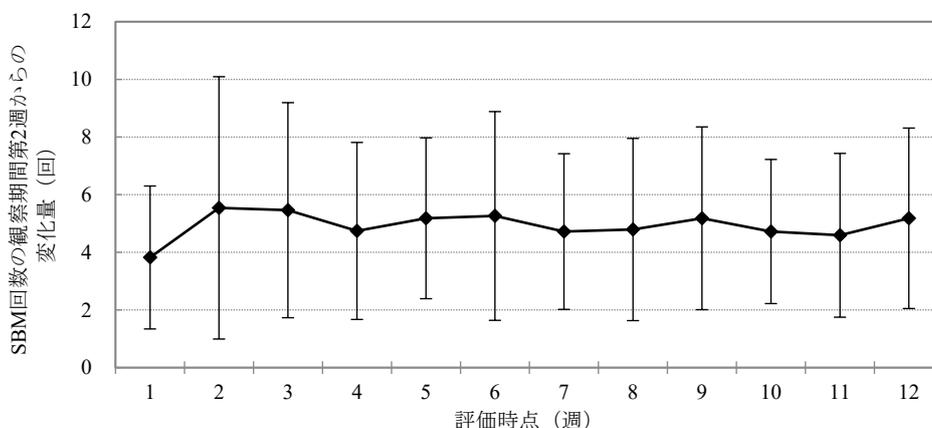
	本剤群 (39 例)
投与期間第 1 週における SBM 回数の 観察期間第 2 週からの変化量 (平均値±標準偏差)	3.82±2.48 (39 例)
投与期間第 2 週における CSBM 回数の 観察期間第 2 週からの変化量 (平均値±標準偏差)	3.75±3.91 (20 例 ^{a)})
投与期間第 2 週における SBM のレスポンドアの割合 [95%信頼区間]	94.9% (37/39 例) [83.1, 98.6]
投与期間第 2 週における CSBM のレスポンドアの割合 [95%信頼区間]	80.0% (16/20 例 ^{a)}) [58.4, 91.9]
投与期間第 2 週における BSFS に基づいた便硬度 (平均値±標準偏差)	4.5±0.8 (39 例)

括弧内は評価例数又はレスポンドア例数/評価例数

a) 登録時に完全排便感の意思表示ができないと判断された被験者は評価から除外

7.R.1.2.3 本剤の投与開始 2 週以降の有効性について

小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) における「投与期間各週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」は図 2 のとおりであり、投与期間第 2 週まで増加傾向を示した後、投与期間第 12 週 (治療終了時) まで概ね一定で推移していた。



評価時点 (週)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 ^{a)}
例数	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	29

a) 最終来院日の前日まで治験薬を服用する規定であったため、服用日数が 82 日未満の患者は第 12 週の排便回数に関連するデータの評価可能日が 5 日未満となり欠測値とされた

図 2 投与期間各週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量 (小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験)、FAS、平均値±標準偏差)

また、海外において小児の慢性便秘症患者に本剤を 12 週間以上投与したときに、投与期間を通じて本剤の効果の減弱は認められなかったことが報告されている (An Pediatr (Barc). 80: 278-284, 2014 等)。

機構は、小児慢性便秘症患者に対して本剤投与開始後、SBM 回数は 2 週間まで増加し、以降は 12 週間まで概ね一定の治療効果が維持されたことを確認した。

7.R.1.2.4 患者背景別の有効性について

小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) における主な患者背景別の「投与期間第 2 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」は表 20 のとおりであった。いずれの集団においても、SBM 回数が増加する傾向が認められた。

表 20 患者背景別の投与期間第 2 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量 (回)
(小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験)、FAS)

背景因子	区分	本剤群 (39 例)
性別	男性	6.56±6.16 (16)
	女性	4.83±2.93 (23)
年齢	2~6 歳	5.53±4.79 (32)
	7~11 歳	5.00±2.83 (4)
	12~14 歳	6.33±4.93 (3)
観察期間第 2 週における SBM 回数	0	4.50±2.98 (8)
	1	10.60±6.88 (5)
	2	6.10±4.75 (10)
	3	4.00±3.65 (7)
	4	4.22±3.19 (9)
観察期間第 2 週における BSFS に基づく便硬度	1~2	3.40±2.77 (15)
	3~5	7.00±4.74 (10)

平均値±標準偏差
括弧内は評価例数

機構は、患者背景別の有効性について、各集団における症例数は限られていることに留意する必要があるが、現時点で特定の集団で本剤の有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないと考える。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1~7.R.2.5 の検討から、慢性便秘症における本剤の安全性は許容可能と考える。また、現時点において、成人と小児の安全性プロファイルに問題となる大きな差異は認められていないと考える。

