目　次

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

略号一覧

略号	内容
AJG555	開発コード
EP	欧州薬局方
Norgine 社	Norgine B.V.
PEG	ポリエチレングリコール

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

(1)　製剤開発過程

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。MOVICOL®は、PEG3350（Macrogol 3350 とも定義される）に加えて、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おり、主に PEG3350 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)]。成人、青少年及び高齢者の慢性便秘症に対する用量は、MOVICOL®（13.7 g 包）を 1 日最大 3 包（分割投与）、また、2～11 歳の小児には MOVICOL® Paediatric Plain（6.9 g 包）が提供されており、1 日最大 4 包を投与可能である。

MOVICOL® Paediatric Plain 及び AJG555 申請製剤の組成を表 2.7.1.1-1 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。

表 2.7.1.1-1　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。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4　付録

該当なし

目　次

2.7.2　臨床薬理試験 3
2.7.2.1　背景及び概観 3
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 3
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.2.4　特別な試験 5
2.7.2.5　付録 5

略号一覧

略号	内容
AJG555	開発コード
Norgine 社	Norgine B.V.
PEG	ポリエチレングリコール

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

(1) 臨床試験

MOVICOL のヒトにおける PEG3350 の糞便中回収量及び回収率並びに尿中排泄量を検討した外国第 I 相試験（91020-1）の概要を表 2.7.2.1-1 に示した。糞便中の PEG3350 濃度を Hyden 法、尿中の PEG3350 濃度を BRADY 法により測定した。

表 2.7.2.1-1 PEG3350 の糞便中回収量及び回収率並びに尿中排泄量を検討した外国臨床試験

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

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 臨床試験

(1) 外国第 I 相試験（91020-1）

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。

1) PEG3350 の糞便中排泄量及び回収率

PEG3350 の糞便中排泄量及び回収率を表 2.7.2.2-1 に示した。

PEG3350 の糞便中回収率は 78～105％であった。31.25 期間及び 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。一方、125 期間と 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。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ように思われた。MOVICOL を 2 包投与中における PEG3350 の糞便中排泄量は、3 包投与した 4 期間と比較して有意に少なかった（$p < 0.05$）。

表 2.7.2.2-1　PEG3350 の糞便中排泄量及び回収率

	31.25 期間 （1 包/31.25 mL×3）	62.5 期間 （1 包/62.5 mL×3）	125 期間 （1 包/125 mL×3）	187.5 期間 （1.5 包/187.5 mL×2）	2 包投与期間 （1 包/100 mL×2）
PEG3350 摂取量（g）	39.37	39.37	39.37	39.37	26.25
PEG3350 排泄量（g）[a)]	37.5±7.85	41.5±8.01	32.4±4.63	31.9±5.06	20.42±4.58
PEG3350 回収率（%）	95%	105%	82%	81%	78%

a）平均値±標準偏差

31.25 期間：MOVICOL 1 包を水 31.25 mL に溶解した投与液を 1 日 3 回食前に投与、62.5 期間：MOVICOL 1 包を水 62.5 mL に溶解した投与液を 1 日 3 回食前に投与、125 期間：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、187.5 期間：MOVICOL 1.5 包を水 187.5 mL に溶解した投与液を朝夕に投与、2 包投与期間：MOVICOL 1 包を水 100 mL（グラス一杯に相当）に溶解した投与液を朝夕に投与

Source：CSR-91020-1 (5.3.3.1-1) TableV,TableVa

2）　PEG3350 の尿中排泄量

PEG3350 の尿中排泄量を表 2.7.2.2-2 に示した。

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。

平均値をみると、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　PEG3350 の尿中排泄量

項目	31.25 期間 （1 包/31.25 mL×3）	62.5 期間 （1 包/62.5 mL×3）	125 期間 （1 包/125 mL×3）	187.5 期間 （1.5 包/187.5 mL×2）
尿量（mL/24hr）	1064	1322	1218	1416
PEG3350 濃度（g/L）	0.096	0.098	0.081	0.070
PEG3350 排泄量（g/24hr）	0.096	0.127	0.099	0.099

平均値

31.25 期間：MOVICOL 1 包を水 31.25 mL に溶解した投与液を 1 日 3 回食前に投与、62.5 期間：MOVICOL 1 包を水 62.5 mL に溶解した投与液を 1 日 3 回食前に投与、125 期間：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、187.5 期間：MOVICOL 1.5 包を水 187.5 mL に溶解した投与液を朝夕に投与

Source：CSR-91020-1 (5.3.3.1-1) TableXV

3）　便重量、排便回数及び便の硬さ

便重量及び排便回数を表 2.7.2.2-3 に示した。

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。PEG3350 投与時に乾燥物の糞便中排泄が増加することは、PEG3350 の糞便中への排泄量によりほぼ説明可能である（187.5 期間を除く）。

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（$p < 0.05$）。さらに、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（$p < 0.05$）。

1 日 3 包を投与した場合、6 日間に 1 回以上の液状便を認めた被験者は、31.25 期間及び 62.5 期間では 9 例中 6 例、125 期間では 9 例中 5 例、187.5 期間では 9 例中 7 例であり、31.25 期間、62.5

期間、125 期間、187.5 期間では、それぞれ 0～75%、0～57%、0～91%、0～75%が液状便であった。1 日 2 包投与した場合、6 日間に 1 回以上の液状便を認めた被験者は 9 例中 4 例であり、0～33%が液状便であった。

表 2.7.2.2-3　便重量及び排便回数

	コントロール期間	31.25 期間（1 包/31.25 mL ×3）	62.5 期間（1 包/62.5 mL ×3）	125 期間（1 包/125 mL ×3）	187.5 期間（1.5 包/187.5 mL ×2）	2 包投与期間（1 包/100 mL ×2）
便重量（g/日）	136±53	288±56	299±62	317±65	318±64	225±53
排便回数（回/日）	1.0±0.1	1.7±0.5	2.0±0.6	1.9±0.6	1.7±0.5	1.3±0.3
水分量（g/日）	101±45	220±39	230±51	244±54	236±48	172±42

平均値±標準偏差
コントロール期間 : MOVICOL 0 包投与、31.25 期間 : MOVICOL 1 包を水 31.25 mL に溶解した投与液を 1 日 3 回食前に投与、62.5 期間：MOVICOL 1 包を水 62.5 mL に溶解した投与液を 1 日 3 回食前に投与、125 期間：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、187.5 期間 : MOVICOL 1.5 包を水 187.5 mL に溶解した投与液を朝夕に投与、2 包投与期間 : MOVICOL 1 包を水 100 mL（グラス一杯に相当）に溶解した投与液を朝夕に投与
Source：CSR-91020-1 (5.3.3.1-1) TableI,TableIa

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.2.4　特別な試験

該当資料なし

2.7.2.5　付録

該当資料なし

目　次

2.7.3　臨床的有効性 3
2.7.3.1　背景及び概観 3
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 13
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 53
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 68
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 71
2.7.3.6　付録 73

略号一覧

略号	内容
AJG555	開発コード
ANOVA	分散分析
ANCOVA	共分散分析
BMI	Body mass index
CI	信頼区間
FAS	最大の解析対象集団
IBS	過敏性腸症候群
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LS	最小二乗 Least Squares
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

国内では本剤の成人及び小児の慢性便秘患者に対する適用を目的に、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）を実施した。

2.7.3.1.1 成人慢性便秘患者

(1) 臨床試験データパッケージ

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）。なお、国内成人第 III 相試験は、本剤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。

国内成人第 III 相試験及び外国第 II 相試験（91020/2）の試験方法の詳細は、それぞれ、〔2.7.6.2〕、〔2.7.6.3〕に示した。

表 2.7.3.1-1 成人慢性便秘患者に対する有効性評価に用いた臨床試験

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。投与のタイミングは、投与量に応じて 1 日 1 回又は 1 日 2 回とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与〔表 2.7.3.1-2 参照〕。 「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 （AJG555 80 例、プラセボ群 76 例） 継続期 153 例	〔5.3.5.1-6〕 評価資料
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 パート A 第 I 期 36 例 （MOVICOL 17 例、プラセボ 19 例） 第 II 期 32 例 （MOVICOL 17 例、プラセボ 15 例） パート B 24 例	〔5.3.5.1-2〕 参考資料

表 2.7.3.1-2 国内第 III 相試験（AJG555/CT1）における AJG555 服用量

投与量及びタイミング		
2 包	**4 包**	**6 包**
2 包×1 回/日	2 包×2 回/日 朝・夕	（2 包×1 回、4 包×1 回）/日 朝・夕

(2) 国内成人第 III 相試験の目的及び試験方法

1) 目的

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。

2) 治験の形式

本剤は海外において慢性便秘症の標準的な治療薬として有効性及び安全性が確立されている。国内成人第 III 相試験においては、日本人における有効性を検証し、安全性を検討するためプラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験を実施した。また、より長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、二重盲検試験に引き続き非盲検継続投与試験を実施した。

3) 対象患者

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。

4) 目標被験者数

海外では成人における慢性特発性便秘患者を対象として、プラセボ（ショ糖）を対照薬とした臨床試験〔外国第 II 相試験（91020/2）〕が実施されており、14 日間投与したときの第 2 週目の週当たりの排便回数は、プラセボ群（n=19）、MOVICOL 群（n=17）でそれぞれ 4.16±3.24 回（平均値±標準偏差、以下同様）、9.75±4.63 回であり、2 群間の平均値の差は 5.59 回、両側 95%信頼区間は 2.9064～8.2736 回であった。外国第 II 相試験（91020/2）では、ベースラインの値は観測せず、治験薬投与後のプラセボ群と MOVICOL 群の排便回数を比較した。一方、国内成人第 III 相試験における主要評価項目は自発排便回数のベースライン値からの変化量としているため、外国第 II 相試験（91020/2）のデータを使用することができなかった。そこで、適格性判定時のベースライン値は、すべての被験者で同一であるとの仮定の下、試験間の評価法の違いによるリスクを考慮し、被験者数算出に使用する排便回数の平均値と標準偏差を保守的に設定した。なお、被験者数の算出においては、上坂（2003）の方法[4)]を参考とした。

プラセボ群と AJG555 群について、それぞれ片側 90%信頼区間の上限値及び下限値を国内成人第 III 相試験における週当たりの自発排便回数の母平均値及び母標準偏差とした。すなわち、プラセボ群と AJG555 群の母平均値をそれぞれ、5.15 及び 8.25（平均値の差：3.10）、プラセボ群と AJG555 群の母標準偏差をそれぞれ、4.17 及び 6.07 と設定した。有意水準両側 5%、検出力 90%、割付比を 1：1 の条件下、不等分散における t-検定にて計算すると、主要評価項目を評価できる例

数として各群 61 例が必要となる。また、中止例を 10%程度と仮定し、無作為化割付被験者数として合計 140 例を設定した。

5） 投与量・投与方法

AJG555 の主な成分である PEG3350 は経口投与した場合にほとんど吸収されず、便中の水分を物理的に増加させることにより便秘を改善する。そのため、代謝等の人種差による影響を受けにくい薬剤である。また、慢性便秘症の疾患概念及び治療法は海外と国内でほぼ同様である。さらに海外では MOVICOL は年齢層別に開始用量が設定され、患者の便秘の状態に応じて適宜増減可能な薬剤である。

以上のことから、海外で実施された臨床試験の用法・用量及び海外で販売されている MOVICOL の用法・用量を参考にして投与量及び投与方法を設定した。

なお、一般に、慢性便秘患者に使用される下剤は間欠的に数ヵ月以上にわたり使用されることが想定される。そのため、国内成人第 III 相試験の継続期では、検証期の用量調整の基準に加えて、症状が改善した場合、有害事象が発現した場合の減量・休止、再開基準の目安を設定した。投与量、投与方法及び投与量調整基準（目安）を以下に示した。

「投与量、投与方法」

2 週間の観察期間終了後、本登録日から治験薬（AJG555 又はプラセボ）の投与を開始し、2 週間投与する（検証期）。その後 2 週間休薬した後、AJG555 を 52 週間投与する（継続期）。

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する。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 包とする。投与のタイミングは、以下のとおり投与量に応じて 1 日 1 回又は 1 日 2 回とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与する。

「投与量調整基準（目安）」

≪検証期及び継続期≫

- Bristol 便形状スケールが 1、2 の場合又は 1 日排便がない場合は便形状スケールが 3、4 になるまで 1 日おきに増量する。
- Bristol 便形状スケールが 3、4、5 の場合、投与量は変更しない。
- Bristol 便形状スケールが 6、7 の場合、2 包減量するか投与を休止する。投与休止後、1 日排便がない場合又は排便があっても Bristol 便形状スケールが 1、2 の場合は開始時と同様に 1 日 1 回 2 包から再開し、Bristol 便形状スケールが 3 以上の場合は投与の休止を継続する。

≪継続期≫

- 来院時の直前 2 週間の完全自発排便回数が 6 回以上の場合、2 包減量するか投与を休止する。投与休止後、1 週間の自発排便回数が 3 回未満となった場合は休止前の投与量で投与を再開する。

なお、継続期において有害事象が発現した場合、減量又は投与の休止を可とし、投与を再開する場合は休薬前の最終投与量以下で投与を開始する。

6） 投与期間

海外の患者用添付文書では、成人の場合、通常、2 週間の投与期間であり、便秘の原因疾患等に応じ継続投与が可能となっている。海外臨床試験では、投与開始 2 週後の有効性がそれ以降も減弱することなく持続すること、忍容性も良好であることが明らかとなっている。

以上から、検証期は 2 週間とし、さらに長期投与した場合の有効性及び安全性を確認するため継続期は「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（ICH ガイドライン E1）を参考に、52 週間を設定した。

国内成人第 III 相試験の主要評価項目が排便回数の変化であることから、薬効をより明確に示すため、また、選択基準に合致することを確認するために、治験薬投与開始直前の排便回数を詳細に調査する目的で 2 週間の観察期間を設定した。また、検証期のデータを固定するまで盲検性を維持するため、休薬期間を 2 週間設けた。

7） 治療群への被験者の割付（無作為化）の方法

被験者の適格性確認後、適格症例について置換ブロック法で作成された割付表に従って投与群を割付けた。

8） 有効性評価項目の定義と評価基準

有効性の評価項目に係わる語句の定義及び評価基準は以下のとおりとした。

- 自発排便：下剤/浣腸又は摘便なしに発現する排便（救済薬使用後 24 時間以内の排便は自発排便としない）
- 完全自発排便：残便感のない自発排便
- レスポンダー：1 週間当たりの自発排便回数又は完全自発排便回数が、観察期間第 2 週より 1 回以上改善し、かつ 3 回以上である被験者
- 救済薬：仮登録から最終の観察・検査まで、連続して 72 時間以上排便が認められない場合に限りビサコジル坐剤 10 mg を救済薬として使用することを可とした。ただし、治験薬投与開始日前日及び治験薬投与開始 2 日間の救済薬の使用は禁止した。
- Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（7 段階評価）：被験者が排便ごとに評価を実施し、電子患者日誌に入力した。
  - 1: 硬くてコロコロの兎糞状の（排便困難な）便
  - 2: ソーセージ状であるがでこぼこした（塊状の）便
  - 3: 表面にひび割れのあるソーセージ状の便
  - 4: 表面がなめらかで柔らかいソーセージ状、又は蛇のようなとぐろを巻く便
  - 5: はっきりとした断端のある柔らかい半分固形の（容易に排便できる）便
  - 6: 端がほぐれて、ふにゃふにゃの不定形の小片便、泥状の便
  - 7: 水様で、固形物を含まない液体状の便
- 完全排便感：被験者が排便ごとに以下の 2 段階で評価した。
  - 0: 残便感なし
  - 1: 残便感あり

9） 主要評価項目及び解析方法

ROME III において機能性便秘の基準に週当たりの排便回数が規定されているため、有効性の評価項目として週当たりの排便回数を選択し、救済薬の使用による排便は有効性の評価に入れるのは妥当ではないと考えられることから、自発排便回数を設定した。また、検証期第 1 週は治験薬の用量を患者の症状に合わせて調整するため、主要評価項目として検証期第 2 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を設定した。

・ 検証期第 2 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量

解析は「自発排便回数の変化量」に正規分布を仮定し、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（ANCOVA）を適用した。解析結果として共分散分析で調整された「自発排便回数の変化量の差」の推定値、標準誤差、95%信頼区間、p 値を算出した。

2.7.3.1.2　小児慢性便秘患者

(1)　臨床試験データパッケージ

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）。

国内小児第 III 相試験及び外国第 III 相試験(2000/01)の試験方法の詳細は、それぞれ、〔2.7.6.7〕、〔2.7.6.6〕に示した。

表 2.7.3.1-3　小児慢性便秘患者に対する有効性評価に用いた臨床試験

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/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。投与のタイミングは、投与量に応じて 1 日 1 回又は 1 日 2 回の投与とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与〔表 2.7.3.1-4 参照〕。 ＜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。投与のタイミングは、1 日 1 回又は 1 日 2 回とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与〔表 2.7.3.1-5 参照〕。 「投与期間」12 週間	日本 39 例	〔5.3.5.2-1〕 評価資料
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〔表 2.7.3.1-6 参照〕。 「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

表 2.7.3.1-4　国内第 III 相試験（AJG555/CT2）における AJG555 服用量
＜2～11 歳（同意取得時）の場合＞

投与量及びタイミング			
1 包	**2 包**	**3 包**	**4 包**
1 包×1 回/日	2 包×1 回/日	（1 包×1 回、2 包×1 回）/日 朝・夕	2 包×2 回/日 朝・夕

表 2.7.3.1-5　国内第 III 相試験（AJG555/CT2）における AJG555 服用量
＜12～14 歳（同意取得時）の場合＞

投与量及びタイミング		
2 包	**4 包**	**6 包**
2 包×1 回/日	2 包×2 回/日 朝・夕	（2 包×1 回、4 包×1 回）/日 朝・夕

表 2.7.3.1-6　外国第 III 相試験（2000/01）における MOVICOL 服用量

	MOVICOL 服用量 [a)]			
年齢	1～2 日目	3～4 日目	5～6 日目	7～8 日目
生後 24 ヵ月～6 歳	1 包×1 回/日	2 包×1 回/日	3 包/日 （朝 2 包, 夕 1 包）	2 包×2 回/日
7～11 歳	2 包×1 回/日	2 包×2 回/日	5 包/日 （朝 2 包, 夕 3 包）	3 包×2 回/日

a) 下痢の場合には 2 包減量するか、投与を 1 日休止、軟便の場合には 1 包減量

(2)　国内小児第 III 相試験の目的及び試験方法

1)　試験の目的

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。

2)　治験の形式

本剤を評価するにあたり、実薬対照として適切な既存薬がないことに加えて、予後への影響など疾患の特性より小児対象試験においてプラセボを用いることは倫理的に好ましくないことから、小児における治験実施可能性を考慮し、ベースライン対照非盲検多施設共同試験により安全性及び有効性を検討することとした。

3)　対象患者

対象患者は、Rome III の小児の機能性便秘の診断基準 [5)]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。

4)　目標被験者数

小児慢性便秘患者を対象とした国内小児第 III 相試験は、本剤投与後の自発排便回数の増加が成人慢性便秘患者を対象とした国内成人第 III 相試験における自発排便回数の増加と同様であるかどうかを検討することを意図しており、統計学的に有効性を示す基準は設定しなかった。一方、本試験は小児を対象としており、複数回の採血を伴うことなどの点で同意取得が困難と予想されることから、実施可能な例数として 30 例を設定した。なお、海外で実施された小児を対象とした 12 週間のオープン試験〔外国第 III 相試験（MOV-99/04）〕では、完全自発排便回数における 12 週評価時のベースラインからの変化量は、2～6 歳（n=44）及び 7～11 歳（n=20）で、それぞれ 5.9±3.8 回（平均値±標準偏差、以下同様）、5.5±2.6 回であった。本試験では年齢層を設定しないため、各層をプールすると標準偏差は 3.5 となり、n=30 での標準誤差は 0.65、両側 95%信頼区間において点推定値から±1.3 で推定できる。本試験の主要評価項目は自発排便回数であり、外国第 III 相試験（MOV-99/04）の完全自発排便回数とは異なるため、直接本試験の推定精度を評価する

ことは困難だが、一定の精度は保持できると考えた。さらに、医薬品第 II 相試験終了後相談（#P3731）での助言を踏まえ、12～14 歳の患者 5 例を追加し目標例数を 35 例に設定した。

5） 投与量・投与方法

AJG555 の主な成分である PEG3350 は経口投与した場合にほとんど吸収されず、便中の水分を物理的に増加させることにより便秘を改善する。そのため、代謝等の人種差による影響を受けにくい薬剤である。また、慢性便秘症の疾患概念及び治療法は海外と国内でほぼ同様である。さらに海外では MOVICOL は年齢層別に開始用量が設定され、患者の便秘の状態に応じて適宜増減可能な薬剤である。

以上のことから、海外で実施された MOVICOL の臨床試験の用法・用量及び海外で販売されている MOVICOL の用法・用量を参考にして投与量及び投与方法を設定した。投与量、投与方法及び投与量調整基準（目安）を以下に示した。

＜2～11 歳（同意取得時）の場合＞

「投与量、投与方法」

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する。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 包とする。投与のタイミングは、以下のとおり投与量に応じて 1 日 1 回又は 1 日 2 回の投与とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与する。

投与量及びタイミング			
1 包	**2 包**	**3 包**	**4 包**
1 包×1 回/日	2 包×1 回/日	（1 包×1 回、2 包×1 回）/日 朝・夕	2 包×2 回/日 朝・夕

「投与量調整基準（目安）」

- Bristol 便形状スケールが 1、2 の場合又は 1 日排便がない場合は、Bristol 便形状スケールが 3、4 になるまで 1 日おきに増量する。
- Bristol 便形状スケールが 3、4 の場合、投与量は変更しない。ただし、排便時痛・肛門出血がある場合は Bristol 便形状スケールが 3 の場合でも増量を可とする。
- Bristol 便形状スケールが 5 の場合、1 包減量する。
- Bristol 便形状スケールが 6、7 の場合、2 包減量するか投与を休止する。
- 投与休止後、1 日排便がない場合又は排便があっても Bristol 便形状スケールが 1、2 の場合、開始時と同様に年齢により 1 日 1 回 1 包又は 2 包から投与を再開し、Bristol 便形状スケールが 3 以上の場合は投与の休止を継続する。

＜12～14 歳（同意取得時）の場合＞

「投与量、投与方法」

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する。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 包とする。投与のタイミングは、以下のとおり投与量に応じて 1 日 1 回又は 1 日 2 回とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与する。

投与量及びタイミング		
2 包	**4 包**	**6 包**
2 包×1 回/日	2 包×2 回/日 朝・夕	（2 包×1 回、4 包×1 回）/日 朝・夕

「投与量調整基準（目安）」

- Bristol 便形状スケールが 1、2 の場合又は 1 日排便がない場合は便形状スケールが 3、4 になるまで 1 日おきに増量する。
- Bristol 便形状スケールが 3、4、5 の場合、投与量は変更しない。
- Bristol 便形状スケールが 6、7 の場合、2 包減量するか投与を休止する。投与休止後、1 日排便がない場合又は排便があっても Bristol 便形状スケールが 1、2 の場合は開始時と同様に 1 日 1 回 2 包から再開し、Bristol 便形状スケールが 3 以上の場合は投与の休止を継続する。

6） 投与期間

小児においては慢性便秘症の再発を防ぐため少なくとも数ヵ月継続投与することが必要であるとされている [6]。海外で実施された 2 歳から 6 歳及び 7 歳から 11 歳の小児を対象とした 12 週間のオープン試験〔外国第 III 相試験（MOV-99/04）〕では、治験薬投与開始 2 週間の有効性がそれ以降も減弱することなく維持され、忍容性も良好であることが示されている。本試験では海外臨床試験の投与期間及び小児における治験実施可能性も考慮し、投与期間を 12 週間に設定した。

なお、本試験の主要評価項目が排便回数の変化であることから、薬効をより明確に示すため、また、選択基準に合致することを確認するために、治験薬投与開始直前の排便回数を詳細に調査する目的で 2 週間の観察期間を設定した。

7） 有効性評価項目の定義と評価基準

有効性の評価項目に係わる語句の定義及び評価基準は以下のとおりとした。

- 自発排便：下剤/浣腸又は摘便なしに発現する排便（救済薬使用後 24 時間以内の排便は自発排便としない）。
- 完全自発排便：残便感のない自発排便
- レスポンダー：1 週間当たりの自発排便回数又は完全自発排便回数が、観察期間第 2 週より 1 回以上改善し、かつ 3 回以上である被験者
- 救済薬：仮登録から最終の観察・検査まで、連続して 72 時間以上排便が認められない場合に限り、以下に示す便秘治療薬のいずれか一つを救済薬として年齢に応じた投与量を目安に使用することを可とした。また、1 剤目の救済薬で排便を認めない場合は、更に 1 剤の救済薬の使用を可とした。ただし、治験薬投与開始日前日及び治験薬投与開始 2 日間の救済薬の使用は禁止した。

年齢*	2 歳～3 歳	4～6 歳	7～14 歳
ピコスルファートナトリウム	6 滴（0.40 mL）	7 滴（0.46 mL）	10 滴（0.67 mL）

年齢*	2 歳～5 歳	6～11 歳	12～14 歳
グリセリン浣腸	10 g	20 g	30 g

年齢*	2 歳～5 歳	6～11 歳	12～14 歳
ビサコジル坐剤	2 mg	5 mg**	10 mg

*：同意取得時の年齢
**：5 mg 製剤は販売されていないため使用時に 10 mg 製剤を半分に切って使用すること。

・ Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（7 段階評価）：被験者又は代諾者（保護者）が排便ごとに評価を実施し、代諾者（保護者）が電子患者日誌に入力した。

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

・ 完全排便感：被験者が排便ごとに以下の 2 段階で評価した。

0: 残便感なし
1: 残便感あり

8） 主要評価項目及び解析方法

ROME III において機能性便秘の基準に週当たりの排便回数が規定されているため、有効性の評価項目として週当たりの排便回数を選択し、救済薬の使用による排便は有効性の評価に入れるのは妥当ではないと考えられることから、自発排便回数を設定した。また、海外で実施された 2 歳から 6 歳及び 7 歳から 11 歳の小児を対象とした 12 週間のオープン試験〔外国第 III 相試験（MOV-99/04）〕では治験薬投与開始 2 週間の有効性がそれ以降も減弱することなく維持され、忍容性も良好であることが示されている。本試験では治験薬投与開始後 1 週は治験薬の用量を患者の症状に合わせて調整するため、主要評価項目として治験薬投与開始後 2 週目の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を設定した。

・ 投与期間第 2 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量

解析は各被験者における自発排便回数の変化量を求め、要約統計量を算出した。さらに変化量の両側 95%信頼区間を算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 成人慢性便秘患者

成人慢性便秘患者を対象に有効性を検討した国内成人第 III 相試験及び外国第 II 相試験（91020/2）の有効性の主要な結果を示した。

(1) 国内成人第 III 相試験【評価資料】

1) 被験者の内訳及び背景並びに解析対象集団

本登録適格例 156 例が本登録（無作為化）され、その内訳は、プラセボ群 76 例、AJG555 群 80 例であった。治験薬投与開始後、検証期にプラセボ群 3 例が治験薬の投与を中止し、プラセボ群 73 例、AJG555 群 80 例の計 153 例が検証期の治験薬投与を完了した。検証期終了後、継続期の治験薬投与前に中止した症例はなく、153 例が AJG555 投与の継続期に移行した。継続期終了までに 25 例が AJG555 の投与を中止し、128 例が継続期 52 週間の投与を完了した。

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。

FAS の主な被験者背景を表 2.7.3.2-1 に示した。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）であった。

表 2.7.3.2-1 被験者背景（FAS）（国内成人第 III 相試験）

	プラセボ n=76	AJG555 n=80
男 女	15 (19.7) 61 (80.3)	9 (11.3) 71 (88.8)
年齢 a)（歳）	42.0±12.8	44.3±11.6
BMI a)	21.77±2.97	21.64±2.94
IBS 便秘型あり	10 (13.2)	15 (18.8)
自発排便回数［観察期間第 2 週］a)（回）	1.4±0.9	1.6±0.9
完全自発排便回数［観察期間第 2 週］a)（回）	0.4±0.7	0.4±0.7
救済薬の使用	18 (23.7)	17 (21.3)

例数（%）
a) 平均値±標準偏差
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.1.7-1

2） 治験薬投与包数

検証期における治験薬投与包数を表 2.7.3.2-2 に示した。

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　検証期における治験薬投与包数（FAS）（国内成人第 III 相試験）

	プラセボ	AJG555
1 ~ 14 日	59.48±15.50（n=75）	44.90±16.30（n=80）
1 ~ 7 日	24.67±6.19（n=76）	20.73±6.77（n=80）
8 ~ 14 日	34.67±10.83（n=75）	24.18±11.58（n=80）

平均値±標準偏差

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-14

継続期各週における 1 週間当たりの治験薬投与包数を表 2.7.3.2-3 に示した。

1 週間当たりの治験薬投与包数は、継続期第 1 週 21.5±7.3 包（平均値±標準偏差、以下同様）、第 4 週 21.7±13.4 包、第 12 週 22.6±13.3 包、第 24 週 22.0±13.9、第 36 週 20.9±13.2 回、第 48 週 20.8±13.3 回及び第 52 週 15.7±13.4 回であり、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　継続期各週における 1 週間当たりの治験薬投与包数
（継続期 FAS）（国内成人第 III 相試験）

	n	投与包数
継続期第 1 週	153	21.5±7.3
継続期第 2 週	153	24.3±12.1
継続期第 3 週	153	21.9±13.4
継続期第 4 週	152	21.7±13.4
継続期第 5 週	149	21.8±13.7
継続期第 6 週	148	22.5±13.2
継続期第 7 週	148	23.2±12.7
継続期第 8 週	148	22.7±12.8
継続期第 9 週	148	22.1±13.6
継続期第 10 週	147	22.5±13.4
継続期第 11 週	147	23.1±13.1
継続期第 12 週	147	22.6±13.3
継続期第 13 週	147	22.0±13.4
継続期第 14 週	145	21.9±13.4
継続期第 15 週	144	22.7±13.3
継続期第 16 週	144	23.2±13.4
継続期第 17 週	144	21.9±13.3
継続期第 18 週	143	22.5±13.6
継続期第 19 週	143	22.5±13.1
継続期第 20 週	142	22.6±13.2
継続期第 21 週	140	20.7±14.1
継続期第 22 週	139	21.3±14.0
継続期第 23 週	139	21.8±13.7
継続期第 24 週	139	22.0±13.9
継続期第 25 週	138	20.9±13.7
継続期第 26 週	137	21.9±13.6
継続期第 27 週	136	21.9±13.6
継続期第 28 週	136	21.5±13.7
継続期第 29 週	135	21.6±13.6
継続期第 30 週	135	21.0±13.7
継続期第 31 週	135	22.0±13.4
継続期第 32 週	134	22.3±12.8
継続期第 33 週	133	21.6±13.0
継続期第 34 週	133	21.5±13.3
継続期第 35 週	133	21.8±13.3
継続期第 36 週	133	20.9±13.2
継続期第 37 週	132	21.3±13.7
継続期第 38 週	132	21.6±13.6
継続期第 39 週	132	22.0±13.1
継続期第 40 週	132	21.4±13.6
継続期第 41 週	132	21.6±13.5
継続期第 42 週	130	20.9±13.2
継続期第 43 週	130	21.2±13.1
継続期第 44 週	130	20.9±13.0
継続期第 45 週	130	20.9±13.4
継続期第 46 週	130	21.6±13.2
継続期第 47 週	130	20.6±13.2
継続期第 48 週	130	20.8±13.3
継続期第 49 週	130	19.7±13.7
継続期第 50 週	128	20.3±13.6
継続期第 51 週	128	20.3±13.5
継続期第 52 週	118	15.7±13.4

平均値±標準偏差
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.3-10

3） 継続期の治験薬休薬日数

継続期の治験薬休薬日数の要約統計量を表 2.7.3.2-4 に示した。また、各 Visit のバイタルサイン測定日の翌日から 7 日間以上（朝昼合計して 14 回以上）服薬数が 0 あるいは未入力のデータ、かつ各 Visit のバイタルサイン測定日を含めて 8 日間（朝昼合計して 16 回）の間に服薬包数の変更理由に「医師の指示による変更」の入力があったものを症状改善による休薬と定義した。

継続期では 143 例に 55.2±80.4 日（平均±標準偏差、以下同様）の治験薬の休薬がみられた。また、症状改善による休薬日数は 60.2±84.1 日（23 例）であった。

表 2.7.3.2-4 治験薬休薬日数（継続期 FAS）（国内成人第 III 相試験）

	Summary Statistics							
	n	Mean	SD	Max	Q3	Median	Q1	Min
Drug interrupted period								
Drug interruption caused by symptomatic improvement	23	60.2	84.1	344	83.0	17.0	11.0	7
All of drug interrupttion	143	55.2	80.4	344	68.0	17.0	5.0	1

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.3-11

4） 主要評価項目（検証期）

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 2.7.3.2-1、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 2.7.3.2-5 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。

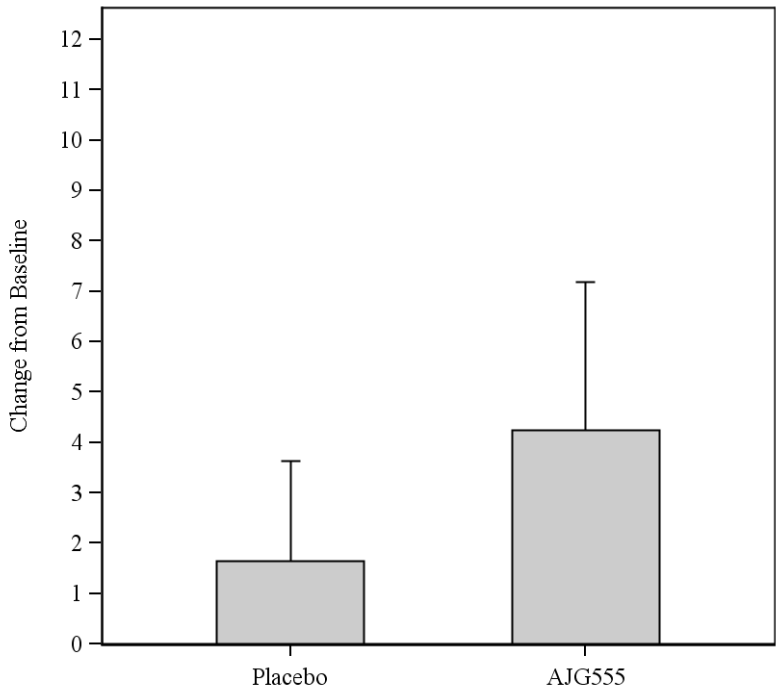


図 2.7.3.2-1　検証期第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量（FAS）（国内成人第 III 相試験）

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

表 2.7.3.2-5　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 2.7.3.2-6）。

表 2.7.3.2-6　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

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）。

5） 副次評価項目（検証期）

副次評価項目のFASにおける結果を表2.7.3.2-7、表2.7.3.2-8及び図2.7.3.2-2に示した。

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。

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。

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。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。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。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。

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。

初回自発排便発現までの日数の中央値は、プラセボ群及びAJG555群ともに2.0日であり、Log-rank検定の結果、AJG555群の初回自発排便発現までの時間はプラセボ群との間に違いは認められなかった。完全初回自発排便発現までの日数の中央値は、プラセボ群9.0日、AJG555群6.0日であり、Log-rank検定の結果、AJG555群の初回完全自発排便発現までの時間はプラセボ群と比較し、有意に短かった。

表 2.7.3.2-7　副次評価項目（検証期）（FAS）（国内成人第 III 相試験）

	プラセボ	AJG555	p 値又は 差の 95%CI
自発排便回数の変化量			
検証期第 1 週の観察期間第 2 週からの変化量（回）	n=76 1.39±1.88 a) 0.97 - 1.82 b)	n=80 3.33±2.53 a) 2.76 - 3.89 b)	— 1.22 - 2.64
検証期（第 1 週+第 2 週）の観察期間（第 1 週+第 2 週）からの変化量（回）	n=73 3.11±3.34 a) 2.33 - 3.89 b)	n=80 7.55±4.42 a) 6.57 - 8.53 b)	— 3.18 - 5.70
完全自発排便回数の変化量			
検証期第 1 週の観察期間第 2 週からの変化量（回）	n=76 0.74±1.39 a) 0.42 - 1.05 b)	n=80 1.23±1.68 a) 0.85 - 1.60 b)	— 0.00 - 0.98
検証期第 2 週の観察期間第 2 週からの変化量（回）	n=73 0.92±1.65 a) 0.53 - 1.30 b)	n=80 1.76±2.21 a) 1.27 - 2.25 b)	— 0.22 - 1.47
検証期（第 1 週+第 2 週）の観察期間（第 1 週+第 2 週）からの変化量（回）	n=73 1.66±2.59 a) 1.05 - 2.26 b)	n=80 3.10±3.53 a) 2.31 – 3.89 b)	— 0.44 – 2.44
自発排便回数におけるレスポンダー			
検証期第 1 週のレスポンダーの割合	n=76 50.0% 39.03 - 60.97 b)	n=80 80.0% 69.95 - 87.30 b)	p<0.0001 1) —
検証期第 2 週のレスポンダーの割合	n=73 56.2% 44.76 - 66.95 b)	n=80 86.3% 77.03 - 92.15 b)	p<0.0001 1) —
完全自発排便回数におけるレスポンダー			
検証期第 1 週のレスポンダーの割合	n=76 19.7% 12.34 - 30.04 b)	n=80 23.8% 15.76 - 34.14 b)	p=0.5667 1) —
検証期第 2 週のレスポンダーの割合	n=73 24.7% 16.20 - 35.64 b)	n=80 37.5% 27.69 - 48.45 b)	p=0.1162 1) —
Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度			
検証期第 1 週（中央値）	n=69 2.8±1.2 a)	n=79 3.9±1.1 a)	—
検証期第 2 週（中央値）	n=65 3.3±1.4 a)	n=80 4.3±1.1 a)	—
検証期第 1 週（平均値）の観察期間第 2 週からの変化量	n=63 0.66±1.17 a)	n=69 1.64±1.20 a)	p<0.0001 2)
検証期第 2 週（平均値）の観察期間第 2 週からの変化量	n=60 1.05±1.33 a)	n=69 2.11±1.21 a)	p<0.0001 2)
救済薬の使用状況			
観察期間第 1 週	n=76 27.6%	n=80 18.8%	—
観察期間第 2 週	n=76 23.7%	n=80 21.3%	—
検証期第 1 週	n=76 14.5%	n=80 5.0%	—
検証期第 2 週	n=75 14.7%	n=80 6.3%	—
初回自発排便発現			
初回自発排便発現までの日数（中央値）（日）	n=76 2.0 2.0 - 3.0 b)	n=80 2.0 2.0 - 3.0 b)	p=0.0757 3)
初回完全自発排便発現			
初回完全自発排便発現までの日数（中央値）（日）	n=76 9.0 5.0 - b)	n=80 6.0 4.0 - 7.0 b)	p=0.0293 3)

a) 平均値±標準偏差、b) 95%CI

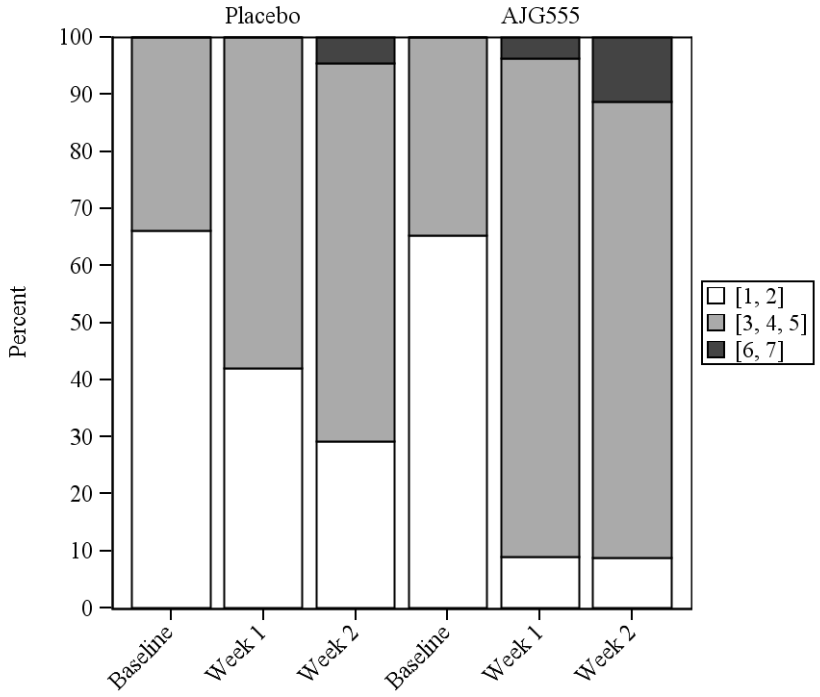
検定方法：1) Fisher の正確検定、2) 共分散分析、3) Log-rank 検定、

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-1～表 11.4.1.2-10、表 11.4.1.2-12、表 11.4.1.2-13

表 2.7.3.2-8　副次評価項目（検証期）（FAS）（国内成人第 III 相試験）：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

		n	スコア							Wilcoxon rank sum test
			1	2	3	4	5	6	7	
観察期間第 2 週	プラセボ	65	23 (35.4)	20 (30.8)	14 (21.5)	5 (7.7)	3 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	AJG555	69	24 (34.8)	21 (30.4)	19 (27.5)	4 (5.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	p=0.9184
継続期第 1 週	プラセボ	69	11 (15.9)	18 (26.1)	15 (21.7)	22 (31.9)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	AJG555	79	3 (3.8)	4 (5.1)	20 (25.3)	29 (36.7)	20 (25.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	p<0.0001
継続期第 2 週	プラセボ	65	7 (10.8)	12 (18.5)	16 (24.6)	19 (29.2)	8 (12.3)	2 (3.1)	1 (1.5)	-
	AJG555	80	1 (1.3)	6 (7.5)	4 (5.0)	35 (43.8)	25 (31.3)	9 (11.3)	0 (0.0)	p<0.0001

n (%)
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-11



Baseline value is based on "Screening Period Week 2"

