目　次

2.7.6　個々の試験のまとめ..... 3
2.7.6.1　外国第 I 相試験（91020-1）..... 6
2.7.6.2　国内第 III 相試験（AJG555/CT1）..... 11
2.7.6.3　外国第 II 相試験（91020/2）..... 67
2.7.6.4　外国第 III 相試験（91020/4）..... 79
2.7.6.5　外国第 II 相試験（99/05）..... 103
2.7.6.6　外国第 III 相試験（2000/01）..... 119
2.7.6.7　国内第 III 相試験（AJG555/CT2）..... 142
2.7.6.8　外国第 II 相試験（91020/3）..... 173
2.7.6.9　外国第 III 相試験（MOV-99/04）..... 176

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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	信頼区間
FAS	最大の解析対象集団
FDA	〈米〉食品医薬品局
ITT	治療意図の原理
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
Norgine 社	Norgine B.V
PEG	ポリエチレングリコール
PPS、PP 集団	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	基本語
SOC	器官別大分類
VAS	視覚的アナログ尺度

2.7.6　個々の試験のまとめ

本申請に使用した臨床試験を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験区分 試験番号	試験デザイン 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	試験・報告書の状況	添付資料 番号 資料区分
外国 第 I 相試験 （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	完了・完全な報告書	〔5.3.3.1-1〕 参考資料
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 2.7.6-2 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 継続期 153 例	完了・完全な報告書	〔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	完了・完全な報告書	〔5.3.5.1-2〕 参考資料
外国 第 III 相試験 （91020/4）	パート A：無作為化 パート B：65 歳以下の患者（非盲検）、65 歳を超える患者（無作為化） 有効性、安全性	慢性特発性便秘患者 （成人：18 歳以上）	「投与群」 パート A：MOVICOL、ラクツロース（対照薬） パート B：65 歳以下は全例 MOVICOL 投与、65 歳超は盲検下で更に 2 ヵ月継続投与 「投与量」 MOVICOL 1 包 13.8g 又はラクツロース 1 包（ラクツロース末 10 g を含有）を水 125 mL に溶解し、経口投与。初回量は 2 包/日で、午前中と夕刻に分割投与。液状便となった場合や、忍容性不良の場合、1 包/日へ減量可。有効性不十分な場合、試験 15 日目以降に 3 包/日へ増量可。 「投与期間」 パート A：1 ヵ月 パート B：2 ヵ月	フランス、英国 138 例	完了・完全な報告書	〔5.3.5.1-3〕 参考資料
外国 第 II 相試験 （99/05）	パート A：非盲検 パート B：無作為化二重盲検 有効性、安全性	便秘/便塞栓患者 （小児）	「投与群」 パート A：MOVICOL パート B：MOVICOL、ラクツロース（対照薬） 「投与量」 パート A：MOVICOL 1 包 13.8g を水 125 mL に溶解し、便塊除去可能となるまで経口投与〔表 2.7.6-3 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	完了・完全な報告書	〔5.3.5.1-4〕 参考資料

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 （続き）

試験区分 試験番号	試験デザイン 及び目的	対象患者	投与群、投与量及び投与期間	実施国 例数	試験・報告書の状況	添付資料 番号 資料区分
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 2.7.6-4 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	完了・完全な報告書	〔5.3.5.1-5〕 参考資料
国内 第 III 相試験 （AJG555/CT2）	非盲検 有効性、安全性	慢性便秘患者 （小児）	「投与群」AJG555 「投与量」 AJG555 6.9g 包 1 包を水約 62.5 mL に溶解し、経口投与。 ＜2～11 歳（同意取得時）の場合＞ 開始時の投与量は、年齢が 2～6 歳の被験者では 1 日 1 回 1 包、年齢が 7～11 歳の被験者では 1 日 1 回 2 包とし、代諾者（保護者）が被験者の状態を確認し、投与量調整基準を目安に投与量を調節。なお、投与量の増量は 1 包/回/日単位で行い、投与量の上限は 1 日 4 包。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 2.7.6-5 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 2.7.6-6 参照〕。 「投与期間」12 週間	日本 39 例	完了・完全な報告書	〔5.3.5.2-1〕 評価資料
外国 第 II 相試験 （91020/3）	非盲検 有効性、安全性	軽度便秘患者 （高齢者）	「投与群」MOVICOL 「投与量」 MOVICOL を水 125 mL に溶解し、2 包（1 包 13.8 g）/日（1 包を午前中、1 包を昼間）を経口投与。有効性が不十分な場合、さらに 1 包を夕刻投与可。 「投与期間」最長 12 週間	フランス 30 例	完了・完全な報告書	〔5.3.5.2-2〕 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	完了・完全な報告書	〔5.3.5.2-3〕 参考資料

表 2.7.6-2　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

表 2.7.6-3　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 2.7.6-4　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

表 2.7.6-5　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 2.7.6-6　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

2.7.6.1　外国第 I 相試験（91020-1）

〔添付資料 5.3.3.1-1（参考）〕

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。

2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	Treatment of constipation by Movicol (N91020): Preliminary study on healthy volunteers (the impact of the concentration and method of administration of the solution on the weight and osmolarity of stools)
治験の目的	1）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影響を検討する。 2）便重量、便浸透圧及び便組成に対する。 a）2 用量〔PEG3350 39.375 g/日（3 包）及び 26.250 g/日（2 包）〕の影響 b）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を検討する。
治験の種類	非盲検試験
対象	健康志願者
被験者数	9 例
使用薬剤	【被験薬】 MOVICOL 1 包当たりの含有成分量 PEG3350　13.125 g NaCl　6 mmol KCl　0.625 mmol $NaHCO_3$　2.125 mmol アスパルテーム　適量 香料　適量
治験スケジュール・投与量・投与方法	同意を取得した健康被験者 9 例を対象に、1 期間が 6 日間ごとの 6 期間（MOVICOL 0 包投与（コントロール期間）、1 包を水 31.25 mL、62.5 mL、125 mL に溶解した 3 種類の投与液を 1 日 3 回食前に投与（それぞれ 31.25 期間、62.5 期間、125 期間）、1.5 包を水 187.5 mL に溶解した投与液を朝夕に投与（187.5 期間）、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（2 包投与期間））で検討する（6 期間の順序はランダム）。なお、水 125 mL に溶解した時、溶液の浸透圧は血漿と同等の 290 mosmol/L となる。
評価項目	コントロール期間中及び試験期間中、被験者は下記の作業を行う a）排便回数及び便の硬さ、並びに消化器症状を 0～2 の尺度で自己記入式質問票に記入する。 b）各期間 1 日目の朝食時に、カルミンゲルカプセルを 2 個投与し、赤色便が初めて排出された日時と最後に排泄された日時を記録する。 c）各期間の最終 3 日間に排泄された便を個別に採取し、速やかに凍結保存する。被験者は十分な冷却機能を有する冷凍庫を所有すること。 d）各期間（2 包投与期間を除く）の最終日に、24 時間尿を採取する。 便試料の重量を測定し、次のパラメータを測定する。 水分率（乾燥法）、pH（pH メーター）、浸透圧（浸透圧計：降下点）、PEG3350 濃度（Hyden 法）、ナトリウム、カリウム及びクロール濃度（フレーム分光法） 尿中 PEG3350 濃度を BRADY 法により測定する。糞便中濃度と糞便中排泄量は 24 時間当たりの測定値を表示する。 各症状の個別スコアは 24 時間当たりの値を表示する。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要　（続き）

主な解析方法	各期間の結果を分散分析により比較する。結果は平均値±標準偏差で表示する。
治験責任医師	Dr B Flourie
実施医療機関	Saint Lazare Hospital, Paris
治験期間	19[redacted] 年

2.7.6.1.2　試験成績

（1）　有効性

1）　便重量、排便回数及び便の硬さ

便重量及び排便回数を表 2.7.6.1-2 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 2.7.6.1-2　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） 糞便中の PEG3350、ナトリウム、カリウム及びクロール濃度、浸透圧、pH

糞便中の PEG3350、ナトリウム、カリウム及びクロール濃度、浸透圧、pH を表 2.7.6.1-3 に示した。

コントロール期間、MOVICOL 投与期間の糞便中水分の浸透圧は正常であった（正常便の 1 試料が中等度の高浸透圧状態であった）。

MOVICOL 3 包投与期間では糞便 pH はコントロール期間と比較して有意に低値であった（$p < 0.05$）。2 包投与期間でみられた pH 低下は有意ではなかった。

表 2.7.6.1-3　糞便中の PEG3350、ナトリウム、カリウム及びクロール濃度、浸透圧、pH

項目		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）
PEG3350（g/L）	平均値	—	136.51	142.06	137.14	137.54	122.46
	標準偏差	—	13.98	25.78	14.72	14.89	23.46
Na（mEq/L）	平均値	22.14	12.56	14.88	11.88	8.99	16.31
	標準偏差	10.95	4.96	8.32	5.25	5.90	10.62
K（mEq/L）	平均値	92.99	32.55	27.59	27.36	26.81	32.11
	標準偏差	19.65	6.96	6.13	6.95	5.13	9.50
Cl（mEq/L）	平均値	12.20	8.29	8.95	8.56	8.38	11.24
	標準偏差	3.19	1.88	3.01	2.58	2.28	4.18
浸透圧（mOsm/L）	平均値	357	354	336	336	322	341
	標準偏差	45	28	30	19	12	18
pH	平均値	6.9	6.4	6.5	6.5	6.5	6.7
	標準偏差	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2

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 回食前に服用、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) TableII,TableIII,TableIV

3） 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 2.7.6.1-4 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 2.7.6.1-4　1 日当たりの 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

4） PEG3350 の尿中排泄量

PEG3350 の尿中排泄量を表 2.7.6.1-5 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 2.7.6.1-5　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

5） 口腔-糞便通過時間

口腔-糞便通過時間を表 2.7.6.1-6 に示した。

口腔-糞便通過時間をカルミンレッド法により測定し、赤色便の出現・消失速度を検討した。赤色便の出現速度、消失速度はコントロール期間と比較して有意差はなかった。

表 2.7.6.1-6　口腔-糞便通過時間

項目		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）
出現時間（時間）	平均値	23.58	23.70	22.77	24.67	25.79	28.46
	標準偏差	5.91	12.11	5.70	13.23	12.92	4.45
消失時間（時間）	平均値	41.59	36.84	42.72	46.66	47.44	52.47
	標準偏差	16.22	9.73	15.50	14.20	15.38	9.28

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) TableVII

2.7.6.1.3　結論

健康被験者に対して MOVICOL の 2 用量（26.250 及び 39.375 g/日）を投与したところ、便重量と排便回数が増加した。糞便の乾燥重量増加は、投与した PEG3350 の糞便中排泄により概ね説明可能であり、糞便中水分量が 1.7～2.4 倍増加した。1 日 3 包（39.375 g/日）投与時、便重量と排便回数が 2 倍増加し、投与回数（2 又は 3 回）や投与液の浸透圧にかかわらず、ほぼ同じ結果が得られた。1 日 3 包（39.375 g/日）では、症状が高頻度に発現し、半数以上の被験者で液状便が 1 回以上認められた（投与期間は 24 日以上）。6 日間の各期間で、9 例中 1～4 例で排便時の半数以上で液状便が認められた。

健康被験者に対して低用量 PEG3350+電解質溶液を投与したところ、便重量と排便回数が増加した。投与液の忍容性は良好で、電解質が過度に糞便中に排泄されてしまうことはなく、慢性便秘の治療薬として有望と考えられる。

2.7.6.2 国内第 III 相試験（AJG555/CT1）

〔添付資料 5.3.5.1-6（評価）〕

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、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。

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	AJG555 の慢性便秘患者を対象とした第 III 相臨床試験
治験の目的	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、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する。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する。
治験の種類	プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験 + 非盲検長期継続投与試験
対象	慢性便秘症 【選択基準】下記基準①～⑨のすべてを満たす患者 ≪仮登録時≫ ①慢性便秘症の患者 ②同意取得時の 6 ヵ月以上前から自発排便*回数が平均 3 回/週未満である患者 ③同意取得時の 6 ヵ月以上前から自発排便に関連した以下の症状を 1 つ以上有している患者 （ア）排便の 25%以上にいきみがある。 （イ）排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便がある。 （ウ）排便の 25%以上に残便感がある。 ④20 歳以上（同意取得時）の患者の場合、5 年以内に実施された大腸内視鏡検査又は注腸 X 線造影検査にて、大腸内に器質的に問題となる病変のないことが確認された患者 ⑤年齢：15 歳以上（同意取得時） ⑥性別：不問 ⑦入院・外来：外来患者 ⑧文書による同意取得が可能な患者。患者が未成年の場合は、患者の代諾者（親又は法的保護者）から文書による同意を得、患者自身からも確認（アセント）を得ること。 ≪本登録時≫ ⑨2 週間の観察期間の自発排便*回数が 6 回未満の患者 *：下剤/浣腸又は摘便なしに発現する排便。本治験においては、救済薬使用後 24 時間以内の排便は自発排便としない。 【除外基準】次のいずれかの条件に該当する患者は除外する。 ≪仮登録時・本登録時≫ ①便塞栓を有する患者 ②腸管穿孔を有する患者又は既往歴のある患者 ③消化管閉塞を有する患者又は既往歴のある患者 ④麻痺性イレウスを有する患者 ⑤巨大結腸症を合併している患者 ⑥ヒルシュスプルング病を合併している患者 ⑦重度の腸管の炎症を有する患者 ⑧重度の逆流性食道炎を有する患者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要 （続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	⑨用法・用量を超える高用量の刺激性下剤の投与を現在受けている患者 ⑩器質性便秘の患者又は疑われる患者 ⑪症候性便秘、薬剤性便秘の患者又は疑われる患者 ⑫結腸通過時間遅延型便秘の患者又は疑われる患者 ⑬便排泄障害型便秘の患者又は疑われる患者 ⑭脱腸を有する患者又は既往歴のある患者 ⑮単純な虫垂切除以外の開腹手術歴のある患者 ⑯救済薬の使用ができない患者 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） 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%） ⑲重篤な腎疾患（クレアチニンが 2.00 mg/dL 以上）、肝疾患（総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上、又は AST 若しくは ALT が 100 U/L 以上）又は心疾患を合併している患者 ⑳悪性腫瘍を有する患者 ㉑マクロゴール 3350 又は又はマクロゴール 4000（モビプレップ配合内用剤、ニフレック配合内用剤、ムーベン配合内用剤等）に対する過敏症の既往がある患者 ㉒重篤な薬物アレルギーの既往がある患者 ㉓同意取得時に追跡調査を含む他の治験に参加している患者 ㉔本治験実施計画書に定められた検査・観察等の実施前 12 週間以内に他の治験薬を投与していた患者 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 ≪本登録時≫ ㉖2 週間の観察期間中に救済薬を 6 回以上使用した患者、観察期間第 2 週に救済薬を 3 回以上使用した患者 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 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 ㉙2 週間の観察期間中に使用禁止薬・療法を使用した患者
被験者数	【計画時】AJG555 群 70 例、プラセボ群 70 例（合計 140 例） 【設定根拠】 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）を対照薬とした試験（91020/2 試験）が実施されている。14 日間投与における 1 週間当たりの排便回数（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、MOVICOL 群でそれぞれ 4.16±3.24（n=19）、9.75±4.63（n=17）であり、2 群間の平均値の差は 5.59、両側 95%信頼区間は［2.9064～8.2736］であった。91020/2 試験では、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、本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（以下、変化量とする）としているため、91020/2 試験のデータを使用することができない。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本治験における自発排便回数/週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-test 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。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要 （続き）

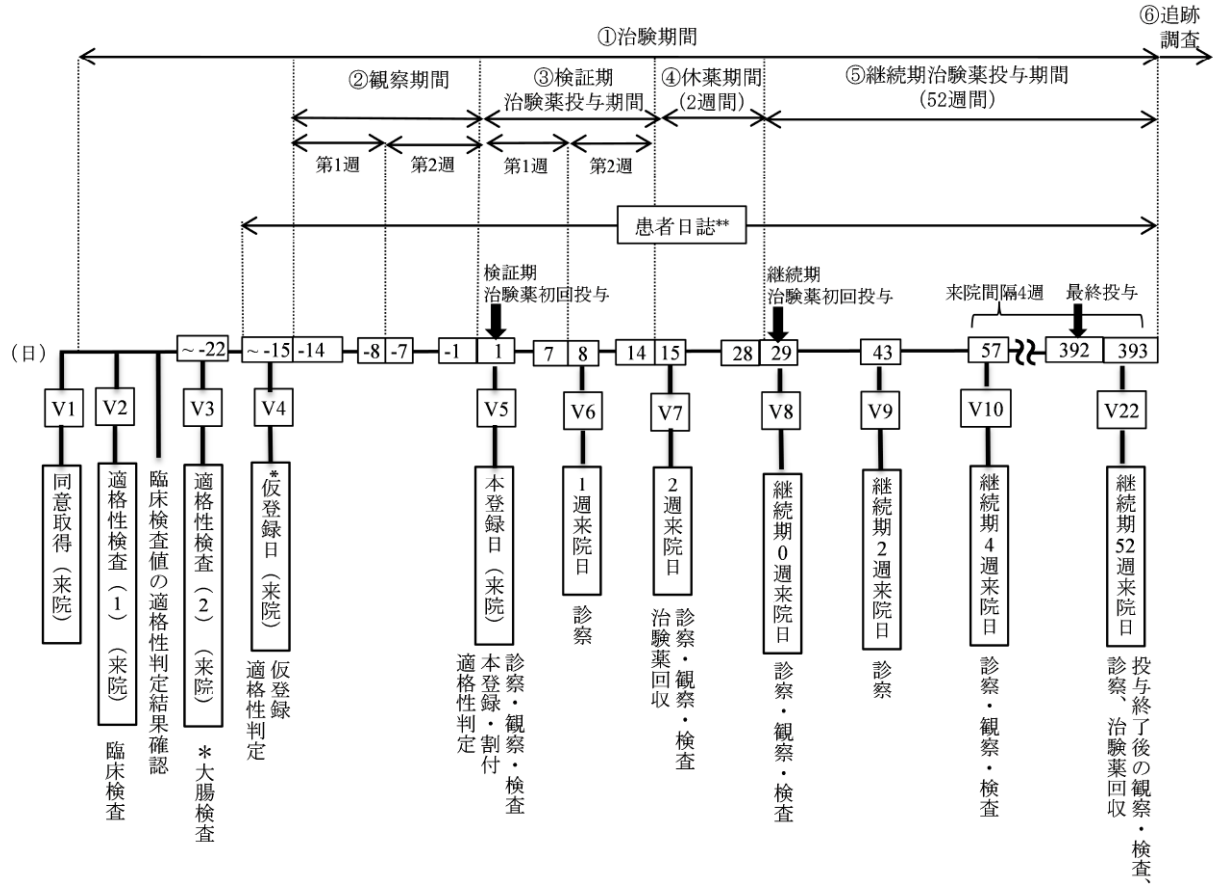
<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>≪検証期≫
【被験薬】AJG555 6.9 g 包
含量及び剤型：アルミ袋 1 包中に以下を含有する白色の散剤
マクロゴール 3350　6.5625 g
塩化ナトリウム　0.1754 g
重炭酸ナトリウム　0.0893 g
塩化カリウム　0.0251 g
【対照薬】AJG555 プラセボ　6.9 g 包
含量及び剤型：アルミ袋 1 包中に以下を含有する白色の散剤
ショ糖　6.8523 g
≪継続期≫
【被験薬】AJG555 6.9 g 包
含量及び剤型：アルミ袋 1 包中に以下を含有する白色の散剤
マクロゴール 3350　6.5625 g
塩化ナトリウム　0.1754 g
重炭酸ナトリウム　0.0893 g
塩化カリウム　0.0251 g</td></tr>
<tr><td>投与量・投与方法</td><td>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。
<table>
<tr><th colspan="3">投与量及びタイミング</th></tr>
<tr><th>2 包</th><th>4 包</th><th>6 包</th></tr>
<tr><td>2 包×1 回/日</td><td>2 包×2 回/日
朝・夕</td><td>（2 包×1 回、4 包×1 回）/日
朝・夕</td></tr>
</table>
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。</td></tr>
<tr><td>治験スケジュール</td><td>「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.2-1 に、「調査項目及びスケジュール」を表 2.7.6.2-2 に示した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
評価項目	《検証期》 （1）有効性に関する評価項目 1）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 *：下剤/浣腸又は摘便なしに発現する排便。本治験においては、救済薬使用後 24 時間以内の排便は自発排便としない。 2）副次評価項目 ①検証期第 1 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量 ②検証期第 1 週+第 2 週の自発排便回数の観察期間第 1 週+第 2 週からの変化量 ③検証期第 1 週及び第 2 週の完全自発排便**回数の観察期間第 2 週からの変化量 **：残便感のない自発排便 ④検証期第 1 週+第 2 週の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 ⑤検証期第 1 週及び第 2 週の自発排便回数及び完全自発排便回数におけるレスポンダー***の割合 ***：1 週間当たりの排便回数が、観察期間第 2 週より 1 回以上改善し、かつ 3 回以上である被験者をレスポンダーとする。 ⑥初回自発排便及び完全自発排便発現までの日数 ⑦救済薬の使用状況 ⑧Bristol 便形状スケール（Bristol Stool Form Scale）に基づいた便硬度 ⑨治験薬投与包数 《継続期》 1）副次評価項目 ①継続期各週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量 ②継続期各週の完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量 ③継続期各週の総排便回数の観察期間第 2 週からの変化量 ④継続期各週の自発排便回数におけるレスポンダーの割合 ⑤継続期各週の完全自発排便回数におけるレスポンダーの割合 ⑥救済薬の使用状況 ⑦Bristol 便形状スケール（Bristol Stool Form Scale）に基づいた便硬度 ⑧治験薬投与包数 ⑨治験薬休薬日数 （2）安全性の評価に関する評価項目 ①有害事象 ②臨床検査 ③バイタルサイン
主な解析方法	《検証期》 （1）有効性に関する評価項目 1）主要評価項目（検証期のみ） 「主解析」 主解析の解析対象集団を FAS とする。評価項目は、検証期第 2 週と観察期間第 2 週の自発排便回数から次式で定義する。 〔自発排便回数の変化量〕＝〔検証期第 2 週の自発排便回数〕―〔観察期間第 2 週の自発排便回数〕 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）を適用する。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 値を算出する。 「主解析の感度解析」 有効性解析対象集団「PPS」と欠測対処法に基づく FAS を対象に、主解析と同様の解析を行う。 「共変量で調整した解析」 被験者背景項目（共変量）の主要評価項目に与える影響を推定するために、ANCOVA モデルを用い、観察期間第 2 週の自発排便回数と共変量で調整した解析を行う。本治験においては、交互作用項を含めないモデル（主効果モデル）について検討する。 「部分集団解析」 主要評価項目に影響を与える可能性が否定できない被験者背景について層別し、部分集団解析を行う。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
治験責任医師	[redacted] 他、計 17 名
実施医療機関	[redacted] 他、計 17 施設
治験期間	2016 年 2 月 18 日～2017 年 8 月 1 日（最後の患者の継続期第 52 週来院日）



*：　同意取得時 20 歳以上の患者で適格性確認のための大腸内視鏡検査又は注腸 X 線造影検査を実施する場合は、同意取得後にその他の事項の適格性を確認した後、観察期間開始の 8 日前（-22 日）までに実施する。適格性を確認した後、-15 日までに仮登録を行う。
**：仮登録終了後から排便状況を入力する。-14 日～-1 日の記録を基に適格性判定を行う。
V1～V22：来院 1 回目～来院 22 回目（Visit 1～Visit 22）

図 2.7.6.2-1　治験スケジュールの概要

表 2.7.6.2-2　調査項目及びスケジュール

治験期間

観察期間　検証期 治験薬投与期間　休薬期間　継続期治験薬投与期間

	同意取得	適格性検査(1)	臨床検査値適格性判定結果確認*1	適格性検査(2)	仮登録日		本登録日・治験薬投与開始日	1週来院日		2週来院日		継続期0週来院日	継続期2週来院日	継続期4週来院日	継続期8週来院日	継続期12週来院日
Visit	1	2		3	4		5	6		7		8	9	10	11	12
検査・観察時（日）				～-22	～-15	-14～-1	1	8	14	15	28	29	43	57	85	113
同意取得	○															
登録、適格性判定結果確認*1			○		○		○									
既往症*2合併症*3							○									
診察		○		○	○		○	○		○		○	○	○	○	○
有害事象							←									
被験者背景（性別、生年月日、入院・外来の別）		○														
バイタルサイン（身長）							○									
バイタルサイン（体重）							○			○		○	○	○	○	○
バイタルサイン（血圧、脈拍数）		○					○			○		○	○	○	○	○
大腸内視鏡検査又は注腸X線検査*4				○												
治験薬服用状況（患者日誌）							←		→			←				
救済薬使用状況（患者日誌）					←											
併用薬使用状況	←															
排便状況*5（患者日誌）					←											
血液学的検査							○			○		○		○		○
血液生化学的検査		○					○			○		○		○		○
妊娠検査*6		○					○					○				○
尿検査（定性）							○			○		○		○		○
採血量（mL）		4					5			5		5		5		5
採尿量（mL）		10					10			10		10		10		10

○：実施

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

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

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

*4：同意取得時 20 歳以上の患者で仮登録前 5 年以内に大腸内視鏡検査又は注腸 X 線造影検査で器質的疾患がないことが確認できていない患者は、観察期間開始の 8 日前（-22 日）までに実施する。

*5：仮登録日から排便状況を入力する。

*6：妊娠可能な女性のみ実施する。

表 2.7.6.2-2　調査項目及びスケジュール　（続き）

	継続期16週来院日	継続期20週来院日	継続期24週来院日	継続期28週来院日	継続期32週来院日	継続期36週来院日	継続期40週来院日	継続期44週来院日	継続期48週来院日	継続期52週来院日／中止日
visit	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
検査・観察時（日）	141	169	197	225	253	281	309	337	365	393
同意取得										
登録、 適格性判定結果確認*1										
既往症*2、合併症*3										
診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
被験者背景 （性別、生年月日、 入院・外来の別）										
バイタルサイン （身長）										
バイタルサイン （体重）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン （血圧、脈拍数）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
大腸内視鏡検査又は 注腸X線検査*4										
治験薬服用状況 （患者日誌）	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
救済薬使用状況 （患者日誌）	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
併用薬使用状況	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
排便状況*5 （患者日誌）	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
血液学的検査			○			○				○
血液生化学的検査			○			○				○
妊娠検査*6			○			○				○
尿検査（定性）			○			○				○
採血量（mL）			5			5				5
採尿量（mL）			10			10				10

2.7.6.2.2　試験成績

(1)　被験者の内訳

検証期及び継続期の被験者の内訳を図 2.7.6.2-2 に示した。

同意取得例 204 例のうち、仮登録の適格性判定を実施する前に 6 例が中止され、仮登録の適格性判定において 6 例が不適格と判定されたため、仮登録適格例 192 例が仮登録された。仮登録例のうち、本登録の適格性判定を実施する前に 3 例が中止され、本登録の適格性判定において 33 例が不適格と判定されたため、本登録適格例 156 例が本登録（無作為化）された。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 8 例が「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」、6 例が「被験者都合」、3 例が「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」、3 例が「糖尿病を合併している患者又は疑われる患者」、2 例が「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」であり、「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」各 1 例であった。

本登録例の内訳は、プラセボ群 76 例、AJG555 群 80 例であり、検証期における治験薬の投与が開始された。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。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、挫傷であった。

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。継続期における中止理由は、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 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。



図 2.7.6.2-2　被験者の内訳

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

(2)　解析対象集団の構成

検証期においては、無作為化された 156 例全例が安全性解析対象集団に採用された。安全性解析対象集団の構成は、プラセボ群 76 例、AJG555 群 80 例の計 156 例であった。FAS の構成は、安全性解析対象集団からいずれの群も不採用となった症例はなく、安全性解析対象集団と同様に、プラセボ群 76 例、AJG555 群 80 例の計 156 例であった。PPS の構成は、FAS からプラセボ群 7 例、AJG555 群 5 例が不採用となったため、プラセボ群 69 例、AJG555 群 75 例の計 144 例であった。

継続期においては、検証期を完了し継続期に移行した 153 例全例が安全性解析対象集団に採用されたため、安全性解析対象集団の構成は 153 例であった。継続期 FAS の構成は、安全性解析対

象集団から不採用となった症例はなく、安全性解析対象集団と同様に 153 例であった。継続期 PPS の構成は、継続期 FAS から 53 例が不採用となったため 100 例であった。

(3) 被験者背景

FAS の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。

(4) 有効性

1) 主要評価項目（検証期）

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（投与群間の比較）【主解析】

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 2.7.6.2-3 に、検証期第 2 週における自発排便回数及び観察期間第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.2-3 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。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（$p<0.0001$）（表 2.7.6.2-4）。

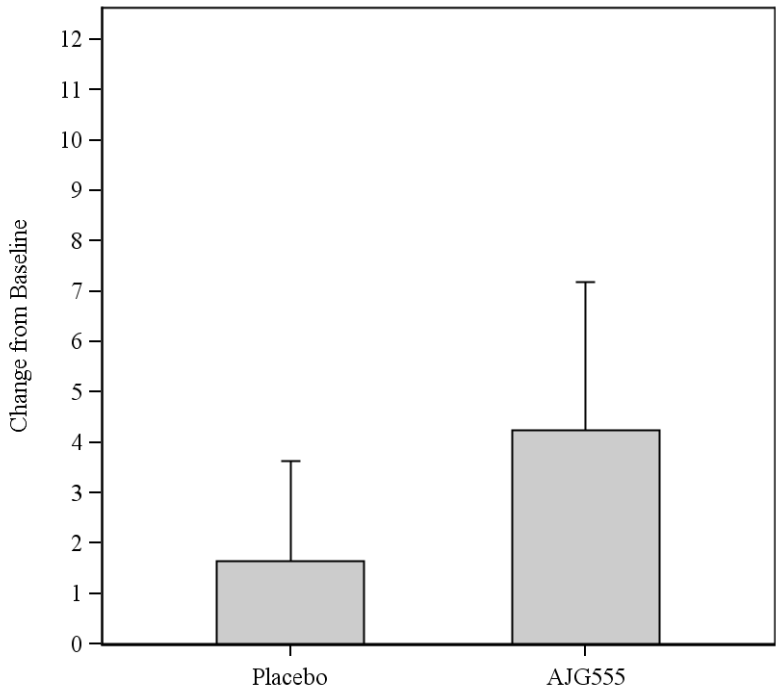


図 2.7.6.2-3　検証期第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量（FAS）

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

表 2.7.6.2-3　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）

Time Point	Statistics	Placebo N=76	AJG555 N=80
Baseline			
	n	76	80
	Mean	1.39	1.60
	SD	0.87	0.94
	Max	4.0	3.0
	Q3	2.00	2.00
	Median	1.00	2.00
	Q1	1.00	1.00
	Min	0.0	0.0
Treatment Week 2			
	n	73	80
	Mean	3.07	5.85
	SD	2.16	2.87
	Max	9.0	15.0
	Q3	4.00	7.00
	Median	3.00	6.00
	Q1	1.00	4.00
	Min	0.0	1.0
Change from Baseline			
	n	73	80
	Mean	1.64	4.25
	SD	2.00	2.93
	Max	7.0	15.0
	Q3	3.00	6.00
	Median	1.00	4.00
	Q1	0.00	2.00
	Min	-3.0	-1.0

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

表 2.7.6.2-4　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）

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

Note: Least squares (LS) mean changes, differences, associated statistics and p-values are obtained from an analysis of covariance with treatment group as a fixed factor and baseline value as a covariate in the model.
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.1-2

② 主解析の感度解析【副解析】

主解析の感度解析として実施した PPS を対象とした解析においても、FAS と同様、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）。

また、主解析においては、検証期第 2 週の評価可能日が 5 日未満の中止例は解析対象集団から除外したが、FAS を対象として 5 日未満の中止例も含めた感度解析〔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、主解析、PPS と同様に、AJG555 群の検証期第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、プラセボ群に対して有意に大きかった（p<0.0001）。

③ 共変量で調整した解析【副解析】

被験者背景項目（共変量）の主要評価項目に与える影響を推定するために、ANCOVA モデルを用い、FAS 及び PPS を対象として共変量で調整した解析を行った。共変量は、性別、年齢、BMI、IBS 便秘型の有無、観察期間第 2 週の救済薬使用の有無、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 6 項目とし、変数選択は行わずに共変量ごとに検討した。本検討においては交互作用項を含めないモデル（主効果モデル）を用いた。その結果、FAS 及び PPS ともに、観察期間第 2 週の Bristol 便形状スケールの共変量で有意差が認められた（それぞれ p=0.0443、p=0.0312）。

④ 部分集団解析【副解析】

FAS 及び PPS を対象として、性別、年齢、BMI、合併症の有無、既往歴の有無、IBS 便秘型の有無、観察期間第 2 週の救済薬使用の有無、観察期間第 2 週の自発排便回数、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 項目の被験者背景を用いて、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部分集団解析を行った。その結果、FAS におけるプラセボ群、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。

2） 副次評価項目

① 検証期第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量

FAS の検証期第 1 週における自発排便回数及び観察期間第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.2-5 に示した。

観察期間第 2 週及び検証期第 1 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）、2.79±1.99 回、AJG555 群 1.60±0.94 回、4.93±2.49 回であった。検証期第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、プラセボ群 1.39±1.88 回、AJG555 群 3.33±2.53 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。

表 2.7.6.2-5 検証期第 1 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）

Time Point	Statistics	Placebo N=76	AJG555 N=80	Diff
Baseline				
	n	76	80	-
	Mean (95%CI)	1.39 (1.20 - 1.59)	1.60 (1.39 - 1.81)	0.21 (-0.08 - 0.49)
	SD	0.87	0.94	-
	Max	4.0	3.0	-
	Q3	2.00	2.00	-
	Median	1.00	2.00	-
	Q1	1.00	1.00	-
	Min	0.0	0.0	-
Treatment Week 1				
	n	76	80	-
	Mean (95%CI)	2.79 (2.34 - 3.24)	4.93 (4.37 - 5.48)	2.14 (1.42 - 2.85)
	SD	1.99	2.49	-
	Max	9.0	11.0	-
	Q3	4.00	6.00	-
	Median	2.50	5.00	-
	Q1	1.00	3.00	-
	Min	0.0	0.0	-
Change from Baseline				
	n	76	80	-
	Mean (95%CI)	1.39 (0.97 - 1.82)	3.33 (2.76 - 3.89)	1.93 (1.22 - 2.64)
	SD	1.88	2.53	-
	Max	7.0	11.0	-
	Q3	2.00	5.00	-
	Median	1.00	3.00	-
	Q1	0.00	1.50	-
	Min	-3.0	-1.0	-

Note: Baseline value is based on "Screening Period Week 2"
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-1

② 検証期第 1 週+第 2 週における自発排便回数の観察期間第 1 週+第 2 週からの変化量

FAS の検証期第 1 週+第 2 週における自発排便回数の観察期間第 1 週+第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.2-6 に示した。

観察期間第 1 週+第 2 週及び検証期第 1 週+第 2 週の自発排便回数は、それぞれ、プラセボ群 2.79±1.42 回（平均値±標準偏差、以下同様）、5.92±3.82 回、AJG555 群 3.23±1.42 回、10.78±4.52 回であった。検証期第 1 週+第 2 週における自発排便回数の観察期間第 1 週+第 2 週からの変化量

は、プラセボ群 3.11±3.34 回、AJG555 群 7.55±4.42 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。

表 2.7.6.2-6　検証期第 1 週+第 2 週における自発排便回数及び観察期間第 1 週+第 2 週からの変化量（FAS）

Time Point	Statistics	Placebo N=76	AJG555 N=80	Diff
Baseline				
	n	76	80	-
	Mean (95%CI)	2.79 (2.47 - 3.11)	3.23 (2.91 - 3.54)	0.44 (-0.01 - 0.88)
	SD	1.42	1.42	-
	Max	5.0	5.0	-
	Q3	4.00	4.00	-
	Median	3.00	3.00	-
	Q1	2.00	3.00	-
	Min	0.0	0.0	-
Treatment Week 1+Week 2				
	n	73	80	-
	Mean (95%CI)	5.92 (5.03 - 6.81)	10.78 (9.77 - 11.78)	4.86 (3.51 - 6.20)
	SD	3.82	4.52	-
	Max	16.0	26.0	-
	Q3	8.00	13.50	-
	Median	5.00	11.00	-
	Q1	4.00	7.00	-
	Min	0.0	2.0	-
Change from Baseline				
	n	73	80	-
	Mean (95%CI)	3.11 (2.33 - 3.89)	7.55 (6.57 - 8.53)	4.44 (3.18 - 5.70)
	SD	3.34	4.42	-
	Max	12.0	25.0	-
	Q3	5.00	10.00	-
	Median	2.00	7.00	-
	Q1	1.00	4.00	-
	Min	-3.0	-1.0	-

Note: Baseline value is based on "Screening Period Week 1+Week 2"
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-2

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

FAS の検証期第 1 週及び第 2 週における完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.2-7 に示した。

観察期間第 2 週、検証期第 1 週及び第 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）、1.12±1.57 回、1.32±1.85 回、AJG555 群 0.41±0.74 回、1.64±1.88 回、2.18±2.37 回であった。検証期第 1 週及び第 2 週における完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、それぞれ、プラセボ群 0.74±1.39 回、0.92±1.65 回、AJG555 群 1.23±1.68 回、1.76±2.21 回であり、AJG555 群の検証期第 2 週の変化量はプラセボ群に対して有意に大きかった。

表 2.7.6.2-7　検証期第 1 週及び第 2 週における完全自発排便回数及び観察期間第 2 週からの変化量（FAS）

Time Point	Statistics	Placebo N=76	AJG555 N=80	Diff
Baseline				
	n	76	80	-
	Mean (95%CI)	0.38 (0.23 - 0.54)	0.41 (0.25 - 0.58)	0.03 (-0.19 - 0.26)
	SD	0.67	0.74	-
	Max	3.0	3.0	-
	Q3	1.00	1.00	-
	Median	0.00	0.00	-
	Q1	0.00	0.00	-
	Min	0.0	0.0	-
Treatment Week 1				
	n	76	80	-
	Mean (95%CI)	1.12 (0.76 - 1.48)	1.64 (1.22 - 2.06)	0.52 (-0.03 - 1.07)
	SD	1.57	1.88	-
	Max	6.0	7.0	-
	Q3	2.00	2.00	-
	Median	0.00	1.00	-
	Q1	0.00	0.00	-
	Min	0.0	0.0	-
Change from Baseline				
	n	76	80	-
	Mean (95%CI)	0.74 (0.42 - 1.05)	1.23 (0.85 - 1.60)	0.49 (0.00 - 0.98)
	SD	1.39	1.68	-
	Max	5.0	6.0	-
	Q3	1.00	2.00	-
	Median	0.00	1.00	-
	Q1	0.00	0.00	-
	Min	-2.0	-1.0	-
Treatment Week 2				
	n	73	80	-
	Mean (95%CI)	1.32 (0.88 - 1.75)	2.18 (1.65 - 2.70)	0.86 (0.18 - 1.54)
	SD	1.85	2.37	-
	Max	7.0	8.0	-
	Q3	2.00	4.00	-
	Median	0.00	1.00	-
	Q1	0.00	0.00	-
	Min	0.0	0.0	-
Change from Baseline				
	n	73	80	-
	Mean (95%CI)	0.92 (0.53 - 1.30)	1.76 (1.27 - 2.25)	0.84 (0.22 - 1.47)
	SD	1.65	2.21	-
	Max	7.0	8.0	-
	Q3	2.00	3.00	-
	Median	0.00	1.00	-
	Q1	0.00	0.00	-
	Min	-2.0	-1.0	-

Note: Baseline value is based on "Screening Period Week 2"
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-3

④　検証期第 1 週+第 2 週における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 の検証期第 1 週+第 2 週における完全自発排便回数の観察期間第 1 週+第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.2-8 に示した。

観察期間第 1 週+第 2 週及び検証期第 1 週+第 2 週の完全自発排便回数は、それぞれ、プラセボ群 0.78±1.14 回（平均値±標準偏差、以下同様）、2.45±3.17 回、AJG555 群 0.71±1.05 回、3.81±3.96 回であった。検証期第 1 週+第 2 週における完全自発排便回数の観察期間第 1 週+第 2 週か

らの変化量は、プラセボ群 1.66±2.59 回、AJG555 群 3.10±3.53 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。

表 2.7.6.2-8　検証期第 1 週+第 2 週における完全自発排便回数及び観察期間第 1 週+第 2 週からの変化量（FAS）

Time Point	Statistics	Placebo N=76	AJG555 N=80	Diff
Baseline				
	n	76	80	-
	Mean (95%CI)	0.78 (0.52 - 1.04)	0.71 (0.48 - 0.95)	-0.06 (-0.41 - 0.28)
	SD	1.14	1.05	-
	Max	4.0	5.0	-
	Q3	1.00	1.00	-
	Median	0.00	0.00	-
	Q1	0.00	0.00	-
	Min	0.0	0.0	-
Treatment Week 1+Week 2				
	n	73	80	-
	Mean (95%CI)	2.45 (1.71 - 3.19)	3.81 (2.93 - 4.69)	1.36 (0.21 - 2.51)
	SD	3.17	3.96	-
	Max	12.0	13.0	-
	Q3	4.00	6.00	-
	Median	1.00	2.50	-
	Q1	0.00	0.00	-
	Min	0.0	0.0	-
Change from Baseline				
	n	73	80	-
	Mean (95%CI)	1.66 (1.05 - 2.26)	3.10 (2.31 - 3.89)	1.44 (0.44 - 2.44)
	SD	2.59	3.53	-
	Max	11.0	13.0	-
	Q3	3.00	5.00	-
	Median	0.00	2.00	-
	Q1	0.00	0.00	-
	Min	-2.0	-1.0	-

Note: Baseline value is based on "Screening Period Week 1+Week 2"
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-4

⑤　検証期第 1 週及び第 2 週における自発排便回数のレスポンダーの割合

1 週間当たりの自発排便回数が、観察期間第 2 週より 1 回以上改善し、かつ 3 回以上である被験者を自発排便回数におけるレスポンダーと定義し、FAS の検証期第 1 週及び第 2 週における自発排便回数のレスポンダー割合を表 2.7.6.2-9 に示した。

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%（38/76 例）、AJG555 群 80.0%（64/80 例）、検証期第 2 週は、プラセボ群 56.2%（41/73 例）、AJG555 群 86.3%（69/80 例）であり、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（［検証期第 1 週］$p<0.0001$、［検証期第 2 週］$p<0.0001$）。

表 2.7.6.2-9　検証期第 1 週及び第 2 週における自発排便回数のレスポンダーの割合（FAS）

n (%)

Time Point		Placebo N=76	AJG555 N=80
Treatment Week 1			
	n	76	80
	Responder	38 (50.0)	64 (80.0)
	95%CI	39.03 - 60.97	69.95 - 87.30
	Fisher's Exact Test to Placebo	-	p<0.0001
Treatment Week 2			
	n	73	80
	Responder	41 (56.2)	69 (86.3)
	95%CI	44.76 - 66.95	77.03 - 92.15
	Fisher's Exact Test to Placebo	-	p<0.0001

Note: Fisher's Exact test is the pair-wise comparison of AJG555 treatment group with the Placebo treatment group
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-5

⑥　検証期第 1 週及び第 2 週における完全自発排便回数のレスポンダーの割合

1 週間当たりの完全自発排便回数が、観察期間第 2 週より 1 回以上改善し、かつ 3 回以上である被験者を完全自発排便回数におけるレスポンダーと定義し、FAS の検証期第 1 週及び第 2 週における完全自発排便回数のレスポンダー割合を表 2.7.6.2-10 に示した。

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%（15/76 例）、AJG555 群 23.8%（19/80 例）、検証期第 2 週は、プラセボ群 24.7%（18/73 例）、AJG555 群 37.5%（30/80 例）であり、検証期第 1 週、第 2 週とも、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）。

表 2.7.6.2-10　検証期第 1 週及び第 2 週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（FAS）

n (%)

Time Point		Placebo N=76	AJG555 N=80
Treatment Week 1			
	n	76	80
	Responder	15 (19.7)	19 (23.8)
	95%CI	12.34 - 30.04	15.76 - 34.14
	Fisher's Exact Test to Placebo	-	p=0.5667
Treatment Week 2			
	n	73	80
	Responder	18 (24.7)	30 (37.5)
	95%CI	16.20 - 35.64	27.69 - 48.45
	Fisher's Exact Test to Placebo	-	p=0.1162

Note: Fisher's Exact test is the pair-wise comparison of AJG555 treatment group with the Placebo treatment group
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-6

⑦　初回自発排便発現までの日数

FAS の初回自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定及び Log-rank 検定を実施した結果を図 2.7.6.2-4、表 2.7.6.2-11 に示した。

自発排便の発現率は、プラセボ群 94.7%（72/76 例）、AJG555 群 100.0%（80/80 例）であった。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（p=0.0757）。

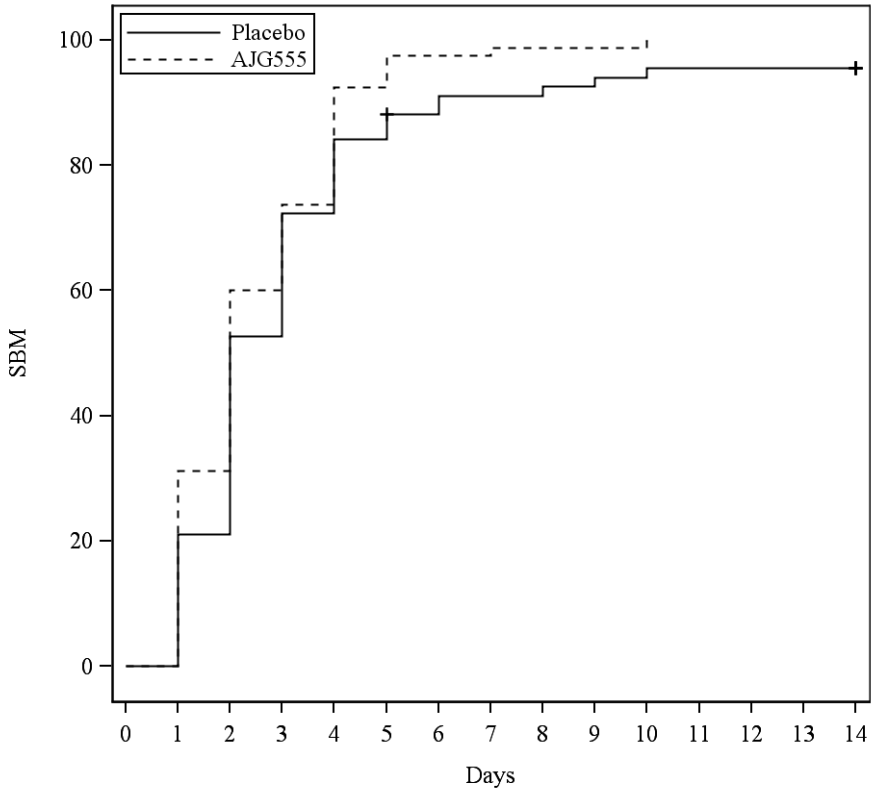


図 2.7.6.2-4　初回自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定（FAS）

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）図 11.4.1.2-7

表 2.7.6.2-11　初回自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定及び Log-rank 検定（FAS）

n (%)

Parameter	Statistic	Placebo N=76	AJG555 N=80
Time to First SBM (Days)			
	N Observations	76	80
	Number of Events, n (%)	72 (94.7)	80 (100.0)
	Number of Censored Observations, n (%)	4 (5.3)	0 (0.0)
	25th Percentile	2.0	1.0
	Median (95% CI)	2.0 (2.0 - 3.0)	2.0 (2.0 - 3.0)
	75th Percentile	4.0	4.0
	p-value	-	p=0.0757

Note：The log-rank test is the pair-wise comparison of AJG555 treatment group with the Placebo treatment group.