本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 15 歳以上の慢性便秘症患者における安全性について

7.R.2.1.1 プラセボとの比較について

申請者は、プラセボと比較した際の本剤の安全性について、以下のように説明した。

成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) の検証期において、有害事象の発現状況は表 11 のとおり、いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用は「腹部膨満」(プラセボ群 0% (0/76 例)、本剤群 2.5% (2/80 例)) であり、プラセボ群と本剤群で発現割合及び認められた事象は同様であった。死亡例及び重篤な有害事象はいずれの群においても認められなかった。投与中止に至った副作用は、本剤群で「湿疹」1 例が認められたが、軽度であり回復した。

機構は、本剤の安全性について、成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) の検証期においてプラセボ群と比較して本剤群で問題となる傾向はないことを確認した。

7.R.2.1.2 長期投与時の安全性について

申請者は、本剤の長期投与時の安全性について、以下のように説明した。

成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) の継続期における時期別の有害事象の発現割合は表 21 の

とおりであり、本剤の長期投与により全有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。また成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) の継続期において 2.0%以上に認められた副作用の「下痢」及び「腹痛」についても、本剤の長期投与に伴い発現が増加する傾向は認められなかった。

表 21 継続期における時期別の有害事象の発現状況 (成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験))

発現時期	本剤群		
	全有害事象	下痢	腹痛
継続期全期間 (153 例)	74.5 (114)	5.2 (8)	3.3 (5)
1~28 日 (153 例)	20.3 (31)	2.0 (3)	0.7 (1)
1~7 日 (153 例)	6.5 (10)	1.3 (2)	0 (0)
8~14 日 (153 例)	6.5 (10)	0.7 (1)	0.7 (1)
15~21 日 (153 例)	4.6 (7)	0 (0)	0 (0)
22~28 日 (152 例)	5.3 (8)	0 (0)	0 (0)
29~56 日 (150 例)	19.3 (29)	2.0 (3)	1.3 (2)
57~84 日 (149 例)	14.1 (21)	0.7 (1)	1.3 (2)
85~112 日 (147 例)	18.4 (27)	0 (0)	1.4 (2)
113~140 日 (146 例)	15.8 (23)	0 (0)	0 (0)
141~168 日 (140 例)	20.0 (28)	0 (0)	0 (0)
169~196 日 (138 例)	15.9 (22)	0.7 (1)	0.7 (1)
197~224 日 (135 例)	14.1 (19)	0 (0)	0 (0)
225~252 日 (133 例)	15.8 (21)	0 (0)	0.8 (1)
253~280 日 (133 例)	10.5 (14)	0.8 (1)	0 (0)
281~308 日 (133 例)	6.8 (9)	0.8 (1)	0 (0)
309~336 日 (130 例)	11.5 (15)	0 (0)	0 (0)
337 日以降 (130 例)	13.1 (17)	0.8 (1)	0 (0)

MedDRA/J ver. 18.1
発現割合% (発現例数)

機構は、成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) の継続期における時期別の有害事象の発現状況について、投与期間の長期化に伴い全有害事象、「下痢」及び「腹痛」の有害事象が増加する傾向がないことを確認した。なお、「下痢」及び「腹痛」の有害事象については、7.R.2.3 項で検討する。

7.R.2.2 小児の慢性便秘症患者における安全性について

7.R.2.2.1 小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) 試験における有害事象の発現状況について

申請者は、小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) において有害事象は 74.4% (29/39 例) に、副作用は 7.7% (3/39 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は表 16 のとおりであった。副作用は「下痢」、「腹痛」及び「食欲減退」 (各 1 例) であった。

時期別の有害事象の発現割合は表 22 のとおりであり、本剤の投与期間の長期化に伴う有害事象の増加は認められなかった。

表 22 時期別の有害事象の発現状況 (小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験))

発現時期	全有害事象
全期間 (39 例)	74.4 (29)
1~28 日 (39 例)	43.6 (17)
1~7 日 (39 例)	7.7 (3)
8~14 日 (39 例)	15.4 (6)
15~21 日 (39 例)	10.3 (4)
22~28 日 (39 例)	12.8 (5)
29~56 日 (39 例)	41.0 (16)
57~84 日 (39 例)	30.8 (12)

MedDRA/J ver. 19.0
発現割合% (発現例数)

7.R.2.2.2 成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) との比較について

申請者は、小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) と成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) における有害事象の発現状況を比較し、以下のように説明した。

小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験: 投与期間 12 週) 及び成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) における投与期間 2 週までの有害事象はそれぞれ 23.1% (9/39 例) 及び 20.0% (16/80 例)、副作用はそれぞれ 2.6% (1/39 例) 及び 7.5% (6/80 例) であり、成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) と比較して小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) で有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。また、小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) 及び成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) において試験期間全体で本剤投与により認められた有害事象について、小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) において「上気道の炎症」、「インフルエンザ」及び「蕁麻疹」の発現割合がやや高い傾向であったが、重篤な有害事象は認められず、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

