目　次

2.5　臨床に関する概括評価 3
2.5.1　製品開発の根拠 3
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.4　有効性の概括評価 17
2.5.5　安全性の概括評価 29
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 42
2.5.7　参考文献 43

略号一覧

略号	内容
AJG555	開発コード
EP	欧州薬局方
FAS	最大の解析対象集団
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
IBS	過敏性腸症候群
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
Norgine 社	Norgine B.V.
PEG	ポリエチレングリコール
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	基本語
SOC	器官別大分類

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

AJG555 は浸透圧調節作用のあるマクロゴール 4000 及び電解質バランスを補正するための塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムを有効成分としている。本剤の有効成分からなる GoLYTELY®や NuLYTELY®は、腸管洗浄剤として用いられており、便秘に対しても改善作用があることが想定され、Norgine 社は NuLYTELY®の有効成分と同じ調製濃度となるように MOVICOL®を処方設計し、海外で開発・販売するに至った。マクロゴール 4000 は、その物理化学的性質により、その分子量から推定されるよりも高い浸透圧効果を有し[1)]、消化管内に水分を保持することで、用量依存的に便の排出を促進する[2)]。PEG 製剤は、塩類下剤の酸化マグネシウム、糖類下剤のラクツロースと同様に浸透圧性下剤に分類される。

AJG555 6.9 g 包と類似する PEG 電解質製剤の NuLYTELY®の有効成分の組成及び調整時の濃度を表 2.5.1.1-1 に示した。このように AJG555 6.9 g 包は、NuLYTELY®の有効成分とほぼ同じ調製濃度になる。NuLYTELY®溶液中のナトリウムイオン、カリウムイオン、塩素イオンや炭酸水素イオンは、血清中のこれらの電解質の受動的吸収と分泌の平衡状態を保ち、さらに非吸収性で浸透圧活性のあるマクロゴールは、腸管管腔側の浸透圧と血液の浸透圧のバランスを取ることが知られている[28)]。このことから、同組成で調整時に NuLYTELY®とほぼ同濃度となる AJG555 でも同様の作用が期待される。

表 2.5.1.1-1 AJG555 6.9 g 包及び NuLYTELY®の有効成分の組成及び調整時の濃度

有効成分	AJG555 6.9 g 包		NuLYTELY®	
	含量 (g/包)	調製時の濃度 (g/L)	含量 (g/包)	調製時の濃度 (g/L)
マクロゴール 3350	6.5625	105	420	105
塩化ナトリウム	0.1754	2.806	11.2	2.8
炭酸水素ナトリウム	0.0893	1.429	5.72	1.43
塩化カリウム	0.0251	0.402	1.48	0.37
調製溶液量	0.0625 L	—	4 L	—

2.5.1.2 慢性便秘症の臨床的／病態生理学的側面

便秘とは、便が大腸内に長期間に渡って滞留し、排便が順調に行われていない状態を示す。一般的には排便回数の減少、排便間隔の乱れ、便の硬さの変化、排便困難感・残便感などの症状に基づき診断されている[3)]。

小児では、2013 年 9 月に「小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン」が刊行され、便秘とは便が滞った、又は便が出にくい状態と定義されている。便秘による症状とは、便秘によって生じた腹痛や腹部膨満感、腹部不快感、不安、また便の排泄に伴う痛みや出血と説明されている[4)]。これら排便時痛や出血などの嫌な経験が小児では排便回避につながり、いわゆる、便秘の悪循環として便秘が増悪する[5)]。

慢性便秘の病態生理は多因子から成っている。基礎疾患としては、大腸がんなどの器質的疾患、内分泌・代謝性疾患、精神・神経的異常などがあり、薬剤による影響も知られている[6]。小児では、便秘を発症しやすい時期や契機として①乳児における母乳から人工乳への移行、あるいは離乳食の開始、②幼児におけるトイレットトレーニング、③学童における通学の開始や学校での排泄の回避、の 3 つが知られている。また、4 歳以下で便秘と診断された患児 40%以上が治療にもかかわらず、学齢期になっても便秘による症状が残る。特に、最初の受診年齢が 2 歳より年長であると有意に予後が悪い。また、5 歳以上の小児期に来院した便秘患児の 25%程度が成人の便秘に移行する[7]。

本邦においては、便秘は図 2.5.1.2-1 に示したように、まず、急性便秘と慢性便秘に分けられ、その原因や病態により、機能性便秘、過敏性腸症候群（便秘型）、症候性便秘、薬剤性便秘、器質性便秘に分類されることが多い[8]。

国際的には、排便回数減少を特徴とする大腸通過遅延型と排便困難を主症状とする便排出障害型といった病態による分類が一般的である。しかしながら、病態による分類を行うためには大腸通過時間検査や排便造影検査などの専門的検査が必要であるため、これらの検査は本邦では専門施設において研究目的で施行されているにすぎない[9]。

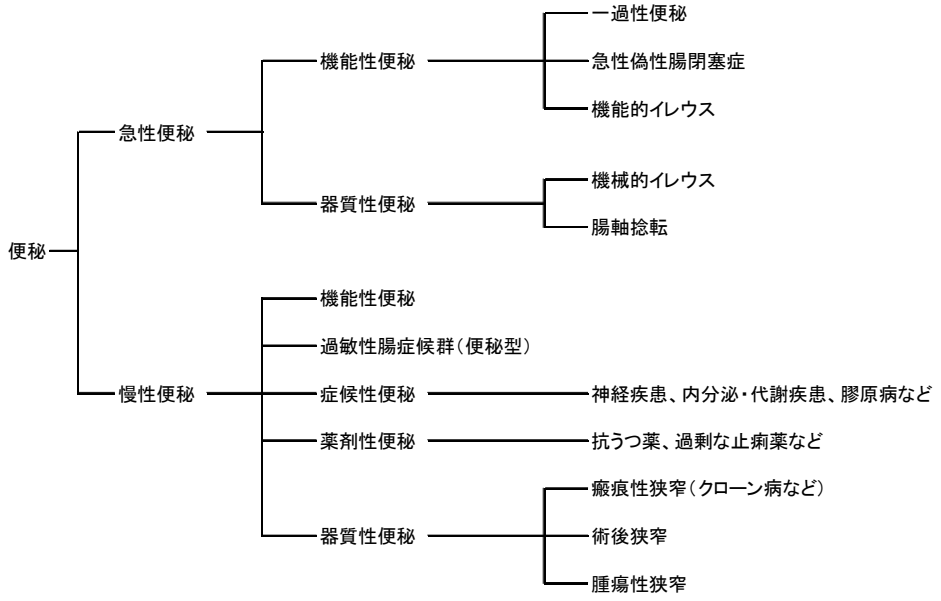


図 2.5.1.2-1　便秘の鑑別診断

近年の慢性便秘薬の開発においては、2006 年 5 月に発表された Rome III による機能性便秘の診断基準（表 2.5.1.2-1）[4),10)] が用いられており、AJG555 の開発においても Rome III による機能性便秘の診断基準を参考にしている。なお、2016 年 5 月に Rome IV が発表されたが、機能性便秘の診断基準に変更はなかった[11)]。

表 2.5.1.2-1　機能性便秘の診断基準〔Rome III（2006 年）〕

《成人》 1.以下の症状の 2 つ以上がある a. 排便の 25%にいきみがある b. 排便の 25%に兎糞状便または硬便がある c. 排便の 25%に残便感がある d. 排便の 25%に直腸肛門の閉塞感あるいはつまった感じがある e. 排便の 25%に用手的に排便促進の対応をしている（摘便、骨盤底圧迫など） f. 排便回数が週に 3 回未満 2.下剤を使わないときに軟便になることは稀 3.過敏性腸症候群（IBS）の基準を満たさない 6 ヵ月以上から症状があり、最近 3 ヵ月間は上記の基準を満たしていること
《小児/青年期》 発達年齢が少なくとも 4 歳以上の小児では、以下の項目の少なくとも 2 つ以上があり、過敏性腸症候群の基準を満たさないこと 1. 1 週間に 2 回以下のトイレでの排便 2. 少なくとも週に 1 回の便失禁 3. 便を我慢する姿勢や過度の自発的便の貯留の既往 4. 痛みを伴う、あるいは硬い便通の既往 5. 直腸に大きな便塊の存在 6. トイレが詰まるくらい大きな便の既往 診断前、少なくとも 2 ヵ月にわたり、週 1 回以上基準を満たす
《乳児/幼児》 4 歳未満の小児では以下の項目の少なくとも 2 つが 1 ヵ月以上あること 1. 1 週間に 2 回以下の排便 2. トイレでの排便を習得した後、少なくとも週に 1 回の便失禁 3. 過度の便の貯留の既往 4. 痛みを伴う、あるいは硬い便通の既往 5. 直腸に大きな便塊の存在 6. トイレが詰まるくらい大きな便の既往 随伴症状として、易刺激性、食欲低下、早期満腹感などがある 大きな便の排便後、随伴症状はすぐに消失する 乳児では、排便が週 2 回以下、あるいは硬くて痛みを伴う排便で、かつ診断基準の少なくとも 1 つがある場合、便秘だとみなされる

医師による便秘の治療には、生活・食事指導、薬物治療、バイオフィードバック療法及び手術治療等が用いられる。このうち、生活・食事指導と薬物治療が便秘の標準治療であるが、治療指針がなかったため、医師の経験などに基づいた治療がなされているのが現状である[12)]。文献を参考に、わが国で使用する機会の多い便秘治療薬の特徴と注意点を表 2.5.1.2-2 にまとめた[8),12),13),14),15),16)]。便秘の薬物治療にはカルメロースナトリウムなどの膨張性下剤、センノシドやピコスルファートナトリウムなどの刺激性下剤、ジオクチルソジウムスルホサクシネート・カサンスラノールなどの浸潤性下剤、酸化マグネシウムなどの塩類下剤が古くから使用されており、本邦では塩類下剤と刺激性下剤が多用されている。しかし、長期使用に適しているとされる塩類下剤の代表的な薬剤である酸化マグネシウムは、高マグネシウム血症のリスクがあるため、「その使用は最低限にとどめること、長期投与又は高齢者へ投与する場合には、定期的に血清マグネシウム濃度を測定する」などの注意が求められている[17)]。また、刺激性下剤は、長期服用に伴う習慣性や二次無効、大腸メラノーシスの問題で長期間の投与は推奨されていない。ルビプロストンは、本邦唯一の慢性便秘治療薬として 2012 年に上市され現在使用されているが、悪心が高頻度で認められている[15)]。

表 2.5.1.2-2　主な便秘治療薬の特徴と注意点

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

一方、小児については「小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン」において、腸管内で水分を吸収し腸内容の体積を増加させ、便の排出を促進する塩類下剤や糖類下剤などの浸透圧性下剤から治療を開始することが原則とされている。浸透圧性下剤による治療が無効な患者に対しては刺激性下剤等が有効な場合もあり、表 2.5.1.2-3 に示した便秘治療薬が主に使用されている。小児においても塩類下剤を含む浸透圧性下剤や刺激性下剤の使用頻度が高く、成人と小児における治療状況に大きな差異はないものと考えられる。ただし、成人と異なる点として小児の場合、治療薬の減量・中止が早すぎると再発しやすいため、薬物維持治療には通常 6～24 ヵ月を必要とするとされている [18)]。

小児から高齢者までの使用を考慮すると既存の下剤では、慢性便秘に対して満足すべき治療薬がないことから、効果が高く、かつ安全に長期使用できる新規薬剤の登場が望まれている。

表 2.5.1.2-3　小児における使用頻度の高い便秘治療薬

乳児期	浸透圧性下剤	ラクツロース，酸化マグネシウム，マルツエキス
	刺激性下剤	ピコスルファートナトリウム，グリセリン，ビサコジル
幼児期	浸透圧性下剤	酸化マグネシウム，ラクツロース，水酸化マグネシウム
	刺激性下剤	ピコスルファートナトリウム，グリセリン，ビサコジル
	その他	大建中湯，モサプリドクエン酸塩
学童期以降	浸透圧性下剤	酸化マグネシウム，ラクツロース，水酸化マグネシウム
	刺激性下剤	ピコスルファートナトリウム，センノシド，グリセリン，ビサコジル
	その他	大建中湯，モサプリドクエン酸塩，ポリカルボフィルカルシウム

2.5.1.3　本剤の臨床開発を行った科学的背景

浸透圧性下剤の MOVICOL®は Norgine 社が開発し、英国において 12 歳以上の慢性便秘症及び便塞栓を適応として 1995 年に、また、小児については 2 歳から 11 歳までの慢性便秘症及び 5 歳から 11 歳までの便塞栓を適応として 2002 年に承認されており、欧州を中心に現在 37 ヵ国で承認されている。また、PEG 製剤は慢性便秘症の治療薬としてエビデンスが集積されており、小児及び成人のシステマチックレビューでラクツロースより慢性便秘症に対して有効であること[19]、また、小児のシステマチックレビューでプラセボ、ラクツロース、水酸化マグネシウムより慢性便秘症に対して有効であることが明らかとなっている[20]。PEG 製剤は有用性が高くエビデンスレベルも高いことから、海外のガイドラインに掲載、推奨されている。世界消化器病学会（WGO：World Gastroenterology Organisation）のガイドライン（2010 年）において PEG 製剤がルビプロストンと共に食事療法無効な場合の薬剤療法として記載されている[21]。小児便秘症に対しては英国国立医療技術評価機構（NICE: National Institute for Health and Care Excellence）診療ガイドライン 99（2010 年）で PEG 製剤をファーストラインとして使用するとされている[22]ほか、北米小児栄養消化器肝臓学会（NASPGHAN：The North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition）のガイドライン（2006 年）でも、小児便秘の治療に PEG 製剤を使用することが推奨されている[23]。また、NASPGHAN と欧州小児消化器肝臓栄養学会（ESPGHAN：European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition）が作成したガイドライン（2014 年）においても、小児便秘の治療に PEG 製剤を使用することが推奨されている[24]。本邦では小児慢性機能性便秘症診療ガイドラインに PEG について記載されているが、大腸内視鏡検査時等の腸管洗浄剤として使用されているものの、慢性便秘症の適応は認められていないと記載されている[18]。そのため、小児慢性機能性便秘症診療ガイドラインを作成した日本小児栄養消化器肝臓学会より医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）に MOVICOL®（PEG 製剤）について小児慢性便秘症の適応で開発要望がなされた。その後、2015 年 4 月、検討会議より PEG 製剤が医療上の必要性の高い未承認薬として、慢性便秘症を適応とし成人・小児で開発することが了承され、2015 年 5 月、厚生労働省より味の素製薬株式会社（現 EA ファーマ株式会社）に開発要請がなされた。

これを受け、味の素製薬株式会社（現 EA ファーマ株式会社）は 2015 年 5 月より、慢性便秘症治療薬として本邦における PEG 製剤（開発コード：AJG555）の開発を開始した。

本邦において、慢性便秘はその原因や病態により、機能性便秘、過敏性腸症候群（便秘型）、症候性便秘、薬剤性便秘、器質性便秘に分類され[8]、このうち器質性便秘は主として外科的治療が選択されるべき疾患であり、一般には便秘治療薬の適応ではない。症候性便秘、薬剤性便秘の臨床症状は機能性便秘と同様の病態であるが、原因疾患の多様性やその治療に使用される薬剤が治験薬の有効性、安全性の評価に大きく影響することが推測されることから、治験の対象から除外した。また、対象患者の設定で参考にした Rome III の機能性便秘の診断基準では、機能性便秘は過敏性腸症候群の診断基準を満たさないことが規定されているが、薬剤治療に関して便秘型過敏性腸症候群と機能性便秘で大きな差はないと考えられることから[25]、機能性便秘に加えて便秘型過敏性腸症候群も対象に含めた開発計画を立案した。