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-7

⑧　初回完全自発排便発現までの日数

FAS の初回完全自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定及び Log-rank 検定を実施した結果を図 2.7.6.2-5、表 2.7.6.2-12 に示した。

完全自発排便の発現率は、プラセボ群 52.6%（40/76 例）、AJG555 群 73.8%（59/80 例）であった。初回完全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（p=0.0293）。

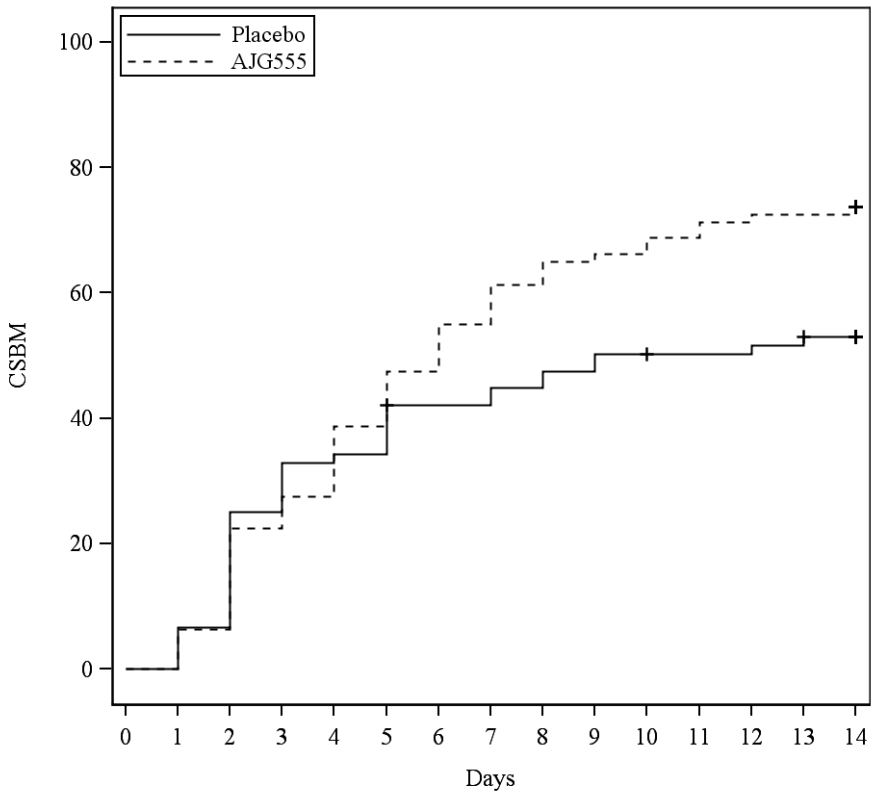


図 2.7.6.2-5　初回完全自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定（FAS）
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）図 11.4.1.2-8

表 2.7.6.2-12　初回完全自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定及び Log-rank 検定（FAS）

n (%)

Parameter	Statistic	Placebo N=76	AJG555 N=80
Time to First CSBM (Days)			
	N Observations	76	80
	Number of Events, n (%)	40 (52.6)	59 (73.8)
	Number of Censored Observations, n (%)	36 (47.4)	21 (26.3)
	25th Percentile	2.5	3.0
	Median (95% CI)	9.0 (5.0 -)	6.0 (4.0 - 7.0)
	75th Percentile	-	-
	p-value	-	p=0.0293

Note：The log-rank test is the pair-wise comparison of AJG555 treatment group with the Placebo treatment group.
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-8

⑨ 救済薬の使用状況

FAS の観察期間及び検証期における救済薬の使用状況を表 2.7.6.2-13 に示した。

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は、それぞれ、プラセボ群 27.6%（21/76 例）、23.7%（18/76 例）、AJG555 群 18.8%（15/80 例）、21.3%（17/80 例）であった。検証期第 1 週では、プラセボ群 14.5%（11/76 例）、AJG555 群 5.0%（4/80 例）、検証期第 2 週では、プラセボ群 14.7%（11/75 例）、AJG555 群 6.3%（5/80 例）であり、プラセボ群及び AJG555 群ともに観察期間に比べ検証期で減少し、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。

表 2.7.6.2-13 救済薬の使用状況（FAS）

n (%)

Time Point	Placebo N=76	AJG555 N=80
Screening Period Week 1		
n	76	80
Use of Rescue Medication	21 (27.6)	15 (18.8)
Screening Period Week 2		
n	76	80
Use of Rescue Medication	18 (23.7)	17 (21.3)
Treatment Week 1		
n	76	80
Use of Rescue Medication	11 (14.5)	4 (5.0)
Treatment Week 2		
n	75	80
Use of Rescue Medication	11 (14.7)	5 (6.3)

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

⑩ Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度

FAS の各期間で排便の認められた被験者を対象に、7 カテゴリにて評価される Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の 1 週間当たりの中央値を評価スケール値とした、観察期間第 2 週、検証期第 1 週及び第 2 週の要約統計量を表 2.7.6.2-14 に、スコア分類別の割合を表 2.7.6.2-15 に、Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値を［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類した場合の割合を図 2.7.6.2-6 に示した。

1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値は、観察期間第 2 週においてプラセボ群 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 週においてプラセボ群 2.8±1.2、AJG555 群 3.9±1.1、検証期第 2 週においてプラセボ群 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 群の便硬度の中央値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の中央値のスコア分類別の割合は、スコア 1、2、3、4、5、6、7 の順で、観察期間第 2 週では、プラセボ群 35.4%、30.8%、21.5%、7.7%、4.6%、0.0%、0.0%、AJG555 群 34.8%、30.4%、27.5%、5.8%、1.4%、0.0%、0.0%であったが、検証期第 1 週では、プラセボ群 15.9%、26.1%、21.7%、31.9%、4.3%、0.0%、0.0%、AJG555 群 3.8%、5.1%、25.3%、36.7%、25.3%、3.8%、0.0%、検証期第 2 週では、プラセボ群 10.8%、18.5%、24.6%、29.2%、12.3%、3.1%、1.5%、AJG555 群 1.3%、7.5%、5.0%、43.8%、31.3%、11.3%、0.0%であり、Wilcoxon 順位和検定の結果、検証期第 1 週及び第 2 週とも AJG555 群の Bristol

便形状スケールに基づいた便硬度の中央値のスコア分類別の割合は、プラセボ群に対して有意な改善が認められた（［検証期第 1 週］p<0.0001、［検証期第 2 週］p<0.0001）。

1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値を［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。

表 2.7.6.2-14　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）（FAS）
（観察期間第 2 週、検証期第 1 週及び第 2 週の便硬度）

Time Point	Summary Statistic	Placebo N=76	AJG555 N=80
Baseline *			
	n	65	69
	Mean	2.2	2.1
	SD	1.1	1.0
	Max	5	5
	Q3	3.0	3.0
	Median	2.0	2.0
	Q1	1.0	1.0
	Min	1	1
Treatment Week 1			
	n	69	79
	Mean	2.8	3.9
	SD	1.2	1.1
	Max	5	6
	Q3	4.0	5.0
	Median	3.0	4.0
	Q1	2.0	3.0
	Min	1	1
Treatment Week 2			
	n	65	80
	Mean	3.3	4.3
	SD	1.4	1.1
	Max	7	6
	Q3	4.0	5.0
	Median	3.0	4.0
	Q1	2.0	4.0
	Min	1	1

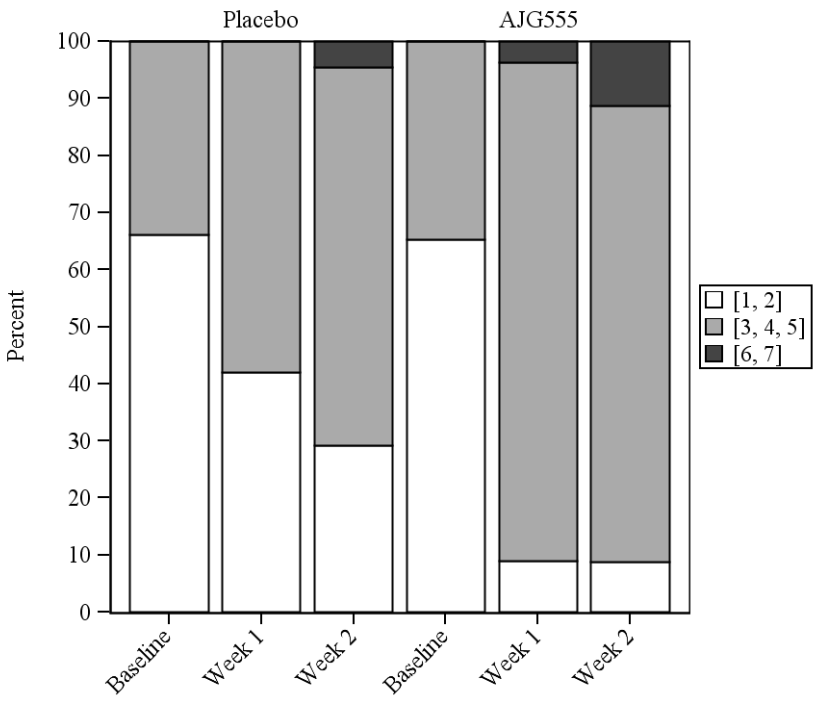
* Baseline value is based on "Screening Period Week 2"
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-10

表 2.7.6.2-15　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）

n (%)

Time Point	Score	Placebo N=76	AJG555 N=80
Baseline *			
	n	65	69
	1	23 (35.4)	24 (34.8)
	2	20 (30.8)	21 (30.4)
	3	14 (21.5)	19 (27.5)
	4	5 (7.7)	4 (5.8)
	5	3 (4.6)	1 (1.4)
	6	0 (0.0)	0 (0.0)
	7	0 (0.0)	0 (0.0)
	Wilcoxon rank sum test	-	p=0.9184
Treatment Week 1			
	n	69	79
	1	11 (15.9)	3 (3.8)
	2	18 (26.1)	4 (5.1)
	3	15 (21.7)	20 (25.3)
	4	22 (31.9)	29 (36.7)
	5	3 (4.3)	20 (25.3)
	6	0 (0.0)	3 (3.8)
	7	0 (0.0)	0 (0.0)
	Wilcoxon rank sum test	-	p<0.0001
Treatment Week 2			
	n	65	80
	1	7 (10.8)	1 (1.3)
	2	12 (18.5)	6 (7.5)
	3	16 (24.6)	4 (5.0)
	4	19 (29.2)	35 (43.8)
	5	8 (12.3)	25 (31.3)
	6	2 (3.1)	9 (11.3)
	7	1 (1.5)	0 (0.0)
	Wilcoxon rank sum test	-	p<0.0001

Note: The Wilcoxon rank sum test is the pair-wise comparison of AJG555 treatment group with the Placebo treatment group, and it's analyzed except for missing values.
* Baseline value is based on "Screening Period Week 2"
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 2.7.6.2-6　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値を［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類した場合の割合（FAS）

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

また、FAS 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の平均値を評価スケール値とした、観察期間第 2 週、検証期第 1 週及び第 2 週の変化量の要約統計量を表 2.7.6.2-16 に、観察期間第 2 週の自発排便回数を共変量とした共分散分析の結果を表 2.7.6.2-17 に示した。

1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の平均値の観察期間第 2 週からの変化量は、検証期第 1 週においてプラセボ群 0.66±1.17（平均値±標準偏差、以下同様）、AJG555 群 1.64±1.20、検証期第 2 週においてプラセボ群 1.05±1.33、AJG555 群 2.11±1.21 であった。

共分散分析の結果、検証期第 1 週及び第 2 週ともに AJG555 群の便硬度の変化量はプラセボ群に対して有意に大きかった（［検証期第 1 週］$p<0.0001$［検証期第 2 週］$p<0.0001$）。

表 2.7.6.2-16　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（平均値）（FAS）
（観察期間第 2 週、検証期第 1 週及び第 2 週の便硬度と変化量）

Time Point	Statistics	Placebo N=76	AJG555 N=80
Baseline *			
	n	65	69
	Mean	2.23	2.20
	SD	1.14	0.99
	Max	5.0	5.0
	Q3	3.00	3.00
	Median	2.00	2.00
	Q1	1.00	1.30
	Min	1.0	1.0
Treatment Week 1			
	n	69	79
	Mean	2.94	3.85
	SD	1.15	1.00
	Max	5.0	6.0
	Q3	4.00	4.60
	Median	3.00	3.90
	Q1	2.00	3.20
	Min	1.0	1.2
Change from Baseline (Week 1)			
	n	63	69
	Mean	0.66	1.64
	SD	1.17	1.20
	Max	3.3	4.7
	Q3	1.30	2.30
	Median	0.50	1.50
	Q1	0.00	0.90
	Min	-2.0	-0.8

* Baseline value is based on "Screening Period Week 2"
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-12

表 2.7.6.2-16　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（平均値）（FAS）
（観察期間第 2 週、検証期第 1 週及び第 2 週の便硬度と変化量）（続き）

Time Point	Statistics	Placebo N=76	AJG555 N=80
Baseline *			
	n	65	69
	Mean	2.23	2.20
	SD	1.14	0.99
	Max	5.0	5.0
	Q3	3.00	3.00
	Median	2.00	2.00
	Q1	1.00	1.30
	Min	1.0	1.0
Treatment Week 2			
	n	65	80
	Mean	3.34	4.34
	SD	1.28	0.96
	Max	6.6	6.0
	Q3	4.00	5.00
	Median	3.40	4.35
	Q1	2.50	4.00
	Min	1.0	1.5
Change from Baseline (Week 2)			
	n	60	69
	Mean	1.05	2.11
	SD	1.33	1.21
	Max	4.3	4.6
	Q3	2.00	3.00
	Median	1.00	2.10
	Q1	0.25	1.20
	Min	-3.5	-0.3

* Baseline value is based on "Screening Period Week 2"
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-12

表 2.7.6.2-17　検証期第 1 週及び第 2 週の Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（平均値）の変化量の解析（プラセボ群と AJG555 群との共分散分析）（FAS）

Least Squares Means and Differences	Estimate	SE	DF	t Value	Pr > |t|	95%CI
Treatment Week 1						
AJG555 VS Placebo						
Placebo	0.67	0.13	61	5.19	p<0.0001	0.41 - 0.92
AJG555	1.64	0.12	67	14.03	p<0.0001	1.40 - 1.87
AJG555 VS Placebo	0.97	0.17	126	5.60	p<0.0001	0.63 - 1.31
Treatment Week 2						
AJG555 VS Placebo						
Placebo	1.10	0.15	58	7.20	p<0.0001	0.79 - 1.40
AJG555	2.07	0.11	67	18.73	p<0.0001	1.85 - 2.29
AJG555 VS Placebo	0.98	0.19	110	5.19	p<0.0001	0.60 - 1.35

Note: Least squares (LS) mean changes, differences, associated statistics and p-value were obtained from an analysis of covariance with treatment group as a fixed factor, others value and baseline as covariate in the model.
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.2-13

⑪　治験薬投与包数

FAS の検証期における治験薬投与包数の要約統計量を表 2.7.6.2-18 に示した。

検証期第 1 週及び第 2 週並びに検証期第 1 週＋第 2 週の治験薬投与包数は、プラセボ群が 24.67±6.19 包（平均値±標準偏差、以下同様）、34.67±10.83 包、59.48±15.50 包、AJG555 群が 20.73±6.77 包、24.18±11.58 包、44.90±16.30 包であり、いずれの期間でも 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。

表 2.7.6.2-18　治験薬投与包数（FAS）

Time Point	Statistics	Placebo N=76	AJG555 N=80
Treatment Week 1			
	n	76	80
	Mean	24.67	20.73
	SD	6.19	6.77
	Max	34.0	34.0
	Q3	30.00	26.00
	Median	26.00	20.00
	Q1	22.00	14.00
	Min	8.0	6.0
Treatment Week 2			
	n	75	80
	Mean	34.67	24.18
	SD	10.83	11.58
	Max	42.0	42.0
	Q3	42.00	34.00
	Median	40.00	26.00
	Q1	30.00	14.00
	Min	0.0	0.0
Treatment Week 1+Week 2			
	n	75	80
	Mean	59.48	44.90
	SD	15.50	16.30
	Max	74.0	74.0
	Q3	72.00	58.00
	Median	66.00	44.00
	Q1	52.00	30.00
	Min	10.0	12.0

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

3)　副次評価項目の解析（継続期）

①　継続期各週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量

継続期 FAS における継続期各週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を表 2.7.6.2-19 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 2.7.6.2-19　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）

Time Point	Summary Statistics								
	n	Mean	SD	Max	Q3	Median	Q1	Min	95%CI
Change from Baseline									
washout week2	153	0.90	1.65	6.0	2.00	1.00	0.00	-4.0	0.64 - 1.17
Treatment Week 1	153	2.98	2.27	12.0	4.00	3.00	2.00	-3.0	2.62 - 3.34
Treatment Week 2	153	4.34	2.89	15.0	6.00	4.00	2.00	-1.0	3.88 - 4.80
Treatment Week 3	152	3.89	2.52	11.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.49 - 4.30
Treatment Week 4	150	3.93	2.87	19.0	6.00	4.00	2.00	-3.0	3.46 - 4.39
Treatment Week 5	148	4.00	2.85	14.0	6.00	4.00	2.00	-4.0	3.54 - 4.46
Treatment Week 6	148	4.30	2.99	15.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.82 - 4.79
Treatment Week 7	148	4.21	2.57	12.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.79 - 4.63
Treatment Week 8	148	4.10	2.68	12.0	6.00	4.00	2.00	-1.0	3.67 - 4.54
Treatment Week 9	147	4.31	2.93	14.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.84 - 4.79
Treatment Week 10	147	4.27	2.68	12.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.83 - 4.70
Treatment Week 11	147	4.48	3.07	19.0	6.00	5.00	2.00	-2.0	3.98 - 4.98
Treatment Week 12	147	4.52	2.52	11.0	6.00	5.00	3.00	-1.0	4.11 - 4.93
Treatment Week 13	146	4.23	2.96	12.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.74 - 4.71
Treatment Week 14	144	4.39	3.00	16.0	6.00	4.00	2.00	-1.0	3.90 - 4.88
Treatment Week 15	144	4.19	2.58	12.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.76 - 4.61
Treatment Week 16	144	4.45	2.77	15.0	6.00	4.00	3.00	-2.0	3.99 - 4.91
Treatment Week 17	143	4.27	2.83	15.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.80 - 4.73
Treatment Week 18	143	4.20	2.66	11.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.76 - 4.64
Treatment Week 19	143	4.33	2.89	15.0	6.00	4.00	3.00	-2.0	3.85 - 4.81
Treatment Week 20	141	4.29	2.94	15.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.80 - 4.78
Treatment Week 21	139	4.20	2.68	13.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.75 - 4.65
Treatment Week 22	139	4.13	2.73	16.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.67 - 4.59
Treatment Week 23	139	4.12	2.78	15.0	6.00	4.00	3.00	-2.0	3.66 - 4.59
Treatment Week 24	138	4.43	2.83	13.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.96 - 4.91
Treatment Week 25	137	4.27	2.74	13.0	5.00	4.00	2.00	-1.0	3.81 - 4.73
Treatment Week 26	136	4.31	2.66	12.0	6.00	4.00	3.00	-1.0	3.86 - 4.76
Treatment Week 27	136	4.47	2.86	15.0	6.00	5.00	3.00	-2.0	3.99 - 4.96
Treatment Week 28	135	4.34	2.64	13.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.89 - 4.79
Treatment Week 29	135	4.24	2.65	12.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.79 - 4.70
Treatment Week 30	135	4.30	2.73	13.0	6.00	4.00	2.00	-1.0	3.83 - 4.76
Treatment Week 31	135	4.65	2.83	13.0	6.00	5.00	3.00	-2.0	4.17 - 5.13
Treatment Week 32	134	4.52	2.87	15.0	6.00	4.50	3.00	-4.0	4.03 - 5.01
Treatment Week 33	133	4.26	2.73	13.0	6.00	5.00	3.00	-2.0	3.79 - 4.73
Treatment Week 34	133	4.52	3.07	25.0	6.00	5.00	3.00	-2.0	3.99 - 5.05
Treatment Week 35	133	4.82	2.80	17.0	6.00	5.00	3.00	-1.0	4.34 - 5.30
Treatment Week 36	132	4.48	3.51	33.0	6.00	4.00	3.00	-2.0	3.87 - 5.08
Treatment Week 37	132	4.29	2.78	13.0	6.00	4.00	2.50	-2.0	3.81 - 4.77
Treatment Week 38	132	4.32	3.06	19.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.79 - 4.84
Treatment Week 39	132	4.23	2.75	18.0	6.00	4.00	3.00	-2.0	3.76 - 4.71
Treatment Week 40	132	4.40	2.97	24.0	5.00	4.00	3.00	-1.0	3.89 - 4.91
Treatment Week 41	131	4.40	2.88	21.0	6.00	4.00	3.00	-1.0	3.91 - 4.90
Treatment Week 42	130	4.45	2.94	19.0	6.00	4.00	3.00	-1.0	3.94 - 4.96
Treatment Week 43	130	4.40	2.65	14.0	6.00	4.00	3.00	-2.0	3.94 - 4.86
Treatment Week 44	130	4.34	2.60	14.0	6.00	4.00	2.00	-1.0	3.89 - 4.79
Treatment Week 45	130	4.11	2.46	12.0	6.00	4.00	3.00	-1.0	3.68 - 4.53
Treatment Week 46	130	4.43	2.34	13.0	6.00	5.00	3.00	-1.0	4.02 - 4.84
Treatment Week 47	130	4.20	2.73	17.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.73 - 4.67
Treatment Week 48	130	4.35	2.66	16.0	5.00	4.00	3.00	-1.0	3.88 - 4.81
Treatment Week 49	128	4.31	2.53	12.0	6.00	4.00	3.00	-2.0	3.87 - 4.75
Treatment Week 50	128	4.24	2.64	13.0	6.00	4.00	3.00	-2.0	3.78 - 4.70
Treatment Week 51	128	4.30	2.31	12.0	6.00	4.00	3.00	-1.0	3.90 - 4.71
Treatment Week 52	81	4.18	2.44	13.0	5.00	4.00	3.00	-2.0	3.64 - 4.72

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

② 継続期各週の完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量

継続期 FAS における継続期各週の完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を表 2.7.6.2-20 に示した。

完全自発排便回数は、観察期間第 2 週 0.41±0.71 回（平均値±標準偏差、以下同様）、継続期第 1 週 1.82±2.15 回、第 2 週 2.55±2.63 回、第 4 週 2.57±2.61 回、第 12 週 2.99±2.83 回、第 24 週 2.98±2.90 回、第 36 週 3.06±3.80 回、第 48 週 2.99±2.99 回及び第 52 週 2.91±2.97 回であった。

完全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 1.42±1.89 回、第 2 週 2.14±2.49 回で第 2 週まで増加傾向を示し、第 2 週以降は 1.86～2.78 回で第 52 週まで安定した推移を示した。継続期の完全自発排便回数は、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 2.7.6.2-20　継続期各週の完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量（継続期 FAS）

Time Point	Summary Statistics								
	n	Mean	SD	Max	Q3	Median	Q1	Min	95%CI
Change from Baseline									
washout week2	153	0.26	1.04	4.0	0.00	0.00	0.00	-3.0	0.09 - 0.43
Treatment Week 1	153	1.42	1.89	7.0	3.00	1.00	0.00	-1.0	1.12 - 1.72
Treatment Week 2	153	2.14	2.49	9.0	3.00	1.00	0.00	-1.0	1.75 - 2.54
Treatment Week 3	152	1.86	2.16	8.0	3.00	1.00	0.00	-1.0	1.51 - 2.20
Treatment Week 4	150	2.16	2.46	13.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	1.76 - 2.56
Treatment Week 5	148	2.02	2.19	8.0	3.00	2.00	0.00	-3.0	1.66 - 2.38
Treatment Week 6	148	2.27	2.57	15.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	1.85 - 2.69
Treatment Week 7	148	2.53	2.55	13.0	5.00	2.00	0.00	-1.0	2.12 - 2.95
Treatment Week 8	148	2.20	2.46	11.0	4.00	2.00	0.00	-1.0	1.80 - 2.60
Treatment Week 9	147	2.43	2.41	8.0	4.00	2.00	0.00	-1.0	2.04 - 2.82
Treatment Week 10	147	2.41	2.67	11.0	5.00	2.00	0.00	-3.0	1.98 - 2.85
Treatment Week 11	147	2.64	2.90	13.0	5.00	2.00	0.00	-1.0	2.17 - 3.11
Treatment Week 12	147	2.59	2.68	12.0	4.00	2.00	0.00	-1.0	2.15 - 3.02
Treatment Week 13	146	2.59	2.96	11.0	5.00	2.00	0.00	-2.0	2.11 - 3.07
Treatment Week 14	144	2.44	2.76	13.0	4.00	2.00	0.00	-1.0	1.98 - 2.89
Treatment Week 15	144	2.42	2.69	11.0	5.00	2.00	0.00	-3.0	1.98 - 2.87
Treatment Week 16	144	2.51	2.91	15.0	5.00	2.00	0.00	-1.0	2.03 - 2.99
Treatment Week 17	143	2.55	2.90	14.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	2.07 - 3.03
Treatment Week 18	143	2.45	2.74	13.0	5.00	2.00	0.00	-3.0	2.00 - 2.91
Treatment Week 19	143	2.53	2.74	16.0	4.00	2.00	0.00	-1.0	2.08 - 2.98
Treatment Week 20	141	2.55	2.80	13.0	5.00	2.00	0.00	-3.0	2.08 - 3.01
Treatment Week 21	139	2.42	2.75	13.0	4.00	2.00	0.00	-1.0	1.96 - 2.88
Treatment Week 22	139	2.37	2.64	12.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	1.92 - 2.81
Treatment Week 23	139	2.48	2.93	13.0	4.00	1.00	0.00	-2.0	1.99 - 2.97
Treatment Week 24	138	2.56	2.78	14.0	4.00	2.50	0.00	-2.0	2.09 - 3.03
Treatment Week 25	137	2.39	2.67	13.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	1.94 - 2.84
Treatment Week 26	136	2.57	2.88	12.0	5.00	2.00	0.00	-3.0	2.09 - 3.06
Treatment Week 27	136	2.76	2.88	17.0	5.00	2.00	0.00	-2.0	2.28 - 3.25
Treatment Week 28	135	2.46	2.54	10.0	5.00	2.00	0.00	-2.0	2.03 - 2.89
Treatment Week 29	135	2.52	2.80	14.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	2.04 - 3.00
Treatment Week 30	135	2.50	2.89	14.0	5.00	2.00	0.00	-2.0	2.00 - 2.99
Treatment Week 31	135	2.78	2.86	13.0	5.00	2.00	0.00	-1.0	2.30 - 3.27
Treatment Week 32	134	2.65	2.80	12.0	4.00	2.00	0.00	-3.0	2.17 - 3.13
Treatment Week 33	133	2.44	2.70	15.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	1.98 - 2.91
Treatment Week 34	133	2.71	3.25	25.0	5.00	2.00	0.00	-2.0	2.15 - 3.26
Treatment Week 35	133	2.66	2.87	18.0	5.00	2.00	0.00	-1.0	2.17 - 3.15
Treatment Week 36	132	2.63	3.70	34.0	4.00	2.00	0.00	-1.0	1.99 - 3.27
Treatment Week 37	132	2.49	2.67	14.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	2.03 - 2.95
Treatment Week 38	132	2.61	3.29	20.0	5.00	2.00	0.00	-3.0	2.04 - 3.17
Treatment Week 39	132	2.63	2.97	19.0	5.00	2.00	0.00	-2.0	2.12 - 3.14
Treatment Week 40	132	2.64	3.40	25.0	4.00	2.00	0.00	-1.0	2.06 - 3.23
Treatment Week 41	131	2.60	3.26	22.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	2.04 - 3.17
Treatment Week 42	130	2.65	3.16	20.0	5.00	2.00	0.00	-2.0	2.10 - 3.19
Treatment Week 43	130	2.58	2.94	15.0	5.00	2.00	0.00	-3.0	2.07 - 3.09
Treatment Week 44	130	2.70	2.88	15.0	5.00	2.00	0.00	-1.0	2.20 - 3.20
Treatment Week 45	130	2.52	2.83	13.0	5.00	2.00	0.00	-2.0	2.02 - 3.01
Treatment Week 46	130	2.70	2.69	10.0	4.00	3.00	0.00	-2.0	2.23 - 3.17
Treatment Week 47	130	2.58	2.77	11.0	5.00	2.00	0.00	-2.0	2.10 - 3.06
Treatment Week 48	130	2.58	2.86	17.0	4.00	2.00	0.00	-1.0	2.08 - 3.07
Treatment Week 49	128	2.55	2.74	10.0	4.00	2.00	0.00	-2.0	2.08 - 3.03
Treatment Week 50	128	2.58	2.91	15.0	5.00	2.00	0.00	-2.0	2.07 - 3.09
Treatment Week 51	128	2.54	2.82	9.0	5.00	2.00	0.00	-3.0	2.04 - 3.03
Treatment Week 52	81	2.58	2.91	12.0	5.00	2.00	0.00	-1.0	1.93 - 3.22

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

③　継続期各週の総排便回数の観察期間第 2 週からの変化量

継続期 FAS における継続期各週の総排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を表 2.7.6.2-21 に示した。

総排便回数は、観察期間第 2 週 1.77±0.78 回（平均値±標準偏差、以下同様）、継続期第 1 週 4.58±2.31 回、第 2 週 5.90±2.83 回、第 4 週 5.48±2.74 回、第 12 週 6.05±2.48 回、第 24 週 6.00±2.81 回、第 36 週 6.06±3.45 回、第 48 週 5.92±2.60 回及び第 52 週 5.83±2.46 回であった。

総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 2.80±2.22 回、第 2 週 4.13±2.79 回で第 2 週まで増加傾向を示し、第 2 週以降は 3.66～4.60 回で第 52 週まで安定した推移を示した。継続期の総排便回数は、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 2.7.6.2-21　継続期各週の総排便回数の観察期間第 2 週からの変化量（継続期 FAS）

Time Point	Summary Statistics								
	n	Mean	SD	Max	Q3	Median	Q1	Min	95%CI
Change from Baseline									
washout week2	153	0.90	1.55	6.0	2.00	1.00	0.00	-2.0	0.65 - 1.14
Treatment Week 1	153	2.80	2.22	12.0	4.00	2.00	1.00	-2.0	2.45 - 3.16
Treatment Week 2	153	4.13	2.79	15.0	6.00	4.00	2.00	-1.0	3.68 - 4.58
Treatment Week 3	152	3.66	2.41	11.0	5.00	4.00	2.00	-1.0	3.28 - 4.05
Treatment Week 4	150	3.71	2.76	18.0	5.00	4.00	2.00	-2.0	3.27 - 4.16
Treatment Week 5	148	3.81	2.68	14.0	5.00	4.00	2.00	-1.0	3.38 - 4.25
Treatment Week 6	148	4.11	2.81	14.0	6.00	4.00	2.00	-1.0	3.65 - 4.56
Treatment Week 7	148	4.00	2.44	12.0	5.00	4.00	2.00	-2.0	3.60 - 4.40
Treatment Week 8	148	3.89	2.61	12.0	5.00	4.00	2.00	-1.0	3.47 - 4.32
Treatment Week 9	147	4.07	2.80	14.0	5.00	4.00	2.00	-2.0	3.62 - 4.53
Treatment Week 10	147	4.04	2.59	12.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.62 - 4.46
Treatment Week 11	147	4.24	2.92	18.0	5.00	4.00	2.00	-2.0	3.77 - 4.72
Treatment Week 12	147	4.28	2.37	11.0	5.00	4.00	3.00	-1.0	3.89 - 4.67
Treatment Week 13	146	4.03	2.79	11.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.58 - 4.49
Treatment Week 14	144	4.14	2.92	15.0	6.00	4.00	2.00	-1.0	3.66 - 4.62
Treatment Week 15	144	3.99	2.44	12.0	5.00	4.00	2.00	-2.0	3.58 - 4.39
Treatment Week 16	144	4.23	2.61	15.0	6.00	4.00	3.00	-2.0	3.80 - 4.66
Treatment Week 17	143	4.03	2.67	15.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.59 - 4.48
Treatment Week 18	143	3.97	2.49	10.0	5.00	4.00	2.00	-2.0	3.56 - 4.38
Treatment Week 19	143	4.09	2.72	13.0	5.00	4.00	2.00	-2.0	3.64 - 4.54
Treatment Week 20	141	4.06	2.81	15.0	5.00	4.00	2.00	-2.0	3.59 - 4.53
Treatment Week 21	139	3.96	2.57	13.0	5.00	4.00	2.00	-2.0	3.53 - 4.39
Treatment Week 22	139	3.89	2.59	16.0	5.00	4.00	2.00	-1.0	3.46 - 4.33
Treatment Week 23	139	3.90	2.67	15.0	5.00	4.00	2.00	-1.0	3.45 - 4.35
Treatment Week 24	138	4.20	2.75	13.0	6.00	4.00	2.00	-1.0	3.73 - 4.66
Treatment Week 25	137	4.03	2.62	13.0	5.00	4.00	2.00	0.0	3.59 - 4.47
Treatment Week 26	136	4.07	2.52	12.0	5.00	4.00	2.00	-1.0	3.64 - 4.49
Treatment Week 27	136	4.24	2.71	13.0	5.00	4.00	2.00	-2.0	3.78 - 4.70
Treatment Week 28	135	4.15	2.57	13.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.71 - 4.59
Treatment Week 29	135	4.01	2.56	11.0	6.00	4.00	2.00	-2.0	3.58 - 4.45
Treatment Week 30	135	4.04	2.64	12.0	5.00	4.00	2.00	-1.0	3.60 - 4.49
Treatment Week 31	135	4.42	2.68	13.0	6.00	4.00	2.70	-1.0	3.96 - 4.88
Treatment Week 32	134	4.31	2.72	15.0	5.00	4.00	2.00	-1.0	3.85 - 4.78
Treatment Week 33	133	4.03	2.59	11.0	5.00	4.00	2.00	-2.0	3.59 - 4.47
Treatment Week 34	133	4.30	3.01	25.0	6.00	5.00	3.00	-1.0	3.79 - 4.82
Treatment Week 35	133	4.60	2.71	17.0	6.00	4.00	3.00	-1.0	4.14 - 5.07
Treatment Week 36	132	4.25	3.42	33.0	5.00	4.00	3.00	-1.0	3.66 - 4.84
Treatment Week 37	132	4.07	2.68	13.0	5.00	4.00	2.00	-2.0	3.61 - 4.53
Treatment Week 38	132	4.09	2.97	19.0	6.00	4.00	2.00	-1.0	3.58 - 4.60
Treatment Week 39	132	4.02	2.66	18.0	5.00	4.00	3.00	-2.0	3.56 - 4.47
Treatment Week 40	132	4.18	2.89	24.0	5.00	4.00	2.00	-1.0	3.68 - 4.68
Treatment Week 41	131	4.18	2.80	21.0	5.00	4.00	3.00	-1.0	3.70 - 4.67
Treatment Week 42	130	4.22	2.85	19.0	6.00	4.00	2.00	-1.0	3.72 - 4.71
Treatment Week 43	130	4.19	2.52	14.0	5.00	4.00	3.00	-2.0	3.75 - 4.63
Treatment Week 44	130	4.10	2.53	14.0	6.00	4.00	2.00	-1.0	3.66 - 4.54
Treatment Week 45	130	3.91	2.38	12.0	5.00	4.00	2.00	-1.0	3.49 - 4.32
Treatment Week 46	130	4.20	2.21	13.0	5.00	4.00	3.00	-1.0	3.82 - 4.58
Treatment Week 47	130	3.96	2.68	17.0	5.00	4.00	2.00	-2.0	3.50 - 4.43
Treatment Week 48	130	4.12	2.54	16.0	5.00	4.00	3.00	-1.0	3.67 - 4.56
Treatment Week 49	128	4.07	2.44	12.0	5.00	4.00	3.00	-2.0	3.64 - 4.50
Treatment Week 50	128	4.00	2.53	13.0	5.00	4.00	2.00	-2.0	3.56 - 4.44
Treatment Week 51	128	4.07	2.26	12.0	5.00	4.00	3.00	-1.0	3.67 - 4.46
Treatment Week 52	81	4.00	2.40	13.0	5.00	4.00	3.00	-2.0	3.46 - 4.53

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

④　継続期各週の自発排便回数におけるレスポンダーの割合

継続期 FAS における継続期各週の自発排便回数のレスポンダーの割合を表 2.7.6.2-22 に示した。

自発排便回数のレスポンダーの割合は、継続期第 1 週 78.4%（95%信頼区間：71.26～84.21%）であり、第 1 週以降は 78.4～94.0%で第 52 週まで安定した推移を示した。

表 2.7.6.2-22　継続期各週の自発排便回数のレスポンダーの割合（継続期 FAS）

n (%)

Time Point	n	Responder	95%CI
Treatment Week 1	153	120 (78.4)	71.26 - 84.21
Treatment Week 2	153	136 (88.9)	82.93 - 92.95
Treatment Week 3	152	127 (83.6)	76.85 - 88.60
Treatment Week 4	150	122 (81.3)	74.34 - 86.76
Treatment Week 5	148	125 (84.5)	77.76 - 89.42
Treatment Week 6	148	126 (85.1)	78.52 - 89.97
Treatment Week 7	148	126 (85.1)	78.52 - 89.97
Treatment Week 8	148	129 (87.2)	80.82 - 91.63
Treatment Week 9	147	126 (85.7)	79.15 - 90.46
Treatment Week 10	147	127 (86.4)	79.92 - 91.02
Treatment Week 11	147	127 (86.4)	79.92 - 91.02
Treatment Week 12	147	134 (91.2)	85.46 - 94.76
Treatment Week 13	146	116 (79.5)	72.18 - 85.21
Treatment Week 14	144	127 (88.2)	81.91 - 92.50
Treatment Week 15	144	126 (87.5)	81.11 - 91.94
Treatment Week 16	144	126 (87.5)	81.11 - 91.94
Treatment Week 17	143	120 (83.9)	77.02 - 89.04
Treatment Week 18	143	122 (85.3)	78.59 - 90.19
Treatment Week 19	143	129 (90.2)	84.24 - 94.08
Treatment Week 20	141	120 (85.1)	78.30 - 90.05
Treatment Week 21	139	122 (87.8)	81.29 - 92.22
Treatment Week 22	139	127 (91.4)	85.52 - 94.99
Treatment Week 23	139	119 (85.6)	78.82 - 90.49
Treatment Week 24	138	122 (88.4)	82.00 - 92.74
Treatment Week 25	137	122 (89.1)	82.72 - 93.25
Treatment Week 26	136	119 (87.5)	80.89 - 92.05
Treatment Week 27	136	119 (87.5)	80.89 - 92.05
Treatment Week 28	135	118 (87.4)	80.76 - 91.99
Treatment Week 29	135	118 (87.4)	80.76 - 91.99
Treatment Week 30	135	119 (88.1)	81.61 - 92.57
Treatment Week 31	135	123 (91.1)	85.11 - 94.84
Treatment Week 32	134	120 (89.6)	83.23 - 93.67
Treatment Week 33	133	116 (87.2)	80.48 - 91.86
Treatment Week 34	133	120 (90.2)	83.99 - 94.20
Treatment Week 35	133	125 (94.0)	88.58 - 96.92
Treatment Week 36	132	122 (92.4)	86.62 - 95.83
Treatment Week 37	132	116 (87.9)	81.22 - 92.40
Treatment Week 38	132	118 (89.4)	82.98 - 93.58
Treatment Week 39	132	117 (88.6)	82.10 - 92.99
Treatment Week 40	132	121 (91.7)	85.69 - 95.28
Treatment Week 41	131	120 (91.6)	85.59 - 95.25
Treatment Week 42	130	117 (90.0)	83.64 - 94.06
Treatment Week 43	130	116 (89.2)	82.73 - 93.48
Treatment Week 44	130	119 (91.5)	85.48 - 95.21
Treatment Week 45	130	112 (86.2)	79.17 - 91.06
Treatment Week 46	130	121 (93.1)	87.37 - 96.32
Treatment Week 47	130	111 (85.4)	78.30 - 90.44
Treatment Week 48	130	118 (90.8)	84.56 - 94.64
Treatment Week 49	128	117 (91.4)	85.27 - 95.13
Treatment Week 50	128	116 (90.6)	84.33 - 94.56
Treatment Week 51	128	119 (93.0)	87.18 - 96.26
Treatment Week 52	81	72 (88.9)	80.21 - 94.04