機構は、7.R.2.2.1 及び 7.R.2.2.2 を踏まえ、以下のように考える。

小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) における有害事象の発現状況について、成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) と比較して、現時点で明らかに問題となる傾向は認められていない。ただし、小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) における症例数は限られていること及び本邦で小児に対して 12 週間を超えて本剤を投与した臨床試験成績がないことから、製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.3 下痢及び腹痛について

申請者は、成人と小児の慢性便秘症患者を対象とした国内第 III 相試験において認められた「下痢」及び「腹痛」について、以下のように説明した。成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) 及び小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) で認められた「下痢」及び「腹痛」の有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、いずれも軽度であった。

表 23 国内第 III 相試験における「下痢」及び「腹痛」の有害事象の発現状況
(成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) 及び小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験))

	成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験)			小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験)
	検証期 (2 週間)		継続期 (52 週間)	(12 週間)
	プラセボ群 (76 例)	本剤群 (80 例)	本剤群 (153 例)	本剤群 (39 例)
下痢	0 (0)	1.3 (1)	5.2 (8)	2.6 (1)
腹痛	1.3 (1)	1.3 (1)	3.3 (5)	2.6 (1)

発現割合% (発現例数)

成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) において、本剤投与により「下痢」及び「腹痛」が認められ、休薬に至った症例はそれぞれ 5 例及び 3 例であったが、いずれも回復に至っていた。小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) では「下痢」及び「腹痛」により休薬に至った症例はいなかった。なお、いずれの試験においても、投与中止に至った「下痢」及び「腹痛」は認められなかった。

なお、成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) の継続期及び小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) における時期別の「下痢」及び「腹痛」について、いずれの試験においても本剤の投与期間の延長により発現が増加する傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) 及び小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) において、「下痢」及び「腹痛」の発現が一定の割合で認められたが、いずれも軽度であり、休薬等の適切な処置を行うことで回復していることから、臨床上大きな問題はない。ただし、添付文書において、本剤投与中に「下痢」及び「腹痛」が発現した場合には症状に応じて休薬等の適切な処置を行う旨を注意喚起する必要がある。

7.R.2.4 患者背景別の安全性について

申請者は、患者背景別の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) における、主な患者背景別の有害事象の発現状況は表 24 のとおりであった。

性別の影響について、成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) の検証期では、女性で男性と比較して有害事象の発現割合がやや高い傾向が認められた。継続期においても、女性は男性と比較して有害事象の発現割合がやや高かったが、副作用は男性 16.7% (4/24 例) 及び女性 16.3% (21/129 例) であり、男性の症例数は限られていたことに留意する必要があるが、性別による大きな差異は認められなかった。

また、年齢の影響について、65 歳以上の集団は症例数が限られており、検討は困難であった。

表 24 15 歳以上の患者における患者背景別の有害事象の発現状況 (成人国内第 III 相試験 : AJG555/CT1 試験)

背景因子	区分	検証期		継続期
		プラセボ群 (76 例)	本剤群 (80 例)	本剤群 (153 例)
性別	男性	20.0 (3/15)	11.1 (1/9)	62.5 (15/24)
	女性	19.7 (12/61)	21.1 (15/71)	76.7 (99/129)
年齢	65 歳未満	21.1 (15/71)	19.7 (15/76)	73.8 (107/145)
	65 歳以上	0 (0/5)	25.0 (1/4)	87.5 (7/8)

発現割合% (発現例数)

小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) において、主な患者背景別の有害事象の発現状況は表 25 のとおりであった。性別の影響について、女性は男性と比較して有害事象の発現割合がやや高かったが、副作用は男性 6.3% (1/16 例) 及び女性 8.7% (2/23 例) であり、症例数が限られていたことに留意する必要があるが、性別による大きな差異は認められなかった。

年齢の影響について、7 歳以上の小児患者の症例数は限られていたが、年齢による発現割合の差異は認められなかった。

表 25 2~14 歳の患者における有害事象の発現状況 (小児国内第 III 相試験 : AJG555/CT2 試験)

背景因子	区分	本剤群 (39 例)
性別	男性	62.5 (10/16)
	女性	82.6 (19/23)
年齢	2 歳以上 6 歳以下	78.1 (25/32)
	7 歳以上 11 歳以下	50.0 (2/4)
	12 歳以上 14 歳以下	66.7 (2/3)

発現割合% (発現例数)