図 2.7.3.2-2　副次評価項目（検証期）（FAS）（国内成人第 III 相試験）：Bristol 便形状スケールに基づいたを便硬度（中央値）を［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類した場合の割合

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）図 11.4.1.2-9

6） 副次評価項目（継続期）

① 自発排便回数

継続期 FAS における観察期間第 2 週及び継続期各週の自発排便回数を表 2.7.3.2-9 に示した。

自発排便回数は、観察期間第 2 週 1.52±0.90 回（平均値±標準偏差、以下同様）、継続期第 1 週 4.50±2.37 回、第 2 週 5.86±2.88 回、第 4 週 5.45±2.78 回、第 12 週 6.04±2.48 回、第 24 週 5.99±2.82 回、第 36 週 6.05±3.45 回、第 48 週 5.92±2.60 回及び第 52 週 5.78±2.42 回であった。

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 2.7.3.2-9　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 自発排便回数以外の評価項目

継続期 FAS における継続期各週の完全自発排便回数及び総排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を表 2.7.3.2-10 に、自発排便回数及び完全自発排便回数のレスポンダーの割合を表 2.7.3.2-11 に、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）を表 2.7.3.2-12 に、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を表 2.7.3.2-13 並びに便硬度（中央値）を［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類した場合の割合を図 2.7.3.2-3 に、救済薬の使用状況を表 2.7.3.2-14 に示した。

本剤投与により、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。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。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。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。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。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 2.7.3.2-10　継続期各週の完全自発排便回数及び総排便回数の観察期間第 2 週からの変化量（継続期 FAS）（国内成人第 III 相試験）

	n	完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量		総排便回数の観察期間第 2 週からの変化量	
		平均値±標準偏差	95%CI	平均値±標準偏差	95%CI
休薬期間第 2 週	153	0.26±1.04	0.09 - 0.43	0.90±1.55	0.65 - 1.14
継続期第 1 週	153	1.42±1.89	1.12 - 1.72	2.80±2.22	2.45 - 3.16
継続期第 2 週	153	2.14±2.49	1.75 - 2.54	4.13±2.79	3.68 - 4.58
継続期第 3 週	152	1.86±2.16	1.51 - 2.20	3.66±2.41	3.28 - 4.05
継続期第 4 週	150	2.16±2.46	1.76 - 2.56	3.71±2.76	3.27 - 4.16
継続期第 5 週	148	2.02±2.19	1.66 - 2.38	3.81±2.68	3.38 - 4.25
継続期第 6 週	148	2.27±2.57	1.85 - 2.69	4.11±2.81	3.65 - 4.56
継続期第 7 週	148	2.53±2.55	2.12 - 2.95	4.00±2.44	3.60 - 4.40
継続期第 8 週	148	2.20±2.46	1.80 - 2.60	3.89±2.61	3.47 - 4.32
継続期第 9 週	147	2.43±2.41	2.04 - 2.82	4.07±2.80	3.62 - 4.53
継続期第 10 週	147	2.41±2.67	1.98 - 2.85	4.04±2.59	3.62 - 4.46
継続期第 11 週	147	2.64±2.90	2.17 - 3.11	4.24±2.92	3.77 - 4.72
継続期第 12 週	147	2.59±2.68	2.15 - 3.02	4.28±2.37	3.89 - 4.67
継続期第 13 週	146	2.59±2.96	2.11 - 3.07	4.03±2.79	3.58 - 4.49
継続期第 14 週	144	2.44±2.76	1.98 - 2.89	4.14±2.92	3.66 - 4.62
継続期第 15 週	144	2.42±2.69	1.98 - 2.87	3.99±2.44	3.58 - 4.39
継続期第 16 週	144	2.51±2.91	2.03 - 2.99	4.23±2.61	3.80 - 4.66
継続期第 17 週	143	2.55±2.90	2.07 - 3.03	4.03±2.67	3.59 - 4.48
継続期第 18 週	143	2.45±2.74	2.00 - 2.91	3.97±2.49	3.56 - 4.38
継続期第 19 週	143	2.53±2.74	2.08 - 2.98	4.09±2.72	3.64 - 4.54
継続期第 20 週	141	2.55±2.80	2.08 - 3.01	4.06±2.81	3.59 - 4.53
継続期第 21 週	139	2.42±2.75	1.96 - 2.88	3.96±2.57	3.53 - 4.39
継続期第 22 週	139	2.37±2.64	1.92 - 2.81	3.89±2.59	3.46 - 4.33
継続期第 23 週	139	2.48±2.93	1.99 - 2.97	3.90±2.67	3.45 - 4.35
継続期第 24 週	138	2.56±2.78	2.09 - 3.03	4.20±2.75	3.73 - 4.66
継続期第 25 週	137	2.39±2.67	1.94 - 2.84	4.03±2.62	3.59 - 4.47
継続期第 26 週	136	2.57±2.88	2.09 - 3.06	4.07±2.52	3.64 - 4.49
継続期第 27 週	136	2.76±2.88	2.28 - 3.25	4.24±2.71	3.78 - 4.70
継続期第 28 週	135	2.46±2.54	2.03 - 2.89	4.15±2.57	3.71 - 4.59
継続期第 29 週	135	2.52±2.80	2.04 - 3.00	4.01±2.56	3.58 - 4.45
継続期第 30 週	135	2.50±2.89	2.00 - 2.99	4.04±2.64	3.60 - 4.49
継続期第 31 週	135	2.78±2.86	2.30 - 3.27	4.42±2.68	3.96 - 4.88
継続期第 32 週	134	2.65±2.80	2.17 - 3.13	4.31±2.72	3.85 - 4.78
継続期第 33 週	133	2.44±2.70	1.98 - 2.91	4.03±2.59	3.59 - 4.47
継続期第 34 週	133	2.71±3.25	2.15 - 3.26	4.30±3.01	3.79 - 4.82
継続期第 35 週	133	2.66±2.87	2.17 - 3.15	4.60±2.71	4.14 - 5.07
継続期第 36 週	132	2.63±3.70	1.99 - 3.27	4.25±3.42	3.66 - 4.84
継続期第 37 週	132	2.49±2.67	2.03 - 2.95	4.07±2.68	3.61 - 4.53
継続期第 38 週	132	2.61±3.29	2.04 - 3.17	4.09±2.97	3.58 - 4.60
継続期第 39 週	132	2.63±2.97	2.12 - 3.14	4.02±2.66	3.56 - 4.47
継続期第 40 週	132	2.64±3.40	2.06 - 3.23	4.18±2.89	3.68 - 4.68
継続期第 41 週	131	2.60±3.26	2.04 - 3.17	4.18±2.80	3.70 - 4.67
継続期第 42 週	130	2.65±3.16	2.10 - 3.19	4.22±2.85	3.72 - 4.71
継続期第 43 週	130	2.58±2.94	2.07 - 3.09	4.19±2.52	3.75 - 4.63
継続期第 44 週	130	2.70±2.88	2.20 - 3.20	4.10±2.53	3.66 - 4.54
継続期第 45 週	130	2.52±2.83	2.02 - 3.01	3.91±2.38	3.49 - 4.32
継続期第 46 週	130	2.70±2.69	2.23 - 3.17	4.20±2.21	3.82 - 4.58
継続期第 47 週	130	2.58±2.77	2.10 - 3.06	3.96±2.68	3.50 - 4.43
継続期第 48 週	130	2.58±2.86	2.08 - 3.07	4.12±2.54	3.67 - 4.56
継続期第 49 週	128	2.55±2.74	2.08 - 3.03	4.07±2.44	3.64 - 4.50
継続期第 50 週	128	2.58±2.91	2.07 - 3.09	4.00±2.53	3.56 - 4.44
継続期第 51 週	128	2.54±2.82	2.04 - 3.03	4.07±2.26	3.67 - 4.46
継続期第 52 週	81	2.58±2.91	1.93 - 3.22	4.00±2.40	3.46 - 4.53

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.3-2、表 11.4.1.3-3

表 2.7.3.2-11　継続期各週の自発排便回数及び完全自発排便回数のレスポンダーの割合（継続期 FAS）（国内成人第 III 相試験）

	n	自発排便回数のレスポンダーの割合		完全自発排便回数のレスポンダーの割合	
		%	95%CI	%	95%CI
継続期第 1 週	153	78.4	71.26 - 84.21	32.0	25.15 - 39.78
継続期第 2 週	153	88.9	82.93 - 92.95	46.4	38.69 - 54.30
継続期第 3 週	152	83.6	76.85 - 88.60	40.1	32.68 - 48.07
継続期第 4 週	150	81.3	74.34 - 86.76	46.0	38.22 - 53.98
継続期第 5 週	148	84.5	77.76 - 89.42	47.3	39.42 - 55.31
継続期第 6 週	148	85.1	78.52 - 89.97	44.6	36.82 - 52.64
継続期第 7 週	148	85.1	78.52 - 89.97	51.4	43.37 - 59.27
継続期第 8 週	148	87.2	80.82 - 91.63	44.6	36.82 - 52.64
継続期第 9 週	147	85.7	79.15 - 90.46	49.7	41.69 - 57.65
継続期第 10 週	147	86.4	79.92 - 91.02	47.6	39.71 - 55.65
継続期第 11 週	147	86.4	79.92 - 91.02	51.0	43.02 - 58.97
継続期第 12 週	147	91.2	85.46 - 94.76	49.0	41.03 - 56.98
継続期第 13 週	146	79.5	72.18 - 85.21	48.6	40.66 - 56.67
継続期第 14 週	144	88.2	81.91 - 92.50	47.9	39.92 - 56.02
継続期第 15 週	144	87.5	81.11 - 91.94	49.3	41.26 - 57.38
継続期第 16 週	144	87.5	81.11 - 91.94	47.9	39.92 - 56.02
継続期第 17 週	143	83.9	77.02 - 89.04	49.0	40.89 - 57.06
継続期第 18 週	143	85.3	78.59 - 90.19	48.3	40.22 - 56.38
継続期第 19 週	143	90.2	84.24 - 94.08	49.7	41.57 - 57.75
継続期第 20 週	141	85.1	78.30 - 90.05	48.2	40.14 - 56.41
継続期第 21 週	139	87.8	81.29 - 92.22	43.2	35.22 - 51.47
継続期第 22 週	139	91.4	85.52 - 94.99	48.2	40.06 - 56.44
継続期第 23 週	139	85.6	78.82 - 90.49	46.0	37.98 - 54.32
継続期第 24 週	138	88.4	82.00 - 92.74	51.4	43.18 - 59.64
継続期第 25 週	137	89.1	82.72 - 93.25	46.0	37.86 - 54.33
継続期第 26 週	136	87.5	80.89 - 92.05	47.8	39.58 - 56.13
継続期第 27 週	136	87.5	80.89 - 92.05	51.5	43.15 - 59.71
継続期第 28 週	135	87.4	80.76 - 91.99	48.1	39.89 - 56.51
継続期第 29 週	135	87.4	80.76 - 91.99	49.6	41.32 - 57.96
継続期第 30 週	135	88.1	81.61 - 92.57	45.9	37.75 - 54.33
継続期第 31 週	135	91.1	85.11 - 94.84	53.3	44.94 - 61.54
継続期第 32 週	134	89.6	83.23 - 93.67	52.2	43.84 - 60.52
継続期第 33 週	133	87.2	80.48 - 91.86	48.1	39.80 - 56.54
継続期第 34 週	133	90.2	83.99 - 94.20	49.6	41.26 - 58.01
継続期第 35 週	133	94.0	88.58 - 96.92	50.4	41.99 - 58.74
継続期第 36 週	132	92.4	86.62 - 95.83	50.8	42.33 - 59.14
継続期第 37 週	132	87.9	81.22 - 92.40	50.0	41.59 - 58.41
継続期第 38 週	132	89.4	82.98 - 93.58	46.2	37.93 - 54.70
継続期第 39 週	132	88.6	82.10 - 92.99	50.8	42.33 - 59.14
継続期第 40 週	132	91.7	85.69 - 95.28	49.2	40.86 - 57.67
継続期第 41 週	131	91.6	85.59 - 95.25	49.6	41.19 - 58.07
継続期第 42 週	130	90.0	83.64 - 94.06	49.2	40.78 - 57.72
継続期第 43 週	130	89.2	82.73 - 93.48	48.5	40.04 - 56.97
継続期第 44 週	130	91.5	85.48 - 95.21	52.3	43.78 - 60.70
継続期第 45 週	130	86.2	79.17 - 91.06	46.2	37.82 - 54.71
継続期第 46 週	130	93.1	87.37 - 96.32	54.6	46.05 - 62.92
継続期第 47 週	130	85.4	78.30 - 90.44	50.0	41.53 - 58.47
継続期第 48 週	130	90.8	84.56 - 94.64	49.2	40.78 - 57.72
継続期第 49 週	128	91.4	85.27 - 95.13	51.6	42.99 - 60.05
継続期第 50 週	128	90.6	84.33 - 94.56	49.2	40.71 - 57.78
継続期第 51 週	128	93.0	87.18 - 96.26	46.1	37.70 - 54.72
継続期第 52 週	81	88.9	80.21 - 94.04	43.2	32.97 - 54.06

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.3-4、表 11.4.1.3-5

表 2.7.3.2-12　継続期各週の 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）（継続期 FAS）（国内成人第 III 相試験）

	Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）		Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（平均値）		
	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差	p 値*
観察期間第 2 週	132	2.14±1.06	132	2.23±1.06	-
継続期第 1 週	148	3.93±1.25	148	3.93±1.07	-
継続期第 2 週	152	4.36±1.06	152	4.40±0.94	-
継続期第 3 週	152	4.14±1.09	152	4.20±1.00	-
継続期第 4 週	150	4.11±1.08	150	4.23±0.98	-
継続期第 5 週	145	4.25±0.95	145	4.29±0.89	-
継続期第 6 週	146	4.14±0.97	146	4.21±0.87	-
継続期第 7 週	148	4.26±0.94	148	4.31±0.82	-
継続期第 8 週	146	4.29±0.92	146	4.29±0.76	-
継続期第 9 週	147	4.12±0.98	147	4.18±0.83	-
継続期第 10 週	145	4.17±1.08	145	4.20±0.97	-
継続期第 11 週	146	4.11±1.01	146	4.19±0.91	-
継続期第 12 週	147	4.12±0.95	147	4.24±0.82	-
継続期第 13 週	145	4.12±0.98	145	4.18±0.89	-
継続期第 14 週	142	4.16±0.90	142	4.19±0.85	-
継続期第 15 週	142	4.19±0.87	142	4.19±0.78	-
継続期第 16 週	143	4.12±0.83	143	4.15±0.75	-
継続期第 17 週	143	4.14±0.95	143	4.19±0.86	-
継続期第 18 週	143	4.04±0.94	143	4.07±0.90	-
継続期第 19 週	142	3.97±1.02	142	4.06±0.94	-
継続期第 20 週	138	3.95±0.91	138	4.03±0.83	-
継続期第 21 週	136	4.04±0.88	136	4.12±0.78	-
継続期第 22 週	138	3.99±0.94	138	4.03±0.84	-
継続期第 23 週	138	4.00±0.97	138	4.08±0.88	-
継続期第 24 週	137	3.94±1.03	137	4.00±0.93	p<0.0001
継続期第 25 週	137	4.06±0.94	137	4.08±0.87	-
継続期第 26 週	135	4.06±0.79	135	4.07±0.72	-
継続期第 27 週	135	4.13±0.89	135	4.16±0.84	-
継続期第 28 週	134	3.97±0.88	134	4.04±0.80	-
継続期第 29 週	133	3.97±0.95	133	4.03±0.90	-
継続期第 30 週	134	3.99±0.94	134	4.03±0.85	-
継続期第 31 週	135	4.05±0.85	135	4.08±0.80	-
継続期第 32 週	132	4.10±0.87	132	4.15±0.77	-
継続期第 33 週	133	4.06±0.84	133	4.12±0.78	-
継続期第 34 週	132	4.00±0.85	132	4.04±0.79	-
継続期第 35 週	133	3.98±0.89	133	4.04±0.78	-
継続期第 36 週	131	4.07±0.81	131	4.11±0.74	-
継続期第 37 週	130	4.06±0.79	130	4.10±0.75	-
継続期第 38 週	131	3.98±0.96	131	4.08±0.91	-
継続期第 39 週	131	3.91±0.90	131	3.99±0.84	-
継続期第 40 週	132	3.98±0.95	132	4.04±0.87	-
継続期第 41 週	131	4.01±0.92	131	4.04±0.84	-
継続期第 42 週	130	4.13±0.98	130	4.15±0.88	-
継続期第 43 週	130	4.00±0.91	130	4.10±0.81	-
継続期第 44 週	129	4.06±0.89	129	4.09±0.80	-
継続期第 45 週	130	3.97±0.85	130	4.00±0.83	-
継続期第 46 週	130	4.02±0.82	130	4.06±0.77	-
継続期第 47 週	130	4.04±0.87	130	4.12±0.82	-
継続期第 48 週	130	4.07±0.89	130	4.11±0.81	-
継続期第 49 週	127	4.06±0.92	127	4.11±0.84	-
継続期第 50 週	127	4.08±0.94	127	4.11±0.86	-
継続期第 51 週	127	4.07±0.84	127	4.15±0.79	-
継続期第 52 週	81	4.11±0.91	81	4.15±0.81	p<0.0001

*：1 標本 t 検定

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.3-7、表 11.4.1.3-9

表 2.7.3.2-13　継続期各週の 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（継続期 FAS）（国内成人第 III 相試験）

	n	スコア							Wilcoxon signed-rank test
		1	2	3	4	5	6	7	
観察期間第 2 週	132	45 (34.1)	41 (31.1)	33 (25.0)	9 (6.8)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
継続期第 1 週	148	7 (4.7)	15 (10.1)	22 (14.9)	53 (35.8)	39 (26.4)	12 (8.1)	0 (0.0)	-
継続期第 2 週	152	4 (2.6)	5 (3.3)	12 (7.9)	60 (39.5)	54 (35.5)	17 (11.2)	0 (0.0)	-
継続期第 3 週	152	3 (2.0)	12 (7.9)	16 (10.5)	61 (40.1)	50 (32.9)	10 (6.6)	0 (0.0)	-
継続期第 4 週	150	3 (2.0)	7 (4.7)	26 (17.3)	61 (40.7)	41 (27.3)	11 (7.3)	1 (0.7)	-
継続期第 5 週	145	0 (0.0)	6 (4.1)	21 (14.5)	62 (42.8)	43 (29.7)	13 (9.0)	0 (0.0)	-
継続期第 6 週	146	2 (1.4)	7 (4.8)	18 (12.3)	69 (47.3)	42 (28.8)	8 (5.5)	0 (0.0)	-
継続期第 7 週	148	2 (1.4)	2 (1.4)	19 (12.8)	70 (47.3)	42 (28.4)	13 (8.8)	0 (0.0)	-
継続期第 8 週	146	2 (1.4)	2 (1.4)	17 (11.6)	68 (46.6)	45 (30.8)	12 (8.2)	0 (0.0)	-
継続期第 9 週	147	4 (2.7)	4 (2.7)	20 (13.6)	68 (46.3)	45 (30.6)	6 (4.1)	0 (0.0)	-
継続期第 10 週	145	5 (3.4)	4 (2.8)	20 (13.8)	60 (41.4)	46 (31.7)	9 (6.2)	1 (0.7)	-
継続期第 11 週	146	3 (2.1)	8 (5.5)	17 (11.6)	67 (45.9)	45 (30.8)	5 (3.4)	1 (0.7)	-
継続期第 12 週	147	2 (1.4)	7 (4.8)	19 (12.9)	68 (46.3)	45 (30.6)	6 (4.1)	0 (0.0)	-
継続期第 13 週	145	3 (2.1)	4 (2.8)	21 (14.5)	72 (49.7)	35 (24.1)	10 (6.9)	0 (0.0)	-
継続期第 14 週	142	1 (0.7)	3 (2.1)	24 (16.9)	66 (46.5)	40 (28.2)	8 (5.6)	0 (0.0)	-
継続期第 15 週	142	0 (0.0)	4 (2.8)	21 (14.8)	71 (50.0)	36 (25.4)	10 (7.0)	0 (0.0)	-
継続期第 16 週	143	0 (0.0)	5 (3.5)	23 (16.1)	69 (48.3)	42 (29.4)	4 (2.8)	0 (0.0)	-
継続期第 17 週	143	2 (1.4)	7 (4.9)	17 (11.9)	66 (46.2)	45 (31.5)	6 (4.2)	0 (0.0)	-
継続期第 18 週	143	2 (1.4)	8 (5.6)	19 (13.3)	72 (50.3)	37 (25.9)	5 (3.5)	0 (0.0)	-
継続期第 19 週	142	5 (3.5)	7 (4.9)	20 (14.1)	69 (48.6)	37 (26.1)	4 (2.8)	0 (0.0)	-
継続期第 20 週	138	2 (1.4)	9 (6.5)	19 (13.8)	75 (54.3)	30 (21.7)	3 (2.2)	0 (0.0)	-
継続期第 21 週	136	1 (0.7)	5 (3.7)	22 (16.2)	74 (54.4)	27 (19.9)	7 (5.1)	0 (0.0)	-
継続期第 22 週	138	3 (2.2)	7 (5.1)	19 (13.8)	73 (52.9)	32 (23.2)	4 (2.9)	0 (0.0)	-
継続期第 23 週	138	4 (2.9)	4 (2.9)	22 (15.9)	72 (52.2)	30 (21.7)	6 (4.3)	0 (0.0)	-
継続期第 24 週	137	4 (2.9)	8 (5.8)	23 (16.8)	65 (47.4)	31 (22.6)	6 (4.4)	0 (0.0)	p<0.0001

n (%)

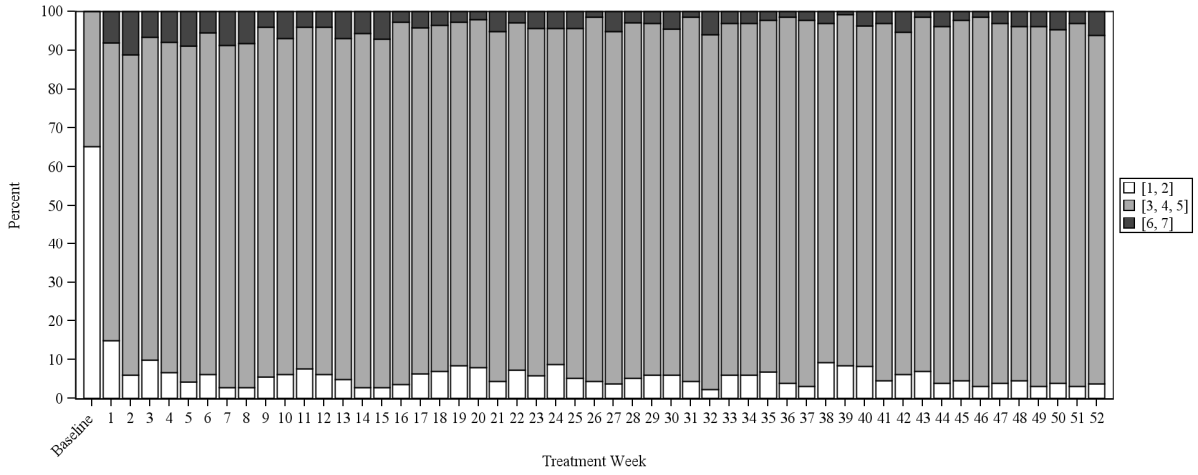
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.3-8

表 2.7.3.2-13　継続期各週の 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（継続期 FAS）（国内成人第 III 相試験）（続き）

	n	スコア							Wilcoxon signed-rank test
		1	2	3	4	5	6	7	
継続期第 25 週	137	2 (1.5)	5 (3.6)	23 (16.8)	66 (48.2)	35 (25.5)	6 (4.4)	0 (0.0)	-
継続期第 26 週	135	0 (0.0)	6 (4.4)	18 (13.3)	75 (55.6)	34 (25.2)	2 (1.5)	0 (0.0)	-
継続期第 27 週	135	0 (0.0)	5 (3.7)	23 (17.0)	63 (46.7)	37 (27.4)	7 (5.2)	0 (0.0)	-
継続期第 28 週	134	2 (1.5)	5 (3.7)	22 (16.4)	75 (56.0)	26 (19.4)	4 (3.0)	0 (0.0)	-
継続期第 29 週	133	3 (2.3)	5 (3.8)	25 (18.8)	64 (48.1)	32 (24.1)	4 (3.0)	0 (0.0)	-
継続期第 30 週	134	1 (0.7)	7 (5.2)	27 (20.1)	63 (47.0)	30 (22.4)	6 (4.5)	0 (0.0)	-
継続期第 31 週	135	1 (0.7)	5 (3.7)	22 (16.3)	67 (49.6)	38 (28.1)	2 (1.5)	0 (0.0)	-
継続期第 32 週	132	0 (0.0)	3 (2.3)	27 (20.5)	64 (48.5)	30 (22.7)	8 (6.1)	0 (0.0)	-
継続期第 33 週	133	0 (0.0)	8 (6.0)	15 (11.3)	75 (56.4)	31 (23.3)	4 (3.0)	0 (0.0)	-
継続期第 34 週	132	0 (0.0)	8 (6.1)	19 (14.4)	74 (56.1)	27 (20.5)	4 (3.0)	0 (0.0)	-
継続期第 35 週	133	2 (1.5)	7 (5.3)	18 (13.5)	74 (55.6)	29 (21.8)	3 (2.3)	0 (0.0)	-
継続期第 36 週	131	1 (0.8)	4 (3.1)	18 (13.7)	72 (55.0)	34 (26.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	-
継続期第 37 週	130	0 (0.0)	4 (3.1)	21 (16.2)	71 (54.6)	31 (23.8)	3 (2.3)	0 (0.0)	-
継続期第 38 週	131	2 (1.5)	10 (7.6)	15 (11.5)	69 (52.7)	31 (23.7)	4 (3.1)	0 (0.0)	-
継続期第 39 週	131	1 (0.8)	10 (7.6)	22 (16.8)	66 (50.4)	31 (23.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	-
継続期第 40 週	132	0 (0.0)	11 (8.3)	22 (16.7)	62 (47.0)	32 (24.2)	5 (3.8)	0 (0.0)	-
継続期第 41 週	131	2 (1.5)	4 (3.1)	26 (19.8)	62 (47.3)	33 (25.2)	4 (3.1)	0 (0.0)	-
継続期第 42 週	130	1 (0.8)	7 (5.4)	18 (13.8)	60 (46.2)	37 (28.5)	6 (4.6)	1 (0.8)	-
継続期第 43 週	130	1 (0.8)	8 (6.2)	21 (16.2)	62 (47.7)	36 (27.7)	2 (1.5)	0 (0.0)	-
継続期第 44 週	129	3 (2.3)	2 (1.6)	18 (14.0)	72 (55.8)	29 (22.5)	5 (3.9)	0 (0.0)	-
継続期第 45 週	130	2 (1.5)	4 (3.1)	22 (16.9)	73 (56.2)	26 (20.0)	3 (2.3)	0 (0.0)	-
継続期第 46 週	130	1 (0.8)	3 (2.3)	25 (19.2)	67 (51.5)	32 (24.6)	2 (1.5)	0 (0.0)	-
継続期第 47 週	130	1 (0.8)	4 (3.1)	24 (18.5)	65 (50.0)	32 (24.6)	4 (3.1)	0 (0.0)	-
継続期第 48 週	130	1 (0.8)	5 (3.8)	21 (16.2)	65 (50.0)	33 (25.4)	5 (3.8)	0 (0.0)	-
継続期第 49 週	127	2 (1.6)	2 (1.6)	27 (21.3)	56 (44.1)	35 (27.6)	5 (3.9)	0 (0.0)	-
継続期第 50 週	127	1 (0.8)	4 (3.1)	27 (21.3)	53 (41.7)	36 (28.3)	6 (4.7)	0 (0.0)	-
継続期第 51 週	127	0 (0.0)	4 (3.1)	24 (18.9)	62 (48.8)	33 (26.0)	4 (3.1)	0 (0.0)	-
継続期第 52 週	81	0 (0.0)	3 (3.7)	15 (18.5)	38 (46.9)	20 (24.7)	5 (6.2)	0 (0.0)	p<0.0001

n (%)

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.3-8



Baseline value is based on “Screening Period Week 2”

図 2.7.3.2-3　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（継続期 FAS）（国内成人第 III 相試験）

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）図 11.4.1.3-1

表 2.7.3.2-14　継続期各週の救済薬の使用状況（継続期 FAS）
（国内成人第 III 相試験）

	n	%
継続期第 1 週	153	6.5
継続期第 2 週	153	2.6
継続期第 3 週	153	1.3
継続期第 4 週	152	3.3
継続期第 5 週	149	5.4
継続期第 6 週	148	4.1
継続期第 7 週	148	2.0
継続期第 8 週	148	2.0
継続期第 9 週	148	0.7
継続期第 10 週	147	2.0
継続期第 11 週	147	1.4
継続期第 12 週	147	0.7
継続期第 13 週	147	2.7
継続期第 14 週	145	0.0
継続期第 15 週	144	2.8
継続期第 16 週	144	1.4
継続期第 17 週	144	2.1
継続期第 18 週	143	2.1
継続期第 19 週	143	0.7
継続期第 20 週	142	1.4
継続期第 21 週	140	0.7
継続期第 22 週	139	0.7
継続期第 23 週	139	1.4
継続期第 24 週	139	0.7
継続期第 25 週	138	0.7
継続期第 26 週	137	0.7
継続期第 27 週	136	1.5
継続期第 28 週	136	1.5
継続期第 29 週	135	2.2
継続期第 30 週	135	0.0
継続期第 31 週	135	2.2
継続期第 32 週	134	1.5
継続期第 33 週	133	0.0
継続期第 34 週	133	1.5
継続期第 35 週	133	0.8
継続期第 36 週	133	0.8
継続期第 37 週	132	2.3
継続期第 38 週	132	2.3
継続期第 39 週	132	2.3
継続期第 40 週	132	1.5
継続期第 41 週	132	0.8
継続期第 42 週	130	0.0
継続期第 43 週	130	3.1
継続期第 44 週	130	0.0
継続期第 45 週	130	3.8
継続期第 46 週	130	0.8
継続期第 47 週	130	0.0
継続期第 48 週	130	0.8
継続期第 49 週	130	0.8
継続期第 50 週	128	0.0
継続期第 51 週	128	0.8
継続期第 52 週	118	0.8

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.3-6

7） 結論

主要評価項目として設定した検証期第 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、AJG555 群がプラセボ群に対して有意に大きく、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。副次評価項目においても AJG555 はプラセボに対して明らかな改善効果を示し、慢性便秘患者に対する有効性が示された。また、継続期第 1 週より自発排便回数、完全自発排便回数及び総排便回数の増加が認められ、第 52 週まで安定していた。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。Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度も継続期第 1 週から改善し、第 52 週まで安定していた。救済薬を使用した被験者の割合も継続期第 1 週から減少し、第 52 週まで維持された。

(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。以下、パート A の結果を示した。

1） 被験者の内訳

39 例が登録され 37 例にベースラインのデータがあり、36 例が有効性解析対象となった。プラセボへ無作為割付けされた後、MOVICOL を投与した 1 例は、ベースラインのデータはあったが、有効性データがなかった。有効性解析対象 36 例中 17 例は MOVICOL へ無作為割付けされた後にプラセボが投与され、19 例はプラセボへ無作為割付けされた後に MOVICOL が投与された。36 例（MOVICOL 17 例、プラセボ 19 例）から第 I 期解析用の有効性データが得られ、32 例（MOVICOL 17 例、プラセボ 15 例）から第 II 期解析用の有効性データが得られた。

2） 被験者背景

MOVICOL へ無作為割付けされた後にプラセボが投与された患者の 82%が女性で、プラセボへ無作為割付けされた後に MOVICOL が投与された患者の 95%が女性であった。MOVICOL へ無作為割付けされた後にプラセボが投与された患者の平均年齢は 48 歳（範囲 19～75 歳）であった。プラセボへ無作為割付けされた後に MOVICOL が投与された患者の平均年齢は 45 歳（範囲 19～67 歳）であった。

3） 主要評価項目

週当たりの平均排便回数を表 2.7.3.2-15 に示した。

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　週あたり当たりの平均排便回数

	MOVICOL (N=17)	プラセボ (N=19)
第 I 期: 投与 1～15 日目 n 平均値±標準偏差	 17 8.60±4.50	 19 4.69±3.27
	MOVICOL (N=17)	プラセボ (N=19)
投与 1～7 日目 n 平均値±標準偏差	 17 7.65±5.11	 19 5.34±3.76
	MOVICOL (N=17)	プラセボ (N=19)
投与 8～14 日目 n 平均値±標準偏差	 17 9.75±4.63	 19 4.16±3.24
	MOVICOL (N=19)	プラセボ (N=17)
第 II 期: 投与 16～30 日目 n 平均値±標準偏差	 17 9.61±4.63	 15 5.15±3.51
投与 16～22 日目 n 平均値±標準偏差	 17 7.98±5.54	 15 5.73±4.03
投与 23～29 日目 n 平均値±標準偏差	 17 11.06±5.11	 14 4.44±3.79
主解析: クロスオーバー試験全体 ANOVA 最小二乗平均値	 9.18	 4.93
MOVICOL とプラセボの差 MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値	4.25 (3.11, 5.39) < 0.0001	
各週反復測定項目 ANOVA 最小二乗平均値	 9.21	 4.99
MOVICOL とプラセボの差 MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値	4.22 (3.14, 5.30) < 0.0001	
第 I 期データ ANOVA, 1～15 日目 p 値	0.0050	
第 I 期データ ANOVA, 1～7 日目 p 値	0.1292	

Source：CSR-91020/2 (5.3.5.1-2) CSR Summary 3.3.2.1

4）　副次評価項目

①　便の硬さスコア

便の硬さスコアを表 2.7.3.2-16 に示した。

第 I 期の便の硬さスコアは、MOVICOL 群 1.12±0.71、プラセボ群 2.26±0.89、第 II 期では、MOVICOL 群 1.00±0.53、プラセボ群 1.80±1.08 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 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　便の硬さスコア

	MOVICOL (N=17)	プラセボ (N=19)
第 I 期: 投与 1～15 日目 n 平均値±標準偏差	 17 1.12±0.71	 19 2.26±0.89
	MOVICOL (N=19)	プラセボ (N=17)
第 II 期: 投与 16～30 日目 n 平均値±標準偏差	 17 1.00±0.53	 15 1.80±1.08
主解析: クロスオーバー試験全体 ANOVA 最小二乗平均値	 1.05	 2.03
MOVICOL とプラセボの差 MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値	-0.98 (-1.30, -0.66) < 0.0001	

便の硬さ：液状便=0、軟便=1、正常便=2、硬便=3、兎糞状便=4
Source：CSR-91020/2 (5.3.5.1-2) CSR Summary 3.3.2.1

2.7.3.2.2　小児慢性便秘患者

小児慢性便秘患者を対象に有効性を検討した国内小児第 III 相試験及び外国第 III 相試験（2000/01）の有効性の主な結果を示した。

(1)　国内小児第 III 相試験【評価資料】

1)　被験者の内訳及び背景並びに解析対象集団

本登録例 39 例に AJG555 の投与が開始され、治験薬投与開始後、治験薬の投与を中止した症例はなく、全例が治験薬の投与を完了した。

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。

FAS の主な被験者背景を表 2.7.3.2-17 に示した。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　被験者背景（FAS）（国内小児第 III 相試験）

	n=39
男 女	16 (41.0) 23 (59.0)
年齢 [a]（歳） 2-6 7-11 12-14	4.9±3.1 32 (82.1) 4 (10.3) 3 (7.7)
体重 [a]（kg）	20.57±9.56
IBS 便秘型あり	6 (15.4)
自発排便回数［観察期間第 2 週］[a]（回）	1.00±0.89
完全自発排便回数［観察期間第 2 週］[a]（回）	0.95±0.76 [b]
救済薬の使用	29 (74.4)

例数（%）
a) 平均値±標準偏差
b) n=20、Patients who Entered "YES" to Declaration Ability for Feeling of Complete Evacuation
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）Table14.1.7-1

2)　治験薬投与包数

年齢区分ごと（2 歳以上 6 歳以下、7 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 14 歳以下）の投与期間各週の治験薬投与包数を表 2.7.3.2-18 に示した。

2 歳以上 6 歳以下の投与包数の平均値は、投与期第 1 週 9.5±3.4 包（平均値±標準偏差、以下同様）、第 2 週 9.4±6.2 包、第 4 週 10.3±6.9 包、第 8 週 10.4±7.9 包、第 12 週 10.3±7.1 包であり、1 週当たり 9.4～11.2 包であった。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、投与期第 1 週 16.5±6.1 包、第 2 週 18.0±8.8 包、第 4 週 12.3±3.5 包、第 8 週 15.3±4.6 包、第 12 週 16.3±5.3 包であり、1 週当たり 12.3～18.0 包であった。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、投与期第 1 週 24.0±6.0 包、第 2 週 30.7±8.3 包、第 4 週 22.0±7.2 包、第 8 週 20.7±6.4 包、第 12 週 13.0±15.6 包であり、1 週当たり 13.0～30.7 包であった。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　年齢区分ごとの投与期間各週の治験薬投与包数

年齢区分	2 歳以上 6 歳以下		7 歳以上 11 歳以下		12 歳以上 14 歳以下	
	n	投与包数	n	投与包数	n	投与包数
投与期間第 1 週	32	9.5±3.4	4	16.5±6.1	3	24.0±6.0
投与期間第 2 週	32	9.4±6.2	4	18.0±8.8	3	30.7±8.3
投与期間第 3 週	32	9.8±6.3	4	13.5±5.8	3	27.3±3.1
投与期間第 4 週	32	10.3±6.9	4	12.3±3.5	3	22.0±7.2
投与期間第 5 週	32	10.2±7.2	4	13.3±5.1	3	18.7±12.9
投与期間第 6 週	32	10.1±8.0	4	15.5±3.3	3	14.7±12.2
投与期間第 7 週	32	11.2±7.5	4	14.5±6.8	3	23.3±4.2
投与期間第 8 週	32	10.4±7.9	4	15.3±4.6	3	20.7±6.4
投与期間第 9 週	32	10.4±8.2	4	16.3±5.2	3	20.0±7.2
投与期間第 10 週	32	10.1±7.2	4	15.8±3.5	3	16.7±12.1
投与期間第 11 週	32	10.0±8.6	4	16.5±5.0	3	27.3±3.1
投与期間第 12 週	25	10.3±7.1	4	16.3±5.3	2	13.0±15.6

平均値±標準偏差
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-14

3） 主要評価項目

主たる解析対象集団である FAS、FAS からハーフ被験者 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 2.7.3.2-19 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（人種：ASIAN/WHITE）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 2.7.3.2-19　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

4） 副次評価項目

本試験では、投与期間第 12 週のみ他の投与期間に比べ排便回数に関連する有効性評価項目（自発排便回数、完全自発排便回数、総排便回数、自発排便回数のレスポンダー、完全自発排便回数のレスポンダー及び Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度）の例数が少なかった。本試験においては投与期間中の来院の許容範囲は±7 日間で、最終来院日の前日まで治験薬を服用する規定であることから、投与期間第 11 週（78 日目）以降に最終来院した患者（77 日以上服用）は完了例として取り扱われた。しかしながら、排便回数に関連するデータは各週の評価可能日が 5 日未満の場合には欠測値として扱うこととしたため、82 日未満の服用日数の患者は投与期間第 12 週の評価可能日が 5 日未満となり、排便回数に関連するデータが欠測として取り扱われた。このた

め、投与期間第 11 週までに比べて第 12 週の排便回数に関連する有効性評価項目の例数が少なくなった。

① 自発排便回数

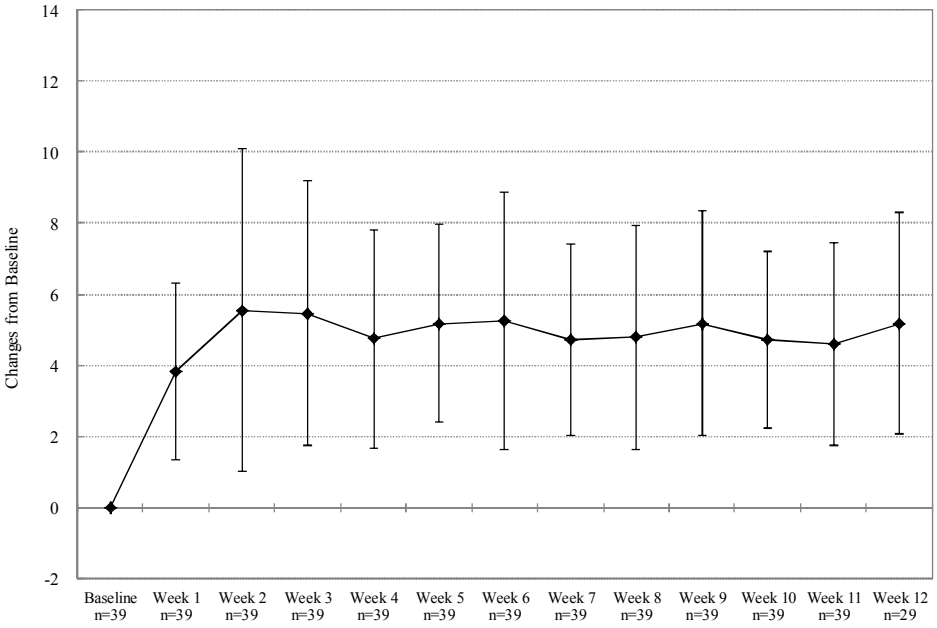
FAS の全例及び年齢区分ごと（2 歳以上 6 歳以下、7 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 14 歳以下）の投与期間各週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の推移を図 2.7.3.2-4、図 2.7.3.2-5、図 2.7.3.2-6 及び図 2.7.3.2-7 に、自発排便回数、観察期間第 2 週からの変化量の平均値及び 95%CI を表 2.7.3.2-20 に示した。