Note: A responder was defined as a patient with weekly SBM frequency improved by ≥ 1 from Screening Period Week 2 and SBM frequency of ≥ 3.
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.3-4

⑤　継続期各週の完全自発排便回数におけるレスポンダーの割合

継続期 FAS における、継続期各週の完全自発排便回数のレスポンダーの割合を表 2.7.6.2-23 に示した。

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32.0%（95%信頼区間：25.15～39.78%）であり、第1週以降、32.0～54.6%で第52週まで安定した推移を示した。

表 2.7.6.2-23　継続期各週の完全自発排便回数のレスポンダーの割合（継続期 FAS）

n (%)

Time Point	n	Responder	95%CI
Treatment Week 1	153	49 (32.0)	25.15 - 39.78
Treatment Week 2	153	71 (46.4)	38.69 - 54.30
Treatment Week 3	152	61 (40.1)	32.68 - 48.07
Treatment Week 4	150	69 (46.0)	38.22 - 53.98
Treatment Week 5	148	70 (47.3)	39.42 - 55.31
Treatment Week 6	148	66 (44.6)	36.82 - 52.64
Treatment Week 7	148	76 (51.4)	43.37 - 59.27
Treatment Week 8	148	66 (44.6)	36.82 - 52.64
Treatment Week 9	147	73 (49.7)	41.69 - 57.65
Treatment Week 10	147	70 (47.6)	39.71 - 55.65
Treatment Week 11	147	75 (51.0)	43.02 - 58.97
Treatment Week 12	147	72 (49.0)	41.03 - 56.98
Treatment Week 13	146	71 (48.6)	40.66 - 56.67
Treatment Week 14	144	69 (47.9)	39.92 - 56.02
Treatment Week 15	144	71 (49.3)	41.26 - 57.38
Treatment Week 16	144	69 (47.9)	39.92 - 56.02
Treatment Week 17	143	70 (49.0)	40.89 - 57.06
Treatment Week 18	143	69 (48.3)	40.22 - 56.38
Treatment Week 19	143	71 (49.7)	41.57 - 57.75
Treatment Week 20	141	68 (48.2)	40.14 - 56.41
Treatment Week 21	139	60 (43.2)	35.22 - 51.47
Treatment Week 22	139	67 (48.2)	40.06 - 56.44
Treatment Week 23	139	64 (46.0)	37.98 - 54.32
Treatment Week 24	138	71 (51.4)	43.18 - 59.64
Treatment Week 25	137	63 (46.0)	37.86 - 54.33
Treatment Week 26	136	65 (47.8)	39.58 - 56.13
Treatment Week 27	136	70 (51.5)	43.15 - 59.71
Treatment Week 28	135	65 (48.1)	39.89 - 56.51
Treatment Week 29	135	67 (49.6)	41.32 - 57.96
Treatment Week 30	135	62 (45.9)	37.75 - 54.33
Treatment Week 31	135	72 (53.3)	44.94 - 61.54
Treatment Week 32	134	70 (52.2)	43.84 - 60.52
Treatment Week 33	133	64 (48.1)	39.80 - 56.54
Treatment Week 34	133	66 (49.6)	41.26 - 58.01
Treatment Week 35	133	67 (50.4)	41.99 - 58.74
Treatment Week 36	132	67 (50.8)	42.33 - 59.14
Treatment Week 37	132	66 (50.0)	41.59 - 58.41
Treatment Week 38	132	61 (46.2)	37.93 - 54.70
Treatment Week 39	132	67 (50.8)	42.33 - 59.14
Treatment Week 40	132	65 (49.2)	40.86 - 57.67
Treatment Week 41	131	65 (49.6)	41.19 - 58.07
Treatment Week 42	130	64 (49.2)	40.78 - 57.72
Treatment Week 43	130	63 (48.5)	40.04 - 56.97
Treatment Week 44	130	68 (52.3)	43.78 - 60.70
Treatment Week 45	130	60 (46.2)	37.82 - 54.71
Treatment Week 46	130	71 (54.6)	46.05 - 62.92
Treatment Week 47	130	65 (50.0)	41.53 - 58.47
Treatment Week 48	130	64 (49.2)	40.78 - 57.72
Treatment Week 49	128	66 (51.6)	42.99 - 60.05
Treatment Week 50	128	63 (49.2)	40.71 - 57.78
Treatment Week 51	128	59 (46.1)	37.70 - 54.72
Treatment Week 52	81	35 (43.2)	32.97 - 54.06

Note: A responder was defined as a patient with weekly CSBM frequency improved by ≥ 1 from Screening Period Week 2 and CSBM frequency of ≥ 3.
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.3-5

⑥　継続期の救済薬の使用状況

継続期 FAS における継続期各週の救済薬の使用状況を表 2.7.6.2-24 に示した。

救済薬を使用した被験者の割合は、継続期第 1 週 6.5%、第 2 週 2.6%、第 4 週 3.3%、第 12 週 0.7%、第 24 週 0.7%、第 36 週 0.8%、第 48 週 0.8%及び第 52 週 0.8%であり、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 週より救済薬を使用した被験者の割合は減少し、第 2 週以降、第 52 週まで安定した推移を示した。

表 2.7.6.2-24　継続期の救済薬の使用状況（継続期 FAS）

n (%)

Time Point	n	Use of Rescue Medication
Treatment Week 1	153	10 (6.5)
Treatment Week 2	153	4 (2.6)
Treatment Week 3	153	2 (1.3)
Treatment Week 4	152	5 (3.3)
Treatment Week 5	149	8 (5.4)
Treatment Week 6	148	6 (4.1)
Treatment Week 7	148	3 (2.0)
Treatment Week 8	148	3 (2.0)
Treatment Week 9	148	1 (0.7)
Treatment Week 10	147	3 (2.0)
Treatment Week 11	147	2 (1.4)
Treatment Week 12	147	1 (0.7)
Treatment Week 13	147	4 (2.7)
Treatment Week 14	145	0 (0.0)
Treatment Week 15	144	4 (2.8)
Treatment Week 16	144	2 (1.4)
Treatment Week 17	144	3 (2.1)
Treatment Week 18	143	3 (2.1)
Treatment Week 19	143	1 (0.7)
Treatment Week 20	142	2 (1.4)
Treatment Week 21	140	1 (0.7)
Treatment Week 22	139	1 (0.7)
Treatment Week 23	139	2 (1.4)
Treatment Week 24	139	1 (0.7)
Treatment Week 25	138	1 (0.7)
Treatment Week 26	137	1 (0.7)
Treatment Week 27	136	2 (1.5)
Treatment Week 28	136	2 (1.5)
Treatment Week 29	135	3 (2.2)
Treatment Week 30	135	0 (0.0)
Treatment Week 31	135	3 (2.2)
Treatment Week 32	134	2 (1.5)
Treatment Week 33	133	0 (0.0)
Treatment Week 34	133	2 (1.5)
Treatment Week 35	133	1 (0.8)
Treatment Week 36	133	1 (0.8)
Treatment Week 37	132	3 (2.3)
Treatment Week 38	132	3 (2.3)
Treatment Week 39	132	3 (2.3)
Treatment Week 40	132	2 (1.5)
Treatment Week 41	132	1 (0.8)
Treatment Week 42	130	0 (0.0)
Treatment Week 43	130	4 (3.1)
Treatment Week 44	130	0 (0.0)
Treatment Week 45	130	5 (3.8)
Treatment Week 46	130	1 (0.8)
Treatment Week 47	130	0 (0.0)
Treatment Week 48	130	1 (0.8)
Treatment Week 49	130	1 (0.8)
Treatment Week 50	128	0 (0.0)
Treatment Week 51	128	1 (0.8)
Treatment Week 52	118	1 (0.8)

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

⑦　継続期の Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度

継続期 FAS において各期間で排便の認められた被験者を対象に、7 カテゴリにて評価される Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の 1 週間当たりの中央値を評価スケール値とした、観察期間第 2 週及び継続期各週の要約統計量を表 2.7.6.2-25 に、スコア分類別の割合を表 2.7.6.2-26 に、Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値を［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類した場合の割合を図 2.7.6.2-7 に示した。

1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値は、観察期間第 2 週 2.14±1.06（平均値±標準偏差、以下同様）、継続期第 1 週 3.93±1.25 であり、第 1 週以降は 3.91～4.36 で第 52 週まで安定した便硬度の改善が認められた。

1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値のスコア分類別の割合は、スコア 1、2、3、4、5、6、7 の順で、観察期間第 2 週では、34.1%、31.1%、25.0%、6.8%、3.0%、0.0%、0.0%、継続期第 1 週 4.7%、10.1%、14.9%、35.8%、26.4%、8.1%、0.0%、第 4 週 2.0%、4.7%、17.3%、40.7%、27.3%、7.3%、0.7%、第 12 週 1.4%、4.8%、12.9%、46.3%、30.6%、4.1%、0.0%、第 24 週 2.9%、5.8%、16.8%、47.4%、22.6%、4.4%、0.0%、第 36 週 0.8%、3.1%、13.7%、55.0%、26.0%、1.5%、0.0%、第 48 週 0.8%、3.8%、16.2%、50.0%、25.4%、3.8%、0.0%及び第 52 週 0.0%、3.7%、18.5%、46.9%、24.7%、6.2%、0.0%であり、継続期第 1 週より便硬度の改善がみられた。継続期第 24 週及び第 52 週において観察期間第 2 週と比較して有意差が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定：$p<0.0001$）。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。

1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値を［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。

表 2.7.6.2-25　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）（継続期 FAS）
（観察期間第 2 週、継続期各週の便硬度）

Time Point	Summary Statistics							
	n	Mean	SD	Max	Q3	Median	Q1	Min
Bristol Stool Form Scale								
Baseline *	132	2.14	1.06	5.0	3.00	2.00	1.00	1.0
Treatment Week 1	148	3.93	1.25	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 2	152	4.36	1.06	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 3	152	4.14	1.09	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 4	150	4.11	1.08	7.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 5	145	4.25	0.95	6.0	5.00	4.00	4.00	2.0
Treatment Week 6	146	4.14	0.97	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 7	148	4.26	0.94	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 8	146	4.29	0.92	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 9	147	4.12	0.98	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 10	145	4.17	1.08	7.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 11	146	4.11	1.01	7.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 12	147	4.12	0.95	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 13	145	4.12	0.98	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 14	142	4.16	0.90	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 15	142	4.19	0.87	6.0	5.00	4.00	4.00	2.0
Treatment Week 16	143	4.12	0.83	6.0	5.00	4.00	4.00	2.0
Treatment Week 17	143	4.14	0.95	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 18	143	4.04	0.94	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 19	142	3.97	1.02	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 20	138	3.95	0.91	6.0	4.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 21	136	4.04	0.88	6.0	4.50	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 22	138	3.99	0.94	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 23	138	4.00	0.97	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 24	137	3.94	1.03	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 25	137	4.06	0.94	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 26	135	4.06	0.79	6.0	5.00	4.00	4.00	2.0
Treatment Week 27	135	4.13	0.89	6.0	5.00	4.00	4.00	2.0
Treatment Week 28	134	3.97	0.88	6.0	4.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 29	133	3.97	0.95	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 30	134	3.99	0.94	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 31	135	4.05	0.85	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 32	132	4.10	0.87	6.0	5.00	4.00	4.00	2.0
Treatment Week 33	133	4.06	0.84	6.0	5.00	4.00	4.00	2.0
Treatment Week 34	132	4.00	0.85	6.0	4.00	4.00	4.00	2.0
Treatment Week 35	133	3.98	0.89	6.0	4.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 36	131	4.07	0.81	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 37	130	4.06	0.79	6.0	5.00	4.00	4.00	2.0
Treatment Week 38	131	3.98	0.96	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 39	131	3.91	0.90	6.0	4.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 40	132	3.98	0.95	6.0	5.00	4.00	3.50	2.0
Treatment Week 41	131	4.01	0.92	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 42	130	4.13	0.98	7.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 43	130	4.00	0.91	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 44	129	4.06	0.89	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 45	130	3.97	0.85	6.0	4.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 46	130	4.02	0.82	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 47	130	4.04	0.87	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 48	130	4.07	0.89	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 49	127	4.06	0.92	6.0	5.00	4.00	4.00	1.0
Treatment Week 50	127	4.08	0.94	6.0	5.00	4.00	3.00	1.0
Treatment Week 51	127	4.07	0.84	6.0	5.00	4.00	4.00	2.0
Treatment Week 52	81	4.11	0.91	6.0	5.00	4.00	4.00	2.0

* Baseline value is based on “Screening Period Week 2”

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

表 2.7.6.2-26　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）（観察期間第 2 週、継続期各週の便硬度）

n (%)

Time Point	n	Score							Wilcoxon
		1	2	3	4	5	6	7	signed-rank test
Bristol Stool Form Scale									
Baseline *	132	45 (34.1)	41 (31.1)	33 (25.0)	9 (6.8)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Treatment Week 1	148	7 (4.7)	15 (10.1)	22 (14.9)	53 (35.8)	39 (26.4)	12 (8.1)	0 (0.0)	-
Treatment Week 2	152	4 (2.6)	5 (3.3)	12 (7.9)	60 (39.5)	54 (35.5)	17 (11.2)	0 (0.0)	-
Treatment Week 3	152	3 (2.0)	12 (7.9)	16 (10.5)	61 (40.1)	50 (32.9)	10 (6.6)	0 (0.0)	-
Treatment Week 4	150	3 (2.0)	7 (4.7)	26 (17.3)	61 (40.7)	41 (27.3)	11 (7.3)	1 (0.7)	-
Treatment Week 5	145	0 (0.0)	6 (4.1)	21 (14.5)	62 (42.8)	43 (29.7)	13 (9.0)	0 (0.0)	-
Treatment Week 6	146	2 (1.4)	7 (4.8)	18 (12.3)	69 (47.3)	42 (28.8)	8 (5.5)	0 (0.0)	-
Treatment Week 7	148	2 (1.4)	2 (1.4)	19 (12.8)	70 (47.3)	42 (28.4)	13 (8.8)	0 (0.0)	-
Treatment Week 8	146	2 (1.4)	2 (1.4)	17 (11.6)	68 (46.6)	45 (30.8)	12 (8.2)	0 (0.0)	-
Treatment Week 9	147	4 (2.7)	4 (2.7)	20 (13.6)	68 (46.3)	45 (30.6)	6 (4.1)	0 (0.0)	-
Treatment Week 10	145	5 (3.4)	4 (2.8)	20 (13.8)	60 (41.4)	46 (31.7)	9 (6.2)	1 (0.7)	-
Treatment Week 11	146	3 (2.1)	8 (5.5)	17 (11.6)	67 (45.9)	45 (30.8)	5 (3.4)	1 (0.7)	-
Treatment Week 12	147	2 (1.4)	7 (4.8)	19 (12.9)	68 (46.3)	45 (30.6)	6 (4.1)	0 (0.0)	-
Treatment Week 13	145	3 (2.1)	4 (2.8)	21 (14.5)	72 (49.7)	35 (24.1)	10 (6.9)	0 (0.0)	-
Treatment Week 14	142	1 (0.7)	3 (2.1)	24 (16.9)	66 (46.5)	40 (28.2)	8 (5.6)	0 (0.0)	-
Treatment Week 15	142	0 (0.0)	4 (2.8)	21 (14.8)	71 (50.0)	36 (25.4)	10 (7.0)	0 (0.0)	-
Treatment Week 16	143	0 (0.0)	5 (3.5)	23 (16.1)	69 (48.3)	42 (29.4)	4 (2.8)	0 (0.0)	-
Treatment Week 17	143	2 (1.4)	7 (4.9)	17 (11.9)	66 (46.2)	45 (31.5)	6 (4.2)	0 (0.0)	-
Treatment Week 18	143	2 (1.4)	8 (5.6)	19 (13.3)	72 (50.3)	37 (25.9)	5 (3.5)	0 (0.0)	-
Treatment Week 19	142	5 (3.5)	7 (4.9)	20 (14.1)	69 (48.6)	37 (26.1)	4 (2.8)	0 (0.0)	-
Treatment Week 20	138	2 (1.4)	9 (6.5)	19 (13.8)	75 (54.3)	30 (21.7)	3 (2.2)	0 (0.0)	-
Treatment Week 21	136	1 (0.7)	5 (3.7)	22 (16.2)	74 (54.4)	27 (19.9)	7 (5.1)	0 (0.0)	-
Treatment Week 22	138	3 (2.2)	7 (5.1)	19 (13.8)	73 (52.9)	32 (23.2)	4 (2.9)	0 (0.0)	-
Treatment Week 23	138	4 (2.9)	4 (2.9)	22 (15.9)	72 (52.2)	30 (21.7)	6 (4.3)	0 (0.0)	-
Treatment Week 24	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
Treatment Week 25	137	2 (1.5)	5 (3.6)	23 (16.8)	66 (48.2)	35 (25.5)	6 (4.4)	0 (0.0)	-
Treatment Week 26	135	0 (0.0)	6 (4.4)	18 (13.3)	75 (55.6)	34 (25.2)	2 (1.5)	0 (0.0)	-

* Baseline value is based on “Screening Period Week 2”

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

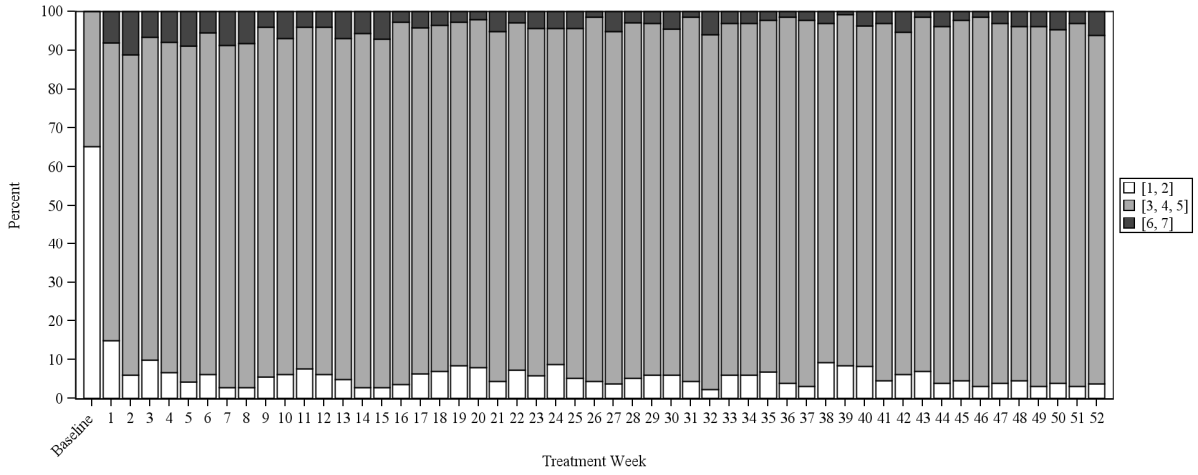
表 2.7.6.2-26　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）のスコア分類別の割合（継続期 FAS）（観察期間第 2 週、継続期各週の便硬度）（続き）

n (%)

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

* Baseline value is based on “Screening Period Week 2”

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 2.7.6.2-7　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値を［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類した場合の割合（継続期 FAS）

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

また、継続期 FAS 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の平均値を評価スケール値とした、観察期間第 2 週及び継続期各週の要約統計量を表 2.7.6.2-27 に示した。

1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の平均値は、観察期間第 2 週 2.23±1.06（平均値±標準偏差、以下同様）、継続期第 1 週 3.93±1.07、第 4 週 4.23±0.98、第 12 週 4.24±0.82、第 24 週 4.00±0.93、第 36 週 4.11±0.74 回、第 48 週 4.11±0.81 回及び第 52 週 4.15±0.81 回であり、第 24 週及び第 52 週において有意な便硬度の増加がみられた（1 標本 t-検定：$p < 0.0001$）。

表 2.7.6.2-27　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（平均値）（継続期 FAS）
（観察期間第 2 週、継続期各週の便硬度）

Time Point	Summary Statistics								One-Sample t-Test
	n	Mean	SD	Max	Q3	Median	Q1	Min	Pr > |t|
Bristol Stool Form Scale									
Baseline *	132	2.23	1.06	5.0	3.00	2.00	1.00	1.0	-
Treatment Week 1	148	3.93	1.07	6.0	4.70	4.00	3.30	1.0	-
Treatment Week 2	152	4.40	0.94	6.0	5.00	4.50	4.00	1.0	-
Treatment Week 3	152	4.20	1.00	6.3	5.00	4.40	3.65	1.0	-
Treatment Week 4	150	4.23	0.98	6.5	4.90	4.20	3.80	1.0	-
Treatment Week 5	145	4.29	0.89	6.3	5.00	4.30	3.80	1.7	-
Treatment Week 6	146	4.21	0.87	6.2	4.80	4.30	3.80	1.5	-
Treatment Week 7	148	4.31	0.82	6.2	4.85	4.30	4.00	1.0	-
Treatment Week 8	146	4.29	0.76	6.0	4.90	4.30	3.90	2.0	-
Treatment Week 9	147	4.18	0.83	6.0	4.80	4.20	3.70	1.5	-
Treatment Week 10	145	4.20	0.97	6.7	4.90	4.20	3.80	1.0	-
Treatment Week 11	146	4.19	0.91	6.3	4.90	4.25	3.90	1.0	-
Treatment Week 12	147	4.24	0.82	6.3	4.80	4.30	4.00	1.7	-
Treatment Week 13	145	4.18	0.89	6.0	4.80	4.20	3.90	1.0	-
Treatment Week 14	142	4.19	0.85	6.2	4.80	4.10	3.80	1.0	-
Treatment Week 15	142	4.19	0.78	6.0	4.80	4.15	3.80	1.8	-
Treatment Week 16	143	4.15	0.75	5.8	4.70	4.20	3.80	2.0	-
Treatment Week 17	143	4.19	0.86	6.0	4.80	4.30	4.00	1.3	-
Treatment Week 18	143	4.07	0.90	6.0	4.70	4.10	3.80	1.0	-
Treatment Week 19	142	4.06	0.94	6.0	4.70	4.05	3.80	1.0	-
Treatment Week 20	138	4.03	0.83	6.0	4.50	4.00	3.80	1.0	-
Treatment Week 21	136	4.12	0.78	5.8	4.60	4.00	3.80	1.5	-
Treatment Week 22	138	4.03	0.84	5.8	4.60	4.00	3.80	1.7	-
Treatment Week 23	138	4.08	0.88	6.0	4.60	4.05	3.70	1.2	-
Treatment Week 24	137	4.00	0.93	6.0	4.70	4.00	3.70	1.0	p<0.0001
Treatment Week 25	137	4.08	0.87	6.0	4.60	4.00	3.70	1.0	-
Treatment Week 26	135	4.07	0.72	6.0	4.50	4.00	3.70	2.0	-
Treatment Week 27	135	4.16	0.84	6.3	4.80	4.00	3.70	1.7	-
Treatment Week 28	134	4.04	0.80	6.0	4.50	4.00	3.70	1.5	-
Treatment Week 29	133	4.03	0.90	6.0	4.70	4.00	3.60	1.0	-
Treatment Week 30	134	4.03	0.85	6.0	4.70	4.00	3.50	1.7	-
Treatment Week 31	135	4.08	0.80	6.0	4.70	4.00	3.70	1.0	-
Treatment Week 32	132	4.15	0.77	6.0	4.70	4.00	3.65	1.8	-
Treatment Week 33	133	4.12	0.78	6.2	4.70	4.00	3.80	2.0	-
Treatment Week 34	132	4.04	0.79	6.0	4.55	4.00	3.70	1.7	-
Treatment Week 35	133	4.04	0.78	6.0	4.60	4.00	3.80	1.0	-
Treatment Week 36	131	4.11	0.74	5.8	4.70	4.00	3.80	2.0	-
Treatment Week 37	130	4.10	0.75	6.0	4.60	4.00	3.80	1.7	-
Treatment Week 38	131	4.08	0.91	6.5	4.70	4.00	3.80	1.0	-
Treatment Week 39	131	3.99	0.84	6.0	4.60	4.00	3.60	1.5	-
Treatment Week 40	132	4.04	0.87	6.0	4.60	4.00	3.70	2.0	-
Treatment Week 41	131	4.04	0.84	6.0	4.70	4.00	3.70	1.3	-
Treatment Week 42	130	4.15	0.88	6.1	4.80	4.10	3.80	1.7	-
Treatment Week 43	130	4.10	0.81	6.0	4.70	4.10	3.80	1.5	-
Treatment Week 44	129	4.09	0.80	6.0	4.60	4.00	3.80	1.3	-
Treatment Week 45	130	4.00	0.83	6.0	4.50	4.00	3.70	1.0	-
Treatment Week 46	130	4.06	0.77	5.8	4.50	4.10	3.70	1.0	-
Treatment Week 47	130	4.12	0.82	6.3	4.70	4.10	3.80	1.7	-
Treatment Week 48	130	4.11	0.81	5.9	4.60	4.00	3.80	1.5	-
Treatment Week 49	127	4.11	0.84	6.0	4.70	4.00	3.50	1.5	-
Treatment Week 50	127	4.11	0.86	6.2	4.70	4.00	3.60	1.0	-
Treatment Week 51	127	4.15	0.79	6.0	4.80	4.00	3.80	1.7	-
Treatment Week 52	81	4.15	0.81	6.0	4.80	4.00	3.80	2.0	p<0.0001

Baseline value is based on “Screening Period Week 2”
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.3-9

⑧　継続期の治験薬投与包数

継続期各週における 1 週間当たりの治験薬投与包数の要約統計量を表 2.7.6.2-28 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 包、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。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 2.7.6.2-28　治験薬投与包数（継続期 FAS）

Time Point	Summary Statistics							
	n	Mean	SD	Max	Q3	Median	Q1	Min
The number of packages for treatment								
Treatment Week 1	153	21.5	7.3	34	28.0	22.0	16.0	0
Treatment Week 2	153	24.3	12.1	42	36.0	24.0	14.0	0
Treatment Week 3	153	21.9	13.4	42	34.0	20.0	12.0	0
Treatment Week 4	152	21.7	13.4	42	34.0	19.0	12.0	0
Treatment Week 5	149	21.8	13.7	42	30.0	20.0	12.0	0
Treatment Week 6	148	22.5	13.2	42	33.0	20.0	14.0	0
Treatment Week 7	148	23.2	12.7	42	34.0	22.0	14.0	0
Treatment Week 8	148	22.7	12.8	42	33.0	21.0	14.0	0
Treatment Week 9	148	22.1	13.6	42	37.0	19.0	13.0	0
Treatment Week 10	147	22.5	13.4	42	36.0	20.0	14.0	0
Treatment Week 11	147	23.1	13.1	42	36.0	22.0	14.0	0
Treatment Week 12	147	22.6	13.3	42	36.0	20.0	14.0	0
Treatment Week 13	147	22.0	13.4	42	34.0	20.0	14.0	0
Treatment Week 14	145	21.9	13.4	44	32.0	18.0	14.0	0
Treatment Week 15	144	22.7	13.3	42	35.0	20.0	14.0	0
Treatment Week 16	144	23.2	13.4	42	36.0	22.0	14.0	0
Treatment Week 17	144	21.9	13.3	42	34.0	18.0	14.0	0
Treatment Week 18	143	22.5	13.6	44	38.0	22.0	14.0	0
Treatment Week 19	143	22.5	13.1	44	36.0	18.0	14.0	0
Treatment Week 20	142	22.6	13.2	42	36.0	20.0	14.0	0
Treatment Week 21	140	20.7	14.1	42	32.0	14.0	11.0	0
Treatment Week 22	139	21.3	14.0	42	34.0	16.0	12.0	0
Treatment Week 23	139	21.8	13.7	42	34.0	18.0	12.0	0
Treatment Week 24	139	22.0	13.9	42	36.0	18.0	14.0	0
Treatment Week 25	138	20.9	13.7	42	30.0	15.0	12.0	0
Treatment Week 26	137	21.9	13.6	44	30.0	20.0	14.0	0
Treatment Week 27	136	21.9	13.6	42	33.0	18.0	12.0	0
Treatment Week 28	136	21.5	13.7	42	33.0	16.0	14.0	0
Treatment Week 29	135	21.6	13.6	42	32.0	16.0	12.0	0
Treatment Week 30	135	21.0	13.7	42	32.0	14.0	12.0	0
Treatment Week 31	135	22.0	13.4	42	30.0	18.0	14.0	0
Treatment Week 32	134	22.3	12.8	44	30.0	22.0	14.0	0
Treatment Week 33	133	21.6	13.0	42	30.0	18.0	14.0	0
Treatment Week 34	133	21.5	13.3	44	28.0	16.0	12.0	0
Treatment Week 35	133	21.8	13.3	42	30.0	16.0	14.0	0
Treatment Week 36	133	20.9	13.2	42	28.0	16.0	12.0	0
Treatment Week 37	132	21.3	13.7	42	31.0	15.0	12.0	0
Treatment Week 38	132	21.6	13.6	44	31.0	16.0	14.0	0
Treatment Week 39	132	22.0	13.1	44	28.0	17.0	14.0	0
Treatment Week 40	132	21.4	13.6	42	31.0	14.0	14.0	0
Treatment Week 41	132	21.6	13.5	42	32.0	17.0	14.0	0
Treatment Week 42	130	20.9	13.2	42	28.0	16.0	12.0	0
Treatment Week 43	130	21.2	13.1	42	28.0	16.0	14.0	0
Treatment Week 44	130	20.9	13.0	42	30.0	16.0	14.0	0
Treatment Week 45	130	20.9	13.4	42	28.0	15.0	14.0	0
Treatment Week 46	130	21.6	13.2	42	30.0	18.0	14.0	0
Treatment Week 47	130	20.6	13.2	42	28.0	14.0	12.0	0
Treatment Week 48	130	20.8	13.3	42	30.0	14.0	12.0	0
Treatment Week 49	130	19.7	13.7	42	28.0	14.0	12.0	0
Treatment Week 50	128	20.3	13.6	42	28.0	14.0	12.0	0
Treatment Week 51	128	20.3	13.5	44	28.0	14.0	12.0	0
Treatment Week 52	118	15.7	13.4	42	28.0	14.0	4.0	0
Total	153	1018.9	644.5	2164	1470.0	816.0	568.0	12

Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 11.4.1.3-10

⑨ 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 2.7.6.2-29 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 2.7.6.2-29 治験薬休薬日数（継続期 FAS）

	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

(5) 安全性

1) 有害事象

① 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.2-30 に示した。継続期における有害事象の要約は全期間（検証期から継続期第 52 週まで）を対象に集計を行った。

i）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）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群 5.3%（4/76 例）、AJG555 群 7.5%（6/80 例）であり、AJG555 群の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現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。

ii）全期間

全期間における有害事象の発現率は 78.8%（123/156 例）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 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 2.7.6.2-30　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	検証期		全期間
	Placebo N=76	AJG555 N=80	All N=156
TEAEs *	15 (19.7)	16 (20.0)	123 (78.8)
TEAEs * related to Study drug	4 (5.3)	6 (7.5)	33 (21.2)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TE-SAEs ** (Except for leading for the death)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)
TEAEs * Leading to Discontinuation	2 (2.6)	1 (1.3)	10 (6.4)
Severe TEAEs *	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

n (%)
* TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events
** TE-SAEs: Treatment Emergent Serious Adverse Events
Source：AJG555/CT1 総括報告書（5.3.5.1-6）表 12.2.1-1

②　有害事象

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治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの群で 2%以上の発現）を表 2.7.6.2-31、表 2.7.6.2-32 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%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、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 2.7.6.2-31　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）（安全性解析対象集団）

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 2.7.6.2-32　検証期における比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの群で 2%以上の発現）（安全性解析対象集団）

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治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2%以上の発現）を表 2.7.6.2-33、表 2.7.6.2-34 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%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、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、治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象は腹痛、下痢等の胃腸障害であった。

表 2.7.6.2-33　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）（安全性解析対象集団）

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 2.7.6.2-34　全期間における比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2%以上の発現）（安全性解析対象集団）

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

③　有害事象の SOC

i）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%以上の因果関係が否定できない有害事象の発現が認められた SOC は、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。

ii）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%以上の因果関係が否定できない有害事象の発現が認められた SOC は、胃腸障害 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、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた主な SOC は胃腸障害であった。

④　程度別有害事象

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。

⑤　発現時期別有害事象

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治験薬との因果関係が否定できない有害事象の初回の発現時期について、治験薬の服薬開始日を 1 日目とし、1～7 日目、8 日目以降の区分で検討した。

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%以上に治験薬との因果関係が否定できない初回の有害事象が発現した 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治験薬との因果関係が否定できない有害事象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治験薬との因果関係が否定できない有害事象の初回の発現時期について、検証期の 1 日目から 90 日ごとの区分で検討した。

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%以上に治験薬との因果関係が否定できない初回の有害事象が発現した 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治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

⑥　その他の重篤な有害事象

i）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。

ii）全期間

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。詳細を以下に示した。

i）被験者識別コード：100806（検証期：AJG555 群）

事象名：Breast cancer【乳癌】（症例報告書の記載：乳がん）

重篤と判断した理由：死亡、死亡のおそれ、入院又は入院期間の延長、障害に準じて重篤

性別・年齢：女性・6[redacted] 歳

既往歴：なし

合併症：なし

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月 11 日

投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月 27 日（170 日目）

重篤度・程度：重篤・中等度

治験薬との因果関係：否定できる

発現日：20[redacted] 年[redacted] 月 14 日（127 日目）

転帰：軽快

有害事象発現時の併用薬剤：なし

治験担当医師のコメント：

・一般論として癌が発生から、発見されるまでに年単位での時間経過が必要である。

・乳がん統計においては、60-64 歳が罹患のピークであり、本疾患の罹患因子の一つと考える。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解：

報告者によると本剤と乳がんとの因果関係なしの根拠としては、一般論として癌発生から、発見されるまで年単位での時間経過が必要であること、乳がんの統計においては、60－64 歳が罹患のピークであることと考えている。企業としても、本剤投与後の時間経過（投与期間約 4 ヵ月）と罹患のピークから考えて、本剤との因果関係はなしと判断した。

年月日	発現状況、症状、処置等の経緯
20[redacted]/20	同意取得
20[redacted]/11	治験薬投与開始（検証期）
20[redacted]/8	継続期治験薬投与開始（継続期）
127日目※	他院 T での定期健診において乳癌疑いの指摘
146日目※	他院 T を受診。組織診断より乳癌の診断
170日目※	継続期 20 週来院にて当院来院。上記診断について被験者より聴取。同日に治験中止とする。
174日目※	他院 T を受診。骨シンチグラフィーより、骨転移はないとの診断を受けた。 20[redacted]/10 に他院 K を受診し、手術、術後化学療法を検討予定。
212日目※	K 病院にて手術のため入院。
213日目※	K 病院にて手術。 左乳癌(ステージⅡ)に対し、皮下乳房全摘、センチネルリンパ節生検、ティシューエキスパンダーによる再建(SSM+SLNB+TE)施行。 根治手術であった。 病理：浸潤性乳管癌(硬癌)、断端陰性　pN0 針生検：ER－、PR－、Her2- 入院中使用した薬剤 [redacted]/9～10 セファゾリンナトリウム注射用 1g「日医工」 *上記情報提供について 20[redacted]/10 返信レターを受領、内容を確認した。
221日目※	K 病院退院
244日目※	K 病院にてファルモルビジン、エンドキサン、5-FU の併用療法(FEC 療法)を開始 3 週ごとの投与、6 サイクル実施予定 *退院情報、治療方針について 20[redacted]/9　被験者より内容を確認した。

ii）被験者識別コード：100911（検証期：プラセボ群）

事象名：Macular hole【黄斑円孔】（症例報告書の記載：右）黄斑円孔の悪化）、Retinal detachment【網膜剥離】（症例報告書の記載：右）網膜剥離）

重篤と判断した理由：いずれも入院又は入院期間の延長

性別・年齢：女性・6[redacted] 歳

既往歴：右）網膜剥離

合併症：右）黄斑円孔

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月 4 日

投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月 28 日（25 日目）

重篤度・程度：いずれも重篤・中等度

治験薬との因果関係：いずれも否定できる

発現日：いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月 28 日（329 日目）

転帰：いずれも未回復

有害事象発現時の併用薬剤：ブロナック点眼液 1 日 2 回両眼、ガチフロ点眼液 1 日 4 回右眼、ネバナック懸濁性点眼液 1 日 4 回右眼、コソプト配合点眼液 1 日 2 回右眼

治験担当医師のコメント：

合併症である右）黄斑円孔の影響と、網膜剥離は治験開始前にも発症したことのある事象であり、治験薬との因果関係はないと判断した。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解：

報告者によると、本剤と「黄斑円孔」「網膜剥離」との因果関係なしとの根拠としては、合併症として「黄斑円孔」を有しており、「網膜剥離」は治験開始前にも発症したことのある事象である為と考えている。企業としても患者背景（年齢・性別：「黄斑円孔」は中高年以

※新医薬品の承認審査情報公表時に年月日を検証期治験薬投与日からの日数に置き換えた。

降の女性に多い）や合併症に「黄斑円孔」があること等から、本剤との因果関係はなしと判断した。

年月日	発現状況、症状、処置等の経緯
20[redacted]/[redacted]/2	AJG555/CT1 試験（第Ⅲ相）同意取得
20[redacted]/[redacted]/4	検証期治験薬投与開始（盲検）
20[redacted]/[redacted]/2	継続期治験薬投与開始（非盲検）
281日目※	他院にて、右眼黄斑円孔に対し顕微鏡下硝子体茎離断術を実施。
332日目※	被験者より、[redacted]/28 に眼科受診した際に眼が見えにくい事を主治医に伝えたところ、[redacted]/1 から入院することになったと連絡を受けた。
340日目※	被験者より、[redacted]/6 退院したと連絡を受けた。
343日目※	他院よりレターの返信あり。 右)黄斑円孔、右)網膜剥離に対し、[redacted]/2 に硝子体手術を実施。 [redacted]/3 から右眼には、コソプト点眼液、レボフロキサシン水和物点眼液、ブロムフェナク Na 点眼液を使用していることを確認した。 また、再考の上、有害事象名を右)黄斑円孔の悪化、右)網膜剥離に変更した。
390日目※	当院受診（継続期 52w 来院）。 コソプト点眼液は[redacted]/12 で終了、レボフロキサシン水和物点眼液、ブロムフェナク Na 点眼液は引き続き使用していることを確認した。
416日目※	追跡のため、当院受診。 現在、再手術を施行した大学病院にて、専門眼科医の外来フォローアップ中であり、シリコンオイルの抜去は術後半年（[redacted]月頃）以降の予定を確認した。シリコンオイルの抜去前で、転帰としては未回復ではあるが、専門医を継続受診しており、今後のシリコンオイルの抜去にて回復が想定されるため、安全性に問題なく、治験としての追跡調査は終了とする。

iii）被験者識別コード：100415（検証期：プラセボ群）

事象名：Infectious colitis【感染性大腸炎】（症例報告書の記載：感染性大腸炎）

重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長

性別・年齢：女性・5[redacted] 歳

既往歴：気管支喘息、逆流性食道炎、急性腰痛症、腎盂腎炎

合併症：便秘型過敏性腸症候群、内痔核

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月 1 日

投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月 4 日（369 日目）

重篤度・程度：重篤・重度

治験薬との因果関係：否定できる

発現日：20[redacted] 年[redacted] 月 29 日（363 日目）

転帰：軽快

有害事象発現時の併用薬剤：なし

治験担当医師のコメント：

サルモネラ菌が原因であることが判明したことから、事象名を「大腸炎疑い」から「感染性大腸炎」に変更し、因果関係は「否定できる」ものと考える。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解：

報告者によると、「感染性大腸炎」の原因は「サルモネラ菌」によることが判明しており、因果関係を「否定できる」としている。企業としても原因菌が判明しており、「サルモネラ菌」との因果関係が明確であることから、本剤との因果関係なしと判断した。

※新医薬品の承認審査情報公表時に年月日を検証期治験薬投与日からの日数に置き換えた。

年月日	発現状況、症状、処置等の経緯
20[redacted]/[redacted]/9	AJG555 同意取得。
20[redacted]/[redacted]/1	検証期治験薬投与開始。
20[redacted]/[redacted]/1	継続期治験薬投与開始。
343日目※	排便状況良好につき、投与量調整基準に基づいて継続期治験薬の投与休止。
369日目※	被験者より CRC に連絡。下記を聴取したと報告を受けた。 20[redacted]/29、体調不良発現。 20[redacted]/2、医療機関受診。腸全体の腫れ、リンパの腫れ、発熱、下痢のため入院し、現在原因精査中。 有害事象の治療に専念するため治験中止と判断。 被験者の意思により受診医療機関情報を含め診療情報を提供頂けない状況。 今後情報提供頂くよう努めていく予定。
391日目※	CRC より被験者へ連絡。下記を聴取したと報告を受けた。 サルモネラ菌感染が原因と判明。 20[redacted]/7、退院。 20[redacted]/21、CT 検査実施。腸全体の腫れ及びリンパの腫れは改善傾向ではあるが、現時点では未回復。 発熱及び下痢は回復。 20[redacted]/30 に中止時検査実施予定。
395日目※	中止時検査実施。本事象の発現から退院までに使用した薬剤に関する詳細は「重篤な有害事象に関する報告書（第 3 報）別紙（100415）」参照。腹部不快感あるため[redacted]/21 よりビオフェルミン錠を内服。現在も腹部不快感継続。ビオフェルミン錠飲みきり後追加処方が必要な場合もしくは症状悪化があれば再診予定とのことであった。
408日目※	CRC より被験者へ連絡。下記聴取したと報告を受けた。 腹部不快感は継続している。近いうちにビオフェルミン追加処方の為再診予定
434日目※	CRC より被験者へ連絡。下記聴取したと報告を受けた。 腹部不快感は継続しているが、多忙の為医療機関の受診はできていない。 症状確認の為、来院してもらうよう指示した。
450日目※	症状確認の為来院。 ビオフェルミンは[redacted]月末まで内服した。腹部不快感は継続しているが、悪化は無く日常生活も通常通りできている。 今後も他院にてフォローアップするとのこと。

⑦　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.2-35 に、投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.2-36 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）、投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群 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。投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、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）、投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 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、投与中止に至った治験薬との

※新医薬品の承認審査情報公表時に年月日を検証期治験薬投与日からの日数に置き換えた。

因果関係が否定できない有害事象は、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 2.7.6.2-35　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	検証期		全期間
SOC	Placebo	AJG555	All
PT	N=76	N=80	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 2.7.6.2-36　投与中止に至った治験薬との因果関係の否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

	検証期		全期間
SOC	Placebo	AJG555	All
PT	N=76	N=80	N=156
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

⑧　休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象を表 2.7.6.2-37 に、休薬に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.2-38 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）、休薬に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群 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）、休薬に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 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、休薬に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、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 2.7.6.2-37　休薬に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	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 2.7.6.2-38　休薬に至った治験薬との因果関係の否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

	検証期		全期間
SOC PT	Placebo N=76	AJG555 N=80	All N=156
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)　臨床検査

①　血液検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）

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。

②　尿検査

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。

③　臨床検査値の「臨床検査値の異常変動の定義」に基づく異常変動

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

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。

④　バイタルサイン

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。

2.7.6.2.3　結論

慢性便秘患者を対象に本剤を検証期、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調節し、検証期 2 週間及び継続期 52 週間経口投与した。その結果、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。本剤の有効性は継続期第 52 週まで良好に維持された。また、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。