2.5.1.4　臨床開発の経緯

2.5.1.4.1　本剤の内因性要因及び外因性要因による影響

本剤の国内治験計画を作成するにあたり、海外の試験成績を参考にするために本剤の民族的要因の影響に関する検討を行った。

『外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針（医薬審第 672 号 平成 10 年 8 月 11 日）補遺 D：医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ』で挙げられている項目について検討した結果、本剤は内因性民族的要因による影響を受けにくい薬剤であると考えられた。また、外因性民族的要因について検討したところ、海外における慢性便秘の疾患概念や治療法は国内のものと類似していた。検討内容を以下に示した。

(1)　内因性民族的要因による影響の検討

『外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針（医薬審第 672 号 平成 10 年 8 月 11 日）補遺 D：医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ』に挙げられている項目について、本剤の特性を考察した。

1)　薬物動態（PK）が線形であること。

PEG3350 は経口投与では消化管からの吸収をほとんど受けず[29]、消化管内で物理的に水分を保持することにより便の保水量を増やし便秘を改善する作用機序であることから、薬物動態の評価は適さない。

2)　推奨される用法･用量の範囲内で、有効性及び安全性のいずれに関しても薬力学的（PD）（作用-濃度）曲線が平坦であること。

健康志願者を対象とした外国第 I 相試験（91020-1）において、本剤を PEG3350 として 1 日 39.375 g 投与した場合と 26.250 g 投与の場合で便重量及び排便回数に用量効果が認められた。また、消化器系症状及び液状便の発現率についても用量反応性が認められたが、有効性、安全性ともに著しいものではなかった。

3)　治療量域が広いこと。

慢性便秘症の適応の場合、治療量域は小児 6.9～27.6 g、成人 13.7～41.4 g である。最小用量と最高用量の比はそれぞれ 4 倍、3 倍である。また、便塞栓症の適応では小児は最大 82.2 g までの増量、成人では 109.6 g となっており、それぞれ 12 倍、8 倍と広い治療領域を有する。

4)　代謝がわずかであるか、又は複数の経路で代謝されること。

PEG3350 は代謝を受けない。

5)　生物学的利用率が高く、従って薬物吸収が食事の影響を受けにくいこと。

PEG3350 は消化管から吸収されず消化管内に留まることで効果を示すことから、生物学的利用率の評価には適さないが、食事の影響は受けにくい。

6)　蛋白結合率が低いこと。

PEG3350 はほとんど血中に移行しないため評価に適さない。

7） 薬物間、薬物－食事及び薬物－疾病間の相互作用の可能性が少ないこと。

PEG はその広い分子量範囲で、P-gp を阻害するという報告があるものの、*in vitro* 及びラット *in situ* における報告のみである[30]。PEG 製品は臨床において多くの使用経験があり、臨床における P-gp との薬物相互作用の報告も見つからないことから、薬物間、薬物－食事及び薬物－疾病間の相互作用の可能性は低いと考えられる。

8） 作用が全身的でないこと。

PEG3350 の作用は消化管内に限局している。

9） 不適切な使用の可能性が低いこと。

PEG3350 は濫用等の可能性は低い薬剤であり、不適切な使用の可能性は低い。

以上、補遺 D に関して考察を行った結果、本剤は内因性民族的影響を受けにくい薬剤であると判断した。

（2） 外因性民族的要因による影響の検討

1） 疾患概念及び治療法の比較

国内及び海外における慢性便秘症の疾患概念及び治療法の観点から、外因性民族的要因による影響を検討した。

A．疾患概念

慢性便秘の明確な診断基準は作成されていないが、一般的には ROME III の機能性便秘の診断基準[10]が国際的に利用されている。ROME III 基準で機能性便秘は、「排便困難、排便回数の低下、あるいは残便感が持続し、かつ、IBS の診断基準を満たさない機能性腸障害である。」と定義されている。一方、小児については「便通が週 2 回の場合、あるいは硬くて痛みを伴う便通の場合、かつ後述の診断基準の項目の少なくとも 1 つがある場合に、乳幼児は便秘だとみなされる。」とされており、成人の診断基準で細かく自覚症状が挙げられている代わりに親や医師が確認できる便失禁や便貯留徴候、既往歴が定められているが、疾患概念としては成人と同様と考えられる。

国内において、成人の慢性便秘症に関するガイドラインは検討時には作成されていなかったが、「小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン（2013 年）」に慢性機能性便秘の診断基準として ROME III が引用されており[4]、ROME III の概念は浸透していると考えられる。したがって、日本における慢性便秘症の概念は海外との差異は無いものと考えられる。

B．治療法

世界消化器病学会（WGO：World Gastroenterology Organization）のガイドラインでは便秘の治療について段階的な治療戦略を推奨している[21]。すなわち、まず生活習慣及び食事の変更、次いで便秘の原因となる薬剤の中止、その後に膨張性下剤、浸透圧性下剤を用いた薬剤治療及び骨盤底筋トレーニングの順に進む。これらで十分な治療が行えなかった場合、刺激性下剤、浣腸、又は消化管運動改善薬を使用する。小児の治療についても、英国国立医療技術評価機構（NICE: National Institute for Health and Care Excellence）診療ガイドライン 99（2010 年）で PEG3350+電解質を最初に使用し、不十分な場合に刺激性下剤の併用が推奨されている[22]。

国内においては一般向けの治療法ガイドラインは作成されていないが、まず生活習慣及び食事の改善に続き、薬物治療が行われている。小児については「小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン（2013 年）」中で「原則として、浸透圧性下剤から治療を開始する（推薦度 C1）」と記載され、参考文献として北米小児栄養消化器肝臓学会のガイドラインが引用されている[18)]。

国内では浸透圧性下剤として酸化マグネシウムの使用頻度が高いが、海外ではその代わりに PEG 製剤の使用が一般的である。

以上より、慢性機能性便秘症の維持期の治療には国内、海外ともに生活習慣及び食事の改善から薬物治療へ移行しており、国内外の承認･販売状況によって使用薬剤は異なるが、いずれも作用の穏やかな薬剤（海外：PEG 製剤、国内：酸化マグネシウム）が汎用されている。

上記のように、国内及び海外における慢性便秘症の疾患概念、治療法は類似していると考えられる。

2.5.1.4.2　開発計画の概観

本申請における臨床データパッケージは、評価資料として成人慢性便秘患者を対象とした国内第 III 相試験（AJG555/CT1）（以下、国内成人第 III 相試験）及び小児慢性便秘患者を対象とした国内第 III 相試験（AJG555/CT2）（以下、国内小児第 III 相試験）を含めた。また、参考資料として成人志願者を対象とした外国第 I 相試験（91020-1）、成人慢性特発性便秘患者を対象とした外国第 II 相試験（91020/2）及び外国第 III 相試験（91020/4）、高齢者軽度便秘患者を対象とした外国第 II 相試験（91020/3）並びに小児便塞栓/便秘患者を対象とした外国第 II 相試験（99/05）、小児慢性便秘患者を対象とした外国第 III 相試験（2000/01）及び外国第 III 相試験（MOV-99/04）を臨床データパッケージに含めた。

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

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

表 2.5.1.4-1　臨床試験一覧

試験区分 試験番号	試験デザイン 及び目的	対象患者	投与群、投与量及び投与期間	実施国 例数	添付資料 番号 資料区分
国内 第 III 相試験 （AJG555/CT1）	二重盲検プラセボ対照＋非盲検 有効性、安全性	慢性便秘患者 （成人：15 歳以上）	「投与群」 検証期：AJG555、プラセボ（対照薬） 継続期：AJG555 「投与量」 AJG555 6.9 g 包及び AJG555 プラセボ 6.9 g 包を約 62.5 mL の水に溶解し、経口投与。 検証期、継続期ともに 1 日 1 回 2 包投与から開始し、被験者の状態により投与量調整基準を目安に投与量を調節。なお、投与量の増量及び減量は 2 包/回/日単位で行い、投与量の上限は 1 日 6 包。 「投与期間」 検証期 2 週間 休薬期間 2 週間 継続期 52 週間	日本 検証期 156 例 継続期 153 例	〔5.3.5.1-6〕 評価資料
国内 第 III 相試験 （AJG555/CT2）	非盲検 有効性、安全性	慢性便秘患者 （小児）	「投与群」AJG555 「投与量」 AJG555 6.9g 包 1 包を水約 62.5 mL に溶解し、経口投与。 ＜2～11 歳（同意取得時）の場合＞ 開始時の投与量は、年齢が 2～6 歳の被験者では 1 日 1 回 1 包、年齢が 7～11 歳の被験者では 1 日 1 回 2 包とし、代諾者（保護者）が被験者の状態を確認し、投与量調整基準を目安に投与量を調節。なお、投与量の増量は 1 包/回/日単位で行い、投与量の上限は 1 日 4 包。 ＜12～14 歳（同意取得時）の場合＞ 1 日 1 回 2 包投与から開始し、代諾者（保護者）が被験者の状態を確認し、投与量調整基準を目安に投与量を調節。なお、投与量の増量及び減量は 2 包/回/日単位で行い、投与量の上限は 1 日 6 包。 「投与期間」12 週間	日本 39 例	〔5.3.5.2-1〕 評価資料

表 2.5.1.4-1　臨床試験一覧（続き）

試験区分 試験番号	試験デザイン 及び目的	対象患者	投与群、投与量及び投与期間	実施国 例数	添付資料 番号 資料区分
外国 第 I 相試験 （91020-1）	非盲検 有効性	健康志願者	「投与量」 MOVICOL 0 包（コントロール期）、1 包/水 31.25 mL、1 包/水 62.5 mL、1 包/水 125 mL を 1 日 3 回食前投与、1.5 包/水 187.5 mL、1 包/水 100 mL を朝夕投与 「投与期間」 6 日間×6 期間（プラセボを含む）	フランス 9 例	〔5.3.3.1-1〕 参考資料
外国 第 II 相試験 （91020/2）	パート A : 二重盲検プラセボ対照クロスオーバー パート B : 非盲検 有効性、安全性	慢性特発性便秘患者 （成人：16 歳以上）	「投与群」 パート A : MOVICOL、プラセボ（対照薬） パート B : MOVICOL 「投与量」 パート A : MOVICOL 1 包 13.8 g 又はプラセボ 1 包を水 125 ml に溶解し、経口投与。第 I 期及び第 II 期の各投与日に 2 包を投与（朝食時及び夕食時に各 1 包）。投与 7 日目、有効性不十分な患者は 3 包へ増量可。 パート B : クロスオーバー試験の投与 2 週時（第 II 期）と同量の MOVICOL を投与（2 又は 3 包）。 「投与期間」 パート A : 第 I 期及び第 II 期 15 日間 パート B : 3 ヵ月間	フランス 39 例	〔5.3.5.1-2〕 参考資料
外国 第 II 相試験 （91020/3）	非盲検 有効性、安全性	軽度便秘患者 （高齢者）	「投与群」MOVICOL 「投与量」 MOVICOL を水 125 mL に溶解し、2 包（1 包 13.8 g）/日（1 包を午前中、1 包を昼間）を経口投与。有効性が不十分な場合、さらに 1 包を夕刻投与可。 「投与期間」最長 12 週間	フランス 30 例	〔5.3.5.2-2〕 参考資料
外国 第 III 相試験 （91020/4）	パート A : 無作為化 パート B : 65 歳以下の患者（非盲検）、65 歳を超える患者（無作為化） 有効性、安全性	慢性特発性便秘患者 （成人：18 歳以上）	「投与群」 パート A : MOVICOL、ラクツロース（対照薬） パート B : 65 歳以下は全例 MOVICOL 投与、65 歳超は盲検下で更に 2 ヵ月継続投与 「投与量」 MOVICOL 1 包 13.8g 又はラクツロース 1 包（ラクツロース末 10 g を含有）を水 125 mL に溶解し、経口投与。初回量は 2 包/日で、午前中と夕刻に分割投与。液状便となった場合や、忍容性不良の場合、1 包/日へ減量可。有効性不十分な場合、試験 15 日目以降に 3 包/日へ増量可。 「投与期間」 パート A : 1 ヵ月 パート B : 2 ヵ月	フランス、 英国 138 例	〔5.3.5.1-3〕 参考資料
外国 第 II 相試験 （99/05）	パート A : 非盲検 パート B : 無作為化二重盲検 有効性、安全性	便秘/便塞栓患者 （小児）	「投与群」 パート A : MOVICOL パート B : MOVICOL、ラクツロース（対照薬） 「投与量」 パート A : MOVICOL 1 包 13.8g を水 125 mL に溶解し、便塊除去可能となるまで経口投与。 パート B: MOVICOL 1 包 13.8 g 又はラクツロース 1 包(ラクツロース末 10 g を含有）を水 125 mL に溶解し、投与量は固定せず、臨床判断に基づいて決定。パート B 開始時の投与量は、便塊除去期間中の最大量の 1/2。 「投与期間」 パート A : 最長 9 日間（便塊除去目的では最長 7 日間） パート B : 12 週間	英国 65 例	〔5.3.5.1-4〕 参考資料
外国 第 III 相試験 （2000/01）	二重盲検プラセボ対照クロスオーバー＋非盲検 有効性、安全性	慢性便秘患者 （小児）	「投与群」MOVICOL、プラセボ（対照薬） 「投与量」 MOVICOL 又はプラセボ 1 包 6.9 g を水 62.5 mL に溶解し、経口投与。投与は 1～2 包 1 日 1 回から開始し、投与量は調節可。 「投与期間」 クロスオーバー期間: 6 週間 [第 I 期 2 週+第 II 期（ウォッシュアウト）2 週+第 III 期 2 週]＋非盲検追跡調査期間: 最長 8 週間（任意）	英国 51 例	〔5.3.5.1-5〕 参考資料
外国 第 III 相試験 （MOV-99/04）	非盲検 有効性、安全性	慢性便秘患者 （小児）	「投与群」MOVICOL 「投与量」 MOVICOL 1 包 6.9 g を水 70 mL に溶解し、経口投与。試験開始後 5 日間に、正常な排便が達成されるまで、初回量（2～6 歳は 6.9 g 包×1 を 1 日 1 回、7～11 歳は 6.9 g 包×1 を 1 日 2 回）から 1 日おきに適宜増量。以降、試験終了時まで便形状（下痢、軟便、硬便、2 日間排便なし）に基づいて投与量を調整。 「投与期間」12 週間	オーストラリア 81 例	〔5.3.5.2-3〕 参考資料



図 2.5.1.4-1　臨床試験の経緯

2.5.1.4.3　国内における臨床試験

2.5.1.4.3.1　国内成人第 III 相試験（評価資料）

日本人慢性便秘患者を対象に AJG555 又はプラセボを 1 日 1 回 2 包投与から開始し、投与量調整基準を目安に投与量を調節して（1 日最高 6 包）2 週間経口投与し、検証期第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を有効性の主要評価項目として、AJG555 のプラセボに対する優越性を二重盲検試験により検証するとともに安全性について検討した（検証期）。さらに、AJG555 を 52 週間投与したときの安全性及び有効性について非盲検試験により検討した（継続期）。その結果、検証期において AJG555 はプラセボと比較して主要評価項目である検証期第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を有意に増加させ、優越性が検証された。また、完全自発排便回数の観察期間からの変化量、自発排便回数におけるレスポンダーの割合及び便硬度などの副次評価項目についても、AJG555 はプラセボと比較して明らかに改善させた。継続期において、有効性は減弱することなく維持され、忍容性も良好であった。

2.5.1.4.3.2　国内小児第 III 相試験（評価資料）

日本人小児慢性便秘患者を対象に、年齢に応じ AJG555 を 1 日 1 回 1 包又は 1 日 1 回 2 包投与から開始し、被験者の状態により投与量調整基準を目安に投与量を調節し 12 週間投与した。その