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。

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。

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。

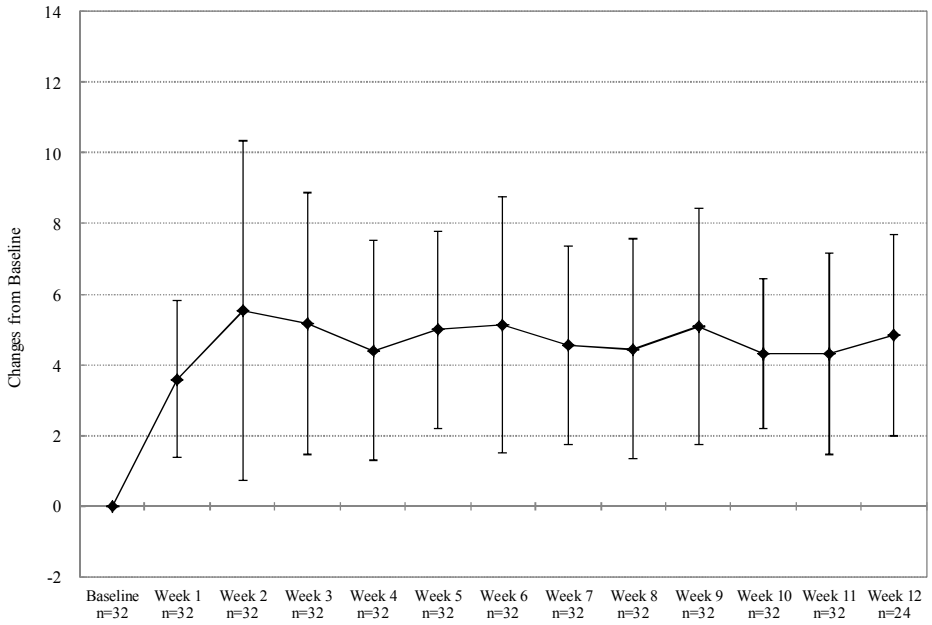
12 歳以上 14 歳以下の自発排便回数は、観察期間第 2 週 1.33±0.58 回で、観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 6.00±4.36 回、第 2 週 6.33±4.93 回、第 4 週 7.33±2.52 回、第 8 週 7.00±3.00 回及び第 12 週 10.00 回であり、投与期間第 1 週以降の自発排便回数は、観察期間第 2 週と比較し増加が認められた。



Baseline is Based on Screening Period Week 2

図 2.7.3.2-4　投与期間各週における自発排便回数及び観察期間第 2 週からの変化量の推移(FAS)（全例）（国内小児第 III 相試験）

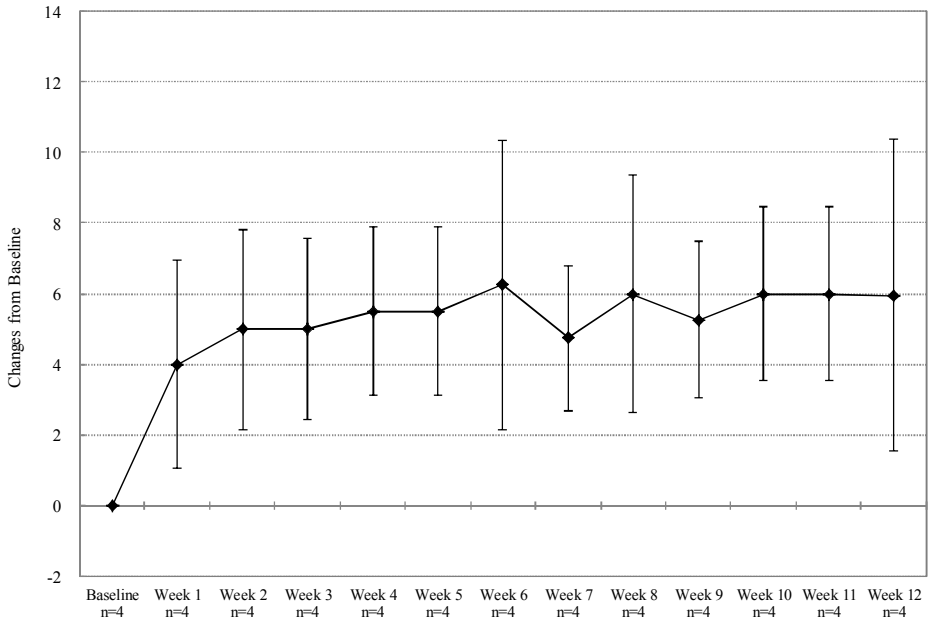
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）図 11.4.1.2-1



Baseline is Based on Screening Period Week 2

図 2.7.3.2-5　投与期間各週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の推移（FAS）（2 歳以上 6 歳以下）（国内小児第 III 相試験）

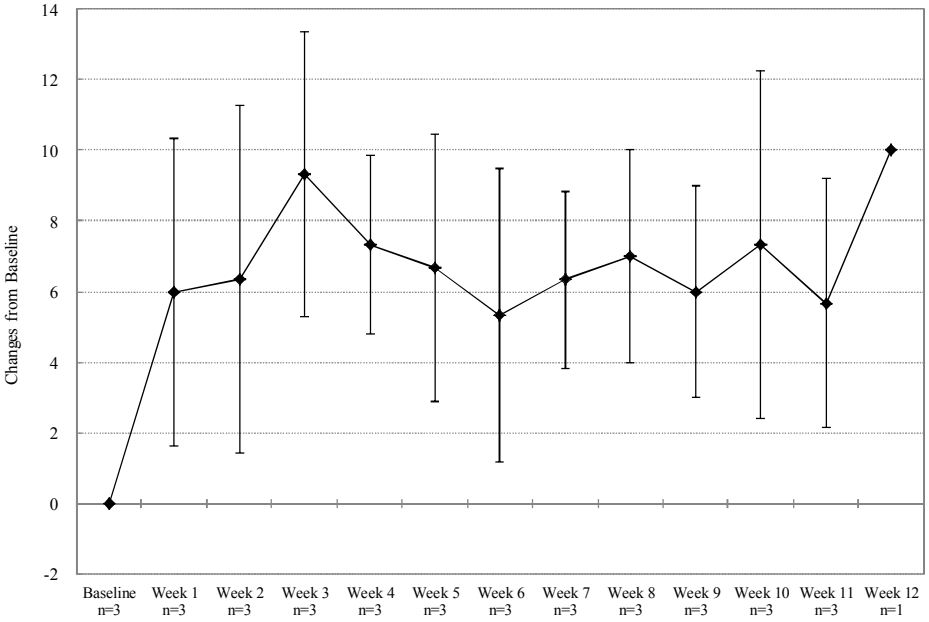
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）図 11.4.1.2-2



Baseline is Based on Screening Period Week 2

図 2.7.3.2-6　投与期間各週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の推移（FAS）（7 歳以上 11 歳以下）（国内小児第 III 相試験）

Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）図 11.4.1.2-3



Baseline is Based on Screening Period Week 2

図 2.7.3.2-7　投与期間各週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の推移（FAS）（12 歳以上 14 歳以下）（国内小児第 III 相試験）

Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）図 11.4.1.2-4

表 2.7.3.2-20　全例及び年齢別の投与期間各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）

年齢区分	全例				2 歳以上 6 歳以下				7 歳以上 11 歳以下				12 歳以上 14 歳以下			
	n	排便回数	変化量	95%CI	n	排便回数	変化量	95%CI	n	排便回数	変化量	95%CI	n	排便回数	変化量	95%CI
観察期間第 2 週	39	1.00±0.89	-	-	32	1.00±0.92	-	-	4	0.75±0.96	-	-	3	1.33±0.58	-	-
投与期間第 1 週	39	4.82±2.61	3.82±2.48	3.02～4.62	32	4.59±2.34	3.59±2.23	2.79～4.40	4	4.75±3.40	4.00±2.94	-0.68～8.68	3	7.33±4.16	6.00±4.36	-4.83～16.83
投与期間第 2 週	39	6.54±4.38	5.54±4.55	4.06～7.01	32	6.53±4.58	5.53±4.79	3.80～7.26	4	5.75±3.20	5.00±2.83	0.50～9.50	3	7.67±4.62	6.33±4.93	-5.92～18.59
投与期間第 3 週	39	6.46±3.57	5.46±3.73	4.25～6.67	32	6.16±3.48	5.16±3.72	3.82～6.50	4	5.75±2.63	5.00±2.58	0.89～9.11	3	10.67±3.79	9.33±4.04	-0.71～19.37
投与期間第 4 週	39	5.74±2.88	4.74±3.07	3.75～5.74	32	5.41±2.88	4.41±3.12	3.28～5.53	4	6.25±2.50	5.50±2.38	1.71～9.29	3	8.67±2.08	7.33±2.52	1.08～13.58
投与期間第 5 週	39	6.18±2.62	5.18±2.79	4.28～6.08	32	6.00±2.63	5.00±2.79	3.99～6.01	4	6.25±2.06	5.50±2.38	1.71～9.29	3	8.00±3.46	6.67±3.79	-2.74～16.07
投与期間第 6 週	39	6.26±3.56	5.26±3.62	4.08～6.43	32	6.13±3.56	5.13±3.63	3.82～6.43	4	7.00±4.32	6.25±4.11	-0.29～12.79	3	6.67±3.79	5.33±4.16	-5.01～15.68
投与期間第 7 週	39	5.72±2.63	4.72±2.70	3.84～5.59	32	5.56±2.69	4.56±2.80	3.55～5.57	4	5.50±2.38	4.75±2.06	1.47～8.03	3	7.67±2.08	6.33±2.52	0.08～12.58
投与期間第 8 週	39	5.79±3.07	4.79±3.16	3.77～5.82	32	5.44±3.03	4.44±3.12	3.31～5.56	4	6.75±3.40	6.00±3.37	0.64～11.36	3	8.33±2.52	7.00±3.00	-0.45～14.45
投与期間第 9 週	39	6.18±2.99	5.18±3.17	4.15～6.21	32	6.09±3.11	5.09±3.34	3.89～6.30	4	6.00±2.71	5.25±2.22	1.72～8.78	3	7.33±2.52	6.00±3.00	-1.45～13.45
投与期間第 10 週	39	5.72±2.56	4.72±2.50	3.91～5.53	32	5.31±2.21	4.31±2.12	3.55～5.08	4	6.75±2.63	6.00±2.45	2.10～9.90	3	8.67±4.62	7.33±4.93	-4.92～19.59
投与期間第 11 週	39	5.59±2.68	4.59±2.84	3.67～5.51	32	5.31±2.67	4.31±2.84	3.29～5.34	4	6.75±2.63	6.00±2.45	2.10～9.90	3	7.00±3.00	5.67±3.51	-3.06～14.39
投与期間第 12 週	29	6.22±3.09	5.18±3.13	3.99～6.37	24	5.94±2.78	4.85±2.86	3.65～6.06	4	6.70±4.59	5.95±4.43	-1.10～13.00	1	11.00	10.00	-

Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-1、Table14.2.4-1

② 完全自発排便回数

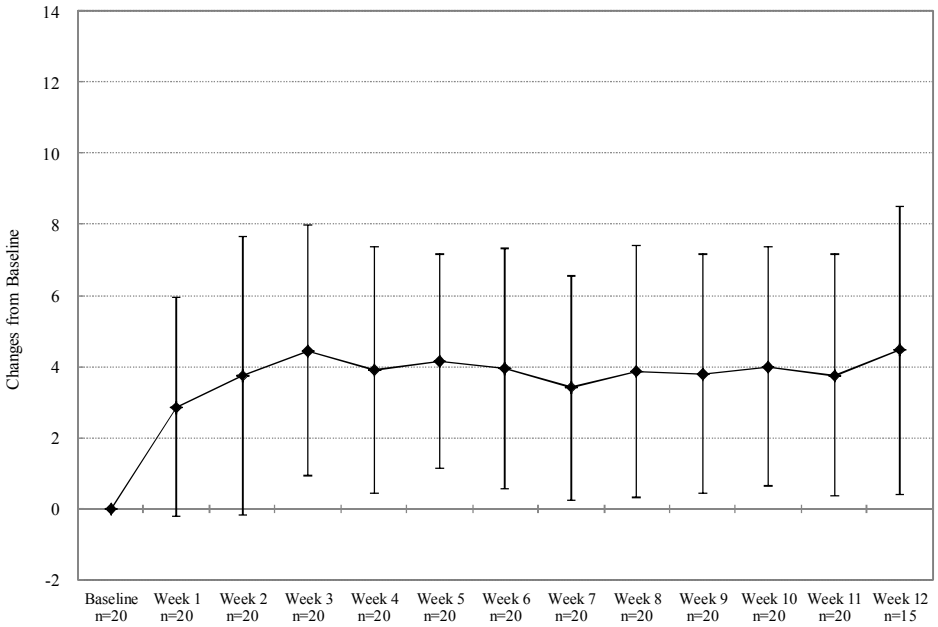
FAS の全例及び年齢区分ごと（2 歳以上 6 歳以下、7 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 14 歳以下）の投与期間各週における完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の推移を図 2.7.3.2-8、図 2.7.3.2-9、図 2.7.3.2-10 及び図 2.7.3.2-11 に、完全自発排便回数、観察期間第 2 週からの変化量の平均値及び 95%CI を表 2.7.3.2-21 に示した。

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。

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。

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。

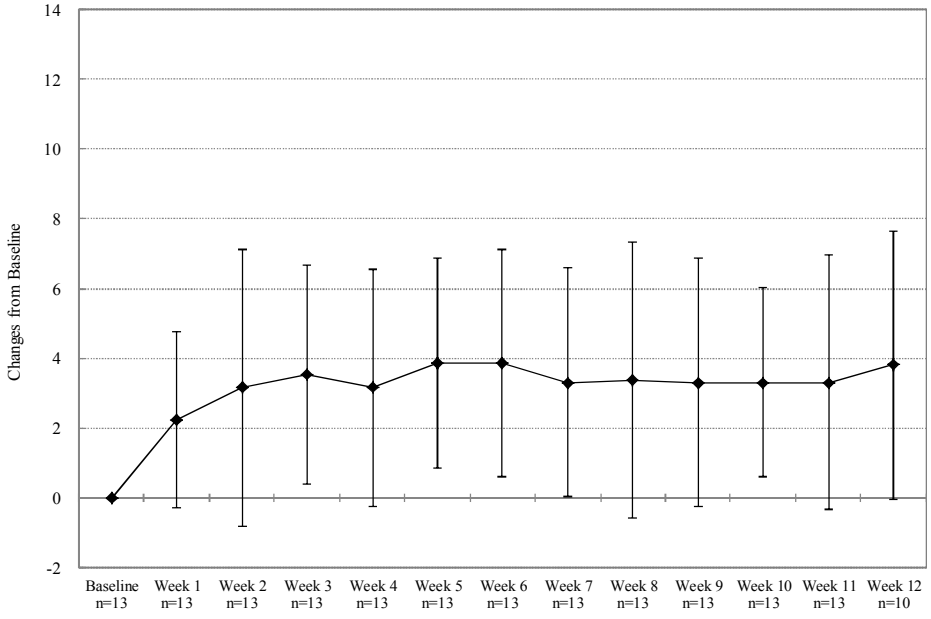
12 歳以上 14 歳以下の完全自発排便回数は、観察期間第 2 週 1.00±0.00 回で、観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 5.67±4.73 回、第 2 週 5.67±5.51 回、第 4 週 7.33±2.52 回、第 8 週 5.67±2.52 回及び第 12 週 10.00 回であり、投与期間第 1 週以降の完全自発排便回数は、観察期間第 2 週と比較し増加が認められた。



*: Patients who Entered "YES" to Declaration Ability for Feeling of Complete Evacuation
Baseline is Based on Screening Period Week 2

図 2.7.3.2-8　投与期間各週における完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の推移（FAS）（全例）（国内小児第 III 相試験）

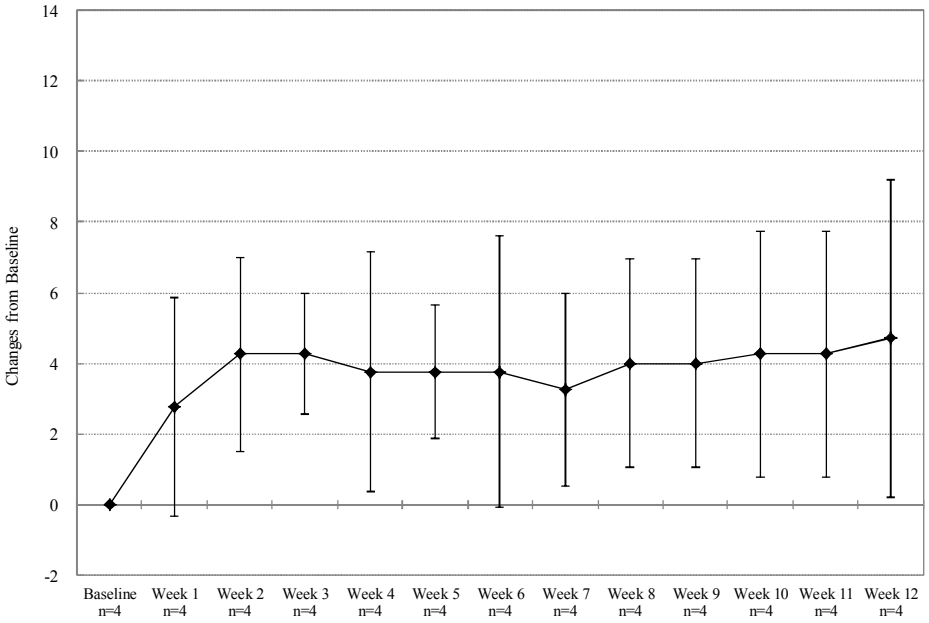
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）図 11.4.1.2-5



*: Patients who Entered "YES" to Declaration Ability for Feeling of Complete Evacuation
Baseline is Based on Screening Period Week 2

図 2.7.3.2-9　投与期間各週における完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の推移（FAS）（2 歳以上 6 歳以下）（国内小児第 III 相試験）

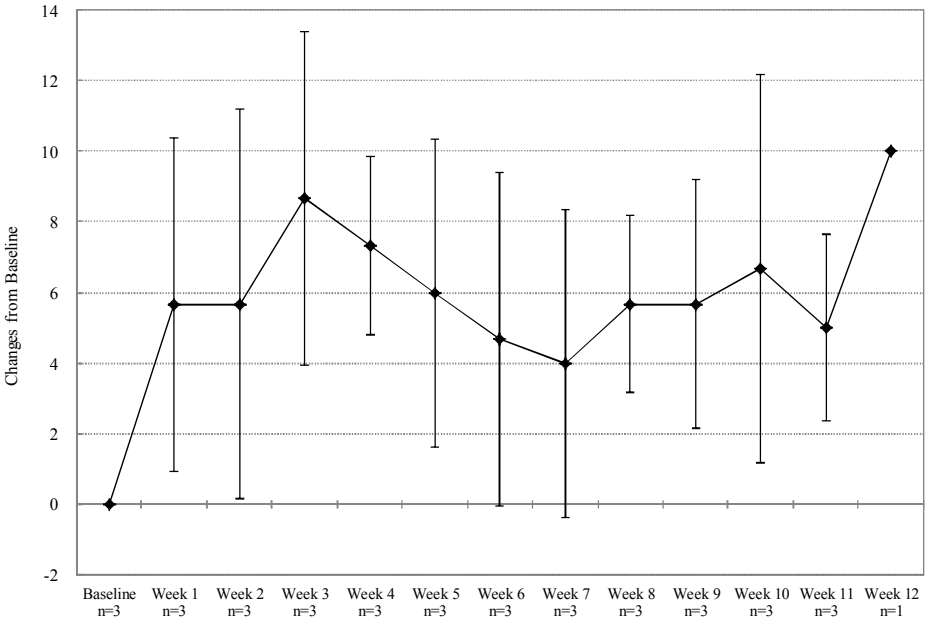
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）図 11.4.1.2-6



*: Patients who Entered "YES" to Declaration Ability for Feeling of Complete Evacuation
Baseline is Based on Screening Period Week 2

図 2.7.3.2-10　投与期間各週における完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の推移（FAS）（7 歳以上 11 歳以下）（国内小児第 III 相試験）

Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）図 11.4.1.2-7



*: Patients who Entered "YES" to Declaration Ability for Feeling of Complete Evacuation
Baseline is Based on Screening Period Week 2

図 2.7.3.2-11　投与期間各週における完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の推移（FAS）（12 歳以上 14 歳以下）（国内小児第 III 相試験）

Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）図 11.4.1.2-8

表 2.7.3.2-21　全例及び年齢別の投与期間各週における完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量（FAS）（国内小児第 III 相試験）

年齢区分	全例				2 歳以上 6 歳以下				7 歳以上 11 歳以下				12 歳以上 14 歳以下			
	n	排便回数	変化量	95%CI	n	排便回数	変化量	95%CI	n	排便回数	変化量	95%CI	n	排便回数	変化量	95%CI
観察期間第 2 週	20	0.95±0.76	-	-	13	1.08±0.86	-	-	4	0.50±0.58	-	-	3	1.00±0.00	-	-
投与期間第 1 週	20	3.80±3.43	2.85±3.07	1.42～4.28	13	3.31±3.04	2.23±2.52	0.71～3.75	4	3.25±3.59	2.75±3.10	-2.18～7.68	3	6.67±4.73	5.67±4.73	-6.07～17.41
投与期間第 2 週	20	4.70±4.04	3.75±3.91	1.92～5.58	13	4.23±4.11	3.15±3.98	0.75～5.56	4	4.75±3.30	4.25±2.75	-0.13～8.63	3	6.67±5.51	5.67±5.51	-8.01～19.35
投与期間第 3 週	20	5.40±3.83	4.45±3.53	2.80～6.10	13	4.62±3.59	3.54±3.15	1.63～5.44	4	4.75±2.22	4.25±1.71	1.53～6.97	3	9.67±4.73	8.67±4.73	-3.07～20.41
投与期間第 4 週	20	4.85±3.56	3.90±3.46	2.28～5.52	13	4.23±3.39	3.15±3.39	1.11～5.20	4	4.25±3.95	3.75±3.40	-1.67～9.17	3	8.33±2.52	7.33±2.52	1.08～13.58
投与期間第 5 週	20	5.10±3.19	4.15±3.00	2.75～5.55	13	4.92±3.23	3.85±3.02	2.02～5.67	4	4.25±2.36	3.75±1.89	0.74～6.76	3	7.00±4.36	6.00±4.36	-4.83～16.83
投与期間第 6 週	20	4.90±3.68	3.95±3.39	2.36～5.54	13	4.92±3.55	3.85±3.26	1.87～5.82	4	4.25±4.43	3.75±3.86	-2.40～9.90	3	5.67±4.73	4.67±4.73	-7.07～16.41
投与期間第 7 週	20	4.35±3.38	3.40±3.17	1.92～4.88	13	4.38±3.45	3.31±3.28	1.33～5.29	4	3.75±3.30	3.25±2.75	-1.13～7.63	3	5.00±4.36	4.00±4.36	-6.83～14.83
投与期間第 8 週	20	4.80±3.66	3.85±3.54	2.19～5.51	13	4.46±4.01	3.38±3.95	1.00～5.77	4	4.50±3.51	4.00±2.94	-0.68～8.68	3	6.67±2.52	5.67±2.52	-0.58～11.92
投与期間第 9 週	20	4.75±3.55	3.80±3.38	2.22～5.38	13	4.38±3.71	3.31±3.57	1.15～5.46	4	4.50±3.51	4.00±2.94	-0.68～8.68	3	6.67±3.51	5.67±3.51	-3.06～14.39
投与期間第 10 週	20	4.95±3.62	4.00±3.36	2.43～5.57	13	4.38±3.07	3.31±2.72	1.66～4.95	4	4.75±4.03	4.25±3.50	-1.32～9.82	3	7.67±5.51	6.67±5.51	-7.01～20.35
投与期間第 11 週	20	4.70±3.66	3.75±3.40	2.16～5.34	13	4.38±3.93	3.31±3.66	1.10～5.52	4	4.75±4.03	4.25±3.50	-1.32～9.82	3	6.00±2.65	5.00±2.65	-1.57～11.57
投与期間第 12 週	15	5.46±4.28	4.46±4.05	2.22～6.70	10	5.01±4.06	3.81±3.85	1.05～6.57	4	5.20±4.98	4.70±4.50	-2.46～11.86	1	11.00	10.00	-

*: Patients who Entered "YES" to Declaration Ability for Feeling of Complete Evacuation

Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-2、Table14.2.5-1

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

FAS の投与期間（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の観察期間（第 1 週＋第 2 週）からの変化量を表 2.7.3.2-22 に、全例の投与期間各週における総排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を表 2.7.3.2-23 に、投与期間各週の自発排便回数及び完全自発排便回数のレスポンダーの割合を表 2.7.3.2-24 に、投与期間各週の 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）を表 2.7.3.2-25 に、投与期間各週の 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を表 2.7.3.2-26 並びに便硬度（中央値）を［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類した場合の割合を図 2.7.3.2-12 に、投与期間各週の救済薬の使用状況を表 2.7.3.2-27 に、初回自発排便発現及び初回完全自発排便回数までの日数を表 2.7.3.2-28 に示した。

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。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。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。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。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。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。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。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 2.7.3.2-22　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の観察期間（第 1 週＋第 2 週）からの変化量（FAS）（国内小児第 III 相試験）

	自発排便回数				完全自発排便回数 a)			
	n	回数	変化量	95%CI	n	回数	変化量	95%CI
観察期間（第 1 週＋第 2 週）	39	2.10±1.45	-		20	1.95±1.47		-
投与期間（第 1 週＋第 2 週）	39	11.36±5.84	9.26±5.89	7.35～11.17	20	8.50±6.78	6.55±6.16	3.67～9.43

a) Patients who Entered "YES" to Declaration Ability for Feeling of Complete Evacuation
平均値±標準偏差
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-3、表 11.4.1.2-4

表 2.7.3.2-23　全例の投与期間各週における総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）

	n	排便回数	変化量	95%CI
観察期間第 2 週	39	2.18±0.88	-	-
投与期間第 1 週	39	5.08±2.40	2.90±2.43	2.11～3.68
投与期間第 2 週	39	6.56±4.36	4.38±4.25	3.01～5.76
投与期間第 3 週	39	6.56±3.57	4.38±3.55	3.23～5.54
投与期間第 4 週	39	5.85±2.74	3.67±2.67	2.80～4.53
投与期間第 5 週	39	6.18±2.62	4.00±2.70	3.13～4.87
投与期間第 6 週	39	6.26±3.56	4.08±3.33	3.00～5.16
投与期間第 7 週	39	5.77±2.65	3.59±2.54	2.77～4.41
投与期間第 8 週	39	5.87±2.98	3.69±2.80	2.78～4.60
投与期間第 9 週	39	6.18±2.99	4.00±2.88	3.07～4.93
投与期間第 10 週	39	5.74±2.52	3.56±2.51	2.75～4.38
投与期間第 11 週	39	5.67±2.76	3.49±2.66	2.62～4.35
投与期間第 12 週	29	6.22±3.09	4.08±2.86	2.99～5.17

Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-5

表 2.7.3.2-24　投与期間各週の自発排便回数及び完全自発排便回数のレスポンダーの割合（FAS）（国内小児第 III 相試験）

	自発排便回数のレスポンダーの割合			完全自発排便回数のレスポンダーの割合		
	n	%	95%CI	n	%	95%CI
投与期間第 1 週	39	82.1	67.3～91.0	20	60.0	38.7～78.1
投与期間第 2 週	39	94.9	83.1～98.6	20	80.0	58.4～91.9
投与期間第 3 週	39	94.9	83.1～98.6	20	75.0	53.1～88.8
投与期間第 4 週	39	87.2	73.3～94.4	20	60.0	38.7～78.1
投与期間第 5 週	39	94.9	83.1～98.6	20	80.0	58.4～91.9
投与期間第 6 週	39	89.7	76.4～95.9	20	70.0	48.1～85.5
投与期間第 7 週	39	89.7	76.4～95.9	20	65.0	43.3～81.9
投与期間第 8 週	39	82.1	67.3～91.0	20	70.0	48.1～85.5
投与期間第 9 週	39	92.3	79.7～97.3	20	70.0	48.1～85.5
投与期間第 10 週	39	94.9	83.1～98.6	20	75.0	53.1～88.8
投与期間第 11 週	39	89.7	76.4～95.9	20	70.0	48.1～85.5
投与期間第 12 週	29	93.1	78.0～98.1	15	73.3	48.0～89.1

Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-6、表 11.4.1.2-7

表 2.7.3.2-25　投与期間各週の 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）（FAS）（国内小児第 III 相試験）

	便硬度（中央値）		便硬度（平均値）				
	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差	n	変化量	p 値*
観察期間第 2 週	25	2.4±1.0	25	2.43±1.04		-	-
投与期間第 1 週	37	4.1±1.2	37	3.97±0.86	25	1.71±1.13	-
投与期間第 2 週	39	4.5±0.8	39	4.50±0.66	25	2.09±1.25	<0.0001
投与期間第 3 週	39	4.4±0.8	39	4.31±0.65	25	1.96±1.28	-
投与期間第 4 週	37	4.4±0.6	37	4.44±0.70	24	2.04±1.27	-
投与期間第 5 週	39	4.4±0.8	39	4.42±0.65	25	1.89±1.17	-
投与期間第 6 週	39	4.4±0.7	39	4.34±0.69	25	1.92±1.27	-
投与期間第 7 週	39	4.2±0.7	39	4.26±0.69	25	1.82±1.31	-
投与期間第 8 週	39	4.4±0.8	39	4.44±0.70	25	2.08±1.18	-
投与期間第 9 週	39	4.2±0.7	39	4.23±0.64	25	1.86±1.32	-
投与期間第 10 週	39	4.3±0.9	39	4.32±0.65	25	1.94±1.38	-
投与期間第 11 週	39	4.2±0.7	39	4.26±0.59	25	1.85±1.23	-
投与期間第 12 週	29	4.4±0.7	29	4.37±0.60	20	1.91±1.06	<0.0001

*：1 標本 t 検定

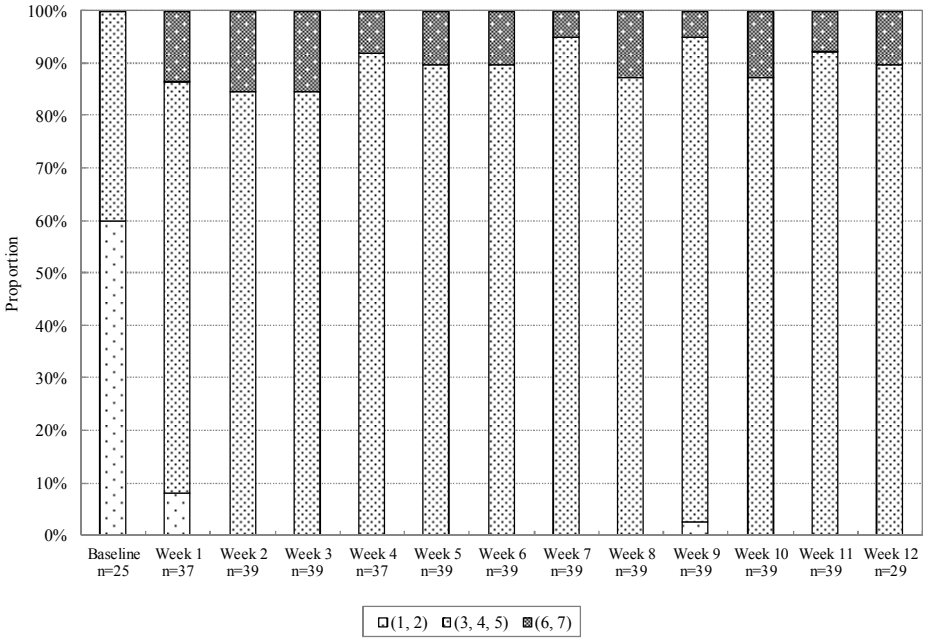
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-11、表 11.4.1.2-13

表 2.7.3.2-26　投与期間各週の 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（FAS）（国内小児第 III 相試験）

Bristol 便形状スケール	n	スコア							Wilcoxon signed-rank test
		1	2	3	4	5	6	7	
観察期間第 2 週	25	5 (20.0)	10 (40.0)	7 (28.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
投与期間第 1 週	37	1 (2.7)	2 (5.4)	6 (16.2)	18 (48.6)	5 (13.5)	5 (13.5)	0 (0.0)	-
投与期間第 2 週	39	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	23 (59.0)	8 (20.5)	6 (15.4)	0 (0.0)	<0.0001
投与期間第 3 週	39	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	28 (71.8)	4 (10.3)	6 (15.4)	0 (0.0)	-
投与期間第 4 週	37	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (70.3)	8 (21.6)	3 (8.1)	0 (0.0)	-
投与期間第 5 週	39	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	22 (56.4)	11 (28.2)	4 (10.3)	0 (0.0)	-
投与期間第 6 週	39	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	25 (64.1)	8 (20.5)	4 (10.3)	0 (0.0)	-
投与期間第 7 週	39	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (12.8)	22 (56.4)	10 (25.6)	2 (5.1)	0 (0.0)	-
投与期間第 8 週	39	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	26 (66.7)	7 (17.9)	5 (12.8)	0 (0.0)	-
投与期間第 9 週	39	0 (0.0)	1 (2.6)	3 (7.7)	26 (66.7)	7 (17.9)	2 (5.1)	0 (0.0)	-
投与期間第 10 週	39	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.3)	25 (64.1)	5 (12.8)	4 (10.3)	1 (2.6)	-
投与期間第 11 週	39	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	29 (74.4)	5 (12.8)	3 (7.7)	0 (0.0)	-
投与期間第 12 週	29	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (69.0)	6 (20.7)	3 (7.7)	0 (0.0)	<0.0001

n (%)

Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-12



Baseline is Based on Screening Period Week 2

図 2.7.3.2-12　投与期間各週の 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（FAS）（国内小児第 III 相試験）

Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）図 11.4.1.2-12

表 2.7.3.2-27　投与期間各週の救済薬の使用状況（FAS）（国内小児第 III 相試験）

	n	%
観察期間第 1 週	39	64.1
観察期間第 2 週	39	74.4
投与期間第 1 週	39	23.1
投与期間第 2 週	39	2.6
投与期間第 3 週	39	7.7
投与期間第 4 週	39	7.7
投与期間第 5 週	39	0.0
投与期間第 6 週	39	0.0
投与期間第 7 週	39	2.6
投与期間第 8 週	39	7.7
投与期間第 9 週	39	0.0
投与期間第 10 週	39	2.6
投与期間第 11 週	39	5.1
投与期間第 12 週	39	0.0

Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-10

表 2.7.3.2-28　初回自発排便発現及び初回完全自発排便回数までの日数（Kaplan-Meier 法）（FAS）（国内小児第 III 相試験）

	n	中央値	95%CI
初回自発排便発現までの日数（日）	39	2.0	2.0 - 3.0
初回完全自発排便 [a]発現までの日数（日）	18	3.0	1.0 - 6.0

a) Patients who Entered "YES" to Declaration Ability for Feeling of Complete Evacuation

Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-8、表 11.4.1.2-9

5） 結論

主要評価項目として設定した投与期間第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は 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。また、投与期間第 1 週より自発排便回数、完全自発排便回数及び総排便回数の増加が認められ、第 12 週まで安定していた。年齢区分ごと（2 歳以上 6 歳以下、7 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 14 歳以下）の自発排便回数及び完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量も、投与期間第 1 週以降、増加が認められた。自発排便回数及び完全自発排便回数のレスポンダーの割合は投与期間第 1 週から第 12 週まで安定した割合で推移した。Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度も投与期間第 1 週から改善し、第 12 週まで安定していた。救済薬を使用した被験者の割合も投与期間第 1 週から減少し、第 12 週まで維持された。

(2) 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。以下、クロスオーバーの結果を示した。

1) 被験者の内訳

合計 51 例が本試験の第 I 期を開始した（MOVICOL/プラセボ群 27 例、プラセボ/MOVICOL 群 24 例）。第 I 期中に 2 例が中止となった（各群 1 例）。MOVICOL/プラセボ群の 1 例（7 歳男児）は治験薬の服用を拒否し、次回来院予定日に来院しなかった。プラセボ/MOVICOL 群の 1 例（2 歳女児）は、試験参加同意を撤回した。本試験のウォッシュアウト期である第 II 期を開始した患者は合計 37 例（73%）であり（MOVICOL/プラセボ群 24 例、プラセボ/MOVICOL 群 13 例）、第 I 期から第 III 期へ直接移行した患者は合計 12 例(MOVICOL/プラセボ群 2 例､プラセボ/MOVICOL 群 10 例）であった。プラセボ/MOVICOL 群の 1 例（3 歳男児）が有害事象（重度の疼痛が発現し、X 線検査により便塞栓と診断）により第 II 期において中止となった。合計 48 例（94%）が本試験の第 III 期を開始した（MOVICOL/プラセボ群 26 例、プラセボ/MOVICOL 群 22 例）。MOVICOL/プラセボ群の 1 例（5 歳男児）が、完全な排便が認められず第 III 期で中止となった。合計 47 例（92%）が二重盲検投与期間を終了した（MOVICOL/プラセボ群 25 例、プラセボ/MOVICOL 群 22 例）。その合計 45 例（88%）が試験後に追跡調査へ継続参加し、全例に MOVICOL が投与された。

2) 被験者背景

全被験者の平均年齢は 5.4±2.6 歳（平均値±標準偏差、以下同様）であった。2～6 歳は 35 例（69%）、7～11 歳は 16 例（31%）であった。試験全体では、女児の割合（57%）が男児の割合（43%）よりも高かった。試験全体の平均身長は 113.0±17.6 cm、平均体重は 23.34±10.63 kg であった。

3) 主要評価項目

週当たりの平均完全排便回数を表 2.7.3.2-29 に示した。

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。

第 I 期データのみを用いた探索的解析を実施した。第 I 期のみをみると、週当たりの平均完全排便回数は MOVICOL 群 3.59±2.264 回でプラセボ群 1.58±1.131 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 2.11 回（95%信頼区間：1.07 回～3.14 回）で有意差が認められた（$p < 0.001$）。

表 2.7.3.2-29　週当たりの完全排便回数

	MOVICOL/プラセボ (N=26)	プラセボ/MOVICOL (N=23)
第 2 回来院時 (ベースライン終了時) n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 26 1.46±1.062 1.51 (0.00 – 5.00)	 23 1.72±1.609 1.40 (0.00 – 5.00)
第 3 回来院時 (第 I 期終了時) n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 25 3.59±2.264 3.50 (0.00 – 8.87)	 23 1.58±1.131 1.50 (0.00 – 3.73)
第 4 回来院時 (第 II 期終了時) n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 23 1.89±1.262 1.75 (0.00 – 4.67)	 12 1.27±1.055 1.32 (0.00 – 3.50)
第 5 回来院時 (第 III 期終了時) n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 25 1.34±1.276 1.17 (0.00 – 3.50)	 22 2.59±1.667 2.57 (0.00 – 6.00)
	MOVICOL (N=48)	プラセボ [a)] (N=48)
投与期間中のまとめ n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 47 3.12±2.050 3.00 (0.00 – 8.87)	 48 1.45±1.202 1.41 (0.00 – 3.73)
最小二乗平均値 標準誤差	3.085 0.242	1.449 0.239
群間差（MOVICOL－プラセボ） MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値		1.64 (0.99 – 2.28) < 0.001

平均完全排便回数は、各例で算出した要約値
n=非欠測値数.
a) ウォッシュアウト期間（第 II 期）は含まず
Source：CSR-2000/01 (5.3.5.1-5) CSR Summary 3.3.2

4)　副次評価項目

①　週当たりの総排便回数（完全な排便+不完全な排便）

週当たりの総排便回数（完全な排便+不完全な排便）を表 2.7.3.2-30 に示した。

週当たりの平均総排便回数は、MOVICOL 群 5.68±2.771 回（平均値±標準偏差、以下同様）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）。

MOVICOL 群における週当たりの平均総排便回数は、2～6 歳 5.49±2.804 回と 7～11 歳 6.08±2.753 回でほぼ同じであった。プラセボ群では、2～6 歳 4.36±2.782 回と 7～11 歳 3.56±1.728 回でほぼ同じであった。

表 2.7.3.2-30　週当たりの総排便回数（完全な排便+不完全な排便）

	MOVICOL/プラセボ (N=26)	プラセボ/MOVICOL (N=23)
第 2 回来院時 (ベースライン終了時) n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 26 4.23±2.591 4.00 (0.00 – 10.77)	 23 5.33±3.403 5.25 (0.00 – 15.00)
第 3 回来院時 (第 I 期終了時) n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 25 6.13±2.670 5.50 (1.56 – 11.20)	 23 4.08±2.021 3.77 (1.00 – 7.93)
第 4 回来院時 (第 II 期終了時) n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 23 5.14±3.173 4.00 (0.00 – 12.38)	 12 3.54±2.351 3.88 (0.00 – 7.00)
第 5 回来院時 (第 III 期終了時) n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 25 5.04±5.415 3.50 (0.00 – 27.07)	 22 5.24±2.819 4.71 (1.75 – 12.00)
	MOVICOL (N=48)	プラセボ [a] (N=48)
投与期間中のまとめ n[b] 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 46 5.68±2.771 5.15 (1.56 – 12.00)	 47 4.10±2.503 3.77 (0.00 – 13.50)
最小二乗平均値 標準誤差	5.667 0.391	4.090 0.387
群間差（MOVICOL－プラセボ） MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値		1.58 (0.55 – 2.60) 0.003

n=非欠測値数.
a) ウォッシュアウト期間（第 II 期）は含まず
b) 非欠測値数（他の被験者と比較して極端な外れ値を認めた症例番号 2 を除く）
Source：CSR-2000/01 (5.3.5.1-5) CSR Summary 3.3.2