機構は、特定の集団で本剤の安全性に大きな差異は認められていないと考える。

7.R.2.5 海外における市販後の安全性情報について

申請者は、海外における本剤の市販後安全性情報について、以下のように説明した。

本剤の累積市販後データ及び最新の Periodic Safety Update Report（以下、「PSUR」）（調査対象期間：20■年■月■日～20■年■月■日⁵⁾）において、本剤は20■年以降、20■年■月■日までの期間での全世界における市販後曝露患者数は累積で約2,018万人・年（成人患者：約1,900万人、小児患者：約118万人）である。

海外承認時点から最新のPSUR調査対象期間（20■年■月■日）までに収集された本剤の市販後の重篤な副作用は1,230件報告され、そのうち20件以上認められた事象は、「下痢」32件、「腹痛」23件、「嘔吐」22件、「アナフィラキシー反応」22件、「過敏症」21件及び「呼吸困難」21件であった。

「アナフィラキシー」については国内臨床試験で認められていないが、海外での使用経験を踏まえ、本邦の添付文書の「重大な副作用」項に記載する予定である。

また、本剤は塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムを含有するが、いずれの成分も本剤投与により過剰となる量ではない。海外の市販後安全性情報において、電解質異常を伴う脱水について、本剤投与に起因すると考えられる重篤な症例は認められていない。また、海外の市販後安全性情報として1例において「高ナトリウム血症」の報告があるものの、現時点でこの1例以外に高ナトリウム血症、血中ナトリウム増加及び高血圧に関する重篤な症例情報はなく、安全性上の懸念は小さいと考える。

なお、海外における本剤の添付文書及び便秘症に適応のあるPEG製剤の添付文書において、腸閉塞、腸管穿孔、重度の炎症性腸疾患が禁忌とされており、本邦における本剤の添付文書においても腸閉塞、腸管穿孔、重度の炎症性腸疾患を禁忌とする予定である。

機構は、以下のように考える。

海外における本剤の添付文書及び便秘症に適応のあるPEG製剤の添付文書において、腸閉塞、腸管穿孔、重度の炎症性腸疾患が禁忌とされていることも踏まえ、本邦における本剤の添付文書において、同様に禁忌とすることは妥当であると考え。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

本邦における成人の慢性便秘症に対する薬物療法では、浸透圧性下剤である酸化マグネシウムや刺激性下剤であるセンナ系薬剤及びピコスルファートナトリウム等が主に使用されており、上皮機能変容薬であるルビプロストン等も用いられる。また、2018年1月には胆汁酸トランスポーター阻害剤のエロビキシバットが承認され、慢性便秘症に対する治療選択肢が増えている。これらの薬剤を大きく分けると、消化管内の水分を増すことで便中の水分量を増加させる薬剤（酸化マグネシウム、ルビプロストン、エロビキシバット）と腸管運動を促進する薬剤（センナ系薬剤、ピコスルファートナトリウム、エロビキシバット）となる。本剤は浸透圧性下剤であり、消化管内及び便中の水分量を増加させることで排便を促す薬剤であることから、酸化マグネシウム、ルビプロストン及びエロビキシバットと並ぶ選択肢の一つとなると考える。

本邦における小児の慢性便秘症に対する薬物療法は、原則として浸透圧性下剤から開始することとさ

⁵⁾ 現時点での最新版（次回のPSURは20■年頃作成予定）

れている（日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児消化管機能研究会編. 小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン. 診断と治療社; 55-63, 2013）。PEG 製剤について、海外では、小児の慢性便秘症に対する薬物療法として、システマティックレビューで有効性が明らかになっている（Evid.-Based Child Health 8 1; 57-109, 2013）。また、英国国立医療技術評価機構（NICE）の診療ガイドライン（Clinical Guideline 99, 2010）、北米小児栄養消化器肝臓学会（NASPGHAN）及び欧州小児消化器肝臓栄養学会（ESPGHAN）が作成したガイドライン（J Pediatr Gastroenterol Nutr 58; 258-274, 2014）等においても、小児便秘症に対して PEG 製剤を使用することが推奨されている。

本剤は、成人国内第 III 相試験（AJG555/CT1 試験）及び小児国内第 III 相試験（AJG555/CT2 試験）において有効性が示され、安全性に大きな問題は認められなかったことから、本邦においても海外と同様に、成人の慢性便秘症に対する治療選択肢の一つに、また小児の慢性便秘症に対する第一選択薬になると考える。

機構は、以下のように考える。

成人及び小児の慢性便秘症患者を対象とした国内臨床試験において本剤の有効性は示され（7.R.1）、安全性も許容可能であることから（7.R.2）、慢性便秘症患者に対する本剤の有用性は示されたと考える。海外での使用実績等も踏まえると、本剤は成人及び小児の慢性便秘症に対する治療選択肢の一つになると考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、申請効能・効果の設定理由について、以下のように説明した。