結果、投与期間第 2 週における自発排便回数は、観察期間第 2 週と比較して有意な増加が認められ、AJG555 の小児慢性便秘症に対する有効性が示された。さらに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、12 週まで良好に持続することが確認された。また、AJG555 の 12 週間投与における忍容性に問題はないものと考えられた。

2.5.1.4.4　海外における臨床試験

2.5.1.4.4.1　外国第 I 相試験（91020-1、参考資料）

Norgine 社によりフランスにて第 I 相試験が実施され、健康志願者に PEG3350 と電解質の溶解液を少量投与し、便重量、便浸透圧及び便組成に対する 2 用量〔PEG3350 39.375 g/日（3 包）及び 26.250 g/日（2 包）〕の影響、及び一定量（39.375 g/日）での投与回数（1 日 2 回又は 3 回）と投与液浸透圧の影響について検討された。その結果、便重量と排便回数は投与回数及び浸透圧の影響を受けず、用量依存的に増加した。投与液の忍容性は良好で、電解質が過度に糞便中に排泄されてしまうことはなく、慢性便秘の治療薬として有望と考えられた。

2.5.1.4.4.2　外国第 II 相試験（91020/2、参考資料）

Norgine 社によりフランスにて第 II 相試験が実施され、慢性特発性便秘の成人患者にパート A では二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験にて MOVICOL を 15 日間投与した際の有効性が評価された。パート B ではパート A で便秘が有意に改善された患者に対して MOVICOL を 3 ヵ月間投与した際の長期的忍容性が評価された。その結果、標準化した初回量とそれ以降の柔軟な投与量の調節により、MOVICOL は便秘患者にとって重要な排便回数の頻度、排便の容易さ、患者満足度のすべてに有効性が認められた。また。パート B では、時間の経過に伴うタキフィラキシーや有効性喪失も認められず、長期忍容性が確認された。

2.5.1.4.4.3　外国第 II 相試験（91020/3、参考資料）

Norgine 社によりフランスにて第 II 相試験が実施され、入院高齢便秘患者に低用量 PEG3350（MOVICOL）を 90 日間投与した際の有効性及び臨床的忍容性について、確証データを蓄積するために実施した。本試験ではベースライン期間やプラセボ投与期間を設定しなかったため、有効性に関して厳格な結論を下すことはできない。しかし、1 日服用量（1.7 包/日、1 包は 13.8 g）が少なく、2 包から 3 包への増量を要したのは 3 例のみ（10%）であったことから、MOVICOL の有効性がさらに示される結果となった。忍容性は極めて良好であった。

2.5.1.4.4.4　外国第 III 相試験（91020/4、参考資料）

Norgine 社によりフランス及び英国にて第 III 相試験が実施され、慢性特発性便秘の成人患者にパート A では MOVICOL を 1 ヵ月間投与した際の有効性及び安全性がラクツロースと比較された。パート B ではパート A 終了後、65 歳以下の患者に MOVICOL を 2 ヵ月間投与した際の安全性、65 歳を超える患者にはパート A の治験薬をさらに 2 ヵ月間継続投与した際の有効性及び安全性が検討された。その結果、排便回数、排便の容易さ、患者による総合評価の評価項目に関して、MOVICOL は既承認薬（ラクツロース）よりも優れていた。高齢者への投与の根拠となる知見も得られた。

2.5.1.4.4.5　外国第 II 相試験（99/05、参考資料）

Norgine 社により英国にて第 II 相試験が実施され、パート A では小児便塞栓の急性治療における MOVICOL の安全性及び有効性が評価された。パート B ではパート A で便塞栓が解消した患者に MOVICOL 又はラクツロースを 12 週間投与し、MOVICOL の維持療法の安全性及び有効性がラクツロースと比較された。パート B の結果、慢性便秘に対する維持療法として MOVICOL の安全性は高く、医師・患者報告に基づく評価項目において、ラクツロースより有効性が高かった。

2.5.1.4.4.6　外国第 III 相試験（2000/01、参考資料）

Norgine 社により英国にて第 III 相試験が実施され、小児慢性便秘患者にクロスオーバーにて MOVICOL 又はプラセボを 2 週間投与し、MOVICOL の有効性及び安全性がプラセボと比較された。さらに、MOVICOL を 8 週間投与した際の有効性及び安全性が検討された。その結果、生後 24 ヵ月～11 歳の小児の慢性便秘治療において、MOVICOL は安全で、プラセボより有効であることが示された。

2.5.1.4.4.7　外国第 III 相試験（MOV-99/04、参考資料）

Norgine 社によりオーストラリアにて第 III 相試験が実施され、小児慢性便秘患者に MOVICOL を 12 週間投与した際の安全性及び有効性が検討された。その結果、2～11 歳の小児における便秘治療で MOVICOL の有効性が確認された。さらに、12 週間の MOVICOL 投与で安全面での懸念はなく、安全上のリスクも認められなかった。

2.5.1.5　治験相談

AJG555 の開発に際し、[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）を行った。AJG555 は、内因性民族的要因及び外因性民族的要因を受けにくい薬剤であることから、用法・用量については外国用法・用量に準じて設定することとした。[redacted]について、相談にて得られた助言を踏まえて開発を進めた。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　AJG555 の組成

MOVICOL® Paediatric Plain 及び AJG555 申請製剤の組成を表 2.5.2.1 に示した。

AJG555 の国内第 III 相試験（AJG555/CT1 及び AJG555/CT2）では、MOVICOL® Paediatric Plain を被験薬として用いた。AJG555 申請製剤は、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を有効成分として含む製剤であり、4 種類の有効成分はすべて受入れ試験にて日局に適合することを確認する。なお、マクロゴール 4000 は、MOVICOL® Paediatric Plain と[redacted]を使用するが、あらかじめ受入れ試験にて日局規格のマクロゴール 4000 に適合することを確認する。

なお、生物薬剤学的な検討は実施していない。

表 2.5.2.1-1　MOVICOL® Paediatric Plain 及び AJG555 申請製剤の組成

	MOVICOL® Paediatric Plain	AJG555 申請製剤
	1 包当たりの配合量（g）	
[redacted] 注 1)	6.5625	6.5625
塩化ナトリウム	0.1754	0.1754
炭酸水素ナトリウム	0.0893	0.0893
塩化カリウム	0.0251	0.0251
合計	6.8523	6.8523

注 1）AJG555 申請製剤は MOVICOL® Paediatric Plain と[redacted]を日局規格「マクロゴール 4000」として使用する。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

Norgine 社により外国第 I 相試験（91020-1）が実施され、健康志願者に PEG3350 と電解質の溶解液を少量投与し、便重量、便浸透圧及び便組成に対する 2 用量〔PEG3350 39.375 g/日（3 包）及び 26.250 g/日（2 包）〕の影響、及び一定量（39.375 g/日）での投与回数（1 日 2 回又は 3 回）と投与液浸透圧の影響について検討された。

（1）　PEG3350 の糞便中排泄量及び回収率

MOVICOL 1 包（PEG3350 を 13.125 g 含有）を水 31.25 mL に溶解した投与液を 1 日 3 回食前に投与した場合（31.25 期間）と水 62.5 mL に溶解した投与液を 1 日 3 回食前に投与した場合（62.5 期間）では、PEG3350 の糞便中排泄量は投与量とほぼ等しかった（PEG3350 の糞便中回収率は、それぞれ 95%、105%）。一方、MOVICOL 1 包を水 125 mL に溶解した投与液を 1 日 3 回食前に投与した場合（125 期間）と MOVICOL 1.5 包を水 187.5 mL に溶解した投与液を朝夕に投与した場合（187.5 期間）では、平均糞便中 PEG3350 排泄量が 31.25 期間及び 62.5 期間と比較して少なかった（PEG3350 の糞便中回収率は、それぞれ 82%、81%）。Norgine 社は、125 期間と 187.5 期間で PEG3350 の糞便中排泄量が少なかった理由としては、過小評価の可能性が最も高く、糞便中に PEG3350 が高濃度存在する場合のアッセイ法の問題点と関連していると考察している。また、MOVICOL を 2 包投与における PEG3350 の糞便中排泄量〔20.42±4.58 g（平均値±標準偏差、以下同様）〕は、3 包投与した 4 期間（31.25 期間：37.5±7.85 g、62.5 期間：41.5±8.01 g、125 期間：32.4±4.63 g、187.5 期間：31.9±5.06 g）と比較して有意に少なかった（$p < 0.05$）〔表 2.7.2.2-1 参照〕。

（2）　PEG3350 の尿中排泄量

PEG3350 の投与量が 39.375 g/日であった 31.25 期間、62.5 期間、125 期間、187.5 期間において、尿中 PEG3350 濃度を測定した結果、投与した PEG3350 の浸透圧にかかわらず、PEG3350 の尿中排泄濃度は 0.1 g/L に近似し、投与量の約 0.3%に相当した〔表 2.7.2.2-2 参照〕。

（3）　MOVICOL 投与包数と排便の関係

MOVICOL を 1 日 3 包投与した場合、コントロール期間と比較して便重量が 2 倍以上に増加し、投与回数（2 又は 3 回/日）及び投与濃度は便重量に影響しなかった。一方、MOVICOL を 1 日 2 包投与した場合、便重量は 1.7 倍に増加した。便水分量及び乾燥便重量に対する影響も全般的に同様の結果であった〔表 2.7.2.2-3 参照〕。MOVICOL 投与中の便重量は、コントロール期間と比較して有意差が認められた（$p < 0.05$）。2 包投与期間中の便重量は MOVICOL を 3 包投与した 4 期間と比較して有意に低かった（$p < 0.05$）。1 日の排便回数はコントロール期間と比較して、3 包投与により約 2 倍となった。この増加はコントロール期間と比較して、有意差が認められた

（$p < 0.05$）。1 日 2 包の投与では 1 日排便回数が 1.3 倍に増加し、この増加もコントロール期間と比較して有意であった（$p < 0.05$）。

以上、MOVICOL（1 包に PEG3350 を 13.125 g 含有）を 2 包又は 3 包経口投与した場合、PEG3350 の糞便中回収率は 78～105%であった。回収率のバラツキの原因は、糞便中に PEG3350 が高濃度存在する場合のアッセイ法の問題点が示唆された。尿中排泄率は投与量の約 0.3%に相当した。1 日 2 包及び 3 包投与によりコントロール期間と比べ便重量及び排便回数は増加した。さらに投与包数に伴う排便量の増加を認めたが、1 日 3 包を投与した場合、投与回数（2 又は 3 回/日）及び投与濃度（溶解した水の量）は便重量に影響しなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 成人慢性便秘患者

本剤の成人慢性便秘患者に対する有効性は、国内成人第 III 相試験を評価資料、Norgine 社がプラセボを対照に実施した外国第 II 相試験（91020/2）を参考資料とし評価した〔表 2.7.3.1-1 参照〕。

2.5.4.1.1 国内成人第 III 相試験

国内成人第 III 相試験は、慢性便秘患者を対象に AJG555 又はプラセボを 2 週間経口投与し、検証期第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を有効性の主要評価項目として AJG555 のプラセボに対する優越性を二重盲検試験により検証するとともに安全性について検討した。さらに、AJG555 を 52 週間投与したときの安全性及び有効性について非盲検試験により検討した。

(1) 治験対象集団

国内成人第 III 相試験の対象患者は、ROME III の成人の機能性便秘の診断基準[3)]を参考に、自発排便回数が平均 3 回/週未満であり、かつ自発排便に関連した、①排便の 25%以上にいきみがある、②排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便がある、③排便の 25%以上に残便感がある、の 3 つのうち 1 つ以上の症状を有している慢性便秘症の患者とした。なお、大腸内に器質的に問題となる病変のある患者（器質性便秘）は除外した。また、海外において MOVICOL は 12 歳以上の慢性便秘患者には成人の用法・用量で使用されているが、国内成人第 III 相試験では患者日誌のデータに基づき有効性評価を行うため、成人と同程度の精度を保ったデータが取得可能な年齢を考慮し、年齢を 15 歳以上とした。

検証期の有効性の解析は主たる解析対象集団を FAS として 156 例（プラセボ群 76 例、AJG555 群 80 例）で実施し、主要評価項目について PPS 144 例（プラセボ群 69 例、AJG555 群 75 例）及び欠測対処法に基づく FAS 156 例（プラセボ群 76 例、AJG555 群 80 例）で感度解析を行った。継続期の有効性の解析は継続期 FAS 153 例で実施した。

被験者背景は、女性の割合はプラセボ群 80.3%（61/76 例）、AJG555 群 88.8%（71/80 例）、年齢はプラセボ群 42.0±12.8 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、AJG555 群 44.3±11.6 歳、BMI はプラセボ群 21.77±2.97 kg/m^2、AJG555 群 21.64±2.94 kg/m^2、IBS 便秘型がありの被験者は、プラセボ群 13.2%（10/76 例）、AJG555 群 18.8%（15/80 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、プラセボ群 1.4±0.9 回、AJG555 群 1.6±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 0.4±0.7 回、AJG555 群 0.4±0.7 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 23.7%（18/76 例）、AJG555 群 21.3%（17/80 例）であり、群間の被験者背景に大きな違いはなかった〔表 2.7.3.2-1 参照〕。

(2) 治験薬投与包数

国内成人第 III 相試験の検証期 2 週間の治験薬投与包数は、プラセボ群が 59.48±15.50 包（平均値±標準偏差、以下同様）、AJG555 群が 44.90±16.30 包であり、AJG555 群の治験薬投与包数はプラセボ群に対して少なかった。AJG555 群の 1 日当たりの治験薬投与包数は 3.2 包であった〔表 2.7.3.2-2 参照〕。継続期各週における 1 週間当たりの治験薬投与包数は、第 1 週から第 51 週まで 19.7～24.3 包でほぼ一定の投与包数であった（1 日当たり 2.8～3.5 包）。第 52 週の 1 週間当たりの治験薬投与包数の平均値は 15.7 包で他の週に比べ低かった。1 週間当たりの治験薬投与包数は第 1 週より 7 日間隔で集計したことから、第 52 週は 358 日から 364 日までの投与包数に該当する。しかしながら、投与期間中の来院の許容範囲を±7 日と規定したことから、第 52 週の最終来院日（365 日）より前に来院した被験者は第 52 週の投与日数が 7 日よりも少なく、週当たりの投与包数が少なくなる。このため、第 52 週の治験薬投与包数の平均値は他の週に比べ低かった〔表 2.7.3.2-3 参照〕。

(3) 有効性評価

1) 主要評価項目（検証期）

① 主解析

国内成人第 III 相試験の主たる解析対象集団である FAS の検証期第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を図 2.5.4.1-1、検証期第 2 週における自発排便回数及び観察期間第 2 週からの変化量を表 2.5.4.1-1 に示した。

観察期間第 2 週及び検証期第 2 週の自発排便回数は、それぞれ、プラセボ群 1.39±0.87 回（平均値±標準偏差、以下同様）、3.07±2.16 回、AJG555 群 1.60±0.94 回、5.85±2.87 回であった。検証期第 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 1.64±2.00 回、AJG555 群 4.25±2.93 回であった。