2.7.6.3　外国第 II 相試験（91020/2）

〔添付資料 5.3.5.1-2（参考）〕

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。

2.7.6.3.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	A Study of the Efficacy and Tolerance of a Solution Containing a Low Dose of PEG3350 (MOVICOL) in the Occasional Treatment of Constipation
治験の目的	慢性特発性便秘の成人患者において、パート A では MOVICOL を 15 日間投与し、有効性を評価する。パート B では二重盲検期間に便秘が有意に改善された患者において、MOVICOL を 3 ヵ月間投与し、長期的忍容性を評価する。
治験の種類	パート A：多施設無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験 パート B：多施設非盲検追跡調査
対象	慢性特発性便秘症 【選択基準】 次の 2 つの症状のうち、少なくとも 1 つが 3 ヵ月間以上継続している便秘患者 ・排便回数が 3 回/週未満 ・排便困難 【除外基準】 ・二次性便秘患者 ・15 歳未満、75 歳超の患者 ・入院患者 ・有効な避妊法を行わない妊娠可能な年齢の女性 ・肝臓、腎臓又は心臓に機能不全のある患者 ・糖尿病患者
被験者数	40 例
使用薬剤	【被験薬】MOVICOL1 包 13.8 g 1 包当たり PEG3350 13.125 g+電解質 【対照薬】プラセボ 外観と匂いが MOVICOL と同じプラセボ。プラセボの処方：D グルコース（13.125 g）、塩化カリウム（0.0466 g）、重炭酸ナトリウム（0.1785 g）、塩化ナトリウム（0.3507 g）、香料、甘味剤
投与量・投与方法	パート A：MOVICOL 1 包又はプラセボ 1 包を水 125 mL に溶解し、経口投与する。各期（第 I 期、第 II 期）の各投与日に患者は 2 包を服用する（1 包を朝食時、1 包を夕食時）。投与 7 日目において、有効性不十分な患者には 3 包へ増量を可とする。投与期間は約 4 週間で第 I 期及び第 II 期の投与期間はそれぞれ 15 日間とする。 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 を服用する（2 又は 3 包）。投与期間は 3 ヵ月間とする。
治験スケジュール	本試験は 2 パート構成で、二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験（パート A）後に、任意の非盲検追跡調査（パート B）を実施する。クロスオーバー試験は、2 つの 15 日間の投与期間（第 I 期、第 II 期）を設定し、両期間の間に 3 日間のウォッシュアウト期間を設定する。第 I 期には、MOVICOL 又は対応するプラセボのいずれかに患者を無作為割付けし、第 II 期では第 I 期に投与しなかった薬剤を投与する。無作為割付けは各実施施設で個別に実施する。クロスオーバー試験を終了し、自己評価日誌で改善がみられた患者には、3 ヵ月間の非盲検追跡調査を任意で実施し、全例に対して MOVICOL を投与する。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
評価項目	(1) 有効性 主要有効性評価項目： ・平均排便回数/週 主要評価項目の追加解析（パート A）： ・一般的な便秘の定義（7 日間の排便回数が 3 回未満）に基づいた便秘の患者の割合 副次有効性評価項目： ・排便の容易さ：各期の全排便時の平均排便スコア ・患者満足度指数：各期の患者満足度スコア ・便の硬さ：各期の全排便時の平均便の硬さスコア ・各期の液状便がみられた日数の割合 ・各期の硬便/兎糞状便がみられた日数の割合 ・腹痛：各期の平均最大腹痛スコア ・腹部膨満：各期の平均最大腹部膨満スコア ・直腸ガス：各期の平均最大直腸ガススコア ・腹鳴：各期の平均最大腹鳴スコア ・各期の浣腸剤又は下剤　（救済薬）の使用 (2) 安全性：副次有効性評価項目以外の患者日誌に記載された他の腸症状及び臨床検査値（血液検査、尿検査）
主な解析方法	主要評価項目: 各患者の平均排便回数/週は、各期の排便回数を当該期間における日誌カード記入日数で割り、7 倍して算出する。主要有効性評価項目は、2 期間クロスオーバー試験に適した分散分析（ANOVA）で解析する。この統計モデルでは、投与、期間、シークエンス、シークエンスでネストされた患者などの交互作用項を採用する。同モデルでは、患者以外の項は固定効果として当てはめ、患者はランダム効果として当てはめる。MOVICOL とプラセボの差を推定し、95%信頼区間を記載する。正規分布が認められない場合、適当なノンパラメトリック的手法を使用することとする。期間、シークエンス、持ち越し効果の p 値などの SAS 出力結果を、統計解析結果の参考資料とする。各期の 7 日間（1～7 日目、8～14 日目）における排便回数を同様の手法により推定し、2 つの期間ではなく 4 つの区間について同様に反復測定 ANOVA により解析する。 便秘の定義は、一般的な排便回数/週が 3 回未満を採用する。各群で便秘ありの患者（治療無効）の割合について、上記の連続データで採用した手法と同様のカテゴリーデータの手法により比較する。具体的には、クロスオーバー試験で用いる一般化推定方程式による手法（SAS PROC GENMOD を用いたロジットリンク関数と二項分布を利用する周辺モデル）を、全期間で採用する。 平均排便回数についても、一般的な便秘の定義を組み入れ基準に用い、同モデルの追加項とした三元配置 ANOVA により解析する。この組み入れ基準で有意な相関が認められる場合、組み入れ基準の各レベルへ個別に記載するものとする。
治験責任医師	Prof. S. Chaussade, Prof. Bommelear, Prof. Moreau, Dr. Flourie
実施医療機関	Cochin Hospital, Paris; CHRU Clement Ferrand, Paris; Rangueil Hospital, Toulouse; Saint Lazare Hospital, Paris
治験期間	19[redacted] 年 5 月 20 日～19[redacted] 年 5 月 13 日

2.7.6.3.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

1)　パートA（クロスオーバー試験）

本試験には39例が登録された。39例中37例で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)　パートB（非盲検追跡調査）

24例が非盲検追跡調査へ参加した。

(2)　被験者背景

本試験では対象の大部分が女性であった。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)　有効性

1)　パートA（クロスオーバー試験）

①　主要評価項目：週当たりの平均排便回数

週当たりの平均排便回数を表2.7.6.3-2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 2.7.6.3-2　主要評価項目：週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

②　副次評価項目

i）排便の容易さスコア

排便の容易さスコアを表 2.7.6.3-3 に示した。

第 I 期の排便の容易さスコアは、MOVICOL 群 0.79±0.62、プラセボ群 1.77±0.54、第 II 期では、MOVICOL 群 0.54±0.64、プラセボ群 1.33±0.92 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 0.66、プラセボ群 1.54、MOVICOL とプラセボの群間差は-0.88（95%信頼区間：-1.11～-0.65）であり、有意差が認められた（$p < 0.0001$）。

表 2.7.6.3-3　排便の容易さスコア

	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 0.79±0.62	 19 1.77±0.54
	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 0.54±0.64	 15 1.33±0.92
主解析: クロスオーバー試験全体 ANOVA 最小二乗平均値	 0.66	 1.54
MOVICOL とプラセボの差 MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値	-0.88 (-1.11, -0.65) < 0.0001	

排便の容易さ：容易=0、正常=1、困難=2、とても困難=3
Source：CSR-91020/2 (5.3.5.1-2) CSR Summary 3.3.2.1

ii）患者満足度指数

患者満足度指数を表 2.7.6.3-4 に示した。

第 I 期の患者満足度指数は、MOVICOL 群 6.12±2.75、プラセボ群 2.42±2.74、第 II 期では、MOVICOL 群 6.04±2.79、プラセボ群 2.61±2.63 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 6.08、プラセボ群 2.51、MOVICOL とプラセボの群間差は 3.57（95%信頼区間：2.18～4.95）であり、有意差が認められた（$p < 0.0001$）。

表 2.7.6.3-4　患者満足度指数

	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	 16 6.12±2.75	 18 2.42±2.74
	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	 18 6.04±2.79	 14 2.61±2.63
主解析: クロスオーバー試験全体 ANOVA 最小二乗平均値	 6.08	 2.51
MOVICOL とプラセボの差 MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値	3.57 (2.18, 4.95) < 0.0001	

患者の満足度：0～10（10： 満足度が最も高い）の連続アナログスケールで判定
Source：CSR-91020/2 (5.3.5.1-2) CSR Summary 3.3.2.1

iii）便の硬さスコア

便の硬さスコアを表 2.7.6.3-5 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 2.7.6.3-5　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

iv）腹痛スコア

腹痛スコアを表 2.7.6.3-6 に示した。

第 I 期の腹痛スコアは、MOVICOL 群 0.74±0.81、プラセボ群 1.15±0.92、第 II 期では、MOVICOL 群 1.05±0.94、プラセボ群 0.87±0.81 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 0.87、プラセボ群 0.99、MOVICOL とプラセボの群間差は-0.12（95%信頼区間：-0.33～0.09）であり、有意差は認められなかった（p = 0.2620）。

表 2.7.6.3-6　腹痛スコア

	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 0.74±0.81	 19 1.15±0.92
	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 1.05±0.94	 15 0.87±0.81
主解析: クロスオーバー試験全体 ANOVA 最小二乗平均値	0.87	0.99
MOVICOL とプラセボの差 MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値	-0.12 (-0.33, 0.09) 0.2620	

腹痛：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
Source：CSR-91020/2 (5.3.5.1-2) CSR Summary 3.3.2.1

v）腹部膨満スコア

腹部膨満スコアを表 2.7.6.3-7 に示した。

第 I 期の腹部膨満スコアは、MOVICOL 群 1.25±0.81、プラセボ群 1.69±0.99、第 II 期では、MOVICOL 群 1.61±1.03、プラセボ群 1.26±0.87 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 1.44、プラセボ群 1.46、MOVICOL とプラセボの群間差は-0.02（95%信頼区間：-0.24～0.21）であり、有意差は認められなかった（p = 0.8772）。

表 2.7.6.3-7　腹部膨満スコア

	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 1.25±0.81	 19 1.69±0.99
	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	 19 1.61±1.03	 15 1.26±0.87
主解析: クロスオーバー試験全体 ANOVA 最小二乗平均値	 1.44	 1.46
MOVICOL とプラセボの差 MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値	-0.02 (-0.24, 0.21) 0.8772	

腹部膨満：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
Source：CSR-91020/2 (5.3.5.1-2) CSR Summary 3.3.2.1

vi）直腸ガススコア

直腸ガススコアを表 2.7.6.3-8 に示した。

第 I 期の直腸ガススコアは、MOVICOL 群 0.76±0.47、プラセボ群 0.93±0.57、第 II 期では、MOVICOL 群 1.12±0.78、プラセボ群 0.72±0.62 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 0.96、プラセボ群 0.83、MOVICOL とプラセボの群間差は 0.13（95%信頼区間：-0.07～0.33）であり、有意差は認められなかった（p = 0.1883）。

表 2.7.6.3-8　直腸ガススコア

	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 0.76±0.47	 19 0.93±0.57
	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 1.12±0.78	 15 0.72±0.62
主解析: クロスオーバー試験全体 ANOVA 最小二乗平均値	 0.96	 0.83
MOVICOL とプラセボの差 MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値	0.13 (-0.07, 0.33) 0.1883	

直腸ガス：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
Source：CSR-91020/2 (5.3.5.1-2) CSR Summary 3.3.2.1

vii）腹鳴スコア

腹鳴スコアを表 2.7.6.3-9 に示した。

第 I 期の腹鳴スコアは、MOVICOL 群 0.84±0.59、プラセボ群 0.79±0.89、第 II 期では、MOVICOL 群 1.08±0.91、プラセボ群 0.70±0.71 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 0.95、プラセボ群 0.73、MOVICOL とプラセボの群間差は 0.22（95%信頼区間：-0.02～0.46）であり、有意差は認められなかった（p = 0.0709）。

表 2.7.6.3-9　腹鳴スコア

	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 0.84±0.59	 19 0.79±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 1.08±0.91	 14 0.70±0.71
主解析: クロスオーバー試験全体 ANOVA 最小二乗平均値	 0.95	 0.73
MOVICOL とプラセボの差 MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値	0.22 (-0.02, 0.46) 0.0709	

腹鳴：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
Source：CSR-91020/2 (5.3.5.1-2) CSR Summary 3.3.2.1

viii）液状便ありの日数の割合

液状便ありの日数の割合を表 2.7.6.3-10 に示した。

第 I 期の液状便ありの日数の割合は、MOVICOL 群 0.17±0.22、プラセボ群 0.08±0.17、第 II 期では、MOVICOL 群 0.28±0.25、プラセボ群 0.12±0.13 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 0.23、プラセボ群 0.10、MOVICOL とプラセボの群間差は 0.13（95%信頼区間：0.03～0.22）であり、有意差が認められた（p = 0.0105）。

表 2.7.6.3-10　液状便ありの日数の割合

	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 0.17±0.22	 19 0.08±0.17
	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 0.28±0.25	 15 0.12±0.13
主解析: クロスオーバー試験全体 ANOVA 最小二乗平均値	 0.23	 0.10
MOVICOL とプラセボの差 MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値	0.13 (0.03, 0.22) 0.0105	

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

ix）硬便/兎糞状便ありの日数の割合

硬便/兎糞状便ありの日数の割合を表 2.7.6.3-11 に示した。

第 I 期の硬便/兎糞状便ありの日数の割合は、MOVICOL 群 0.05±0.06、プラセボ群 0.22±0.14、第 II 期では、MOVICOL 群 0.06±0.08、プラセボ群 0.13±0.08 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 0.06、プラセボ群 0.17、MOVICOL とプラセボの群間差は-0.12（95%信頼区間：-0.17～-0.07）であり、有意差が認められた（$p < 0.0001$）。

表 2.7.6.3-11　硬便/兎糞状便ありの日数の割合

	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 0.05±0.06	 19 0.22±0.14
	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 0.06±0.08	 15 0.13±0.08
主解析: クロスオーバー試験全体 ANOVA 最小二乗平均値	 0.06	 0.17
MOVICOL とプラセボの差 MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値	-0.12 (-0.17, -0.07) < 0.0001	

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

x）治療が奏効した患者の割合（追加解析）

一般的な便秘の定義（7 日間の排便回数が 3 回未満）に基づき、治療が奏効した患者の割合を表 2.7.6.3-12 に示した。

第 I 期の治療が奏効した患者の割合は、MOVICOL 群 82%（14/17 例）、プラセボ群 68%（13/19 例）、第 II 期では、MOVICOL 群 88%（15/17 例）、プラセボ群 60%（9/15 例）であった。クロスオーバー試験全体では、MOVICOL 群 85%（29/34 例）、プラセボ群 65%（22/34 例）であり、有意差が認められた（$p = 0.0154$）。

表 2.7.6.3-12　有効性の追加解析：一般的な便秘の定義（7 日間の排便回数が 3 回未満）に基づき、治療が奏効した患者の割合

	MOVICOL (N=17)	プラセボ (N=19)
第 I 期: 投与 1～15 日 n <3 (治療無効) 3+ (治療奏効)	 17 3 (18%) 14 (82%)	 19 6 (32%) 13 (68%)
	MOVICOL (N=19)	プラセボ (N=17)
第 II 期: 投与 16～30 日目 n <3 (治療無効) 3+ (治療奏効)	 17 2 (12%) 15 (88%)	 15 6 (40%) 9 (60%)
	MOVICOL (N=36)	プラセボ (N=36)
投与期間中の要約 n <3 (治療無効) 3+ (治療奏効)	 34 5 (15%) 29 (85%)	 34 12 (35%) 22 (65%)
p 値 [a)]		0.0154

<3=排便回数 3 回未満 (治療無効)
3+=排便回数 3 回以上 (治療奏効)
n=非欠測値数. %は非欠測値数に基づいて算出
a) シークエンス、シークエンスでネストされた患者、投与、期間を交互作用項とした一般化推定方程式を用いた手法により算出した p 値（ロジットリンク関数と二項分布を利用する周辺モデル）
Source：CSR-91020/2 (5.3.5.1-2) CSR Summary 3.3.2.1

2)　パート B（非盲検追跡調査）

非盲検追跡調査（パート B）の結果を表 2.7.6.3-13 に示した。

パート A に引き続いて MOVICOL を 3 ヵ月投与した結果、週当たりの平均排便回数、排便の容易さスコア及び患者満足度指数は、パート A の結果を維持した。

表 2.7.6.3-13　非盲検追跡調査（パート B）の結果

主要評価項目：週当たりの平均排便回数								
	投与日							
	1-15 (N=23)	16-30 (N=24)	31-45 (N=24)	1-45 (N=24)	46-60 (N=21)	61-75 (N=20)	76-90 (N=20)	46-90 (N=23)
n 平均値±標準偏差	23 8.58 ±3.86	24 8.29 ±3.70	24 8.01 ±3.95	24 8.35 ±3.50	21 8.70 ±5.85	20 8.59 ±6.85	20 8.62 ±6.23	21 8.58 ±6.16
排便の容易さスコア								
投与日								
	1-15 (N=23)	16-30 (N=24)	31-45 (N=24)	1-45 (N=24)	46-60 (N=21)	61-75 (N=20)	76-90 (N=20)	46-90 (N=23)
n 平均値±標準偏差	23 0.64 ±0.63	24 0.48 ±0.44	23 0.56 ±0.60	24 0.53 ±0.49	21 0.60 ±0.65	20 0.62 ±0.76	20 0.67 ±0.82	21 0.64 ±0.69
患者満足度指数								
投与日								
	1-15 (N=23)	16-30 (N=24)	31-45 (N=24)	1-45 (N=24)	46-60 (N=21)	61-75 (N=20)	76-90 (N=20)	46-90 (N=23)
n 平均値±標準偏差	– –	– –	– –	22 7.82 ±2.10	– –	– –	– –	20 7.67 ±2.44
便の硬さスコア								
投与日								
	1-15 (N=23)	16-30 (N=24)	31-45 (N=24)	1-45 (N=24)	46-60 (N=21)	61-75 (N=20)	76-90 (N=20)	46-90 (N=23)
n 平均値±標準偏差	23 1.18 ±0.83	24 1.04 ±0.58	23 1.20 ±0.60	24 1.07 ±0.50	20 1.13 ±0.60	20 1.34 ±0.61	20 1.31 ±0.81	21 1.26 ±0.55
腹痛スコア								
投与日								
	1-15 (N=23)	16-30 (N=24)	31-45 (N=24)	1-45 (N=24)	46-60 (N=21)	61-75 (N=20)	76-90 (N=20)	46-90 (N=23)
n 平均値±標準偏差	21 0.74 ±0.73	23 0.76 ±0.87	23 0.66 ±0.71	24 0.73 ±0.72	20 0.77 ±0.95	19 0.77 ±1.02	20 0.72 ±0.93	21 0.77 ±0.91
腹部膨満スコア								
投与日								
	1-15(N=23)	16-30(N=24)	31-45(N=24)	1-45(N=24)	46-60(N=21)	61-75(N=20)	76-90(N=20)	46-90(N=23)
n 平均値±標準偏差	22 1.35 ±0.92	23 1.26 ±0.89	34 1.10 ±0.96	23 1.26 ±0.89	20 1.19 ±0.97	19 1.30 ±1.0 1	19 1.03 ±1.01	21 1.15 ±0.97
直腸ガススコア								
投与日								
	1-15(N=23)	16-30(N=24)	31-45(N=24)	1-45(N=24)	46-60(N=21)	61-75(N=20)	76-90(N=20)	46-90(N=23)
n 平均値±標準偏差	22 0.96 ±0.66	24 0.94 ±0.65	22 0.92 ±0.60	24 0.98 ±0.62	20 0.89 ±0.65	19 0.92 ±0.63	18 0.92 ±0.54	20 0.88 ±0.59
腹鳴スコア								
投与日								
	1-15 (N=23)	16-30 (N=24)	31-45 (N=24)	1-45 (N=24)	46-60 (N=21)	61-75 (N=20)	76-90 (N=20)	46-90 (N=23)
n 平均値±標準偏差	23 0.77 ±0.87	23 0.71 ±0.87	20 0.70 ±0.90	24 0.76 ±0.83	18 0.75 ±0.94	17 0.74 ±0.71	17 0.76 ±0.90	19 0.72 ±0.82
液状便ありの日数の割合								
投与日								
	1-15 (N=23)	16-30 (N=24)	31-45 (N=24)	1-45 (N=24)	46-60 (N=21)	61-75 (N=20)	76-90 (N=20)	46-90 (N=23)
n 平均値±標準偏差	23 0.28 ±0.31	24 0.18 ±0.25	24 0.12 ±0.24	24 0.20 ±0.23	21 0.15 ±0.25	20 0.12 ±0.21	20 0.10 ±0.23	21 0.13 ±0.22
硬便/兎糞状便ありの日数の割合								
投与日								
	1-15 (N=23)	16-30 (N=24)	31-45 (N=24)	1-45 (N=24)	46-60 (N=21)	61-75 (N=20)	76-90 (N=20)	46-90 (N=23)
n 平均値±標準偏差	23 0.05 ±0.07	24 0.02 ±0.06	24 0.02 ±0.10	24 0.03 ±0.05	21 0.02 ±0.04	20 0.03 ±0.07	20 0.02 ±0.04	21 0.02 ±0.03

Source：CSR-91020/2 (5.3.5.1-2) CSR Summary 3.3.2.2

(4) 安全性

1) パートA（クロスオーバー試験）

有害事象はMOVICOL投与時に12例（45件）、プラセボ投与時に12例（33件）に発現した。有害事象による中止例、重篤な有害事象の報告はなかった。

3例以上に発現した有害事象は悪心のみであり、MOVICOL投与時よりもプラセボ投与時で多かった（3例はプラセボ投与時に3件、MOVICOL投与時に7件報告、1例はMOVICOL投与時のみ1件報告、2例はプラセボ投与時のみ5件報告）。嘔吐の発現例数はMOVICOL投与時（4例6件）とプラセボ投与時（4例4件）で同じであった。

臨床検査値に重大な変化はなかった。

2) パートB（非盲検追跡調査）

有害事象は11例（147件）に発現した。

発現例数が多かった有害事象は悪心5例（10件）及び嘔吐4例（6件）であった。高頻度に報告された有害事象は上腹部痛（13件）、下腹部痛（11件）、疲労（11件）であった。

血液学的検査値及び生物学的検査値に特記すべき変動はなく、血中電解質濃度は安定していた。

2.7.6.3.3 結論

本試験では、便秘治療におけるMOVICOLの有効性について重要な知見が得られた。クロスオーバー試験では、必然的に持ち越し効果が懸念されるが、本試験では第I期の統計解析で頑健な結果が得られ、試験期間全体の解析で得られた結論が確認された。有効性では、MOVICOLとプラセボの比較において以下の項目で臨床的に重要な違いが認められた。

・排便回数の頻度
・排便の容易さ
・患者満足度

非盲検追跡調査期間では、時間の経過に伴うタキフィラキシーや有効性喪失は認められなかった。加えて、90日間の観察延長による電解質や腎臓の状態の安全性情報によりMOVICOLの安全性が確認された。

便秘治療に関する過去の研究では、柔軟な投与量の調節に関する知見が不足している。今回のデータベースでは、標準化した初回量とそれ以降の柔軟な投与量の調節により、便秘患者にとって重要な上記3項目のすべてに有効性が認められた。

2.7.6.4 外国第 III 相試験（91020/4）

〔添付資料 5.3.5.1-3（参考）〕

Norgine 社によりフランス及び英国にて第 III 相試験が実施され、慢性特発性便秘の成人患者にパート A では MOVICOL を 1 ヵ月間投与した際の有効性及び安全性がラクツロースと比較された。パート B ではパート A 終了後、65 歳以下の患者に MOVICOL を 2 ヵ月間投与した際の安全性、65 歳を超える患者にはパート A の治験薬を更に 2 ヵ月間継続投与した際の有効性及び安全性が検討された。

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要

項　目	内　容
治験の標題	Randomized Multicentre Study Comparing the Efficacy and Safety of a Solution Containing a Low Dose of Polyethylene Glycol 3350 (MOVICOL) with Lactulose in Idiopathic Constipation
治験の目的	パート A では、慢性特発性便秘の成人患者における MOVICOL を 1 ヵ月間投与した際の有効性及び安全性をラクツロースと比較する。パート B では 1 ヵ月間投与（パート A）終了後、65 歳以下の患者に MOVICOL を 2 ヵ月間投与した際の安全性、65 歳を超える患者にはパート A の治験薬を更に 2 ヵ月間継続投与し、有効性及び安全性を検討する。
治験の種類	パート A：多施設無作為化並行群間試験 パート B：65 歳以下の患者（多施設非対照試験）、65 歳を超える患者（多施設無作為化並行群間試験）
対象	慢性特発性便秘症 【選択基準】 次の 2 つの症状のうち、少なくとも 1 つが 3 ヵ月間以上継続している便秘患者 ・排便回数が 3 回/週未満 ・排便困難 【除外基準】 ・二次性便秘患者（45 歳超の患者では、過去 5 年間におけるバリウム浣腸又は大腸内視鏡による検査歴が必須） ・18 歳未満、90 歳超の患者 ・腸管通過に影響する薬剤を併用している患者 ・重度の肝機能障害、腎機能障害又は心機能障害を有する患者 ・治療法を遵守しない可能性がある患者 ・インフォームドコンセントが習得不可能な患者 ・避妊しない妊娠可能な年齢の女性
被験者数	100 例
使用薬剤	【被験薬】MOVICOL 1 包当たり PEG3350 13.1 g+電解質 【対照薬】Lactulose Biphar 1 包当たりラクツロース 10 g
投与量・投与方法	MOVICOL 1 包を水 125 mL に溶解し、経口投与する。初回量は 2 包/日で、午前中と夕刻に分割投与する。液状便となった場合や、忍容性不良の場合、1 包/日へ減量可とする。有効性不十分な場合、試験 15 日目以降に 3 包/日へ増量可とする。ラクツロースの投与方法も MOVICOL と同一とする。 投与期間は、パート A は 1 ヵ月間、パート B は 2 ヵ月間（注：2 ヵ月間の規定投与期間終了後も継続投与した患者あり）

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
治験スケジュール	本試験は 2 パート構成で実施する（パート A、パート B）。パート A は、無作為化多施設並行群間試験で、MOVICOL 又はラクツロースを 1 ヵ月間投与する。患者は、治験実施施設及び年齢（65 歳以下、65 歳超）を因子とした無作為割付けを行う。1 ヵ月間投与終了後、65 歳以下の患者が安全性に関する非対照試験へ参加し、MOVICOL を 2 ヵ月間投与する（パート B）。さらに、パート B では、65 歳を超える患者が、無作為化拡張期間へ移行し、当初の治験薬を 2 ヵ月間継続投与する。MOVICOL とラクツロースは外観と味が違うため、本試験は二重盲検試験ではない。
評価項目	(1) 有効性 主要評価項目： ・週当たりの平均排便回数 副次評価項目： ・排便の容易さ ・液状便ありの日数 ・硬便ありの日数 ・腹部膨満、腹痛、過剰な直腸ガス、腹鳴 ・患者満足度指数 ・坐薬又は救済薬の使用 (2) 安全性： ・有害事象 ・血液学検査、生化学的検査、電解質、尿検査、治験薬の曝露
主な解析方法	主要評価項目の各患者の平均排便回数/週は、患者報告による排便回数を日誌カードの記載日数で割り、7 倍して算出する。この主要有効性評価項目は、各 15 日間の投与期間と投与中最終値について平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値により要約した。比較には年齢群、投与薬、年齢-投与薬の交互作用を因子とする ANOVA を用いる。年齢-投与薬の交互作用が $p<0.10$ で有意な場合、各年齢群についての群間差を投与群別に表示する。年齢調整後の平均値の群間差と群間差の 95%信頼区間を表示する。パート A の各 15 日間投与期間についての対応する ANOVA は副次的解析とする。2 標本 t 検定によりパート B の 65 歳超の患者における群間比較を実施する。パート B の MOVICOL 群における 65 歳以下の患者のみの記述的統計量を表示する。さらに、排便回数が 3 回/週未満の選択基準を満たす患者のみを対象に探索的 ANOVA による追加解析も実施する。
治験責任医師	[redacted] Dr 他
実施医療機関	[redacted] Paris, 他
治験期間	19[redacted]年～19[redacted]年

2.7.6.4.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

本試験には 138 例（MOVICOL 群 70 例、ラクツロース群 68 例）が登録された。有効性解析対象は 129 例で、内訳は MOVICOL 群 65 例、ラクツロース群 64 例であった。9 例は試験運営上の理由により試験に参加しなかった。129 例中 84 例（MOVICOL 群 40 例、ラクツロース群 44 例）が 65 歳以下、45 例（MOVICOL 群 25 例、ラクツロース群 20 例）が 65 歳超であった。65 歳超の 34 例（MOVICOL 群 20 例、ラクツロース群 14 例）が、パート B の無作為化拡張期間へ参加した。

(2)　被験者背景

登録された MOVICOL 群の年齢は 52.8±22.8 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、女性の割合が 86%、ラクツロース群の年齢は 52.6±21.1 歳、女性の割合が 81%であった。MOVICOL 群及びラクツロース群の 65 歳以下の年齢は、それぞれ 38.3±14.1 歳、41.0±12.5 歳、65 歳超の年齢は、それぞれ 78.3±7.4 歳、79.7±8.1 歳であった。

(3) 有効性

1) パートA

① 主要評価項目：週当たりの平均排便回数

週当たりの平均排便回数を表 2.7.6.4-2 に示した。

週当たりの平均排便回数は、MOVICOL 群 8.74±4.57 回（平均値±標準偏差、以下同様）、ラクツロース群 6.86±4.14 回で、MOVICOL 群とラクツロース群の最小二乗平均値の群間差は-2.05 回（95%信頼区間：-3.67 回～-0.44 回）であり、有意差が認められた（p = 0.0133）。この有意差は、1～15 日目及び 16～30 日目の両期間で認められた（それぞれ、p = 0.0046、p = 0.0307）。

表 2.7.6.4-2 主要評価項目：週当たりの平均排便回数

	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～30 日目 (投与期間全体: 全患者) n 平均値±標準偏差	 63 8.74±4.57	 64 6.86±4.14
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無	なし	
最小二乗平均値	8.67	6.62
群間差 (ラクツロース-MOVICOL) 群間差の 95%信頼区間 p 値	-2.05 (-3.67, -0.44) 0.0133	
	MOVICOL (N=40)	ラクツロース (N=44)
1～30 日目 (投与期間全体: 65 歳以下の患者) n 平均値±標準偏差	 39 8.97±5.22	 44 7.27±4.59
	MOVICOL (N=25)	ラクツロース (N=20)
1～30 日目 (投与期間全体: 65 歳超の患者) n 平均値±標準偏差	 24 8.36±3.31	 20 5.96±2.81
	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～15 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 63 8.69±4.70	 64 6.48±4.22
最小二乗平均値	8.70	6.28
群間差 (ラクツロース-MOVICOL) 群間差の 95%信頼区間 p 値	-2.42 (-4.08, -0.76) 0.0046	
	MOVICOL (N=59)	ラクツロース (N=59)
16～30 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 59 8.95±5.01	 59 7.11±4.61
最小二乗平均値	8.80	6.77
群間差 (ラクツロース-MOVICOL) 群間差の 95%信頼区間 p 値	-2.03 (-3.87, -0.19) 0.0307	

Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.1

② 副次評価項目

i）排便の容易さスコア

排便の容易さスコアを表 2.7.6.4-3 に示した。

排便の容易さスコアは、MOVICOL 群 0.69±0.72、ラクツロース群 1.19±0.72 で、MOVICOL 群とラクツロース群との間に有意差が認められた（$p < 0.0001$）。この有意差は、1～15 日目及び 16～30 日目の両期間で認められた（それぞれ、$p < 0.0001$、$p = 0.0008$）。

表 2.7.6.4-3 排便の容易さスコア

	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～30 日目 (投与期間全体: 全患者) n 平均値±標準偏差	 62 0.69±0.72	 64 1.19±0.72
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無 p 値	なし <0.0001	
	MOVICOL (N=40)	ラクツロース (N=44)
1～30 日目 (投与期間全体: 65 歳以下の患者) n 平均値±標準偏差	 38 0.86±0.81	 44 1.34±0.69
	MOVICOL (N=25)	ラクツロース (N=20)
1～30 日目 (投与期間全体: 65 歳超の患者) n 平均値±標準偏差	 24 0.42±0.45	 20 0.86±0.71
	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～15 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 60 0.75±0.76	 64 1.29±0.72
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無 p 値	なし <0.0001	
	MOVICOL (N=59)	ラクツロース (N=59)
16～30 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 58 0.61±0.71	 58 1.13±0.84
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無 p 値	なし 0.0008	

排便の容易さ：容易=0、正常=1、困難=2、極めて困難=3
各患者が報告した全排便記録に基づいて算出
Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.1

ii）液状便ありの日数の割合

液状便ありの日数の割合を表 2.7.6.4-4 に示した。

液状便ありの日数の割合は、MOVICOL 群 0.13±0.18、ラクツロース群 0.05±0.10 で、MOVICOL 群とラクツロース群との間に有意差が認められた（p = 0.0336）。この有意差は、1～15 日目では認められたが（p = 0.0254）、16～30 日目では認められなかった（p = 0.4017）。

表 2.7.6.4-4　液状便ありの日数の割合

	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～30 日目 (投与期間全体: 全患者) n 平均値±標準偏差	 63 0.13±0.18	 64 0.05±0.10
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無 p 値	なし 0.0336	
	MOVICOL (N=40)	ラクツロース (N=44)
1～30 日目 (投与期間全体: 65 歳以下の患者) n 平均値±標準偏差	 39 0.13±0.20	 44 0.05±0.09
	MOVICOL (N=25)	ラクツロース (N=20)
1～30 日目 (投与期間全体: 65 歳超の患者) n 平均値±標準偏差	 24 0.13±0.14	 20 0.06±0.11
	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～15 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 63 0.14±0.23	 64 0.05±0.09
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無 p 値	なし 0.0254	
	MOVICOL (N=59)	ラクツロース (N=59)
16～30 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 59 0.11±0.22	 59 0.06±0.12
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無 p 値	なし 0.4017	

日誌カードで患者により液状便が 1 回以上ありとされた日数の割合に基づいて算出
Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.1

iii）硬便ありの日数の割合

硬便ありの日数の割合を表 2.7.6.4-5 に示した。

硬便ありの日数の割合は、MOVICOL 群 0.004±0.03、ラクツロース群 0.02±0.10 で、MOVICOL 群とラクツロース群との間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.4-5　硬便ありの日数の割合

	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～30 日目 (投与期間全体: 全患者) n 平均値±標準偏差	 63 0.004±0.03	 64 0.02±0.10
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無 p 値	なし 0.1617	
	MOVICOL (N=40)	ラクツロース (N=44)
1～30 日目 (投与期間全体: 65 歳以下の患者) n 平均値±標準偏差	 39 0.01±0.03	 44 0.03±0.12
	MOVICOL (N=25)	ラクツロース (N=20)
1～30 日目 (投与期間全体: 65 歳超の患者) n 平均値±標準偏差	 24 0.001±0.01	 20 0.01±0.06
	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～15 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 63 0.004±0.03	 64 0.02±0.10
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無 p 値	なし 0.2973	
	MOVICOL (N=59)	ラクツロース (N=59)
16～30 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 59 0.001±0.01	 59 0.02±0.09
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無 p 値	なし 0.2525	

日誌カードで患者により硬便ありとされた日数の割合に基づいて算出
Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.1

iv）腹部膨満スコア

腹部膨満スコアを表 2.7.6.4-6 に示した。

腹部膨満スコアは、MOVICOL 群 0.78±0.80、ラクツロース群 1.04±0.93 で、MOVICOL 群とラクツロース群との間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.4-6　腹部膨満スコア

	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～30 日目 (投与期間全体: 全患者) n 平均値±標準偏差	 63 0.78±0.80	 62 1.04±0.93
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無	全般的群間差なし、年齢との交互作用あり (p=0.0840)	
	MOVICOL (N=40)	ラクツロース (N=44)
1～30 日目 (投与期間全体: 65 歳以下の患者) n 平均値±標準偏差	 39 1.01±0.85	 42 1.41±0.90
p 値	0.0384	
	MOVICOL (N=25)	ラクツロース (N=20)
1～30 日目 (投与期間全体: 65 歳超の患者) n 平均値±標準偏差	 24 0.41±0.56	 20 0.27±0.35
p 値	0.3153	
	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～15 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 62 0.84±0.84	 62 1.09±0.96
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無 p 値	なし 0.4850	
	MOVICOL (N=59)	ラクツロース (N=59)
16～30 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 58 0.68±0.81	 58 0.94±0.99
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無	全般的群間差なし、年齢との交互作用あり (p=0.0102)	
	MOVICOL (N=35)	ラクツロース (N=41)
16～30 日目 (65 歳以下の患者) n 平均値±標準偏差	 35 0.83±0.84	 40 1.31±0.98
p 値	0.0394	
	MOVICOL (N=24)	ラクツロース (N=18)
16～30 日目 (65 歳超の患者) n 平均値±標準偏差	 23 0.46±0.73	 18 0.12±0.22
p 値	0.0668	

腹部膨満：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
報告された排便回数にかかわらず、各期間における腹部膨満の平均最高スコアに基づいて算出
Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.1

v）腹痛スコア

腹痛スコアを表 2.7.6.4-7 に示した。

腹痛スコアは、MOVICOL 群 0.59±0.72、ラクツロース群 0.85±0.89 であり、MOVICOL 群とラクツロース群との間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.4-7　腹痛スコア

	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～30 日目 (投与期間全体: 全患者) n 平均値±標準偏差	 63 0.59±0.72	 64 0.85±0.89
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無 p 値	なし 0.3534	
	MOVICOL (N=40)	ラクツロース (N=44)
1～30 日目 (投与期間全体: 65 歳以下の患者) n 平均値±標準偏差	 39 0.76±0.79	 44 1.12±0.89
	MOVICOL (N=25)	ラクツロース (N=20)
1～30 日目 (投与期間全体: 65 歳超の患者) n 平均値±標準偏差	 24 0.33±0.51	 20 0.27±0.56
	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～15 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 62 0.62±0.70	 64 0.86±0.92
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無 p 値	なし 0.5263	
	MOVICOL (N=59)	ラクツロース (N=59)
16～30 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 57 0.57 ±0.81	 59 0.81 ±0.92
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無	明らかな群間差なし、年齢との交互作用あり (p=0.0915)	
	MOVICOL (N=35)	ラクツロース (N=41)
16～30 日目 (65 歳以下の患者) n 平均値±標準偏差	 35 0.67±0.88	 41 1.07±0.96
p 値	0.0461	
	MOVICOL (N=24)	ラクツロース (N=18)
16～30 日目 (65 歳超の患者) n 平均値±標準偏差	 22 0.40±0.68	 18 0.21±0.44
p 値	0.6187	

腹痛：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
報告された排便回数にかかわらず、各期間における腹痛の平均最高スコアに基づいて算出
Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.1

vi）直腸ガススコア

直腸ガススコアを表 2.7.6.4-8 に示した。

直腸ガススコアは、MOVICOL 群 0.90±0.63、ラクツロース群 1.13±0.79 で、MOVICOL 群とラクツロース群との間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.4-8　直腸ガススコア

	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～30 日目 (投与期間全体: 全患者) n 平均値±標準偏差	 63 0.90±0.63	 64 1.13±0.79
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無	全般的群間差なし、年齢との交互作用あり (p=0.0003)	
	MOVICOL (N=40)	ラクツロース (N=44)
1～30 日目 (投与期間全体: 65 歳以下の患者) n 平均値±標準偏差	 39 0.90±0.62	 44 1.41±0.70
p 値	0.0003	
	MOVICOL (N=25)	ラクツロース (N=20)
1～30 日目 (投与期間全体: 65 歳超の患者) n 平均値±標準偏差	 24 0.89±0.66	 20 0.53±0.63
p 値	0.0381	
	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～15 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 63 0.94±0.61	 64 1.16±0.85
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無	全般的群間差なし、年齢との交互作用あり (p=0.0002)	
1～15 日目 (65 歳以下の患者) n 平均値±標準偏差	 39 0.96±0.62	 44 1.46±0.75
p 値	0.0005	
	MOVICOL (N=25)	ラクツロース (N=20)
1～15 日目 (65 歳超の患者) n 平均値±標準偏差	 24 0.90±0.60	 20 0.50±0.68
p 値	0.0092	
	MOVICOL (N=59)	ラクツロース (N=59)
16～30 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 58 0.80±0.71	 59 1.07±0.82
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無	全般的群間差なし、年齢との交互作用あり (p=0.0014)	
	MOVICOL (N=35)	ラクツロース (N=41)
16～30 日目 (65 歳以下の患者) n 平均値±標準偏差	 35 0.80±0.67	 41 1.34±0.78
p 値	0.0008	
	MOVICOL (N=24)	ラクツロース (N=18)
16～30 日目 (65 歳超の患者) n 平均値±標準偏差	 23 0.81±0.79	 18 0.45±0.53
p 値	0.1364	

直腸ガス：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
報告された排便回数にかかわらず、各期間における過剰な直腸ガスの平均最高スコアに基づいて算出
Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.1

vii）腹鳴スコア

腹鳴スコアを表 2.7.6.4-9 に示した。

腹鳴スコアは、MOVICOL 群 0.49±0.62、ラクツロース群 0.74±0.82 で、MOVICOL 群とラクツロース群との間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.4-9　腹鳴スコア

	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～30 日目 (投与期間全体: 全患者) n 平均値±標準偏差	 61 0.49±0.62	 60 0.74±0.82
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無	全般的群間差なし、年齢との交互作用あり (p=0.0093)	
	MOVICOL (N=40)	ラクツロース (N=44)
1～30 日目 (投与期間全体: 65 歳以下の患者) n 平均値±標準偏差	 37 0.60±0.70	 40 1.00±0.83
p 値	0.0209	
	MOVICOL (N=25)	ラクツロース (N=20)
1～30 日目 (投与期間全体: 65 歳超の患者) n 平均値±標準偏差	 24 0.33±0.43	 20 0.21±0.49
p 値	0.0852	
	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～15 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 58 0.53±0.69	 60 0.79±0.84
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無	全般的群間差なし、年齢との交互作用あり (p=0.0127)	
	MOVICOL (N=40)	ラクツロース (N=44)
1～15 日目 (65 歳以下の患者) n 平均値±標準偏差	 35 0.68±0.79	 40 1.07±0.83
p 値	0.0208	
	MOVICOL (N=25)	ラクツロース (N=20)
1～15 日目 (65 歳超の患者) n 平均値±標準偏差	 23 0.31±0.43	 20 0.22±0.51
p 値	0.1340	
	MOVICOL (N=59)	ラクツロース (N=59)
16～30 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 55 0.45±0.58	 56 0.64±0.84
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無	全般的群間差なし、年齢との交互作用あり (p=0.0061)	
	MOVICOL (N=35)	ラクツロース (N=41)
16～30 日目 (65 歳以下の患者) n 平均値±標準偏差	 32 0.52±0.60	 39 0.89±0.89
p 値	0.1051	
	MOVICOL (N=24)	ラクツロース (N=18)
16～30 日目 (65 歳超の患者) n 平均値±標準偏差	 23 0.34±0.54	 17 0.06±0.17
p 値	0.0098	

腹鳴：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
報告された排便回数にかかわらず、各期間における腹鳴の平均最高スコアに基づいて算出
Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.1

viii）患者満足度指数

患者満足度指数を表 2.7.6.4-10 に示した。

1～15 日目の患者満足度指数は、MOVICOL 群 6.92±2.14、ラクツロース群 4.97±2.94 で、MOVICOL 群とラクツロース群の最小二乗平均値の群間差は-1.78（95%信頼区間：-2.74～-0.82）であり、有意差が認められた（p = 0.0004）。