②　便の硬さスコア

便の硬さスコアを表 2.7.3.2-31 に示した。

便の硬さスコアは、MOVICOL 群 1.73±0.497（平均値±標準偏差、以下同様）でプラセボ群 2.21±0.556 よりも低かった。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（$p < 0.001$）。

MOVICOL 群における平均便の硬さスコアは、2～6 歳 1.76±0.532 で 7～11 歳 1.65±0.419 よりも高かった。プラセボ投与群では、2～6 歳 2.13±0.582 で 7～11 歳 2.37±0.473 よりも低かった。

表 2.7.3.2-31　便の硬さスコア

	MOVICOL/プラセボ (N=26)	プラセボ/MOVICOL (N=23)
第 2 回来院時 (ベースライン終了時) n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 25 2.10±0.664 2.17 (0.50 – 3.00)	 22 2.15±0.575 2.03 (0.88 – 3.00)
第 3 回来院時 (第 I 期終了時) n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 25 1.65±0.451 1.60 (1.00 – 3.00)	 23 2.29±0.479 2.11 (1.57 – 3.00)
第 4 回来院時 (第 II 期終了時) n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 22 2.05±0.508 2.00 (1.00 – 3.00)	 11 2.42±0.572 2.60 (1.00 – 3.00)
第 5 回来院時 (第 III 期終了時) n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 24 2.13±0.622 2.00 (0.75 – 3.00)	 22 1.81±0.542 1.76 (0.89 – 3.00)
	MOVICOL (N=48)	プラセボ [a)] (N=48)
投与期間中のまとめ n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 47 1.73±0.497 1.67 (0.89 – 3.00)	 47 2.21±0.556 2.00 (0.75 – 3.00)
最小二乗平均値 標準誤差	1.731 0.077	2.209 0.077
群間差（MOVICOL－プラセボ） MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値		-0.48 (-0.68 – -0.27) < 0.001

n=非欠測値数.
便の硬さの平均スコアは、各例で算出した要約値（スコア化尺度：軟便/水様便=1、正常=2、硬便=3）
a) ウォッシュアウト期間（第 II 期）は含まず
Source：CSR-2000/01 (5.3.5.1-5) CSR Summary 3.3.2

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　成人慢性便秘患者及び小児慢性便秘患者の臨床試験

(1)　人口統計学的及び他の基準値の特性

国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験における、主な選択基準及び慢性便秘に係わる選択・除外基準を表 2.7.3.3-1 に示した。

選択基準では、国内成人第 III 相試験は成人慢性便秘患者、国内小児第 III 相試験は小児慢性便秘患者を対象としたため、年齢をそれぞれ、15 歳以上、2 歳以上 14 歳以下に設定した。また、自発排便回数は、Rome III の成人及び小児の機能性便秘の診断基準を参考に、国内成人第 III 相試験では 2 週間の観察期間の自発排便回数が 6 回未満の患者、国内小児第 III 相試験では 2 週間の観察期間の自発排便回数が 4 回以下の患者とした。便秘の症状も Rome III の機能性便秘の診断基準を参考とした。除外基準には、2 試験とも本剤の薬効評価に影響を及ぼす可能性のある、器質性便秘、症候性便秘又は薬剤性便秘等を設定した。

表 2.7.3.3-1　国内 2 試験における主な選択基準及び除外基準

	国内成人第 III 相試験	国内小児第 III 相試験
選択基準		
年齢（歳）	15≦	2≦　≦14
性別	不問	
体重	不問	
入院・外来	外来	不問
自発排便回数	≪仮登録時≫ 6 ヵ月以上前から自発排便回数が平均 3 回/週未満 ≪本登録時≫ 2 週間の観察期間の自発排便回数が 6 回未満の患者	≪仮登録時≫ 2 ヵ月以上前から自発排便回数が平均 2 回/週以下 ≪本登録時≫ 2 週間の観察期間の自発排便回数が 4 回以下の患者
症状	6 ヵ月以上前から自発排便に関連した以下の症状を 1 つ以上有する （ア）排便の 25%以上にいきみがある （イ）排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便がある （ウ）排便の 25%以上に残便感がある	2 ヵ月以上前から自発排便に関連した以下の症状を 1 つ以上有する （ア）排便の 25%以上にいきみがある （イ）排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便がある （ウ）排便の 25%以上に肛門出血がある （エ）排便の 25%以上に排便時痛がある
検査	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なし	規定せず
除外基準		
器質性便秘 a)	○	○
症候性便秘 a)	○	○
薬剤性便秘 a)	○	○
結腸通過時間遅延型便秘 a)	○	○
便排泄障害型便秘 a)	○	○
消化管閉塞 b)・脱腸 b)	○	○
腸管穿孔 b)	○	○
単純な虫垂切除以外の開腹手術歴	○	○
麻痺性イレウス	○	○
便塞栓	○	○c)
重度の腸管の炎症	○	○
巨大結腸症	○	○
遺糞症	—	○
重度の逆流性食道炎	○	○

a) 「疑い」含む、b) 既往歴含む、c) 国内小児第 III 相試験では、便塞栓を巨大結腸症又は遺糞症として規定した。

2 試験の FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-2 に示した。

国内成人第 III 相試験は成人慢性便秘患者、国内小児第 III 相試験は小児慢性便秘患者を対象としたため、年齢及び体重は大きく異なった。女性の割合は、国内成人第 III 相試験が 84.6%で、国内小児第 III 相試験 59.0%より高かった。

原疾患の特性において、自発排便回数は国内小児第 III 相試験が 1.00±0.89 回/週で、国内成人第 III 相試験 1.5±0.9 回/週に比べ少なく、自発排便回数 0 回/週の割合は国内小児第 III 相試験が 35.9%で、国内成人第 III 相試験 14.1%に比べ高かった。完全自発排便回数は国内小児第 III 相試験が 0.95±0.76 回/週で、国内成人第 III 相試験 0.4±0.7 回/週に比べ多く、完全自発排便回数 0 回/週の割合は国内小児第 III 相試験が 30.0%で、国内成人第 III 相試験 70.5%に比べ低かった。救済

薬の使用状況は、国内小児第 III 相試験が 74.4%で、国内成人第 III 相試験 22.4%に比べ明らかに高かった。Bristol 便形状スケール及び IBS 便秘型ありの割合は試験間に大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）
（国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験）

		国内成人第 III 相試験			国内小児第 III 相試験
		プラセボ	AJG555	全体	AJG555
性別	例数	76	80	156	39
	男	15 (19.7)	9 (11.3)	24 (15.4)	16 (41.0)
	女	61 (80.3)	71 (88.8)	132 (84.6)	23 (59.0)
年齢（歳）	例数	76	80	156	39
	2-6	－	－	－	32 (82.1)
	7-11	－	－	－	4 (10.3)
	12-14	－	－	－	3 (7.7)
	平均値±標準偏差	42.0±12.8	44.3±11.6	43.2±12.2	4.9±3.1
BMI（kg/m^2）	例数	75	80	155	－
	平均値±標準偏差	21.77±2.97	21.64±2.94	21.70±2.95	－
体重（kg）	例数	75	80	155	38
	平均値±標準偏差	57.30±10.90	55.90±9.41	56.57±10.15	20.57±9.56
IBS 便秘型あり	例数	76	80	156	39
		10 (13.2)	15 (18.8)	25 (16.0)	6 (15.4)
自発排便回数（回/週）	例数	76	80	156	39
	0	11 (14.5)	11 (13.8)	22 (14.1)	14 (35.9)
	1	30 (39.5)	24 (30.0)	54 (34.6)	12 (30.8)
	2	31 (40.8)	31 (38.8)	62 (39.7)	12 (30.8)
	3	2 (2.6)	14 (17.5)	16 (10.3)	1 (2.6)
	4	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
	平均値±標準偏差	1.4±0.9	1.6±0.9	1.5±0.9	1.00±0.89
完全自発排便回数（回/週）	例数	76	80	156	20[a)]
	0	54 (71.1)	56 (70.0)	110 (70.5)	6 (30.0)
	1	16 (21.1)	18 (22.5)	34 (21.8)	9 (45.0)
	2	5 (6.6)	3 (3.8)	8 (5.1)	5 (25.0)
	3	1 (1.3)	3 (3.8)	4 (2.6)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	平均値±標準偏差	0.4±0.7	0.4±0.7	0.4±0.7	0.95±0.76
Bristol 便形状スケール	例数	65	69	134	25
	[1, 2]	43 (56.6)	45 (56.3)	88 (56.4)	15 (60.0)
	[3, 4, 5]	22 (28.9)	24 (30.0)	46 (29.5)	10 (40.0)
	[6, 7]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	平均値±標準偏差	2.2±1.1	2.1±1.0	2.1±1.1	2.4±1.0
救済薬の使用	例数	76	80	156	39
		18 (23.7)	17 (21.3)	35 (22.4)	29 (74.4)

a) Patients who Entered "YES" to Declaration Ability for Feeling of Complete Evacuation
例数（%）
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.1.7-1、AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）Table14.1.7-1

（2）　本登録されなかった被験者の理由別集計

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別集計を表 2.7.3.3-3、表 2.7.3.3-4 に示した。

国内成人第 III 相試験における本登録されなかった症例は計 48 例で、その理由は、22 例が「2 週間の観察期間の自発排便回数が 6 回未満の患者」の条件を満たさなかったためであった。次い

で「2 週間の観察期間中の自発排便において、軟便又は水様便（Bristol 便形状スケール 6 又は 7）が認められた患者」が 8 例、「被験者都合」が 6 例、「2 週間の観察期間中に、排便後 72 時間以内に救済薬を使用した患者」及び「糖尿病を合併している患者又は疑われる患者」が各 3 例、「その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するにあたり不適当と判断した患者」が 2 例、「脱腸を有する又は既往歴のある患者」、「単純な虫垂切除以外の開腹手術歴のある患者」、「妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、同意取得時から最終の観察・検査の期間に妊娠を希望する女性及び適切な方法での避妊に合意できない女性」及び「悪性腫瘍を有する患者」が各 1 例であった。

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は 23 例で、その理由は、17 例が「2 週間の観察期間の自発排便回数が 4 回以下の患者」の条件を満たさなかったためであった。次いで「2 週間の観察期間中の自発排便において、軟便又は水様便（Bristol 便形状スケール 6 又は 7）が認められた患者」が 8 例、「2 週間の観察期間中に、排便後 72 時間以内に救済薬を使用した患者」及び「その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するにあたり不適当と判断した患者」が各 2 例、「被験者都合」及び「その他」が各 1 例であった（重複例あり）。

以上、本登録のされなかった被験者の多くは有効性の評価のために設定された基準によるものであった。

表 2.7.3.3-3　本登録されなかった被験者の理由別集計（国内成人第 III 相試験）

	選択基準に合致しなかった又は除外基準・中止基準に合致した番号	例数
選択基準	⑨2 週間の観察期間の自発排便回数が 6 回未満の患者	22
除外基準	㉘2 週間の観察期間中の自発排便において、軟便又は水様便（Bristol 便形状スケール 6 又は 7）が認められた患者	8
	㉗2 週間の観察期間中に、排便後 72 時間以内に救済薬を使用した患者	3
	⑱糖尿病を合併している患者又は疑われる患者（HbA1c（国際標準値）≧6.5%）	3
	㉕その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するにあたり不適当と判断した患者	2
	⑭脱腸を有する患者又は既往歴のある患者	1
	⑮単純な虫垂切除以外の開腹手術歴のある患者	1
	⑰妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、同意取得時から最終の観察・検査（中止例の場合は中止時に行う観察、検査）の期間に妊娠を希望する女性及び適切な方法（経口避妊薬、子宮内避妊用具、ペッサリー又はパートナーのコンドーム使用遵守）での避妊に合意できない女性（妊娠可能な女性は妊娠検査を実施し、妊娠の有無を確認する）	1
	⑳悪性腫瘍を有する患者	1
中止基準	(2) 被験者都合[WITHDRAWAL BY SUBJECT]：転居・転医等、被験者の都合により被験者又は代諾者（保護者）から中止の申し出があった場合（「有害事象」又は「有効性の欠如」のための中止は「被験者都合」には分類しない）	6

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 10.1-1

表 2.7.3.3-4　本登録されなかった被験者の理由別集計（国内小児第 III 相試験）

	選択基準に合致しなかった又は除外基準・中止基準に合致した番号（重複集計）	例数
選択基準	⑧2 週間の観察期間の自発排便回数が 4 回以下の患者	17
除外基準	㉕2 週間の観察期間中の自発排便において、軟便又は水様便（Bristol 便形状スケール 6 又は 7）が認められた患者	8
	㉒その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するにあたり不適当と判断した患者	2
	㉔2 週間の観察期間中に、排便後 72 時間以内に救済薬を使用した患者	2
中止基準	(2) 被験者都合[WITHDRAWAL BY SUBJECT] : 転居・転医等、被験者の都合により被験者又は代諾者（保護者）から中止の申し出があった場合（「有害事象」又は「有効性の欠如」のための中止は「被験者都合」には分類しない）	1
	(8) その他[OTHER] : 上記以外の理由で治験実施計画書の遵守が不可能になった場合あるいは治験責任医師又は治験分担医師が治験の中止を必要と判断した場合	1

Source : AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 10.1-1

(3)　治験薬投与中止例

国内成人第 III 相試験において治験薬投与を中止した症例の内訳を表 2.7.3.3-5 に、中止症例の治験薬服薬日数及び中止理由を表 2.7.3.3-6 に示した。なお、国内小児第 III 相試験においては治験薬の投与を中止した症例はなかった。

国内成人第 III 相試験では、検証期にプラセボ群 3 例が治験薬の投与を中止したが、AJG555 群では認められなかった。プラセボ群 3 例の中止理由は有害事象 2 例、被験者都合 1 例であり、有害事象の内訳は、頭位性回転性めまい及び挫傷であった。検証期終了後、継続期の治験薬投与前に治験を中止した症例はいなかった。継続期終了までに 25 例が AJG555 の投与を中止した。その中止理由は、被験者都合 10 例、有害事象 8 例、その他 4 例、有効性の欠如 2 例、被験者との連絡不能が 1 例であった。有害事象の内訳は、感染性大腸炎、乳癌、不眠症、腹部不快感、便秘、悪心、湿疹及び紅斑であった。

表 2.7.3.3-5　投与中止例の内訳（国内成人第 III 試験）

	検証期			継続期
	Placebo N=76	AJG555 N=80	All N=156	AJG555 N=153
投与中止例	3 (3.9)	0 (0.0)	3 (1.9)	25 (16.3)
Discontinuance Criteria				
(1) WITHDRAWAL BY SUBJECT	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	10 (6.5)
(2) ADVERSE EVENT	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	8 (5.2)
(3) PROTOCOL DEVIATION	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(4) LACK OF EFFICACY	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
(5) STUDY TERMINATED BY SPONSOR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(6) LOST TO FOLLOW-UP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
(7) OTHER	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)

n (%)
Notes: Percentages are based on the number of Patients who were administrated Study drug.
Source : AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 10.1-2

表 2.7.3.3-6　投与中止例の服薬日数及び中止理由（国内成人第 III 試験）

試験名	投与群	服薬日数	中止理由
国内第 III 相試験（AJG555/CT1）	検証期		
	プラセボ群	5 日	5 日目に挫傷が発現
	プラセボ群	8 日	6 日目に頭位性回転性めまいが発現
	プラセボ群	10 日	被験者都合
	継続期		
	AJG555 投与	43 日	被験者都合
	AJG555 投与	51 日	16 日目に湿疹が発現
	AJG555 投与	52 日	被験者との連絡不能
	AJG555 投与	56 日	被験者都合
	AJG555 投与	57 日	被験者都合
	AJG555 投与	86 日	29 日目に悪心が発現
	AJG555 投与	114 日	仕事が多忙となり来院困難。治験の継続は難しいと判断し中止とする。
	AJG555 投与	118 日	継続期 12 週来院時の尿検査にて妊娠検査が陽性になった為。
	AJG555 投与	122 日	被験者都合
	AJG555 投与	142 日	被験者都合
	AJG555 投与	161 日	145 日目に不眠症が発現
	AJG555 投与	163 日	被験者都合
	AJG555 投与	168 日	有効性の欠如
	AJG555 投与	170 日	127 日目に乳癌が発現
	AJG555 投与	192 日	138 日目に紅斑が発現
	AJG555 投与	197 日	患者日誌の未入力率が高く、再三の指導でも改善せず、また今後も同様の状況が続くと考えられるため、治験実施計画書の被験者の順守事項が守れないと判断し中止とした。
	AJG555 投与	204 日	被験者はV12以降来院しておらずV15時点でも来院不可との事で、これ以上の試験の継続は困難と考え中止と判断した。
	AJG555 投与	218 日	197 日目に腹部不快感が発現
	AJG555 投与	244 日	被験者都合
	AJG555 投与	247 日	被験者都合
	AJG555 投与	277 日	被験者都合
	AJG555 投与	307 日	被験者都合
	AJG555 投与	315 日	有効性の欠如
	AJG555 投与	362 日	355 日目に便秘が発現
	AJG555 投与	369 日	363 日目に感染性大腸炎が発現

服薬日数：休薬期間の日数を除いて算出
Source：AJG555/CT1 総括報告書付録（5.3.7.1-3）16.2.1-1、16.2.4-1、16.2.5-1、16.2.7-1

(4)　市販後に使用が予想される患者集団との差異

本剤の効能又は効果は、慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）を予定している。臨床試験では、慢性便秘症に含まれる症候性便秘の患者及び薬剤性便秘の患者に対する有効性は検討していない。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

成人慢性便秘患者を対象とした国内成人第 III 相試験と小児慢性便秘患者を対象とした国内小児第 III 相試験の主な有効性の結果を比較検討した。国内成人第 III 相試験は、検証期に AJG555 又はプラセボを 2 週間投与し、2 週間の休薬後に継続期として AJG555 を 52 週間投与した。このため、国内小児第 III 相試験の観察期間第 2 週、投与期間第 1 週、第 2 週、第 4 週、第 8 週及び第 12 週に対比するデータとして、国内成人第 III 相試験の観察期間第 2 週、検証期第 1 週、第 2 週、継続期第 4 週、第 8 週及び第 12 週のデータを示した。

(1)　自発排便回数

国内 2 試験における自発排便回数を表 2.7.3.3-7 に、各週の観察期間第 2 週からの変化量を表 2.7.3.2-8 に示した。国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験の主要評価項目は、検証期第 2 週又は投与期間第 2 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量であった。

国内成人第 III 相試験では、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。観察期間第 2 週の自発排便回数を共変量とした共分散分析を行った結果、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（$p<0.0001$）。継続期第 12 週における自発排便回数及びその変化量は、それぞれ、6.04±2.48 回、4.52±2.52 回であり、観察期間第 2 週と比較して有意な増加が認められた。

国内小児第 III 相試験では、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、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：$p<0.0001$）。投与期間第 12 週における自発排便回数及びその変化量は、それぞれ、6.22±3.09 回、5.18±3.13 回であり、観察期間第 2 週と比較して有意な増加が認められた。

国内成人第 III 相試験の AJG555 群と国内小児第 III 相試験との比較では、国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験の観察期間第 2 週の自発排便回数は、それぞれ、1.60±0.94 回、1.00±0.89 回であり、小児慢性便秘患者は成人慢性便秘患者と比較して自発排便回数が少なかった。成人慢性便秘患者及び小児慢性便秘患者とも AJG555 投与により速やかに自発排便回数は増加し、投与第 12 週までの自発排便回数に大きな違いはなかった。自発排便回数の変化量に関しては、小児慢性便秘患者は成人慢性便秘患者と比較して各週の変化量が大きかった。

表 2.7.3.3-7　国内 2 試験における自発排便回数

国内成人第 III 相試験				国内小児第 III 相試験	
	検証期		継続期		AJG555
	プラセボ	AJG555	AJG555		
観察期間第 2 週	1.39±0.87（76）	1.60±0.94（80）	1.52±0.90（153）	観察期間第 2 週	1.00±0.89（39）
検証期第 1 週	2.79±1.99（76）	4.93±2.49（80）	—	投与期間第 1 週	4.82±2.61（39）
検証期第 2 週	3.07±2.16（73）	5.85±2.87（80）	—	投与期間第 2 週	6.54±4.38（39）
継続期第 4 週	—	—	5.45±2.78（150）	投与期間第 4 週	5.74±2.88（39）
継続期第 8 週	—	—	5.61±2.58（148）	投与期間第 8 週	5.79±3.07（39）
継続期第 12 週	—	—	6.04±2.48（147）	投与期間第 12 週	6.22±3.09（29）

平均値±標準偏差（回）、（n）
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.2-1、Table14.2.3-1、AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-1

表 2.7.3.3-8　国内 2 試験における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量

国内成人第 III 相試験				国内小児第 III 相試験	
	検証期		継続期		AJG555
	プラセボ	AJG555	AJG555		
検証期第 1 週	1.39±1.88（76） 0.97 - 1.82 [a)]	3.33±2.53（80） 2.76 - 3.89 [a)]	—	投与期間第 1 週	3.82±2.48（39） 3.02 - 4.62 [a)]
検証期第 2 週	1.64±2.00（73）	4.25±2.93（80） 1.86 – 3.45 [b)] p<0.0001 [c)]	—	投与期間第 2 週	5.54±4.55（39） 4.06 - 7.01 [a)] p<0.0001 [d)]
継続期第 4 週	—	—	3.93±2.87（150） 3.46 - 4.39 [a)]	投与期間第 4 週	4.74±3.07（39） 3.75 - 5.74 [a)]
継続期第 8 週	—	—	4.10±2.68（148） 3.67 - 4.54 [a)]	投与期間第 8 週	4.79±3.16（39） 3.77 - 5.82 [a)]
継続期第 12 週	—	—	4.52±2.52（147） 4.11 - 4.93 [a)]	投与期間第 12 週	5.18±3.13（29） 3.99 - 6.37 [a)]

平均値±標準偏差（回）、（n）
a) 95%CI
b) プラセボ群との群間差の最小二乗平均値の 95%CI
c) 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
d) 1 標本 t-検定
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.1-2、表 11.4.1.2-1、表 11.4.1.3-1、AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.2-1

(2)　完全自発排便回数

国内 2 試験における完全自発排便回数を表 2.7.3.3-9 に、各週の観察期間第 2 週からの変化量を表 2.7.3.3-10 に示した。

国内成人第 III 相試験では、観察期間第 2 週及び検証期第 2 週の完全自発排便回数は、それぞれ、プラセボ群 0.38±0.67 回（平均値±標準偏差、以下同様）、1.32±1.85 回、AJG555 群 0.41±0.74 回、2.18±2.37 回であった。検証期第 2 週における完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、プラセボ群 0.92±1.65 回、AJG555 群 1.76±2.21 回であり、AJG555 群の変化量はプラセボ群に対して有意に大きかった。継続期第 12 週における完全自発排便回数及びその変化量は、それぞれ、2.99±2.83 回、2.59±2.68 回であり、観察期間第 2 週と比較して有意な増加が認められた。

国内小児第 III 相試験では、観察期間第 2 週及び投与期間第 2 週の完全自発排便回数は、それぞれ、0.95±0.76 回、4.70±4.04 回であった。投与期間第 2 週における完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は 3.75±3.91 回であり、有意な増加が認められた。投与期間第 12 週における完全自発排便回数及びその変化量は、それぞれ、5.46±4.28 回、4.46±4.05 回であり、観察期間第 2 週と比較して有意な増加が認められた。

国内成人第 III 相試験の AJG555 群と国内小児第 III 相試験の比較では、国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験の観察期間第 2 週の完全自発排便回数は、それぞれ、0.41±0.74 回、0.95±0.76 回であり、小児慢性便秘患者の完全自発排便回数は成人慢性便秘患者と比較して多かった。成人慢性便秘患者及び小児慢性便秘患者とも AJG555 投与により速やかに完全自発排便回数は増加したが、小児慢性便秘患者は成人慢性便秘患者と比較して各週の完全自発排便回数が多かった。完全自発排便回数の変化量も、小児慢性便秘患者は成人慢性便秘患者と比較して各週の変化量が大きかった。

表 2.7.3.3-9　国内 2 試験における完全自発排便回数

国内成人第 III 相試験				国内小児第 III 相試験 [a)]	
	検証期		継続期		AJG555
	プラセボ	AJG555	AJG555		
観察期間第 2 週	0.38±0.67（76）	0.41±0.74（80）	0.41±0.71（153）	観察期間第 2 週	0.95±0.76（20）
検証期第 1 週	1.12±1.57（76）	1.64±1.88（80）	—	投与期間第 1 週	3.80±3.43（20）
検証期第 2 週	1.32±1.85（73）	2.18±2.37（80）	—	投与期間第 2 週	4.70±4.04（20）
継続期第 4 週	—	—	2.57±2.61（150）	投与期間第 4 週	4.85±3.56（20）
継続期第 8 週	—	—	2.60±2.60（148）	投与期間第 8 週	4.80±3.66（20）
継続期第 12 週	—	—	2.99±2.83（147）	投与期間第 12 週	5.46±4.28（15）

a) Patients who Entered "YES" to Declaration Ability for Feeling of Complete Evacuation
平均値±標準偏差（回）、（n）
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-3、Table14.2.3-2、AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-2

表 2.7.3.3-10　国内 2 試験における完全自発排便回数の変化量

国内成人第 III 相試験				国内小児第 III 相試験 [b)]	
	検証期		継続期		AJG555
	プラセボ	AJG555	AJG555		
検証期第 1 週	0.74±1.39（76） 0.42 - 1.05 [a)]	1.23±1.68（80） 0.85 - 1.60 [a)]	—	投与期間第 1 週	2.85±3.07（20） 1.42 - 4.28 [a)]
検証期第 2 週	0.92±1.65（73） 0.53 - 1.30 [a)]	1.76±2.21（80） 1.27 - 2.25 [a)]	—	投与期間第 2 週	3.75±3.91（20） 1.92 - 5.58 [a)]
継続期第 4 週	—	—	2.16±2.46（150） 1.76 - 2.56 [a)]	投与期間第 4 週	3.90±3.46（20） 2.28 - 5.52 [a)]
継続期第 8 週	—	—	2.20±2.46（148） 1.80 - 2.60 [a)]	投与期間第 8 週	3.85±3.54（20） 2.19 - 5.51 [a)]
継続期第 12 週	—	—	2.59±2.68（147） 2.15 - 3.02 [a)]	投与期間第 12 週	4.46±4.05（15） 2.22 - 6.70 [a)]

平均値±標準偏差（回）、（n）
a) 95%CI
b) Patients who Entered "YES" to Declaration Ability for Feeling of Complete Evacuation
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-3、表 11.4.1.3-2、AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-2

(3)　自発排便回数におけるレスポンダーの割合

国内 2 試験における自発排便回数におけるレスポンダーの割合を表 2.7.3.3-11 に示した。

国内成人第 III 相試験の検証期第 1 週における自発排便回数のレスポンダーの割合は、プラセボ群 50.0%、AJG555 群 80.0%、検証期第 2 週は、プラセボ群 56.2%、AJG555 群 86.3%であり、検証期第 1 週及び第 2 週における 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（［検証期第 1 週］$p<0.0001$、［検証期第 2 週］$p<0.0001$）。継続期のレスポンダーの割合は検証期と同様に継続期第 12 週まで維持された。

国内小児第 III 相試験の自発排便回数のレスポンダーの割合は、投与期間第 1 週 82.1%、第 2 週 94.9%であり、以降、投与期間第 12 週まで維持された。

国内成人第 III 相試験の AJG555 群と国内小児第 III 相試験の比較では、AJG555 投与による小児慢性便秘患者と成人慢性便秘患者における自発排便回数のレスポンダーの割合に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-11　国内 2 試験における自発排便回数のレスポンダーの割合

国内成人第 III 相試験				国内小児第 III 相試験	
	検証期		継続期		AJG555
	プラセボ	AJG555	AJG555		
検証期第 1 週	50.0（76） 39.03 - 60.97 a)	80.0（80） 69.95 - 87.30 a)	—	投与期間第 1 週	82.1（39） 67.3 - 91.0 a)
検証期第 2 週	56.2（73） 44.76 - 66.95 a)	86.3（80） 77.03 - 92.15 a)	—	投与期間第 2 週	94.9（39） 83.1 - 98.6 a)
継続期第 4 週	—	—	81.3（150） 74.34 - 86.76 a)	投与期間第 4 週	87.2（39） 73.3 - 94.4 a)
継続期第 8 週	—	—	87.2（148） 80.82 - 91.63 a)	投与期間第 8 週	82.1（39） 67.3 - 91.0 a)
継続期第 12 週	—	—	91.2（147） 85.46 - 94.76 a)	投与期間第 12 週	93.1（29） 78.0 - 98.1 a)

%、（n）
a) 95%CI
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-5、表 11.4.1.3-4、AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-6

(4)　完全自発排便回数におけるレスポンダーの割合

国内 2 試験における完全自発排便回数におけるレスポンダーの割合を表 2.7.3.3-12 に示した。

国内成人第 III 相試験の検証期第 1 週における完全自発排便回数のレスポンダーの割合は、プラセボ群 19.7%、AJG555 群 23.8%、検証期第 2 週は、プラセボ群 24.7%、AJG555 群 37.5%であり、検証期第 1 週及び第 2 週における AJG555 群の完全自発排便回数の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（［検証期第 1 週］p=0.5667、［検証期第 2 週］p=0.1162）。継続期のレスポンダーの割合は検証期と同様に継続期第 12 週まで維持された。

国内小児第 III 相試験の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 60.0%、第 2 週 80.0%であり、以降、投与期間第 12 週まで維持された。

国内成人第 III 相試験の AJG555 群と国内小児第 III 相試験の比較では、国内小児第 III 相試験の完全自発排便回数のレスポンダーの割合は、国内成人第 III 相試験より高く、AJG555 投与により小児慢性便秘患者は成人慢性便秘患者と比較して各週の完全自発排便回数のレスポンダーの割合が高く維持された。

表 2.7.3.3-12　国内 2 試験における完全自発排便回数のレスポンダーの割合

国内成人第 III 相試験				国内小児第 III 相試験	
	検証期		継続期		AJG555
	プラセボ	AJG555	AJG555		
検証期第 1 週	19.7（76） 12.34 - 30.04 a)	23.8（80） 15.76 - 34.14 a)	―	投与期間第 1 週	60.0（20） 38.7 - 78.1 a)
検証期第 2 週	24.7（73） 16.20 - 35.64 a)	37.5（80） 27.69 - 48.45 a)	―	投与期間第 2 週	80.0（20） 58.4 - 91.9 a)
継続期第 4 週	―	―	46.0（150） 38.22 - 53.98 a)	投与期間第 4 週	60.0（20） 38.7 - 78.1 a)
継続期第 8 週	―	―	44.6（148） 36.82 - 52.64 a)	投与期間第 8 週	70.0（20） 48.1 - 85.5 a)
継続期第 12 週	―	―	49.0（147） 41.03 - 56.98 a)	投与期間第 12 週	73.3（15） 48.0 - 89.1 a)

%、（n）
a) 95%CI
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-6、表 11.4.1.3-5、AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-7

（5） Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）

国内 2 試験における Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）を表 2.7.3.3-13 に示した。

国内成人第 III 相試験の観察期間第 2 週における 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、プラセボ群 2.2±1.1（平均値±標準偏差、以下同様）、AJG555 群 2.1±1.0、検証期第 1 週は、プラセボ群 2.8±1.2、AJG555 群 3.9±1.1、検証期第 2 週は、プラセボ群 3.3±1.4、AJG555 群 4.3±1.1 であり、検証期第 1 週及び第 2 週における AJG555 群の便硬度（中央値）はプラセボ群より高かった。継続期の便硬度（中央値）は検証期と同様に継続期第 12 週まで維持された。

国内小児第 III 相試験の観察期間第 2 週における 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 2.4±1.0 で、投与期間第 1 週 4.1±1.2、第 2 週 4.5±0.8 で AJG555 投与により便硬度の改善が認められた。それ以降、便硬度の改善は投与期間第 12 週まで維持された。

国内成人第 III 相試験の AJG555 群と国内小児第 III 相試験の比較では、国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験の観察期間第 2 週の 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、それぞれ、2.1±1.0、2.4±1.0 であり、大きな違いはなかった。成人慢性便秘患者及び小児慢性便秘患者とも AJG555 投与により速やかに便硬度の改善が認められ、両者ともに Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）は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　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）

国内成人第 III 相試験				国内小児第 III 相試験	
	検証期		継続期		AJG555
	プラセボ	AJG555	AJG555		
観察期間第 2 週	2.2±1.1（65）	2.1±1.0（69）	2.14±1.06（132）	観察期間第 2 週	2.4±1.0（25）
検証期第 1 週	2.8±1.2（69）	3.9±1.1（79）	—	投与期間第 1 週	4.1±1.2（37）
検証期第 2 週	3.3±1.4（65）	4.3±1.1（80）	—	投与期間第 2 週	4.5±0.8（39）
継続期第 4 週	—	—	4.11±1.08（150）	投与期間第 4 週	4.4±0.6（37）
継続期第 8 週	—	—	4.29±0.92（146）	投与期間第 8 週	4.4±0.8（39）
継続期第 12 週	—	—	4.12±0.95（147）	投与期間第 12 週	4.4±0.7（29）

平均値±標準偏差、（n）
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-10、表 11.4.1.3-7、AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-11

(6)　救済薬の使用状況

国内 2 試験における救済薬の使用状況を表 2.7.3.3-14 に示した。

国内成人第 III 相試験の観察期間第 2 週における救済薬を使用した被験者の割合は、プラセボ群 23.7%、AJG555 群 21.3%、検証期第 1 週は、プラセボ群 14.5%、AJG555 群 5.0%、検証期第 2 週は、プラセボ群 14.7%、AJG555 群 6.3%であり、検証期では AJG555 群の救済薬を使用した患者の割合はプラセボ群よりも低かった。継続期の救済薬を使用した患者の割合は低値を維持した。

国内小児第 III 相試験の観察期間第 2 週における救済薬を使用した被験者の割合は 74.4%、投与期間第 1 週は 23.1%、第 2 週 2.6%であり、AJG555 投与により減少した。それ以降も投与期間第 12 週まで低値を維持した。

国内成人第 III 相試験の AJG555 群と国内小児第 III 相試験の比較では、国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験の観察期間第 2 週に救済薬を使用した被験者の割合は、それぞれ、21.3%、74.4%であり、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、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　救済薬の使用状況

国内成人第 III 相試験				国内小児第 III 相試験	
	検証期		継続期		AJG555
	プラセボ	AJG555	AJG555		
観察期間第 1 週	27.6（76）	18.8（80）	—	観察期間第 1 週	64.1（39）
観察期間第 2 週	23.7（76）	21.3（80）	—	観察期間第 2 週	74.4（39）
検証期第 1 週	14.5（76）	5.0（80）	—	投与期間第 1 週	23.1（39）
検証期第 2 週	14.7（76）	6.3（80）	—	投与期間第 2 週	2.6（39）
継続期第 4 週	—	—	3.3（152）	投与期間第 4 週	7.7（39）
継続期第 8 週	—	—	2.0（148）	投与期間第 8 週	7.7（39）
継続期第 12 週	—	—	0.7（147）	投与期間第 12 週	0.0（39）

%、（n）
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-9、表 11.4.1.3-6、AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-10

(7)　初回自発排便発現までの日数

国内成人第 III 相試験の初回自発排便発現までの Kaplan-Meier 法による日数の中央値は、プラセボ群及び AJG555 群ともに 2.0 日であり、Log-rank 検定の結果、AJG555 群の初回自発排便発現までの時間はプラセボ群との間に違いは認められなかった（p=0.0757）。

国内小児第 III 相試験の初回自発排便発現までの日数の Kaplan-Meier 法による中央値は 2.0 日（95%信頼区間：2.0～3.0 日）であり、小児慢性便秘患者の初回自発排便発現までの日数は成人慢性便秘患者と同様であった。

(8) 初回完全自発排便発現までの日数

国内成人第 III 相試験の初回完全自発排便発現までの Kaplan-Meier 法による日数の中央値は、プラセボ群 9.0 日、AJG555 群 6.0 日であり、Log-rank 検定の結果、AJG555 群の初回完全自発排便発現までの時間はプラセボ群と比較し、有意に短かった（p=0.0293）。

国内小児第 III 相試験の初回完全自発排便発現までの日数の Kaplan-Meier 法による中央値は 3.0 日（95%信頼区間：1.0～6.0 日）であった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

(1) 成人慢性便秘患者

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結果を表 2.7.3.3-15 に示した。

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　検証期第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の部分集団解析（FAS）（国内成人第 III 相試験）

背景項目	区分	プラセボ			AJG555				
		例数	平均値	95%CI	例数	平均値	95%CI	プラセボ群との差	プラセボ群との差 95%CI
性別	男	15	2.20	1.09 - 3.31	9	3.11	1.42 - 4.81	0.91	-0.91 - 2.73
	女	58	1.50	0.98 - 2.02	71	4.39	3.69 - 5.10	2.89	1.99 - 3.80
年齢（歳）	65 未満	69	1.62	1.16 - 2.09	76	4.30	3.65 - 4.95	2.68	1.87 - 3.49
	65 以上	4	2.00	-3.36 - 7.36	4	3.25	-4.14 - 10.64	1.25	-5.77 - 8.27
BMI（kg/m^2）	25 未満	62	1.61	1.13 - 2.09	70	4.40	3.68 - 5.12	2.79	1.90 - 3.67
	25 以上	10	2.10	0.27 - 3.93	10	3.20	1.90 - 4.50	1.10	-0.98 - 3.18
合併症	なし	19	1.89	0.79 - 2.99	24	5.21	3.82 - 6.59	3.31	1.52 - 5.10
	あり	54	1.56	1.04 - 2.07	56	3.84	3.12 - 4.56	2.28	1.40 - 3.17
既往歴	なし	56	1.50	0.96 - 2.04	68	4.54	3.85 - 5.24	3.04	2.15 - 3.94
	あり	17	2.12	1.14 - 3.09	12	2.58	0.78 - 4.39	0.47	-1.34 - 2.27
IBS 便秘型	なし	64	1.53	1.05 - 2.01	65	4.32	3.62 - 5.03	2.79	1.94 - 3.64
	あり	9	2.44	0.60 - 4.29	15	3.93	2.10 - 5.76	1.49	-1.14 - 4.12
救済薬使用	なし	57	1.65	1.11 - 2.19	63	4.10	3.33 - 4.86	2.45	1.51 - 3.39
	あり	16	1.63	0.60 - 2.65	17	4.82	3.51 - 6.14	3.20	1.58 - 4.81
自発排便回数	0	10	0.80	-0.08 - 1.68	11	6.00	3.30 - 8.70	5.20	2.42 - 7.98
	1	28	2.11	1.45 - 2.77	24	4.08	3.06 - 5.10	1.98	0.82 - 3.13
	2	31	1.68	0.92 - 2.43	31	4.16	3.23 - 5.09	2.48	1.31 - 3.66
	3	2	-0.50	-32.27 - 31.27	14	3.36	1.45 - 5.26	3.86	-1.52 - 9.23
	4	2	1.00	-49.82 - 51.82	0	－	－	－	－
Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度	1、2	41	1.20	0.60 - 1.79	45	4.13	3.26 - 5.00	2.94	1.88 - 4.00
	3、4、5	22	2.86	1.97 - 3.75	24	3.67	2.77 - 4.56	0.80	-0.43 - 2.03
	6、7	0	－	－	0	－	－	－	－

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.2.1-4

(2)　小児慢性便秘患者

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結果を表 2.7.3.3-16 に示した。

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　投与期間第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の部分集団解析（FAS）（国内小児第 III 相試験）

背景項目	区分	例数	平均値	95%CI
性別	男	16	6.56	3.28 - 9.85
	女	23	4.83	3.56 - 6.09
年齢（歳）	2-6	32	5.53	3.80 - 7.26
	7-11	4	5.00	0.50 - 9.50
	12-14	3	6.33	-5.92 - 18.59
合併症	なし	11	6.27	2.81 - 9.74
	あり	28	5.25	3.56 - 6.94
既往歴	なし	35	5.86	4.24 - 7.47
	あり	4	2.75	1.95 - 3.55
IBS 便秘型	なし	33	5.64	3.91 - 7.36
	あり	6	5.00	2.52 - 7.48
救済薬使用	なし	10	4.10	1.54 - 6.66
	あり	29	6.03	4.21 - 7.86
自発排便回数	0	8	4.50	2.01 - 6.99
	1	5	10.60	2.06 - 19.14
	2	10	6.10	2.70 - 9.50
	3	7	4.00	0.62 - 7.38
	4	9	4.22	1.77 - 6.68
Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度	1、2	15	3.40	1.86 - 4.94
	3、4、5	10	7.00	3.61 - 10.39
	6、7	0	－	－

AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）Table14.2.3-1

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

AJG555 は内因性要因及び外因性要因の影響を受けにくい薬剤であると考えられることから、国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験は、外国製品情報概要の用法・用量、及び外国臨床試験の投与方法を参考に実施した。本剤の用法・用量は外国製品情報概要の用法・用量を参考に設定した。