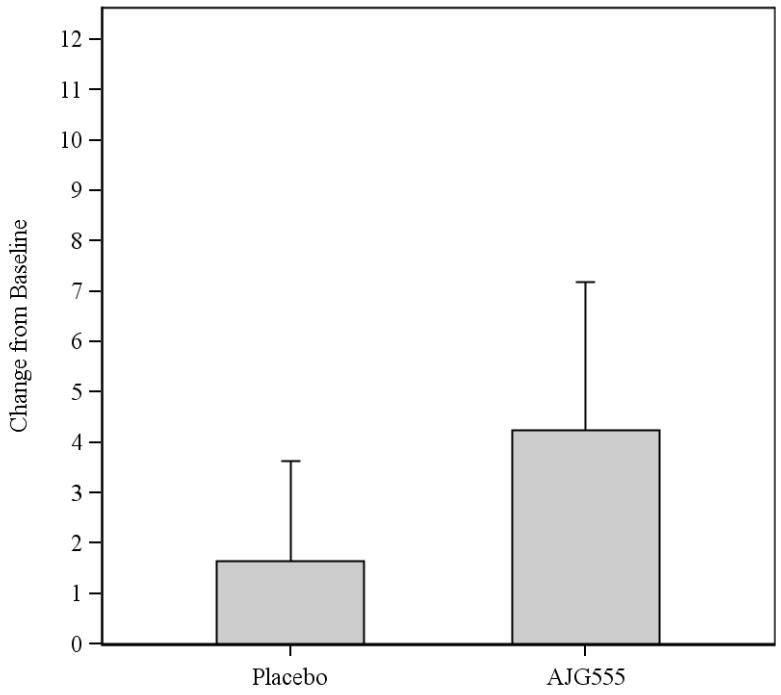


図 2.5.4.1-1　検証期第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量（FAS）（国内成人第 III 相試験）

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）図 11.4.1.1-1

表 2.5.4.1-1　検証期第 2 週における自発排便回数及び観察期間第 2 週からの変化量（FAS）（国内成人第 III 相試験）

	プラセボ	AJG555
観察期間第 2 週	n=76	n=80
自発排便回数（回）	1.39±0.87	1.60±0.94
検証期第 2 週	n=73	n=80
自発排便回数（回）	3.07±2.16	5.85±2.87
自発排便回数の変化量	n=73	n=80
変化量（回）	1.64±2.00	4.25±2.93

平均値±標準偏差

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.1-1

主解析として FAS を解析対象集団とし、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、AJG555 群の検証期第 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く、優越性が検証された（p<0.0001）（表 2.5.4.1-2）。

表 2.5.4.1-2　検証期第 2 週における自発排便回数及び観察期間第 2 週からの変化量の解析（FAS）（国内成人第 III 相試験）

Least Squares Means and Differences	Estimate	SE	DF	t Value	Pr > |t|	95%CI
AJG555 VS Placebo						
Placebo	1.62	0.24	71	6.83	p<0.0001	1.15 - 2.09
AJG555	4.27	0.32	78	13.22	p<0.0001	3.63 - 4.92
AJG555 VS Placebo	2.66	0.40	141	6.62	p<0.0001	1.86 - 3.45

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：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.1-2

② 感度解析（副解析）

感度解析（副解析）としてPPSを対象とした解析においても、AJG555群の継続期第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（$p<0.0001$）。また、FASを対象とした、5日未満の中止例も含めた解析対象集団〔中止日以降は排便回数を0回とする（欠測対処法）〕においても、AJG555群の検証期第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（$p<0.0001$）。

③ 部分集団解析

国内成人第III相試験の検証期第2週における自発排便回数の観察期間第2週からの変化量について、被験者の背景項目である性別、年齢、BMI、合併症の有無、既往歴の有無、IBS便秘型の有無、観察期間第2週の救済薬使用の有無、観察期間第2週の自発排便回数、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9項目を対象に部分集団解析を行った。その結果、プラセボ群、AJG555群のいずれも10例以上の部分集団であった項目〔性別（女性）、年齢（65歳未満）、BMI（25 kg/m^{2}未満・25 kg/m^{2}以上）、合併症（なし・あり）、既往歴（なし・あり）、IBS便秘型（なし）、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（0回・1回・2回）、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、BMI（25 kg/m^{2}以上）、既往歴（あり）、観察期間第2週のBristol便形状スケールに基づいた便硬度（「3、4、5」）を除き、AJG555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を上回り、AJG555群の検証期第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。BMI（25 kg/m^{2}以上）、既往歴（あり）、観察期間第2週のBristol便形状スケールに基づいた便硬度（「3、4、5」）のAJG555群とプラセボ群との変化量の差の平均値（両側95%信頼区間）は、それぞれ、1.10（-0.98～3.18）、0.47（-1.34～2.27）、0.80（-0.43～2.03）であった〔表2.7.3.3-15参照〕。

2） 副次評価項目（検証期）

国内成人第III相試験の自発排便回数に関しては、AJG555群の検証期第1週における観察期間第2週からの変化量はプラセボ群に対して有意に大きく、検証期（第1週+第2週）における観察期間（第1週+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。また、検証期第1週、第2週とも、AJG555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〔表2.7.3.2-7参照〕。

完全自発排便回数に関しては、AJG555群の検証期第2週における観察期間第2週からの変化量はプラセボ群に対して有意に大きく、検証期（第1週+第2週）における観察期間（第1週+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。また、検証期第1週、第2週とも、AJG555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高かったが、有意差は認められなかった〔表2.7.3.2-7参照〕。

各期間で排便の認められた被験者における1週間当たりのBristol便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）は、検証期第1週及び第2週においてAJG555群はプラセボ群より高かった〔表2.7.3.2-7参照〕。1週間当たりのBristol便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）のスコア分類別の割合は、検証期第1週及び第2週ともAJG555群はプラセボ群に対して有意な改善が認められた〔表2.7.3.2-8参照〕。1週間当たりのBristol便形状スケールに基づいた便硬度（平均値）

の観察期間第 2 週からの変化量は、検証期第 1 週及び第 2 週ともに AJG555 群はプラセボ群に対して有意に大きかった〔表 2.7.3.2-7 参照〕。また、1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）を［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類した場合の割合は、両群で検証期第 1 週より［1,2］の分類が減少するとともに、［3,4,5］の分類の増加が認められた。［6,7］の分類の増加は、プラセボ群では検証期第 2 週より認められたのに対し、AJG555 群では検証期 1 週より認められた。検証期第 2 週における Bristol 便形状スケール［3,4,5］の分類の割合は、プラセボ群よりも AJG555 群で大きかった〔図 2.7.3.2-2 参照〕。

救済薬を使用した被験者の割合は、検証期第 1 週及び第 2 週とも AJG555 群はプラセボ群よりも低かった〔表 2.7.3.2-7 参照〕。

初回自発排便発現までの日数においては、AJG555 群とプラセボ群との間に違いは認められなかった。AJG555 群の初回完全自発排便発現までの日数はプラセボ群と比較し、有意に短かった〔表 2.7.3.2-7 参照〕。

以上、副次評価項目のほとんどで AJG555 群はプラセボ群に対して有意な改善が認められた。

2.5.4.1.2　外国第 II 相試験（91020/2）

Norgine 社によりフランスにて第 II 相試験が実施され、慢性特発性便秘の成人患者にパート A では二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験にて MOVICOL を 15 日間投与した際の有効性が評価された。有効性解析対象例数は 36 例であった。その結果、主要評価項目の第 I 期の週当たりの平均排便回数は、MOVICOL 群 8.60±4.50 回（平均値±標準偏差、以下同様）、プラセボ群 4.69±3.27 回、第 II 期では、MOVICOL 群 9.61±4.63 回、プラセボ群 5.15±3.51 回であった。クロスオーバー試験全体の最小二乗平均値は、MOVICOL 群 9.18、プラセボ群 4.93、MOVICOL とプラセボの群間差は 4.25（95%信頼区間：3.11～5.39）であり、有意差が認められた（$p < 0.0001$）〔表 2.7.3.2-15 参照〕。また、副次評価項目の便の硬さスコアにおいても、クロスオーバー試験全体の最小二乗平均値は、MOVICOL 群 1.05、プラセボ群 2.03、MOVICOL とプラセボの群間差は-0.98（95%信頼区間：-1.30～-0.66）であり、有意差が認められた（$p < 0.0001$）〔表 2.7.3.2-16 参照〕。

以上、外国試験においても、慢性特発性便秘の成人患者における MOVICOL のプラセボに対する優越性が確認されている。

2.5.4.2　小児慢性便秘患者

本剤の小児慢性便秘患者に対する有効性は、国内小児第 III 相試験を評価資料、Norgine 社がプラセボを対照に実施した外国第 III 相試験（2000/01）を参考資料とし評価した〔表 2.7.3.1-3 参照〕。

2.5.4.2.1　国内小児第 III 相試験

小児慢性便秘患者を対象に、AJG555 を 2 週間経口投与したときの有効性及び安全性について検討した。さらに、12 週間投与時の安全性及び有効性についても検討した。

(1)　治験対象集団

国内小児第 III 相試験の対象患者は、Rome III の小児の機能性便秘の診断基準[4)] を踏まえて、海外小児臨床試験を参考に、自発排便回数が平均 2 回／週以下であり、かつ自発排便に関連した、①排便の 25%以上にいきみがある、②排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便がある、③排便の 25%

以上に肛門出血がある、④排便の 25%以上に排便時痛があるの 4 つのうち 1 つ以上の症状を有している慢性便秘症の患者とした。なお、海外において本剤の小児用量は 2 歳以上 11 歳以下の慢性便秘患者を対象に使用されていること及び日本における小児区分として 14 歳以下が一般的であり、医薬品第 II 相試験終了後相談（#P3731）において、12～14 歳の患者も本試験に組み入れるよう助言を受けたことから、年齢を 2 歳以上 14 歳以下とした。

有効性の解析は FAS として 39 例で実施し、PPS 34 例で感度解析を行った。

年齢は 4.9±3.1 歳（平均値±標準偏差、以下同様）であり、2 歳以上 6 歳以下 32 例、7 歳以上 11 歳以下 4 例、12 歳以上 14 歳以下 3 例であった。女性の割合は 59.0%（23/39 例）、体重は 20.57±9.56 kg であり、IBS 便秘型がありの被験者の割合は 15.4%（6/39 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 1.00±0.89 回、完全自発排便回数が 0.95±0.76 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 74.4%（29/39 例）であった〔表 2.7.3.2-17 参照〕。

(2) 治験薬投与包数

投与期第 1 週から第 12 週までの 2 歳以上 6 歳以下の投与包数の平均値は、1 週当たり 9.4～11.2 包で、1 日当たりの治験薬投与包数は 1.3～1.6 包であった。7 歳以上 11 歳以下の投与包数の平均値は、1 週当たり 12.3～18.0 包で、1 日当たりの治験薬投与包数は 1.8～2.6 包であった。12 歳以上 14 歳以下の投与包数の平均値は、1 週当たり 13.0～30.7 包で、1 日当たりの治験薬投与包数は 1.9～4.4 包であった〔表 2.7.3.2-18 参照〕。

(3) 有効性評価

1) 主要評価項目

① 主解析及び感度解析

主たる解析対象集団である FAS、FAS からハーフ（人種：ASIAN/WHITE）被験者 3 名を除外した集団及び PPS 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 週からの変化量の要約統計量を表 2.5.4.2-1 に示した。なお、FAS からハーフ被験者 3 名を除外した集団の解析は、ハーフが 3 名登録されたため、主解析の感度解析として実施した。ハーフ 3 名の内訳は、男性 3 歳が 2 名、女性 2 歳が 1 名であった。

FAS における観察期間第 2 週及び投与期間第 2 週の自発排便回数は、それぞれ、1.00±0.89 回（平均値±標準偏差、以下同様）、6.54±4.38 回であった。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 5.54±4.55 回であり、投与期間第 2 週の自発排便回数は観察期間第 2 週と比較し有意な増加が認められた（1 標本 t-検定：$p<0.0001$）。

FAS からハーフの被験者 3 名を除外した集団の投与期間第 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 4.72±3.51 回であり、投与期間第 2 週の自発排便回数は観察期間第 2 週と比較し有意な増加が認められ（1 標本 t-検定：$p<0.0001$）、ハーフの被験者 3 名を除外しない結果（FAS）と同様であった。

PPS 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 5.24±4.57 回であり、投与期間第 2 週の自発排便回数は観察期間第 2 週と比較し有意な増加が認められた（1 標本 t-検定：$p<0.0001$）。観察期間第 2 週からの変化量は FAS の結果と同様であった。

表 2.5.4.2-1　FAS、FAS からハーフ被験者 3 名除外した集団及び PPS 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（FAS）（国内小児第 III 相試験）

	FAS(n=39)	FAS からハーフ被験者 3 名除外(n=36)	PPS(n=34)
観察期間第 2 週 自発排便回数（回）	1.00±0.89	－	－
投与期間第 2 週 自発排便回数（回）	6.54±4.38	－	－
自発排便回数の変化量 変化量（回） 95%CI 1 標本 t-検定	 5.54±4.55 4.06～7.01 <0.0001	 4.72±3.51 3.53～5.91 <0.0001	 5.24±4.57 3.64～6.83 <0.0001

平均値±標準偏差
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.1-2、、表 11.4.1.1-3、表 11.4.1.2-1

② 部分集団解析

国内小児第 III 相試験の投与期間第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量について、被験者の背景項目である性別、年齢、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、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 項目を対象に部分集団解析を行った。その結果、10 例以上の部分集団であった項目〔性別（男性・女性）、年齢（2 歳以上 6 歳以下）、合併症（なし・あり）、既往歴（なし）、IBS 便秘型（なし）、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（2 回）、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、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、性別（男性）6.56（3.28～9.85）回〔平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様〕、性別（女性）4.83（3.56～6.09）回、年齢（2 歳以上 6 歳以下）5.53（3.80～7.26）回、合併症（なし）6.27（2.81～9.74）回、合併症（あり）5.25（3.56～6.94）回、既往歴（なし）5.86（4.24～7.47）回、IBS 便秘型（なし）5.64（3.91～7.36）回、観察期間第 2 週の救済薬使用（なし）4.10（1.54～6.66）回、観察期間第 2 週の救済薬使用（あり）6.03（4.21～7.86）回、観察期間第 2 週の自発排便回数（2 回）6.10（2.70～9.50）回、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」）3.40（1.86～4.94）回、観察期間第 2 週の Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（「3、4、5」）7.00（3.61～10.39）回であり、いずれも有意な増加が認められた〔表 2.7.3.3-16 参照〕。

2） 副次評価項目

① 自発排便回数

全例の自発排便回数は、観察期間第 2 週 1.00±0.89 回（平均値±標準偏差、以下同様）で、観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 3.82±2.48 回、第 2 週 5.54±4.55 回、第 4 週 4.74±3.07 回、第 8 週 4.79±3.16 回及び第 12 週 5.18±3.13 回であり、投与期間第 1 週以降の自発排便回数は、観察期間第 2 週と比較し有意な増加が認められた〔図 2.7.3.2-4、表 2.7.3.2-20 参照〕。

2 歳以上 6 歳以下の自発排便回数は、観察期間第 2 週 1.00±0.92 回で、観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 3.59±2.23 回、第 2 週 5.53±4.79 回、第 4 週 4.41±3.12 回、第 8 週 4.44

±3.12 回及び第 12 週 4.85±2.86 回であり、投与期間第 1 週以降の自発排便回数は、観察期間第 2 週と比較し有意な増加が認められた〔図 2.7.3.2-5、表 2.7.3.2-20 参照〕。

7 歳以上 11 歳以下の自発排便回数は、観察期間第 2 週 0.75±0.96 回で、観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 4.00±2.94 回、第 2 週 5.00±2.83 回、第 4 週 5.50±2.38 回、第 8 週 6.00±3.37 回及び第 12 週 5.95±4.43 回であり、投与期間第 1 週以降の自発排便回数は、観察期間第 2 週と比較し増加が認められた〔図 2.7.3.2-6、表 2.7.3.2-20 参照〕。

12 歳以上 14 歳以下の自発排便回数は、観察期間第 2 週 1.33±0.58 回で、観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 6.00±4.36 回、第 2 週 6.33±4.93 回、第 4 週 7.33±2.52 回、第 8 週 7.00±3.00 回及び第 12 週 10.00 回であり、投与期間第 1 週以降の自発排便回数は、観察期間第 2 週と比較し増加が認められた〔図 2.7.3.2-7、表 2.7.3.2-20 参照〕。