本邦において、慢性便秘症は原因・病態により機能性便秘、症候性便秘、薬剤性便秘及び器質性便秘等に分類されている（「慢性便秘症診療ガイドライン 2017」〈日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会編〉）。このうち器質性便秘は一般に原因疾患の治療が優先されることから、器質性便秘を除く慢性便秘症を本剤の投与対象とし、成人国内第 III 相試験（AJG555/CT1 試験）及び小児国内第 III 相試験（AJG555/CT2 試験）を実施した。また、症候性便秘及び薬剤性便秘については、原因疾患の多様性や併用薬剤の影響等が本剤の有効性及び安全性の評価に大きく影響することが推測されたため、国内臨床試験の対象には含めなかった。ただし、海外において症候性便秘及び薬剤性便秘に対しても本剤が投与され、使用経験が蓄積されていること等を踏まえると、本邦において、症候性便秘及び薬剤性便秘を本剤の投与対象から除外する必要はないと考える。

以上より、本剤の効能・効果を「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」と設定した。

機構は、以下のように考える。

慢性便秘症患者を対象に実施した成人国内第 III 相試験（AJG555/CT1 試験）において本剤の有効性が検証され、安全性について許容可能と考えられたこと、小児国内第 III 相試験（AJG555/CT2 試験）においても本剤の有効性が期待でき、安全性は許容可能と考えられたことから（7.R.1、7.R.2）、本剤の効能・効果を「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」とすることは問題ない。また、本剤の海外における市販後の安全性情報等を勘案すると、薬剤性及び症候性便秘を有する患者に対して、本剤の投与を制限する必要はない。

本剤の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。

本剤は経口投与時にほとんど吸収されず、消化管に留まることで効果を示すことから、内因性民族的要因による影響を受けにくいと考えられる。外因性民族的要因について、国内外で慢性便秘症の疾患概念に差異はない(7.R.3)。本剤に含有されている成分(マクロゴール4000等)は本邦で承認されている他の薬剤で含有されている成分であり、本邦において使用実績がある。また、本剤は患者の状態により適宜増減して使用する薬剤であること等も踏まえると、海外の承認用法・用量を参考に国内臨床試験における本剤の用法・用量を設定することは妥当と考える。

成人国内第III相試験(AJG555/CT1試験)では、本剤の用法・用量を、1日1回2包(6.9g/包)から開始し、最大1日6包までの範囲で、被験者の状態により適宜増減して経口投与することとした。

15歳以上の慢性便秘症患者における本剤の有効性について、主要評価項目である「検証期第2週におけるSBM回数の観察期間第2週からの変化量」でプラセボ群に対する優越性が検証された。

15歳以上の慢性便秘症患者における本剤の安全性については、検証期において有害事象及び副作用のいずれの発現割合も本剤群とプラセボ群は同程度であり、いずれかの群で2.0%以上に認められた副作用は「腹部膨満」(プラセボ群0%〈0/76例〉、本剤群2.5%〈2/80例〉)のみであった。本剤を52週間経口投与した継続期において、2.0%以上に認められた副作用は、「下痢」及び「腹痛」(いずれも3.3%〈5/153例〉)であり、いずれも軽度であった。

小児国内第III相試験(AJG555/CT2試験)における本剤の用法・用量は、12歳以上14歳以下の小児患者に対しては成人国内第III相試験(AJG555/CT1試験)と同様とした。2歳以上6歳以下の小児患者に対しては本剤を1日1回1包から開始、7歳以上11歳以下の小児患者に対しては本剤を1日1回2包から開始し、1日最大4包までの範囲で、被験者の状態により適宜増減して経口投与することとした。

14歳以下の慢性便秘症患者における本剤の有効性について、主要評価項目である「投与期間第2週におけるSBM回数の観察期間第2週からの変化量」⁶⁾は、成人国内第III相試験(AJG555/CT1試験)の本剤群と比較して劣る傾向はなかった。

14歳以下の慢性便秘症患者における本剤の安全性について、12週間経口投与により認められた副作用は「下痢」、「腹痛」及び「食欲減退」(各1例)のみであった。

7.R.5.2 本剤の用量調節について

申請者は、本剤の用量調節について、以下のように説明した。

本剤の用量調節について、国内臨床試験では症状に合わせて1日おきに調節することを可能とし、増量は成人国内第III相試験(AJG555/CT1試験)では2包/日単位、小児国内第III相試験(AJG555/CT2試験)では12歳以上14歳以下は2包/日単位、2歳以上11歳以下は1包/日単位とした。