(1)　用法について

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[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ことから[2)]、食事の影響を受けにくい薬剤であると考えられるため、本剤の用法には食事とのタイミングに関する制限及び服用タイミングの設定は行わなかった。服用タイミングについては、1 日 2 包以下を服用する場合（国内小児第 III 相試験における 2 歳以上 11 歳以下の 1 又は 2 包、国内小児第 III 相試験における 12 歳以上 14 歳以下及び国内成人第 III 相試験の 2 包）には服用を 1 日 1 回として服用時間帯を規定しなかった。1 日の服用包数が 3 包以上の場合（国内小児第 III 相試験における 2 歳以上 11 歳以下の 3 又は 4 包、国内小児第 III 相試験における 12 歳以上 14 歳以下及び国内成人第 III 相試験の 4 又は 6 包）には朝と夕の服用とした。これは臨床試験では本剤は水に溶解後経口投与する製剤であるため、昼の服用は成人の場合には職場にいる時間帯、小児の場合には保育園、幼稚園あるいは学校にいる時間帯に当たり、治験薬を溶解することが服用コンプライアンス低下の原因となることが懸念されたため設定したものである。なお、英国の製品情報概要では、成人、青少年及び高齢者の用法・用量（製剤 13.7 g 包）は、「患者の反応に応じて 1 日 1～3 包を分割して投与する。長期に使用する場合は、1 日 1～2 包に減量してもよい。」、小児の用法・用量（製剤 6.9 g 包）は、「通常の開始用量は、2～6 歳に対して 1 日 1 包、7～11 歳に対しては 1 日 2 包。規則的に柔らかい便を生成するために必要に応じて増量又は減量すること。増量が必要な場合には、1 日おきに行うこと。必要最大用量は通常 1 日 4 包を超えない。」とされており、食事とのタイミングに関する制限及び服用タイミングに関しては設定されていない

国内臨床試験では海外の用法に準じ本剤 1 包（6.9 g 包）を水約 62.5 mL で溶解し経口投与した。しかしながら、参考資料とした外国第 I 相試験（91020-1）において、MOVICOL（PEG3350 13.125 g＋電解質）を 125 mL に溶解する場合と溶解する水の量を 1/2、1/4 にした場合を比較した結果、排便回数及び便重量に影響がなかったことから、添付文書の用法・用量の項には「水に溶解して経口投与する」とし、「参考：使用方法」の項には「本品 1 包全量をコップ 1/3 程度（約 62.5 mL）の水に溶解する。溶解後はなるべく速やかに服用する。」と設定することとした（本品は 6.9 g 包製剤）。また、小児での服薬コンプライアンスを維持するため NICE 診療ガイドライン 99（2010 年）[7)]の記載を参考に「参考：使用方法」の項に「呈味などで服用しにくい場合は、好みの飲料に本剤を溶解し服用しても良い」と設定することとした。

また、外国第 I 相試験（91020-1）では MOVICOL（PEG3350 13.125 g＋電解質：AJG555 6.9 g 包 2 包相当）1 日 3 包を朝・夕 2 分割投与又は朝・昼・夕 3 分割投与とし、1 日用量を一定とした場合での投与回数の影響も検討しているが、投与回数は、排便回数及び便重量には影響しないこと

が報告されている。このことから、本剤を 1 日 3 分割投与することを考慮し、投与回数の上限として 1 日 3 回を設定した。

(2) 用量について

1) 成人慢性便秘患者

国内成人第 III 相試験の投与方法の詳細を「2.7.3.1.1（2）5）項」に示した。

国内成人第 III 相試験においては、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した。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 包とした。投与のタイミングは、投与量に応じて 1 日 1 回又は 1 日 2 回とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与した。その結果、1 日当たりの本剤の平均投与包数は、検証期 2 週間が 3.2 包、継続期第 1 週から第 51 週までが 2.8～3.5 包でほぼ一定の投与包数であった（継続期第 52 週は投与日数が 7 日よりも少ない被験者が認められ 2.2 包/日であった）（2.7.3.2.1（1）2）項）。なお、症状改善による休薬は、継続期に本剤の投与開始した 153 例中 23 例に認められ、休薬日数は 60.2±84.1 日（平均値±標準偏差）であり、一部の患者は便秘症状の改善に伴い、休薬を行いながら服用を継続していた（2.7.3.2.1（1）3）項）。

有効性に関しては、主要評価項目として設定した検証期第 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、AJG555 群がプラセボ群に対して有意に大きく、本剤のプラセボに対する優越性が検証された（2.7.3.2.1（1）4）項）。副次評価項目においても AJG555 はプラセボに対して明らかな改善効果を示し、慢性便秘患者に対する有効性が示された（2.7.3.2.1（1）5）項）。また、本剤の有効性は継続期第 52 週まで良好に維持された（2.7.3.2.1（1）6）項）。安全性に関しては、慢性便秘患者への本剤投与の忍容性に問題はないものと考えられた。

以上、成人慢性便秘患者において、本剤の投与を 1 日 1 回 2 包から開始し、投与量の増量及び減量を 2 包/回/日単位で行った結果、慢性便秘の改善効果が認められ、忍容性は良好であった。

2) 小児慢性便秘患者

国内小児第 III 相試験の投与方法の詳細を「2.7.3.1.2（2）5）項」に示した。

国内小児第 III 相試験においては、2～11 歳（同意取得時）の場合は、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した。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 包とした。投与のタイミングは、投与量に応じて 1 日 1 回又は 1 日 2 回の投与とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与した。12～14 歳（同意取得時）の場合は、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した。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 包とした。投与のタイミングは、投与量に応じて 1 日 1 回又は 1 日 2 回とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与した。その結果、1 日当たりの本剤の平均投与包数は、2 歳以上 6 歳以下が 1.3～1.6 包、7 歳以上 11 歳以下が 1.8～2.6 包、12 歳以上 14 歳以下が 1.9～4.4 包であった（2.7.3.2.2（1）2）項）。

有効性に関しては、主要評価項目として設定した投与期間第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は 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ことから、本剤の小児慢性便秘患者に対する有効性が示された（2.7.3.2.2（1）3）項）。また、年齢区分ごと（2 歳以上 6 歳以下、7 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 14 歳以下）の自発排便回数及び完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量も、投与期間第 1 週以降、増加が認められた（2.7.3.2.2（1）4）項）。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、第 12 週まで良好に持続することが確認された（2.7.3.2.2（1）4）項）。安全性に関しては、本剤の 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。国内小児第 III 相試験で解析対象となった症例数は 39 例、年齢区分ごとでは 2 歳以上 6 歳以下：32 症例、7 歳以上 11 歳以下：4 症例、12 歳以上 14 歳以下：3 症例と症例数が少ないことから、1 日当たり投与包数について参考資料とした外国第 III 相試験（2000/01）と比較した。外国第 III 相試験（2000/01）の検証期における MOVICOL®6.9g 包投与群の投与日数は平均 15.1 日、2～6 歳及び 7～11 歳の平均投与包数は、それぞれ約 20.5 包、約 41.8 包、1 日当たりの平均投与包数は 2～6 歳が約 1.4 包、7~11 歳が約 2.8 包であり、国内小児第 III 相試験結果とほぼ同様であった。また、国内小児第 III 相試験の 12 歳以上 14 歳以下の 1 日当たり平均投与包数は、国内成人第 III 相試験結果と同様であった。

以上、小児慢性便秘患者において、本剤の投与を年齢 2～6 歳では 1 日 1 回 1 包、年齢が 7～11 歳では 1 日 1 回 2 包から開始し、投与量の増量を 1 包/回/日単位で、12～14 歳では 1 日 1 回 2 包から開始し、投与量の増量及び減量は 2 包/回/日単位で行った結果、慢性便秘の改善効果が認められ、忍容性は良好であった。

なお、国内小児第 III 相試験における年齢 12～14 歳（同意取得時）の投与方法は、国内成人第 III 相試験と同じであることから、用法及び用量の設定を「2～6 歳の小児」、「7～11 歳の小児」、「12 歳以上の小児及び成人」の 3 区分とした。

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

【用法及び用量】

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・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。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

(1)　成人慢性便秘患者

成人慢性便秘患者を対象に、二重盲検下で本剤又はプラセボを 2 週間経口投与し、2 週間の休薬後、さらに本剤を 52 週間投与した際の有効性及び安全性を検討する国内成人第 III 相試験を実施した。

自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、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（表 2.7.3.2-9）。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）。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）。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）。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）。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）。救済薬を使用した被験者の割合は、観察期間第 1 週及び第 2 週に救済薬を使

用した被験者の割合と比較して、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）。

以上、成人慢性便秘患者に対する本剤の便秘に関連する改善効果は投与期間第 1 週より認められ、第 52 週においても良好に維持された。

(2) 小児慢性便秘患者

小児慢性便秘患者を対象に、本剤を 12 週間経口投与した際の有効性及び安全性を検討する国内小児第 III 相試験を実施した。

自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 3.82±2.48 回であり、第 2 週以降、4.59～5.54 回で第 12 週まで安定した推移を示した（表 2.7.3.2-20）。また、完全自発排便回数及び総排便回数も、投与期間第 1 週より増加が認められ、第 12 週まで安定していた（表 2.7.3.2-21、表 2.7.3.2-23）。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）。

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 週まで安定しており、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）。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）。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）。救済薬を使用した被験者の割合も投与期間第 1 週から減少し、投与期間第 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）。

以上、小児慢性便秘患者に対する本剤の便秘に関連する改善効果は投与期間第 1 週より認められ、第 12 週においても良好に維持された。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 国内臨床試験の臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験区分 試験番号	試験 施設数 実施国	登録開始日 a) 試験完了日 a) 割付例数／ 目標例数	デザイン 対照の種類	投与群 投与方法 b)	試験の 目的	本登録（無作為化）／投与完了被験者数	投与期間	男性／女性 年齢 c)	診断 選択基準	有効性の主たるエンドポイント
第 III 相試験 AJG555/CT1	17 施設 国内	2016.02.18 2017.08.01 156/140 例	検証期：プラセボ対照無作為化二重盲検 継続期：非盲検	検証期：プラセボ、AJG555 継続期： AJG555	有効性 安全性	検証期：プラセボ 76/73 例 AJG555 80/80 例 継続期： AJG555 153/128 例	検証期 2 週間 休薬期間 2 週間 継続期 52 週間	プラセボ：15/61 例 42.0±12.8 歳 AJG555：9/71 例 44.3±11.6 歳	慢性便秘患者（15 歳以上） ・自発排便回数：平均 3 回/週未満 ・自発排便に関連した以下の症状を 1 つ以上有する ①排便の 25%以上にいきみ ②排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便 ③排便の 25%以上に残便感	［主要評価項目］ 検証期第 2 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量

a) 最初の被験者の同意日及び最後の被験者の検査・観察終了日

b) AJG555 6.9 g 包及び AJG555 プラセボ 6.9 g 包は 1 包を約 62.5 mL の水に溶解し、経口投与する。

2 週間の観察期間終了後、本登録日から治験薬（AJG555 又はプラセボ）の投与を開始し、2 週間投与する（検証期）。その後 2 週間休薬した後、AJG555 を 52 週間投与する（継続期）。

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する。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 包とする。投与のタイミングは、以下のとおり投与量に応じて 1 日 1 回又は 1 日 2 回とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与する。

投与量及びタイミング		
2 包	**4 包**	**6 包**
2 包×1 回/日	2 包×2 回/日 朝・夕	（2 包×1 回、4 包×1 回）/日 朝・夕

投与量調整基準（目安）

≪検証期及び継続期≫

·Bristol 便形状スケールが 1、2 の場合又は 1 日排便がない場合は便形状スケールが 3、4 になるまで 1 日おきに増量する。

·Bristol 便形状スケールが 3、4、5 の場合、投与量は変更しない。

·Bristol 便形状スケールが 6、7 の場合、2 包減量するか投与を休止する。投与休止後、1 日排便がない場合又は排便があっても Bristol 便形状スケールが 1、2 の場合は開始時と同様に 1 日 1 回 2 包から再開し、Bristol 便形状スケールが 3 以上の場合は投与の休止を継続する。

≪継続期≫

·来院時の直前 2 週間の完全自発排便*回数が 6 回以上の場合、2 包減量するか投与を休止する。投与休止後、1 週間の自発排便回数が 3 回未満となった場合は休止前の投与量で投与を再開する。

*：残便感のない自発排便

なお、継続期において有害事象が発現した場合、減量又は投与の休止を可とし、投与を再開する場合は休薬前の最終投与量以下で投与を開始する。

c) FAS（年齢：平均値±標準偏差）

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

試験区分 試験番号	試験 施設数 実施国	登録開始日 a) 試験完了日 a) 割付例数／目標例数	デザイン 対照の種類	投与群 投与方法 b)	試験の目的	本登録／投与完了被験者数	投与期間	男性／女性 年齢 c)	診断 選択基準	有効性の主たるエンドポイント
第 III 相試験 AJG555/CT2	11 施設 国内	2016.10.25 2017.06.09 39/35 例	ベースライン対照非盲検	AJG555	有効性 安全性	AJG555 ：39/39 例	12 週間	AJG555 : 16/23 例 4.9±3.1 歳 2-6 歳：32 例 7-11 歳：4 例 12-14 歳：3 例	慢性便秘患者（2-14 歳） ・自発排便回数：平均 2 回/週以下 ・自発排便に関連した以下の症状を 1 つ以上有する ①排便の 25%以上にいきみ ②排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便 ③排便の 25%以上に肛門出血 ④排便の 25%以上に排便時痛	［主要評価項目］ 投与期間第 2 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量

a）最初の被験者の同意日及び最後の被験者の検査・観察終了日

b) AJG555 6.9 g 包の 1 包を約 62.5 mL の水に溶解し、経口投与する。2 週間の観察期間終了後、本登録日から治験薬の投与を開始し、12 週間投与する。

＜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する。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 包とする。投与のタイミングは、以下のとおり投与量に応じて 1 日 1 回又は 1 日 2 回の投与とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与する。

投与量及びタイミング			
1 包	**2 包**	**3 包**	**4 包**
1 包×1 回/日	2 包×1 回/日	（1 包×1 回、2 包×1 回）/日 朝・夕	2 包×2 回/日 朝・夕

投与量調整基準（目安）

・Bristol 便形状スケールが 1、2 の場合又は 1 日排便がない場合は、Bristol 便形状スケールが 3、4 になるまで 1 日おきに増量する。

・Bristol 便形状スケールが 3、4 の場合、投与量は変更しない。ただし、排便時痛・肛門出血がある場合は Bristol 便形状スケールが 3 の場合でも増量を可とする。

・Bristol 便形状スケールが 5 の場合、1 包減量する。

・Bristol 便形状スケールが 6、7 の場合、2 包減量するか投与を休止する。

・投与休止後、1 日排便がない場合又は排便があっても Bristol 便形状スケールが 1、2 の場合、開始時と同様に年齢により 1 日 1 回 1 包又は 2 包から投与を再開し、Bristol 便形状スケールが 3 以上の場合は投与の休止を継続する。

＜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する。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 包とする。投与のタイミングは、以下のとおり投与量に応じて 1 日 1 回又は 1 日 2 回とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与する。

投与量及びタイミング		
2 包	**4 包**	**6 包**
2 包×1 回/日	2 包×2 回/日 朝・夕	（2 包×1 回、4 包×1 回）/日 朝・夕

投与量調整基準（目安）

・Bristol 便形状スケールが 1、2 の場合又は 1 日排便がない場合は便形状スケールが 3、4 になるまで 1 日おきに増量する。

・Bristol 便形状スケールが 3、4、5 の場合、投与量は変更しない。

・Bristol 便形状スケールが 6、7 の場合、2 包減量するか投与を休止する。投与休止後、1 日排便がない場合又は排便があっても Bristol 便形状スケールが 1、2 の場合は開始時と同様に 1 日 1 回 2 包から再開し、Bristol 便形状スケールが 3 以上の場合は投与の休止を継続する。

c) FAS（年齢：平均値±標準偏差）

表 2.7.3.6-2　国内第 III 相試験（AJG555/CT1）の有効性（検証期）（FAS）

試験区分 試験番号	投与群	無作為化/投与完了被験者数	自発排便回数/完全自発排便回数の平均値			主たるエンドポイント	副次評価項目 第 2 週のレスポンダー	
			観察期間 第 2 週	検証期 第 1 週	検証期 第 2 週	第 2 週の自発排便回数の変化量 平均値±標準偏差	自発排便回数における レスポンダーの割合（%） （両側 95%信頼区間）	完全自発排便回数における レスポンダーの割合（%） （両側 95%信頼区間）
第 III 相試験 AJG555/CT1	プラセボ	76/73 例	1.39/0.38	2.79/1.12	3.07/1.32	1.64±2.00	56.2 (44.76 - 66.95)	24.7 (16.20 - 35.64)
	AJG555	80/80 例	1.60/0.41	4.93/1.64	5.85/2.18	4.25±2.93	86.3 (77.03 - 92.15)	37.5 (27.69 - 48.45)
				第 2 週の自発排便回数の変化量の投与群間差 [a)] （両側 95%信頼区間）				
				AJG555-プラセボ		2.66 (1.86 - 3.45)		

a）プラセボを対照として、観察期間第 2 週の自発排便回数を共変量とした共分散分析により調整された「自発排便回数の変化量の差」の推定値及びその両側 95%信頼区間
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.1-2、表 11.4.1.2-1、表 11.4.1.2-3、表 11.4.1.2-5、表 11.4.1.2-6

表 2.7.3.6-3　国内第 III 相試験（AJG555/CT1）の有効性（継続期）（継続期 FAS）

試験区分 試験番号	投与群	継続期治験薬投与/投与完了被験者数		n	自発排便回数	自発排便回数の変化量	自発排便回数のレスポンダーの割合（%）	完全自発排便回数	完全自発排便回数の変化量	完全自発排便回数のレスポンダーの割合（%）
第 III 相試験 AJG555/CT1	AJG555	153/128 例	観察期間第 2 週	153	1.52	-	-	0.41	-	-
			継続期第 1 週	153	4.50	2.98	78.4	1.82	1.42	32.0
			継続期第 2 週	153	5.86	4.34	88.9	2.55	2.14	46.4
			継続期第 3 週	152	5.42	3.89	83.6	2.26	1.86	40.1
			継続期第 4 週	150	5.45	3.93	81.3	2.57	2.16	46.0
			継続期第 5 週	148	5.51	4.00	84.5	2.43	2.02	47.3
			継続期第 6 週	148	5.82	4.30	85.1	2.68	2.27	44.6
			継続期第 7 週	148	5.72	4.21	85.1	2.94	2.53	51.4
			継続期第 8 週	148	5.61	4.10	87.2	2.60	2.20	44.6
			継続期第 9 週	147	5.84	4.31	85.7	2.84	2.43	49.7
			継続期第 10 週	147	5.79	4.27	86.4	2.82	2.41	47.6
			継続期第 11 週	147	6.01	4.48	86.4	3.05	2.64	51.0
			継続期第 12 週	147	6.04	4.52	91.2	2.99	2.59	49.0
			継続期第 13 週	146	5.75	4.23	79.5	3.00	2.59	48.6
			継続期第 14 週	144	5.93	4.39	88.2	2.85	2.44	47.9
			継続期第 15 週	144	5.73	4.19	87.5	2.83	2.42	49.3
			継続期第 16 週	144	5.99	4.45	87.5	2.92	2.51	47.9
			継続期第 17 週	143	5.81	4.27	83.9	2.96	2.55	49.0
			継続期第 18 週	143	5.74	4.20	85.3	2.87	2.45	48.3
			継続期第 19 週	143	5.87	4.33	90.2	2.94	2.53	49.7
			継続期第 20 週	141	5.85	4.29	85.1	2.96	2.55	48.2
			継続期第 21 週	139	5.76	4.20	87.8	2.84	2.42	43.2
			継続期第 22 週	139	5.68	4.13	91.4	2.79	2.37	48.2
			継続期第 23 週	139	5.68	4.12	85.6	2.91	2.48	46.0
			継続期第 24 週	138	5.99	4.43	88.4	2.98	2.56	51.4

平均値

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.2.3-1、表 11.4.1.3-1、表 11.4.1.3-4、Table14.2.3-2、表 11.4.1.3-2、表 11.4.1.3-5

表 2.7.3.6-3　国内第 III 相試験（AJG555/CT1）の有効性（継続期）（継続期 FAS）（続き）

試験区分 試験番号	投与群	継続期治験薬投与/投与完了被験者数		n	自発排便回数	自発排便回数の変化量	自発排便回数のレスポンダーの割合（%）	完全自発排便回数	完全自発排便回数の変化量	完全自発排便回数のレスポンダーの割合（%）
第 III 相試験 AJG555/CT1	AJG555	153/128 例	継続期第 25 週	137	5.82	4.27	89.1	2.80	2.39	46.0
			継続期第 26 週	136	5.87	4.31	87.5	2.99	2.57	47.8
			継続期第 27 週	136	6.03	4.47	87.5	3.18	2.76	51.5
			継続期第 28 週	135	5.90	4.34	87.4	2.88	2.46	48.1
			継続期第 29 週	135	5.80	4.24	87.4	2.94	2.52	49.6
			継続期第 30 週	135	5.85	4.30	88.1	2.92	2.50	45.9
			継続期第 31 週	135	6.21	4.65	91.1	3.21	2.78	53.3
			継続期第 32 週	134	6.09	4.52	89.6	3.08	2.65	52.2
			継続期第 33 週	133	5.83	4.26	87.2	2.87	2.44	48.1
			継続期第 34 週	133	6.09	4.52	90.2	3.14	2.71	49.6
			継続期第 35 週	133	6.39	4.82	94.0	3.09	2.66	50.4
			継続期第 36 週	132	6.05	4.48	92.4	3.06	2.63	50.8
			継続期第 37 週	132	5.86	4.29	87.9	2.92	2.49	50.0
			継続期第 38 週	132	5.89	4.32	89.4	3.04	2.61	46.2
			継続期第 39 週	132	5.81	4.23	88.6	3.06	2.63	50.8
			継続期第 40 週	132	5.98	4.40	91.7	3.08	2.64	49.2
			継続期第 41 週	131	5.97	4.40	91.6	3.02	2.60	49.6
			継続期第 42 週	130	6.02	4.45	90.0	3.06	2.65	49.2
			継続期第 43 週	130	5.97	4.40	89.2	2.99	2.58	48.5
			継続期第 44 週	130	5.91	4.34	91.5	3.12	2.70	52.3
			継続期第 45 週	130	5.68	4.11	86.2	2.93	2.52	46.2
			継続期第 46 週	130	6.00	4.43	93.1	3.12	2.70	54.6
			継続期第 47 週	130	5.77	4.20	85.4	3.00	2.58	50.0
			継続期第 48 週	130	5.92	4.35	90.8	2.99	2.58	49.2
			継続期第 49 週	128	5.88	4.31	91.4	2.98	2.55	51.6
			継続期第 50 週	128	5.80	4.24	90.6	3.00	2.58	49.2
			継続期第 51 週	128	5.87	4.30	93.0	2.96	2.54	46.1
			継続期第 52 週	81	5.78	4.18	88.9	2.91	2.58	43.2

平均値

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.2.3-1、表 11.4.1.3-1、表 11.4.1.3-4、Table14.2.3-2、表 11.4.1.3-2、表 11.4.1.3-5

表 2.7.3.6-4　国内第 III 相試験（AJG555/CT2）の有効性（FAS）

試験区分 試験番号	投与群	治験薬投与/投与完了被験者数	自発排便回数/完全自発排便 a)回数の平均値			主たるエンドポイント	副次評価項目 第 2 週のレスポンダー	
			観察期間 第 2 週	投与期間 第 1 週	投与期間 第 2 週	第 2 週の自発排便回数の変化量 平均値±標準偏差	自発排便回数における レスポンダーの割合（%） （両側 95%信頼区間）	完全自発排便回数における レスポンダーの割合（%） （両側 95%信頼区間）
第 III 相試験 AJG555/CT2	AJG555	39/39 例	1.00/0.95	4.82/3.80	6.54/4.70	5.54±4.55	94.9 (83.1 - 98.6)	80.0 (58.4 - 91.9)
				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 （両側 95%信頼区間）				
				AJG555		5.54 (4.06～7.01)		

a) Patients who Entered "YES" to Declaration Ability for Feeling of Complete Evacuation
平均値
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.2-1、表 11.4.1.2-2、表 11.4.1.2-6、表 11.4.1.2-7

表 2.7.3.6-4　国内第 III 相試験（AJG555/CT2）の有効性（FAS）（続き）

試験区分 試験番号	投与群	治験薬投与/ 投与完了 被験者数		n	自発排便 回数	自発排便回数 の変化量	自発排便回数 のレスポンダー の割合（%）	n	完全自発排便 回数	完全自発排便回数 の変化量	完全自発排便回数 のレスポンダーの 割合（%）
第 III 相試験 AJG555/CT2	AJG555	39/39 例	観察期間第 2 週	39	1.00	-	-	20	0.95	-	-
			投与期間第 1 週	39	4.82	3.82	82.1	20	3.80	2.85	60.0
			投与期間第 2 週	39	6.54	5.54	94.9	20	4.70	3.75	80.0
			投与期間第 3 週	39	6.46	5.46	94.9	20	5.40	4.45	75.0
			投与期間第 4 週	39	5.74	4.74	87.2	20	4.85	3.90	60.0
			投与期間第 5 週	39	6.18	5.18	94.9	20	5.10	4.15	80.0
			投与期間第 6 週	39	6.26	5.26	89.7	20	4.90	3.95	70.0
			投与期間第 7 週	39	5.72	4.72	89.7	20	4.35	3.40	65.0
			投与期間第 8 週	39	5.79	4.79	82.1	20	4.80	3.85	70.0
			投与期間第 9 週	39	6.18	5.18	92.3	20	4.75	3.80	70.0
			投与期間第 10 週	39	5.72	4.72	94.9	20	4.95	4.00	75.0
			投与期間第 11 週	39	5.59	4.59	89.7	20	4.70	3.75	70.0
			投与期間第 12 週	29	6.22	5.18	93.1	15	5.46	4.46	73.3

平均値

Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-1、表 11.4.1.2-6、表 11.4.1.2-2、表 11.4.1.2-7

目　次

2.7.4　臨床的安全性 3
2.7.4.1　医薬品への曝露 3
2.7.4.2　有害事象 12
2.7.4.3　臨床検査値の評価 32
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 35
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 35
2.7.4.6　市販後データ 39
2.7.4.7　付録 42

略号一覧

略号	内容
AJG555	開発コード
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST（GOT）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	ボディ・マス・インデックス
CK（CPK）	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C 反応性蛋白質
eGFR	推算糸球体濾過量
GOT	グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HDL	高比重リポ蛋白
IBS	過敏性腸症候群
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LDH	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
Norgine 社	Norgine B.V.
PT	基本語
SOC	器官別大分類

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

国内では本剤の成人及び小児の慢性便秘患者に対する適用を目的に、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）を実施した。

2.7.4.1.1.1 成人慢性便秘患者

(1) 安全性評価に用いた試験

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。検証期、継続期ともに本剤 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を調節した。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 包とした。継続期の投与期間は、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（ICH ガイドライン E1）を参考に 52 週間とした。

国内成人第 III 相試験の試験方法の詳細は〔2.7.6.2〕に示した。

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。

表 2.7.4.1-1 成人慢性便秘患者に対する安全性評価に用いた臨床試験

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。投与のタイミングは、投与量に応じて 1 日 1 回又は 1 日 2 回とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与〔表 2.7.4.1-2 参照〕。 「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 （AJG555 80 例、プラセボ群 76 例） 継続期 153 例	〔5.3.5.1-6〕 評価資料

表 2.7.4.1-2 国内成人第 III 相試験における AJG555 服用量

投与量及びタイミング		
2 包	**4 包**	**6 包**
2 包×1 回/日	2 包×2 回/日 朝・夕	（2 包×1 回、4 包×1 回）/日 朝・夕

2.7.4.1.1.2　小児慢性便秘患者

(1)　安全性評価に用いた試験

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秘/便塞栓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）。

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。治験薬投与期間を 12 週間とし、投与量は同意取得時の年齢ごとに設定した。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、被験者の状態に応じて投与量を調節した。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 包とした。年齢が 12～14 歳の被験者では開始時の投与量は、1 日 1 回 2 包とし、被験者の状態に応じて投与量を調節した。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 包とした。

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。

国内小児第 III 相試験、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）の試験方法の詳細は、それぞれ、〔2.7.6.7〕、〔2.7.6.5〕、〔2.7.6.6〕、〔2.7.6.9〕に示した。

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。

表 2.7.4.1-3　小児慢性便秘患者に対する安全性評価に用いた臨床試験

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/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。投与のタイミングは、投与量に応じて 1 日 1 回又は 1 日 2 回の投与とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与〔表 2.7.4.1-4 参照〕。 ＜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。投与のタイミングは、1 日 1 回又は 1 日 2 回とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与〔表 2.7.4.1-5 参照〕。 「投与期間」12 週間	日本 39 例	〔5.3.5.2-1〕 評価資料
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〔表 2.7.4.1-6 参照〕。 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〔表 2.7.4.1-7 参照〕。 「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

表 2.7.4.1-4　国内小児第 III 相試験における AJG555 服用量
＜2～11 歳（同意取得時）の場合＞

投与量及びタイミング			
1 包	**2 包**	**3 包**	**4 包**
1 包×1 回/日	2 包×1 回/日	（1 包×1 回、2 包×1 回）/日 朝・夕	2 包×2 回/日 朝・夕

表 2.7.4.1-5　国内小児第 III 相試験における AJG555 服用量
＜12～14 歳（同意取得時）の場合＞

投与量及びタイミング		
2 包	**4 包**	**6 包**
2 包×1 回/日	2 包×2 回/日 朝・夕	（2 包×1 回、4 包×1 回）/日 朝・夕

表 2.7.4.1-6　外国第 II 相試験（99/05）における MOVICOL 服用量

	MOVICOL 服用量						
年齢	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
2～4 歳	1 包	2 包	2 包	3 包	3 包	4 包	4 包
5～11 歳	2 包	3 包	4 包	5 包	6 包	6 包	6 包

表 2.7.4.1-7　外国第 III 相試験（2000/01）における MOVICOL 服用量

	MOVICOL 服用量 [a)]			
年齢	1～2 日目	3～4 日目	5～6 日目	7～8 日目
生後 24 ヵ月～6 歳	1 包×1 回/日	2 包×1 回/日	3 包/日 （朝 2 包, 夕 1 包）	2 包×2 回/日
7～11 歳	2 包×1 回/日	2 包×2 回/日	5 包/日 （朝 2 包, 夕 3 包）	3 包×2 回/日

a) 下痢の場合には 2 包減量するか、投与を 1 日休止、軟便の場合には 1 包減量

2.7.4.1.1.3　安全性の評価方法

国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験の評価方法を以下に示した。

(1)　安全性解析対象集団

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

(2)　安全性の評価項目

国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験の安全性評価項目一覧を表 2.7.4.1-8 に示した。

安全性の評価は一般的な検査項目を設定した。

なお、国内小児第 III 相試験においては、仮登録後より被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）を Pretreatment Event（治験薬投与期間前に発現した事象）と定義して収集し、安全性の評価の参考とした。

表 2.7.4.1-8　国内臨床試験の安全性評価項目一覧

評価項目	検討・測定項目
	有害事象
血液学的検査	白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数
血液生化学的検査	総蛋白、アルブミン、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、LDH、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、CRP、CK（CPK）、Na、K、Cl、Ca
尿検査	糖、蛋白、潜血
バイタルサイン	血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数、体重

(3)　安全性情報の収集及び集計

1)　使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology、MedDRA）を使用した。各試験の有害事象の標準化に用いた辞書を表 2.7.4.1-9 に示した。

表 2.7.4.1-9　国内臨床試験の有害事象の標準化に用いた辞書

試験	有害事象の辞書
国内成人第 III 相試験	MedDRA/J Ver. 18.1（総括報告書）
国内小児第 III 相試験	MedDRA/J Ver. 19.0（総括報告書）

2）　有害事象の程度の基準

国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験における有害事象の程度の基準を表 2.7.4.1-10 に示した。

表 2.7.4.1-10　国内臨床試験の有害事象の程度の基準

有害事象の程度	定義
軽度	日常的活動が妨げられないもの（有害事象があっても出社できる、家事ができる等）
中等度	日常的活動が妨げられるもの（有害事象により仕事や家事がほとんどできない）
重度	日常的活動が不能となるもの

3）　有害事象の治験薬との因果関係

国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験の治験薬との因果関係の定義を表 2.7.4.1-11 に示した。

本項では治験薬との因果関係を否定できない有害事象を副作用と記載した。外国試験においても、治験薬との因果関係を否定できない有害事象を副作用と記載した。

表 2.7.4.1-11　国内臨床試験の治験薬との因果関係の定義

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

4）　臨床検査値の異常変動の定義

国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験で用いた臨床検査値の異常変動の定義を表 2.7.4.1-12 に示した。

表 2.7.4.1-12　国内臨床試験の臨床検査値の異常変動の定義

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

* 日本化学療法学会のガイドラインを参考に設定した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

(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及び治験薬服薬期間を表 2.7.4.1-13 に示した。

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　検証期における治験薬服薬率及び治験薬服薬期間（安全性解析対象集団）（国内成人第 III 相試験）

	プラセボ n=76	AJG555 n=80
治験薬服薬率（%）		
1～14 日	95.49±13.44（n=76）	93.04±13.20（n=80）
1～7 日	97.74±7.76（n=76）	96.07±10.41（n=80）
8～14 日	94.48±18.77（n=75）	90.00±21.85（n=80）
治験薬服薬期間（日）	14.2±1.7（n=76）	14.4±0.7（n=80）

平均値±標準偏差

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.1-1、表 12.1-2

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）の治験薬服薬率を表 2.7.4.1-14 に示した。

検証期及び継続期第 52 週までの AJG555 の治験薬服薬率は、84.20±22.19%（平均値±標準偏差）であった。

表 2.7.4.1-14　検証期及び継続期第 52 週までの治験薬服薬率（安全性解析対象集団）
（国内成人第 III 相試験）

	All n=156
治験薬服薬率（%）	84.20±22.19

平均値±標準偏差
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.1-3

継続期の治験薬服薬期間を表 2.7.4.1-15 に示した。
継続期の治験薬服薬期間は 328.4±88.4 日（平均値±標準偏差）であった。

表 2.7.4.1-15　継続期の治験薬服薬期間
（安全性解析対象集団）（国内成人第 III 相試験）

	AJG555 n=153
治験薬服薬期間（日）	328.4±88.4

平均値±標準偏差
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.1-4

(2)　小児慢性便秘患者

1)　国内小児第 III 相試験

投与期間各週の治験薬服薬率及び治験薬服薬期間を表 2.7.4.1-16 に示した。

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　治験薬服薬率及び治験薬服薬期間（安全性解析対象集団）
（国内小児第 III 相試験）

	n=39
治験薬服薬率（%）	
全期間	92.6±8.0
1～7 日	96.3±6.3
8～14 日	94.1±11.7
1～14 日	95.2±7.7
15～28 日	93.2±7.7
29～56 日	92.8±10.2
57 日～	90.6±11.7
治験薬服薬期間（日）	83.8±4.2

平均値±標準偏差
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 12.1-1、Table 14.1.5-1

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。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1） 成人慢性便秘患者

1） 国内成人第 III 相試験

国内成人第 III 相試験の被験者背景を表 2.7.4.1-17 に示した。

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 1.0±0.9 回、AJG555 群 1.2±0.9 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）であった。

表 2.7.4.1-17　被験者背景（安全性解析対象集団）（国内成人第 III 相試験）

	プラセボ n=76	AJG555 n=80	All n=156
男 女	15 (19.7) 61 (80.3)	9 (11.3) 71 (88.8)	24 (15.4) 132 (84.6)
年齢 a)（歳）	42.0±12.8	44.3±11.6	43.2±12.2
BMI a)（kg/m^2）	21.77±2.97	21.64±2.94	21.70±2.95
IBS 便秘型あり	10 (13.2)	15 (18.8)	25 (16.0)
自発排便回数［観察期間第 2 週］ a)（回）	1.4±0.9	1.6±0.9	1.5±0.9
完全自発排便回数［観察期間第 2 週］ a)（回）	1.0±0.9	1.2±0.9	1.1±0.9
救済薬の使用	18 (23.7)	17 (21.3)	35 (22.4)

例数（%）
a) 平均値±標準偏差
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.1.7-1

（2） 小児慢性便秘患者

1） 国内小児第 III 相試験

国内小児第 III 相試験の被験者背景を表 2.7.4.1-18 に示した。

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 2.7.4.1-18　被験者背景（安全性解析対象集団）（国内小児第 III 相試験）

	n=39
男 女	16 (41.0) 23 (59.0)
年齢 a)（歳） 2-6 7-11 12-14	4.9±3.1 32 (82.1) 4 (10.3) 3 (7.7)
体重 a)（kg）	20.57±9.56
IBS 便秘型あり	6 (15.4)
自発排便回数［観察期間第 2 週］a)（回）	1.00±0.89
完全自発排便回数［観察期間第 2 週］a)（回）	0.95±0.76
救済薬の使用	29 (74.4)

例数（%）
a) 平均値±標準偏差
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）Table14.1.7-1

2）　小児外国 3 臨床試験

①　外国第 II 相試験（99/05）

i）パート A

パート A では、安全性解析対象集団全体の平均年齢は 5.7 歳であった。同集団の 2～4 歳は 28 例（44%）、5～11 歳は 35 例（56%）であった。男児の比率〔43 例（68%）〕が女児の比率〔20 例（32%）〕よりも高かった。

ii）パート B

パート B では、人口統計学的特性は MOVICOL 群とラクツロース群でほぼ同じであった。安全性解析対象集団の平均年齢は 5.7±2.6 歳（平均値±標準偏差、以下同様）であり、2～4 歳が 25 例（43%）、5～11 歳が 33 例（57%）であった。MOVICOL 群では 2～4 歳が 12 例（43%）、5～11 歳が 16 例（57%）、ラクツロース群では 2～4 歳が 13 例（43%）、5～11 歳が 17 例（57%）であった。全体では男児の比率（67%）が女児の比率（33%）よりも高かった。

②　外国第 III 相試験（2000/01）

全被験者の平均年齢は 5.4±2.6 歳（平均値±標準偏差、以下同様）であった。2～6 歳は 35 例（69%）、7～11 歳は 16 例（31%）であった。試験全体では、女児の割合（57%）が男児の割合（43%）よりも高かった。

③　外国第 III 相試験（MOV-99/04）

安全性解析対象集団全体 78 例の年齢は 4.9±2.6 歳（平均値±標準偏差、以下同様）で、年齢範囲は 2～11 歳であった。性別は女児 44 例（56.4%）であり、女児が男児 34 例（43.6%）より若干多かった。部分集団の例数は、2～6 歳が 54 例、7～11 歳が 24 例であった。2～6 歳グループの性別は女児 29 例（53.7%）、男児 25 例（46.3%）、7～11 歳グループの性別は女児 15 例（62.5%）、男児 9 例（37.5%）であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 成人慢性便秘患者

1) 国内成人第 III 相試験

国内成人第 III 相試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示した。

有害事象の要約は、検証期、休薬期、継続期及び全期間（検証期から継続期第 52 週まで）の集計結果を示した。

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。死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、重度の有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 2.6%（2/76 例）、AJG555 群 1.3%（1/80 例）であり、群間に違いはなかった。

② 休薬期

休薬期における有害事象の発現率は、検証期がプラセボ群であった群 15.1%（11/73 例）、検証期が AJG555 群であった群 8.8%（7/80 例）、副作用の発現率は、検証期がプラセボ群であった群 1.4%（1/73 例）、検証期が AJG555 群であった群 0%（0/80 例）であった。死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象は認められなかった。

③ 継続期

継続期における有害事象の発現率は 74.5%（114/153 例）、副作用の発現率は 16.3%（25/153 例）であった。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象の発現率は 2.0%（3/153 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は 4.6%（7/153 例）であった。重度の有害事象の発現率は 0.7%（1/153 例）であった。

④ 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。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象の発現率は 1.9%（3/156 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は 6.4%（10/156 例）であった。重度の有害事象の発現率は 0.6%（1/156 例）であった。

表 2.7.4.2-1　有害事象の要約（国内成人第 III 相試験）

	検証期		休薬期		継続期	全期間
	Placebo N=76	AJG555 N=80	Placebo N=73	AJG555 N=80	AJG555 N=153	All N=156
有害事象	15 (19.7)	16 (20.0)	11 (15.1)	7 (8.8)	114 (74.5)	123 (78.8)
副作用	4 (5.3)	6 (7.5)	1 (1.4)	0 (0.0)	25 (16.3)	33 (21.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (1.9)
投与中止に至った有害事象	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.6)	10 (6.4)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)

n (%)
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.2.1-1、AJG555/CT1 総括報告書付録（5.3.7.1-3）16.2.7-1

(2)　小児慢性便秘患者

1)　国内小児第 III 相試験

有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示した。

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。

死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、重度の有害事象、投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の要約（国内小児第 III 相試験）

	N=39
有害事象	29 (74.4)
副作用	3 (7.7)
死亡	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)
重度の有害事象	0 (0.0)

n (%)
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 12.2.1-1

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

(1)　成人慢性便秘患者

1)　国内成人第 III 相試験

①　有害事象・副作用

検証期及び全期間（検証期から継続期第 52 週まで）のすべての有害事象、副作用を表 2.7.4.7-1、表 2.7.4.7-2 に示した。また、継続期のすべての有害事象、副作用を表 2.7.4.7-18、表 2.7.4.7-19 に示した。

i）検証期

検証期における比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2%以上の発現）、比較的よくみられる副作用（いずれかの群で 2%以上の発現）を表 2.7.4.2-3、表 2.7.4.2-4 に示した。

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。

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 2.7.4.2-3　検証期における比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 2%以上の発現）（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	Placebo N=76	AJG555 N=80
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	2 (2.6)	5 (6.3)
神経系障害		
頭痛	0 (0.0)	2 (2.5)
胃腸障害		
悪心	2 (2.6)	1 (1.3)
腹部膨満	1 (1.3)	2 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	2 (2.6)	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.2.2-1

表 2.7.4.2-4　検証期における比較的よくみられる副作用（いずれかの群で 2%以上の発現）（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	Placebo N=76	AJG555 N=80
胃腸障害		
腹部膨満	0 (0.0)	2 (2.5)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.2.2-2

ii）全期間

全期間における比較的よくみられる有害事象（2%以上の発現）、比較的よくみられる副作用（2%以上の発現）を表 2.7.4.2-5、表 2.7.4.2-6 に示した。