② 完全自発排便回数

全例の完全自発排便回数は、観察期間第 2 週 0.95±0.76 回（平均値±標準偏差、以下同様）で、観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 2.85±3.07 回、第 2 週 3.75±3.91 回、第 4 週 3.90±3.46 回、第 8 週 3.85±3.54 回及び第 12 週 4.46±4.05 回であり、投与期間第 1 週以降の完全自発排便回数は、観察期間第 2 週と比較し有意な増加が認められた〔図 2.7.3.2-8、表 2.7.3.2-21 参照〕。

2 歳以上 6 歳以下の完全自発排便回数は、観察期間第 2 週 1.08±0.86 回（平均値±標準偏差、以下同様）で、観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 2.23±2.52 回、第 2 週 3.15±3.98 回、第 4 週 3.15±3.39 回、第 8 週 3.38±3.95 回及び第 12 週 3.81±3.85 回であり、投与期間第 1 週以降の完全自発排便回数は、観察期間第 2 週と比較し有意な増加が認められた〔図 2.7.3.2-9、表 2.7.3.2-21 参照〕。

7 歳以上 11 歳以下の完全自発排便回数は、観察期間第 2 週 0.50±0.58 回で、観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 2.75±3.10 回、第 2 週 4.25±2.75 回、第 4 週 3.75±3.40 回、第 8 週 4.00±2.94 回及び第 12 週 4.70±4.50 回であり、投与期間第 1 週以降の完全自発排便回数は、観察期間第 2 週と比較し増加が認められた〔図 2.7.3.2-10、表 2.7.3.2-21 参照〕。

12 歳以上 14 歳以下の完全自発排便回数は、観察期間第 2 週 1.00±0.00 回で、観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 5.67±4.73 回、第 2 週 5.67±5.51 回、第 4 週 7.33±2.52 回、第 8 週 5.67±2.52 回及び第 12 週 10.00 回であり、投与期間第 1 週以降の完全自発排便回数は、観察期間第 2 週と比較し増加が認められた〔図 2.7.3.2-11、表 2.7.3.2-21 参照〕。

③ 投与期間各週における自発排便回数及び完全自発排便回数以外の評価項目

本剤投与により、投与期間（第 1 週＋第 2 週）における自発排便回数及び完全自発排便回数は、ともに観察期間（第 1 週＋第 2 週）と比較し有意な増加が認められた〔表 2.7.3.2-22 参照〕。

総排便回数は投与期間第 1 週より増加が認められ、第 12 週まで安定した推移を示した〔表 2.7.3.2-23 参照〕。自発排便回数及び完全自発排便回数のレスポンダーの割合は投与期間第 1 週から第 12 週まで安定した割合で推移した〔表 2.7.3.2-24 参照〕。

1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）は投与期間第 1 週から改善し、第 12 週まで安定していた。1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（平均値）の観察期間第 2 週からの変化量でも投与期間第 1 週より便硬度の改善がみられ、投与期間第 2 週、

第 12 週のいずれの時点においても観察期間第 2 週と比較して有意差が認められた〔表 2.7.3.2-25 参照〕。

1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）のスコア分類別の割合は、投与期間第 1 週より便硬度の改善が認められ、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 2 週まで増加後、第 2 週以降は安定した推移を示した〔表 2.7.3.2-26 参照〕。1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）を［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類した場合の割合は、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〔図 2.7.3.2-12 参照〕。

救済薬を使用した被験者の割合は投与期間第 1 週より減少し、投与期間第 2 週以降、第 12 週まで安定した推移を示した〔表 2.7.3.2-27 参照〕。

初回自発排便発現及び初回完全自発排便回数までの Kaplan-Meier 法による中央値は、それぞれ、2.0 日、3.0 日であった〔表 2.7.3.2-28 参照〕。

2.5.4.2.2　外国第 III 相試験（2000/01）

Norgine 社により英国にて第 III 相試験が実施され、小児慢性便秘患者にクロスオーバーにて MOVICOL 又はプラセボを 2 週間投与し、MOVICOL の有効性及び安全性がプラセボと比較された。51 例が本試験のクロスオーバーの第 I 期を開始し（MOVICOL/プラセボ群 27 例、プラセボ/MOVICOL 群 24 例）、48 例がクロスオーバーの第 III 期を開始した（MOVICOL/プラセボ群 26 例、プラセボ/MOVICOL 群 22 例）。その結果、主要評価項目の週当たりの平均完全排便回数は、MOVICOL 群 3.12±2.050 回（平均値±標準偏差、以下同様）でプラセボ群 1.45±1.202 回よりも多かった。最小二乗平均値の群間差（MOVICOL-プラセボ）は 1.64 回（95%信頼区間：0.99 回～2.28 回）で有意差が認められた（$p < 0.001$）。MOVICOL 群における週当たりの平均完全排便回数は、2～6 歳 2.64±1.663 回で 7～11 歳 4.14±2.457 回よりも少なかった。プラセボ群では、2～6 歳 1.49±1.122 回と 7～11 歳 1.38±1.403 回でほぼ同じであった〔表 2.7.3.2-29 参照〕。副次評価項目の週当たりの平均総排便回数は MOVICOL 群 5.68±2.771 回でプラセボ群 4.10±2.503 回よりも多く、最小二乗平均値の群間差（MOVICOL－プラセボ）は 1.58 回（95%信頼区間：0.55 回～2.60 回）で有意差が認められた（$p = 0.003$）〔表 2.7.3.2-30 参照〕。また、便の硬さスコアにおいても最小二乗平均値の群間差（MOVICOL－プラセボ）は-0.48（95%信頼区間：-0.68～-0.27）で有意差が認められた（$p < 0.001$）〔表 2.7.3.2-31 参照〕。

以上、外国試験においても、小児慢性便秘患者における MOVICOL のプラセボに対する優越性が確認されている。

2.5.4.3　長期投与時の有効性（国内成人第 III 相試験の継続期）

国内成人第 III 相試験の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、継続期第 1 週 2.98±2.27 回、第 2 週 4.34±2.89 回で第 2 週まで増加傾向を示し、第 2 週以降は 3.89～4.82 回で第 52 週まで安定した推移を示した。継続期第 1 週から継続期第 52 週までの自発排便回数は、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（表 2.5.4.3-1）。

完全自発排便回数及び総排便回数は継続期第 2 週まで増加傾向を示し、第 52 週まで安定した推移を示した〔表 2.7.3.2-10 参照〕。

自発排便回数及び完全自発排便回数のレスポンダーの割合は継続期第1週から第52週まで安定した割合で推移した〔表2.7.3.2-11参照〕。

1週間当たりのBristol便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）及び便硬度（平均値）は継続期第1週から改善し、第52週まで安定していた〔表2.7.3.2-12参照〕。1週間当たりのBristol便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）のスコア分類別の割合は継続期第1週より改善が認められ、理想的な便形状とされるBristol便形状スケール4の割合は、継続期第6週まで増加後安定した推移を示した〔表2.7.3.2-13参照〕。また、1週間当たりのBristol便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）を［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類した場合の割合は、継続期第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］の分類は継続期第3週以降、安定した推移を示した〔図2.7.3.2-3参照〕。

救済薬を使用した被験者の割合は、継続期第1週より減少し、第2週以降、第52週まで安定した推移を示した〔表2.7.3.2-14参照〕。

以上、AJG555の便秘に関連する改善効果は、継続期第1週より認められ、第52週においても良好に維持された。

表 2.5.4.3-1　継続期各週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量（継続期 FAS）（国内成人第 III 相試験）

	自発排便回数		観察期間第 2 週からの変化量		
	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差	95%CI
観察期間第 2 週	153	1.52±0.90	-	-	-
休薬期間第 2 週	153	2.42±1.70	153	0.90±1.65	0.64 - 1.17
継続期第 1 週	153	4.50±2.37	153	2.98±2.27	2.62 - 3.34
継続期第 2 週	153	5.86±2.88	153	4.34±2.89	3.88 - 4.80
継続期第 3 週	152	5.42±2.53	152	3.89±2.52	3.49 - 4.30
継続期第 4 週	150	5.45±2.78	150	3.93±2.87	3.46 - 4.39
継続期第 5 週	148	5.51±2.73	148	4.00±2.85	3.54 - 4.46
継続期第 6 週	148	5.82±2.91	148	4.30±2.99	3.82 - 4.79
継続期第 7 週	148	5.72±2.51	148	4.21±2.57	3.79 - 4.63
継続期第 8 週	148	5.61±2.58	148	4.10±2.68	3.67 - 4.54
継続期第 9 週	147	5.84±2.79	147	4.31±2.93	3.84 - 4.79
継続期第 10 週	147	5.79±2.61	147	4.27±2.68	3.83 - 4.70
継続期第 11 週	147	6.01±2.96	147	4.48±3.07	3.98 - 4.98
継続期第 12 週	147	6.04±2.48	147	4.52±2.52	4.11 - 4.93
継続期第 13 週	146	5.75±2.90	146	4.23±2.96	3.74 - 4.71
継続期第 14 週	144	5.93±3.00	144	4.39±3.00	3.90 - 4.88
継続期第 15 週	144	5.73±2.51	144	4.19±2.58	3.76 - 4.61
継続期第 16 週	144	5.99±2.71	144	4.45±2.77	3.99 - 4.91
継続期第 17 週	143	5.81±2.75	143	4.27±2.83	3.80 - 4.73
継続期第 18 週	143	5.74±2.53	143	4.20±2.66	3.76 - 4.64
継続期第 19 週	143	5.87±2.81	143	4.33±2.89	3.85 - 4.81
継続期第 20 週	141	5.85±2.93	141	4.29±2.94	3.80 - 4.78
継続期第 21 週	139	5.76±2.67	139	4.20±2.68	3.75 - 4.65
継続期第 22 週	139	5.68±2.65	139	4.13±2.73	3.67 - 4.59
継続期第 23 週	139	5.68±2.77	139	4.12±2.78	3.66 - 4.59
継続期第 24 週	138	5.99±2.82	138	4.43±2.83	3.96 - 4.91
継続期第 25 週	137	5.82±2.67	137	4.27±2.74	3.81 - 4.73
継続期第 26 週	136	5.87±2.52	136	4.31±2.66	3.86 - 4.76
継続期第 27 週	136	6.03±2.83	136	4.47±2.86	3.99 - 4.96
継続期第 28 週	135	5.90±2.64	135	4.34±2.64	3.89 - 4.79
継続期第 29 週	135	5.80±2.61	135	4.24±2.65	3.79 - 4.70
継続期第 30 週	135	5.85±2.69	135	4.30±2.73	3.83 - 4.76
継続期第 31 週	135	6.21±2.76	135	4.65±2.83	4.17 - 5.13
継続期第 32 週	134	6.09±2.83	134	4.52±2.87	4.03 - 5.01
継続期第 33 週	133	5.83±2.68	133	4.26±2.73	3.79 - 4.73
継続期第 34 週	133	6.09±3.04	133	4.52±3.07	3.99 - 5.05
継続期第 35 週	133	6.39±2.72	133	4.82±2.80	4.34 - 5.30
継続期第 36 週	132	6.05±3.45	132	4.48±3.51	3.87 - 5.08
継続期第 37 週	132	5.86±2.71	132	4.29±2.78	3.81 - 4.77
継続期第 38 週	132	5.89±2.92	132	4.32±3.06	3.79 - 4.84
継続期第 39 週	132	5.81±2.68	132	4.23±2.75	3.76 - 4.71
継続期第 40 週	132	5.98±2.94	132	4.40±2.97	3.89 - 4.91
継続期第 41 週	131	5.97±2.82	131	4.40±2.88	3.91 - 4.90
継続期第 42 週	130	6.02±2.88	130	4.45±2.94	3.94 - 4.96
継続期第 43 週	130	5.97±2.55	130	4.40±2.65	3.94 - 4.86
継続期第 44 週	130	5.91±2.50	130	4.34±2.60	3.89 - 4.79
継続期第 45 週	130	5.68±2.42	130	4.11±2.46	3.68 - 4.53
継続期第 46 週	130	6.00±2.24	130	4.43±2.34	4.02 - 4.84
継続期第 47 週	130	5.77±2.72	130	4.20±2.73	3.73 - 4.67
継続期第 48 週	130	5.92±2.60	130	4.35±2.66	3.88 - 4.81
継続期第 49 週	128	5.88±2.38	128	4.31±2.53	3.87 - 4.75
継続期第 50 週	128	5.80±2.55	128	4.24±2.64	3.78 - 4.70
継続期第 51 週	128	5.87±2.19	128	4.30±2.31	3.90 - 4.71
継続期第 52 週	81	5.78±2.42	81	4.18±2.44	3.64 - 4.72

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.2.3-1、表 11.4.1.3-1

2.5.4.4　市販後に使用が予想される患者集団との差異

国内臨床試験においては慢性便秘症のうち、器質性便秘、症候性便秘、薬剤性便秘は対象から除外した。このうち器質性便秘については一般的に便秘治療薬の適応ではないため、また、症候性便秘、薬剤性便秘については、原因疾患の多様性やその治療に使用される薬剤が治験における有効性、安全性の評価に大きく影響することが推測されたため、治験対象から除外した。ただし、症候性便秘、薬剤性便秘の臨床症状は機能性便秘と同様の病態であると考えられること、海外では、本剤と同様の PEG 製剤において、症候性便秘[26]、薬剤性便秘[27]を含む慢性便秘症の治療薬としてエビデンスが集積されており、慢性便秘症を適応症として十分な使用経験があることから、本邦での使用経験はないものの、本剤は、日本人においても、症候性便秘、薬剤性便秘に対し有効性、安全性を有すると判断した。これらのことから、本剤の効能又は効果は、慢性便秘症から器質性便秘を除外した、「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」を予定している。

なお、国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験において、本登録されなかった被験者の理由について検討したが、多くは有効性の評価のために設定された基準によるものであった。

2.5.4.5　国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験の被験者背景と有効性の比較

小児慢性便秘患者の被験者背景は成人慢性便秘患者と比較して、自発排便回数が少なく、完全自発排便回数が多かった〔表 2.7.3.3-2 参照〕。本剤投与による投与期間第 12 週の自発排便回数に両者に大きな違いはなく〔表 2.7.3.3-7 参照〕、完全自発排便回数は小児慢性便秘患者が成人慢性便秘患者と比較して多かった〔表 2.7.3.3-9 参照〕。自発排便回数のレスポンダーの割合は両者に大きな違いはなく〔表 2.7.3.3-11 参照〕、完全自発排便回数のレスポンダーの割合は小児慢性便秘患者が成人慢性便秘患者と比較して高かった〔表 2.7.3.3-12 参照〕。両者の Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）の被験者背景に大きな違いはなく〔表 2.7.3.3-2 参照〕、本剤投与により両者とも理想的な便形状とされる Bristol 便形状スケール 4 に近似した〔表 2.7.3.3-13 参照〕。救済薬を使用した被験者の割合の被験者背景は、小児慢性便秘患者が成人慢性便秘患者と比較して明らかに高かったが〔表 2.7.3.3-2 参照〕、両者ともに AJG555 投与により速やかに減少し、投与期間第 4 週から第 12 週の割合は同程度であった〔表 2.7.3.3-14 参照〕。

以上、小児慢性便秘患者と成人慢性便秘患者の被験者背景には違いがみられたが、本剤投与により両者とも便秘に関連した評価項目に明らな改善が認められた。Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）は両者とも理想的な便形状とされる Bristol 便形状スケール 4 に近似した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた資料

2.5.5.1.1 成人慢性便秘患者

本剤の成人慢性便秘患者に対する安全性は、国内成人第 III 相試験を評価資料として評価した〔表 2.7.4.1-1〕。

国内成人第 III 相試験は、AJG555 のプラセボに対する優越性を二重盲検下で検証後、さらに本剤を 52 週間投与した際の安全性及び有効性を非盲検で検討した。