成人国内第III相試験(AJG555/CT1試験)では、増量した被験者割合は、検証期ではプラセボ群82.9%(63/76例)及び本剤群82.5%(66/80例)、継続期では本剤群87.6%(134/153例)、減量した被験者割合は、検証期ではプラセボ群39.5%(30/76例)及び本剤群71.3%(57/80例)、継続期では本剤群86.9%(133/153例)であった。小児国内第III相試験(AJG555/CT2試験)では、増量した被験者割合は100%(39/39例)、減量した被験者割合は94.9%(37/39例)であった。

⁶⁾ 成人国内第III相試験(AJG555/CT1試験)と同じ主要評価項目

いずれの試験においても、細やかな調整を行うことで、効果不十分や重度の下痢等をきたすことなく試験を完遂できた被験者が多くを占めた。

7.R.5.3 本剤の服薬タイミングについて

申請者は、本剤の投与タイミングについて、以下のように説明した。

海外における本剤の承認用法で食事とのタイミングに関する設定をしていないこと等から、本邦における本剤の開発においても食事のタイミングを規定せずに臨床試験を実施した。

1日の中での投与タイミングについて、成人国内第 III 相試験（AJG555/CT1 試験）では、1日投与量が2包の場合は、時間帯を規定せず1日1回投与とし、1日投与量が4包以上の場合は、朝及び夕の1日2回投与（1日投与量が4包の場合は朝及び夕に2包ずつ、1日投与量が6包の場合は朝2包及び夕4包）とした。小児国内第 III 相試験（AJG555/CT2 試験）では、2歳以上11歳以下の被験者については、1日投与量が1包又は2包の場合は時間帯を規定せず1日1回の服用とし、1日投与量が3包又は4包の場合は、朝及び夕の1日2回投与（1日投与量が3包の場合は朝1包及び夕2包、1日投与量が4包の場合は朝及び夕に2包ずつ）とした。いずれの試験においても、1日数回にわけて投与する場合に、朝及び夕の1日2回投与とした理由は、本剤は服用する前に水に溶解する必要がある薬剤であり、昼の時間帯に学校や職場等で水に溶解することは被験者の負担となることから、服用遵守率を確保するために設定した。一方、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（91020-1 試験）⁷⁾において、1日3包を投与する場合に、朝及び夕の2回投与と、朝、昼及び夕の3回投与で、排便回数及び便重量には影響しないことが確認されており、1日あたりの投与包数が同じであれば投与回数はその効果に影響しないと考えられることから、海外承認用法・用量では、1日1~3包を分割して投与となっている。本邦においても、個々の患者の生活リズムに合わせて服薬できることが望ましいと考える。

機構は、7.R.5.1~7.R.5.3を踏まえ、本剤の用法・用量について以下のように考える。

成人の慢性便秘症について、成人国内第 III 相試験（AJG555/CT1 試験）において本剤の有効性が検証され、安全性について許容可能と考えられたこと、また、2歳以上14歳以下の小児の慢性便秘症についても、小児国内第 III 相試験（AJG555/CT2 試験）において本剤の有効性が期待され、安全性について許容可能と考えられたことから、成人国内第 III 相試験（AJG555/CT1 試験）及び小児国内第 III 相（AJG555/CT2 試験）の用法・用量に準じて、年齢に応じた開始用量、1回あたり及び1日あたりの最大用量、用量調節方法等を設定することは差し支えない。また、1日の投与回数について、製造販売後においては個々の患者のニーズに合わせた投与方法が求められるという申請者の考えは理解できること、1日あたりの投与包数が同じであれば、2回投与と3回投与で有効性に大きな違いはなく、3回投与の安全性の懸念は低いと考えること、海外承認用法・用量で「1日3回投与」が記載されていることも踏まえると、国内臨床試験では規定されていなかった「1日3回投与」の用法を設定することは差し支えない。ただし、1回あたりの最大服用包数については、成人国内第 III 相試験（AJG555/CT1 試験）では4包、小児国内第 III 相試験（AJG555/CT2 試験）では2包とされ、安全性が確認されていることを踏まえ、本剤の用法・用量を設定する必要がある。

なお、成人国内第 III 相試験（AJG555/CT1 試験）及び小児国内第 III 相試験（AJG555/CT2 試験）にお

⁷⁾ 本剤の便重量、便浸透圧及び便組成に対する影響を検討することを目的として、健康成人を対象に本剤13.7g/包（本邦における申請製剤の処方〈6.9g/包〉の2倍量）を①1日3回、1回1包、②1日2回、1回1包又は③1日2回、1回1.5包を6日間投与することとされた。

いて、本剤投与例では「下痢」及び「腹痛」の発現が一定の割合で認められており、休薬等の適切な処置を行うことで回復していることから、添付文書において、本剤投与中に「下痢」及び「腹痛」が発現した場合には症状に応じて休薬等の適切な処置を行うとともに、不必要に薬剤に曝露されないように漫然と継続投与しない旨を注意喚起する必要がある。