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。

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。

表 2.7.4.2-5　全期間における比較的よくみられる有害事象（2%以上の発現）
（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	全期間 N=156
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	54 (34.6)
気管支炎	6 (3.8)
胃腸炎	6 (3.8)
咽頭炎	6 (3.8)
膀胱炎	5 (3.2)
口腔ヘルペス	4 (2.6)
精神障害	
不眠症	4 (2.6)
神経系障害	
頭痛	8 (5.1)
胃腸障害	
下痢	9 (5.8)
腹痛	7 (4.5)
悪心	7 (4.5)
腹部膨満	5 (3.2)
下腹部痛	4 (2.6)
齲歯	4 (2.6)
胃食道逆流性疾患	4 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	
湿疹	8 (5.1)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	9 (5.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	4 (2.6)
臨床検査	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	
挫傷	6 (3.8)

n (%)
Dictionary: MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.2.2-3

表 2.7.4.2-6　全期間における比較的よくみられる副作用（2%以上の発現）
（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	全期間 N=156
胃腸障害	
腹痛	7 (4.5)
下痢	6 (3.8)
悪心	5 (3.2)
腹部膨満	4 (2.6)

n (%)
Dictionary: MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.2.2-4

②　程度別有害事象・副作用

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

i）検証期

検証期においていずれの投与群でも重度の有害事象はみられなかった。中等度の有害事象は、AJG555 群では認められず、プラセボ群では発熱及び挫傷各 1.3%（1/76 例）であった。いずれも

治験薬との因果関係は否定された。発熱は治験薬の投与が中断され、2 日後に回復した。挫傷は治験薬の投与が中止され、28 日後には回復した。その他の有害事象はいずれも軽度と判定された。

ii）全期間

全期間において重度の有害事象は、感染性大腸炎 0.6%（1/156 例）で、中等度の有害事象は、鼻咽頭炎 1.9%（3/156 例）、インフルエンザ及び背部痛各 1.3%（2/156 例）、胃腸炎、蜂巣炎、乳癌、網膜剥離、黄斑円孔、便秘、急性膵炎、月経困難症、発熱、挫傷及び仙骨骨折各 0.6%（1/156 例）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。網膜剥離及び黄斑円孔は未回復であったが、それ以外はいずれも回復又は軽快した。その他の有害事象はいずれも軽度と判定された。

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み、発熱及び挫傷は検証期のプラセボ群で発現した。全期間の AJG555 投与による重度の有害事象は、感染性大腸炎 0.6%（1/156 例）で、中等度の有害事象は、鼻咽頭炎 1.9%（3/156 例）、インフルエンザ及び背部痛各 1.3%（2/156 例）、胃腸炎、蜂巣炎、乳癌、網膜剥離、黄斑円孔、便秘、急性膵炎、月経困難症及び仙骨骨折各 0.6%（1/156 例）の 16 件であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

③　発現時期別有害事象・副作用

i）検証期

検証期における PT 及び SOC に分類した有害事象及び副作用の初回の発現時期について、治験薬の服薬開始日を 1 日目とし、1～7 日目、8 日目以降の発現時期別分類を表 2.7.4.7-5、表 2.7.4.7-6 に示した。

いずれかの期間及び投与群において 5%以上に初回の有害事象が発現した SOC は、感染症および寄生虫症、胃腸障害、筋骨格系および結合組織障害の 3 分類であった。感染症および寄生虫症の発現率は、1～7 日目、8 日目以降の順で、プラセボ群において 1.3%（1/76 例）、2.6%（2/76 例）、AJG555 群において 6.3%（5/80 例）、2.5%（2/80 例）であった。胃腸障害の発現率は、同様の順で、プラセボ群において 1.3%（1/76 例）、3.9%（3/76 例）、AJG555 群において 5.0%（4/80 例）、1.3%（1/80 例）であった。筋骨格系および結合組織障害の発現率は、同様の順で、プラセボ群において 0.0%（0/76 例）、5.3%（4/76 例）、AJG555 群において 0.0%（0/80 例）、0.0%（0/80 例）であった。

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は認められなかった。

いずれかの期間及び投与群において 5%以上に初回の副作用が発現した SOC は、胃腸障害の 1 分類のみであり、その発現時期別の発現率は 1～7 日目、8 日目以降の順で、プラセボ群において 1.3%（1/76 例）、1.3%（1/76 例）、AJG555 群において 5.0%（4/80 例）、1.3%（1/80 例）であった。

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副作用は認められなかった。

ii）全期間

全期間における PT 及び SOC に分類した有害事象及び副作用の初回の発現時期について、検証期の 1 日目から 90 日ごとの発現時期別分類を表 2.7.4.7-7、表 2.7.4.7-8 に示した。

いずれかの期間において 5%以上に初回の有害事象が発現した SOC は、感染症および寄生虫症、胃腸障害、筋骨格系および結合組織障害の 3 分類であった。感染症および寄生虫症の発現率は、1～90 日目、91～180 日目、181～270 日目、271～360 日目、361 日目～の順で、20.5%（32/156 例）、

12.8%（20/156 例）、11.5%（18/156 例）、2.6%（4/156 例）、1.9%（3/156 例）であった。胃腸障害の発現率は、同様の順で、17.3%（27/156 例）、5.1%（8/156 例）、5.1%（8/156 例）、2.6%（4/156 例）、0%（0/156 例）であった。筋骨格系および結合組織障害の発現率は、同様の順で、7.1%（11/156 例）、4.5%（7/156 例）、3.2%（5/156 例）、0.6%（1/156 例）、0.6%（1/156 例）であった。

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。

いずれかの期間において 5%以上に初回の副作用が発現した SOC は、胃腸障害の 1 分類であった。その発現率は 1～90 日目、91～180 日目、181～270 日目、271～360 日目、361 日目～の順で、12.8%（20/156 例）、1.9%（3/156 例）、0.6%（1/156 例）、0.6%（1/156 例）、0%（0/156 例）であった。

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。

(2) 小児慢性便秘患者

1) 国内小児第 III 相試験

① 有害事象・副作用

ⅰ）Pretreatment Event

2 例以上発現した Pretreatment Event は、上気道の炎症 12.8%（5/39 例）、鼻咽頭炎 7.7%（3/39 例）の 2 事象であった。発現した Pretreatment Event はいずれも軽度と判定された。

ⅱ）有害事象・副作用

有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-7 に示した。

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。

また、ハーフ（人種 : ASIAN/WHITE）が 3 名登録されたため、ハーフの被験者 3 名を除外した集団についても検討した。2 例以上発現した有害事象は、上気道の炎症 25.0%（9/36 例）、インフルエンザ、胃腸炎及び蕁麻疹各 8.3%（3/36 例）、結膜炎及び湿疹各 5.6%（2/36 例）の 6 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、ハーフを除外しない集団の結果と同様であった。

表 2.7.4.2-7　有害事象及び副作用（国内小児第 III 相試験）

SOC PT	N=39 副作用	 有害事象
全発現例数	3 (7.7)	29 (74.4)
感染症および寄生虫症	-	17 (43.6)
インフルエンザ	-	4 (10.3)
胃腸炎	-	3 (7.7)
鼻咽頭炎	-	3 (7.7)
結膜炎	-	2 (5.1)
感染性クループ	-	1 (2.6)
膿痂疹	-	1 (2.6)
中耳炎	-	1 (2.6)
爪囲炎	-	1 (2.6)
咽頭炎	-	1 (2.6)
鼻炎	-	1 (2.6)
副鼻腔炎	-	1 (2.6)
扁桃炎	-	1 (2.6)
感染性腸炎	-	1 (2.6)
レンサ球菌感染	-	1 (2.6)
免疫系障害	-	1 (2.6)
季節性アレルギー	-	1 (2.6)
代謝および栄養障害	1 (2.6)	1 (2.6)
食欲減退	1 (2.6)	1 (2.6)
神経系障害	-	1 (2.6)
熱性痙攣	-	1 (2.6)
眼障害	-	1 (2.6)
眼瞼炎	-	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	12 (30.8)
上気道の炎症	-	10 (25.6)
喘息	-	1 (2.6)
咳嗽	-	1 (2.6)
胃腸障害	2 (5.1)	3 (7.7)
腹痛	1 (2.6)	1 (2.6)
便秘	-	1 (2.6)
下痢	1 (2.6)	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	-	6 (15.4)
蕁麻疹	-	4 (10.3)
湿疹	-	2 (5.1)
臨床検査	-	1 (2.6)
肝機能検査値上昇	-	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	-	1 (2.6)
創傷	-	1 (2.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 19.0
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 12.2.2-1

②　程度別有害事象・副作用

有害事象及び副作用の程度別分類を表 2.7.4.7-9 に示した。

重度の有害事象はみられなかった。中等度の有害事象は 12.8%（5/39 例）に認められ、インフルエンザ 5.1%（2/39 例）、胃腸炎、感染性腸炎及び喘息各 2.6%（1/39 例）であった。中等度の副作用はみられなかった。その他の有害事象はいずれも軽度と判定された。

③ 発現時期別有害事象・副作用

PT 及び SOC に分類した有害事象及び副作用の初回の発現時期について、治験薬の服薬開始日を 1 日目とし、投与期間 1～7 日、8～14 日、15～28 日、29～56 日、57 日以降の発現時期別分類を表 2.7.4.7-10、表 2.7.4.7-11 に示した。

いずれかの期間において 10%以上（4 例以上）に初回の有害事象が発現した SOC は、感染症および寄生虫症と呼吸器、胸郭および縦隔障害の 2 分類であった。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、感染症および寄生虫症は 2.6%（1/39 例）、10.3%（4/39 例）、7.7%（3/39 例）、12.8%（5/39 例）、10.3%（4/39 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害は 2.6%（1/39 例）、7.7%（3/39 例）、7.7%（3/39 例）、10.3%（4/39 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。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。

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 SOC 及び有害事象はみられなかった。

2） 小児外国 3 臨床試験

① 外国第 II 相試験（99/05）

i）パート A

パート A において発現率が 5%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-8 に示した。

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。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。

表 2.7.4.2-8 発現率が 5%以上であった有害事象（パート A）〔外国第 II 相試験（99/05）〕

	症例数 (%)		
SOC PT	2～4 歳 (N=28)	5～11 歳 (N=35)	合計 (N=63)
1 件以上の有害事象が発現した患者	18 (64%)	21 (60%)	39 (62%)
胃腸障害	15 (54%)	11 (31%)	26 (41%)
腹痛	5 (18%)	4 (11%)	9 (14%)
肛門そう痒症	3 (11%)	4 (11%)	7 (11%)
嘔吐	9 (32%)	3 (9%)	12 (19%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (29%)	1 (3%)	9 (14%)
発熱	7 (25%)	1 (3%)	8 (13%)
神経系障害	2 (7%)	7 (20%)	9 (14%)
頭痛	2 (7%)	7 (20%)	9 (14%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (11%)	3 (9%)	6 (10%)
鼻咽頭炎	2 (7%)	1 (3%)	3 (5%)

MedDRA/J Ver. 19.1 を用いて翻訳した。
Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR(part A) Table 9.1

ii）パート B

パート B においていずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-9 に示した。

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　いずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象（パート B）〔外国第 II 相試験（99/05）〕

	症例数 (%)					
SOC PT	MOVICOL			ラクツロース		
	2～4 歳 (N=12)	5～11 歳 (N=16)	合計 (N=28)	2～4 歳 (N=13)	5～11 歳 (N=17)	合計 (N=30)
1 件以上の有害事象が発現した患者	9 (75%)	9 (56%)	18 (64%)	10 (77%)	15 (88%)	25 (83%)
胃腸障害	7 (58%)	5 (31%)	12 (43%)	8 (62%)	15 (88%)	23 (77%)
腹痛	5 (42%)	2 (13%)	7 (25%)	3 (23%)	7 (41%)	10 (33%)
悪心	2 (17%)	1 (6%)	3 (11%)	3 (23%)	7 (41%)	10 (33%)
嘔吐	1 (8%)	3 (19%)	4 (14%)	5 (38%)	4 (24%)	9 (30%)
肛門周囲痛	2 (17%)	0	2 (7%)	1 (8%)	0	1 (3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (33%)	0	4 (14%)	5 (38%)	1 (6%)	6 (20%)
発熱	1 (8%)	0	1 (4%)	5 (38%)	1 (6%)	6 (20%)
倦怠感	2 (17%)	0	2 (7%)	1 (8%)	1 (6%)	2 (7%)
神経系障害	1 (8%)	3 (19%)	4 (14%)	3 (23%)	2 (12%)	5 (17%)
頭痛	1 (8%)	3 (19%)	4 (14%)	3 (23%)	2 (12%)	5 (17%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (33%)	3 (19%)	7 (25%)	6 (46%)	1 (6%)	7 (23%)
鼻咽頭炎	3 (25%)	2 (13%)	5 (18%)	1 (8%)	1 (6%)	2 (7%)
咳嗽	1 (8%)	0	1 (4%)	3 (23%)	0	3 (10%)
下気道感染	1 (8%)	1 (6%)	2 (7%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (8%)	1 (6%)	2 (7%)	2 (15%)	1 (6%)	3 (10%)
水痘	1 (8%)	1 (6%)	2 (7%)	1 (8%)	0	1 (3%)

MedDRA/J Ver. 19.1 を用いて翻訳した。
Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR(part B) Table 21.1

② 外国第 III 相試験（2000/01）

i）クロスオーバー期間

クロスオーバー期間におけるいずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-10 に示した。

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例数は 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。

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。

表 2.7.4.2-10　いずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象（クロスオーバー期間）〔外国第 II 相試験（2000/01）〕

SOC PT	MOVICOL			プラセボ		
	2-6 歳 (N=33)	7-11 歳 (N=16)	全体 (N=49)	2-6 歳 (N=34)	7-11 歳 (N=15)	全体 (N=49)
1 件以上の有害事象が発現した患者	22 (67%)	9 (56%)	31 (63%)	21 (62%)	7 (47%)	28 (57%)
胃腸障害	18 (55%)	7 (44%)	25 (51%)	18 (53%)	6 (40%)	24 (49%)
腹痛	7 (21%)	4 (25%)	11 (22%)	8 (24%)	3 (20%)	11 (22%)
便秘	4 (12%)	0 (0%)	4 (8%)	5 (15%)	2(13%)	7 (14%)
下痢	4 (12%)	3 (19%)	7 (14%)	2 (6%)	0 (0%)	2 (4%)
嘔吐	3 (9%)	0 (0%)	3 (6%)	2 (6%)	0 (0%)	2 (4%)

例数（%）
ウォッシュアウト期間（第 II 期）は含まず
MedDRA/J Ver. 19.1 を用いて翻訳した。
Source：CSR-2000/01 (5.3.5.1-5) CSR Summary 3.3.3、Final tables Table 20.1.1

ii）追跡調査期間

追跡調査期間における発現率が 5%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-11 に示した。

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。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。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。

表 2.7.4.2-11　発現率が 5%以上であった有害事象（追跡調査期間）〔外国第 II 相試験（2000/01）〕

SOC PT	2-6 歳 (N=30)	7-11 歳 (N=15)	MOVICOL (N=45)
1 件以上の有害事象が発現した患者	24 (80%)	10 (67%)	34 (76%)
胃腸障害	17 (57%)	10 (67%)	27 (60%)
腹痛	11 (37%)	5 (33%)	16 (36%)
下痢	6 (20%)	2 (13%)	8 (18%)
便秘	3 (10%)	2 (13%)	5 (11%)
嘔吐	1 (3%)	3 (20%)	4 (9%)
感染症および寄生虫症	11 (37%)	2 (13%)	13 (29%)
鼻咽頭炎	3 (10%)	0 (0%)	3 (7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (23%)	0 (0%)	7 (16%)
発熱	7 (23%)	0 (0%)	7 (16%)
神経系障害	2 (7%)	2 (13%)	4 (9%)
頭痛	2 (7%)	1 (7%)	3 (7%)

例数（%）
MedDRA/J Ver. 19.1 を用いて翻訳した。
Source：CSR-2000/01 (5.3.5.1-5) Final tables Table 22.18

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 5%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-12 に示した。

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。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。

表 2.7.4.2-12　発現率が 5%以上であった有害事象〔外国第 III 相試験（MOV-99/04）〕

PT	例数	件数
合計	72 (92.3)	318
発熱	26 (33.3)	27
嘔吐	17 (21.8)	21
鼻漏	16 (20.5)	19
上気道感染	15 (19.2)	15
鼻咽頭炎	14 (17.9)	16
下痢	10 (12.8)	12
頭痛	7 (9.0)	13
ウイルス感染	6 (7.7)	8
耳痛	5 (6.4)	7
壊死性結膜炎	5 (6.4)	5
耳感染	5 (6.4)	5
季節性アレルギー	4 (5.1)	5
胃腸炎	4 (5.1)	4
腹痛	4 (5.1)	4
口腔咽喉痛	4 (5.1)	4
扁桃炎	4 (5.1)	4

例数（%）
MedDRA/J Ver. 19.1 を用いて翻訳した。
Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 14.3.2

2.7.4.2.1.2　死亡

(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)　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。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

(1)　成人慢性便秘患者

1)　国内成人第 III 相試験

①　検証期

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　全期間

死亡以外の重篤な有害事象の症例一覧を表 2.7.4.2-13 に示した。

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　死亡以外の重篤な有害事象の症例一覧（国内成人第 III 相試験）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	投与日数 1)（日）	程度	治験薬との因果関係	治験薬投与に関する処置	転帰	持続日数 2)（日）
AJG555	100415	女性	57	感染性大腸炎	363	重度	否定できる	中止	軽快	－
AJG555	100806	女性	63	乳癌	127	中等度	否定できる	中止	未回復	－
AJG555	100911	女性	66	網膜剥離	329	中等度	否定できる	継続	未回復	－
				黄斑円孔	329	中等度	否定できる	継続	未回復	－

1）投与日数（日）；有害事象発現までの日数＝有害事象発現日－治験薬投与開始日＋1
2）持続日数（日）＝転帰年月日－発現年月日＋1
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書付録（5.3.7.1-3）16.2.4-1、16.2.7-2

（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）

i）パート A

重篤な有害事象は認められなかった。

ii）パート B

パート B における死亡以外の重篤な有害事象の症例一覧を表 2.7.4.2-14 に示した。

MOVICOL 群の 1 例（患者番号 131）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。患者は 6 歳の少女で、既往歴にウイルス性胃腸炎及び尿路感染があり、胸部感染で数時間、入院し、薬剤治療を実施した。事象は中等度で試験終了時までに回復した。治験薬との因果関係は unrelated と判定された。

表 2.7.4.2-14　死亡以外の重篤な有害事象の症例一覧〔外国第 II 相試験（99/05）パート B〕

投与群	患者番号	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	投与開始日（パート B）	発現日	程度	治験薬との因果関係	治験薬投与に関する処置	転帰
MOVICOL	131	女性	6	下気道感染	2001/7/26	2001/8/20	中等度	unrelated	継続	回復

MedDRA/J Ver. 19.1 を用いて翻訳した。
Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR(part B) 12.3.2. Narratives of Deaths, Serious Adverse Events and Other Significant Adverse Events

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。

追跡調査期間における死亡以外の重篤な有害事象の症例一覧を表 2.7.4.2-15 に示した。

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。前者は尿路感染の既往歴がある白人の 6 歳女児（患者番号 11）であり、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、女児は治験への継続参加を望まず、治験薬服用を中止した。後者は既往歴なしの白人の 3 歳女児（患者番号 17）であり、追跡調査期間開始時（第 III 期のプラセボ投与終了後 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。女児は宿便発現 5 日前にプラセボの服用を終了していた。翌日、宿便は回復したが、治験薬の服用は中止するよう指導された。しかしながら、誤って治験薬の服用を重篤な有害事象発現後 2 週間、継続した。

表 2.7.4.2-15　死亡以外の重篤な有害事象の症例一覧〔外国第 III 相試験（2000/01）追跡調査期間〕

投与群	患者番号	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	発現日	程度	治験薬との因果関係	治験薬投与に関する処置	転帰
プラセボ/MOVICOL	11	女性	6	便秘	第 15 週（追跡調査期間の終了時	－	not assessable	中止	回復（発現日の翌日）
MOVICOL/プラセボ	17	女性	3	宿便	追跡調査期間開始時	－	probably related	中止	回復（発現日の翌日）

MedDRA/J Ver. 19.1 を用いて翻訳した。
－：CSR に記載なし
Source：CSR-2000/01 (5.3.5.1-5) CSR 12.3.2. Narratives of Deaths, Serious Adverse Events and Other Significant Adverse Events

③　外国第 III 相試験（MOV-99/04）

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-16 に、その症例一覧を表 2.7.4.2-17 に示した。

本試験では、重篤な有害事象が 4 例 6 件報告された。このうち重篤な有害事象を発現した患者（3 歳男児）1 例が治験を中止した。本患者は 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（3 歳女児）は軽度の宿便が発現し腸管洗浄のため入院した。治験薬は一時的に中止した。治験薬との因果関係は unlikely related と判定された。3 例目（5 歳男児）は発熱及びウイルス性疾患が発現した。治験責任医師はこれらの事象は中等度であり、治験薬との因果関係は not related と判定した。4 例目（8 歳男児）は下痢と嘔吐が発現した。治験責任医師はこれらの事象は重度であり、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。

表 2.7.4.2-16　重篤な有害事象〔外国第 III 相試験（MOV-99/04）〕

SOC PT	例数	件数
合計	4 (5.1)	6
胃腸障害		
下痢	1 (1.3)	1
宿便	2 (2.6)	2
嘔吐	1 (1.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	1 (1.3)	1
感染性および寄生虫症		
ウイルス感染	1 (1.3)	1

（%）
MedDRA/J Ver. 19.1 を用いて翻訳した。
Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 32

表 2.7.4.2-17　死亡以外の重篤な有害事象の症例一覧〔外国第 III 相試験（MOV-99/04）〕

投与群	患者番号	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	発現日	持続日数	程度	治験薬との因果関係	治験薬投与に関する処置	転帰
MOVICOL	142	男性	3	宿便	11 日目	4 日	中等度	not related	中止	回復
MOVICOL	109	女性	3	宿便	31 日目	3 日	軽度	unlikely related	中断	回復
MOVICOL	143	男性	5	発熱、ウイルス性疾患	28 日目	2 日	中等度	not related	継続	回復
MOVICOL	181	男性	8	下痢、嘔吐	62 日目	2 日	重度	unlikely related	継続	回復

MedDRA/J Ver. 19.1 を用いて翻訳した。
Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR 12.3.2. Narratives of Deaths, Serious Adverse Events, and Other Significant Adverse Events

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

重要な有害事象として投与中止に至った有害事象、また、国内成人第 III 相試験及び国内小児第 III 相試験については休薬を可としたため、休薬に至った有害事象も取り上げた。

（1）　成人慢性便秘患者

1）　国内成人第 III 相試験

①　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-18 に、投与中止に至った副作用を表 2.7.4.2-19 に示した。

i）検証期

検証期における投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 2.6%（2/76 例）、AJG555 群 1.3%（1/80 例）、投与中止に至った副作用の発現率は、プラセボ群 0.0%（0/76 例）、AJG555 群 1.3%（1/80 例）であった。

プラセボ群で発現した有害事象は頭位性回転性めまい及び挫傷各 1.3%（1/76 例）、AJG555 群で発現した有害事象は湿疹 1.3%（1/80 例）であった。投与中止に至った副作用は、AJG555 群で発現した湿疹 1.3%（1/80 例）であった。

ii）全期間

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、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。

以上、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。

表 2.7.4.2-18　投与中止に至った有害事象（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	検証期 Placebo N=76	検証期 AJG555 N=80	全期間 All N=156
発現例数	2 (2.6)	1 (1.3)	10 (6.4)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
感染性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
頭位性回転性めまい	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.3)
湿疹	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
挫傷	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)

n (%)
Dictionary: MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.3.1.3-1

表 2.7.4.2-19　投与中止に至った副作用（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	検証期 Placebo N=76	検証期 AJG555 N=80	全期間 All N=156
全発現例数	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (2.6)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.3)
湿疹	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.3.1.3-2

②　休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2-20 に、休薬に至った副作用を表 2.7.4.2-21 に示した。

i）検証期

検証期における休薬に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 2.6%（2/76 例）、AJG555 群 0.0%（0/80 例）、休薬に至った副作用の発現率は、プラセボ群 1.3%（1/76 例）、AJG555 群 0.0%（0/80 例）であった。

プラセボ群で発現した事象は腹痛、悪心及び発熱各 1.3%（1/76 例）であり、腹痛 1 例、悪心 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

ii）全期間

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、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。

以上、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。

表 2.7.4.2-20　休薬に至った有害事象（国内成人第 III 相試験）

	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=76	AJG555 N=80	All N=156
発現例数	2 (2.6)	0 (0.0)	18 (11.5)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (5.1)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.5)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	1 (1.3)	0 (0.0)	10 (6.4)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.2)
腹痛	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (2.6)
悪心	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
軟便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
消化管運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
発熱	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

n (%)
Dictionary: MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.3.1.3-3

表 2.7.4.2-21　休薬に至った副作用（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	検証期 Placebo N=76	検証期 AJG555 N=80	全期間 All N=156
全発現例数	1 (1.3)	0 (0.0)	9 (5.8)
胃腸障害	1 (1.3)	0 (0.0)	9 (5.8)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)
腹痛	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (2.6)
悪心	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
軟便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
消化管運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.3.1.3-4

(2)　小児慢性便秘患者

1)　国内小児第 III 相試験

①　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

②　休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象、休薬に至った副作用を表 2.7.4.2-22 に示した。

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　休薬に至った有害事象（国内小児第 III 相試験）

SOC PT	N=39 副作用	N=39 有害事象
全発現例数	0 (0.0)	5 (12.8)
感染症および寄生虫症	-	4 (10.3)
インフルエンザ	-	2 (5.1)
胃腸炎	-	1 (2.6)
感染性腸炎	-	1 (2.6)
神経系障害	-	1 (2.6)
熱性痙攣	-	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	-	1 (2.6)
蕁麻疹	-	1 (2.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.19.0
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 12.3.1.3-1

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

(1)　成人慢性便秘患者験

1)　国内成人第 III 相試験

検証期及び全期間の器官別有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-23、表 2.7.4.2-24 に示した。

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。

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。

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。

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。

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。

表 2.7.4.2-23　器官別有害事象（国内成人第 III 相試験）

	検証期		全期間
SOC	Placebo N=76	AJG555 N=80	All N=156
感染症および寄生虫症	3 (3.9)	7 (8.8)	77 (49.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)
神経系障害	1 (1.3)	2 (2.5)	12 (7.7)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.8)
耳および迷路障害	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (1.3)	11 (7.1)
胃腸障害	4 (5.3)	5 (6.3)	47 (30.1)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.3)	18 (11.5)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.3)	0 (0.0)	25 (16.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.6)	1 (1.3)	9 (5.8)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.3)	13 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.3)	0 (0.0)	16 (10.3)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.2.2-5

表 2.7.4.2-24　器官別副作用（国内成人第 III 相試験）

SOC	検証期 Placebo N=76	検証期 AJG555 N=80	全期間 All N=156
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	2 (2.6)	5 (6.3)	25 (16.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (1.9)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.2.2-6

（2） 小児慢性便秘患者

1） 国内小児第 III 相試験

器官別有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-25 に示した。

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　器官別有害事象及び副作用（国内小児第 III 相試験）

SOC	N=39 副作用	N=39 有害事象
感染症および寄生虫症	-	17 (43.6)
免疫系障害	-	1 (2.6)
代謝および栄養障害	1 (2.6)	1 (2.6)
神経系障害	-	1 (2.6)
眼障害	-	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	12 (30.8)
胃腸障害	2 (5.1)	3 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	-	6 (15.4)
臨床検査	-	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	-	1 (2.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.19.0
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 12.2.2-3

2） 小児外国 3 臨床試験

① 外国第 II 相試験（99/05）

ⅰ）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。

ⅱ）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）

i）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。

ii）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。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

国内小児第 III 相試験では重篤な有害事象は認められなかった。国内成人第 III 相試験では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。個別症例の詳細（経過）は 2.7.6.2 に示した〔2.7.6.2.2（5）1）⑥その他の重篤な有害事象参照〕。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 有害事象と判断された臨床検査値異常変動

（1） 成人慢性便秘患者

1） 国内成人第 III 相試験

検証期及び全期間において、SOC で臨床検査に分類された有害事象及び副作用を表 2.7.4.3-1、表 2.7.4.3-2 に示した。

① 検証期

検証期における有害事象は、AJG555 群において血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1.3%（1/80 例）に認められた。プラセボ群では認められなかった。副作用はいずれの群においても認められなかった。

② 全期間

全期間における有害事象は、AJG555 群において血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.6%（4/156 例）、血中乳酸脱水素酵素増加、血中トリグリセリド増加及び白血球数増加各 1.3%（2/156 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、抗核抗体、血中尿酸増加、尿中血、Ｃ－反応性蛋白増加及び抗核抗体陽性が各 0.6%（1/156 例）に認められた。副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 0.6%（1/156 例）に認められた。

検証期のプラセボ群において有害事象は認められなかったため、AJG555 投与による有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.6%（4/156 例）、血中乳酸脱水素酵素増加、血中トリグリセリド増加及び白血球数増加各 1.3%（2/156 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、抗核抗体、血中尿酸増加、尿中血、Ｃ－反応性蛋白増加及び抗核抗体陽性が各 0.6%（1/156 例）、副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 0.6%（1/156 例）であった。

表 2.7.4.3-1 SOC で臨床検査に分類された有害事象（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	検証期 Placebo N=76	検証期 AJG555 N=80	全期間 All N=156
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.3)	13 (8.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (2.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
抗核抗体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿中血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
抗核抗体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.2-1

表 2.7.4.3-2 SOC で臨床検査に分類された副作用（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	検証期 Placebo N=76	検証期 AJG555 N=80	全期間 All N=156
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.2-1

(2) 小児慢性便秘患者

1) 国内小児第 III 相試験

SOC で臨床検査に分類された有害事象及び副作用を表 2.7.4.3-3 に示した。

有害事象は肝機能検査値上昇が 2.6%（1/39 例）に認められたが、副作用は認められなかった。

表 2.7.4.3-3　SOC で臨床検査に分類された有害事象（国内小児第 III 相試験）

SOC	N=39	
PT	副作用	有害事象
臨床検査	-	1 (2.6)
肝機能検査値上昇	-	1 (2.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.19.0
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 12.2.2-1

2.7.4.3.2　臨床検査値の推移

(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)　小児慢性便秘患者

1)　国内小児第 III 相試験

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。

2.7.4.3.3　臨床検査値の異常変動

血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値の「臨床検査値の異常変動の定義」（表 2.7.4.1-12）に基づく異常変動の発現率を検討した。

(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ける異常変動の発現例数を表 2.7.4.7-12 に示した。

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。

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。

（2） 小児慢性便秘患者

1） 国内小児第 III 相試験

異常変動の発現例数を表 2.7.4.7-13 に示した。

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。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） 成人慢性便秘患者

1） 国内成人第 III 相試験

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） 小児慢性便秘患者

1） 国内小児第 III 相試験

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。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

（1） 成人慢性便秘患者

1） 国内成人第 III 相試験

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。検証期及び全期間における部分集団別有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.5-1、表 2.7.4.5-2 に示した。部分集団における有害事象及び副作用（全期間で 2%以上発現した事象）を表 2.7.4.7-14、表 2.7.4.7-15 に示した。

① 検証期

性別（男性/女性）では、有害事象の発現率はプラセボ群において男性 20.0%（3/15 例）、女性 19.7%（12/61 例）、AJG555 群において男性 11.1%（1/9 例）、女性 21.1%（15/71 例）、副作用の発現率はプラセボ群において男性 13.3%（2/15 例）、女性 3.3%（2/61 例）、AJG555 群において男性 11.1%（1/9 例）、女性 7.0%（5/71 例）であった。男性の例数が AJG555 群 9 例と少なく、AJG555 群の層別因子間の発現率を検討することはできなかった。

年齢（65 歳未満/65 歳以上）では、有害事象の発現率はプラセボ群において 65 歳未満 21.1%（15/71 例）、65 歳以上 0.0%（0/5 例）、AJG555 群において 65 歳未満 19.7%（15/76 例）、65 歳以上 25.0%（1/4 例）、副作用の発現率はプラセボ群において 65 歳未満 5.6%（4/71 例）、65 歳以上 0.0%（0/5 例）、AJG555 群において 65 歳未満 7.9%（6/76 例）、65 歳以上 0.0%（0/4 例）であった。65 歳

以上の例数がプラセボ群 5 例、AJG555 群 4 例と少なく、層別因子間の発現率を検討することはできなかった。

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プラセボ群において 25.0 kg/m^2 未満 18.5%（12/65 例）、25.0 kg/m^2 以上 30.0%（3/10 例）、AJG555 群において 25.0 kg/m^2 未満 21.4%（15/70 例）、25.0 kg/m^2 以上 10.0%（1/10 例）、副作用の発現率はプラセボ群において 25.0 kg/m^2 未満 4.6%（3/65 例）、25.0 kg/m^2 以上 10.0%（1/10 例）、AJG555 群において 25.0 kg/m^2 未満 8.6%（6/70 例）、25.0 kg/m^2 以上 0.0%（0/10 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。

肝機能低下傾向の有無では、有害事象の発現率はプラセボ群において有り 25.0%（1/4 例）、無し 19.4%（14/72 例）、AJG555 群において有り 0.0%（0/4 例）、無し 21.1%（16/76 例）、副作用の発現率はプラセボ群において有り 25.0%（1/4 例）、無し 4.2%（3/72 例）、AJG555 群において有り 0.0%（0/4 例）、無し 7.9%（6/76 例）であった。肝機能低下傾向有りがプラセボ群 4 例、AJG555 群 4 例と少なく、層別因子間の発現率を検討することはできなかった。

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、プラセボ群において 0.0%（0/1 例）、19.0%（8/42 例）、21.9%（7/32 例）、AJG555 群において 0.0%（0/2 例）、18.4%（9/49 例）、24.1%（7/29 例）、副作用の発現率は同様の順に、プラセボ群において 0.0%（0/1 例）、4.8%（2/42 例）、6.3%（2/32 例）、AJG555 群において 0.0%（0/2 例）、6.1%（3/49 例）、10.3%（3/29 例）であり、60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/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 全期間

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。

年齢（65 歳未満/65 歳以上）では、有害事象の発現率は 65 歳未満 78.9%（116/147 例）、65 歳以上 77.8%（7/9 例）、副作用の発現率は 65 歳未満 19.7%（29/147 例）、65 歳以上 44.4%（4/9 例）であった。65 歳以上の例数が 9 例と少なく、層別因子間の発現率を検討することはできなかった。

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。

肝機能低下傾向の有無では、有害事象の発現率は有り 75.0%（6/8 例）、無し 79.1%（117/148 例）、副作用の発現率は有り 37.5%（3/8 例）、無し 20.3%（30/148 例）であった。肝機能低下傾向の有りの例数が 8 例と少なく、層別因子間の発現率を検討することはできなかった。

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。

表 2.7.4.5-1　検証期及び全期間における部分集団別有害事象の発現率（国内成人第 III 相試験）

背景項目	区分	検証期		全期間
		プラセボ N=76	AJG555 N=80	All N=156
性別	男	20.0（3/15）	11.1（1/9）	70.8（17/24）
	女	19.7（12/61）	21.1（15/71）	80.3（106/132）
年齢（歳）	65 未満	21.1（15/71）	19.7（15/76）	78.9（116/147）
	65 以上	0.0（0/5）	25.0（1/4）	77.8（7/9）
BMI（kg/m^2）	25 未満	18.5（12/65）	21.4（15/70）	77.0（104/135）
	25 以上	30.0（3/10）	10.0（1/10）	90.0（18/20）
肝機能低下傾向	なし	19.4（14/72）	21.1（16/76）	79.1（117/148）
	あり	25.0（1/4）	0.0（0/4）	75.0（6/8）
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	30 以上 60 未満	0.0（0/1）	0.0（0/2）	33.3（1/3）
	60 以上 90 未満	19.0（8/42）	18.4（9/49）	74.7（68/91）
	90 以上	21.9（7/32）	24.1（7/29）	86.9（53/61）

%（発現例数/部分集団例数）
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.11-1

表 2.7.4.5-2　検証期及び全期間における部分集団別副作用の発現率（国内成人第 III 相試験）

背景項目	区分	検証期		全期間
		プラセボ N=76	AJG555 N=80	All N=156
性別	男	13.3（2/15）	11.1（1/9）	29.2（7/24）
	女	3.3（2/61）	7.0（5/71）	19.7（26/132）
年齢（歳）	65 未満	5.6（4/71）	7.9（6/76）	19.7（29/147）
	65 以上	0.0（0/5）	0.0（0/4）	44.4（4/9）
BMI（kg/m^2）	25 未満	4.6（3/65）	8.6（6/70）	21.5（29/135）
	25 以上	10.0（1/10）	0.0（0/10）	20.0（4/20）
肝機能低下傾向	なし	4.2（3/72）	7.9（6/76）	20.3（30/148）
	あり	25.0（1/4）	0.0（0/4）	37.5（3/8）
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	30 以上 60 未満	0.0（0/1）	0.0（0/2）	0.0（0/3）
	60 以上 90 未満	4.8（2/42）	6.1（3/49）	19.8（18/91）
	90 以上	6.3（2/32）	10.3（3/29）	24.6（15/61）

%（発現例数/部分集団例数）
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.11-1

（2） 小児慢性便秘患者

1） 国内小児第 III 相試験

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。有害事象及び副作用の部分集団の発現率を表 2.7.4.5-3 に示した。部分集団における有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-16 に示した。

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。

年齢（2 歳以上 6 歳以下/7 歳以上 11 歳以下/12 歳以上 14 歳以下）では、有害事象の発現率は、2 歳以上 6 歳以下 78.1%（25/32 例）、7 歳以上 11 歳以下 50.0%（2/4 例）、12 歳以上 14 歳以下 66.7%（2/3 例）であった。副作用の発現率は 2 歳以上 6 歳以下 6.3%（2/32 例）、7 歳以上 11 歳以下 25.0%（1/4 例）、12 歳以上 14 歳以下で 0.0%（0/3 例）であった。7 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 14 歳以下の例数が、それぞれ、4 例、3 例と少なく、層別因子間の発現率を検討することはできなかった。

肝機能低下傾向の有無では、有害事象の発現率は肝機能低下傾向有り 100.0%（3/3 例）、肝機能低下傾向無し 72.2%（26/36 例）、副作用の発現率は有り 0.0%（0/3 例）、無し 8.3%（3/36 例）であった。肝機能低下傾向有りの例数が 3 例と少なく、層別因子間の発現率を検討することはできなかった。

腎機能低下傾向の区分 eGFR（mL/min/1.73 m^2）（30 未満、30 以上 60 未満、60 以上 90 未満、90 以上）では、60 以上 90 未満が 1 例で、残りの被験者は 90 以上（37 例）に区分された。有害事象の発現率は、60 以上 90 未満 100%（1/1 例）、90 以上 73.0%（27/37 例）であった。副作用の発現率は 60 以上 90 未満 0.0%（0/1 例）、90 以上 8.1%（3/37 例）であった。60 以上 90 未満の例数が 1 例と少なく、層別因子間の発現率を検討することはできなかった。

表 2.7.4.5-3　部分集団別有害事象及び副作用の発現率（国内小児第 III 相試験）

背景項目	区分	N=39	
		副作用	有害事象
性別	男	6.3（1/16）	62.5（10/16）
	女	8.7（2/23）	82.6（19/23）
年齢（歳）	2 以上 6 歳以下	6.3（2/32）	78.1（25/32）
	7 以上 11 歳以下	25.0（1/4）	50.0（2/4）
	12 以上 14 歳以下	0.0（0/3）	66.7（2/3）
肝機能低下傾向	なし	8.3（3/36）	72.2（26/36）
	あり	0.0（0/3）	100.0（3/3）
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	60 以上 90 未満	0.0（0/1）	100.0（1/1）
	90 以上	8.1（3/37）	73.0（27/37）

%（発現例数/部分集団例数）
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.12-1

2.7.4.5.2　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。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

MOVICOL®の製品情報概要を参考に、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項に下記の通り記載した。

・ 本剤による消化管通過率の上昇により、一時的に他の薬剤の吸収を妨げる可能性があるので、薬剤の吸収阻害が臨床上重大な問題となる薬剤（抗てんかん薬等）を投与中の患者については、十分観察しながら投与すること。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

MOVICOL®の製品情報概要には、臨床的にはMOVICOL®の全身曝露は無視できるため、妊娠中の影響は予測されず、MOVICOL®は妊娠中に使用できるとされている。授乳婦への投与については、母乳への影響はないと考えられ、注意喚起は設定されていない。

しかしながら、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、本剤の添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に下記の通り記載した。

・ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、本剤の動物実験では催奇形性は認められていない。］

2.7.4.5.5　過量投与

国内成人第III相試験の継続期において､9例が予定している臨床用量を上回る用量を服用した。いずれの被験者も1日6包を超えて、1日8包服用したが（朝、夕に4包服用）、6例は過量投与後に有害事象の発現は認められなかった。有害事象を発現した被験者は3例認められ、1例目には、過量投与54日後に軽度の口内炎及び85日後に中等度のインフルエンザ、2例目には、過量投与66日後に軽度の副鼻腔炎、3例目には、過量投与45日後に軽度の口内炎及び46日後に軽度の咽頭炎が発現したが、これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

本剤の添付文書の「過量投与」の項には、MOVICOL®の製品情報概要を参考に下記の通り記載した

・ 過量投与による下痢または嘔吐による過度の体液喪失が生じた際には、水分摂取や電解質補正を行い、適切に治療すること。

2.7.4.5.6　薬物乱用

本剤の薬理学的プロファイルからは、薬物の乱用を示唆する作用は認められていない。臨床試験の結果からは、薬物乱用に関連する有害事象は報告されていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

本剤の離脱症状及び反跳現象に関する検討は行っていない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の薬理学的プロファイルからは、自動車の運転及び機械操作能力への影響を示唆する作用は認められていない。