本剤の国内成人第 III 相試験における安全性評価例数は、検証期が 80 例、継続期が 153 例であった。

2.5.5.1.2 小児慢性便秘患者

本剤の小児慢性便秘患者に対する安全性は、国内小児第 III 相試験を評価資料として評価した。また、国内小児第 III 相試験の症例数が 39 例と少ないため、Norgine 社が実施した小児の便塞栓/便秘患者又は慢性便秘患者を対象とした外国臨床試験の 3 試験を参考資料とした〔表 2.7.4.1-3 参照〕。

国内小児第 III 相試験は、小児慢性便秘患者を対象に、AJG555 を 2 週間経口投与したときの有効性及び安全性について検討した。さらに、12 週間投与時の安全性及び有効性についても検討した。

外国第 II 相試験（99/05）は、パート A では小児便塞栓の急性治療における MOVICOL の安全性及び有効性が評価された。パート B ではパート A で便塞栓が解消した患者に MOVICOL 又はラクツロースを 12 週間投与し、MOVICOL の維持療法の安全性及び有効性がラクツロースと比較された。

外国第 III 相試験（2000/01）は、小児慢性便秘患者にクロスオーバーにて MOVICOL 又はプラセボを 2 週間投与し、MOVICOL の有効性及び安全性がプラセボと比較された。さらに、MOVICOL を 8 週間投与した際の有効性及び安全性が検討された。

外国第 III 相試験（MOV-99/04）は、小児慢性便秘患者に MOVICOL を 12 週間投与した際の安全性及び有効性が検討された。

本剤の安全性評価例数は、国内小児第 III 相試験が 39 例、外国第 II 相試験（99/05）では、パート A が 63 例、パート B が 28 例、外国第 III 相試験（2000/01）では、クロスオーバー期間が 49 例、追跡調査期間が 45 例、外国第 III 相試験（MOV-99/04）が 78 例であった。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

2.5.5.2.1 成人慢性便秘患者

(1) 国内成人第 III 相試験

検証期における治験薬服薬率は、プラセボ群 95.49±13.44%（平均値±標準偏差、以下同様）、AJG555 群 93.04±13.20%であった。治験薬服薬期間は、プラセボ群 14.2±1.7 日、AJG555 群 14.4±0.7 日であった〔表 2.7.4.1-13 参照〕。

検証期及び継続期第 52 週まで（検証期最終投与日から継続期初回投与日前日までの日数を除く）の AJG555 の治験薬服薬率は、84.20±22.19%であった〔表 2.7.4.1-14 参照〕。

継続期開始から継続期第 52 週までの治験薬服薬期間は 328.4±88.4 日であった〔表 2.7.4.1-15 参照〕。

2.5.5.2.2　小児慢性便秘患者

(1)　国内小児第 III 相試験

全期間の治験薬服薬率は 92.6±8.0%（平均値±標準偏差、以下同様）であり、投与期間 1～7 日、8～14 日、15～28 日、29～56 日、57 日以降の治験薬服薬率は、それぞれ、96.3±6.3%、94.1±11.7%、93.2±7.7%、92.8±10.2%、90.6±11.7%であった。治験薬服薬期間は 83.8±4.2 日であった〔表 2.7.4.1-16 参照〕。

(2)　小児外国 3 臨床試験

外国第 II 相試験（99/05）ではパート A で 9 日間（最長）、パート B で 12 週間、外国第 III 相試験（2000/01）ではクロスオーバー期で 2 週間、非盲検追跡調査期で 8 週間（最長）、外国第 III 相試験（MOV-99/04）では 12 週間、MOVICOL が投与された。

2.5.5.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験の安全性解析対象集団の構成及び被験者背景は、2 試験ともに FAS と同一であった（2.5.4.1.1（1）、2.5.4.2.1（1）項）。

2.5.5.4　有害事象・副作用

2.5.5.4.1　成人慢性便秘患者

(1)　国内成人第 III 相試験

継続期における有害事象の要約は全期間（検証期から継続期第 52 週まで）を対象に集計を行った。

1)　検証期

検証期における有害事象の発現率は、プラセボ群 19.7%（15/76 例）、AJG555 群 20.0%（16/80 例）、副作用の発現率は、プラセボ群 5.3%（4/76 例）、AJG555 群 7.5%（6/80 例）であり、AJG555 群の有害事象及び副作用の発現率はプラセボ群と同様であった〔表 2.7.4.2-1 参照〕。いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎〔プラセボ群 2.6%（2/76 例）、AJG555 群 6.3%（5/80 例）〕、頭痛〔プラセボ群 0.0%（0/76 例）、AJG555 群 2.5%（2/80 例）〕、腹部膨満〔プラセボ群 1.3%（1/76 例）、AJG555 群 2.5%（2/80 例）〕、悪心〔プラセボ群 2.6%（2/76 例）、AJG555 群 1.3%（1/80 例）〕、発熱〔プラセボ群 2.6%（2/76 例）、AJG555 群 0.0%（0/80 例）〕の 5 事象であった〔表 2.7.4.2-3 参照〕。いずれかの群で 2%以上発現した副作用は、腹部膨満〔プラセボ群 0.0%（0/76 例）、AJG555 群 2.5%（2/80 例）〕であった〔表 2.7.4.2-4 参照〕。程度別ではいずれの投与群でも重度の有害事象及び副作用はみられなかった〔表 2.7.4.7-3、表 2.7.4.7-4 参照〕。

2） 全期間

全期間における有害事象の発現率は 78.8%（123/156 例）、副作用の発現率は 21.2%（33/156 例）であった〔表 2.7.4.2-1 参照〕。2%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎 34.6%（54/156 例）、下痢及び背部痛各 5.8%（9/156 例）、頭痛及び湿疹各 5.1%（8/156 例）、腹痛及び悪心各 4.5%（7/156 例）、気管支炎、胃腸炎、咽頭炎及び挫傷各 3.8%（6/156 例）、膀胱炎及び腹部膨満各 3.2%（5/156 例）、口腔ヘルペス、不眠症、下腹部痛、齲歯、胃食道逆流性疾患、発熱及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 2.6%（4/156 例）の 20 事象であった〔表 2.7.4.2-5 参照〕。2%以上発現した副作用は、腹痛 4.5%（7/156 例）、下痢 3.8%（6/156 例）、悪心 3.2%（5/156 例）、腹部膨満 2.6%（4/156 例）の 4 事象であった〔表 2.7.4.2-6 参照〕。重度の有害事象は、感染性大腸炎 0.6%（1/156 例）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された〔表 2.7.4.7-3、表 2.7.4.7-4 参照〕。

全期間の集計には検証期のプラセボ群及び休薬期に発現した事象を含んでおり、これらを除外すると、AJG555 投与による主な有害事象は鼻咽頭炎であり、主な副作用は腹痛、下痢等の胃腸障害であった。

2.5.5.4.2 小児慢性便秘患者

(1) 国内小児第 III 相試験

有害事象の発現率は 74.4%（29/39 例）、副作用の発現率は 7.7%（3/39 例）であった〔表 2.7.4.2-2 参照〕。2 例以上発現した有害事象は、上気道の炎症 25.6%（10/39 例）、インフルエンザ及び蕁麻疹各 10.3%（4/39 例）、胃腸炎及び鼻咽頭炎各 7.7%（3/39 例）、結膜炎及び湿疹各 5.1%（2/39 例）の 7 事象であった。副作用は、食欲減退、腹痛及び下痢各 2.6%（1/39 例）の 3 事象であり、2 例以上発現した副作用はみられなかった〔表 2.7.4.2-7 参照〕。程度別では重度の有害事象及び副作用はみられなかった〔表 2.7.4.7-9 参照〕。

(2) 小児外国 3 臨床試験

1） 外国第 II 相試験（99/05）

① パート A

有害事象の発現率は 62%（39/63 例）で、2～4 歳、5～11 歳の発現率は、それぞれ 64%（18/28 例）、60%（21/35 例）であった。事象別では、全体で嘔吐の発現率が 19%（12/63 例）と最も高く、2～4 歳の発現率〔32%（9/28 例）〕が 5～11 歳〔9%（3/35 例）〕より高かった〔表 2.7.4.2-8 参照〕。また、重度の有害事象は腹痛 2 例が認められ、治験薬との因果関係は possibly related 以上と判定されたが、いずれも試験終了時までに回復した。

② パート B

有害事象の発現率は、MOVICOL 群 64%（18/28 例）、ラクツロース群 83%（25/30 例）であり、ラクツロース群の発現率が MOVICOL 群と比較し高かった。MOVICOL 群 18 例の有害事象の年齢別発現率は、2～4 歳 75%（9/12 例）、5～11 歳 56%（9/16 例）、ラクツロース群 25 例では、2～4 歳 77%（10/13 例）、5～11 歳 88%（15/17 例）であった。事象別では、腹痛〔MOVICOL 群 25%（7/28 例）、ラクツロース群 33%（10/30 例）〕、悪心〔MOVICOL 群 11%（3/28 例）、ラクツロース群 33%（10/30 例）〕及び嘔吐〔MOVICOL 群 14%（4/28 例）、ラクツロース群 30%

（9/30 例）〕が高頻度に報告された胃腸障害であった。重度の有害事象は、MOVICOL 群では腹痛が 3 例 4 件認められ、いずれも治験薬との因果関係は possibly related 以上と判定されたが、試験終了時までに回復した。ラクツロース群では、腹痛（probably related）及び嘔吐（unlikely related）各 1 例が重度の有害事象として報告されたが、ともに試験終了時までに回復した〔表 2.7.4.2-9 参照〕。

2） 外国第 III 相試験（2000/01）

① クロスオーバー期間

クロスオーバー期間では、非重篤な有害事象が MOVICOL 群で 63%（31/49 例）66 件、プラセボ群で 57%（28/49 例）60 件認められた。MOVICOL 群 31 例の有害事象の年齢別発現率は、2～6 歳 67%（22/33 例）44 件、7～11 歳 56%（9/16 例）22 件、プラセボ群 28 例では、2～6 歳 62%（21/34 例）44 件、7～11 歳 47%（7/15 例）16 件であった。両群のほとんどの非重篤な有害事象は、治験責任医師により軽度又は中等度と判定された。胃腸障害のうち最も高頻度に発現した事象は腹痛で、MOVICOL 群で 22%（11/49 例）22 件、プラセボ群で 22%（11/49 例）21 件認められた。MOVICOL 群 11 例の腹痛が発現した年齢別発現率は 2～6 歳 21%（7/33 例）15 件、7～11 歳 25%（4/16 例）7 件、プラセボ群 11 例では、2～6 歳 24%（8/34 例）16 件、7～11 歳 20%（3/15 例）5 件であった。治験薬との因果関係が possibly related 以上と判定された非重篤な有害事象は、MOVICOL 群で 41%（20/49 例）41 件、プラセボ群で 45%（22/49 例）45 件であった。これら possibly related 以上と判定された事象の多くは胃腸障害であり、MOVICOL 群の発現率（39%、39 件）はプラセボ群（45%、41 件）よりわずかに低かった。最も高頻度に発現した事象は腹痛であり、MOVICOL 群の発現率（22%、22 件）はプラセボ群（22%、21 件）と同じであった〔表 2.7.4.2-10 参照〕。重度の有害事象は、MOVICOL 群で 4%（2/49 例）2 件認められ、いずれも腹痛であった。プラセボ群では、8%（4/49 例）5 件認められ、便秘 2 件、腹痛、インフルエンザ様疾患及び上気道感染各 1 件であった。

② 追跡調査期間

追跡調査期間では、76%（34/45 例）118 件の非重篤な有害事象が認められた。34 例の有害事象の年齢別発現率は、2～6 歳 80%（24/30 例）76 件、7～11 歳 67%（10/15 例）42 件であった。最も高頻度の胃腸障害は、腹痛で 36%（16/45 例）29 件認められた。16 例の腹痛を発現した年齢別発現率は 2～6 歳 37%（11/30 例）21 件、7～11 歳 33%（5/15 例）8 件であり、ほとんどの非重篤な有害事象は、治験責任医師により軽度又は中等度と判定された〔表 2.7.4.2-11 参照〕。重度の有害事象は 9%（4/45 例）4 件認められ、腹痛が 2 件、感染性下痢及び四肢損傷各 1 件であった。治験薬との因果関係が possibly related 以上と判定された有害事象の発現率は 53%（24/45 例）61 件であった。これら possibly related 以上と判定された事象の多くは胃腸障害であり、53%（24/45 例）60 件認められた。最も高頻度の胃腸障害は腹痛で 33%（15/45 例）28 件認められた。

3） 外国第 III 相試験（MOV-99/04）

安全性解析対象集団全体では、78 例中 72 例（92.3%）から合計 318 件の有害事象が報告された。発現率が 10%以上であった有害事象は、発熱 33.3%（26/78 例）、嘔吐 21.8%（17/78 例）、鼻漏 20.5%（16/78 例）、上気道感染 19.2%（15/78 例）、鼻咽頭炎 17.9%（14/78 例）及び下痢 12.8%

（10/78 例）であった〔表 2.7.4.2-12 参照〕。報告された有害事象の 318 件中 262 件が軽度で、318 件中 241 件が治験薬との因果関係は not related と判定された。ほとんどの有害事象（318 件中 302 件）が試験終了時までに回復した。possibly 又は probably related と判定された有害事象の中では下痢が最も頻度が高く、8 例 10 件であった。3 例の患者で腹痛が possibly related の有害事象として認められた。重度の有害事象は 3 例に 4 件認められ、2 件（下痢及び嘔吐）は治験薬との関連性は unlikely related と判定された。腹痛 1 件は possibly related と判定され、用量を変更した。便失禁増加 1 件は、definitely related と判定され、治験薬の投与を中止し、併用薬を投与した。3 例とも後遺症はなく回復した。

2.5.5.5　発現時期別有害事象及び副作用

2.5.5.5.1　成人慢性便秘患者

（1）　国内成人第 III 相試験

1）　検証期

検証期における治験薬の服薬開始日を 1 日目とし、1～7 日目、8 日目以降に区分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有害事象及び副作用は認められなかった〔表 2.7.4.7-5、表 2.7.4.7-6 参照〕。

2）　全期間

全期間（検証期から継続期第 52 週まで）における検証期の 1 日目から 90 日ごとに区分したいずれかの期間において 5%以上に初回発現した有害事象は、鼻咽頭炎の 1 事象であり、その発現率は 1～90 日目、91～180 日目、181～270 日目、271～360 日目、361 日目～の順で、14.7%（23/156 例）、8.3%（13/156 例）、9.0%（14/156 例）、1.3%（2/156 例）、1.3%（2/156 例）であった〔表 2.7.4.7-7 参照〕。いずれかの期間において 5%以上に初回発現した副作用は認められなかった〔表 2.7.4.7-8 参照〕。

2.5.5.5.2　小児慢性便秘患者

（1）　国内小児第 III 相試験

治験薬の服薬開始日を 1 日目とし、投与期間 1～7 日、8～14 日、15～28 日、29～56 日、57 日以降に区分したいずれかの期間において 3 例以上に初回の有害事象が発現した有害事象は、上気道の炎症の 1 事象であり、その発現率は 1～7 日、8～14 日、15～28 日、29～56 日、57 日以降の順で、2.6%（1/39 例）、7.7%（3/39 例）、7.7%（3/39 例）、5.1%（2/39 例）、2.6%（1/39 例）であり、時期による発現率に大きな違いはなかった〔表 2.7.4.7-10 参照〕。いずれかの期間において 5%以上(2 例以上)に初回の副作用が発現した有害事象はみられなかった〔表 2.7.4.7-11 参照〕。