本剤の用法・用量等については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 既存の便秘治療薬との併用について

臨床現場では本剤と既存の便秘治療薬は併用される場合があると想定されることから、既存の便秘治療薬併用時の有効性及び安全性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) 及び小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) では、連続して 72 時間以上排便が認められない場合に、成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) ではピサコジル坐剤が、小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) ではピコスルファートナトリウム、グリセリン浣腸及びピサコジル坐剤が使用可能とされていた。なお、成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) では救済薬を 1 回使用しても排便が認められない場合には、治験継続の可否を医師が判断することとされた。また、小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) では、1 剤目の救済薬で排便を認めない場合に、更に 1 剤の救済薬の使用を可とすることとされ、救済薬の使用回数は制限されていなかった。

本剤投与期間中に救済薬を 1 回以上使用した患者割合は、成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) では、検証期では本剤群 11.3% (9/80 例) 及び継続期では本剤群 33.3% (51/153 例) であった。また、小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) の救済薬を使用した患者割合 (薬剤別) は、ピコスルファートナトリウム 12.8% (5/39 例)、グリセリン浣腸 23.1% (9/39 例) 及びピサコジル坐剤 2.6% (1/39 例) であった。これらの被験者において、有効性及び安全性について全体と大きく異なる傾向はみられなかった。

機構は、成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験) 及び小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験) において、他の便秘治療薬併用時の有効性及び安全性について特段の問題はないことを確認した。現時点で本剤と併用を制限する必要がある既存の便秘治療薬はないと考えるものの、国内臨床試験における既存治療薬と併用時の有効性及び安全性の情報は限られており、また、臨床現場では様々な状況下で種々の便秘治療薬と本剤が併用される可能性があることから、他の便秘治療薬と併用した際の安全性及び有効性については、製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 26 及び表 27 に示す製造販売後調査を計画している。

表 26 使用成績調査の実施計画骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する
対象患者	15 歳以上の慢性便秘症患者
調査方法	中央登録方式
予定症例数	300 例 ^{a)}
調査期間	3 年 9 カ月（登録期間：3 年間）
観察期間	26 週間 ^{a)}
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（年齢、性別、罹病期間、便秘型過敏性腸症候群の有無、合併症、既往症、便秘治療のための前治療等） 本剤の投与状況（1 日投与量、変更・休薬の有無及び理由、観察期間終了（4 週）時点での本剤の継続状況等） 本剤の服薬状況（服薬量、服薬のタイミング、溶解液等） 併用薬の投与状況（併用薬の有無、1 日投与量、薬剤名、投与理由、投与経路等） 有害事象（事象名、発現日、重篤性、処置、転帰、本剤との因果関係、臨床検査値等） 有効性（排便回数、排便のタイミング、BSFS に基づいた便硬度、腹部膨満感、排便時のいきみ、摘便等）

a) 3,000 例を調査に組入れ、4 週時点で投与が継続されていることを確認できた症例のうち、少なくとも 300 例を 26 週間観察する

表 27 特定使用成績調査の実施計画骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する
対象患者	14 歳以下の小児慢性便秘症患者
調査方法	中央登録方式
予定症例数	300 例
調査期間	3 年 9 カ月（登録期間：3 年間）
観察期間	26 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（年齢、性別、罹病期間、便秘型過敏性腸症候群の有無、合併症、既往症、便秘治療のための前治療等） 本剤の投与状況（1 日投与量、変更・休薬・中止の有無及び理由等） 本剤の服薬状況（服薬量、服薬のタイミング、溶解液等） 併用薬の投与状況（併用薬の有無、1 日投与量、薬剤名、投与理由、投与経路等） 有害事象（事象名、発現日、重篤性、処置、転帰、本剤との因果関係、臨床検査値等） 有効性（排便回数、排便のタイミング、BSFS に基づいた便硬度、腹部膨満感、排便時のいきみ、摘便等）

機構は、1 回あたりの服用量と安全性、便秘治療薬との併用時における安全性を検討できるような計画にする必要があると考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の慢性便秘症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は慢性便秘症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 8 月 20 日

申請品目

[販 売 名] モビコール配合内用剤
[一 般 名] マクロゴール 4000、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カリウム
[申 請 者] EA ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 11 月 27 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、安全性、効能・効果、用法・用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議を踏まえ、機構は、本剤の【効能又は効果】を承認申請どおりに設定することが適切と判断した。また、機構は、【用法及び用量】及び添付文書の〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉を以下のように記載整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能又は効果】