2.7.4.6　市販後データ

(1)　海外市販後曝露患者数

MOVICOL®製品の曝露患者数の算出は以下の仮定で行った。

1） PSUR 報告期間（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の推定曝露患者数

① MOVICOL®、MOVICOL® Plain、MOVICOL® Chocolate（13.125 g 包）

ほとんどの患者は推奨用量の 1 日 1～3 包を 14 日間投与される。平均総投与量は 1 日 2 包を 14 日間、又は 1 クールの治療で 28 包である。

② MOVICOL®-half、MOVICOL® Paediatric、MOVICOL® Paediatric Plain（6.9 g 包）

ほとんどの患者は推奨用量の 1 日 2～6 包を 14 日間投与される。平均総投与量は 1 日 4 包を 14 日間、又は 1 クールの治療は 56 包である。

③ MOVICOL® Liquid

ほとんどの患者は推奨用量の 25 mL〔1 包（13.125 g 包）相当〕を 1 日 1～3 回を 14 日間投与される。平均総投与量は 1 日 50 mL を 14 日間、又は 1 クールの治療は 700 mL（28 包相当）である。

MOVICOL®、MOVICOL®-half、及び MOVICOL® Chocolate（便塞栓の適応）：現有データからは便塞栓の適応で使用された MOVICOL®、MOVICOL®-half 及び MOVICOL® Chocolate の使用量を推定できない。便塞栓の適応における使用量はMOVICOL®販売量の 10%未満と推定される。PSUR 報告期間（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）における推定曝露患者数を表 2.7.4.6-1 に示した。

表 2.7.4.6-1 PSUR 報告期間（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）における推定曝露患者数

製品	販売包数	年間当たりの推定曝露患者数（人）
MOVICOL®製品	608,133,614 包	10,859,528.8200
MOVICOL® Liquid	937,006,250 mL	669,290.1786
投与された成人の推定人数		11,528,818.9986
MOVICOL® Paediatric 製品	189,540,904 包	3,384,659.0000
投与された小児の推定人数		3,384,659.0000

2） 累積（20[redacted] 年～20[redacted] 年）の推定曝露量

市販後情報（20[redacted] 年～20[redacted] 年）における推定曝露患者数を表 2.7.4.6-2 に示した。

MOVICOL®製品、MOVICOL® Liquid 及び MOVICOL® paediatric 製品の市販後情報における推定患者数は、それぞれ、年間当たり約 1,860 万人、約 37.2 万人、約 118 万人と推定された。

表 2.7.4.6-2 市販後情報（20[redacted] 年～20[redacted] 年）における推定曝露患者数

製品	販売包数	年間当たりの推定曝露患者数(人)
MOVICOL®製品	4,173,461,819 包	18,631,525.9779
MOVICOL® Liquid	2,086,471,250.00 mL	372,584.1518
投与された成人の推定人数		19,004,110.1287
MOVICOL® Paediatric 製品	528,896,258.00 包	1,180,572.0045
投与された小児の推定人数		1,180,572.0045

MOVICOL®製品は 1995 年 12 月に承認されたが、利用可能な市販後データは 20[redacted] 年からである。20[redacted] 年から 20[redacted] 年の MOVICOL®製品の市販量は約 41.7 億包と推定された。1 回の治療に 28 包が用いられると仮定し、累積期間（市販後データが利用できる期間）[redacted] 年で計算すると、年間

当たりの曝露患者数は約 1,860 万人と推定された。同様に、MOVICOL® Liquid 及び MOVICOL® paediatric 製品について計算すると、年間当たりの曝露患者数は、それぞれ、約 37.2 万人、118 万人であった。

以上のことから、Norgine 社は年間当たりの曝露患者数を成人患者約 1,153 万人、小児患者約 118 万人と推定している。

(2) 1995 年 12 月（発売）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に報告された MOVICOL®製品群の重篤な副作用

1995 年 12 月（発売）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に収集された MOVICOL®製品群の市販後の重篤な副作用を表 2.7.4.7-17 に示した。

発現率の多かった SOC 分類は胃腸障害であり、比較的件数の多かった重篤な副作用（20 件以上）は、下痢 32 件、腹痛 23 件、嘔吐及びアナフィラキシー反応各 22 件、過敏症及び呼吸困難各 21 件であった。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 有害事象（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	検証期 Placebo N=76	検証期 AJG555 N=80	全期間 All N=156
全発現例数	15 (19.7)	16 (20.0)	123 (78.8)
感染症および寄生虫症	3 (3.9)	7 (8.8)	77 (49.4)
鼻咽頭炎	2 (2.6)	5 (6.3)	54 (34.6)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.8)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.3)	6 (3.8)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.8)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.2)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
口角口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
爪の皮膚糸状菌症	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
感染性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
膿皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚感染	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腟感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
口腔感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
アクロコルドン	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
肝臓血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)
神経系障害	1 (1.3)	2 (2.5)	12 (7.7)
頭痛	0 (0.0)	2 (2.5)	8 (5.1)
浮動性めまい	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.2-1

表 2.7.4.7-1　有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	検証期 Placebo N=76	検証期 AJG555 N=80	全期間 All N=156
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.8)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
網膜剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
黄斑円孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
頭位性回転性めまい	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
レイノー現象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (1.3)	11 (7.1)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.3)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
アレルギー性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	4 (5.3)	5 (6.3)	47 (30.1)
下痢	0 (0.0)	1 (1.3)	9 (5.8)
腹痛	1 (1.3)	1 (1.3)	7 (4.5)
悪心	2 (2.6)	1 (1.3)	7 (4.5)
腹部膨満	1 (1.3)	2 (2.5)	5 (3.2)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (2.6)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)
胃腸音異常	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.9)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
軟便	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
埋伏歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
消化管運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.2-1

表 2.7.4.7-1　有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	検証期 Placebo N=76	検証期 AJG555 N=80	全期間 All N=156
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.3)	18 (11.5)
湿疹	0 (0.0)	1 (1.3)	8 (5.1)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
寒冷蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
日光皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.3)	0 (0.0)	25 (16.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (5.8)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
筋肉痛	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)
頚部痛	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
滑液包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
変形性関節症	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腱鞘炎	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
脊椎すべり症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
緊張性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.8)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
月経障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.6)	1 (1.3)	9 (5.8)
発熱	2 (2.6)	0 (0.0)	4 (2.6)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
口渇	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)
異物感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.2-1

表 2.7.4.7-1　有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	検証期 Placebo N=76	検証期 AJG555 N=80	全期間 All N=156
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.3)	13 (8.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (2.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
抗核抗体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿中血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
抗核抗体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.3)	0 (0.0)	16 (10.3)
挫傷	1 (1.3)	0 (0.0)	6 (3.8)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
靱帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
上顆炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
仙骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
角膜損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
口唇損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.2-1

表 2.7.4.7-2　副作用（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	検証期 Placebo N=76	検証期 AJG555 N=80	全期間 All N=156
全発現例数	4 (5.3)	6 (7.5)	33 (21.2)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	2 (2.6)	5 (6.3)	25 (16.0)
腹痛	1 (1.3)	1 (1.3)	7 (4.5)
下痢	0 (0.0)	1 (1.3)	6 (3.8)
悪心	1 (1.3)	1 (1.3)	5 (3.2)
腹部膨満	0 (0.0)	2 (2.5)	4 (2.6)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (1.9)
胃腸音異常	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.9)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
消化管運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
軟便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (1.9)
湿疹	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
腱鞘炎	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (1.9)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
発熱	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
口渇	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.2-1

表 2.7.4.7-3　程度別有害事象（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	検証期						全期間		
	Placebo N=76			AJG555 N=80			All N=156		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
全発現例数	13 (17.1)	2 (2.6)	0 (0.0)	16 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	105 (67.3)	17 (10.9)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	69 (44.2)	7 (4.5)	1 (0.6)
鼻咽頭炎	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	51 (32.7)	3 (1.9)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口角口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
爪の皮膚糸状菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.4-1

表 2.7.4.7-3　程度別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	検証期						全期間		
	Placebo N=76			AJG555 N=80			All N=156		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
アクロコルドン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
肝臓血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
黄斑円孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.4-1

表 2.7.4.7-3　程度別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	検証期						全期間		
	Placebo N=76			AJG555 N=80			All N=156		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
レイノー現象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.4-1

表 2.7.4.7-3　程度別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	検証期						全期間		
	Placebo N=76			AJG555 N=80			All N=156		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
胃腸障害	4 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	45 (28.8)	2 (1.3)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸音異常	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
埋伏歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.4-1

表 2.7.4.7-3　程度別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC / PT	検証期						全期間		
	Placebo N=76			AJG555 N=80			All N=156		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
寒冷蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
日光皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ滞性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (14.7)	2 (1.3)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.5)	2 (1.3)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋固縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎すべり症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.4-1

表 2.7.4.7-3　程度別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	検証期						全期間		
	Placebo N=76			AJG555 N=80			All N=156		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (5.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
発熱	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	1 (0.6)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
異物感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗核抗体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗核抗体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.4-1

表 2.7.4.7-3　程度別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	検証期						全期間		
	Placebo N=76			AJG555 N=80			All N=156		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (9.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
上顆炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
仙骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
角膜損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.4-1

表 2.7.4.7-4　程度別副作用（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	検証期						全期間		
	Placebo N=76			AJG555 N=80			All N=156		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
全発現例数	4 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (21.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸音異常	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.4-1

表 2.7.4.7-5　検証期における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	Time to First AE (Days)	Placebo N=76	AJG555 N=80
感染症および寄生虫症	1 - 7	1 (1.3)	5 (6.3)
	8 - max	2 (2.6)	2 (2.5)
鼻咽頭炎	1 - 7	1 (1.3)	3 (3.8)
	8 - max	1 (1.3)	2 (2.5)
爪の皮膚糸状菌症	1 - 7	0 (0.0)	1 (1.3)
	8 - max	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 - 7	0 (0.0)	1 (1.3)
	8 - max	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)
神経系障害	1 - 7	0 (0.0)	1 (1.3)
	8 - max	1 (1.3)	1 (1.3)
頭痛	1 - 7	0 (0.0)	1 (1.3)
	8 - max	0 (0.0)	1 (1.3)
浮動性めまい	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 - 7	1 (1.3)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 - 7	1 (1.3)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	1 (1.3)
口腔咽頭痛	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	1 (1.3)
胃腸障害	1 - 7	1 (1.3)	4 (5.0)
	8 - max	3 (3.9)	1 (1.3)
腹部膨満	1 - 7	0 (0.0)	2 (2.5)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)
腹痛	1 - 7	0 (0.0)	1 (1.3)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)
下腹部痛	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	1 (1.3)
下痢	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	1 (1.3)
悪心	1 - 7	0 (0.0)	1 (1.3)
	8 - max	2 (2.6)	0 (0.0)
胃腸音異常	1 - 7	1 (1.3)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	1 (1.3)
湿疹	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	4 (5.3)	0 (0.0)
筋肉痛	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)
頚部痛	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)
変形性関節症	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)
腱鞘炎	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.2.3-1

表 2.7.4.7-5　検証期における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	Placebo N=76	AJG555 N=80
一般・全身障害および投与部位の状態	1 - 7	1 (1.3)	1 (1.3)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)
口渇	1 - 7	0 (0.0)	1 (1.3)
	8 - max	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 - 7	1 (1.3)	0 (0.0)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)
臨床検査	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	1 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 - 7	1 (1.3)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 - 7	1 (1.3)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.2.3-1

表 2.7.4.7-6　検証期における発現時期別副作用（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	Time to First AE (Days)	Placebo N=76	AJG555 N=80
胃腸障害	1 - 7	1 (1.3)	4 (5.0)
	8 - max	1 (1.3)	1 (1.3)
腹部膨満	1 - 7	0 (0.0)	2 (2.5)
	8 - max	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 - 7	0 (0.0)	1 (1.3)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)
下腹部痛	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	1 (1.3)
下痢	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	1 (1.3)
悪心	1 - 7	0 (0.0)	1 (1.3)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)
胃腸音異常	1 - 7	1 (1.3)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	1 (1.3)
湿疹	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	0 (0.0)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)
腱鞘炎	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 - 7	0 (0.0)	1 (1.3)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)
口渇	1 - 7	0 (0.0)	1 (1.3)
	8 - max	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)
	8 - max	1 (1.3)	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.2.3-2

表 2.7.4.7-7　全期間における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
感染症および寄生虫症	1 - 90	32 (20.5)
	91 - 180	20 (12.8)
	181 - 270	18 (11.5)
	271 - 360	4 (2.6)
	361 -	3 (1.9)
鼻咽頭炎	1 - 90	23 (14.7)
	91 - 180	13 (8.3)
	181 - 270	14 (9.0)
	271 - 360	2 (1.3)
	361 -	2 (1.3)
気管支炎	1 - 90	2 (1.3)
	91 - 180	2 (1.3)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
胃腸炎	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	3 (1.9)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
咽頭炎	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	3 (1.9)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	1 (0.6)
膀胱炎	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	2 (1.3)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	2 (1.3)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
インフルエンザ	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
結膜炎	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-7　全期間における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
口角口唇炎	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
蜂巣炎	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
爪の皮膚糸状菌症	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
毛包炎	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
麦粒腫	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
感染性大腸炎	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	1 (0.6)
中耳炎	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
歯周炎	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
膿皮症	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-7　全期間における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
副鼻腔炎	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
皮膚感染	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
扁桃炎	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
腟感染	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	1 (0.6)
口腔感染	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	2 (1.3)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
アクロコルドン	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
乳癌	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
肝臓血管腫	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-7　全期間における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
血液およびリンパ系障害	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
免疫系障害	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
季節性アレルギー	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 - 90	3 (1.9)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
脱水	1 - 90	2 (1.3)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
脂質異常症	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
食欲減退	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
精神障害	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	2 (1.3)
	181 - 270	2 (1.3)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
不眠症	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	2 (1.3)
	181 - 270	2 (1.3)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-7　全期間における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
神経系障害	1 - 90	6 (3.8)
	91 - 180	2 (1.3)
	181 - 270	2 (1.3)
	271 - 360	2 (1.3)
	361 -	0 (0.0)
頭痛	1 - 90	4 (2.6)
	91 - 180	2 (1.3)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
浮動性めまい	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
体位性めまい	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
味覚異常	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
眼障害	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	2 (1.3)
	181 - 270	2 (1.3)
	271 - 360	2 (1.3)
	361 -	0 (0.0)
眼乾燥	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
眼瞼炎	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
結膜出血	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-7　全期間における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
網膜剥離	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
黄斑円孔	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
血管障害	1 - 90	2 (1.3)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
レイノー現象	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
静脈瘤	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 - 90	3 (1.9)
	91 - 180	5 (3.2)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	2 (1.3)
	361 -	0 (0.0)
咳嗽	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
上気道の炎症	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	2 (1.3)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-7　全期間における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
口腔咽頭痛	1 - 90	2 (1.3)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
喘息	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
発声障害	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
呼吸困難	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
鼻出血	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
アレルギー性気管支炎	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
胃腸障害	1 - 90	27 (17.3)
	91 - 180	8 (5.1)
	181 - 270	8 (5.1)
	271 - 360	4 (2.6)
	361 -	0 (0.0)
下痢	1 - 90	7 (4.5)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
腹痛	1 - 90	5 (3.2)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
悪心	1 - 90	5 (3.2)
	91 - 180	2 (1.3)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-7　全期間における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
腹部膨満	1 - 90	5 (3.2)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
下腹部痛	1 - 90	2 (1.3)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
齲歯	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	2 (1.3)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	2 (1.3)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	1 (0.6)
腹部不快感	1 - 90	2 (1.3)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
上腹部痛	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
胃腸音異常	1 - 90	2 (1.3)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
裂肛	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
排便回数増加	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
胃炎	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-7　全期間における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
口内炎	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
軟便	1 - 90	2 (1.3)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
便秘	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
痔核	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
急性膵炎	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
埋伏歯	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
嘔吐	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
消化管運動障害	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
肝障害	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-7　全期間における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
皮膚および皮下組織障害	1 - 90	6 (3.8)
	91 - 180	4 (2.6)
	181 - 270	5 (3.2)
	271 - 360	2 (1.3)
	361 -	1 (0.6)
湿疹	1 - 90	4 (2.6)
	91 - 180	2 (1.3)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	1 (0.6)
発疹	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	2 (1.3)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	1 (0.6)
接触性皮膚炎	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
皮脂欠乏症	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
寒冷蕁麻疹	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
皮膚炎	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
薬疹	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
紅斑	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
汗疹	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	1 (0.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-7　全期間における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
そう痒症	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
日光皮膚炎	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
うっ滞性皮膚炎	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 - 90	11 (7.1)
	91 - 180	7 (4.5)
	181 - 270	5 (3.2)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	1 (0.6)
背部痛	1 - 90	3 (1.9)
	91 - 180	4 (2.6)
	181 - 270	2 (1.3)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
筋痙縮	1 - 90	2 (1.3)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
筋肉痛	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
頚部痛	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
関節周囲炎	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	2 (1.3)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
椎間板障害	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-7　全期間における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
関節痛	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
滑液包炎	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
筋固縮	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
筋骨格痛	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
変形性関節症	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
四肢痛	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
足底筋膜炎	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	1 (0.6)
腱鞘炎	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
脊椎すべり症	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-7　全期間における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
腎および尿路障害	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
緊張性膀胱	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 - 90	3 (1.9)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	2 (1.3)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
月経困難症	1 - 90	2 (1.3)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
不規則月経	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
月経障害	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 - 90	5 (3.2)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	2 (1.3)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
発熱	1 - 90	2 (1.3)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	2 (1.3)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 - 90	2 (1.3)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
倦怠感	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-7　全期間における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
口渇	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
異物感	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
臨床検査	1 - 90	4 (2.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	3 (1.9)
	361 -	5 (3.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 - 90	2 (1.3)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	1 (0.6)
血中トリグリセリド増加	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	1 (0.6)
白血球数増加	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	2 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
抗核抗体	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	1 (0.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-7　全期間における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
尿中血	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	1 (0.6)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	1 (0.6)
抗核抗体陽性	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 - 90	7 (4.5)
	91 - 180	3 (1.9)
	181 - 270	2 (1.3)
	271 - 360	4 (2.6)
	361 -	0 (0.0)
挫傷	1 - 90	3 (1.9)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	2 (1.3)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
節足動物刺傷	1 - 90	2 (1.3)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
靭帯捻挫	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
歯牙破折	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	2 (1.3)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
動物咬傷	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
上顎炎	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-7　全期間における発現時期別有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
仙骨骨折	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
角膜損傷	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
裂傷	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
熱傷	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
口唇損傷	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-8　全期間における発現時期別副作用（国内成人第 III 相試験）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
神経系障害	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
味覚異常	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
眼障害	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
結膜出血	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
胃腸障害	1 - 90	20 (12.8)
	91 - 180	3 (1.9)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
腹痛	1 - 90	5 (3.2)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	1 (0.6)
	361 -	0 (0.0)
下痢	1 - 90	6 (3.8)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
悪心	1 - 90	4 (2.6)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
腹部膨満	1 - 90	4 (2.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
下腹部痛	1 - 90	2 (1.3)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	1 (0.6)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-8　全期間における発現時期別副作用（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
胃腸音異常	1 - 90	2 (1.3)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
腹部不快感	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
裂肛	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
消化管運動障害	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
軟便	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	1 (0.6)
湿疹	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
紅斑	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	1 (0.6)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
発疹	1 - 90	0 (0.0)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-8　全期間における発現時期別副作用（国内成人第 III 相試験）（続き）

SOC PT	Time to First AE (Days)	All N=156
腱鞘炎	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 - 90	3 (1.9)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
発熱	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
口渇	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
臨床検査	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 - 90	1 (0.6)
	91 - 180	0 (0.0)
	181 - 270	0 (0.0)
	271 - 360	0 (0.0)
	361 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table 14.3.5-1

表 2.7.4.7-9　程度別有害事象及び副作用（国内小児第 III 相試験）

SOC PT	N=39					
	副作用			有害事象		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
全発現例数	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (61.5)	5 (12.8)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	-	-	-	13 (33.3)	4 (10.3)	-
インフルエンザ	-	-	-	2 (5.1)	2 (5.1)	-
胃腸炎	-	-	-	2 (5.1)	1 (2.6)	-
鼻咽頭炎	-	-	-	3 (7.7)	-	-
結膜炎	-	-	-	2 (5.1)	-	-
感染性クループ	-	-	-	1 (2.6)	-	-
膿痂疹	-	-	-	1 (2.6)	-	-
中耳炎	-	-	-	1 (2.6)	-	-
爪囲炎	-	-	-	1 (2.6)	-	-
咽頭炎	-	-	-	1 (2.6)	-	-
鼻炎	-	-	-	1 (2.6)	-	-
副鼻腔炎	-	-	-	1 (2.6)	-	-
扁桃炎	-	-	-	1 (2.6)	-	-
感染性腸炎	-	-	-	-	1 (2.6)	-
レンサ球菌感染	-	-	-	1 (2.6)	-	-
免疫系障害	-	-	-	1 (2.6)	-	-
季節性アレルギー	-	-	-	1 (2.6)	-	-
代謝および栄養障害	1 (2.6)	-	-	1 (2.6)	-	-
食欲減退	1 (2.6)	-	-	1 (2.6)	-	-
神経系障害	-	-	-	1 (2.6)	-	-
熱性痙攣	-	-	-	1 (2.6)	-	-
眼障害	-	-	-	1 (2.6)	-	-
眼瞼炎	-	-	-	1 (2.6)	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	-	11 (28.2)	1 (2.6)	-
上気道の炎症	-	-	-	10 (25.6)	-	-
喘息	-	-	-	-	1 (2.6)	-
咳嗽	-	-	-	1 (2.6)	-	-
胃腸障害	2 (5.1)	-	-	3 (7.7)	-	-
腹痛	1 (2.6)	-	-	1 (2.6)	-	-
便秘	-	-	-	1 (2.6)	-	-
下痢	1 (2.6)	-	-	1 (2.6)	-	-
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	6 (15.4)	-	-
蕁麻疹	-	-	-	4 (10.3)	-	-
湿疹	-	-	-	2 (5.1)	-	-
臨床検査	-	-	-	1 (2.6)	-	-
肝機能検査値上昇	-	-	-	1 (2.6)	-	-
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	1 (2.6)	-	-
創傷	-	-	-	1 (2.6)	-	-

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 19.0
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 12.2.2-4

表 2.7.4.7-10　発現時期別有害事象（国内小児第 III 相試験）

SOC PT	1-7day N=39	8-14day N=39	15-28day N=39	29-56day N=39	57day- N=39
全発現例数	3 (7.7)	6 (15.4)	8 (20.5)	10 (25.6)	2 (5.1)
感染症および寄生虫症	1 (2.6)	4 (10.3)	3 (7.7)	5 (12.8)	4 (10.3)
インフルエンザ	-	-	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.6)
胃腸炎	-	2 (5.1)	-	-	1 (2.6)
鼻咽頭炎	-	2 (5.1)	-	1 (2.6)	-
結膜炎	-	-	2 (5.1)	-	-
感染性クループ	-	-	-	1 (2.6)	-
膿痂疹	-	-	-	1 (2.6)	-
中耳炎	-	-	1 (2.6)	-	-
爪囲炎	-	-	-	-	1 (2.6)
咽頭炎	-	-	-	1 (2.6)	-
鼻炎	-	-	-	1 (2.6)	-
副鼻腔炎	-	-	-	-	1 (2.6)
扁桃炎	-	-	-	-	1 (2.6)
感染性腸炎	-	-	-	-	1 (2.6)
レンサ球菌感染	1 (2.6)	-	-	-	-
免疫系障害	-	-	-	1 (2.6)	-
季節性アレルギー	-	-	-	1 (2.6)	-
代謝および栄養障害	-	-	-	-	1 (2.6)
食欲減退	-	-	-	-	1 (2.6)
神経系障害	-	-	1 (2.6)	-	-
熱性痙攣	-	-	1 (2.6)	-	-
眼障害	-	-	1 (2.6)	-	-
眼瞼炎	-	-	1 (2.6)	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.6)	3 (7.7)	3 (7.7)	4 (10.3)	1 (2.6)
上気道の炎症	1 (2.6)	3 (7.7)	3 (7.7)	2 (5.1)	1 (2.6)
喘息	-	-	-	1 (2.6)	-
咳嗽	-	-	-	1 (2.6)	-
胃腸障害	1 (2.6)	-	-	1 (2.6)	1 (2.6)
腹痛	1 (2.6)	-	-	-	-
便秘	-	-	-	-	1 (2.6)
下痢	-	-	-	1 (2.6)	-
皮膚および皮下組織障害	-	1 (2.6)	2 (5.1)	2 (5.1)	1 (2.6)
蕁麻疹	-	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
湿疹	-	-	1 (2.6)	1 (2.6)	-
臨床検査	-	-	-	-	1 (2.6)
肝機能検査値上昇	-	-	-	-	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	1 (2.6)	-
創傷	-	-	-	1 (2.6)	-

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 19.0
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）Table14.3.5-1

表 2.7.4.7-11　発現時期別副作用（国内小児第 III 相試験）

SOC PT	1-7day N=39	8-14day N=39	15-28day N=39	29-56day N=39	57day- N=39
全発現例数	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	-
インフルエンザ	-	-	-	-	-
胃腸炎	-	-	-	-	-
鼻咽頭炎	-	-	-	-	-
結膜炎	-	-	-	-	-
感染性クループ	-	-	-	-	-
膿痂疹	-	-	-	-	-
中耳炎	-	-	-	-	-
爪囲炎	-	-	-	-	-
咽頭炎	-	-	-	-	-
鼻炎	-	-	-	-	-
副鼻腔炎	-	-	-	-	-
扁桃炎	-	-	-	-	-
感染性腸炎	-	-	-	-	-
レンサ球菌感染	-	-	-	-	-
免疫系障害	-	-	-	-	-
季節性アレルギー	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	-	-	-	-	1 (2.6)
食欲減退	-	-	-	-	1 (2.6)
神経系障害	-	-	-	-	-
熱性痙攣	-	-	-	-	-
眼障害	-	-	-	-	-
眼瞼炎	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	-	-	-
上気道の炎症	-	-	-	-	-
喘息	-	-	-	-	-
咳嗽	-	-	-	-	-
胃腸障害	1 (2.6)	-	-	1 (2.6)	-
腹痛	1 (2.6)	-	-	-	-
便秘	-	-	-	-	-
下痢	-	-	-	1 (2.6)	-
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	-	-
蕁麻疹	-	-	-	-	-
湿疹	-	-	-	-	-
臨床検査	-	-	-	-	-
肝機能検査値上昇	-	-	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	-	-
創傷	-	-	-	-	-

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 19.0
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）Table14.3.5-1

表 2.7.4.7-12　異常変動の発現例数（国内成人第 III 相試験）

Laboratory Parameter	Abnormal Changes	検証期		継続期
		Placebo N=76	AJG555 N=80	AJG555 N=153
Leukocytes (/uL)				
	Abnormally high value	0	0	4
	Abnormally low value	0	0	3
Aspartate Aminotransferase (U/L)				
	Abnormally high value	0	0	2
	Abnormally low value	0	0	0
Alanine Aminotransferase (U/L)				
	Abnormally high value	2	0	3
	Abnormally low value	0	0	0
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)				
	Abnormally high value	0	2	9
	Abnormally low value	0	0	0
Lactate Dehydrogenase (U/L)				
	Abnormally high value	0	0	6
	Abnormally low value	0	0	0
Bilirubin (mg/dL)				
	Abnormally high value	0	1	2
	Abnormally low value	1	2	9
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)				
	Abnormally high value	0	0	2
	Abnormally low value	1	0	7
Urate (mg/dL)				
	Abnormally high value	0	0	0
	Abnormally low value	0	0	1
Cholesterol (mg/dL)				
	Abnormally high value	0	0	2
	Abnormally low value	0	0	3
HDL Cholesterol (mg/dL)				
	Abnormally high value	0	0	1
	Abnormally low value	0	0	0
Triglycerides (mg/dL)				
	Abnormally high value	3	5	24
	Abnormally low value	3	0	28
C Reactive Protein (mg/dL)				
	Abnormally high value	2	3	18
	Abnormally low value	0	0	0
Creatine Kinase (U/L)				
	Abnormally high value	2	1	18
	Abnormally low value	0	0	2
Potassium (mEq/L)				
	Abnormally high value	0	0	1
	Abnormally low value	0	0	1
Glucose				
	Abnormally high value	0	0	5
	Abnormally low value	0	0	0
Protein				
	Abnormally high value	12	9	55
	Abnormally low value	0	0	0
Occult Blood				
	Abnormally high value	7	8	60
	Abnormally low value	0	0	0

n

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.17-1

表 2.7.4.7-13　異常変動の発現例数（国内小児第 III 相試験）

Laboratory Parameter		Abnormal Changes	N=39
Hematology	Leukocytes	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Erythrocytes	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Hemoglobin	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Hematocrit	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Platelets	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
Clinical Chemistry	Protein	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Albumin	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Aspartate Aminotransferase	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Alanine Aminotransferase	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Gamma Glutamyl Transferase	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Alkaline Phosphatase	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Lactate Dehydrogenase	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Bilirubin	Abnormally Low	7 (17.9)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Blood Urea Nitrogen	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Creatinine	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Urate	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Cholesterol	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	HDL Cholesterol	Abnormally Low	1 (2.6)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Triglycerides	Abnormally Low	2 (5.1)
		Abnormally High	0 (0.0)
	C Reactive Protein	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
Clinical Chemistry	Creatine Kinase	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Sodium	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Potassium	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Chloride	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
	Calcium	Abnormally Low	0 (0.0)
		Abnormally High	0 (0.0)
Urinary Test	Glucose	Abnormally High	0 (0.0)
	Protein	Abnormally High	11 (28.2)
	Occult blood	Abnormally High	0 (0.0)

n (%)
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）Table14.3.19-1

表 2.7.4.7-14　部分集団別有害事象（全期間で 2%以上発現した有害事象）
（国内成人第 III 相試験）

性別：男性	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=15	AJG555 N=9	All N=24
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (25.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
胃腸障害			
腹部膨満	1 (6.7)	1 (11.1)	2 (8.3)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (8.3)
臨床検査			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-1

表 2.7.4.7-14　部分集団別有害事象（全期間で 2%以上発現した有害事象）
（国内成人第 III 相試験）（続き）

性別：女性	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=61	AJG555 N=71	All N=132
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	2 (3.3)	5 (7.0)	48 (36.4)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.5)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.4)	6 (4.5)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.8)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
精神障害			
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)
神経系障害			
頭痛	0 (0.0)	2 (2.8)	8 (6.1)
胃腸障害			
下痢	0 (0.0)	1 (1.4)	8 (6.1)
悪心	2 (3.3)	1 (1.4)	7 (5.3)
腹痛	1 (1.6)	1 (1.4)	6 (4.5)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (2.3)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (2.3)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
皮膚および皮下組織障害			
湿疹	0 (0.0)	1 (1.4)	8 (6.1)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (6.8)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
臨床検査			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	1 (1.6)	0 (0.0)	5 (3.8)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-1

表 2.7.4.7-14　部分集団別有害事象（全期間で 2%以上発現した有害事象）
（国内成人第 III 相試験）（続き）

年齢：65 歳未満	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=71	AJG555 N=76	All N=147
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	2 (2.8)	4 (5.3)	51 (34.7)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.1)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.3)	6 (4.1)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.1)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.4)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.7)
精神障害			
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.7)
神経系障害			
頭痛	0 (0.0)	2 (2.6)	8 (5.4)
胃腸障害			
下痢	0 (0.0)	1 (1.3)	8 (5.4)
悪心	2 (2.8)	1 (1.3)	7 (4.8)
腹痛	1 (1.4)	1 (1.3)	6 (4.1)
腹部膨満	1 (1.4)	2 (2.6)	5 (3.4)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.7)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.7)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (2.0)
皮膚および皮下組織障害			
湿疹	0 (0.0)	1 (1.3)	7 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	2 (2.8)	0 (0.0)	4 (2.7)
臨床検査			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (2.7)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	1 (1.4)	0 (0.0)	6 (4.1)

n (%)
Age is based on informed consent date of VISIT1
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-1

表 2.7.4.7-14　部分集団別有害事象（全期間で 2%以上発現した有害事象）
（国内成人第 III 相試験）（続き）

年齢：65 歳以上	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=5	AJG555 N=4	All N=9
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (33.3)
胃腸障害			
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害			
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

n (%)
Age is based on informed consent date of VISIT1
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-1

表 2.7.4.7-14　部分集団別有害事象（全期間で 2%以上発現した有害事象）
（国内成人第 III 相試験）（続き）

BMI：25.0 kg/m^2 未満	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=65	AJG555 N=70	All N=135
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	2 (3.1)	4 (5.7)	45 (33.3)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.4)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.4)	6 (4.4)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.7)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)
精神障害			
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)
神経系障害			
頭痛	0 (0.0)	2 (2.9)	8 (5.9)
胃腸障害			
下痢	0 (0.0)	1 (1.4)	8 (5.9)
腹痛	1 (1.5)	1 (1.4)	7 (5.2)
悪心	2 (3.1)	1 (1.4)	6 (4.4)
腹部膨満	0 (0.0)	2 (2.9)	4 (3.0)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (2.2)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)
皮膚および皮下組織障害			
湿疹	0 (0.0)	1 (1.4)	8 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	1 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.2)
臨床検査			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (3.0)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	1 (1.5)	0 (0.0)	4 (3.0)

n (%)
Baseline value is based on randomization date of VISIT5
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-1

表 2.7.4.7-14　部分集団別有害事象（全期間で 2%以上発現した有害事象）
（国内成人第 III 相試験）（続き）

BMI：25.0 kg/m^2 以上	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=10	AJG555 N=10	All N=20
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (10.0)	8 (40.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
精神障害			
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
胃腸障害			
腹部膨満	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)

n (%)
Baseline value is based on randomization date of VISIT5
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-1

表 2.7.4.7-14　部分集団別有害事象（全期間で 2%以上発現した有害事象）
（国内成人第 III 相試験）（続き）

肝機能低下傾向：なし	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=72	AJG555 N=76	All N=148
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	2 (2.8)	5 (6.6)	52 (35.1)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.1)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.3)	6 (4.1)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.4)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.4)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.7)
精神障害			
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.7)
神経系障害			
頭痛	0 (0.0)	2 (2.6)	8 (5.4)
胃腸障害			
下痢	0 (0.0)	1 (1.3)	9 (6.1)
腹痛	1 (1.4)	1 (1.3)	7 (4.7)
悪心	2 (2.8)	1 (1.3)	7 (4.7)
腹部膨満	1 (1.4)	2 (2.6)	5 (3.4)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.7)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.7)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (2.0)
皮膚および皮下組織障害			
湿疹	0 (0.0)	1 (1.3)	8 (5.4)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (6.1)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	2 (2.8)	0 (0.0)	4 (2.7)
臨床検査			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (2.7)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (3.4)

n (%)
Patient who had passed a reference value AST, ALT or Total Bilirubin on randomization date would be have Proclivity of Hypohepatia was 'YES', the other patient would be have Proclivity of Hypohepatia was 'NO'.
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-1

表 2.7.4.7-14　部分集団別有害事象（全期間で 2%以上発現した有害事象）
（国内成人第 III 相試験）（続き）

肝機能低下傾向：あり	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=4	AJG555 N=4	All N=8
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
胃腸障害			
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)

n (%)
Patient who had passed a reference value AST, ALT or Total Bilirubin on randomization date would be have Proclivity of Hypohepatia was 'YES', the other patient would be have Proclivity of Hypohepatia was 'NO'.
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-1

表 2.7.4.7-14　部分集団別有害事象（全期間で 2%以上発現した有害事象）
（国内成人第 III 相試験）（続き）

eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=1	AJG555 N=2	All N=3
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

n (%)
†[Male] 194×$Cr^{-1.094}$×$AGE^{-0.287}$ [Female]194×$Cr^{-1.094}$×$AGE^{-0.287}$×0.739
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-1

表 2.7.4.7-14　部分集団別有害事象（全期間で 2%以上発現した有害事象）
（国内成人第 III 相試験）（続き）

eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=42	AJG555 N=49	All N=91
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	1 (2.4)	2 (4.1)	26 (28.6)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.5)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.0)	4 (4.4)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
精神障害			
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
神経系障害			
頭痛	0 (0.0)	1 (2.0)	5 (5.5)
胃腸障害			
悪心	1 (2.4)	1 (2.0)	5 (5.5)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.4)
腹部膨満	1 (2.4)	1 (2.0)	3 (3.3)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (2.2)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
皮膚および皮下組織障害			
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.6)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.5)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	2 (4.8)	0 (0.0)	3 (3.3)
臨床検査			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	1 (2.4)	0 (0.0)	4 (4.4)

n (%)
†[Male] 194×$Cr^{-1.094}$×$AGE^{-0.287}$ [Female]194×$Cr^{-1.094}$×$AGE^{-0.287}$×0.739
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-1

表 2.7.4.7-14　部分集団別有害事象（全期間で 2%以上発現した有害事象）
（国内成人第 III 相試験）（続き）

eGFR：90 mL/min/1.73 m^2 以上	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=32	AJG555 N=29	All N=61
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	1 (3.1)	3 (10.3)	26 (42.6)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.2)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
精神障害			
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
神経系障害			
頭痛	0 (0.0)	1 (3.4)	3 (4.9)
胃腸障害			
下痢	0 (0.0)	1 (3.4)	5 (8.2)
腹痛	1 (3.1)	1 (3.4)	4 (6.6)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (3.3)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
悪心	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (3.3)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害			
湿疹	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.6)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
臨床検査			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)

n (%)
†[Male] $194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}$ [Female] $194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}\times 0.739$
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-1

表 2.7.4.7-15　部分集団別副作用（全期間で 2%以上発現した副作用）（国内成人第 III 相試験）

性別：男性	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=15	AJG555 N=9	All N=24
胃腸障害			
腹部膨満	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.2)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-2

表 2.7.4.7-15　部分集団別副作用（全期間で 2%以上発現した副作用）（国内成人第 III 相試験）
（続き）

性別：女性	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=61	AJG555 N=71	All N=132
胃腸障害			
腹痛	1 (1.6)	1 (1.4)	6 (4.5)
下痢	0 (0.0)	1 (1.4)	5 (3.8)
悪心	1 (1.6)	1 (1.4)	5 (3.8)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (2.3)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-2

表 2.7.4.7-15　部分集団別副作用（全期間で 2%以上発現した副作用）（国内成人第 III 相試験）（続き）

年齢：65 歳未満	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=71	AJG555 N=76	All N=147
胃腸障害			
腹痛	1 (1.4)	1 (1.3)	6 (4.1)
下痢	0 (0.0)	1 (1.3)	5 (3.4)
悪心	1 (1.4)	1 (1.3)	5 (3.4)
腹部膨満	0 (0.0)	2 (2.6)	4 (2.7)

n (%)
Age is based on informed consent date of VISIT1
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-2

表 2.7.4.7-15　部分集団別副作用（全期間で 2%以上発現した副作用）（国内成人第 III 相試験）（続き）

年齢：65 歳以上	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=5	AJG555 N=4	All N=9
胃腸障害			
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

n (%)
Age is based on informed consent date of VISIT1
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-2

表 2.7.4.7-15　部分集団別副作用（全期間で 2%以上発現した副作用）（国内成人第 III 相試験）（続き）

BMI：25.0 kg/m^2 未満	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=65	AJG555 N=70	All N=135
胃腸障害			
腹痛	1 (1.5)	1 (1.4)	7 (5.2)
下痢	0 (0.0)	1 (1.4)	6 (4.4)
腹部膨満	0 (0.0)	2 (2.9)	4 (3.0)
悪心	1 (1.5)	1 (1.4)	4 (3.0)

n (%)
Baseline value is based on randomization date of VISIT5
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-2

表 2.7.4.7-15　部分集団別副作用（全期間で 2%以上発現した副作用）（国内成人第 III 相試験）（続き）

BMI：25.0 kg/m^2 以上	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=10	AJG555 N=10	All N=20
胃腸障害			
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)

n (%)
Baseline value is based on randomization date of VISIT5
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-2

表 2.7.4.7-15　部分集団別副作用（全期間で 2%以上発現した副作用）（国内成人第 III 相試験）（続き）

肝機能低下傾向：なし	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=72	AJG555 N=76	All N=148
胃腸障害			
腹痛	1 (1.4)	1 (1.3)	7 (4.7)
下痢	0 (0.0)	1 (1.3)	6 (4.1)
悪心	1 (1.4)	1 (1.3)	5 (3.4)
腹部膨満	0 (0.0)	2 (2.6)	4 (2.7)

n (%)
Patient who had passed a reference value AST, ALT or Total Bilirubin on randomization date would be have Proclivity of Hypohepatia was 'YES', the other patient would be have Proclivity of Hypohepatia was 'NO'.
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-2

表 2.7.4.7-15　部分集団別副作用（全期間で 2%以上発現した副作用）（国内成人第 III 相試験）（続き）

eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=42	AJG555 N=49	All N=91
胃腸障害			
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)
悪心	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (3.3)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (2.2)

n (%)
†[Male] $194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}$ [Female]$194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}\times 0.739$
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-2

表 2.7.4.7-15　部分集団別副作用（全期間で 2%以上発現した副作用）（国内成人第 III 相試験）（続き）

eGFR：90 mL/min/1.73 m^2 以上	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=32	AJG555 N=29	All N=61
胃腸障害			
腹痛	1 (3.1)	1 (3.4)	4 (6.6)
下痢	0 (0.0)	1 (3.4)	3 (4.9)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (3.3)
悪心	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (3.3)

n (%)
†[Male] $194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}$ [Female]$194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}\times 0.739$
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）Table14.3.12-2