2.5.5.6　器官別有害事象及び副作用

2.5.5.6.1　成人慢性便秘患者

(1)　国内成人第 III 相試験

1)　検証期

検証期における 5%以上の有害事象の発現が認められた SOC は、プラセボ群では胃腸障害及び筋骨格系および結合組織障害各 5.3%（4/76 例）の 2 分類、AJG555 群では感染症および寄生虫症 8.8%（7/80 例）、胃腸障害 6.3%（5/80 例）の 2 分類であった〔表 2.7.4.2-23 参照〕。5%以上の副作用の発現が認められた SOC は、AJG555 群における胃腸障害 6.3%（5/80 例）の 1 分類のみであった〔表 2.7.4.2-24 参照〕。

2)　全期間

全期間における 10%以上の有害事象の発現が認められた SOC は､感染症および寄生虫症 49.4%（77/156 例）、胃腸障害 30.1%（47/156 例）、筋骨格系および結合組織障害 16.0%（25/156 例）、皮膚および皮下組織障害 11.5%（18/156 例）、傷害、中毒および処置合併症 10.3%（16/156 例）の 5 分類であった〔表 2.7.4.2-23 参照〕。5%以上の副作用の発現が認められた SOC は、胃腸障害 16.0%（25/156 例）の 1 分類であった〔表 2.7.4.2-24 参照〕。

全期間の集計には検証期のプラセボ群及び休薬期に発現した事象を含んでおり、これらを除外すると、AJG555 投与により有害事象の発現が認められた主な SOC は、感染症および寄生虫症及び胃腸障害であり、副作用が認められた主な SOC は胃腸障害であった。

2.5.5.6.2　小児慢性便秘患者

(1)　国内小児第 III 相試験

10%以上の有害事象の発現が認められた SOC は、感染症および寄生虫症 43.6%（17/39 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 30.8%（12/39 例）及び皮膚および皮下組織障害 15.4%（6/39 例）の 3 分類であった。5%以上の副作用の発現が認められた SOC は、胃腸障害 5.1%（2/39 例）の 1 分類であった〔表 2.7.4.2-25 参照〕。

(2)　小児外国 3 臨床試験

1)　外国第 II 相試験（99/05）

①　パート A

最も高頻度に報告された SOC は胃腸障害で、発現率は 41%（26/63 例）であった。2～4 歳、5～11 歳の発現率は、それぞれ 54%（15/28 例）、31%（11/35 例）であった。ほとんどの胃腸障害の程度は軽度で、治験薬との因果関係は possibly related 以上と判定されたが、いずれも試験終了時までに回復した。

②　パート B

最も高頻度に報告された SOC は胃腸障害で、発現率は MOVICOL 群 43%（12/28 例）、ラクツロース群 77%（23/30 例）であり、ラクツロース群の発現率が MOVICOL 群と比較し高かった。MOVICOL 群 12 例の胃腸障害の年齢別発現率は、2～4 歳 58%（7/12 例）、5～11 歳 31%（5/16

例）、ラクツロース群 23 例では、2～4 歳 62%（8/13 例）、5～11 歳 88%（15/17 例）であった。両群ともに、ほとんどの胃腸障害の程度は中等度又は軽度で、治験薬との因果関係は possibly related 以上と判定された。

2） 外国第 III 相試験（2000/01）

① クロスオーバー期間

最も発現頻度が高かった SOC は胃腸障害で、MOVICOL 群で 51%（25/49 例）47 件、プラセボ群で 49%（24/49 例）45 件認められた。MOVICOL 群 25 例の胃腸障害の年齢別発現率は 2～6 歳 55%（18/33 例）32 件、7～11 歳 44%（7/16 例）15 件、プラセボ群 24 例では、2～6 歳 53%（18/34 例）33 件、7～11 歳 40%（6/15 例）12 件であった。

② 追跡調査期間

最も発現頻度が高かった SOC は胃腸障害で 60%（27/45 例）73 件認められた。

3） 外国第 III 相試験（MOV-99/04）

最も高頻度に報告された SOC は、感染性および寄生虫症が 53.8%（42/78 例）で、続いて胃腸障害が 47.4%（37/78 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 46.2%（36/78 例）、一般・全身障害および投与部位の状態が 42.3%（33/78 例）であった。

2.5.5.7 死亡

2.5.5.7.1 成人慢性便秘患者

(1) 国内成人第 III 相試験

検証期及び継続期において死亡例は認められなかった。

2.5.5.7.2 小児慢性便秘患者

(1) 国内小児第 III 相試験

死亡例は認められなかった。

(2) 小児外国 3 臨床試験

外国第 II 相試験（99/05）、外国第 III 相試験（2000/01）及び外国第 III 相試験（MOV-99/04）において死亡例は認められなかった。

2.5.5.8 死亡以外の重篤な有害事象及び副作用

2.5.5.8.1 成人慢性便秘患者

(1) 国内成人第 III 相試験

全期間において、死亡以外の重篤な有害事象として、感染性大腸炎、乳癌、網膜剥離及び黄斑円孔各 0.6%（1/156 例）が認められた。治験薬との因果関係は否定できると判定された〔表 2.7.4.2-13 参照〕。

2.5.5.8.2　小児慢性便秘患者

(1)　国内小児第 III 相試験

死亡以外の重篤な有害事象の発現は認められなかった。

(2)　小児外国 3 臨床試験

1)　外国第 II 相試験（99/05）

パート A では、重篤な有害事象は認められなかった。

パート B では、MOVICOL 群の 1 例で重篤な有害事象として下気道感染（胸部感染）が報告されたが、治験薬との因果関係は unrelated と判定された〔表 2.7.4.2-14 参照〕。

2)　外国第 III 相試験（2000/01）

クロスオーバー期間には重篤な有害事象は認められなかった。

追跡調査期間では、重篤な有害事象はプラセボ/MOVICOL 群の 1 例（便秘による入院）、追跡調査対象集団から除外された MOVICOL/プラセボ群の 1 例（宿便による入院）に発現した。前者は追跡調査期間の終了時（第 15 週）に入院に至る便秘を発現したが、翌日には回復した。治験薬との因果関係は not assessable と判定された。後者は追跡調査期間開始時（第 III 期終了後 5 日目）に入院に至る重篤な有害事象として宿便を発現した。治験薬との因果関係は probably related と判定された〔表 2.7.4.2-15 参照〕。

3)　外国第 III 相試験（MOV-99/04）

重篤な有害事象が 4 例 6 件報告された。1 例目は MOVICOL 最高量投与にもかかわらず、中等度の宿便が発現し、腸管洗浄のため入院した。治験薬との因果関係は not related と判定された。2 例目は軽度の宿便が発現し腸管洗浄のため入院した。治験薬との因果関係は unlikely related と判定された。3 例目は発熱及びウイルス性疾患が発現した。治験薬との因果関係は not related と判定された。4 例目は下痢と嘔吐が発現した。治験薬との因果関係は unlikely related と判定された。全例で回復が認められた〔表 2.7.4.2-17 参照〕。

2.5.5.9　投与中止に至った有害事象及び副作用

2.5.5.9.1　成人慢性便秘患者

(1)　国内成人第 III 相試験

全期間における投与中止に至った有害事象の発現率は 6.4%（10/156 例）、投与中止に至った副作用の発現率は 2.6%（4/156 例）であった。投与中止に至った有害事象は、感染性大腸炎、乳癌、不眠症、頭位性回転性めまい、腹部不快感、便秘、悪心、湿疹、紅斑及び挫傷各 0.6%（1/156 例）であり〔表 2.7.4.2-18 参照〕、投与中止に至った副作用は、腹部不快感、悪心、湿疹及び紅斑各 0.6%（1/156 例）であった〔表 2.7.4.2-19 参照〕。

検証期及び継続期を通じて、AJG555 投与により発現した投与中止に至った有害事象の発現率は 5.1%（8/156 例）であり、感染性大腸炎、乳癌、不眠症、腹部不快感、便秘、悪心、湿疹及び紅斑が各 1 例に認められた。腹部不快感、悪心、湿疹及び紅斑については治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.5.5.9.2　小児慢性便秘患者

(1)　国内小児第 III 相試験

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.10　休薬に至った有害事象及び副作用

2.5.5.10.1　成人慢性便秘患者

(1)　国内成人第 III 相試験

全期間における休薬に至った有害事象の発現率は 11.5%（18/156 例）、休薬に至った副作用の発現率は 5.8%（9/156 例）であった。休薬に至った有害事象は、鼻咽頭炎 4.5%（7/156 例）、下痢 3.2%（5/156 例）、腹痛 2.6%（4/156 例）、悪心 1.3%（2/156 例）、胃腸炎、腹部不快感、軟便、消化管運動障害、末梢性浮腫、発熱、裂傷及び背部痛各 0.6%（1/156 例）であり〔表 2.7.4.2-20 参照〕、休薬に至った副作用は下痢及び腹痛各 2.6%（4/156 例）、悪心 1.3%（2/156 例）、腹部不快感、軟便及び消化管運動障害各 0.6%（1/156 例）であった〔表 2.7.4.2-21 参照〕。

検証期及び継続期を通じて、AJG555 投与により発現した休薬に至った有害事象の発現率は 10.9%（17/156 例）28 件であり、鼻咽頭炎 7 例 7 件、下痢 5 例 6 件、腹痛 3 例 4 件、悪心、腹部不快感及び軟便各 1 例各 2 件、胃腸炎、消化管運動障害、末梢性浮腫、裂傷及び背部痛が各 1 例 1 件に認められた。下痢 4 例 5 件、腹痛 3 例 4 件、悪心、腹部不快感及び軟便各 1 例各 2 件並びに消化管運動障害の 1 例 1 件については治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.5.5.10.2　小児慢性便秘患者

(1)　国内小児第 III 相試験

休薬に至った有害事象の発現率は 12.8%（5/39 例）であり、休薬に至った副作用はみられなかった。休薬に至った有害事象はインフルエンザ 5.1%（2/39 例）、胃腸炎、感染性腸炎、熱性痙攣及び蕁麻疹各 2.6%（1/39 例）であった〔表 2.7.4.2-22 参照〕。

2.5.5.11　臨床検査値

2.5.5.11.1　成人慢性便秘患者

(1)　国内成人第 III 相試験

1)　臨床検査値の推移

検証期及び継続期ともに、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、プラセボ群、AJG555 群ともに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も、いずれの項目も、プラセボ群、AJG555 群ともに明らかな変動は認められなかった。尿検査に関しては、検証期では、AJG555 群においてプラセボ群と比べて、悪化方向への変動が明らかに増加している項目は認められなかった。継続期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） 臨床検査値の異常変動

検証期におけるいずれかの投与群で 5%以上（4 例以上）発現した異常変動は、尿蛋白高値（プラセボ群 12/76 例、AJG555 群 9/80 例）、尿潜血高値（プラセボ群 7/76 例、AJG555 群 8/80 例）及び中性脂肪高値（プラセボ群 3/76 例、AJG555 群 5/80 例）であったが、投与群間に大きな違いはなかった〔表 2.7.4.7-12 参照〕。

継続期に 5%以上（8 例以上）発現した異常変動は、尿潜血高値（60/153 例）、尿蛋白高値（55/153 例）、中性脂肪低値（28/153 例）、中性脂肪高値（24/153 例）、CK（CPK）高値（18/153 例）、CRP 高値（18/153 例）、総ビリルビン低値（9/153 例）及び γ-GTP 高値（9/153 例）であった〔表 2.7.4.7-12 参照〕。

3） バイタルサインの推移

検証期では、収縮期血圧、拡張期血圧、体重及び脈拍数において、プラセボ群、AJG555 群ともに臨床的に問題となる変動は認められなかった。継続期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。

2.5.5.11.2 小児慢性便秘患者

（1） 国内小児第 III 相試験

1） 臨床検査値の推移

血液学的検査において、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も、いずれの項目も明らかな変動は認められなかった。尿検査において、尿糖、尿蛋白及び尿潜血のいずれの項目も 1+以上の悪化方向への変動は認められなかった。

2） 臨床検査値の異常変動

発現した異常変動は、尿蛋白高値 28.2%（11/39 例）、総ビリルビン低値 17.9%（7/39 例）、中性脂肪低値 5.1%（2/39 例）、HDL コレステロール低値 2.6%（1/39 例）であった〔表 2.7.4.7-13 参照〕。

3） バイタルサインの推移

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

2.5.5.12 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.12.1 成人慢性便秘患者

（1） 国内成人第 III 相試験

1） 内因性要因

内因性要因については、被験者背景（性別、年齢、BMI、肝機能低下傾向の有無、腎機能低下傾向別）における部分集団別有害事象及び副作用の発現率を検討した〔表 2.7.4.5-1、表 2.7.4.5-2、

表 2.7.4.7-14、表 2.7.4.7-15 参照〕。全期間においては、年齢及び肝機能低下傾向の有無の部分集団の例数が少なく検討できなかったため、性別、BMI 及び腎機能低下傾向別の結果を示した。

性別（男性/女性）では、有害事象の発現率は男性 70.8%（17/24 例）、女性 80.3%（106/132 例）、副作用の発現率は男性 29.2%（7/24 例）、女性 19.7%（26/132 例）であり、層別因子間の発現率に大きな違いはなかった。有害事象では、女性の鼻咽頭炎の発現率が男性に比べやや高かった。その他の有害事象及び副作用では、大きく異なる発現率を示した事象はなかった。

BMI（25.0 kg/m^2 未満/25.0 kg/m^2 以上）では、有害事象の発現率は 25.0 kg/m^2 未満 77.0%（104/135 例）、25.0 kg/m^2 以上 90.0%（18/20 例）、副作用の発現率は 25.0 kg/m^2 未満 21.5%（29/135 例）、25.0 kg/m^2 以上 20.0%（4/20 例）であり、層別因子間の発現率に大きな違いはなかった。有害事象及び副作用では、大きく異なる発現率を示した事象はなかった。

腎機能低下傾向別では、有害事象の発現率は 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満、60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満、90 mL/min/1.73 m^2 以上の順に、33.3%（1/3 例）、74.7%（68/91 例）、86.9%（53/61 例）、副作用の発現率は同様の順に、0.0%（0/3 例）、19.8%（18/91 例）、24.6%（15/61 例）であり、60mL/min/1.73 m^2 以上 90mL/min/1.73 m^2 未満と 90 mL/min/1.73 m^2 以上の層別因子間の発現率に大きな違いはなかった。有害事象及び副作用では、大きく異なる発現率を示した事象はなかった。

2） 外因性要因

外因性要因については、特別に取り上げる要因がなかったため検討しなかった。

2.5.5.12.2 小児慢性便秘患者

（1） 国内小児第 III 相試験

1） 内因性要因

内因性要因については、被験者背景（性別、年齢、肝機能低下傾向の有無、腎機能低下傾向別）における部分集団別有害事象及び副作用の発現率を検討した〔表 2.7.4.5-3、表 2.7.4.7-16 参照〕。その結果、年齢、肝機能低下傾向の有無及び腎機能低下傾向別の部分集団の例数が少なく検討できなかったため、性別の結果を示した。

性別（男性/女性）では、有害事象の発現率は男性 62.5%（10/16 例）、女性 82.6%（19/23 例）、副作用の発現率は男性 6.3%（1/16 例）、女性 8.7%（2/23 例）であり、女性の有害事象の発現率が男性に比べ高かったが、副作用では、層別因子間の発現率に違いはなかった。有害事象及び副作用では、大きく異なる発現率を示した事象はなかった。