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2 歳以上 7 歳未満の幼児には初回用量として 1 回 1 包を 1 日 1 回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1 日 1～3 回経口投与、最大投与量は 1 日量として 4 包まで（1 回量として 2 包まで）とする。ただし、増量は 2 日以上の間隔をあけて行い、増量幅は 1 日量として 1 包までとする。

通常、7 歳以上 12 歳未満の小児には初回用量として 1 回 2 包を 1 日 1 回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1 日 1～3 回経口投与、最大投与量は 1 日量として 4 包まで（1 回量として 2 包まで）とする。ただし、増量は 2 日以上の間隔をあけて行い、増量幅は 1 日量として 1 包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで（1回量として4包まで）とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

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

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、製造販売後調査について以下のように考えた。

PEG製剤は、欧米では慢性便秘症に対して広く用いられており、本剤についても一定の安全性情報が集積されている（「7.R.2.5 海外における市販後の安全性情報について」）。また、本剤の有効成分（マクロゴール4000等）は本邦で既承認の薬剤に含まれる成分であり、成人では一定の使用実績⁸⁾があるが、小児については本邦ではPEG製剤の使用実績が少なく、今般の臨床試験で検討された症例数は限られている。したがって、小児において使用実態下での本剤の服用量や服用回数、副作用の発現状況等について、本剤の用法・用量の年齢区分に応じた各年齢層について幅広く情報収集し、成人と比較検討できるような調査を行うことが妥当である。

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

機構は、専門協議での議論を踏まえ、製造販売後調査計画を再考するよう申請者に求めたところ、適切に対応された。

機構は、審査報告(1)及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表28に示す安全性検討事項を設定すること、表29に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表30に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表28 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー	・該当なし	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表29 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

⁸⁾ 大腸内視鏡検査や大腸手術時の前処置としての腸管洗浄剤

表 30 特定使用成績調査実施計画（案）

目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する
対象患者	小児及び成人の慢性便秘症患者
調査方法	中央登録方式
予定症例数	900 例（小児 300 例及び成人 600 例）
調査期間	3 年 9 カ月（登録期間：3 年間）
観察期間	26 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性別、罹病期間、便秘型過敏性腸症候群の有無、合併症、既往症、便秘治療のための前治療薬等） ・本剤の投与状況（1 日投与量、変更・休薬・中止の有無及び理由等） ・本剤の服薬状況（服薬量、服薬のタイミング、溶解液等） ・併用薬の投与状況（併用薬の有無、1 日投与量、薬剤名、投与理由、投与経路等） ・有害事象（事象名、発現日、重篤性、処置、転帰、本剤との因果関係、臨床検査値等） ・有効性（排便回数、排便のタイミング、BSFS に基づいた便硬度、腹部膨満感、排便時のいきみ、摘便等）

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-6、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であることから再審査期間は 6 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

[用法・用量]

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2 歳以上 7 歳未満の幼児には初回用量として 1 回 1 包を 1 日 1 回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1 日 1～3 回経口投与、最大投与量は 1 日量として 4 包まで（1 回量として 2 包まで）とする。ただし、増量は 2 日以上の間隔をあけて行い、増量幅は 1 日量として 1 包までとする。

通常、7 歳以上 12 歳未満の小児には初回用量として 1 回 2 包を 1 日 1 回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1 日 1～3 回経口投与、最大投与量は 1 日量として 4 包まで（1 回量として 2 包まで）とする。ただし、増量は 2 日以上の間隔をあけて行い、増量幅は 1 日量として 1 包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで（1回量として4包まで）とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BMI	Body mass index	体格指数
BSFS	Bristol stool form scale	ブリストル便形状スケール
CSBM	Complete spontaneous bowel movement	完全自発排便
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
ESPGHAN	European society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition	欧州小児消化器肝臓栄養学会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
NASPGHAN	The North American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition	北米小児栄養消化器肝臓学会
NICE	National institute for health and care excellence	英国国立医療技術評価機構
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
RH	Relative humidity	相対湿度
Rome III	—	機能性消化管障害に関する国際的なワーキンググループである Rome 委員会が提唱する基準 (Rome III [日本語版] 協和企画: 322, 2008)
Rome IV	—	機能性消化管障害に関する国際的なワーキンググループである Rome 委員会が提唱する基準 (Gastroenterology 150: 1393-1407, 2016)
SBM	Spontaneous bowel movement	自発排便
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
小児国内第 III 相試験 (AJG555/CT2 試験)	—	2 歳以上 14 歳以下の慢性便秘症患者を対象とした小児国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 AJG555/CT2)
成人国内第 III 相試験 (AJG555/CT1 試験)	—	15 歳以上の慢性便秘症患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-6 : 試験番号 AJG555/CT1)
副作用	—	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	—	モビコール配合内用剤
慢性便秘症診療ガイドライン	—	「慢性便秘症診療ガイドライン 2017」日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会編