表 2.7.6.4-10　患者満足度指数

1～30 日目 (投与期間全体: 全患者)	最大値・平均スコアは未算出	
1～15 日目		
	MOVICOL (N=65)	ラクツロース (N=64)
1～15 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 63 6.92±2.14	 61 4.97±2.94
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無	なし	
最小二乗平均値	6.95	5.17
群間差 (ラクツロース – MOVICOL) 群間差の 95%信頼区間 p 値	-1.78 (-2.74, -0.82) 0.0004	
	MOVICOL (N=40)	ラクツロース (N=44)
1～15 日目 (65 歳以下の患者) n 平均値±標準偏差	 38 6.81±2.19	 42 4.64±2.81
	MOVICOL (N=25)	ラクツロース (N=20)
1～15 日目 (65 歳超の患者) n 平均値±標準偏差	 25 7.08±2.10	 19 5.69±3.16
16～30 日目		
	MOVICOL (N=59)	ラクツロース (N=59)
16～30 日目 (全患者) n 平均値±標準偏差	 59 7.28±2.32	 58 5.06±3.29
有意な年齢-投与薬の交互作用の有無	群間差あり (p=0.0007)、年齢との交互作用あり (p=0.0785)	
	MOVICOL (N=35)	ラクツロース (N=41)
16～30 日目 (65 歳以下の患者) n 平均値±標準偏差	 35 7.54±2.16	 40 4.65±3.21
最小二乗平均値 群間差 (ラクツロース – MOVICOL) 群間差の 95%信頼区間 p 値	7.54 -2.88 (-4.16, -1.60) <0.0001	4.65
	MOVICOL (N=24)	ラクツロース (N=18)
16～30 日目 (65 歳超の患者) n 平均値±標準偏差	 24 6.91±2.53	 18 5.97±3.37
最小二乗平均値 群間差 (ラクツロース – MOVICOL) 群間差の 95%信頼区間 p 値	6.91 -0.94 (-2.78, 0.90) 0.3100	5.97

患者満足度は、0～10 の連続アナログ尺度で評価（10 が最も満足度が高い）

Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.1

ix）有効性の追加解析：排便回数が 3 回/週未満の選択基準に該当する患者の部分集団解析

本試験では、選択基準を 1) 排便回数が 3 回/週未満、2) 排便困難の少なくとも一方の症状が 3 ヵ月間以上継続する場合と設定し、便秘と定義した。ITT 集団では、MOVICOL 群の 65 例中 57 例、ラクツロース群の 64 例中 54 例が、排便回数が 3 回/週未満の選択基準を満たした。この部分集団（排便回数が 3 回/週未満の選択基準を満たす患者）を対象とした主要・副次有効性解析のうち、排便の容易さ、液状便、硬便、直腸ガス、腹鳴及び患者満足度指数の有意差検定で異なる傾向は認められなかった。主要評価項目を含むその他の評価項目では、以下の差異が認められた。

・主要評価項目（週当たりの平均排便回数）

ITT 解析と同様、部分集団解析でも年齢と投与薬との交互作用は認められなかった。1～30 日目及び 1～15 日目の群間に有意差はなかった。しかしながら、ITT 解析では、16～30 日目の群間に有意差が認められたが（p = 0.0307）、この部分集団解析では 16～30 日目の群間に有意差はなかった（p = 0.0742）。

・副次評価項目

腹部膨満：ITT 解析では、年齢と投与薬との有意な交互作用が 1～30 日目及び 16～30 日目で認められた。しかし、部分集団解析では、1～30 日目で年齢と投与薬との交互作用は認められず、腹部膨満に関して MOVICOL 群とラクツロース群との間に有意差は認められなかった（p = 0.3780）。16～30 日目については、ITT 解析で 65 歳超の患者で有意差に近い群間差が認められたが（p = 0.0668）、部分集団解析では有意差はなかった（p = 0.1045）。

腹痛：ITT 解析では、16～30 日目で年齢と投与薬の間に有意な交互作用が認められた。しかしながら、部分集団解析では、16～30 日目で年齢と投与薬との交互作用は認められず、腹鳴に関して MOVICOL 群とラクツロース群との間に有意差は認められなかった（p = 0.5215）。

x）有効性の追加解析：治療が奏効した患者の割合〔奏効の定義: 排便回数が 3 回/週以上、硬便なし、平均排便スコア 1.5 未満（Rome 診断基準に類似した基準）〕

治療が奏効した患者の割合〔奏効の定義: 排便回数が 3 回/週以上、硬便なし、平均排便スコア 1.5 未満（Rome 診断基準に類似した基準）〕を表 2.7.6.4-11 に示した。

排便回数が 3 回/週以上の代わりに、4 回/週以上とした Rome 診断基準に類似した基準に基づく解析でも、解析結果に違いはなかった。MOVICOL 群とラクツロース群の比較では、1～30 日目（p = 0.0449）、1～15 日目（p = 0.0009）、16～30 日目（p = 0.0313）で、いずれも有意差をもって MOVICOL が優れていた。排便回数が週 3 回以上、4 回以上の基準のいずれの場合においても 1～30 日目と 16～30 日目の p 値は同値であった。

表 2.7.6.4-11　有効性の追加解析:治療が奏効した患者の割合

1～30 日目 (投与期間全体)	MOVICOL	ラクツロース
患者部分集団 ベースライン時排便回数/週が 3 回未満 [a)] 65 歳以下	68% (23/34)	50% (19/38)
65 歳超	86% (18/21)	75% (12/16)
ベースライン時排便回数/週が 3 回以上 65 歳以下	100% (4/4)	60% (3/5)
65 歳超	100% (2/2)	100% (4/4)
全患者	77% (47/61)	60% (38/63)
ベースライン時の排便回数と年齢について調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定　p=0.0449		
1～15 日目	MOVICOL	ラクツロース
患者部分集団 ベースライン時排便回数/週が 3 回未満 65 歳以下	71% (24/34)	50% (19/38)
65 歳超	95% (18/19)	50% (8/16)
ベースライン時排便回数/週が 3 回以上 65 歳以下	75% (3/4)	60% (3/5)
65 歳超	100% (2/2)	75% (3/4)
全患者	80% (47/59)	52% (33/63)
ベースライン時の排便回数と年齢について調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定　p=0.0016		
16～30 日目	MOVICOL	ラクツロース
患者部分集団 ベースライン時排便回数/週が 3 回未満 65 歳以下	77% (23/30)	50% (18/36)
65 歳超	81% (17/21)	85% (11/13)
ベースライン時排便回数/週が 3 回以上 65 歳以下	100% (4/4)	50% (2/4)
65 歳超	100% (2/2)	100% (4/4)
全患者	81% (46/57)	61% (35/57)
ベースライン時の排便回数と年齢について調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定　p=0.0313		

奏効：排便回数が 3 回/週以上、硬便なし、平均排便スコア 1.5 未満（Rome 診断基準に類似した基準）
a) 探索的解析に基づき、各投与群でベースライン時の排便回数が 3 回/週未満であった患者の割合を比較した Fisher 正確検定で p=0.0705
Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.1

xi）有効性の追加解析：一般的な便秘の定義（7 日間の排便回数が 3 回未満）に基づき、治療が奏効した患者の割合

一般的な便秘の定義（7 日間の排便回数が 3 回未満）に基づき、各投与群で便秘なし（治療が奏効）とされた患者の割合について、各期間の結果及び投与中最終値（投与期間全体、1～30 日目）を年齢とベースライン時の便秘の定義を満たすか否かで調整した Cochran Mantel Haenszel 法により比較した。その結果、7 日間の排便回数が 3 回以上を奏効とした患者の割合は、いずれの期間においても有意な群間差は認められなかった〔1～30 日目（p = 0.9656）、1～15 日目（p = 0.2932）、16～30 日目（p = 0.6446）〕。MOVICOL 群、ラクツロース群ともに、大部分の患者で治療が奏効した。

7 日間の排便回数が 4 回以上を奏効とした場合も、解析結果はほぼ同じであった。有意な群間差は認められなかった。

2) パートB（65歳を超える患者）

① 主要評価項目：週当たりの平均排便回数

週当たりの平均排便回数を表2.7.6.4-12に示した。

1～60日目の週当たりの平均排便回数は、MOVICOL群8.29±3.17回（平均値±標準偏差、以下同様）、ラクツロース群5.63±1.64回で、MOVICOL群とラクツロース群の最小二乗平均値の群間差は-2.66回（95%信頼区間：-4.55回～-0.78回）であり、有意差が認められた（p = 0.0071）。この有意差は、各期間においても認められた。

表2.7.6.4-12 週当たりの平均排便回数

	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=14)
1～60日目 (投与期間全体) n 平均値±標準偏差	 20 8.29±3.17	 14 5.63±1.64
最小二乗平均値	8.29	5.63
群間差 (ラクツロース-MOVICOL) 群間差の95%信頼区間 p値	-2.66 (-4.55, -0.78) 0.0071	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=14)
1～15日目 n 平均値±標準偏差	 20 8.18±3.41	 14 5.73±1.92
最小二乗平均値	8.18	5.73
群間差 (ラクツロース-MOVICOL) 群間差の95%信頼区間 p値	-2.45 (-4.51, -0.39) 0.0213	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=13)
16～30日目 n 平均値±標準偏差	 20 8.04±3.52	 13 5.78±1.82
最小二乗平均値	8.04	5.78
群間差 (ラクツロース-MOVICOL) 群間差の95%信頼区間 p値	-2.26 (-4.42, -0.10) 0.0411	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=13)
31～45日目 n 平均値±標準偏差	 20 9.04±4.03	 13 5.99±1.89
最小二乗平均値	9.04	5.99
群間差 (ラクツロース-MOVICOL) 群間差の95%信頼区間 p値	-3.05 (-5.49, -0.61) 0.0161	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=11)
46～60日目 n 平均値±標準偏差	 20 7.94±2.84	 11 4.65±1.32
最小二乗平均値	7.94	4.65
群間差 (ラクツロース-MOVICOL) 群間差の95%信頼区間 p値	-3.29 (-5.16, -1.43) 0.0011	

Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.2

② 排便の容易さスコア

排便の容易さスコアを表 2.7.6.4-13 に示した。

1～60 日目の排便の容易さスコアは、MOVICOL 群 0.31±0.35、ラクツロース群 0.57±0.47 であり、有意差は認められなかった。

表 2.7.6.4-13 排便の容易さスコア

	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=14)
1～60 日目 (投与期間全体) n 平均値±標準偏差	 20 0.31±0.35	 14 0.57±0.47
p 値	0.1908	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=14)
1～15 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.24±0.36	 14 0.57±0.59
p 値	0.0816	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=13)
16～30 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.25±0.38	 13 0.55±0.53
p 値	0.1317	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=13)
31～45 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.35±0.41	 12 0.61±0.50
p 値	0.1614	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=11)
46～60 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.44±0.48	 11 0.77±0.61
p 値	0.1936	

排便の容易さ：容易=0、正常=1、困難=2、極めて困難=3
各患者が報告した全排便記録に基づいて算出
Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.2

③　液状便ありの日数の割合

液状便ありの日数の割合を表 2.7.6.4-14 に示した。

1～60 日目の液状便ありの日数の割合は、MOVICOL 群 0.05±0.09、ラクツロース群 0.03±0.04 であり、有意差は認められなかった。

表 2.7.6.4-14　液状便ありの日数の割合

	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=14)
1～60 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.05±0.09	 14 0.03±0.04
p 値	0.5953	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=14)
1～15 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.09±0.15	 14 0.04±0.08
p 値	0.3973	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=13)
16～30 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.02±0.04	 13 0.03±0.05
p 値	0.7815	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=13)
31～45 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.05±0.13	 13 0.02±0.04
p 値	0.8768	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=11)
46～60 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.06±0.13	 11 0.02±0.04
p 値	0.6004	

患者評価による便の硬さに基づく（正常/軟便=0、液状便=3）
各患者が報告した全排便記録に基づいて算出
Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.2

④　硬便ありの日数の割合

硬便ありの日数の割合を表 2.7.6.4-15 に示した。

1～60 日目の硬便ありの日数の割合は、MOVICOL 群 0.009±0.004、ラクツロース群 0.03±0.11 であり、有意差は認められなかった。

表 2.7.6.4-15　硬便ありの日数の割合

	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=14)
1～60 日目 (投与期間全体) n 平均値±標準偏差	 20 0.009±0.004	 14 0.03±0.11
p 値	0.7691	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=14)
1～15 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0±0	 14 0.04±0.14
p 値	0.2377	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=13)
16～30 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0±0	 13 0.05±0.17
p 値	0.2202	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=13)
31～45 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.003±0.01	 13 0.04±0.15
p 値	0.7277	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=11)
46～60 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0±0	 11 0±0
p 値	—	

硬便についての報告は、日誌カードに患者が記載した文章中の記載に基づく
各患者が報告した全排便記録に基づいて算出
Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.2

⑤ 腹部膨満スコア

腹部膨満スコアを表 2.7.6.4-16 に示した。

1～60 日目の腹部膨満スコアは、MOVICOL 群 0.35±0.69、ラクツロース群 0.09±0.18 であり、有意差は認められなかった。

表 2.7.6.4-16 腹部膨満スコア

	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=14)
1～60 日目 (投与期間全体) n 平均値±標準偏差	 20 0.35±0.69	 14 0.09±0.18
p 値	0.5453	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=14)
1～15 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.30±0.69	 13 0.11±0.25
p 値	0.4377	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=13)
16～30 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.33±0.69	 13 0.09±0.14
p 値	0.4821	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=13)
31～45 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.36±0.73	 12 0.10±0.18
p 値	0.7322	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=11)
46～60 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.39±0.70	 11 0.05±0.16
p 値	0.1015	

腹部膨満：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
報告された排便回数にかかわらず、各期間における腹部膨満の平均最高スコアに基づいて算出
Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.2

⑥ 腹痛スコア

腹痛スコアを表 2.7.6.4-17 に示した。

1～60 日目の腹痛スコアは、MOVICOL 群 0.21±0.36、ラクツロース群 0.12±0.21 であり、有意差は認められなかった。

表 2.7.6.4-17 腹痛スコア

	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=14)
1～60 日目 (投与期間全体) n 平均値±標準偏差	 20 0.21±0.36	 14 0.12±0.21
p 値	0.6642	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=14)
1～15 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.17±0.33	 13 0.09±0.22
p 値	0.3863	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=13)
16～30 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.19±0.36	 13 0.15±0.23
p 値	0.9349	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=13)
31～45 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.23±0.44	 12 0.23±0.50
p 値	1.0000	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=11)
46～60 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.24±0.45	 11 0.07±0.20
p 値	0.2090	

腹痛：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
報告された排便回数にかかわらず、各期間における腹痛の平均最高スコアに基づいて算出
Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.2

⑦　直腸ガススコア

直腸ガススコアを表 2.7.6.4-18 に示した。

1～60 日目の直腸ガススコアは、MOVICOL 群 0.64±0.67、ラクツロース群 0.29±0.37 であり、有意差は認められなかった。期間ごとでは、31～45 日目及び 46～60 日目において、ラクツロース群が MOVICOL 群に比べ有意に低値であった（それぞれ、p = 0.0374、p = 0.0048）。

表 2.7.6.4-18　直腸ガススコア

	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=14)
1～60 日目 (投与期間全体) n 平均値±標準偏差	 20 0.64±0.67	 14 0.29±0.37
p 値	0.0505	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=14)
1～15 日目 n 平均値±標準偏差	 19 0.50±0.43	 13 0.43±0.51
p 値	0.5781	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=13)
16～30 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.60±0.68	 13 0.32±0.43
p 値	0.2198	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=13)
31～45 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.63±0.70	 12 0.22±0.34
p 値	0.0374	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=11)
46～60 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.72±0.69	 11 0.18±0.32
p 値	0.0048	

直腸ガス：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
報告された排便回数にかかわらず、各期間における過剰な直腸ガスの平均最高スコアに基づいて算出
Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.2

⑧ 腹鳴スコア

腹鳴スコアを表 2.7.6.4-19 に示した。

1～60 日目の腹鳴スコアは、MOVICOL 群 0.21±0.35、ラクツロース群 0.04±0.08 であり、有意差は認められなかった。

表 2.7.6.4-19 腹鳴スコア

	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=14)
1～60 日目 (投与期間全体) n 平均値±標準偏差	 20 0.21±0.35	 14 0.04±0.08
p 値	0.3058	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=14)
1～15 日目 n 平均値±標準偏差	 17 0.28±0.42	 13 0.09±0.15
p 値	0.2434	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=13)
16～30 日目 n 平均値±標準偏差	 19 0.18±0.34	 13 0.04±0.06
p 値	0.6659	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=13)
31～45 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.22±0.37	 11 0.03±0.08
p 値	0.2533	
	MOVICOL (N=20)	ラクツロース (N=11)
46～60 日目 n 平均値±標準偏差	 20 0.22±0.37	 10 0.01±0.04
p 値	0.0680	

腹鳴：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
報告された排便回数にかかわらず、各期間における腹鳴の平均最高スコアに基づいて算出
Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.2

⑨ 有効性の追加解析：治療が奏効した患者の割合〔奏効の定義: 排便回数が 3 回/週以上、硬便なし、平均排便スコア 1.5 未満（Rome 診断基準に類似した基準）〕

治療が奏効した患者の割合〔奏効の定義: 排便回数が 3 回/週以上、硬便なし、平均排便スコア 1.5 未満（Rome 診断基準に類似した基準）〕を表 2.7.6.4-20 に示した。

排便回数が 3 回/週以上の代わりに、4 回/週以上とした Rome 診断基準に類似した基準に基づく解析でも、解析結果に違いはなかった。

表 2.7.6.4-20 有効性の追加解析: 治療が奏効した患者の割合

1～60 日目 (投与期間全体)	MOVICOL	ラクツロース
患者部分集団 ベースライン時排便回数/週が 3 回未満	94% (16/17)	90% (9/10)
ベースライン時排便回数/週が 3 回以上	100% (2/2)	100% (4/4)
全患者	95% (18/19)	93% (13/14)
ベースライン時の排便回数について調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定		p=0.6986
1～15 日目	MOVICOL	ラクツロース
患者部分集団 ベースライン時排便回数/週が 3 回未満	94% (16/17)	90% (9/10)
ベースライン時排便回数/週が 3 回以上	100% (2/2)	75% (3/4)
全患者	95% (18/19)	93% (13/14)
ベースライン時の排便回数について調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定		p=0.4693
16～30 日目	MOVICOL	ラクツロース
患者部分集団 ベースライン時排便回数/週が 3 回未満	100% (17/17)	78% (7/9)
ベースライン時排便回数/週が 3 回以上	100% (2/2)	100% (4/4)
全患者	100% (19/19)	85% (11/13)
ベースライン時の排便回数について調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定		p=0.0473
31～45 日目	MOVICOL	ラクツロース
患者部分集団 ベースライン時排便回数/週が 3 回未満	88% (15/17)	88% (7/8)
ベースライン時排便回数/週が 3 回以上	100% (2/2)	75% (3/4)
全患者	89% (17/19)	83% (10/12)
ベースライン時の排便回数について調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定		p=0.6803
46～60 日目	MOVICOL	ラクツロース
患者部分集団 ベースライン時排便回数/週が 3 回未満	100% (17/17)	57% (4/7)
ベースライン時排便回数/週が 3 回以上	100% (2/2)	100% (4/4)
全患者	100% (19/19)	73% (8/11)
ベースライン時の排便回数について調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定		p=0.0047

奏効：排便回数が 3 回/週以上、硬便なし、平均排便スコア 1.5 未満（Rome 診断基準に類似した基準）
Source：CSR-91020/4 (5.3.5.1-3) CSR Summary 3.3.2.2

⑩ 有効性の追加解析：一般的な便秘の定義（7 日間の排便回数が 3 回未満）に基づき、治療が奏効した患者の割合

一般的な便秘の定義（7 日間の排便回数が 3 回未満）に基づき、各投与群で便秘なし（治療が奏効）とされた患者の割合について、各期間の結果及び投与中最終値（投与期間全体、1～60 日目）をベースライン時の便秘の定義を満たすか否かについて調整した Cochran Mantel Haenszel 法により比較した。その結果、7 日間の排便回数が 3 回以上を奏効とした場合、投与期間全体（1～60 日目）において全患者で治療が奏効した。個別の投与期間について解析すると、奏効率には、1～15 日目（p = 0.9562）、16～30 日目（p = 0.1693）、31～45 日目（p = 0.9847）のいずれも有意

な群間差は認められなかった。この 3 期間では、MOVICOL 群、ラクツロース群ともに、無作為化拡張期間に参加した患者の大部分で治療が奏効した。しかし、46～60 日目（p = 0.0242）では群間に有意差が認められた。ベースライン時に便秘ありの患者では、46～60 日目の奏効率が MOVICOL 群で 100%（17/17 例）、ラクツロース群で 71%（5/7 例）であった。

7 日間の排便回数が 4 回以上を奏効とした場合も、結果はほぼ同じであった。

(4) 安全性

MOVICOL 群、ラクツロース群ともに 2～3 例が試験を中止したが、65 歳以下の患者よりも 65 歳超の患者で中止例は少なかった。

1) 有害事象:

① パート A

MOVICOL 群では有害事象が 17 例（24%）に 21 件、ラクツロース群では 13 例（19%）に 24 件発現した。多くの有害事象の治験薬との因果関係は possibly 又は probably related と判定された（MOVICOL 群 13 件、ラクツロース群 16 件）。MOVICOL 群で報告された有害事象のうち中等度の事象は 16 件で、重度は 2 件のみであった。ラクツロース群では重度の事象は 10 件で、中等度の事象が 9 件あった。重篤な有害事象は認められなかった。

基本語別では、下痢が最も高頻度に報告され、MOVICOL 群で 5 例に 7 件、ラクツロース群で 1 例に 2 件発現した。その他には発現率が 5%を超える事象はなかった。

② パート B

・65 歳超の患者

MOVICOL 群では有害事象が 6 例（32%）に 12 件、ラクツロース群では 5 例（36%）に 13 件発現した。ほとんどの有害事象の治験薬との因果関係は unrelated であった（MOVICOL 群 6 件、ラクツロース群 9 件）。MOVICOL 群で発現した有害事象のうち中等度の事象は 4 件で、軽度の事象及び重度の事象はそれぞれ 3 件であった。ラクツロース群では、中等度の事象及び重度の事象がいずれも 6 件発現した。

・65 歳以下の患者

15 件の有害事象が非盲検追跡調査期間へ移行した 10 例（18%）で報告された。これらのうち 8 件は治験薬との因果関係が unrelated であった。8 件が中等度、4 件が重度の事象であった。

2) 臨床検査データ

・血糖（65 歳超）

MOVICOL 群では、ベースライン時との比較及びラクツロース群との比較で、30 日目と 90 日目に血糖増加が認められた。血糖増加は、30 日目が 2 例、90 日目は 3 例でみられ（ラクツロース群では発現なし）、いずれもベースライン値は正常で、正常域から逸脱したものであった。しかし、正常域は空腹時血糖値に基づくもので、臨床的影響は不明である。

・ビタミン B_{12}（65 歳以下）

30 日目のビタミン B_{12} が、1～2 例における変動によりベースライン値と比較して減少した。しかし、ベースライン時には正常値であったが、正常域未満となった患者はラクツロース群で 1 例、MOVICOL 群で 2 例であった。

その他、いずれの年齢群においても、並行群間試験中に群間で有意差を認めた項目はなかった。パート B での 65 歳以下では、重炭酸、葉酸、ビタミン B_{12} の有意な減少、クロールの有意な増加が認められた。

2.7.6.4.3 結論

便秘患者に対して PEG ベースの緩下剤療法を実施した場合の安全性と有効性について、実薬を対照に検討した。排便回数、排便の容易さ、患者による総合評価の評価項目に関して、MOVICOL は既承認薬（ラクツロース）よりも優れていた。これらの評価項目は、便秘治療薬の評価で重要な項目であることが、消化器系疾患諮問委員会のメンバーによって確認されている。さらに、PEG 療法の有効性も確認され、症状が軽減する投与量範囲についての理解も深まる結果が得られた。最適な結果を得るためには投与量の調節が重要であるが、この事実は、便秘に対する浸透圧性薬剤や全身療法に関する既存試験では得られていなかった。今回の試験により、高齢者への投与の根拠となる知見も得られた。既承認薬に対する優位性は、有効性を示す確固とした証拠であると考えられる。

2.7.6.5　外国第 II 相試験（99/05）

〔添付資料 5.3.5.1-4（参考）〕

Norgine 社により英国にて小児を対象とした第 II 相試験が実施され、パート A では小児便塞栓の急性治療における MOVICOL の安全性及び有効性が評価された。パート B ではパート A で便塞栓が解消した患者に MOVICOL 又はラクツロースを 12 週間投与し、MOVICOL の維持療法の安全性及び有効性がラクツロースと比較された。

2.7.6.5.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の標題	A Single Centre Study to Assess the Safety and Efficacy of MOVICOL in the Treatment of Fecal Impaction in Children Followed by a Double Blind, Randomised Phase to Compare the Safety and Efficacy of MOVICOL and Lactulose for Maintenance Therapy
治験の目的	本治験の主な目的は以下のとおり ・パート A：小児便塞栓の急性治療における MOVICOL の安全性及び有効性の評価 ・パート B：慢性便秘に対する MOVICOL 及びラクツロースによる維持療法の安全性及び有効性の比較検討
治験の種類	パート A：単一施設非盲検試験 パート B：単一施設無作為化二重盲検比較試験
対象	以下の基準を満たす男女 ・治験責任医師が便秘/便塞栓の治療に入院を要すると判断した患者 ・2～11 歳の小児 第 I 期（パート A）の 8 日目に便塞栓が解消されない場合、当該患者の試験を中止し、必要に応じた治療を実施する。中止例は第 II 期（パート B）への無作為割付け対象としない。
被験者数	60 例
使用薬剤	【被験薬】パート A 及び B：MOVICOL 1 包：13.8 g（PEG3350 13.1 g + 電解質） 【対照薬】パート B：ラクツロース 1 包：経口液用ラクツロース末 10 g を含有
投与量・投与方法	パート A・B：MOVICOL1 包を水 125 mL に溶解し、経口投与する。 薬剤の数量管理、調剤、投与、服薬コンプライアンスの一貫性のために、患者は常に未開封の MOVICOL を服用することとする。1 包の全量を投与し、分割投与は不可とする。パート A では、以下に従って便塊が除去されるまで MOVICOL を投与する。投与期間は最長 9 日間（便塊除去目的では最長 7 日間）とする。 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 パート B では MOVICOL の投与量を固定せず、臨床判断に基づいて用量を決定するが、退院時（パート B 開始時）の投与量は、通常、便塊除去期間中の最大量の 1/2 とする。投与量は各来院時に治験責任医師の判断により変更可とし、電話連絡による定期的な追跡調査時に看護スタッフへ連絡することによっても変更可とする。投与期間は 12 週間とする。ラクツロースも MOVICOL と同じように投与する。
治験スケジュール	本試験は 2 期間構成とする（パート A、パート B）。パート A は最長 7 日間の非盲検投与期間とし、入院患者に対して便塊が除去されるまで MOVICOL を投与し、便塊除去された後も 2 日間、便塊除去された時点の用量で投与を継続する。パート B は MOVICOL とラクツロースの維持投与を外来ベースで実施する 12 週間無作為化二重盲検比較期間とする。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目	パートA： ①有効性 主要評価項目： ・便塊除去までの期間 副次評価項目： ・MOVICOLの必要投与量 ・便塊が除去されるまでに要した追加治療（緩下剤・坐薬・浣腸剤の投与、用手排便） ②安全性 ・有害事象（AE） ・臨床検査値、脈拍数、身体所見、併用薬、治験薬以外の緩下剤 パートB： ①有効性 主要評価項目： ・週当たりの排便回数 副次評価項目： ・便塞栓再発 ・排便量 ・主な排便形態（排便時痛、排便時のいきみ） ・腹痛 ・便失禁 ・センナなど救済薬の使用 ・直腸出血 ・患者/親による有効性評価 ・治験責任医師による有効性評価 ・薬剤投与量 ・重要な生活上の出来事 ②安全性 ・有害事象 ・臨床検査値 ・治験薬曝露量
主な解析方法	有効性 パートA： 便塊除去された症例数とその割合、さらに追加治療を要した症例数とその割合を要約する。MOVICOL投与状況について、便塊除去されるまでのMOVICOL総処方量（包）と1～7日目の各処方量を表示する。1日当たりの総処方量に対する服用量の割合（概算）を、投与日別に頻度数と割合で要約する。 パートB： 主要評価項目を要約し、2つの処置（MOVICOL群及びラクツロース群）をStudent 2標本t検定で比較する。群間差と群間差の95%信頼区間を表示する。 主要評価項目の追加解析： 主要有効性評価項目である排便回数/週については、維持投与期間開始時点（第2回来院時）の排便回数/週を因子として共分散分析（ANCOVA）を実施する。このANCOVA解析は、各来院時のデータと投与中最終値について実施する。さらに、過去の参考データと比較するため、過去に用いた成人における便秘の定義（7日間の排便回数が3回未満）に基づく解析も実施する。各群における便秘あり（維持療法無効）の患者の割合について、各来院時のデータ及び投与中最終値をFisherの正確検定により比較する。無効率が10%を超えた場合を想定し、ベースライン時の排便回数で調整するロジスティック回帰による追加解析も計画する。
治験責任医師	David C.A. Candy
実施医療機関	St Richard's Hospital, Chichester, United Kingdom
治験期間	20[redacted]年10月～20[redacted]年7月

2.7.6.5.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

1)　パートA

本試験のパートBへ60例以上が登録されるように、合計65例を登録した。65例中60例(92%)がパートAを終了し、5例が投与中止となった。5例の中止理由は、2例が治験の継続拒否、3例がその他の理由（患者の親が週末の入院拒否、患者が治験薬服用拒否、患者の親が病棟への入院によるストレスが大きすぎると判断）であった。安全性解析対象集団は63例であった。

2)　パートB

パートBには、パートAで便塊が除去できた58例が無作為割付けされた(MOVICOL群28例、ラクツロース群30例)。中止例は10例（MOVICOL群1例、ラクツロース群9例）で、MOVICOL群の1例は「その他」の理由（患者日誌カードが未記入）、ラクツロース群の9例は、7例が便塞栓再発、1例が治験の継続拒否、1例が「その他」の理由（有効性不十分の理由により母親が治験の継続拒否）であった。安全性解析対象集団は58例、ITT解析集団は53例であった。

(2)　被験者背景

1)　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。対象集団全体の平均身長は115.6 cm、平均体重は24.8 kgであった。英国では入院による便塊除去が現在の医療慣行だが、大部分の被験者〔57例（90%）〕で便塞栓の既往歴はなかった。パートAの安全性解析対象集団全体における座位での平均脈拍は96拍/分であった。もっとも高頻度に報告された併発疾患は胃腸障害〔20例（32%）〕、呼吸器、胸郭および縦隔障害〔15例（24%）〕であった。パートA以前から最も多く使用されていた併用薬は、喘息のため3例（5%）に投与されていたサルブタモールであった。試験参加時、23例（37%）が治験薬以外の緩下剤を1種類以上服用していた。パートA開始以前から高頻度に使用されていた治験薬以外の緩下剤はラクツロース〔23例（37%）〕とセンナ〔10例（16%）〕であった。

2)　パートB

パートBでは、人口統計学的特性は両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。安全性解析対象集団全体の平均身長は115.7±18.0 cm、平均体重は24.51±10.22 kgであった。パートBの安全性解析対象集団全体における座位の平均脈拍は96.2±13.0拍/分であった。重大とされた病歴（治験責任医師による判断）は、全体で39例(67%)に認められたが〔MOVICOL群16例(57%)、ラクツロース群23例(77%)〕、群間に有意差はなかった（$p = 0.262$）。器官別大分類に基づいて20%以上報告された異常所見は胃腸障害（MOVICOL群25%、ラクツロース群40%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（MOVICOL

群 18%、ラクツロース群 30%）であった。ラクツロース群では、試験前来院時に便秘の病歴ありの被験者が MOVICOL 群よりも多かった。さらに、ラクツロース群では、試験前来院時に喘息の病歴ありの被験者が MOVICOL 群よりも多かった。

無作為割付け前に 1 種類以上の併用薬を投与開始していた患者は、対象集団全体で 22 例（38%）〔MOVICOL 群 11 例（39%）、ラクツロース群 11 例（37%）〕であった。最も多く使用された併用薬はパラセタモール（鼻感冒、発熱、頭痛、下肢疼痛、腹痛、咳嗽）で、MOVICOL 群 7 例（25%）、ラクツロース群 7 例（23%）が服用していた。

(3) 有効性

1) パート A

① 主要評価項目

便塊除去までの期間（日数）を表 2.7.6.5-2 に示した。

パート A では 63 例中 58 例（92%）が便塊除去でき、3 例は便塊除去ができず試験中止となった。対象集団全体における便塊除去までの期間（中央値）は 6 日間で、最短 3 日間、最長 7 日間であった。年齢別でも便塊除去までの期間（中央値）は 6 日間であった。

表 2.7.6.5-2 主要評価項目：便塊除去までの期間（日数）

	2～4 歳 (N=28)	5～11 歳 (N=35)	対象集団全体 (N=63)
便塊除去例数	25	33	58
平均値±標準偏差	5.8±1.2	5.6±1.1	5.7±1.2
中央値 (範囲)	6.0 (3～7)	6.0 (3～7)	6.0 (3～7)

Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR Summary 3.3.2.1

② 副次評価項目

便塊除去できた 58 例において追加治療を要した患者はいなかった。

便塊除去までの MOVICOL 処方量を表 2.7.6.5-3 に示した。

便塊除去までに要した平均 MOVICOL 処方量は、対象集団全体が 19.6±7.5 包（平均値±標準偏差、以下同様）であり、2～4 歳が 14.3±4.5 包、5～11 歳が 23.6±6.8 包であった。これを MOVICOL の投与液量に換算すると、2～4 歳が 1.78 L、5～11 歳が 2.95 L であった。

2～4 歳の 25 例中 8 例は 7 日目までに便塊除去できず、7 日目に 4 包（同年齢群の最高 1 日量）が処方された。便塊除去できた 5～11 歳の全 33 例は 1 日目の処方量は 2 包であった。7 日目までにこのうち 9 例は便塊除去できず、7 日目に 6 包（同年齢群の最高 1 日量）が処方された。

表 2.7.6.5-3 便塊除去までの MOVICOL 処方量 （包）

	2～4 歳 (N=28)	5～11 歳 (N=35)	対象集団全体 (N=63)
便塊除去例数	25	33	58
平均値±標準偏差	14.3±4.5	23.6±6.8	19.6±7.5
範囲	5～19	9～32	5～32

Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR Summary 3.3.2.1

2） パートB

① 主要評価項目

ITTにおける主要評価項目の7日間の排便回数を表2.7.6.5-4に示した。

パートB開始時（退院日）におけるMOVICOL群の7日間の平均排便回数〔27.6±11.25回（平均値±標準偏差、以下同様）〕は、ラクツロース群（22.3±11.80回）よりも多かった。投与中最終値でも、MOVICOL群の平均排便回数（9.4±4.56回）はラクツロース群（5.9±4.29回）よりも多かった。投与中最終値の排便回数の平均値の群間差（MOVICOL-ラクツロース）は3.5回であり、有意差が認められた（p＝0.007、95%信頼区間：1.0回～6.0回）。

MOVICOL群の投与中最終値の平均排便回数は2～4歳（8.7±5.85回）と5～11歳（9.9±3.56回）でほぼ同じであった。ラクツロース群でも、投与中最終値の平均排便回数は2～4歳（6.6±6.07回）と5～11歳（5.4±2.21回）でほぼ同じであった。

表2.7.6.5-4 主要有効性評価項目（7日間の排便回数）

	第2回来院時 (退院日)	第3回来院時 (6週)	第4回来院時 (10週)	第5回来院時 (14週)	投与中最終値
MOVICOL					
n	27	26	26	27	27
平均値±標準偏差	27.6±11.25	10.5±5.15	8.6±3.83	9.4±4.56	9.4±4.56
中央値 (範囲)	27.0 (10 – 57)	9.0 (2 – 23)	8.0 (1 – 20)	8.0 (2 – 24)	8.0 (2 – 24)
ラクツロース					
n	26	24	24	23	25
平均値±標準偏差	22.3±11.80	7.7±4.41	7.3±4.55	6.3±4.31	5.9±4.29
中央値 (範囲)	19.5 (7 – 71)	7.0 (2 – 19)	6.5 (2 – 21)	6.0 (2 – 23)	6.0 (2 – 23)
投与中最終値の平均値の群間差(MOVICOL – ラクツロース)					3.5
差の95%信頼区間					1.0 – 6.0
p値					0.007

Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR Summary 3.3.2.2

追加解析として実施した7日間の排便回数（最小二乗平均値）を表2.7.6.5-5に示した。

投与中最終値の平均値（MOVICOL群9.0回、ラクツロース6.4回）をベースライン値（2週値）で調整したANOVAにより解析した結果、有意な群間差が認められた（p＝0.023）。

表2.7.6.5-5 主要評価項目の追加解析：7日間の排便回数（最小二乗平均値）

	第3回来院時 (6週)	第4回来院時 (10週)	第5回来院時 (14週)	投与中最終値
MOVICOL	10.2	8.60	9.05	8.96
ラクツロース	8.0	7.83	6.68	6.41
p値 [a)]	0.102	0.471 (0.020)	0.040	0.023

a) ベースライン時（2週）排便回数で調整したANCOVAによるp値、（ ）内はベースライン値と投与薬の交互作用のp値
Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR Summary 3.3.2.2

追加解析として実施した7日間の排便回数が3回未満の患者の割合（FDAの便秘の定義に基づく便秘ありの患者の割合[維持療法無効]）を表2.7.6.5-6に示した。

投与期間中の来院時に便秘が認められたのは、MOVICOL群で1例のみだったが、ラクツロース群では各来院時に数例で便秘を認めた。投与期間の最終来院時、排便回数が3回以上であった患者の割合に差がみられたが、有意ではなかった（MOVICOL群96%、ラクツロース群84%：p＝0.1829）。ベースライン時の排便回数で調整した場合も有意ではなかった（p＝0.2393）。

表 2.7.6.5-6　追加解析：7 日間の排便回数が 3 回未満の患者の割合

	第 2 回来院時 (退院日)	第 3 回来院時 (6 週)	第 4 回来院時 (10 週)	第 5 回来院時 (14 週)	投与中最終値
MOVICOL n < 3 (便秘あり) ≥ 3 (便秘なし)	 27 0 (0%) 27 (100%)	 26 1 (4%) 25 (96%)	 26 1 (4%) 25 (96%)	 27 1 (4%) 26 (96%)	 27 1 (4%) 26 (96%)
ラクツロース n < 3 (便秘あり) ≥ 3 (便秘なし)	 26 0 (0%) 26 (100%)	 26 1 (4%) 23 (96%)	 24 3 (13%) 21 (87%)	 23 2 (9%) 21 (91%)	 25 4 (16%) 21 (84%)
p 値 Fisher の正確検定 a) ロジスティック回帰 b)		1.0000	0.3396	0.5881	0.1829 0.2393

7 日間の排便回数が 3 回未満の患者の割合：FDA の便秘の定義に基づく便秘ありの患者の割合 [維持療法無効]
a) 各投与群の割合について比較した Fisher の正確検定
b) ベースライン時 (2 週) 排便回数 (報告値)で調整したロジスティック回帰分析
Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR Summary 3.3.2.2

②　副次評価項目

i）7 日間の排便量スコア

7 日間の排便量スコアを表 2.7.6.5-7 に示した。

本評価については、パート B 開始時、平均排便量スコアは MOVICOL 群（1.82±0.278）とラクツロース群（1.92±0.384）でほぼ同じであった。投与期間中の最終評価時点でも、平均排便量スコアはラクツロース群（2.25±0.506）と MOVICOL 群（2.13±0.563）でほぼ同じであった。投与中最終値の平均について統計学的に比較したところ、両群間に有意差は認められなかった（p = 0.291）。

MOVICOL 群では、投与期間中の最終評価時点の平均排便量スコアが 2～4 歳（2.18±0.601）と 5～11 歳（2.10±0.553）でほぼ同じであった。ラクツロース群における投与期間中の最終評価時点の平均排便量スコアは、5～11 歳（2.44±0.351）が 2～4 歳（2.02±0.589）よりも多かった。

表 2.7.6.5-7　7 日間の排便量スコア（患者別平均値）a)

	第 2 回来院時 (退院日)	第 3 回来院時 (6 週)	第 4 回来院時 (10 週)	第 5 回来院時 (14 週)	投与中最終値
MOVICOL n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 27 1.82±0.278 1.86 (1.3 – 2.2)	 26 1.97±0.409 1.80 (1.4 – 3.0)	 26 2.10±0.502 2.00 (0.9 – 3.0)	 27 2.13±0.563 2.14 (1.1 – 3.0)	 27 2.13±0.563 2.14 (1.1 – 3.0)
ラクツロース n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 26 1.92±0.384 1.80 (1.1 – 3.0)	 24 2.12±0.496 2.19 (1.0 – 2.9)	 24 2.23±0.469 2.31 (1.2 – 3.0)	 23 2.23±0.522 2.33 (1.0 – 3.0)	 25 2.25±0.506 2.38 (1.0 – 3.0)
					p=0.291 b)

a) 各例の平均排便量スコアを以下の評価尺度により算出：なし=0、少量=1、適量=2、多量=3
b) 投与中最終値の差についての Wilcoxon 順位和検定
Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR Summary 3.3.2.2

ii）7 日間における主たる排便形態

7 日間における主たる排便形態スコアを表 2.7.6.5-8 に示した。

パート B 開始時、主たる排便形態の平均スコアは MOVICOL 群（5.90±0.392）とラクツロース群（5.81±0.393）でほぼ同じであった。投与期間中の最終評価時点でも、主たる排便形態の平均スコアは MOVICOL 群（4.27±0.959）とラクツロース群（3.85±0.627）でほぼ同じであった。投与中最終値の平均について統計学的に比較したところ、両群間に有意差は認められなかった (p = 0.217)。

MOVICOL 群では、投与期間中の最終評価時点での主たる排便形態の平均スコアは 2～4 歳（4.36±0.810）と 5～11 歳（4.20±1.070）でほぼ同じであった。ラクツロース群では、投与期間中の最終評価時点における主たる排便形態の平均スコアは 5～11 歳（4.02±0.640）が 2～4 歳（3.64±0.567）よりも若干高かった。

表 2.7.6.5-8　7 日間における主たる排便形態（患者別平均値）[a)]

	第 2 回来院時 (退院日)	第 3 回来院時 (6 週)	第 4 回来院時 (10 週)	第 5 回来院時 (14 週)	投与中最終値
MOVICOL					
n	27	26	26	27	27
平均値±標準偏差	5.90±0.392	4.41±0.827	4.44±0.885	4.27±0.959	4.27±0.959
中央値 (範囲)	5.93 (5.3 – 6.6)	4.16 (3.5 – 5.6)	4.37 (3.5 – 5.9)	3.79 (3.5 – 6.5)	3.79 (3.5 – 6.5)
ラクツロース					
n	26	24	24	23	25
平均値±標準偏差	5.81±0.393	3.89±0.537	3.92±0.565	3.88±0.570	3.85±0.627
中央値 (範囲)	5.85 (4.9 – 7.0)	3.83 (2.8 – 4.9)	3.81 (2.5 – 5.2)	3.50 (3.5 – 5.5)	3.50 (2.5 – 5.5)
					p=0.217[b)]

Bristol 便形状スケール
1～2：硬くてコロコロの兎糞状の（排便困難な）便/ソーセージ状であるが硬便
3～4：表面にひび割れのあるソーセージ状の便/表面がなめらかで軟らかいソーセージ状、又は蛇のようなとぐろを巻く便
5～6：はっきりとしたしわのある軟らかい半分固形の（容易に排便できる）便/境界がほぐれて、ふにゃふにゃの不定形の小片便、泥状の便
7：水様で固形物を含まない液体状の便
a) 各例の主たる排便形態（ブリストール便形状スケール）の平均スコアを以下の評価尺度により算出：1～2=1.5, 3～4=3.5, 5～6=5.5, 7=7.
b) 投与中最終値の差についての Wilcoxon 順位和検定
Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR Summary 3.3.2.2

iii）7 日間における排便時痛スコア

7 日間における排便時痛スコアを表 2.7.6.5-9 に示した。

パート B 開始時、平均排便時痛スコアは MOVICOL 群（0.20±0.361）がラクツロース群（0.08±0.086）よりも高かった。投与期間中の最終評価時点では、平均排便時痛スコアは MOVICOL 群（0.09±0.348）がラクツロース群（0.21±0.645）よりも低かった。投与中最終値の平均について統計学的に比較したところ、両群間に有意差は認められなかった（p = 0.578）。

MOVICOL 群では、投与期間中の最終評価時点における平均排便時痛スコアは 5～11 歳（0.13±0.439）が 2～4 歳（0.05±0.151）よりも高かった。ラクツロース群では、投与期間中の最終評価時点における平均排便時痛スコアは 2～4 歳（0.36±0.924）が 5～11 歳（0.10±0.275）よりも高かった。

表 2.7.6.5-9　7 日間における排便時痛スコア（患者別平均値）[a)]

	第 2 回来院時 (退院日)	第 3 回来院時 (6 週)	第 4 回来院時 (10 週)	第 5 回来院時 (14 週)	投与中最終値
MOVICOL n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 27 0.20±0.361 0.03 (0.0 – 1.5)	 26 0.06±0.204 0.00 (0.0 – 1.0)	 26 0.08±0.272 0.00 (0.0 – 1.0)	 27 0.09±0.348 0.00 (0.0 – 1.8)	 27 0.09±0.348 0.00 (0.0 – 1.8)
ラクツロース n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 26 0.08±0.086 0.06 (0.0 – 0.3)	 24 0.15±0.508 0.00 (0.0 – 2.3)	 24 0.16±0.624 0.00 (0.0 – 3.0)	 23 0.10±0.292 0.00 (0.0 – 1.0)	 25 0.21±0.645 0.00 (0.0 – 3.0)
					p=0.578[b)]

a) 各例の平均排便時痛スコアを次の評価尺度により算出：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
b) 投与中最終値の差についての Wilcoxon 順位和検定
Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR Summary 3.3.2.2

iv）7 日間における排便時のいきみスコア

7 日間における排便時のいきみスコアを表 2.7.6.5-10 に示した。

パート B 開始時、排便時いきみの平均スコアは MOVICOL 群（0.31±0.387）がラクツロース群（0.18±0.225）よりも高かった。投与期間中の最終評価時点では、排便時いきみの平均スコアは MOVICOL 群（0.31±0.621）とラクツロース群（0.26±0.651）でほぼ同じであった。投与中最終値の平均について統計学的に比較したところ、両群間に有意差は認められなかった（p＝0.639）。

MOVICOL 群では、投与期間中の最終評価時点における排便時いきみの平均スコアは 2～4 歳（0.34±0.665）と 5～11 歳（0.29±0.614）でほぼ同じであった。ラクツロース群では、投与期間中の最終評価時点の排便時いきみの平均スコアは 2～4 歳（0.48±0.934）が 5～11 歳（0.09±0.197）よりも高かった.