2） 外因性要因

外因性要因については、特別に取り上げる要因がなかったため検討しなかった。

2.5.5.13 本剤の安全性プロファイル

（1） 重篤な有害事象及び副作用

国内成人第 III 相試験の検証期及び継続期及び国内小児第 III 相試験において死亡例は認められなかった。また、小児慢性便秘患者を対象とした外国第 II 相試験（99/05）、外国第 III 相試験（2000/01）及び外国第 III 相試験（MOV-99/04）においても死亡例は認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は、国内成人第 III 相試験において感染性大腸炎、乳癌、網膜剥離及び黄斑円孔各 0.6%（1/156 例）が認められたが、治験薬との因果関係は否定できると判定された。国内小児第 III 相試験では認められなかった。小児慢性便秘患者を対象とした外国臨床試験では、外国第 II 相試験（99/05）において、重篤な有害事象として下気道感染（胸部感染）1 例が報告されたが、治験薬との因果関係は unrelated と判定された。外国第 III 相試験（2000/01）では重篤な有害事象が 2 例報告され、1 例目は入院に至る便秘を発現したが翌日には回復した。治験薬との因果関係は not assessable と判定された。2 例目は入院に至る宿便を発現し、治験薬との因果関係は probably related と判定された。翌日、宿便は回復した。外国第 III 相試験（MOV-99/04）では重篤な有害事象が 4 例 6 件報告された。1 例目は中等度の宿便が発現し、腸管洗浄のため入院した。治験薬との因果関係は not related と判定された。2 例目は軽度の宿便が発現し腸管洗浄のため入院し、治験薬との因果関係は unlikely related と判定された。3 例目は発熱及びウイルス性疾患が発現し、治験薬との因果関係は not related と判定した。4 例目は下痢と嘔吐が発現し、治験薬との因果関係は unlikely related と判定した。全例で回復が認められた

以上、本剤投与による死亡例は認められず、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は海外臨床試験で発現した便秘及び宿便の各 1 例であったが、いずれも回復が認められた。

(2) 発現頻度の高い有害事象及び副作用

国内成人第 III 相試験の検証期の有害事象の発現率は、プラセボ群 19.7%（15/76 例）、AJG555 群 20.0%（16/80 例）、副作用の発現率は、プラセボ群 5.3%（4/76 例）、AJG555 群 7.5%（6/80 例）であり、AJG555 群の有害事象及び副作用の発現率はプラセボ群と同様であった〔表 2.7.4.2-1 参照〕。全期間における有害事象の発現率は 78.8%（123/156 例）、副作用の発現率は 21.2%（33/156 例）であった〔表 2.7.4.2-1 参照〕。2%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎 34.6%（54/156 例）、下痢及び背部痛各 5.8%（9/156 例）、頭痛及び湿疹各 5.1%（8/156 例）、腹痛及び悪心各 4.5%（7/156 例）、気管支炎、胃腸炎、咽頭炎及び挫傷各 3.8%（6/156 例）、膀胱炎及び腹部膨満各 3.2%（5/156 例）、口腔ヘルペス、不眠症、下腹部痛、齲歯、胃食道逆流性疾患、発熱及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 2.6%（4/156 例）の 20 事象であり〔表 2.7.4.2-5 参照〕、2%以上発現した副作用は、腹痛 4.5%（7/156 例）、下痢 3.8%（6/156 例）、悪心 3.2%（5/156 例）、腹部膨満 2.6%（4/156 例）の 4 事象であった〔表 2.7.4.2-6 参照〕。全期間の集計には検証期のプラセボ群及び休薬期に発現した事象を含んでおり、これらを除外すると、AJG555 投与による主な有害事象は鼻咽頭炎であり、主な副作用は腹痛、下痢等の胃腸障害であった。重度の有害事象は、感染性大腸炎 0.6%（1/156 例）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された〔表 2.7.4.7-3、表 2.7.4.7-4 参照〕。

国内小児第 III 相試験の有害事象の発現率は 74.4%（29/39 例）、副作用の発現率は 7.7%（3/39 例）であった〔表 2.7.4.2-2 参照〕。2 例以上発現した有害事象は、上気道の炎症 25.6%（10/39 例）、インフルエンザ及び蕁麻疹各 10.3%（4/39 例）、胃腸炎及び鼻咽頭炎各 7.7%（3/39 例）、結膜炎及び湿疹各 5.1%（2/39 例）の 7 事象であった。副作用は、食欲減退、腹痛及び下痢各 2.6%（1/39 例）の 3 事象であり、2 例以上発現した副作用はみられなかった〔表 2.7.4.2-7 参照〕。程度別では重度の有害事象及び副作用はみられなかった〔表 2.7.4.7-9 参照〕。小児慢性便秘患者を対象とした外国臨床試験において本剤投与により発現率の高かった有害事象は、外国第 II 相試験（99/05）

のパートAでは嘔吐19%（12/63例）、腹痛及び頭痛各14%（9/63例）〔表2.7.4.2-8参照〕、パートBでは腹痛25%（7/28例）、鼻咽頭炎18%（5/28例）、嘔吐及び頭痛各14%（4/28例）〔表2.7.4.2-9参照〕、外国第III相試験（2000/01）のクロスオーバー期間では腹痛22%（11/49例）、下痢14%（7/49例）〔表2.7.4.2-10参照〕、追跡調査期間では腹痛36%（16/45例）、下痢18%（8/45例）、発熱16%（7/45例）〔表2.7.4.2-11参照〕、外国第III相試験（MOV-99/04）では発熱33.3%（26/78例）、嘔吐21.8%（17/78例）、鼻漏20.5%（16/78例）、上気道感染19.2%（15/78例）、鼻咽頭炎17.9%（14/78例）及び下痢12.8%（10/78例）〔表2.7.4.2-12参照〕であり、全体的に小児慢性便秘患者の外国臨床試験においても、腹痛、下痢、嘔吐などの胃腸障害の発現率が高かった。

以上、本剤投与により比較的発現頻度の高い副作用は、成人慢性便秘患者及び小児慢性便秘患者ともに、腹痛、下痢などの胃腸障害であったが、外国臨床試験を含め、重篤な有害事象の発現頻度は低く、忍容性の高い薬剤と考えられた。

(3) 長期投与時の安全性

国内成人第III相試験の全期間における検証期の1日目から90日ごとに区分したいずれかの期間において5%以上に初回発現した有害事象は、鼻咽頭炎の1事象であり、その発現率は1～90日目、91～180日目、181～270日目、271～360日目、361日目～の順で、14.7%（23/156例）、8.3%（13/156例）、9.0%（14/156例）、1.3%（2/156例）、1.3%（2/156例）であった〔表2.7.4.7-7参照〕。いずれかの期間において5%以上に初回発現した副作用は認められなかった〔表2.7.4.7-8参照〕。

国内小児第III相試験における治験薬の服薬開始日を1日目とし、投与期間1～7日、8～14日、15～28日、29～56日、57日以降に区分したいずれかの期間において3例以上に初回の有害事象が発現した有害事象は、上気道の炎症の1事象であり、その発現率は1～7日、8～14日、15～28日、29～56日、57日以降の順で、2.6%（1/39例）、7.7%（3/39例）、7.7%（3/39例）、5.1%（2/39例）、2.6%（1/39例）であり、時期による発現率に大きな違いはなかった〔表2.7.4.7-10参照〕。いずれかの期間において5%以上（2例以上）に初回の副作用が発現した有害事象はみられなかった〔表2.7.4.7-11参照〕。

以上、本剤の投与期間が長くなるに伴い新たな有害事象及び副作用が発現する傾向は認められなかった。これらのことから、本剤の長期投与によりリスクが増加する可能性は低いものと考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

(1) 外国で標準治療とされている新規慢性便秘症治療薬である

AJG555 はマクロゴール 4000 及び電解質を配合した製剤であり、主にマクロゴール 4000 の物理化学的性質により、その分子量から推定されるよりも高い浸透圧効果を有し、消化管内に水分を保持することで、用量依存的に便の排出を促進する新規慢性便秘症治療薬である。外国では長期にわたる使用経験があり、慢性便秘症治療薬の中で高い有効性と安全性が立証され最もエビデンスが充実している薬剤の一つであり、小児から高齢者まで使用できる標準治療薬とされている。本邦においても、AJG555 は小児慢性便秘症の標準治療薬になりうる。また、成人の慢性便秘症に対しては新たな選択肢を提供できる。

(2) 慢性便秘症に対して高い有効性を示す

日本人成人慢性便秘患者を対象とした国内成人第 III 相試験の検証期において、AJG555 はプラセボと比較して主要評価項目である検証期第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を有意に増加させ、優越性が検証された。また、完全自発排便回数の観察期間からの変化量、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及び便硬度などの副次評価項目についても、AJG555 はプラセボと比較して改善させた。小児慢性便秘患者を対象とした国内小児第 III 相試験においても投与期間第 2 週における自発排便回数は、観察期間第 2 週と比較して有意な増加が認められ、本剤の小児慢性便秘症に対する有効性が示された。

(3) 長期投与においても安定した慢性便秘症の改善効果が認められ、忍容性は良好である

国内成人第 III 相試験の評価において、AJG555 を 1 日 1 回 2 包投与から開始し、被験者の状態により投与量の増量及び減量を 2 包/回/日単位で行った結果（投与量の上限は 1 日 6 包）、投与開始後から安定した便秘症状の改善効果を示し、効果の減弱はみられなかった。また、全期間において重篤な有害事象は 3 例 4 件、重度の有害事象は 1 例 1 件認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。82%の患者が継続期 52 週の投与を完了した。AJG555 投与による主な有害事象は鼻咽頭炎で、主な副作用は腹痛、下痢等の胃腸障害であったが重度ではなく、AJG555 の忍容性に問題はないもの考えられた。

国内小児第 III 相試験において AJG555 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、12 週まで良好に持続することが確認された。AJG555 の 12 週間投与における忍容性に問題はないものと考えられた。また、本剤を 12 週間以上長期投与した海外の報告[31) 32) 33)]での投与期間は 3 ヵ月～2 年以上であるが、投与期間を通じて平均投与量は減少するが、効果の減弱は認められず、重大な有害事象は認められなかった。AJG555 の安全性プロファイルとリスクベネフィットプロファイルを考慮すると、本剤の 12 週以上の長期投与においても安全かつ有益に使用できると考えられた。

2.5.6.2　リスク

（1）　効果の延長と考えられる腹痛、下痢等の胃腸障害が発現することがある

国内臨床試験において AJG555 投与で認められた主な副作用は、効果の延長によると考えられる腹痛と下痢であった。国内成人第 III 床試験においては、全期間において、2%以上発現した副作用は、腹痛 4.5%（7/156 例）、下痢 3.8%（6/156 例）、悪心 3.2%（5/156 例）、腹部膨満 2.6%（4/156 例）の 4 事象であった。全期間の集計には検証期のプラセボ群及び休薬期に発現した事象を含んでおり、これらを除外すると、AJG555 投与による副作用は腹痛、下痢等の胃腸障害であった。国内小児第 III 床試験においては、副作用は、食欲減退、腹痛及び下痢各 2.6%（1/39 例）の 3 事象であり、2 例以上発現した副作用はみられなかった。

以上から、効果の延長と考えられる腹痛、下痢等の胃腸障害が発現することがあるが、頻度は少ないものと考えられた。

2.5.7　参考文献

1）　Schiller LR, Emmett M, Santa Ana CA, Fordtran JS. Osmotic effects of polyethylene glycol. Gastroenterology. 1988; 94: 933-41.

2）　Hammer HF, Santa Ana CA, Schiller LR, Fordtran JS. Studies of osmotic diarrhea induced in normal subjects by ingestion of polyethylene glycol and lactulose. J Clin Invest. 1989; 84: 1056-62.

3）　富田寿彦, 田村彰朗, 三輪洋人. 2.慢性便秘の病態と種類 慢性便秘の疾患定義と分類、各分類における病態. 中島淳 編. 臨床医のための慢性便秘マネジメントの必須知識. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2015. p.36-45.

4）　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. 東京: 診断と治療社; 2013. p.14-6.

5）　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. 東京: 診断と治療社; 2013. p.22-5.

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

7）　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. 東京: 診断と治療社; 2013. p.17-21.

8）　三浦総一郎, 高本俊介. 便秘の病因、病態. 日比紀文, 吉岡政洋 編. 便秘の薬物療法. 東京: 協和企画; 2007. p.3-8.

9）　大草敏史. 慢性便秘とは. Medicina. 2016; 53(9): 1316-8.

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

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

12） 木下芳一, 川島耕作, 石原俊治. 4.慢性便秘の治療 治療の総論. 中島淳 編. 臨床医のための慢性便秘マネジメントの必須知識. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2015. p.108-20.

13） 上野文昭, 船越亮寛. 便秘の治療. 日比紀文, 吉岡政洋 編. 便秘の薬物療法. 東京: 協和企画; 2007. p.9-15.

14） 木下芳一, 泉大輔, 三代剛. 便秘治療薬の使い方と使い分け. Medicina. 2016; 53(9): 1364-8.

15） Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Ueno R. Efficacy and safety of oral lubiprostone in constipated patients with or without irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled and dose-finding study. Neurogastroenterol Motil. 2011; 23: 544‐e205.

16） Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Takano M, Ueno R. Lubiprostone Increases Spontaneous Bowel Movement Frequency and Quality of Life in Patients With Chronic Idiopathic Constipation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13: 294-301.

17） 厚生労働省医薬・生活衛生局. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について. 医薬品・医療機器等安全性情報. 2015 年 12 月; 328: 3-6.

18） 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. 東京: 診断と治療社; 2013. p.46-63.

19） Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 7. Art. No.: CD007570.

20） Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, Thomas AG. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review). Evid.-Based Child Health. 2013; 8:1: 57–109

21） Lindberg G, Hamid SS, Malfertheiner P, Thomsen OO, Fernandez LB, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guideline Constipation-A Global Perspective. J Clin Gastroenterol. 2011; 45: 483-7

22） National Institute for Health and Care Excellence. Constipation in children and young people: diagnosis and management. Clinical Guideline 99. 2010.

23） Clinical Practice Guideline. Evaluation and Treatment of Constipation in Infants and Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 43: e1-e13

24） Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations From ESPGHAN and NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58: 258-74.

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

26） Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, Ossola M, Riboldazzi G, Calandrella D, et al. Macrogol for the Treatment of Constipation in Parkinson's Disease. A Randomized Placebo-Controlled Study. Mov Disord. 2007; 22: 1239-44.

27） Wirz S, Klaschik E. Management of constipation in palliative care patients undergoing opioid therapy: Is polyethylene glycol an option? American Journal of Hospice and Palliative Medicine. 2005; 22: 375-81.

28） Swartz ML. NuLYTElY (PEG3350, Sodium Chloride, Sodium Bicarbonate and Potassium Chloride for Oral Solution. Gastroenterol Nurs. 1992; 14: 200-3.

29） Pelham RW, Nix LC, Chavira RE, Cleveland MVB, Stetson P. Clinical trial: single- and multiple-dose pharmacokinetics of polyethylene glycol (PEG-3350) in healthy young and elderly subjects. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 256–65.

30） Sosnik A. Reversal of multidrug resistance by the inhibition of ATP-binding cassette pumps employing "Generally Recognized As Safe" (GRAS) nanopharmaceuticals: A review. Adv. Drug Deliv. Rev. 2013; 65: 1828-51.

31） Adler RM. Effective treatment of constipation and encopresis with MOVICOL® (macrogol 3350 with electrolytes) in children and adolescents. Poster from ESPUN (European Society for Paediatric Nurses) meeting 2008.

32） Adler RM, Friberg LG, Gothberg G. Treating children with constipation and encopresis with concomitant defferent diagnosis using polyethylene glycol (PEG) 3350 with electrolytes (MOVICOL®). J Paed Urology. 2008; 4, (Suppl 1), S93.

33） Infante Pina D, Segarra Canton O, Vilalta Casas R, Carnicer de la Pardina J, Lopez Linan MJ, Molera Busoms C. Efficacy, tolerance and safety of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes for the treatment of functional constipation in children. An Pediatr (Barc) 2014; 80(5): 278-84.