表 2.7.4.7-16　部分集団別有害事象及び副作用（国内小児第 III 相試験）

性別	男性		女性	
SOC	N=16		N=23	
PT	副作用	有害事象	副作用	有害事象
全発現例数	1 (6.3)	10 (62.5)	2 (8.7)	19 (82.6)
感染症および寄生虫症	-	7 (43.8)	-	10 (43.5)
インフルエンザ	-	2 (12.5)	-	2 (8.7)
胃腸炎	-	1 (6.3)	-	2 (8.7)
鼻咽頭炎	-	2 (12.5)	-	1 (4.3)
結膜炎	-	1 (6.3)	-	1 (4.3)
感染性クループ	-	1 (6.3)	-	-
膿痂疹	-	-	-	1 (4.3)
中耳炎	-	-	-	1 (4.3)
爪囲炎	-	-	-	1 (4.3)
咽頭炎	-	-	-	1 (4.3)
鼻炎	-	-	-	1 (4.3)
副鼻腔炎	-	-	-	1 (4.3)
扁桃炎	-	1 (6.3)	-	-
感染性腸炎	-	-	-	1 (4.3)
レンサ球菌感染	-	1 (6.3)	-	-
免疫系障害	-	1 (6.3)	-	-
季節性アレルギー	-	1 (6.3)	-	-
代謝および栄養障害	-	-	1 (4.3)	1 (4.3)
食欲減退	-	-	1 (4.3)	1 (4.3)
神経系障害	-	-	-	1 (4.3)
熱性痙攣	-	-	-	1 (4.3)
眼障害	-	-	-	1 (4.3)
眼瞼炎	-	-	-	1 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	3 (18.8)	-	9 (39.1)
上気道の炎症	-	3 (18.8)	-	7 (30.4)
喘息	-	-	-	1 (4.3)
咳嗽	-	-	-	1 (4.3)
胃腸障害	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (4.3)	2 (8.7)
腹痛	-	-	1 (4.3)	1 (4.3)
便秘	-	-	-	1 (4.3)
下痢	1 (6.3)	1 (6.3)	-	-
皮膚および皮下組織障害	-	4 (25.0)	-	2 (8.7)
蕁麻疹	-	3 (18.8)	-	1 (4.3)
湿疹	-	1 (6.3)	-	1 (4.3)
臨床検査	-	-	-	1 (4.3)
肝機能検査値上昇	-	-	-	1 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	1 (4.3)
創傷	-	-	-	1 (4.3)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.19.0
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）Table14.3.10-1

表 2.7.4.7-16　部分集団別有害事象及び副作用（国内小児第 III 相試験）（続き）

年齢	2<= - <=6		7<= - <=11		12<= - <=14	
SOC	N=32		N=4		N=3	
PT	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
全発現例数	2 (6.3)	25 (78.1)	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
感染症および寄生虫症	-	13 (40.6)	-	2 (50.0)	-	2 (66.7)
インフルエンザ	-	3 (9.4)	-	1 (25.0)	-	-
胃腸炎	-	3 (9.4)	-	-	-	-
鼻咽頭炎	-	3 (9.4)	-	-	-	-
結膜炎	-	1 (3.1)	-	1 (25.0)	-	-
感染性クループ	-	1 (3.1)	-	-	-	-
膿痂疹	-	1 (3.1)	-	-	-	-
中耳炎	-	1 (3.1)	-	-	-	-
爪囲炎	-	-	-	1 (25.0)	-	-
咽頭炎	-	1 (3.1)	-	-	-	-
鼻炎	-	-	-	-	-	1 (33.3)
副鼻腔炎	-	1 (3.1)	-	-	-	-
扁桃炎	-	1 (3.1)	-	-	-	-
感染性腸炎	-	-	-	-	-	1 (33.3)
レンサ球菌感染	-	1 (3.1)	-	-	-	-
免疫系障害	-	1 (3.1)	-	-	-	-
季節性アレルギー	-	1 (3.1)	-	-	-	-
代謝および栄養障害	1 (3.1)	1 (3.1)	-	-	-	-
食欲減退	1 (3.1)	1 (3.1)	-	-	-	-
神経系障害	-	1 (3.1)	-	-	-	-
熱性痙攣	-	1 (3.1)	-	-	-	-
眼障害	-	1 (3.1)	-	-	-	-
眼瞼炎	-	1 (3.1)	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	10 (31.3)	-	1 (25.0)	-	1 (33.3)
上気道の炎症	-	8 (25.0)	-	1 (25.0)	-	1 (33.3)
喘息	-	1 (3.1)	-	-	-	-
咳嗽	-	1 (3.1)	-	-	-	-
胃腸障害	1 (3.1)	2 (6.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	-	-
腹痛	-	-	1 (25.0)	1 (25.0)	-	-
便秘	-	1 (3.1)	-	-	-	-
下痢	1 (3.1)	1 (3.1)	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	-	5 (15.6)	-	-	-	1 (33.3)
蕁麻疹	-	3 (9.4)	-	-	-	1 (33.3)
湿疹	-	2 (6.3)	-	-	-	-
臨床検査	-	-	-	-	-	1 (33.3)
肝機能検査値上昇	-	-	-	-	-	1 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症	-	1 (3.1)	-	-	-	-
創傷	-	1 (3.1)	-	-	-	-

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.19.0
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）Table14.3.10-1

表 2.7.4.7-16　部分集団別有害事象及び副作用（国内小児第 III 相試験）（続き）

肝機能低下傾向	なし		あり	
SOC	N=36		N=3	
PT	副作用	有害事象	副作用	有害事象
全発現例数	3 (8.3)	26 (72.2)	0 (0.0)	3 (100.0)
感染症および寄生虫症	-	15 (41.7)	-	2 (66.7)
インフルエンザ	-	4 (11.1)	-	-
胃腸炎	-	3 (8.3)	-	-
鼻咽頭炎	-	2 (5.6)	-	1 (33.3)
結膜炎	-	2 (5.6)	-	-
感染性クループ	-	1 (2.8)	-	-
膿痂疹	-	1 (2.8)	-	-
中耳炎	-	1 (2.8)	-	-
爪囲炎	-	1 (2.8)	-	-
咽頭炎	-	1 (2.8)	-	-
鼻炎	-	1 (2.8)	-	-
副鼻腔炎	-	1 (2.8)	-	-
扁桃炎	-	1 (2.8)	-	-
感染性腸炎	-	-	-	1 (33.3)
レンサ球菌感染	-	1 (2.8)	-	-
免疫系障害	-	1 (2.8)	-	-
季節性アレルギー	-	1 (2.8)	-	-
代謝および栄養障害	1 (2.8)	1 (2.8)	-	-
食欲減退	1 (2.8)	1 (2.8)	-	-
神経系障害	-	1 (2.8)	-	-
熱性痙攣	-	1 (2.8)	-	-
眼障害	-	1 (2.8)	-	-
眼瞼炎	-	1 (2.8)	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	9 (25.0)	-	3 (100.0)
上気道の炎症	-	7 (19.4)	-	3 (100.0)
喘息	-	1 (2.8)	-	-
咳嗽	-	1 (2.8)	-	-
胃腸障害	2 (5.6)	3 (8.3)	-	-
腹痛	1 (2.8)	1 (2.8)	-	-
便秘	-	1 (2.8)	-	-
下痢	1 (2.8)	1 (2.8)	-	-
皮膚および皮下組織障害	-	6 (16.7)	-	-
蕁麻疹	-	4 (11.1)	-	-
湿疹	-	2 (5.6)	-	-
臨床検査	-	-	-	1 (33.3)
肝機能検査値上昇	-	-	-	1 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症	-	1 (2.8)	-	-
創傷	-	1 (2.8)	-	-

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.19.0
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）Table14.3.10-1

表 2.7.4.7-16　部分集団別有害事象及び副作用（国内小児第 III 相試験）（続き）

eGFR	60<= - <90		90<=	
SOC	N=1		N=37	
PT	副作用	有害事象	副作用	有害事象
全発現例数	0 (0.0)	1 (100.0)	3 (8.1)	27 (73.0)
感染症および寄生虫症	-	1 (100.0)	-	16 (43.2)
インフルエンザ	-	-	-	4 (10.8)
胃腸炎	-	-	-	3 (8.1)
鼻咽頭炎	-	-	-	3 (8.1)
結膜炎	-	-	-	2 (5.4)
感染性クループ	-	-	-	1 (2.7)
膿痂疹	-	-	-	1 (2.7)
中耳炎	-	-	-	1 (2.7)
爪囲炎	-	-	-	1 (2.7)
咽頭炎	-	-	-	1 (2.7)
鼻炎	-	-	-	1 (2.7)
副鼻腔炎	-	-	-	1 (2.7)
扁桃炎	-	-	-	1 (2.7)
感染性腸炎	-	1 (100.0)	-	-
レンサ球菌感染	-	-	-	1 (2.7)
免疫系障害	-	-	-	1 (2.7)
季節性アレルギー	-	-	-	1 (2.7)
代謝および栄養障害	-	-	1 (2.7)	1 (2.7)
食欲減退	-	-	1 (2.7)	1 (2.7)
神経系障害	-	-	-	1 (2.7)
熱性痙攣	-	-	-	1 (2.7)
眼障害	-	-	-	1 (2.7)
眼瞼炎	-	-	-	1 (2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	1 (100.0)	-	10 (27.0)
上気道の炎症	-	1 (100.0)	-	8 (21.6)
喘息	-	-	-	1 (2.7)
咳嗽	-	-	-	1 (2.7)
胃腸障害	-	-	2 (5.4)	3 (8.1)
腹痛	-	-	1 (2.7)	1 (2.7)
便秘	-	-	-	1 (2.7)
下痢	-	-	1 (2.7)	1 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	6 (16.2)
蕁麻疹	-	-	-	4 (10.8)
湿疹	-	-	-	2 (5.4)
臨床検査	-	1 (100.0)	-	-
肝機能検査値上昇	-	1 (100.0)	-	-
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	1 (2.7)
創傷	-	-	-	1 (2.7)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.19.0
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）Table14.3.10-1

表 2.7.4.7-17　MOVICOL®製品群の市販後の重篤な副作用
（1995 年 12 月（発売）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

SOC PT	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
血液およびリンパ系障害						
無顆粒球症	1	0	0	0	0	0
貧血	1	0	0	0	0	0
凝血異常	0	0	0	0	1	0
好酸球増加症	1	0	0	0	0	0
白血球増加症	1	0	0	0	0	0
白血球減少症	2	0	0	0	0	0
リンパ節症	2	0	0	0	0	0
骨髄機能不全	1	0	0	0	0	0
好中球減少症	3	0	0	0	0	0
血小板減少症	2	0	0	0	0	0
小計（件数）	14	0	0	0	1	0
小計（例数）	9	0	0	0	1	0
心臓障害						
狭心症	6	0	0	0	0	0
不整脈	6	0	0	0	0	0
心房細動	3	0	0	0	0	0
徐脈性不整脈	0	0	1	0	0	0
徐脈	2	0	0	0	0	0
心停止	3	0	0	0	0	0
心障害	2	0	0	0	0	0
心不全	6	0	2	0	0	0
心拡大	1	0	0	0	0	0
心筋症	1	0	0	0	0	0
慢性心不全	1	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	1	0	0	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	1	0	0	0
ＱＴ延長症候群	1	0	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1	0	0	0	0	0
心筋梗塞	2	0	0	0	0	0
心筋炎	1	0	0	0	0	0
動悸	5	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	1	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	1	0	0	0
頻脈	2	0	0	0	2	0
トルサード ド ポアント	2	0	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	1	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	2	0	0	0	0	0
心室性頻脈	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	51	0	5	0	2	0
小計（例数）	41	0	5	0	2	0
先天性、家族性および遺伝性障害						
先天異常	1	0	0	0	0	0
ミトコンドリア細胞症	1	0	0	0	0	0
表皮融解	1	0	0	0	0	0
サラセミア	1	0	0	0	0	0
先天性舌小帯短縮症	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	5	0	0	0	0	0
小計（例数）	4	0	0	0	0	0

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：MOVICOL PSUR（5.3.6-1）Appendix 3b

表 2.7.4.7-17　MOVICOL®製品群の市販後の重篤な副作用
（1995 年 12 月（発売）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（続き）

SOC PT	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
耳および迷路障害						
メニエール病	2	0	0	0	0	0
小計（件数）	2	0	0	0	0	0
小計（例数）	1	0	0	0	0	0
内分泌障害						
副腎機能不全	0	0	0	0	1	0
尿崩症	1	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1	0	0	0	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	3	0	0	0	1	0
小計（例数）	3	0	0	0	1	0
眼障害						
視力障害	1	0	0	0	0	0
眼刺激	1	0	0	0	0	0
脈絡膜血管新生	1	0	0	0	0	0
眼乾燥	1	0	0	0	0	0
眼充血	1	0	0	0	0	0
眼運動障害	1	0	0	0	0	0
黄斑変性	1	0	0	0	0	0
眼痛	1	0	0	0	0	0
眼窩浮腫	1	0	0	0	0	0
視神経乳頭浮腫	1	0	0	0	0	0
網膜出血	1	0	0	0	0	0
眼部腫脹	0	1	0	0	0	0
視力低下	1	0	0	0	0	0
新生血管加齢黄斑変性	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	13	1	0	0	0	0
小計（例数）	7	1	0	0	0	0
胃腸障害						
腹部膨満	4	7	0	1	0	2
腹痛	0	19	1	1	0	2
腹部腫瘤	1	0	0	0	0	0
胃腸音異常	1	1	0	0	0	1
腹部圧痛	1	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1	0	0	0	0	0
急性膵炎	4	0	2	0	0	0
肛門そう痒症	0	1	0	0	0	0
肛門直腸障害	0	0	0	0	1	0
腹水	2	0	0	0	0	0
嘔吐	10	8	1	0	1	2
変色便	2	0	1	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	0	0	1	0	0	0
血便排泄	4	0	0	0	0	0
機能性胃腸障害	1	0	0	0	0	0
腸閉塞	4	0	0	0	0	0
腸管穿孔	6	0	0	0	0	0
口腔内被膜	1	0	0	0	0	0
虚血性大腸炎	0	0	0	0	3	0

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：MOVICOL PSUR（5.3.6-1）Appendix 3b

表 2.7.4.7-17　MOVICOL®製品群の市販後の重篤な副作用
（1995 年 12 月（発売）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（続き）

SOC PT	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
胃腸障害						
潰瘍性大腸炎	1	0	0	0	1	0
大腸閉塞	1	0	0	0	0	0
大腸穿孔	2	0	1	0	0	0
便秘	4	0	2	0	0	0
下痢	2	27	0	2	0	1
腸管拡張症	4	0	0	0	1	0
憩室	1	0	0	0	0	0
口内乾燥	1	0	0	0	0	0
消化不良	1	2	0	0	0	0
吐血	3	0	0	0	0	0
エナメル質異常	1	0	0	0	0	0
腸炎	1	0	0	0	1	0
好酸球性結腸炎	1	0	0	0	0	0
上腹部痛	1	5	0	0	0	0
おくび	1	0	0	0	0	0
食道炎	1	1	0	0	0	0
放屁	1	0	0	0	0	0
糞塊	5	0	2	1	0	0
便失禁	2	0	0	0	0	0
異常便	3	0	0	0	0	0
ひだ舌	1	0	0	0	0	0
胃炎	2	0	0	0	0	0
胃潰瘍	2	0	0	0	0	0
胃腸出血	2	0	0	0	0	0
胃腸障害	1	0	0	0	0	0
胃腸炎症	1	0	0	0	0	0
胃排出不全	1	0	0	0	0	0
痔核	1	0	0	0	0	0
イレウス	2	0	1	0	0	0
便量増加	1	0	0	0	0	0
腸梗塞	0	0	1	0	0	0
腹腔内出血	0	0	1	0	0	0
膵機能不全	1	0	0	0	0	0
麻痺性イレウス	3	0	0	0	0	0
口唇浮腫	1	1	0	0	0	0
口唇腫脹	2	3	0	0	0	0
限局性腹腔内液貯留	0	0	2	0	0	0
メレナ	1	0	0	0	0	0
口腔腫脹	0	1	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1	0	0	0	0	0
悪心	4	10	0	0	0	1
口腔浮腫	0	1	0	0	0	0
口蓋浮腫	0	1	0	0	0	0
偽性結腸閉塞	1	0	0	0	0	0
口腔粘膜紅斑	0	1	0	0	0	0
排便痛	0	1	0	0	0	0
膵炎	3	0	0	0	0	0
腸壁気腫症	0	0	0	0	1	0
直腸出血	8	0	2	0	0	0
直腸脱	0	0	0	0	2	0
憩室穿孔	1	0	0	0	0	0

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：MOVICOL PSUR（5.3.6-1）Appendix 3b

表 2.7.4.7-17　MOVICOL®製品群の市販後の重篤な副作用
（1995 年 12 月（発売）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（続き）

SOC PT	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
胃腸障害						
小腸閉塞	0	0	0	0	1	0
嚥下障害	1	0	0	0	0	0
舌腫脹	1	2	0	0	0	0
変色歯	1	0	0	0	0	0
口の錯感覚	1	1	0	0	0	0
舌水疱形成	1	0	0	0	0	0
腸の軸捻転	3	0	0	0	0	0
小計（件数）	127	93	18	5	12	9
小計（例数）	92	69	17	5	6	3
一般・全身障害および投与部位の状態						
投与部位紅斑	1	0	0	0	0	0
投与部位疼痛	1	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	2	8	0	0	0	0
胸痛	3	0	0	0	0	0
胸部不快感	2	0	1	0	0	0
悪寒	2	0	0	0	0	0
状態悪化	2	0	0	0	1	0
嚢胞	1	0	0	0	0	0
死亡	5	0	5	0	0	0
疾患進行	0	0	3	0	0	0
薬効低下	2	0	0	0	0	0
薬効欠如	6	0	1	0	0	0
薬物相互作用	11	3	0	0	1	1
浮腫	6	1	0	0	1	0
顔面浮腫	2	2	0	0	0	0
疲労	1	0	0	0	1	0
体温変動感	1	0	0	0	0	0
異常感	2	0	0	0	0	0
倦怠感	9	1	1	0	1	0
発熱	3	1	2	0	3	0
末梢腫脹	0	1	0	0	0	0
全身健康状態低下	1	0	0	0	0	0
ヘルニア	1	0	0	0	0	0
高熱	1	0	0	0	0	0
炎症	2	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1	0	0	0	0	0
微石症	1	0	0	0	0	0
多臓器不全	1	0	0	0	0	0
壊死	0	0	0	0	1	0
疼痛	5	0	0	0	0	0
ポリープ	0	0	0	0	1	0
全身健康状態低下	2	0	0	0	0	0
悪寒	1	0	0	0	0	0
突然死	0	0	1	0	0	0
歩行不能	3	0	0	0	0	0
歩行障害	1	0	0	0	0	0
無力症	3	0	0	0	0	0
小計（件数）	85	17	14	0	10	1
小計（例数）	69	15	14	0	7	1

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：MOVICOL PSUR（5.3.6-1）Appendix 3b

表 2.7.4.7-17　MOVICOL®製品群の市販後の重篤な副作用
（1995 年 12 月（発売）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（続き）

SOC PT	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
肝胆道系障害						
胆管閉塞	0	0	1	0	0	0
胆汁性嚢胞	0	0	2	0	0	0
胆汁うっ滞	1	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞性肝損傷	1	0	0	0	0	0
肝障害	1	0	0	0	0	0
肝炎	5	0	0	0	0	0
胆嚢障害	1	0	0	0	0	0
肝損傷	1	0	0	0	0	0
肝不全	1	0	1	0	0	0
肝機能異常	1	0	0	0	0	0
急性肝炎	1	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞性肝炎	1	0	0	0	0	0
肝腫大	1	0	0	0	0	0
肝毒性	1	0	0	0	0	0
黄疸	1	0	0	0	0	0
肝硬変	1	0	0	0	0	0
門脈周囲浮腫	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	19	0	4	0	0	0
小計（例数）	9	0	4	0	0	0
免疫系障害						
過敏症	3	18	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	4	17	0	0	0	1
アナフィラキシーショック	4	4	0	0	0	1
アナフィラキシー様反応	1	1	0	0	0	0
食物アレルギー	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	13	40	0	0	0	2
小計（例数）	13	40	0	0	0	2
感染症および寄生虫症						
膿瘍	0	0	1	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1	0
気管支炎	2	0	0	0	0	0
肺炎	3	0	3	0	0	0
下気道感染	1	0	1	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2	0	0	0	0	0
感染性湿疹	1	0	0	0	0	0
心内膜炎	0	0	1	0	0	0
眼感染	1	0	0	0	0	0
毛包炎	1	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	0	0	1	0	0	0
腹部感染	0	0	1	0	0	0
耳感染	1	0	0	0	0	0
腹膜炎	1	0	0	0	0	0
肺炎球菌性敗血症	0	0	1	0	0	0
ウイルス感染後疲労症候群	1	0	0	0	0	0
偽膜性大腸炎	2	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	2	0	0	0	0	0
気道感染	1	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	0	0	1	0

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：MOVICOL PSUR（5.3.6-1）Appendix 3b

表 2.7.4.7-17　MOVICOL®製品群の市販後の重篤な副作用
（1995 年 12 月（発売）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（続き）

SOC PT	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
感染症および寄生虫症						
敗血症性ショック	1	0	0	0	1	0
副鼻腔炎	1	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	1	0	0	0	0	0
中毒性ショック症候群	1	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	1	0
尿路感染	3	0	1	0	0	0
細菌性尿路感染	1	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	1	0	0	0
ウイルス感染	0	0	1	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	1	0
小計（件数）	29	0	12	0	5	0
小計（例数）	20	0	9	0	4	0
傷害、中毒および処置合併症						
不適切な年齢の患者への薬剤投与	1	0	0	0	0	0
用量算出過誤	1	0	0	0	0	0
妊娠時の薬物曝露	1	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	0	0	1	0	0	0
転位骨折	0	0	1	0	0	0
術後胃腸障害	0	0	1	0	0	0
熱射病	1	0	0	0	0	0
鎮痛効果不十分	1	0	0	0	0	0
誤用量投与	1	0	0	0	0	0
投薬過誤	1	0	0	0	0	0
偶発的過量投与	1	0	0	0	0	0
企図的過量投与	1	0	0	0	0	0
適応外使用	4	0	0	0	0	0
過量投与	4	0	0	0	0	0
サンバーン	1	0	0	0	0	0
妊娠前の母体の曝露	1	0	0	0	0	0
誤った投与経路	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	20	0	3	0	0	0
小計（例数）	15	0	3	0	0	0
臨床検査						
抗核抗体陽性	1	0	0	0	0	0
血中アルブミン減少	1	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	0	0
血中アルドステロン異常	1	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1	0	1	0	0	0
血中ブドウ糖増加	2	0	0	0	0	0
血圧低下	2	0	0	0	1	0
血圧上昇	6	0	0	0	0	0
呼吸数減少	1	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	1	0
血中コレステロール増加	1	0	0	0	0	0
凝固時間延長	1	0	0	0	0	0
補体成分Ｃ３増加	1	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0	0	0	0	0
薬物濃度減少	2	0	0	0	0	0

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：MOVICOL PSUR（5.3.6-1）Appendix 3b

表 2.7.4.7-17　MOVICOL®製品群の市販後の重篤な副作用
（1995 年 12 月（発売）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（続き）

SOC PT	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
臨床検査						
薬物濃度治療量以下	1	0	0	0	0	0
心電図異常	2	0	0	0	0	0
血中電解質異常	1	0	0	0	0	0
大腸菌検査陽性	1	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	1	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1	0
心拍数増加	2	0	0	0	0	0
心拍数不整	1	0	0	0	0	0
組織学的検査異常	0	0	0	0	1	0
血中コルチゾール減少	1	0	0	0	0	0
国際標準比増加	2	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	1	0	1	0	0	0
炎症マーカー上昇	1	0	0	0	0	0
駆出率減少	1	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	1	2	0	0	0	0
血中カリウム増加	3	0	0	0	0	0
脈拍異常	1	0	0	0	0	0
心拍数増加	1	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	3	0	0	0	0	0
心電図ＳＴ部分下降	1	0	0	0	0	0
血液浸透圧上昇	0	0	0	0	1	0
血中ナトリウム増加	2	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	1	0	0	0	0	0
残留薬剤存在	1	0	0	0	0	0
体温上昇	1	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1	0	0	0	0
鼓膜聴力検査異常	1	0	0	0	0	0
尿沈渣陽性	0	0	0	0	0	0
尿量減少	1	0	0	0	0	0
体重増加	1	0	0	0	0	0
体重減少	4	0	0	0	0	0
小計（件数）	61	3	2	0	5	0
小計（例数）	50	3	2	0	4	0
代謝および栄養障害						
異常体重減少	1	0	0	0	0	0
食欲減退	5	0	0	0	0	0
細胞死	1	0	0	0	0	0
脱水	11	0	0	0	1	0
電解質失調	1	0	0	0	0	0
成長障害	0	0	1	0	0	0
痛風	1	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	1	0
高血糖	1	0	0	0	0	0
高カリウム血症	10	6	0	0	0	0
高ナトリウム血症	4	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	1	0	0	0	0	0
低血糖	1	0	0	0	0	0
低カリウム血症	11	6	0	0	1	0

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：MOVICOL PSUR（5.3.6-1）Appendix 3b

表 2.7.4.7-17　MOVICOL®製品群の市販後の重篤な副作用
（1995 年 12 月（発売）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（続き）

SOC PT	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
代謝および栄養障害						
低マグネシウム血症	1	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	10	0	0	0	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	1	0
血液量減少症	1	0	1	0	0	0
栄養障害	1	0	0	0	0	0
過小食	0	0	0	0	1	0
代謝性アシドーシス	1	0	0	0	2	0
異常体重減少	1	0	0	0	0	0
糖尿病	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	65	12	2	0	7	0
小計（例数）	54	12	2	0	2	0
筋骨格系および結合組織障害						
腱炎	1	0	0	0	0	0
背部痛	2	0	0	0	0	0
関節腫脹	3	1	0	0	0	0
関節痛	1	0	0	0	0	0
筋痙縮	5	0	0	0	0	0
関節滲出液	1	0	0	0	0	0
若年性特発性関節炎	1	0	0	0	0	0
筋肉痛	1	0	0	0	0	0
四肢痛	1	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	1	0	0	0	0	0
筋力低下	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	18	1	0	0	0	0
小計（例数）	16	1	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）						
結腸腺癌	0	0	1	0	0	0
膀胱癌	1	0	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	1	0	0	0	0	0
リンパ組織球増殖症	1	0	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	1	0	0	0	0	0
前立腺癌	1	0	0	0	0	0
直腸腺癌	0	0	1	0	0	0
軟部組織肉腫	1	0	0	0	0	0
胃癌第４期	1	0	0	0	0	0
腫瘍出血	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	8	0	2	0	0	0
小計（例数）	8	0	2	0	0	0
神経系障害						
小発作てんかん	1	0	0	0	0	0
失語症	2	0	0	0	0	0
自閉症	2	0	0	0	0	0
脳浮腫	1	0	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	1	0	0	0
舞踏病アテトーゼ	1	0	0	0	0	0
痙攣発作	13	0	0	0	0	0
昏睡	0	0	0	0	1	0
意識変動	1	0	0	0	0	0

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：MOVICOL PSUR（5.3.6-1）Appendix 3b

表 2.7.4.7-17　MOVICOL®製品群の市販後の重篤な副作用
（1995 年 12 月（発売）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（続き）

SOC PT	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
神経系障害						
認知症	1	0	2	0	0	0
起立障害	1	0	0	0	0	0
浮動性めまい	10	0	0	0	0	0
傾眠	4	0	0	0	0	0
起立障害	1	0	0	0	0	0
てんかん	8	1	0	0	0	0
錐体外路障害	0	0	0	0	1	0
失神	4	0	0	0	0	0
固定姿勢保持困難	1	0	0	0	0	0
記憶障害	1	0	0	0	0	0
全身性強直性間代性発作	1	0	0	0	0	0
頭痛	1	3	0	0	0	0
不全片麻痺	1	0	0	0	0	0
精神運動亢進	1	0	0	0	0	0
筋緊張亢進	0	0	1	0	0	0
低血糖昏睡	1	0	0	0	0	0
筋緊張低下	1	0	0	0	0	0
言語障害	1	0	0	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	1	0
意識消失	2	0	0	0	0	0
片頭痛	1	0	0	0	0	0
運動機能障害	1	0	0	0	0	0
運動障害	2	0	0	0	0	0
筋痙直	2	0	0	0	0	0
悪性症候群	1	0	0	0	0	0
神経学的代償不全	1	0	0	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	0	1	0
視神経炎	2	0	0	0	0	0
錯感覚	2	0	0	0	0	0
注意力障害	1	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	1	0	0	0	0	0
視野欠損	1	0	0	0	0	0
過眠症	1	0	0	0	0	0
会話障害	0	1	0	0	0	0
脳血管発作	1	0	1	0	0	0
味覚異常	2	0	0	0	0	0
全身性強直性間代性発作	2	0	0	0	0	0
振戦	1	0	0	0	0	0
刺激無反応	1	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	1	0	0	0
小計（件数）	84	5	6	0	4	0
小計（例数）	68	5	6	0	3	0
妊娠、産褥および周産期の状態						
流産	1	0	0	0	0	0
自然流産	4	0	0	0	0	0
胎児水腫	1	0	0	0	0	0
死産	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	7	0	0	0	0	0
小計（例数）	7	0	0	0	0	0

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：MOVICOL PSUR（5.3.6-1）Appendix 3b

表 2.7.4.7-17　MOVICOL®製品群の市販後の重篤な副作用
（1995 年 12 月（発売）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（続き）

SOC PT	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
精神障害						
異常行動	1	0	0	0	0	0
攻撃性	3	0	0	0	0	0
激越	2	0	0	0	0	0
アスペルガー障害	1	0	0	0	0	0
幻聴	1	0	0	0	0	0
カタトニー	1	0	0	0	0	0
自殺既遂	1	0	0	0	0	0
錯乱状態	3	0	0	0	0	0
故意の自傷行為	2	0	0	0	0	0
うつ病	1	0	1	0	0	0
不眠症	1	0	0	0	0	0
失見当識	1	0	0	0	0	0
薬物乱用	1	0	0	0	0	0
幻覚	1	0	0	0	0	0
頭を激しくぶっつける	1	0	0	0	0	0
注意欠陥多動性障害	1	0	0	0	0	0
不眠症	1	0	0	0	0	0
易刺激性	1	0	0	0	0	0
薬物乱用	1	0	0	0	0	0
無感情	0	0	1	0	0	0
抑うつ気分	1	0	0	0	0	0
錯乱状態	2	0	0	0	0	0
無言症	2	0	0	0	0	0
被害妄想	1	0	0	0	0	0
人格変化	0	0	1	0	0	0
落ち着きのなさ	2	0	0	0	0	0
攻撃性	1	0	0	0	0	0
チック	1	0	0	0	0	0
幻視	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	36	0	3	0	0	0
小計（例数）	24	0	2	0	0	0
腎および尿路障害						
急性糸球体腎炎	2	0	0	0	0	0
尿細管間質性腎炎	2	0	0	0	0	0
急性腎不全	4	0	0	0	0	0
腎機能障害	3	0	0	0	0	0
血尿	2	0	0	0	0	0
失禁	1	0	0	0	0	0
腎不全	8	0	2	0	0	0
腎結石症	0	0	1	0	0	0
中毒性ネフロパシー	1	0	0	0	0	0
多尿	1	0	0	0	0	0
腎前性腎不全	0	0	1	0	0	0
蛋白尿	1	0	0	0	0	0
頻尿	1	0	0	0	0	0
排尿困難	1	0	0	0	0	0
尿臭異常	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	28	0	4	0	0	0
小計（例数）	22	0	4	0	0	0

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：MOVICOL PSUR（5.3.6-1）Appendix 3b

表 2.7.4.7-17　MOVICOL®製品群の市販後の重篤な副作用
（1995 年 12 月（発売）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（続き）

SOC PT	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
生殖系および乳房障害						
不規則月経	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	1	0	0	0	0	0
小計（例数）	1	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
急性肺水腫	1	0	0	0	0	0
誤嚥	1	0	0	0	0	0
呼吸困難	11	7	0	3	0	0
気管支痙攣	1	0	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	1	0	0	0
喉頭不快感	1	0	0	0	0	0
喉頭浮腫	2	1	0	0	0	0
鼻出血	3	0	0	0	0	0
胸水	2	0	1	0	0	0
気胸	0	0	2	0	0	0
肺障害	1	0	0	0	0	0
肺水腫	4	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	2	0	0	0
ラ音	1	0	0	0	0	0
呼吸異常	1	0	0	0	0	0
呼吸窮迫	2	0	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	1	0	0	0
気道浮腫	1	1	0	0	0	0
頻呼吸	0	0	0	0	1	0
咽喉刺激感	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	33	9	7	3	1	0
小計（例数）	27	9	6	3	1	0
皮膚および皮下組織障害						
蕁麻疹	5	11	0	0	0	1
アレルギー性皮膚炎	1	1	0	0	0	0
円形脱毛症	2	0	0	0	0	0
血管浮腫	3	6	0	0	0	0
水疱	3	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	1	0	0	0	0	0
類天疱瘡	1	0	0	0	0	0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	3	0	0	0	0	0
皮膚炎	1	0	0	0	0	0
薬疹	1	0	0	0	0	0
湿疹	3	0	0	0	0	0
発疹	6	7	0	0	0	0
紅斑	3	6	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	4	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	2	0	0	0	0	0
全身性皮疹	2	0	0	0	0	0
顔面腫脹	1	2	0	0	0	0
全身性そう痒症	1	0	0	0	0	0
全身紅斑	0	1	0	0	0	0
血汗症	1	0	0	0	0	0
そう痒症	5	12	0	0	0	0
そう痒性皮疹	2	4	0	0	0	0

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：MOVICOL PSUR（5.3.6-1）Appendix 3b

表 2.7.4.7-17　MOVICOL®製品群の市販後の重篤な副作用
（1995 年 12 月（発売）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（続き）

SOC PT	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
皮膚および皮下組織障害						
過敏性血管炎	1	0	0	0	0	0
リニア IgA 病	1	0	0	0	0	0
後天性リポジストロフィー	1	0	0	0	0	0
皮膚反応	1	1	0	0	0	0
中毒性表皮壊死融解症	3	0	0	0	0	0
斑状皮疹	2	4	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2	0	0	0	0	0
麻疹様発疹	3	0	0	0	0	0
爪の障害	1	0	0	0	0	0
点状出血	1	0	0	0	0	0
紫斑	3	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	1	0	0	0	0	0
皮膚臭異常	1	0	0	0	0	0
皮膚局面	1	0	0	0	0	0
皮膚のつっぱり感	0	1	0	0	0	0
皮膚毒性	1	0	0	0	0	0
斑状出血	1	0	0	0	0	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	2	0	0	0	0	0
多汗症	1	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	2	0	0	0	0	0
血管性紫斑病	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	77	60	0	0	0	1
小計（例数）	57	38	0	0	0	1
社会環境						
障害者	1	0	0	0	0	0
運動不能	1	0	0	0	0	0
小計（件数）	2	0	0	0	0	0
小計（例数）	2	0	0	0	0	0
外科および内科処置						
人工流産	1	0	0	0	0	0
入院	1	0	0	0	0	0
耳下腺摘出	0	0	1	0	0	0
小計（件数）	2	0	1	0	0	0
小計（例数）	2	0	1	0	0	0
血管障害						
高血圧	6	0	0	0	0	0
循環虚脱	4	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	2	0	0	0	0	0
潮紅	1	1	0	0	0	0
出血	0	0	1	0	0	0
低血圧	4	0	0	0	1	0
起立性低血圧	1	0	0	0	0	0
血液量減少性ショック	1	0	0	0	0	0
虚血	0	0	0	0	1	0
リンパ浮腫	1	0	0	0	0	0
微小血管症	0	0	1	0	0	0
蒼白	1	0	0	0	0	0
静脈炎	2	0	0	0	0	0
末梢循環不良	1	0	0	0	1	0

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：MOVICOL PSUR（5.3.6-1）Appendix 3b

表 2.7.4.7-17　MOVICOL®製品群の市販後の重篤な副作用
（1995 年 12 月（発売）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（続き）

SOC PT	自発報告		臨床試験		文献報告	
	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載	CCDS 未記載	CCDS 記載
血管障害						
ショック	1	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1	0	0	0	0	0
血管炎	2	0	0	0	0	0
小計（件数）	28	1	2	0	3	0
小計（例数）	22	1	2	0	2	0

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver.18.1
Source：MOVICOL PSUR（5.3.6-1） Appendix 3b

表 2.7.4.7-18　継続期の有害事象（国内成人第 III 相試験）

PT	AJG555 N=153
全発現例数	114 (74.5)
鼻咽頭炎	50 (32.7)
背部痛	8 (5.2)
下痢	8 (5.2)
湿疹	7 (4.6)
頭痛	7 (4.6)
気管支炎	6 (3.9)
咽頭炎	6 (3.9)
腹痛	5 (3.3)
挫傷	5 (3.3)
膀胱炎	5 (3.3)
胃腸炎	5 (3.3)
下腹部痛	4 (2.6)
齲歯	4 (2.6)
胃食道逆流性疾患	4 (2.6)
不眠症	4 (2.6)
悪心	4 (2.6)
口腔ヘルペス	4 (2.6)
上腹部痛	3 (2.0)
咳嗽	3 (2.0)
眼乾燥	3 (2.0)
月経困難症	3 (2.0)
インフルエンザ	3 (2.0)
発疹	3 (2.0)
上気道の炎症	3 (2.0)
腹部不快感	2 (1.3)
腹部膨満	2 (1.3)
裂肛	2 (1.3)
節足動物刺傷	2 (1.3)
皮脂欠乏症	2 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.3)
結膜炎	2 (1.3)
脱水	2 (1.3)
排便回数増加	2 (1.3)
胃炎	2 (1.3)
胃腸音異常	2 (1.3)
椎間板障害	2 (1.3)
靭帯捻挫	2 (1.3)
不規則月経	2 (1.3)
筋痙縮	2 (1.3)
末梢性浮腫	2 (1.3)
関節周囲炎	2 (1.3)
発熱	2 (1.3)
季節性アレルギー	2 (1.3)
口内炎	2 (1.3)
歯牙破折	2 (1.3)
白血球数増加	2 (1.3)
アクロコルドン	1 (0.7)
急性副鼻腔炎	1 (0.7)
アレルギー性気管支炎	1 (0.7)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書付録（5.3.7.1-3）16.2.7-1

表 2.7.4.7-18　継続期の有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

PT	AJG555 N=153
口角口唇炎	1 (0.7)
動物咬傷	1 (0.7)
抗核抗体	1 (0.7)
抗核抗体陽性	1 (0.7)
関節痛	1 (0.7)
喘息	1 (0.7)
眼瞼炎	1 (0.7)
血中トリグリセリド増加	1 (0.7)
血中尿酸増加	1 (0.7)
尿中血	1 (0.7)
乳癌	1 (0.7)
滑液包炎	1 (0.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.7)
蜂巣炎	1 (0.7)
寒冷蕁麻疹	1 (0.7)
結膜出血	1 (0.7)
便秘	1 (0.7)
食欲減退	1 (0.7)
皮膚炎	1 (0.7)
接触性皮膚炎	1 (0.7)
浮動性めまい	1 (0.7)
体位性めまい	1 (0.7)
薬疹	1 (0.7)
味覚異常	1 (0.7)
発声障害	1 (0.7)
呼吸困難	1 (0.7)
上顆炎	1 (0.7)
鼻出血	1 (0.7)
紅斑	1 (0.7)
軟便	1 (0.7)
毛包炎	1 (0.7)
仙骨骨折	1 (0.7)
消化管運動障害	1 (0.7)
肝臓血管腫	1 (0.7)
痔核	1 (0.7)
ヘリコバクター感染	1 (0.7)
単純ヘルペス	1 (0.7)
麦粒腫	1 (0.7)
緊張性膀胱	1 (0.7)
感染性大腸炎	1 (0.7)
角膜損傷	1 (0.7)
裂傷	1 (0.7)
口唇損傷	1 (0.7)
黄斑円孔	1 (0.7)
倦怠感	1 (0.7)
月経障害	1 (0.7)
汗疹	1 (0.7)
筋固縮	1 (0.7)
筋骨格痛	1 (0.7)
筋肉痛	1 (0.7)
頚部痛	1 (0.7)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書付録（5.3.7.1-3）16.2.7-1

表 2.7.4.7-18　継続期の有害事象（国内成人第 III 相試験）（続き）

PT	AJG555 N=153
末梢性ニューロパチー	0.7 (1)
口腔感染	0.7 (1)
口腔咽頭痛	0.7 (1)
中耳炎	0.7 (1)
四肢痛	0.7 (1)
急性膵炎	0.7 (1)
足底筋膜炎	0.7 (1)
そう痒症	0.7 (1)
膿皮症	0.7 (1)
レイノー現象	0.7 (1)
網膜剥離	0.7 (1)
異物感	0.7 (1)
副鼻腔炎	0.7 (1)
日光皮膚炎	0.7 (1)
脊椎すべり症	0.7 (1)
うっ滞性皮膚炎	0.7 (1)
熱傷	0.7 (1)
扁桃炎	0.7 (1)
膣感染	0.7 (1)
静脈瘤	0.7 (1)
嘔吐	0.7 (1)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書付録（5.3.7.1-3）16.2.7-1

表 2.7.4.7-19　継続期の副作用（国内成人第 III 相試験）

PT	AJG555 N=153
全発現例数	25 (16.3)
腹痛	5 (3.3)
下痢	5 (3.3)
下腹部痛	3 (2.0)
悪心	3 (2.0)
腹部不快感	2 (1.3)
腹部膨満	2 (1.3)
裂肛	2 (1.3)
胃腸音異常	2 (1.3)
結膜出血	1 (0.7)
味覚異常	1 (0.7)
紅斑	1 (0.7)
軟便	1 (0.7)
消化管運動障害	1 (0.7)
末梢性浮腫	1 (0.7)
発疹	1 (0.7)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J Ver. 18.1
Source：AJG555/CT1 総括報告書付録（5.3.7.1-3）16.2.7-1

2.7.5 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） 上坂浩之, 臨床試験における被験者数設定の視点と方法, 計量生物学, 2003; 24: 17-41.

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.14-6.

6） 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.

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