表 2.7.6.5-10　7 日間における排便時のいきみスコア（患者別平均値）[a)]

	第 2 回来院時 (退院日)	第 3 回来院時 (6 週)	第 4 回来院時 (10 週)	第 5 回来院時 (14 週)	投与中最終値
MOVICOL n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 27 0.31±0.387 0.19 (0.0 – 1.8)	 26 0.34±0.652 0.00 (0.0 – 2.8)	 26 0.28±0.557 0.00 (0.0 – 2.2)	 26 0.31±0.621 0.00 (0.0 – 2.3)	 26 0.31±0.621 0.00 (0.0 – 2.3)
ラクツロース n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 26 0.18±0.225 0.09(0.0 – 0.8)	 24 0.31±0.647 0.00(0.0 – 2.7)	 24 0.28±0.712 0.00(0.0 – 3.0)	 23 0.15±0.326 0.00(0.0 – 1.1)	 25 0.26±0.651 0.00(0.0 – 3.0)
					p=0.639[b)]

a) 各例の排便時いきみの平均スコアを次の評価尺度により算出：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
b) 投与中最終値の差についての Wilcoxon 順位和検定
Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR Summary 3.3.2.2

v）7 日間における排便時の直腸出血スコア

7 日間における排便時の直腸出血スコアを表 2.7.6.5-11 に示した。

パート B 開始時、排便時直腸出血の平均スコアは MOVICOL 群（0.02±0.097）とラクツロース群（0.00±0.000）でほぼ同じであった。投与期間中の最終評価時点でも、排便時直腸出血の平均スコアは MOVICOL 群（0.01±0.048）とラクツロース群（0.00±0.000）でほぼ同じであった。投

与中最終値の平均について統計学的に比較したところ、両群間に有意差は認められなかった（p = 0.356）。

MOVICOL 群では、投与期間中の最終評価時点における排便時直腸出血の平均スコアは 5～11 歳（0.02±0.063）が 2～4 歳（0.00±0.000）よりも高かった。ラクツロース群では、投与期間中の最終評価時点における排便時直腸出血の平均スコアが両年齢群で同じ結果となった（0.00±0.000）。

表 2.7.6.5-11　7 日間における排便時の直腸出血スコア（患者別平均値）[a)]

	第 2 回来院時 (退院日)	第 3 回来院時 (6 週)	第 4 回来院時 (10 週)	第 5 回来院時 (14 週)	投与中最終値
MOVICOL n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 27 0.02±0.097 0.00 (0.0 – 0.5)	 26 0.00±0.025 0.00 (0.0 – 0.1)	 26 0.00±0.000 0.00 (0.0 – 0.0)	 27 0.01±0.048 0.00 (0.0 – 0.3)	 27 0.01±0.048 0.00 (0.0 – 0.3)
ラクツロース n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 26 0.00±0.000 0.00 (0.0 – 0.0)	 24 0.00±0.000 0.00 (0.0 – 0.0)	 24 0.00±0.017 0.00 (0.0 – 0.1)	 23 0.00±0.000 0.00 (0.0 – 0.0)	 25 0.00±0.000 0.00 (0.0 – 0.0)
					p=0.356[b)]

a) 各例の平均直腸出血スコアを次の評価尺度により算出：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
b) 投与中最終値の差についての Wilcoxon 順位和検定
Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR Summary 3.3.2.2

vi）7 日間の排便時腹痛スコア

7 日間の排便時腹痛スコアを表 2.7.6.5-12 に示した。

パート B 開始時、排便時腹痛の平均スコアは MOVICOL 群（0.38±0.626）がラクツロース群（0.26±0.366）よりも高かった。投与期間中の最終評価時点では、排便時腹痛の平均スコアはラクツロース群（0.31±0.734）が MOVICOL 群（0.16±0.575）よりも高かった。投与中最終値の平均について統計学的に比較したところ、両群間に有意差は認められなかった（p = 0.596）。

MOVICOL 群では、投与期間中の最終評価時点における排便時腹痛の平均スコアは 2～4 歳（0.33±0.890）が 5～11 歳（0.04±0.094）よりも高かった。ラクツロース群では、投与期間中の最終評価時点における排便時腹痛の平均スコアは 5～11 歳（0.40±0.831）が 2～4 歳（0.18±0.603）よりも高かった。

表 2.7.6.5-12　7 日間の排便時腹痛スコア（患者別平均値）[a)]

	第 2 回来院時 (退院日)	第 3 回来院時 (6 週)	第 4 回来院時 (10 週)	第 5 回来院時 (14 週)	投与中最終値
MOVICOL n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 27 0.38±0.626 0.14 (0.0 – 2.4)	 26 0.02±0.089 0.00 (0.0 – 0.4)	 26 0.16±0.590 0.00 (0.0 – 3.0)	 27 0.16±0.575 0.00 (0.0 – 3.0)	 27 0.16±0.575 0.00 (0.0 – 3.0)
ラクツロース n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 26 0.26±0.366 0.07 (0.0 – 1.2)	 24 0.11±0.235 0.00 (0.0 – 1.0)	 24 0.21±0.478 0.00 (0.0 – 2.0)	 23 0.25±0.670 0.00 (0.0 – 2.5)	 25 0.31±0.734 0.00 (0.0 – 2.5)
					p=0.596[b)]

a) 各例の平均腹痛スコアを次の評価尺度により算出：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
b) 投与中最終値の差についての Wilcoxon 順位和検定
Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR Summary 3.3.2.2

vii）7 日間における便失禁スコア

7 日間における便失禁スコアを表 2.7.6.5-13 に示した。

パート B 開始時、平均便失禁スコアは MOVICOL 群（0.50±0.490）とラクツロース群（0.68±0.612）でほぼ同じであった。投与期間中の最終評価時点においても、平均便失禁スコアは MOVICOL 群（0.28±0.422）とラクツロース群（0.35±0.465）でほぼ同じであった。投与中最終値の平均について統計学的に比較したところ、両群間に有意差は認められなかった（p = 0.780）。

MOVICOL 群では、投与期間中の最終評価時点の平均便失禁スコアは 2～4 歳（0.29±0.484）と 5～11 歳（0.28±0.395）でほぼ同じであった。ラクツロース群は、投与期間中の最終評価時点の平均便失禁スコアは 2～4 歳（0.31±0.556）と 5～11 歳（0.38±0.417）でほぼ同じであった。

表 2.7.6.5-13　7 日間における便失禁スコア（患者別平均値）[a)]

	第 2 回来院時 (退院日)	第 3 回来院時 (6 週)	第 4 回来院時 (10 週)	第 5 回来院時 (14 週)	投与中最終値
MOVICOL n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 25 0.50±0.490 0.40 (0.0 – 1.6)	 25 0.16±0.283 0.00 (0.0 – 1.0)	 26 0.30±0.539 0.00 (0.0 – 2.0)	 26 0.28±0.422 0.04 (0.0 – 1.3)	 26 0.28±0.422 0.04 (0.0 – 1.3)
ラクツロース n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 23 0.68±0.612 0.55(0.0 – 2.1)	 20 0.21±0.363 0.07(0.0 – 1.4)	 22 0.28±0.412 0.07(0.0 – 1.5)	 20 0.33±0.409 0.10(0.0 – 1.3)	 23 0.35±0.465 0.00(0.0 – 1.5)
					p=0.780[b)]

a) 各例の平均便失禁スコアを次の評価尺度により算出：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3
b) 投与中最終値の差についての Wilcoxon 順位和検定
Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR Summary 3.3.2.2

viii）センナ使用状況

センナ使用状況〔センナ使用量（症例数）〕を表 2.7.6.5-14 に示した。

第 3 回来院時（投与 4 週）、救済薬としてのセンナを使用しなかった患者の割合は MOVICOL 群（25 例、93%）がラクツロース群（22 例、85%）よりも高かった。MOVICOL 群では、2～4 歳 2 例がセンナ 100 ml を使用した。ラクツロース群では、2～4 歳 2 例、5～11 歳 1 例がセンナ 100 ml を使用した。

投与期間中の最終評価時点では、MOVICOL 群でセンナを救済薬として使用した患者はいなかった。ラクツロース群では、8 例（31%）がセンナを使用した（2～4 歳 4 例が 100 ml 使用、5～11 歳 2 例が 100 ml 使用、5～11 歳 1 例が 20 ml 使用、5～11 歳の 1 例が 40 ml 使用）。投与中最終値において、群間に有意差が認められた（p = 0.002）。

表 2.7.6.5-14　センナ使用状況〔センナ使用量（症例数）〕

	第 3 回来院時 (6 週)	第 4 回来院時 (10 週)	第 5 回来院時 (14 週)	投与中最終値
MOVICOL				
0 mL	25	26	27	27
20 mL	0	0	0	0
40 mL	0	1	0	0
100 mL	2	0	0	0
ラクツロース				
0 mL	22	21	17	18
20 mL	0	0	1	1
40 mL	0	0	1	1
100 mL	3	3	4	6
				p=0.002[a)]

a) 各投与群の投与中最終値について比較した Fisher の正確検定
Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR Summary 3.3.2.2

ix）患者/親による有効性評価

患者/親による有効性評価を表 2.7.6.5-15 に示した。

第 3 回来院時（投与 4 週）、患者/親により有効性が良好/極めて良好と判定された割合は MOVICOL 群（85%）がラクツロース群（69%）よりも高かった。MOVICOL 群では、患者/親により有効性が良好/極めて良好と判定された割合は 5～11 歳（94%）が 2～4 歳（73%）よりも高かった。ラクツロース群では、患者/親により有効性が良好/極めて良好と判定された割合は 2～4 歳（75%）が 5～11 歳（64%）よりも高かった。

投与期間中の最終評価時点でも、患者/親により有効性が良好/極めて良好と判定された割合は MOVICOL 群（89%）がラクツロース群（69%）よりも高かった。投与中最終値について統計学的に比較したところ、両群間に有意差は認められなかった（p = 0.112）。MOVICOL 群では、患者/親により有効性が良好/極めて良好と判定された割合は 5～11 歳（94%）が 2～4 歳（82%）よりも高かった。ラクツロース群では、患者/親により有効性が良好/極めて良好と判定された割合は 2～4 歳（75%）が 5～11 歳（64%）よりも高かった。

表 2.7.6.5-15　患者/親による有効性評価 [a)]

	第 3 回来院時 (6 週)	第 4 回来院時 (10 週)	第 5 回来院時 (14 週)	投与中最終値
MOVICOL				
n	27	27	27	27
評価数合計	25	26	25	26
極めて不良	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
不良	2 (7%)	2 (7%)	1 (4%)	1 (4%)
良好	8 (30%)	9 (33%)	5 (19%)	6 (22%)
極めて良好	15 (56%)	15 (56%)	18 (67%)	18 (67%)
ラクツロース				
n	26	26	26	26
評価数合計	22	20	19	23
極めて不良	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
不良	4 (15%)	3 (12%)	0 (0%)	4 (15%)
良好	10 (38%)	8 (31%)	9 (35%)	9 (35%)
極めて良好	8 (31%)	9 (35%)	9 (35%)	9 (35%)
				p=0.112[b)]

a) 評価した患者/親の人数ではなく、ITT 集団の総例数に基づく割合
b) 各投与群の投与中最終値について比較した Fisher の正確検定
Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR Summary 3.3.2.2

x）治験責任医師による有効性評価

治験責任医師による有効性評価を表 2.7.6.5-16 に示した。

第 3 回来院時（投与 4 週）、治験責任医師により有効性が良好/極めて良好と判定された割合は MOVICOL 群（81%）とラクツロース群（88%）でほぼ同じであった。MOVICOL 群では、良好/極めて良好と判定された割合は 5～11 歳（87%）が 2～4 歳（73%）よりも高かった。ラクツロース群においても、良好/極めて良好と判定された割合は 5～11 歳（93%）が 2～4 歳（83%）よりも高かった。

投与期間中の最終評価時点では、治験責任医師により有効性が良好/極めて良好と判定された割合は MOVICOL 群（93%）がラクツロース群（81%）よりも高かった。投与中最終値について統計学的に比較したところ、両群間に有意差は認められなかった（p = 0.448）。MOVICOL 群では、良好/極めて良好と判定された割合は 5～11 歳（94%）と 2～4 歳（91%）でほぼ同じであった。ラクツロース群では、良好/極めて良好と判定された割合は 5～11 歳（79%）と 2～4 歳（83%）でほぼ同じであった。

表 2.7.6.5-16　治験責任医師による有効性評価 [a)]

	第 3 回来院時 (6 週)	第 4 回来院時 (10 週)	第 5 回来院時 (14 週)	投与中最終値
MOVICOL				
n	27	27	27	27
評価数合計	27	27	27	27
極めて不良	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
不良	4 (15%)	3 (11%)	2 (7%)	2 (7%)
良好	6 (22%)	8 (30%)	9 (33%)	9 (33%)
極めて良好	16 (59%)	16 (59%)	16 (59%)	16 (59%)
ラクツロース				
n	26	26	26	26
評価数合計	25	24	23	26
極めて不良	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
不良	2 (8%)	1 (4%)	2 (8%)	4 (15%)
良好	14 (54%)	11 (42%)	10 (38%)	10 (38%)
極めて良好	9 (35%)	11 (42%)	9 (35%)	11 (42%)
				p=0.448[b)]

a) 評価した治験薬責任医師の人数ではなく、ITT 集団の総例数に基づく割合
b) 各投与群の投与中最終値について比較した Fisher の正確検定
Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR Summary 3.3.2.2

xi）服用量

服用量を表 2.7.6.5-17 に示した。

無作為割付け～第 3 回来院時（投与 4 週）では、治験薬の 1 日当たり平均服用量は MOVICOL 群〔1.25±0.411 包（平均値±標準偏差、以下同様）〕がラクツロース群（2.28±0.814 包）よりも少なかった。MOVICOL 群の 1 日当たり平均服用量は、2～4 歳が 1.00±0.307 包、5～11 歳が 1.43±0.384 包であった。ラクツロース群の 1 日当たり平均服用量は 2～4 歳が 1.82±0.523 包、5～11 歳が 2.64±0.836 包であった。

第 4 回来院時～第 5 回来院時（投与 12 週）では、治験薬の 1 日当たり平均服用量は MOVICOL 群（0.91±0.412 包）がラクツロース群（2.41±0.917 包）よりもかなり少なかった。MOVICOL 群の 1 日当たり平均服用量は、2～4 歳が 0.84±0.498 包、5～11 歳が 0.96±0.346 包であった。ラク

ツロース群の 1 日当たり平均服用量は 2～4 歳が 2.07±0.879 包、5～11 歳が 2.69±0.883 包であった。

表 2.7.6.5-17　服用量（包）

	無作為割付け～第 3 回来院時	第3回来院時～第4回来院時	第4回来院時～第5回来院時
MOVICOL n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 27 1.25±0.411 1.18 (0.6 – 1.9)	 27 0.90±0.321 1.00 (0.3 – 1.7)	 26 0.91±0.412 0.97 (0.4 – 2.2)
ラクツロース n 平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	 25 2.28±0.814 2.24 (1.0 – 4.0)	 24 2.49±0.834 2.50 (1.0 – 4.0)	 22 2.41±0.917 2.28 (1.0 – 4.0)

Source：CSR-99/05 (5.3.5.1-4) CSR Summary 3.3.2.2

xii）便塞栓再発

安全性解析対象集団において、ラクツロース群の 7 例（23%）が便塞栓再発によりパート B で中止となったが、MOVICOL 群で便塞栓が再発した患者はいなかった。統計学的に比較したところ、群間に有意差が認められた（p = 0.011）。ラクツロース群の同 7 例中 4 例は、有効性データなしの理由により ITT 集団から除外した。このため、ITT 集団では、パート B において、ラクツロース群の 3 例（12%）で便塞栓が再発したが、MOVICOL 群で便塞栓が再発した患者はいなかった。統計学的に比較したところ、群間に有意差は認められなかった（p = 0.111）。

(4)　安全性

1)　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 2.7.6.5-18 に示した。

パート A では、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。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。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。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。

血液学的検査及び血液生化学検査において、明らかな異常は認められなかった。1 例（6 歳）において血液学的検査で異常値が認められ、治験責任医師により臨床的に重要な所見と判断された。パート A 終了時、同例の血漿 MCV 値は 94.2 FL と異常高値となった（正常域 71.6～87.3 FL）。第 1 回来院時も 89 FL と正常域よりも高値であった。治験責任医師は、同事象の治験薬との因果関係は unlikely related と判定した。特別な処置を施すことなく、試験終了時までに回復した。

表 2.7.6.5-18　発現率が 5%以上であった有害事象（パート A）

	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 腹痛 肛門そう痒症 嘔吐	15 (54%) 5 (18%) 3 (11%) 9 (32%)	11 (31%) 4 (11%) 4 (11%) 3 (9%)	26 (41%) 9 (14%) 7 (11%) 12 (19%)
一般・全身障害および投与部位の状態 発熱	8 (29%) 7 (25%)	1 (3%) 1 (3%)	9 (14%) 8 (13%)
神経系障害 頭痛	2 (7%) 2 (7%)	7 (20%) 7 (20%)	9 (14%) 9 (14%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 鼻咽頭炎	3 (11%) 2 (7%)	3 (9%) 1 (3%)	6 (10%) 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

2)　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 2.7.6.5-19 に示した。

MOVICOL 群 28 例及びラクツロース群 30 例が無作為割付けされた治験薬を服用した。治験薬の平均服用日数は MOVICOL 群が 88.4±17.87 日、ラクツロース群が 71.0±30.59 日であった。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。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。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。

MOVICOL 群の 1 例で重篤な有害事象として下気道感染（胸部感染）が報告された。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。また、いずれの群においても治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

血液学的検査値及び血液生化学検査値は、ほとんどの患者で正常値であった。12 週間の維持投与後、両群ともに尿検査や血漿電解質で臨床的に重要な所見は認められなかった。パート B 開始時～終了時において、両群のほとんどの患者で血液学的検査値や血液生化学検査値に大きな変動はみられなかった。

表 2.7.6.5-19　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）

	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 腹痛 悪心 嘔吐 肛門周囲痛	7 (58%) 5 (42%) 2 (17%) 1 (8%) 2 (17%)	5 (31%) 2 (13%) 1 (6%) 3 (19%) 0	12 (43%) 7 (25%) 3 (11%) 4 (14%) 2 (7%)	8 (62%) 3 (23%) 3 (23%) 5 (38%) 1 (8%)	15 (88%) 7 (41%) 7 (41%) 4 (24%) 0	23 (77%) 10 (33%) 10 (33%) 9 (30%) 1 (3%)
一般・全身障害および投与部位の状態 発熱 倦怠感	4 (33%) 1 (8%) 2 (17%)	0 0 0	4 (14%) 1 (4%) 2 (7%)	5 (38%) 5 (38%) 1 (8%)	1 (6%) 1 (6%) 1 (6%)	6 (20%) 6 (20%) 2 (7%)
神経系障害 頭痛	1 (8%) 1 (8%)	3 (19%) 3 (19%)	4 (14%) 4 (14%)	3 (23%) 3 (23%)	2 (12%) 2 (12%)	5 (17%) 5 (17%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 鼻咽頭炎 咳嗽 下気道感染	4 (33%) 3 (25%) 1 (8%) 1 (8%)	3 (19%) 2 (13%) 0 1 (6%)	7 (25%) 5 (18%) 1 (4%) 2 (7%)	6 (46%) 1 (8%) 3 (23%) 0	1 (6%) 1 (6%) 0 0	7 (23%) 2 (7%) 3 (10%) 0
皮膚および皮下組織障害 水痘	1 (8%) 1 (8%)	1 (6%) 1 (6%)	2 (7%) 2 (7%)	2 (15%) 1 (8%)	1 (6%) 0	3 (10%) 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

2.7.6.5.3　結論

(1)　パート A

本試験の非盲検投与期間の結果、MOVICOL は小児における便塞栓の管理において安全かつ有効な薬剤であり、浣腸剤投与や用手排便など追加治療を要することなく、単剤経口投与により便塊除去に用いることが可能な緩下剤である。有害事象としての胃腸障害の発現頻度は、本試験の組み入れ基準とした基礎疾患を反映した結果である可能性がある。

(2)　パート B

MOVICOL はラクツロースより、試験期間を通し排便回数に関して統計学的優位性が認められ、すべての評価時点で数値的に優れていた。

a）MOVICOL は、緩下剤使用に関して統計学的にラクツロースよりも優れていた。

b）MOVICOL は、すべての評価時点で、患者/親による有効性評価（良好/極めて良好の判定）に関してラクツロースよりも数値的に優れていた。

c）MOVICOL は、便塞栓再発の評価項目に関してラクツロースよりも数値的に優れていた。

d）MOVICOL を本試験の用量で投与する場合、忍容性は高く、ラクツロースと比較して有害事象は少なく、排便量は少なかった。

比較試験の結果、慢性便秘に対する維持療法としてMOVICOLの安全性は高く、医師・患者報告に基づく評価項目において、ラクツロースより有効性が高かった。

2.7.6.6　外国第 III 相試験（2000/01）

〔添付資料 5.3.5.1-5（参考）〕

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。

2.7.6.6.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>A Phase 3 Multi-Centre Placebo-Controlled Crossover Study followed by an Open Label Post-Study Follow-up to Examine the Efficacy and Safety of MOVICOL in the Treatment of Chronic Constipation in Children</td></tr>
<tr><td>治験の目的</td><td>小児慢性便秘の治療における MOVICOL の有効性・安全性について検討する。</td></tr>
<tr><td>治験の種類</td><td>多施設二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験後に非盲検追跡調査を実施</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>以下の選択基準をすべて満たす患者（性別・人種は問わない）
・患者の親/後見人からインフォームドコンセントを得、試験について理解可能な場合は、患者自身からも同意を得ること。
・生後 24 ヵ月～11 歳
・以下の定義による便秘歴あり
完全排便回数が 2 回/週以下で、以下の条件を少なくとも 1 つ満たすこと。
- 排便時痛が 4 日間で 1 回以上
- 排便時の 1/4 以上でいきみあり
- 排便時の 1/4 以上で硬便又は兎糞状便
・3 ヵ月間以上、これら症状が継続
・試験が計画どおり終了できるよう協力し、患者用説明文書に記載される要件・制限を守ること。</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>60 例</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>【被験薬】MOVICOL
1 包（6.9 g）：PEG 3350 6.5625 g +電解質、甘味料、ライム・レモン香味剤；成人量の 1/2
【対照薬】プラセボ
1 包（6.9 g）：ショ糖 6.9 g、ライム・レモン香味剤</td></tr>
<tr><td>投与量・投与方法</td><td>・MOVICOL は 1 包を水 62.5 mL に溶解し、経口投与。1～2 包 1 日 1 回服用から開始し、以下に従って投与量を調節可とする。
・プラセボは 1 包を水 62.5 mL に溶解し、MOVICOL と同様の方法で経口投与する。1～2 包 1 日 1 回服用から開始し、投与量は調節可とする。
<table>
<tr><th></th><th colspan="4">薬剤服用量 a)</th></tr>
<tr><th>年齢</th><th>1～2 日目</th><th>3～4 日目</th><th>5～6 日目</th><th>7～8 日目</th></tr>
<tr><td>生後 24 ヵ月～6 歳</td><td>1 包×1 回/日</td><td>2 包×1 回/日</td><td>3 包/日
(朝 2 包, 夕 1 包)</td><td>2 包×2 回/日</td></tr>
<tr><td>7～11 歳</td><td>2 包×1 回/日</td><td>2 包×2 回/日</td><td>5 包/日
(朝 2 包, 夕 3 包)</td><td>3 包×2 回/日</td></tr>
</table>
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

試験期間及び投与期間
ベースライン/スクリーニング期間：1 週間
クロスオーバー期間：6 週間〔第 I 期（2 週間）＋第 II 期（ウォッシュアウト：2 週間）＋第 III 期（2 週間）〕
非盲検追跡調査期間：最長 8 週間（任意）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要　（続き）

項　　目	内　　容
治験スケジュール	1 週間のベースライン期間後、適格例は投与期間に移行し、MOVICOL 又はプラセボに無作為割付けし、2 週間投与する（第 I 期）。全例を 2 週間のプラセボ投与ウォッシュアウト期間に組み込む（第 II 期）。第 I 期で未投与の薬剤へクロスオーバーし、さらに 2 週間投与する（第 III 期）。第 I 期で連続する 7 日間で排便が認められなかった患者は、第 I 期から第 III 期への直接の移行を可とする。 二重盲検投与期間を終了した患者は、8 週間の任意で非盲検追跡調査に参加可能とする（MOVICOL を投与）。
評価項目	(1) 有効性 主要評価項目： ・各投与期間の平均完全排便回数/週〔完全排便は患者日誌に便通良好（排便後に腸管内容物が十分に排泄された状態）と記載された場合と定義〕 副次評価項目： ・各投与期間の平均総排便回数（完全排便回数+不完全排便回数）/週 ・排便時痛 ・排便時のいきみ ・腹痛 ・便失禁（失禁） ・便の硬さ ・治験責任医師による各群の総合評価 追加有効性評価項目 ・一般的な便秘の定義（7 日間の排便回数が 3 回未満）に基づく便秘患者の割合 (2) 安全性: ・有害事象　(AE) ・理学的検査 ・体重
主な解析方法	有効性： 主要有効性評価項目は ITT 集団、PP 集団について要約し、解析する。解析には、2 期間クロスオーバー試験に適した分散分析（ANOVA）を用いる。群間差を推定し、群間差の 95%信頼区間を表示する。
治験責任医師	Dr. Mike Thomson 他
実施医療機関	Royal Free Hospital, London 他
治験期間	20[redacted] 年 4 月 23 日～20[redacted] 年 4 月 23 日

2.7.6.6.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

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。両クロスオーバー投与群で平均年齢はほぼ同じであった。試験全体では、大部分が白人であった（39 例、76%）。白人の被験者は、MOVICOL/プラセボ群（22 例、81%）の方がプラセボ/MOVICOL 群（17 例、71%）よりも多かった。試験全体では、女児の割合（57%）が男児の割合（43%）よりも高かったが、MOVICOL/プラセボ群では、男児（48%）と女児（52%）の比率がほぼ同じであった。プラセボ/MOVICOL 群では、女児の割合（63%）が男児の割合（38%）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。ベースライン時の理学的検査結果は、ほとんどが正常であった。臨床的に重要な腹部異常が、MOVICOL/プラセボ群 5 例、プラセボ/MOVICOL 群 3 例で認められた。試験全体では、36 例（71%）になんらかの既往歴/手術歴があった〔MOVICOL/プラセボ群 18 例（67%）、プラセボ/MOVICOL 群 18 例（75%）〕。最も高頻度に報告された異常所見（試験全体の報告率 20%以上）は「呼吸器障害」（MOVICOL/プラセボ群 33%、プラセボ/MOVICOL 群 33%）、広範な疾患と外科処置が含まれる「その他の障害」（MOVICOL/プラセボ群 41%、プラセボ/MOVICOL 群 33%）であった。最も高頻度に使用された併用薬はサルブタモール（喘息・感冒/喘鳴）で、MOVICOL/プラセボ群の 5 例（19%）、プラセボ/MOVICOL 群の 1 例（4%）で使用開始された。試験全体で 47 例（92%）が無作為割付け以前に治験薬以外の緩下剤の服用を開始した〔MOVICOL/プラセボ群 25 例（93%）、プラセボ/MOVICOL 群 22 例（92%）〕。最も高頻度に使用された治験薬以外の緩下剤はラクツロースで、MOVICOL/プラセボ群の 15 例（56%）、プラセボ/MOVICOL 群の 11 例（46%）が使用した。使用開始日が判明している患者におけるラクツロースの服用の長さは、無作為割付け前の約 1 ヵ月未満から 4 年超の範囲であった。

(3) 有効性

ITT 集団、PP 集団（第 I 期の 7 日間及び第 III 期の 7 日間の排便データがあり、重大な逸脱のない集団）及び mPP 集団（第 I 期の 7 日間の排便データがあり、第 I 期に重大な逸脱のない集団）の結果は同様であったことから、有効性に関する結果は ITT 集団の結果のみを記載した。

1) 主要評価項目

週当たりの平均完全排便回数を表 2.7.6.6-2 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）。

「非盲検追跡調査の結果」

追跡調査期間開始後 4 週時の週当たりの平均完全排便回数は 3.30±2.007 回で、2～6 歳 3.46±2.135 回と 7～11 歳 2.99±1.748 回でほぼ同じであった。追跡調査期間終了時の週当たりの平均完全排便回数は 4.03±1.985 回であり、2～6 歳 3.88±1.610 回では 7～11 歳 4.36±2.704 回よりも若干少なかった。

表 2.7.6.6-2　主要有効性評価項目：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

2)　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 2.7.6.6-3 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。

「非盲検追跡調査の結果」

追跡調査期間開始後 4 週時の週当たりの平均総排便回数は 7.07±6.876 回であり、2～6 歳 7.54±7.869 回で 7～11 歳 6.11±4.242 回よりも多かった。追跡調査期間終了時の週当たりの平均総排便回数は 6.33±3.228 回であり、2～6 歳 6.13±2.283 回で 7～11 歳 6.76±4.785 回よりも若干少なかった。

表 2.7.6.6-3　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　排便時痛スコア

排便時痛スコアを表 2.7.6.6-4 に示した。

平均排便時痛スコアは、MOVICOL 群 0.49±0.727（平均値±標準偏差、以下同様）でプラセボ群 0.77±0.863 よりも低かった。最小二乗平均値の群間差（MOVICOL－プラセボ）は-0.26（95%信頼区間：-0.52～-0.01）で有意差が認められた（p＝0.041）。

MOVICOL 群における平均排便時痛スコアは、2～6 歳 0.62±0.817 で 7～11 歳 0.21±0.371 よりも高かった。プラセボ群では、2～6 歳 0.79±0.884 と 7～11 歳 0.72±0.844 でほぼ同じであった。

「非盲検追跡調査の結果」

追跡調査期間開始後 4 週時の平均排便時痛スコアは 0.30±0.516 であり、2～6 歳 0.31±0.555 と 7～11 歳 0.29±0.444 でほぼ同じであった。追跡調査期間終了時の平均排便時痛スコアは 0.26±0.497 であり、2～6 歳 0.19±0.444 で 7～11 歳 0.41±0.588 よりも低かった。

表 2.7.6.6-4　排便時痛スコア（各患者の平均スコア）

	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)	 24 0.80±0.835 0.59 (0.00 – 2.17)	 22 0.82±0.806 0.75 (0.00 – 2.50)
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 0.40±0.558 0.14 (0.00 – 2.00)	 23 0.85±0.936 0.65 (0.00 – 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 0.64±0.781 0.30 (0.00 – 2.20)	 11 0.83±1.056 0.30 (0.00 – 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 0.70±0.799 0.34 (0.00 – 2.50)	 22 0.60±0.883 0.09 (0.00 – 2.92)
	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 0.49±0.727 0.11 (0.00 – 2.92)	 47 0.77±0.863 0.60 (0.00 – 3.00)
最小二乗平均値 標準誤差	0.521 0.118	0.784 0.117
群間差（MOVICOL－プラセボ） MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値		- 0.26 (- 0.52 – - 0.01) 0.041

n=非欠測値数.
排便時痛の平均スコアは、各例で算出した要約値（スコア化尺度：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=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

③　排便回数に対する排便時痛なしの割合

排便回数に対する排便時痛なしの割合を表 2.7.6.6-5 に示した。

排便回数に対する排便時痛なしの割合は、MOVICOL 群 71±36.8%（平均値±標準偏差、以下同様）でプラセボ群 57±42.9%よりも高かった。最小二乗平均値の群間差（MOVICOL－プラセボ）は 13.7%（95%信頼区間：0.6%～26.8%）で有意差が認められた（p = 0.041）。

MOVICOL 群における排便回数に対する排便時痛なしの割合は、2～6 歳 66±39.6%で 7～11 歳 82±27.7%よりも低かった。プラセボ群では、2～6 歳 82±27.7%で 7～11 歳 60±43.8%よりも若干高かった。

表 2.7.6.6-5　排便時痛：排便回数に対する排便時痛なしの割合（%）

	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)	 24 52±47.4 61 (0 – 100)	 22 54±38.6 50 (0 – 100)
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 72±35.8 92 (0 – 100)	 23 59±39.3 67 (0 – 100)
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 63±38.5 70 (0 – 100)	 11 63±37.8 80 (0 – 100)
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 54±46.8 68 (0 – 100)	 22 70±38.7 91 (0 – 100)
	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 71±36.8 92 (0 – 100)	 47 57±42.9 67 (0 – 100)
最小二乗平均値 標準誤差	70.0 5.9	56.3 5.9
群間差（MOVICOLープラセボ） MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値		13.7 (0.6 – 26.8) 0.041

N=非欠測値数
排便回数に対する排便時痛なしの割合は、各例で算出した要約値
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　排便回数に対する排便時痛なし/軽度の排便時痛ありの割合

排便回数に対する排便時痛なし/軽度の排便時痛ありの割合を表 2.7.6.6-6 に示した。

排便回数に対する排便時痛なし/軽度の排便時痛ありの割合は、MOVICOL 群 82±30.5%（平均値±標準偏差、以下同様）でプラセボ群 75±35.3%よりも高かった。最小二乗平均値の群間差（MOVICOLープラセボ）は 7.5%（95%信頼区間：-4.3%～19.2%）で有意差は認められなかった（p = 0.207）。

MOVICOL 群における排便回数に対する排便時痛なし/軽度の排便時痛ありの割合は、2～6 歳 76±34.7%で 7～11 歳 96±9.6%よりも低かった。プラセボ群では、2～6 歳 96±9.6%と 7～11 歳 76±34.1%でほぼ同じであった。

表 2.7.6.6-6　排便時痛：排便回数に対する排便時痛なし/軽度の排便時痛ありの割合（%）

	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)	 24 69±37.7 85 (0 – 100)	 22 78±36.8 83 (0 – 100)
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 85±27.8 100 (0 – 100)	 23 72±34.2 88 (0 – 100)
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 78±33.1 100 (0 – 100)	 11 75±36.3 90 (0 – 100)
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 78±36.8 100 (0 – 100)	 22 79±33.8 100 (0 – 100)
	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 82±30.5 100 (0 – 100)	 47 75±35.3 100 (0 – 100)
最小二乗平均値 標準誤差	81.8 4.9	74.3 4.9
群間差（MOVICOL－プラセボ） MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値		7.5 (-4.3 – 19.2) 0.207

N=非欠測値数
排便回数に対する排便時痛なし/軽度の排便時痛ありの割合は、各例で算出した要約値
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

⑤　排便時のいきみスコア

排便時のいきみスコアを表 2.7.6.6-7 に示した。

平均排便時のいきみスコアは、MOVICOL 群 0.72±0.789（平均値±標準偏差、以下同様）でプラセボ群 1.37±1.041 よりも顕著に低かった。最小二乗平均値の群間差（MOVICOL－プラセボ）は-0.65（95%信頼区間：-0.97～-0.33）で有意差が認められた（$p < 0.001$）。

MOVICOL 群における平均排便時のいきみスコアは､2～6 歳 0.89±0.852 で 7～11 歳 0.36±0.483 よりも高かった。プラセボ群では、2～6 歳 1.45±0.983 で 7～11 歳 1.20±1.173 よりも若干高かった。

「非盲検追跡調査の結果」

追跡調査期間開始後 4 週時の平均排便時のいきみスコアは 0.66±0.695 であり、2～6 歳 0.77±0.739 で 7～11 歳 0.43±0.549 よりも高かった。追跡調査期間終了時の平均排便時のいきみスコアは 0.50±0.655 であり、2～6 歳 0.53±0.688 で 7～11 歳 0.45±0.652 よりも高かった。

表 2.7.6.6-7　排便時のいきみスコア

	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)	 24 1.30±0.942 1.17 (0.00 – 3.00)	 22 1.35±0.880 1.15 (0.00 – 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 0.68±0.698 0.42 (0.00 – 2.50)	 23 1.54±0.972 1.73 (0.00 – 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 1.03±0.960 0.78 (0.00 – 3.00)	 11 1.18±0.921 1.00 (0.00 – 2.89)
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 1.21±1.099 1.37 (0.00 – 3.00)	 22 0.77±0.895 0.33 (0.00 – 2.75)
	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 0.72±0.789 0.41 (0.00 – 2.75)	 47 1.37±1.041 1.50 (0.00 – 3.00)
最小二乗平均値 標準誤差	0.725 0.135	1.378 0.135
群間差（MOVICOL－プラセボ） MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値		- 0.65 (- 0.97 – - 0.33) < 0.001

n=非欠測値数.
排便時のいきみの平均スコアは、各例で算出した要約値（スコア化尺度：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=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

⑥　排便回数に対するいきみなしの割合

排便回数に対するいきみなしの割合を表 2.7.6.6-8 に示した。

排便回数に対するいきみなしの割合は MOVICOL 群 59±37.1%（平均値±標準偏差、以下同様）でプラセボ群 36±41.5%よりも高かった。最小二乗平均値の群間差 （MOVICOL－プラセボ）は 23.0%（95%信頼区間：10.9%～35.2%）で有意差が認められた（$p < 0.001$）。

MOVICOL 群における排便回数に対するいきみなしの割合は、2～6 歳 50±37.7%で 7～11 歳 77±29.2%よりも低かった。プラセボ群では、2～6 歳 32±38.1%で 7～11 歳 46±48.1%よりも低かった。

表 2.7.6.6-8　排便時のいきみ：排便回数に対するいきみなしの割合（%）

	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)	 24 31±40.6 0 (0 – 100)	 22 43±45.2 20 (0 – 100)
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 57±33.8 63 (0 – 100)	 23 29±36.8 9 (0 – 100)
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 47±39.6 48 (0 – 100)	 11 40±32.2 33 (0 – 100)
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 43±45.2 20 (0 – 100)	 22 60±41.2 75 (0 – 100)
	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 59±37.1 67 (0 – 100)	 47 36±41.5 13 (0 – 100)
最小二乗平均値 標準誤差	59.0 5.8	36.0 5.7
群間差（MOVICOL－プラセボ） MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値		23.0 (10.9 – 35.2) <0.001

N=非欠測値数
排便回数に対するいきみなしの割合は、各例で算出した要約値
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

⑦　排便回数に対するいきみなし/軽度のいきみありの割合

排便回数に対するいきみなし/軽度のいきみありの割合を表 2.7.6.6-9 に示した。

排便回数に対するいきみなし/軽度のいきみありの割合は、MOVICOL 群 77±32.6%（平均値±標準偏差、以下同様）でプラセボ群 51±39.3%よりも高かった。最小二乗平均値の群間差（MOVICOL－プラセボ）は 25.7%（95%信頼区間：13.1%～38.3%）で有意差が認められた（$p < 0.001$）。

MOVICOL 群における排便回数に対するいきみなし/軽度のいきみありの割合は、2～6 歳 71±36.3%で 7～11 歳 89±18.0%よりも低かった。プラセボ群では、2～6 歳 48±36.8%で 7～11 歳 57±44.8%よりも低かった。

表 2.7.6.6-9　排便時のいきみ：排便回数に対するいきみなし/軽度のいきみありの割合（%）

	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)	 24 53±41.9 58 (0 – 100)	 22 60±36.7 65 (0 – 100)
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 80±28.8 91 (0 – 100)	 23 44±36.7 45 (0 – 100)
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 66±36.4 74 (0 – 100)	 11 64±34.6 73 (0 – 100)
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 57±41.3 58 (0 – 100)	 22 73±36.6 90 (0 – 100)
	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 77±32.6 91 (0 – 100)	 47 51±39.3 50 (0 – 100)
最小二乗平均値 標準誤差	76.3 5.3	50.6 5.3
群間差（MOVICOL－プラセボ） MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値		25.7 (13.1 – 38.3) <0.001

N=非欠測値数
排便回数に対するいきみなし/軽度のいきみありの割合は、各例で算出した要約値
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

⑧　排便時腹痛スコア

排便時腹痛スコアを表 2.7.6.6-10 に示した。

平均排便時腹痛スコアは、MOVICOL 群 0.67±0.720（平均値±標準偏差、以下同様）でプラセボ群 0.79±0.903 よりも低かった。最小二乗平均値の群間差（MOVICOL－プラセボ）は-0.08（95%信頼区間：-0.36～0.19）で有意差は認められなかった（p = 0.550）。

MOVICOL 群における平均排便時腹痛スコアは、2～6 歳 0.58±0.660 で 7～11 歳 0.84±0.831 よりも低かった。プラセボ群では、2～6 歳 0.71±0.891 で 7～11 歳 0.95±0.939 よりも低かった。

「非盲検追跡調査の結果」

追跡調査期間開始後 4 週時の平均排便時腹痛スコアは 0.59±0.694 であり、2～6 歳 0.45±0.578 で 7～11 歳 0.87±0.844 よりも低かった。追跡調査期間終了時の平均排便時腹痛スコアは 0.39±0.587 であり、2～6 歳 0.23±0.436 で 7～11 歳 0.74±0.731 よりも低かった。

表 2.7.6.6-10　排便時腹痛スコア

	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 0.73±0.732 0.60 (0.00 – 2.33)	 22 0.94±0.864 0.88 (0.00 – 2.57)
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 0.51±0.584 0.33 (0.00 – 1.67)	 23 0.73±0.861 0.50 (0.00 – 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 0.74±0.875 0.38 (0.00 – 3.00)	 11 0.77±0.941 0.29 (0.00 – 2.44)
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 0.84±0.958 0.61 (0.00 – 3.00)	 22 0.84±0.827 0.65 (0.00 – 2.33)
	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 0.67±0.720 0.50 (0.00 – 2.33)	 47 0.79±0.903 0.50 (0.00 – 3.00)
最小二乗平均値 標準誤差	0.696 0.119	0.778 0.119
群間差（MOVICOL－プラセボ） MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値		- 0.08 (-0.36 – 0.19) 0.550

n=非欠測値数.
排便時腹痛の平均スコアは、各例で算出した要約値 (スコア化尺度：なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=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

⑨　週当たりの便失禁エピソードの回数

週当たりの便失禁エピソードの回数を表 2.7.6.6-11 に示した。

週当たりの便失禁エピソードの回数は、MOVICOL 群 4.70±6.344 回（平均値±標準偏差、以下同様）とプラセボ群 4.65±7.863 回でほぼ同じであった。最小二乗平均値の群間差（MOVICOL－プラセボ）は 0.36 回（95%信頼区間 : -1.43～2.16 回）で有意差は認められなかった（p = 0.685）。便失禁の増加に関して、群間に明らかな違いはなかった。

MOVICOL 群における週当たりの便失禁エピソードの回数は、2～6 歳 5.11±6.145 回で 7～11 歳 3.83±6.886 回よりも多かった。プラセボ群でも、2～6 歳 5.78±8.596 回で 7～11 歳 2.18±5.400 回よりも多かった。

「非盲検追跡調査の結果」

追跡調査期間開始後 4 週時の週当たりの便失禁エピソードの回数は 5.03±6.029 回であり、2～6 歳 5.25±6.027 回で 7～11 歳 4.58±6.254 回よりも多かった。追跡調査期間終了時の週当たりの便失禁エピソードの回数は 3.42±5.333 回であり、2～6 歳 3.30±5.107 回と 7～11 歳 3.67±6.042 回でほぼ同じであった。

表 2.7.6.6-11　週当たりの便失禁エピソードの回数

	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)	 25 4.99±7.465 1.56 (0.00 – 26.00)	 21 2.81±3.398 1.75 (0.00 – 11.00)
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 5.55±7.077 2.33 (0.00 – 24.00)	 23 3.61±8.420 0.50 (0.00 – 39.67)
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 4.56±5.526 2.00 (0.00 – 19.73)	 12 2.76±3.415 1.02 (0.00 – 8.56)
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 5.61±7.356 2.00 (0.00 – 26.60)	 22 3.74±5.394 0.87 (0.00 – 19.00)
	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 4.70±6.344 1.65 (0.00 – 24.00)	 48 4.65±7.863 1.54 (0.00 – 39.67)
最小二乗平均値 標準誤差	5.228 1.115	4.865 1.108
群間差（MOVICOL－プラセボ） MOVICOL とプラセボの差の 95%信頼区間 p 値		0.36 (-1.43 – 2.16) 0.685

n=非欠測値数.
週当たりの便失禁エピソードの回数は、各例で算出した要約値
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

⑩　便の硬さスコア

便の硬さスコアを表 2.7.6.6-12 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。

「非盲検追跡調査の結果」

追跡調査期間開始後 4 週時の平均便の硬さスコアは 1.77±0.438 であり、2～6 歳 1.80±0.433 で 7～11 歳 1.70±0.459 よりも若干高かった。追跡調査期間終了時の平均便の硬さスコアは 1.80±0.357 であり、2～6 歳 1.80±0.321 と 7～11 歳 1.81±0.440 でほぼ同じであった。

表 2.7.6.6-12　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

⑪　「硬便」の割合

「硬便」の割合を表 2.7.6.6-13 に示した。

「硬便」の割合は、MOVICOL 群 14.64±26.041%（平均値±標準偏差、以下同様）でプラセボ群 38.19±39.508%よりも顕著に低く、群間に有意差が認められた（p = 0.001）。

MOVICOL 群における「硬便」の割合は、2～6 歳 15.11±26.391%と 7～11 歳 13.65±26.161%でほぼ同じであった。プラセボ群では、2～6 歳 35.02±38.805%で 7～11 歳 44.96±41.500%よりも低かった。

「非盲検追跡調査の結果」

追跡調査期間開始後 4 週時の「硬便」の割合は 13.96±21.094%であり、2～6 歳 12.62±17.894%で 7～11 歳 16.75±27.199%よりも低かった。追跡調査期間終了時の「硬便」の割合は 5.50±14.560%であり、2～6 歳 4.11±7.785%で 7～11 歳 8.62±23.952%よりも低かった。

表 2.7.6.6-13　便の硬さ：「硬便」の割合（%）

	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 39.01±36.802 33.33 (0 – 100)	 22 38.06±36.397 34.85 (0 – 100)
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 10.22±20.928 0.00 (0 – 100)	 23 42.33±38.697 33.33 (0 – 100)
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 29.08±30.785 17.03 (0 – 100)	 11 51.94±35.755 42.86 (0 – 100)
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 34.23±40.693 16.56 (0 – 100)	 22 19.67±30.581 0.00 (0 – 100)
	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 14.64±26.041 0.00 (0 – 100)	 47 38.19±39.508 29.41 (0 – 100)
p 値		0.001

n=非欠測値数.
「硬便」の割合は、各例で算出した要約値
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

⑫　「軟便/水様便」の割合

「軟便/水様便」の割合を表 2.7.6.6-14 に示した。

「軟便/水様便」の割合は、MOVICOL 群 40±34.7%（平均値±標準偏差、以下同様）でプラセボ群 15±24.5%よりも顕著に高く、群間に有意差が認められた（$p < 0.001$）。

MOVICOL 群における「軟便/水様便」の割合は、2～6 歳 39±36.6%と 7～11 歳 40±31.5%でほぼ同じであった。プラセボ群では、2～6 歳 19±26.9%で 7～11 歳 8±16.9%よりも高かった。

「非盲検追跡調査の結果」

追跡調査期間開始後 4 週時の「軟便/水様便」の割合は 35±32.0%であり、2～6 歳 34±34.5%と 7～11 歳 38±27.2%でほぼ同じであった。追跡調査期間終了時の「軟便/水様便」の割合は 24±31.4%であり、2～6 歳 23±31.7%と 7～11 歳 25±32.3%でほぼ同じであった。

表 2.7.6.6-14　便の硬さ：「軟便/水様便」の割合（%）

	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 24 ±36.2 0 (0 – 100)	 22 15 ±19.9 5 (0 – 67)
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 41 ±34.0 42 (0 – 100)	 23 10 ±14.6 0 (0 – 50)
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 23 ±29.4 11 (0 – 100)	 11 12 ±30.3 0 (0 – 100)
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 20 ±30.7 0 (0 – 100)	 22 38 ±36.2 24 (0 – 100)
	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 40 ±34.7 38 (0 – 100)	 47 15 ±24.5 0 (0 – 100)
p 値		<0.001

n=非欠測値数.
「軟便/水様便」の割合は、各例で算出した要約値
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

⑬　治験責任医師による総合評価

治験責任医師による総合評価を表 2.7.6.6-15 に示した。

治験責任医師により改善/著明改善と判定された割合は、MOVICOL 群 83%でプラセボ群 21%よりも高く、群間に有意差が認められた（p < 0.001）。MOVICOL 群における改善/著明改善と判定された割合は、2～6 歳 79%で 7～11 歳 93%よりも低かった。プラセボ群では、2～6 歳 24%で 7～11 歳 13%よりも高かった。

表 2.7.6.6-15　治験責任医師による総合評価

	MOVICOL (N=48)	プラセボ (N=48)
著明改善	12 (25%)	2 (4%)
改善	28 (58%)	8 (17%)
不変	4 (8%)	9 (19%)
悪化	3 (6%)	23 (48%)
著明悪化	0 (0%)	6 (13%)
合計	47 (98%)	48 (100%)
群間差の p 値		< 0.001

%は各群内、各合計の ITT 集団における症例数に基づく
各群の合計は記録された総所見数を示す。
Source：CSR-2000/01 (5.3.5.1-5) CSR Summary 3.3.2

⑭　7 日間の完全排便回数が 3 回未満の患者の割合（追加解析）

7 日間の完全排便回数が 3 回未満の患者の割合（一般的な FDA の便秘の定義に基づく便秘ありの患者の割合[治療無効]）を表 2.7.6.6-16 に示した。

完全排便について解析したところ、ITT 集団における治療無効率は MOVICOL 群 49%でプラセボ群 90%よりも低く、群間に有意差が認められた（p < 0.0001）。

表 2.7.6.6-16　有効性の追加解析：7 日間の完全排便回数*が 3 回未満の患者の割合

	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	26	23
<3	25 (96%)	18 (78%)
3+	1 (4%)	5 (22%)
第 3 回来院時 (第 I 期終了時)		
n	25	23
<3	9 (36%)	21 (91%)
3+	16 (64%)	2 (9%)
第 4 回来院時 (第 II 期終了時)		
n	23	12
<3	19 (83%)	11 (92%)
3+	4 (17%)	1 (8%)
第 5 回来院時 (第 III 期終了時)		
n	25	22
<3	22 (88%)	14 (64%)
3+	3 (12%)	8 (36%)
	MOVICOL (N=48)	プラセボ [a] (N=48)
投与期間中のまとめ		
n	47	48
<3	23 (49%)	43 (90%)
3+	24 (51%)	5 (10%)
p 値 [b]		< 0.001

*完全な排便は、患者日誌で便通良好（排便後に腸管内容物が十分に排泄された状態）と記載された場合と定義。
<3=排便回数 3 回未満（治療無効）：FDA の便秘の定義に基づく便秘ありの患者の割合
3+=排便回数 3 回以上（治療有効)
n=非欠測値数.%は非欠測値数に基づいて算出
a) ウォッシュアウト期間（第 II 期）は含まず
b) SAS PROC GENMOD を用いたロジットリンク関数と二項分布を利用する周辺モデル
Source：CSR-2000/01 (5.3.5.1-5) CSR Summary 3.3.2

⑮　7 日間の総排便回数が 3 回未満の患者の割合（追加解析）

7 日間の総排便回数が 3 回未満の患者の割合（一般的な FDA の便秘の定義に基づく便秘ありの患者の割合[治療無効]）を表 2.7.6.6-17 に示した。

総排便回数について解析したところ、ITT 集団における治療無効率は MOVICOL 群 17%がプラセボ群 31%よりも低かったが、群間に有意差は認められなかった（p = 0.120）。

表 2.7.6.6-17　有効性の追加解析：7 日間の総排便回数*が 3 回未満の患者の割合

	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	26	23
<3	8 (31%)	5 (22%)
3+	18 (69%)	18 (78%)
第 3 回来院時 (第 I 期終了時)		
n	25	23
<3	3 (12%)	6 (26%)
3+	22 (88%)	17 (74%)
第 4 回来院時 (第 II 期終了時)		
n	23	12
<3	5 (22%)	5 (42%)
3+	18 (78%)	7 (58%)
第 5 回来院時 (第 III 期終了時)		
n	25	22
<3	9 (36%)	5 (23%)
3+	16 (64%)	17 (77%)
	MOVICOL (N=48)	プラセボ [a)] (N=48)
投与期間中のまとめ		
n	47	48
<3	8 (17%)	15 (31%)
3+	39 (83%)	33 (69%)
p 値 [b)]		0.120

* 完全な排便は、患者日誌で便通（BM）良好（排便後に腸管内容物が十分に排泄された状態）と記載された場合と定義。不完全な排便は、便通（BM）不良（排便後に腸管内容物が十分に排泄されていない状態）と定義。総排便回数は完全な排便+不完全な排便。

<3=排便回数 3 回未満（治療無効）：FDA の便秘の定義に基づく便秘ありの患者の割合

3+=排便回数 3 回以上（治療有効）

n=非欠測値数. %は非欠測値数に基づいて算出

a) ウォッシュアウト期間（第 II 期） は含まず

b) SAS PROC GENMOD を用いたロジットリンク関数と二項分布を利用する周辺モデル

Source：CSR-2000/01 (5.3.5.1-5) CSR Summary 3.3.2

⑯　第 I 期における 7 日間の完全排便回数が 3 回未満の患者の割合（追加解析）

第 I 期における 7 日間の完全排便回数が 3 回未満の患者の割合（一般的な FDA の便秘の定義に基づく便秘ありの患者の割合 [治療無効])に関して第 I 期開始時における便秘の有無で調整した結果を表 2.7.6.6-18 に示した。

第 I 期データのみを用い、ベースライン時の状態で調整した Cochran Mantel Haenszel 解析の結果、完全排便回数に基づく治療無効例は MOVICOL 群がプラセボ群よりも少なかった（$p < 0.0001$）。

表 2.7.6.6-18　有効性の追加解析：第 I 期における 7 日間の完全排便回数*が 3 回未満の患者の割合（第 I 期開始時における便秘の有無で調整）

	MOVICOL (N=26)	プラセボ (N=23)
第 3 回来院時 (第 I 期終了時)		
ベースライン時に便秘ありの患者(n=42)		
n	24	18
<3	9 (37%)	17 (94%)
3+	15 (63%)	1 (6%)
ベースライン時に便秘なしの患者(n=6)		
n	1	5
<3	0 (0%)	4 (80%)
3+	1 (100%)	1 (20%)
p 値 [a)]		< 0.0001

*完全な排便は、患者日誌で便通良好（排便後に腸管内容物が十分に排泄された状態）と記載された場合と定義。
<3=排便回数 3 回未満（治療無効）：FDA の便秘の定義に基づく便秘ありの患者の割合
3+=排便回数 3 回以上（治療無効）
n=非欠測値数、%は非欠測値数に基づいて算出
a) 第 I 期データのみを用い、第 I 期開始時における便秘の有無で調整した Cochran Mantel Haenszel 解析
Source：CSR-2000/01 (5.3.5.1-5) CSR Summary 3.3.2

⑰　第 I 期における 7 日間の総排便回数が 3 回未満の患者の割合（追加解析）

第 I 期における 7 日間の総排便回数が 3 回未満の患者の割合（一般的な FDA の便秘の定義に基づく便秘ありの患者の割合 [治療無効]）に関して第 I 期開始時における便秘の有無で調整した結果を表 2.7.6.6-19 に示した。

第 I 期データのみを用い、ベースライン時の状態について調整した Cochran Mantel Haenszel 解析の結果、総排便回数に基づく治療無効率に有意な群間差は認められなかった（p = 0.140）。

表 2.7.6.6-19　有効性の追加解析：第 I 期における 7 日間の総排便回数*が 3 回未満の患者の割合（第 I 期開始時における便秘の有無で調整）

	MOVICOL (N=26)	プラセボ (N=23)
第 3 回来院時 (第 I 期終了時)		
ベースライン時に便秘ありの患者(n=12)		
n	7	5
<3	1 (14%)	4 (80%)
3+	6 (86%)	1 (20%)
ベースライン時に便秘なしの患者(n=36)		
n	18	18
<3	2 (11%)	2 (11%)
3+	16 (89%)	16 (89%)
p 値 [a)]		0.140

* 完全な排便は、患者日誌で便通（BM）良好（排便後に腸管内容物が十分に排泄された状態）と記載された場合と定義。不完全な排便は、便通（BM）不良（排便後に腸管内容物が十分に排泄されていない状態）と定義。総排便回数は完全な排便+不完全な排便。
<3=排便回数 3 回未満（治療無効）：FDA の便秘の定義に基づく便秘ありの患者の割合
3+=排便回数 3 回以上（治療有効）
n=非欠測値数、%は非欠測値数に基づいて算出
a) 第 I 期データのみを用い、第 I 期開始時における便秘の有無で調整した Cochran Mantel Haenszel 解析
Source：CSR-2000/01 (5.3.5.1-5) CSR Summary 3.3.2

⑱　第 I 期から第 III 期へ直接移行した患者の割合

第 I 期から第 III 期へ直接移行した患者の割合を表 2.7.6.6-20 に示した。

Fisher の正確検定の結果、第 I 期から第 III 期への直接移行率は、プラセボから投与を開始した患者で高かった（p = 0.001）。

表 2.7.6.6-20　第 I 期から第 III 期へ直接移行した患者の割合

	症例数 (%)	
	MOVICOL/プラセボ (N=27)	プラセボ/MOVICOL (N=24)
直接移行	2 (7%)	10 (42%)
中止又は第 II 期実施	25 (93%)	14 (58%)

Source：CSR-2000/01 (5.3.5.1-5) CSR Summary 3.3.2

(4)　安全性

クロスオーバー期間における平均服用日数は、MOVICOL 群が 15.1±3.86 日（平均値±標準偏差、以下同様）、プラセボ群が 13.7±3.98 日であった。非盲検追跡調査期間における MOVICOL の平均服用日数は 54.7±13.15 日であった。

安全性解析対象集団におけるクロスオーバー期間の MOVICOL 群及びプラセボ群の平均服用量を表 2.7.6.6-21 に示した。MOVICOL 群及びプラセボ群の平均服用量は、それぞれ 27.2±16.37 包、27.9±14.39 包であった。

表 2.7.6.6-21　クロスオーバー期間の MOVICOL 群及びプラセボ群の平均服用量

平均服用量 (包) – 安全性解析対象集団		
	MOVICOL	プラセボ
2～6 歳	20.5±8.94（4–42）	25.8±15.41（3–79）
7～11 歳	41.8±19.57（22–104）	32.5±10.94（18–54）
無作為割付例	27.2±16.37（4–104）	27.9±14.39（3–79）

平均値±標準偏差（最小値-最大値）
Source：CSR-2000/01 (5.3.5.1-5) CSR Summary 3.3.3

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 2.7.6.6-22 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。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。胃腸障害のうち最も高頻度に発現した事象は腹痛で、MOVICOL 群で 22%（11/49 例）22 件、プラセボ群で 22%（11/49 例）21 件認められた。MOVICOL 群 11 例の腹痛が発現した年齢別発現率は 2～6 歳 21%（7/33 例）15 件、7～11 歳 25%（4/16 例）7 件、プラセボ群 11 例では、2～6 歳 24%（8/34 例）16 件、7～11 歳 20%（3/15 例）5 件であった。

治験薬との因果関係が possibly related 以上と判定された非重篤な有害事象は、MOVICOL 群で 41%（20/49 例）41 件、プラセボ群で 45%（22/49 例）45 件であった。これら possibly related 以上と判定された事象の多くは胃腸障害であり、MOVICOL 群の発現率（39%、39 件）はプラセボ群（45%、41 件）よりわずかに低かった。最も高頻度に発現した事象は腹痛であり、MOVICOL 群の発現率（22%、22 件）はプラセボ群（22%、21 件）と同じであった。

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 2.7.6.6-22　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）

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

ウォッシュアウト期間（第 II 期：プラセボ投与）では、62%（23/37 例）49 件の非重篤な有害事象が認められた。23 例の有害事象の年齢別発現率は、2～6 歳 58%（14/24 例）33 件、7～11 歳 69%（9/13 例）16 件であった。最も発現頻度が高かった SOC は胃腸障害で 46%（17/37 例）31 件認められた。最も高頻度の胃腸障害は腹痛で 32%（12/37 例）17 件発現した。12 例の腹痛の年齢別発現率は 2～6 歳 33%（8/24 例）13 件、7～11 歳 31%（4/13 例）4 件、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 5%（2/37 例）3 件認められ、便秘、上腹部痛及び不快感各 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 46%（17/37 例）32 件であった。ほとんどの possibly related 以上と判定された SOC は胃腸障害であり 29 件認められた。最も高頻度の胃腸障害は腹痛で 32%（12/37 例）17 件認められた。

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 2.7.6.6-23 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。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。これは、2 週間のプラセボ投与期間とほぼ同じ結果であった。最も高頻度の胃腸障害は、腹痛で 36%（16/45 例）29 件認められた。16 例の腹痛を発現した年齢別発現率は 2～6 歳 37%（11/30 例）21 件、7～11 歳 33%（5/15 例）8 件であり、ほとんどの非重篤な有害事象は、治験責任医師により軽度又は中等度と判定された。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 2.7.6.6-23　発現率が 5%以上であった有害事象（追跡調査期間）

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 腹痛 下痢 便秘 嘔吐	17 (57%) 11 (37%) 6 (20%) 3 (10%) 1 (3%)	10 (67%) 5 (33%) 2 (13%) 2 (13%) 3 (20%)	27 (60%) 16 (36%) 8 (18%) 5 (11%) 4 (9%)
感染症および寄生虫症 鼻咽頭炎	11 (37%) 3 (10%)	2 (13%) 0 (0%)	13 (29%) 3 (7%)
一般・全身障害および投与部位の状態 発熱	7 (23%) 7 (23%)	0 (0%) 0 (0%)	7 (16%) 7 (16%)
神経系障害 頭痛	2 (7%) 2 (7%)	2 (13%) 1 (7%)	4 (9%) 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

クロスオーバー期間には重篤な有害事象は認められなかった。追跡調査期間では、重篤な有害事象はプラセボ/MOVICOL 群の 1 例（便秘による入院）、追跡調査対象集団から除外された MOVICOL/プラセボ群の 1 例（宿便による入院）に発現した。前者は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。

MOVICOL/プラセボ群では 2 例が非重篤な副作用（それぞれ下痢、便秘）、もう 1 例（患者番号 17）が重篤な副作用（宿便）により追跡調査期間開始時（第 III 期終了後 5 日目）に治験を中止した。プラセボ/MOVICOL 群では、1 例が 3 週時に、もう 1 例が追跡調査期間中に、非重篤な副作用（それぞれ腹痛、宿便）により試験を中止した。

試験期間中、理学的検査所見のほとんどが正常であった。平均体重は、MOVICOL 群、プラセボ群ともに投与前と投与後でほぼ同じ値であった。体重変化には、有意な群間差は認められなかった（$p = 0.357$）。

2.7.6.6.3　結論

週当たりの平均完全排便回数は、MOVICOL 群（3.12 回）でプラセボ群（1.45 回）よりも多かった。群間差について解析したところ、MOVICOL により、投与期間中の週当たりの完全平均排便回数がプラセボと比較して有意に増加した（$p < 0.001$）。週当たりの平均総排便回数（完全な排便＋不完全な排便）は、MOVICOL 群（5.68 回）でプラセボ群（4.10 回）よりも多く、MOVICOL 群の週当たりの平均総排便回数はプラセボと比較して有意に増加した（$p = 0.003$）。また、MOVICOL は、すべての副次評価項目（排便時痛、排便時のいきみ、排便時腹痛、便失禁エピソ

ードの回数及び便の硬さ）に関して、プラセボよりも優れていた。各カテゴリーにおいて、MOVICOL で有意な利点がプラセボと比較して認められた。

安全性に関して予期しない問題は認められなかった。クロスオーバー期間中、MOVICOL 群とプラセボ群の非重篤な有害事象の発現率はほぼ同じであり、ほとんどが軽度又は中等度の事象であった。

本試験結果から、生後 24 ヵ月～11 歳の小児の慢性便秘治療において、MOVICOL は安全で、プラセボより有効であることが示された。

2.7.6.7　国内第 III 相試験（AJG555/CT2）

〔添付資料 5.3.5.2-1（評価）〕

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。

2.7.6.7.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項　目	内　容
治験の標題	AJG555 の小児慢性便秘患者を対象とした一般臨床試験
治験の目的	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する。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する。
治験の種類	ベースライン対照非盲検多施設共同試験
対象	慢性便秘症 【選択基準】下記基準①～⑧のすべてを満たす患者 ≪仮登録時≫ ①慢性便秘症の患者 ②同意取得時の 2 ヵ月以上前から自発排便回数が平均 2 回／週以下である患者 ③同意取得時の 2 ヵ月以上前から自発排便に関連した以下の症状を 1 つ以上有している患者 （ア）排便の 25%以上にいきみがある。 （イ）排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便がある。 （ウ）排便の 25%以上に肛門出血がある。 （エ）排便の 25%以上に排便時痛がある。 ④年齢：2 歳以上 14 歳以下（同意取得時） ⑤性別：不問 ⑥入院・外来：不問 ⑦患者の代諾者（保護者）から文書による同意の取得が可能な患者 （ただし、同意取得時に中学生の患者からは文書による確認を得るものとし、小学生以下の患者に対しても可能な限り文書による確認を得るものとする） ≪本登録時≫ ⑧2 週間の観察期間の自発排便*回数が 4 回以下の患者 *：下剤/浣腸又は摘便なしに発現する排便。本治験においては、救済薬使用後 24 時間以内の排便は自発排便としない。 【除外基準】次のいずれかの条件に該当する患者は除外する。 ≪仮登録時・本登録時≫ ①器質性便秘の患者又は疑われる患者（消化管閉塞（既往含む）、ヒルシュスプルング病、腸管ヘルニア（既往含む）等） ②症候性便秘の患者又は疑われる患者（全身性疾患含む） ③薬剤性便秘の患者又は疑われる患者 ④巨大結腸症を合併している患者、遺糞症の患者 ⑤重度の逆流性食道炎を有する患者 ⑥結腸通過時間遅延型便秘の患者又は疑われる患者 ⑦便排泄障害型便秘の患者又は疑われる患者 ⑧単純な虫垂切除以外の開腹手術歴のある患者 ⑨用法・用量を超える高用量の刺激性下剤の投与を現在受けている患者 ⑩いずれの救済薬（ピコスルファートナトリウム、グリセリン浣腸、ビサコジル坐剤）も使用ができない患者 ⑪妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性、同意取得時から最終の観察・検査（中止例の場合は中止時に行う観察、検査）の期間に適切な方法（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本登録日に実施し、妊娠の有無を確認する） ⑫腸管穿孔を有する患者又は既往歴のある患者 ⑬麻痺性イレウスを合併している患者

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要 （続き）

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>⑭重度の腸管の炎症を有する患者
⑮重篤な腎疾患、肝疾患又は心疾患を合併している患者
⑯悪性腫瘍を有する患者
⑰マクロゴール 3350 又はマクロゴール 4000（モビプレップ配合内用剤、ニフレック配合内用剤、ムーベン配合内用剤等）に対する過敏症の既往がある患者
⑱重篤な薬物アレルギーの既往がある患者
⑲同意取得時に追跡調査を含む他の治験に参加している患者
⑳本治験実施計画書に定められた検査・観察等の実施前 12 週間以内に他の治験薬を投与していた患者
㉑精神遅滞を有する又は児童養護施設に入所している患者
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
≪本登録時≫
㉓2 週間の観察期間中に救済薬を 6 回以上使用した患者、観察期間第 2 週に救済薬を 3 回以上使用した患者。但し、以下の条件に合致する患者は救済薬の使用を 1 回とする
1).同日に 2 回救済薬を使用した場合
2).排便を挟まない連続する 2 日で救済薬を使用した場合
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
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
㉖2 週間の観察期間中に使用禁止薬・療法を使用した患者</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>【計画時】35 例
【設定根拠】
本試験では、本剤投与後の自発排便回数の増加が、別途実施される成人対象の試験（AJG555/CT1）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ていない。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（MOV-99/04 試験）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 歳及び 7～11 歳で、それぞれ 5.9±3.8（n=44）、5.5±2.6（n=20）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、MOV-99/04 試験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る。更に、機構対面助言において 12～14 歳についても一般臨床試験に組入れることとなり、5 例を追加し目標例数は 35 例となった。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>【被験薬】AJG555 6.9 g 包
含量及び剤型：アルミ袋 1 包中に以下を含有する白色の散剤
マクロゴール 3350　6.5625 g
塩化ナトリウム　0.1754 g
重炭酸ナトリウム　0.0893 g
塩化カリウム　0.0251 g</td></tr>
<tr><td>投与量・投与方法</td><td>AJG555 6.9g 包 1 包を水約 62.5 mL に溶解し、経口投与する。2 週間の観察期間終了後、本登録当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。
<table><tr><th colspan="4">投与量及びタイミング</th></tr><tr><th>1 包</th><th>2 包</th><th>3 包</th><th>4 包</th></tr><tr><td>1 包×1 回/日</td><td>2 包×1 回/日</td><td>（1 包×1 回、2 包×1 回）/日
朝・夕</td><td>2 包×2 回/日
朝・夕</td></tr></table></td></tr>
</table>

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要 （続き）

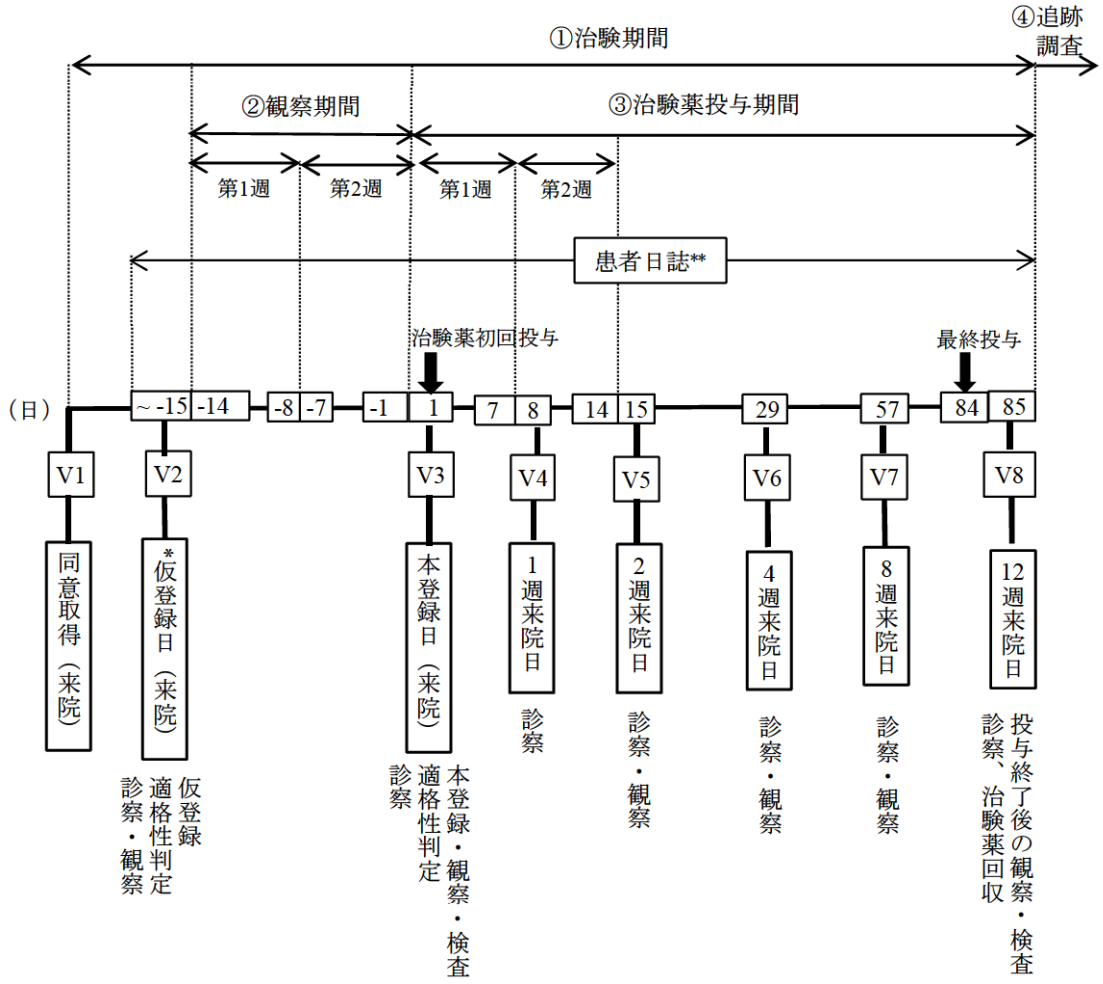
<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>投与量・投与方法（続き）</td><td>投与量調整基準（目安）
・Bristol 便形状スケールが 1、2 の場合又は 1 日排便がない場合は、Bristol 便形状スケールが 3、4 になるまで 1 日おきに増量する。
・Bristol 便形状スケールが 3、4 の場合、投与量は変更しない。ただし、排便時痛・肛門出血がある場合は Bristol 便形状スケールが 3 の場合でも増量を可とする。
・Bristol 便形状スケールが 5 の場合、1 包減量する。
・Bristol 便形状スケールが 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。

<table>
<tr><th colspan="3">投与量及びタイミング</th></tr>
<tr><th>2 包</th><th>4 包</th><th>6 包</th></tr>
<tr><td>2 包×1 回/日</td><td>2 包×2 回/日
朝・夕</td><td>（2 包×1 回、4 包×1 回）/日
朝・夕</td></tr>
</table>
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。</td></tr>
<tr><td>治験スケジュール</td><td>「治験スケジュールの概要」を図 2.7.6.7-1 に、「調査項目及びスケジュール」を表 2.7.6.7-2 に示した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>（1）有効性に関する評価項目
1）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
*：下剤/浣腸又は摘便なしに発現する排便。本治験においては、救済薬使用後 24 時間以内の排便は自発排便としない。
2）副次評価項目
①投与期間各週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量
②投与期間各週の完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量
③投与期間（1 週＋2 週）の自発排便回数の観察期間（1 週＋2 週）からの変化量
④投与期間（1 週＋2 週）の完全自発排便回数の観察期間（1 週＋2 週）からの変化量
⑤投与期間各週の総排便回数の観察期間第 2 週からの変化量
⑥投与期間各週の自発排便及び完全自発排便に関するレスポンダーの割合
⑦初回自発排便及び完全自発排便までの日数
⑧救済薬の使用状況
⑨Bristol 便形状スケール（Bristol Stool Form Scale）に基づいた便硬度
⑩投与包数
⑪ハーフの被験者を除いた主解析
（2）安全性の評価に関する評価項目
① 有害事象
② 臨床検査
③ バイタルサイン</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要　（続き）

項　目	内　容
主な解析方法	（1）有効性の評価に関する解析 1）主要評価項目 「主解析」 主解析の解析対象集団を FAS とする。評価項目は、投与期間第 2 週と観察期間第 2 週の自発排便回数から次式で定義する。 〔自発排便回数の変化量〕＝〔投与期間第 2 週の自発排便回数〕―〔観察期間第 2 週の自発排便回数〕 「自発排便回数の変化量の差」の要約統計量、95%CI を算出する。 「主解析の感度解析」 PPS を対象として主解析と同様の解析を行う。 「部分集団解析」 主要評価項目に影響を与える可能性が否定できない被験者背景について層別し、部分集団解析を行う。
治験責任医師	[redacted] 他、計 11 名
実施医療機関	[redacted] 他、計 11 施設
治験期間	2016 年 10 月 25 日～2017 年 6 月 9 日



*：適格性を確認した後、-15 日までに仮登録を行う。

**：仮登録終了後から排便状況を入力する。-14 日～-1 日の記録を基に適格性判定を行う。

V1～V8：来院 1 回目～来院 8 回目（Visit 1～Visit 8）

図 2.7.6.7-1　治験スケジュールの概要

表 2.7.6.7-2　調査項目及びスケジュール

治験期間

治験薬投与期間

	同意取得	仮登録日	観察期間	本登録日・治験薬投与開始日	1週来院日	2週来院日	4週来院日	8週来院日	12週来院日/中止時
visit	1	2		3	4	5	6	7	8
検査・観察時期（日）		～ -15	-14～ -1	1	8	15	29	57	85
同意取得	○								
登録 適格性判定結果確認		○		○					
既往症*1合併症*2		○							
診察		○		○	○	○	○	○	○
Pretreatment event		←	—	→					
有害事象				←	—	—	—	—	→
被験者背景 （性別、人種、生年月日、入院・外来の別、IBS便秘型の有無、完全排便感意思表示の可否）		○							
バイタルサイン（身長）		○							
バイタルサイン（体重）		○		○		○	○	○	○
バイタルサイン （血圧、脈拍数）		○		○		○	○	○	○
患者日誌 （治験薬服用状況）				←	—	—	—	—	→
患者日誌 （救済薬使用状況）		←	—	—	—	—	—	—	→
併用薬使用状況 併用治療施行状況		←	—	—	—	—	—	—	→
患者日誌 （排便状況*3）		←	—	—	—	—	—	—	→
血液学的検査				○					○
血液生化学的検査				○					○
妊娠検査*4				○					○
尿検査（定性）				○					○
採血量（mL）				5 mL					5 mL
採尿量（mL）				10 mL					10 mL

○：実施

*1：既往歴：仮登録までに治癒している、仮登録より過去 5 年以内の医学的に重要な症状・疾患。ただし、開腹手術歴は全て記載する。

*2：合併症：仮登録時に罹患している、疾患、観察された症状、兆候で臨床的に重要なもの。

*3：仮登録終了後から排便状況を記録する。

*4：妊娠可能な女性のみ実施する。治験薬投与開始後に初潮を迎えた場合は、以降の 4 週、8 週または 12 週の最初の来院日に実施する。ただし 12 週は必須とする。

2.7.6.7.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

被験者の内訳を図 2.7.6.7-2 に示した。

同意取得例 62 例のうち、仮登録の適格性判定を実施する前に中止した症例及び仮登録の適格性判定においても不適格と判定された症例はなく、仮登録適格例 62 例が仮登録された。仮登録適格例のうち、本登録の適格性判定を実施する前に 2 例が中止され、本登録の適格性判定において 21 例が不適格と判定されたため、本登録適格例 39 例が本登録された。本登録の適格性判定を実施する前に中止となった 2 例の理由は、「被験者都合」、「その他」各 1 例であった。

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）。

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。

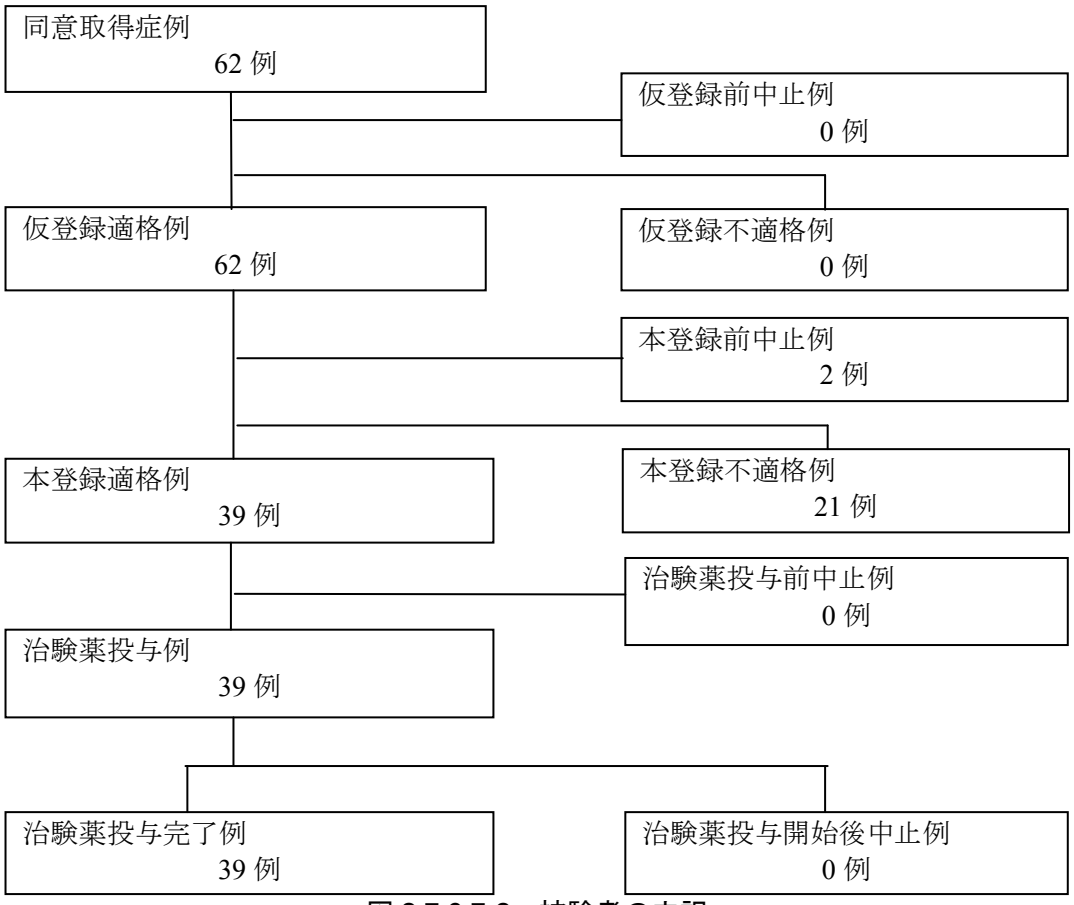


図 2.7.6.7-2　被験者の内訳

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

(2)　解析対象集団の構成

安全性解析対象集団の構成は、本登録例 39 例全例に治験薬が 1 回以上投与されたことから、39 例であった。FAS の構成は、安全性解析対象集団から不採用となった症例はなく、安全性解析対象集団と同様に、39 例であった。PPS の構成は、FAS から 5 例が不採用となったため、34 例であった。

(3)　被験者背景

本登録例 39 例の平均年齢は 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）、平均体重は 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。なお、本治験には、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 FAS からハーフの被験者を除外した集団について検討した。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。

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。

(4) 有効性

1) 主要評価項目

① 投与期間第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量【主解析】

主たる解析対象集団である FAS 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 2.7.6.7-3 に、投与期間各週における自発排便回数及び観察期間第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.7-5 に示した。

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）。

表 2.7.6.7-3 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）

n	39
Mean	5.54
SD	4.55
Max	19.0
Q3	7.00
Median	4.00
Q1	3.00
Min	0.0
95%CI	4.06～7.01
Paired t-test	<0.0001

Baseline is Based on Screening Period Week 2
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.1-1

FAS からハーフ（人種：ASIAN/WHITE）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 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.7-4 に示した。なお、本解析は、ハーフの被験者を除いた集団で主解析の結果が異ならないか確認するために実施した。

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。

表 2.7.6.7-4　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）（ハーフの被験者除外）

n	36
Mean	4.72
SD	3.51
Max	18.0
Q3	6.00
Median	4.00
Q1	3.00
Min	0.0
95%CI	3.53～5.91
Paired t-test	<0.0001

Baseline is Based on Screening Period Week 2
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.1-2

② 主解析の感度解析

主解析の感度解析として実施した 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（平均値±標準偏差）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。

③ 部分集団解析

FAS を対象として、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 項目の被験者背景を用いて、投与期間第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量について部分集団解析を行った。その結果、10 例以上の部分集団であった項目〔性別（男性・女性）、年齢（2 歳以上 6 歳以下）、合併症（なし・あり）、既往歴（なし）、IBS 便秘型（なし）、観察期間第 2 週の救済薬使用（なし・あり）、観察期間第 2 週の自発排便回数（2 回）、観察期間第 2 週の Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（「1、2」・「3、4、5」）〕において、投与期間第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、性別（男性）6.56（3.28～9.85）回〔平均値（両側 95%信頼区間）、以下同様〕、性別（女性）4.83（3.56～6.09）回、年齢（2 歳以上 6 歳以下）5.53（3.80～7.26）回、合併症（なし）6.27（2.81～9.74）回、合併症（あり）5.25（3.56～6.94）回、既往歴（なし）5.86（4.24～7.47）回、IBS 便秘型（なし）5.64（3.91～7.36）回、観察期間第 2 週の救済薬使用（なし）4.10（1.54～6.66）回、観察期間第 2 週の救済薬使用（あり）6.03（4.21～7.86）回、観察期間第 2 週の自発排便回数（2 回）6.10（2.70～9.50）回、観察期間第 2 週の Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（「1、2」）3.40（1.86～4.94）回、観察期間第 2 週の Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（「3、4、5」）7.00（3.61～10.39）回であり、いずれも有意な増加が認められた。

2） 副次評価項目

① 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 の投与期間各週における自発排便回数及び観察期間第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.7-5 に示した。

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）、投与期間第 1 週 4.82±2.61 回、第 2 週 6.54±4.38 回、第 4 週 5.74±2.88 回、第 8 週 5.79±3.07 回及び第 12 週 6.22±3.09 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、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。

年齢区分ごとでは、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（平均値±標準偏差、以下同様）、投与期間第 1 週 4.59±2.34 回、第 2 週 6.53±4.58 回、第 4 週 5.41±2.88 回、第 8 週 5.44±3.03 回及び第 12 週 5.94±2.78 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、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、投与期間第 1 週 4.75±3.40 回、第 2 週 5.75±3.20 回、第 4 週 6.25±2.50 回、第 8 週 6.75±3.40 回及び第 12 週 6.70±4.59 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、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、投与期間第 1 週 7.33±4.16 回、第 2 週 7.67±4.62 回、第 4 週 8.67±2.08 回、第 8 週 8.33±2.52 回及び第 12 週 11.00 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、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。

以上、いずれの年齢区分においても、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。

表 2.7.6.7-5　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（FAS）

	Summary Statistics	Baseline	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12
SBM	n	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	29
	Mean	1.00	4.82	6.54	6.46	5.74	6.18	6.26	5.72	5.79	6.18	5.72	5.59	6.22
	SD	0.89	2.61	4.38	3.57	2.88	2.62	3.56	2.63	3.07	2.99	2.56	2.68	3.09
	Max	3.0	12.0	19.0	18.0	11.0	12.0	18.0	13.0	13.0	14.0	14.0	12.0	14.0
	Q3	2.00	6.00	8.00	7.00	8.00	8.00	8.00	7.00	8.00	8.00	7.00	7.00	8.00
	Median	1.00	4.00	5.00	6.00	6.00	6.00	5.00	5.00	5.00	5.00	6.00	5.00	5.00
	Q1	0.00	3.00	4.00	4.00	3.00	4.00	4.00	4.00	3.00	4.00	4.00	3.00	4.00
	Min	0.0	0.0	1.0	1.0	0.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0
Change	n	-	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	29
	Mean	-	3.82	5.54	5.46	4.74	5.18	5.26	4.72	4.79	5.18	4.72	4.59	5.18
	SD	-	2.48	4.55	3.73	3.07	2.79	3.62	2.70	3.16	3.17	2.50	2.84	3.13
	Max	-	11.0	19.0	18.0	11.0	12.0	16.0	12.0	12.0	14.0	13.0	11.0	13.0
	Q3	-	5.00	7.00	6.00	7.00	7.00	7.00	6.00	7.00	6.00	6.00	7.00	6.40
	Median	-	4.00	4.00	5.00	5.00	5.00	4.00	4.00	4.00	5.00	5.00	4.00	4.00
	Q1	-	2.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	2.00	3.00	3.00	2.00	3.00
	Min	-	0.0	0.0	1.0	-2.0	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	1.0
	95%CI	-	3.02～4.62	4.06～7.01	4.25～6.67	3.75～5.74	4.28～6.08	4.08～6.43	3.84～5.59	3.77～5.82	4.15～6.21	3.91～5.53	3.67～5.51	3.99～6.37
	Paired t-test	-	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Baseline is Based on Screening Period Week 2
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-1

② 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 の投与期間各週における完全自発排便回数及び観察期間第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.7-6 に示した。

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）、投与期間第 1 週 3.80±3.43 回、第 2 週 4.70±4.04 回、第 4 週 4.85±3.56 回、第 8 週 4.80±3.66 回及び第 12 週 5.46±4.28 回であった。完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 2.85±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。

年齢区分ごとでは、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）、投与期間第 1 週 3.31±3.04 回、第 2 週 4.23±4.11 回、第 4 週 4.23±3.39 回、第 8 週 4.46±4.01 回及び第 12 週 5.01±4.06 回であった。完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 2.23±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、投与期間第 1 週 3.25±3.59 回、第 2 週 4.75±3.30 回、第 4 週 4.25±3.95 回、第 8 週 4.50±3.51 回及び第 12 週 5.20±4.98 回であった。完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 2.75±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、投与期間第 1 週 6.67±4.73 回、第 2 週 6.67±5.51 回、第 4 週 8.33±2.52 回、第 8 週 6.67±2.52 回及び第 12 週 11.00 回であった。完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 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。

以上、いずれの年齢区分においても、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。

表 2.7.6.7-6　投与期間各週における完全自発排便回数及び観察期間第 2 週からの変化量（FAS）

	Summary Statistics	Baseline	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12
CSBM	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	15
	Mean	0.95	3.80	4.70	5.40	4.85	5.10	4.90	4.35	4.80	4.75	4.95	4.70	5.46
	SD	0.76	3.43	4.04	3.83	3.56	3.19	3.68	3.38	3.66	3.55	3.62	3.66	4.28
	Max	2.0	12.0	16.0	15.0	11.0	12.0	11.0	13.0	13.0	14.0	14.0	12.0	14.0
	Q3	1.50	5.00	5.50	7.00	8.00	7.00	7.50	6.00	7.00	7.00	7.00	7.50	8.40
	Median	1.00	3.00	4.00	5.50	5.00	5.00	4.00	5.00	4.00	4.00	5.00	4.00	5.00
	Q1	0.00	1.50	3.00	3.00	1.50	3.00	1.50	2.00	1.50	2.00	2.50	2.00	2.00
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Change	n	-	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	15
	Mean	-	2.85	3.75	4.45	3.90	4.15	3.95	3.40	3.85	3.80	4.00	3.75	4.46
	SD	-	3.07	3.91	3.53	3.46	3.00	3.39	3.17	3.54	3.38	3.36	3.40	4.05
	Max	-	11.0	15.0	14.0	10.0	11.0	10.0	12.0	12.0	13.0	13.0	11.0	13.0
	Q3	-	4.00	5.00	5.00	7.00	5.50	6.00	5.00	6.00	6.00	5.50	6.50	6.40
	Median	-	2.00	3.00	4.00	3.00	4.00	3.50	3.00	3.00	2.50	4.00	2.50	3.70
	Q1	-	0.50	1.00	2.00	1.00	2.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.50	1.00
	Min	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	95%CI	-	1.42～4.28	1.92～5.58	2.80～6.10	2.28～5.52	2.75～5.55	2.36～5.54	1.92～4.88	2.19～5.51	2.22～5.38	2.43～5.57	2.16～5.34	2.22～6.70

*: Patients who Entered "YES" to Declaration Ability for Feeling of Complete Evacuation
Baseline is Based on Screening Period Week 2
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-2

③ 投与期間（第 1 週＋第 2 週）における自発排便回数の観察期間（第 1 週＋第 2 週）からの変化量

FAS の投与期間（第 1 週＋第 2 週）における自発排便回数及び観察期間（第 1 週＋第 2 週）からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.7-7 に示した。

自発排便回数は、観察期間（第 1 週＋第 2 週）2.10±1.45 回（平均値±標準偏差、以下同様）、投与期間（第 1 週＋第 2 週）11.36±5.84 回であった。自発排便回数の観察期間（第 1 週＋第 2 週）からの変化量は、9.26±5.89 回であり、投与期間（第 1 週＋第 2 週）の自発排便回数は、観察期間（第 1 週＋第 2 週）と比較し有意な増加が認められた。

表 2.7.6.7-7 投与期間（第 1 週＋第 2 週）における自発排便回数及び観察期間（第 1 週＋第 2 週）からの変化量（FAS）

	Summary Statistics	Baseline	Week 1 + Week 2
SBM	n	39	39
	Mean	2.10	11.36
	SD	1.45	5.84
	Max	4.0	25.0
	Q3	3.00	16.00
	Median	2.00	10.00
	Q1	1.00	7.00
	Min	0.0	1.0
Change	n	-	39
	Mean	-	9.26
	SD	-	5.89
	Max	-	23.0
	Q3	-	12.00
	Median	-	8.00
	Q1	-	5.00
	Min	-	1.0
	95%CI	-	7.35～11.17

Baseline is Based on Screening Period Week 1 + Week 2
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-3

④ 投与期間（第 1 週＋第 2 週）における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 の投与期間（第 1 週＋第 2 週）における完全自発排便回数及び観察期間（第 1 週＋第 2 週）からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.7-8 に示した。

完全自発排便回数は、観察期間（第 1 週＋第 2 週）1.95±1.47 回（平均値±標準偏差、以下同様）、投与期間（第 1 週＋第 2 週）8.50±6.78 回であった。完全自発排便回数の観察期間（第 1 週＋第 2 週）からの変化量は、6.55±6.16 回であり、投与期間（第 1 週＋第 2 週）の完全自発排便回数は、観察期間（第 1 週＋第 2 週）と比較し有意な増加が認められた。

表 2.7.6.7-8　投与期間（第 1 週＋第 2 週）における完全自発排便回数及び観察期間（第 1 週＋第 2 週）からの変化量（FAS）

	Summary Statistics	Baseline	Week 1 + Week 2
CSBM	n	20	20
	Mean	1.95	8.50
	SD	1.47	6.78
	Max	4.0	25.0
	Q3	3.00	11.00
	Median	2.00	7.50
	Q1	0.50	4.50
	Min	0.0	0.0
Change	n	-	20
	Mean	-	6.55
	SD	-	6.16
	Max	-	22.0
	Q3	-	8.50
	Median	-	4.50
	Q1	-	2.00
	Min	-	0.0
	95%CI	-	3.67～9.43

*: Patients who Entered "YES" to Declaration Ability for Feeling of Complete Evacuation
Baseline is Based on Screening Period Week 1 + Week 2
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-4

⑤　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 の投与期間各週における総排便回数及び観察期間第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.7-9 に示した。

総排便回数は、観察期間第 2 週 2.18±0.88 回（平均値±標準偏差、以下同様）、投与期間第 1 週 5.08±2.40 回、第 2 週 6.56±4.36 回、第 4 週 5.85±2.74 回、第 8 週 5.87±2.98 回及び第 12 週 6.22±3.09 回であった。総排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 2.90±2.43 回、第 2 週 4.38±4.25 回、第 4 週 3.67±2.67 回、第 8 週 3.69±2.80 回及び第 12 週 4.08±2.86 回であり、投与期間第 1 週以降の総排便回数は、観察期間第 2 週と比較し有意な増加が認められた。

表 2.7.6.7-9　投与期間各週における総排便回数及び観察期間第 2 週からの変化量（FAS）

	Summary Statistics	Baseline	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12
BM	n	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	29
	Mean	2.18	5.08	6.56	6.56	5.85	6.18	6.26	5.77	5.87	6.18	5.74	5.67	6.22
	SD	0.88	2.40	4.36	3.57	2.74	2.62	3.56	2.65	2.98	2.99	2.52	2.76	3.09
	Max	4.0	12.0	19.0	18.0	11.0	12.0	18.0	13.0	13.0	14.0	14.0	12.0	14.0
	Q3	3.00	6.00	8.00	7.00	8.00	8.00	8.00	7.00	8.00	8.00	7.00	7.00	8.00
	Median	2.00	5.00	5.00	6.00	6.00	6.00	5.00	5.00	5.00	5.00	6.00	5.00	5.00
	Q1	2.00	3.00	4.00	5.00	3.00	4.00	4.00	4.00	3.00	4.00	4.00	3.00	4.00
	Min	0.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0
Change	n	-	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	29
	Mean	-	2.90	4.38	4.38	3.67	4.00	4.08	3.59	3.69	4.00	3.56	3.49	4.08
	SD	-	2.43	4.25	3.55	2.67	2.70	3.33	2.54	2.80	2.88	2.51	2.66	2.86
	Max	-	11.0	17.0	16.0	10.0	11.0	14.0	9.0	10.0	12.0	13.0	11.0	10.0
	Q3	-	4.00	5.00	5.00	5.00	5.00	6.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	6.00
	Median	-	2.00	3.00	4.00	4.00	4.00	4.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
	Q1	-	1.00	1.00	2.00	1.00	2.00	2.00	2.00	1.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	Min	-	-1.0	0.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	0.0
	95%CI	-	2.11～3.68	3.01～5.76	3.23～5.54	2.80～4.53	3.13～4.87	3.00～5.16	2.77～4.41	2.78～4.60	3.07～4.93	2.75～4.38	2.62～4.35	2.99～5.17

Baseline is Based on Screening Period Week 2
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-5

⑥　投与期間各週における自発排便回数のレスポンダーの割合

FAS の投与期間各週における自発排便回数のレスポンダーの割合を表 2.7.6.7-10 に示した。

自発排便回数のレスポンダーの割合は、投与期間第 1 週 82.1%（95%信頼区間：67.3～91.0%）であり、82.1～94.9%で第 12 週まで安定した推移を示した。

表 2.7.6.7-10　投与期間各週における自発排便回数のレスポンダーの割合（FAS）

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12
n	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	29
Responder	32	37	37	34	37	35	35	32	36	37	35	27
Proportion (%)	82.1	94.9	94.9	87.2	94.9	89.7	89.7	82.1	92.3	94.9	89.7	93.1
95%CI	67.3 ～ 91.0	83.1 ～ 98.6	83.1 ～ 98.6	73.3 ～ 94.4	83.1 ～ 98.6	76.4 ～ 95.9	76.4 ～ 95.9	67.3 ～ 91.0	79.7 ～ 97.3	83.1 ～ 98.6	76.4 ～ 95.9	78.0 ～ 98.1

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

⑦　投与期間各週における完全自発排便回数のレスポンダーの割合

FAS の投与期間各週における完全自発排便回数のレスポンダーの割合を表 2.7.6.7-11 に示した。

完全自発排便回数のレスポンダーの割合は、投与期間第 1 週 60.0%（95%信頼区間:38.7～78.1%）であり、60.0～80.0%で第 12 週まで安定した推移を示した。

表 2.7.6.7-11　投与期間各週における完全自発排便回数のレスポンダーの割合（FAS）

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12
n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	15
Responder	12	16	15	12	16	14	13	14	14	15	14	11
Proportion (%)	60.0	80.0	75.0	60.0	80.0	70.0	65.0	70.0	70.0	75.0	70.0	73.3
95%CI	38.7 ～ 78.1	58.4 ～ 91.9	53.1 ～ 88.8	38.7 ～ 78.1	58.4 ～ 91.9	48.1 ～ 85.5	43.3 ～ 81.9	48.1 ～ 85.5	48.1 ～ 85.5	53.1 ～ 88.8	48.1 ～ 85.5	48.0 ～ 89.1

*: 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 11.4.1.2-7

⑧　初回自発排便発現までの日数

FAS の初回自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定の結果を図 2.7.6.7-3、表 2.7.6.7-12 に示した。

自発排便の発現率は 100%（39/39 例）であった。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）であった。

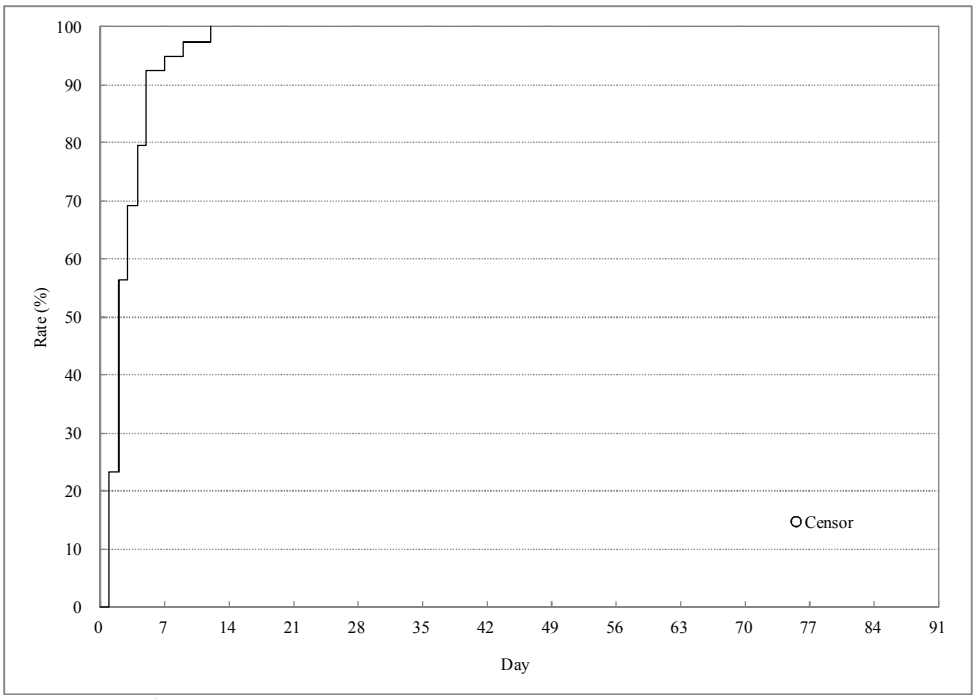


図 2.7.6.7-3　初回自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定（FAS）

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

表 2.7.6.7-12　初回自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定（FAS）

<Summary of Time to the First SBM>

Summary Statistics	Time to the First SBM (days)
n	39
Mean	3.1
SD	2.3
Max	12
Q3	4.0
Median	2.0
Q1	2.0
Min	1

<Summary of the Number of Censored and Uncensored Values>

Total	Event	Censored
39	39 (100.0)	0 (0.0)

<Quartile Estimates>

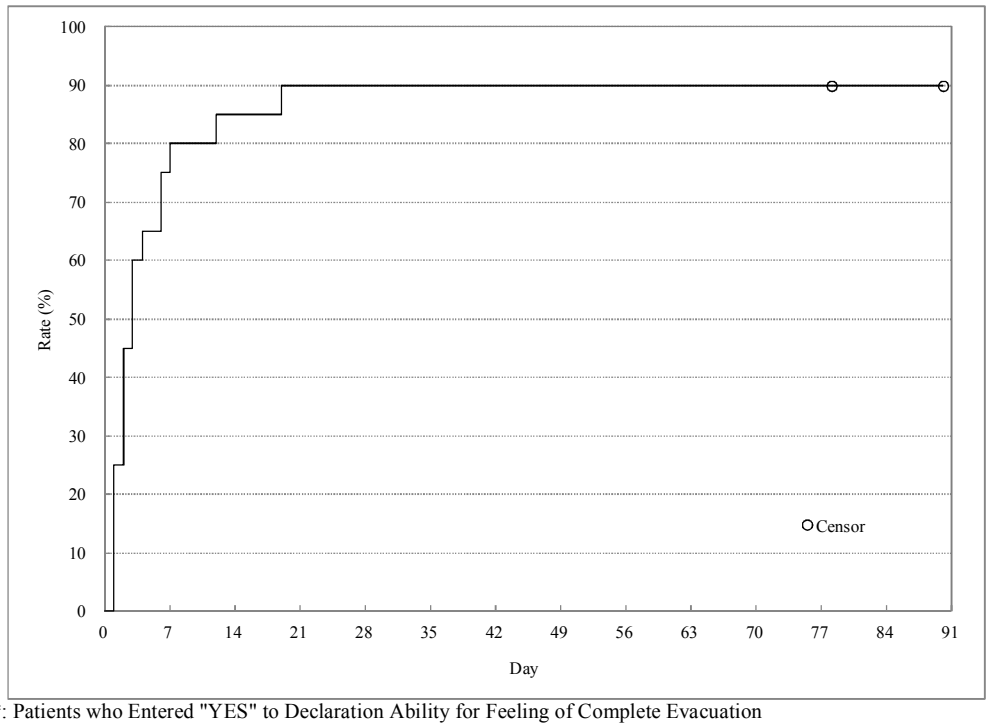
Percent	Estimate	95%CI
25	2.0	-
50	2.0	2.0～3.0
75	4.0	-

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

⑨　初回完全自発排便発現までの日数

FAS の初回完全自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定の結果を図 2.7.6.7-4、表 2.7.6.7-13 に示した。

完全自発排便の発現率は 90%（18/20 例）であった。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。



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

図 2.7.6.7-4　初回完全自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定（FAS）

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

表 2.7.6.7-13　初回完全自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定（FAS）

<Summary of Time to the First CSBM>

Summary Statistics	Time to the First CSBM (days)
n	18
Mean	4.2
SD	4.7
Max	19
Q3	6.0
Median	2.5
Q1	1.0
Min	1

<Summary of the Number of Censored and Uncensored Values>

Total	Event	Censored
20	18 (90.0)	2 (10.0)

<Quartile Estimates>

Percent	Estimate	95%CI
25	1.5	-
50	3.0	1.0～6.0
75	6.5	-

*: 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 11.4.1.2-9

⑩　救済薬の使用状況

FAS の観察期間及び投与期間各週の救済薬の使用状況を表 2.7.6.7-14 に示した。

救済薬を使用した被験者の割合は、観察期間第 1 週 64.1%、第 2 週 74.4%、投与期間第 1 週 23.1%、第 2 週 2.6%、第 4 週 7.7%、第 8 週 7.7%、第 12 週 0.0%であり、投与期間第 1 週より救済薬を使用した被験者の割合は減少し、投与期間第 2 週以降、第 12 週まで安定した推移を示した。

表 2.7.6.7-14　観察期間及び投与期間各週の救済薬の使用状況（FAS）

	Screening		Treatment											
	Week 1	Week 2	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12
n	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
Use of Rescue Medication	25	29	9	1	3	3	0	0	1	3	0	1	2	0
Proportion (%)	64.1	74.4	23.1	2.6	7.7	7.7	0.0	0.0	2.6	7.7	0.0	2.6	5.1	0.0

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

⑪　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度

i）Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）

FAS の各投与期間で排便の認められた被験者を対象に、7 カテゴリにて評価される Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の 1 週間当たりの中央値を評価スケール値とした、観察期間第 2 週及び各投与期間の要約統計量を表 2.7.6.7-15 に、各投与期間のスコアごとの例数及び割合を表 2.7.6.7-16 に示した。また、中央値を［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類した場合の各期間における割合を図 2.7.6.7-5 に示した。

1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値は、観察期間第 2 週 2.4±1.0（平均値±標準偏差、以下同様）、投与期間第 1 週 4.1±1.2、第 2 週 4.5±0.8、第 4 週 4.4±0.6、第 8 週 4.4±0.8、第 12 週 4.4±0.7 であり、第 2 週以降は 4.2～4.5 で第 12 週まで安定した便硬度の改善が認められた。

1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値のスコア分類別の割合は、スコア 1、2、3、4、5、6、7 の順で、観察期間第 2 週では、20.0%、40.0%、28.0%、8.0%、4.0%、0%、0%、投与期間第 1 週 2.7%、5.4%、16.2%、48.6%、13.5%、13.5%、0%、第 2 週 0%、0%、5.1%、59.0%、20.5%、15.4%、0%、第 4 週 0%、0%、0%、70.3%、21.6%、8.1%、0%、第 8 週 0%、0%、2.6%、66.7%、17.9%、12.8%、0%、第 12 週 0%、0%、0%、69.0%、20.7%、10.3%、0%であり、投与期間第 1 週より便硬度の改善がみられた。投与期間第 2 週及び第 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（Wilcoxon 符号付順位検定：いずれも $p<0.0001$）。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。

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の中央値を［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。

表 2.7.6.7-15　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）（観察期間第 2 週、投与期間各週の便硬度）（FAS）

n (%)

Summary Statistics	Baseline	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12
n	25	37	39	39	37	39	39	39	39	39	39	39	29
Mean	2.4	4.1	4.5	4.4	4.4	4.4	4.4	4.2	4.4	4.2	4.3	4.2	4.4
SD	1.0	1.2	0.8	0.8	0.6	0.8	0.7	0.7	0.8	0.7	0.9	0.7	0.7
Max	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	7	6	6
Q3	3.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0	5.0	4.0	5.0
Median	2.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Q1	2.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Min	1	1	3	3	4	3	3	3	3	2	3	3	4

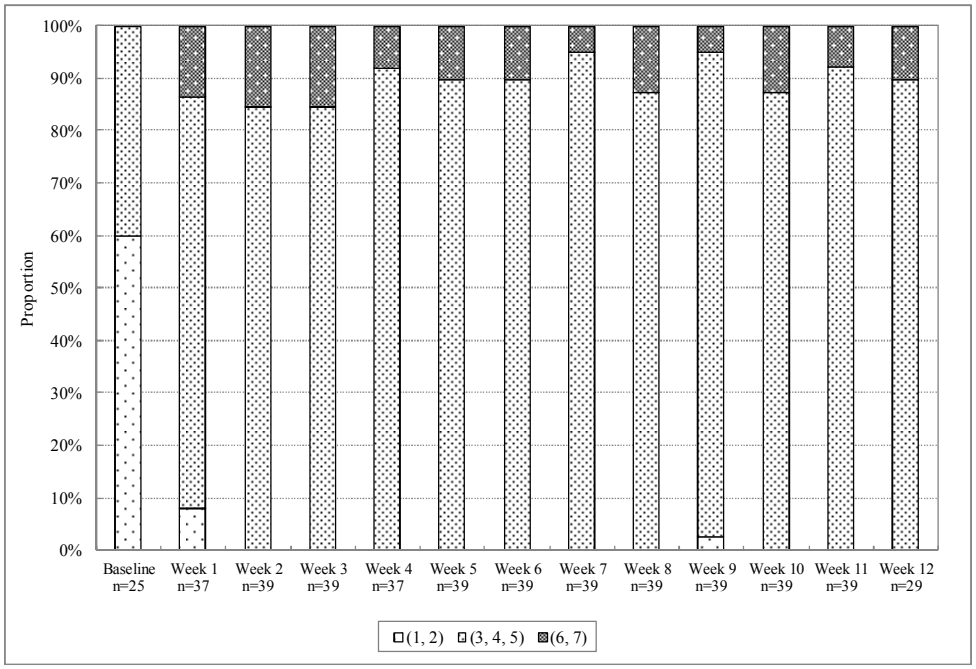
Baseline is Based on Screening Period Week 2
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-11

表 2.7.6.7-16　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）のスコア分類別の例数及び割合（観察期間第 2 週、投与期間各週の便硬度）（FAS）

n (%)

Bristol Stool Form Scale	Baseline	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12
n	25	37	39	39	37	39	39	39	39	39	39	39	29
1	5 (20.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	10 (40.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	7 (28.0)	6 (16.2)	2 (5.1)	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (5.1)	5 (12.8)	1 (2.6)	3 (7.7)	4 (10.3)	2 (5.1)	0 (0.0)
4	2 (8.0)	18 (48.6)	23 (59.0)	28 (71.8)	26 (70.3)	22 (56.4)	25 (64.1)	22 (56.4)	26 (66.7)	26 (66.7)	25 (64.1)	29 (74.4)	20 (69.0)
5	1 (4.0)	5 (13.5)	8 (20.5)	4 (10.3)	8 (21.6)	11 (28.2)	8 (20.5)	10 (25.6)	7 (17.9)	7 (17.9)	5 (12.8)	5 (12.8)	6 (20.7)
6	0 (0.0)	5 (13.5)	6 (15.4)	6 (15.4)	3 (8.1)	4 (10.3)	4 (10.3)	2 (5.1)	5 (12.8)	2 (5.1)	4 (10.3)	3 (7.7)	3 (10.3)
7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Wilcoxon signed-rank test	-	-	<0.0001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<0.0001

Baseline is Based on Screening Period Week 2
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 2.7.6.7-5　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値を［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類した場合の割合（FAS）

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

ii）Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（平均値）

1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の平均値を評価スケール値とした、観察期間第 2 週及び投与期間各週の要約統計量及び投与期間各週の観察期間第 2 週からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.7-17 に示した。

1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の平均値は、観察期間第 2 週 2.43±1.04（平均値±標準偏差、以下同様）、投与期間第 1 週 3.97±0.86、第 2 週 4.50±0.66、第 4 週 4.44±0.70、第 8 週 4.44±0.70、第 12 週 4.37±0.60 であった。

1 週間当たりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の平均値の観察期間第 2 週からの変化量は、投与期間第 1 週 1.71±1.13、第 2 週 2.09±1.25、第 4 週 2.04±1.27、第 8 週 2.08±1.18、第 12 週 1.91±1.06 であり、投与期間第 1 週より便硬度の改善がみられた。投与期間第 2 週及び第 12 週の検定結果は、観察期間第 2 週と比較して有意差が認められた（1 標本 t-検定：いずれも $p<0.0001$）。

表 2.7.6.7-17　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（平均値）及び投与期間各週の観察期間第 2 週からの便硬度の変化量（FAS）

	Summary Statistics	Baseline	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12
Summary of Stool Consistency Measured by Bristol Stool Form Scale (Mean)	n	25	37	39	39	37	39	39	39	39	39	39	39	29
	Mean	2.43	3.97	4.50	4.31	4.44	4.42	4.34	4.26	4.44	4.23	4.32	4.26	4.37
	SD	1.04	0.86	0.66	0.65	0.70	0.65	0.69	0.69	0.70	0.64	0.65	0.59	0.60
	Max	5.0	5.8	6.2	6.0	6.3	6.0	6.0	6.0	6.5	6.0	6.0	6.0	6.0
	Q3	3.00	4.30	5.00	4.70	4.70	4.80	4.70	4.90	5.00	4.70	4.90	4.50	4.80
	Median	2.00	4.00	4.40	4.20	4.20	4.30	4.00	4.00	4.20	4.00	4.30	4.10	4.00
	Q1	2.00	3.60	4.00	3.90	4.00	4.00	3.90	3.80	4.00	3.90	3.80	4.00	4.00
	Min	1.0	1.5	3.0	3.1	3.6	3.3	3.3	2.6	3.0	2.4	3.0	2.8	3.5
Change	n	-	25	25	25	24	25	25	25	25	25	25	25	20
	Mean	-	1.71	2.09	1.96	2.04	1.89	1.92	1.82	2.08	1.86	1.94	1.85	1.91
	SD	-	1.13	1.25	1.28	1.27	1.17	1.27	1.31	1.18	1.32	1.38	1.23	1.06
	Max	-	4.0	4.2	4.5	4.3	3.8	5.0	5.0	4.4	4.6	5.0	4.8	4.4
	Q3	-	2.30	2.60	2.70	2.90	2.80	2.60	2.60	3.00	2.70	2.30	2.50	2.50
	Median	-	1.70	2.10	2.10	2.05	2.00	1.90	1.80	2.00	1.70	2.00	2.00	2.00
	Q1	-	1.00	1.50	0.90	1.00	1.10	1.20	1.00	1.30	1.00	1.40	1.00	1.05
	Min	-	-0.9	-0.7	-1.0	-0.3	-0.8	-1.0	-1.2	0.0	-1.4	-1.4	-0.9	0.0
	Paired t-test	-	-	<0.0001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<0.0001

Baseline is Based on Screening Period Week 2

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

⑫ 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の要約統計量を表 2.7.6.7-18 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 包であった。

表 2.7.6.7-18 投与期間各週の治験薬投与包数（FAS）

FAS (Age: 2-6)

Summary Statistics	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12
n	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	25
Mean	9.5	9.4	9.8	10.3	10.2	10.1	11.2	10.4	10.4	10.1	10.0	10.3
SD	3.4	6.2	6.3	6.9	7.2	8.0	7.5	7.9	8.2	7.2	8.6	7.1
Max	15	25	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
Q3	12.5	12.5	13.0	12.5	13.5	14.5	15.0	13.5	15.0	14.5	14.5	14.0
Median	10.0	8.0	8.0	8.5	8.5	7.0	9.5	8.0	7.5	8.0	6.5	11.0
Q1	7.0	4.0	6.0	6.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0	5.0	3.0	4.0
Min	1	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	1

FAS (Age: 7-11)

Summary Statistics	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean	16.5	18.0	13.5	12.3	13.3	15.5	14.5	15.3	16.3	15.8	16.5	16.3
SD	6.1	8.8	5.8	3.5	5.1	3.3	6.8	4.6	5.2	3.5	5.0	5.3
Max	22	26	20	14	18	20	24	21	24	21	24	24
Q3	21.5	25.0	17.5	14.0	16.5	17.5	19.0	18.5	19.0	17.5	19.0	19.5
Median	17.5	19.5	14.0	14.0	14.5	15.0	13.0	15.0	14.0	14.0	14.0	14.5
Q1	11.5	11.0	9.5	10.5	10.0	13.5	10.0	12.0	13.5	14.0	14.0	13.0
Min	9	7	6	7	6	12	8	10	13	14	14	12

FAS (Age: 12-14)

Summary Statistics	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12
n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2
Mean	24.0	30.7	27.3	22.0	18.7	14.7	23.3	20.7	20.0	16.7	27.3	13.0
SD	6.0	8.3	3.1	7.2	12.9	12.2	4.2	6.4	7.2	12.1	3.1	15.6
Max	30	40	30	28	28	28	28	28	28	28	30	24
Q3	30.0	40.0	30.0	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0	30.0	24.0
Median	24.0	28.0	28.0	24.0	24.0	12.0	22.0	18.0	18.0	18.0	28.0	13.0
Q1	18.0	24.0	24.0	14.0	4.0	4.0	20.0	16.0	14.0	4.0	24.0	2.0
Min	18	24	24	14	4	4	20	16	14	4	24	2

Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-14

(5) 安全性

1) 有害事象

① 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.7-19 に示した。

有害事象の発現率は 74.4%（29/39 例）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 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 2.7.6.7-19 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	N=39
TEAEs	29 (74.4)
TEAEs Related to Study Drug	3 (7.7)
Deaths	0 (0.0)
Serious TEAEs (Except for Leading to Death)	0 (0.0)
TEAEs Leading to Discontinuation	0 (0.0)
Severe TEAEs	0 (0.0)

n (%)
TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events
Source：AJG555/CT2 総括報告書（5.3.5.2-1）表 12.2.1-1

② 有害事象

i）Pretreatment Event

2 例以上に発現した 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）Treatment-Emergent Adverse Event

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.7-20 に示した。

2 例以上に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。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、食欲減退、腹痛及び下痢各 2.6%（1/39 例）の 3 事象であり、2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.7-20　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

SOC	N=39	
PT	因果関係が否定できない有害事象	有害事象
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 総括報告書（5.3.5.2-1）表 12.2.2-1

ハーフの被験者 3 名を除外した集団の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.7-21 に示した。

2 例以上に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。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、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 2.7.6.7-21　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（ハーフの被験者 3 名を除外した集団）

SOC	N=36	
PT	因果関係が否定できない有害事象	有害事象
発現例数	3 (8.3)	26 (72.2)
感染症および寄生虫症	-	15 (41.7)
インフルエンザ	-	3 (8.3)
胃腸炎	-	3 (8.3)
鼻咽頭炎	-	1 (2.8)
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 (2.8)
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	-	10 (27.8)
上気道の炎症	-	9 (25.0)
喘息	-	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	-	5 (13.9)
蕁麻疹	-	3 (8.3)
湿疹	-	2 (5.6)
臨床検査	-	1 (2.8)
肝機能検査値上昇	-	1 (2.8)
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 総括報告書（5.3.5.2-1）表 12.2.2-2

③　有害事象の SOC

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%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現が認められた SOC は、胃腸障害 5.1%（2/39 例）の 1 分類であった。

④　程度別有害事象

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。中等度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。その他の有害事象はいずれも軽度と判定された。

⑤　発現時期別有害事象

PT 及び SOC に分類した有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の初回の発現時期について、治験薬の服薬開始日を 1 日目とし、投与期間 1～7 日、8～14 日、15～28 日、29～56 日、57 日以降の区分で検討した。

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）に初回の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した SOC 及び有害事象はみられなかった。

⑥　休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象、休薬に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.7-22 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、休薬に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

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 2.7.6.7-22　休薬に至った有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	N=39	
	因果関係が否定できない有害事象	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）　臨床検査

①　血液検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）

血液学的検査において、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。

②　尿検査

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。

③　臨床検査値の「臨床検査値の異常変動の定義」に基づく異常変動

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

④　バイタルサイン

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

2.7.6.7.3　結論

小児慢性便秘患者を対象に、年齢に応じ本剤を 1 日 1 回 1 包又は 1 日 1 回 2 包投与から開始し、被験者の状態により投与量調整基準を目安に投与量を調節し 12 週間経口投与した。その結果、投与期間第 2 週における自発排便回数の観察期間第 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、本剤の小児慢性便秘患者に対する有効性が示された。さらに本剤の便秘に関連する改善効果は投与期間第 1 週より認められ、第 12 週まで良好に持続することが確認された。また、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。

2.7.6.8　外国第 II 相試験（91020/3）

〔添付資料 5.3.5.2-2（参考）〕

Norgine 社によりフランスにて第 II 相試験が実施され、入院高齢便秘患者に低用量 PEG3350（MOVICOL）を 90 日間投与した際の有効性及び臨床的忍容性について、確証データを蓄積するために実施した。

2.7.6.8.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項　目	内　容
治験の標題	A Study on the Long-Term Tolerance of a Solution Containing a Low Dose of PEG3350 Intended for the Occasional Treatment of Constipation in the Older Subject
治験の目的	入院高齢便秘患者の不定期治療において低用量 PEG3350 を長期間投与した際の優れた有効性と臨床的忍容性について、確証データを蓄積すべく実施する。
治験の種類	多施設非盲検試験
対象	軽度便秘患者で、排便回数が少ない、排便量が少ない又は排便困難のいずれかを認める患者
被験者数	30 例
使用薬剤	【被験薬】MOVICOL（PEG3350 13.125g 含有）
投与量・投与方法	2 包/日（1 包を午前中、1 包を昼間）を投与する。有効性が不十分な場合、さらに 1 包を夕刻投与可とする。治験薬は水 125 mL に溶解し、経口投与する。投与期間は最長 12 週間とする。
治験スケジュール	高齢便秘患者の不定期治療における第 II 相多施設非盲検試験として、0、43、90 日目に評価を実施する。
評価項目	(1) 有効性 主要有効性評価項目： ・排便回数と排便の困難さ（スコアは 0 [容易]～3 [極めて困難]）について連日評価する。 副次有効性評価項目： ・液状便（0 [なし]～3 [極めて不快]） ・腹部膨満（0 [なし]～3 [極めて不快]） ・鼓腸（0 [なし]～3 [極めて不快]） ・直腸ガス（0 [なし]～3 [極めて不快]） ・腹痛及び腹鳴（（0 [なし]～3 [極めて不快]） ・45、90 日目の全般的満足度を VAS により評価 (2) 安全性 ・有害事象
主な解析方法	43 日目までと 90 日目までのデータを 0 日目のデータ（参照値）と比較した。解析には対応のある t 検定を用いた。結果は平均値±標準偏差で表示した。
治験責任医師	[redacted] MD 他
実施医療機関	[redacted] France 他
治験期間	19[redacted] 年 11 月～19[redacted] 年 4 月

2.7.6.8.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

登録された 30 例のうち、28 例がプロトコルを遵守し、解析することが可能であった。1 例は治療が開始されず、もう 1 例はプロトコル締め切り日後に登録された。

(2)　被験者背景

年齢は 83.81±10.9 歳（範囲：50～99 歳）、性別は 22 例が女性、6 例が男性であった。1 例は 60 歳未満であったが、解析に加えた。

(3)　有効性

排便回数及び排便スコアを表 2.7.6.8-2 に示した。

第 I 期及び第 II 期における MOVICOL を投与された患者の 1 日当たりの平均排便回数は、それぞれ 1 回であった（第 I 期：6.74±2.8 回/週（平均値±標準偏差、以下同様）、第 II 期：6.52±2.1 回/週）。排便スコア（0=容易、1=正常、2=困難、3=極めて困難）は正常以下であり、第 I 期が 0.37±0.25、第 II 期が 0.31±0.3 であった。対応のある t 検定では有意差はなかった。

表 2.7.6.8-2　排便回数及び排便スコア

	第 I 期（0～43 日）	第 II 期（44～90 日）	P 値 [a)]
排便回数/週	6.74 ± 2.8	6.52 ± 2.1	NS
排便スコア	0.37 ± 0.25	0.31 ± 0.3	NS

平均値±標準偏差
排便スコア：容易=0、正常=1、困難=2、極めて困難=3
a) 対応のある t 検定
Source：CSR-91020/3 (5.3.5.2-2) CSR Summary-Efficacy results

腹痛、腹部膨満、直腸ガス、腹鳴及び便性状スコア、並びに VAS 全般的満足度を表 2.7.6.8-3 に示した。

本試験ではベースライン期間やプラセボ投与期間を設定しなかったため、有効性に関して厳格な結論を下すことはできない。しかし、1 日服用量（1.7 包/日）が少なく、2 包から 3 包への増量を要したのは 3 例のみ（10%）であったことから、MOVICOL の有効性がさらに示される結果となった。MOVICOL 群では、腹痛、腹部膨満、直腸ガス、腹鳴及び便性状スコアに関して臨床的忍容性が良好と思われた。対応のある t 検定では第 I 期と第 II 期の間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.8-3　腹痛、腹部膨満、直腸ガス、腹鳴、便性状スコア、VAS 全般的満足度

	第 I 期 (0～43 日)	第 II 期 (43～90 日)	P 値 [b)]
腹痛スコア	0.18 ± 0.2	0.16 ± 0.27	NS
腹部膨満スコア	0.19 ± 0.36	0.22 ± 0.42	NS
直腸ガススコア	0.29 ± 0.29	0.25 ± 0.36	NS
腹鳴スコア	0.12 ± 0.18	0.13 ± 0.24	NS
便性状スコア [a)]	0.96 ± 0.48	0.91 ± 0.55	NS
VAS 全般的満足度	7.42 ± 2.05	7.12 ± 2.47	NS

平均値±標準偏差
a) 液状便=0、軟便=1、正常便=2
b) 対応のある t 検定
Source：CSR-91020/3 (5.3.5.2-2) CSR Summary-Efficacy results

(4) 安全性

MOVICOL 群における生物学的忍容性は良好であった。血液学的検査、止血因子、血液生化学検査、ビタミン B_{12}、ビタミン D_3 及び尿検査の平均値について対応のある t 検定で解析したところ、一部の項目で有意差が認められた（表 2.7.6.8-4）。

表 2.7.6.8-4　血清カルシウム及びビタミン B_{12} 濃度、尿中尿素及びクレアチニン濃度

項目	0 日目	43 日目	90 日目
血清カルシウム濃度(mmol/L)	2.27 ± 0.09	2.34 ± 0.13**	2.35 ± 0.08**
血清ビタミン B_{12} 濃度(μg/mL)	338 ± 154	333 ± 157.2	303 ± 158.9*
尿中尿素濃度(mmol/L)	244	210	191*
尿中クレアチニン濃度(μmol/L)	9	7	6.27**

平均値±標準偏差
*：p< 0.02、**：p < 0.01（0 日目に対して対応のある t 検定）
Source：CSR-91020/3 (5.3.5.2-2) CSR Summary-Safety results

重篤な有害事象が 2 例発現し、治験を中止した。95 歳の 1 例は、食物を喉に詰まらせたことによる合併した気管支-肺疾患により死亡した。本試験への組み入れ時に嚥下困難はなく、本事象と MOVICOL との因果関係は unlikely related と判定された。99 歳の 1 例では、60 日目に心不全が発現し、全身浮腫がみられた。実際、0～43 日目に体重が 8 kg 増加したが、この時期は、利尿剤投与を減らした時期と一致した。MOVICOL 投与中止により浮腫は減少し、同時期に利尿剤投与を開始した。本事象と MOVICOL との因果関係は unlikely related と判定されたが、関連を完全に否定することはできなかった。

2.7.6.8.3　結論

高齢便秘患者の不定期治療において MOVICOL（1.65 包/日）を投与したところ、忍容性は極めて良好であった。認められた症状のほとんどが臨床上問題とならない消化器系症状と液状便であった。1 例で投与を中止した。臨床的に重要な所見ではない、血清カルシウム濃度の有意な増加、血清ビタミン B_{12} 濃度の有意な減少が認められたが、生物学的忍容性は良好であった。

2.7.6.9　外国第 III 相試験（MOV-99/04）

〔添付資料 5.3.5.2-3（参考）〕

Norgine 社によりオーストラリアにて第 III 相試験が実施され、小児慢性便秘患者に MOVICOL を 12 週間投与した際の安全性及び有効性が検討された。

2.7.6.9.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

項　目	内　容
治験の標題	An Open Study to Assess the Safety and Efficacy of MOVICOL in the Treatment of Chronic Constipation in Children.
治験の目的	小児慢性便秘の治療における MOVICOL の安全性・有効性評価を主目的として実施する。
治験の種類	単一施設非盲検非対照試験
対象	診断及び主な組み入れ基準: ・生後 24 ヵ月～11 歳の小児 ・以下の基準を満たす便秘を認める患者 完全自発排便回数が 2 回/週以下（過去 14 日間以上）で、以下の 1 つ以上を満たす患者 - 排便時の 1/4 以上でいきみあり - 排便時の 1/4 以上で硬便又は兎糞状便あり ・上記の便秘症状が 3 ヵ月間以上持続する患者 ・新規便秘患者又は現在の緩下剤による治療に満足しない患者
被験者数	120 例
使用薬剤	【被験薬】MOVICOL 1 包：6.9 g
投与量・投与方法	1 包 6.9 g（成人投与量の 1/2）の治験薬を水 70 mL に溶解し、経口投与する（投与期間：12 週間）。
治験スケジュール	治験薬を 12 週間連続して投与する。0 日目（第 1 回来院時）をベースラインとして過去 14 日間の排便回数に基づいてスクリーニングを実施する。翌日（1 日目）に、MOVICOL の投与を開始する。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 日おきに適宜増量する。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する。 投与期間中には、14 日目（第 2 回来院時）、28 日目（第 3 回来院時）、56 日目（第 4 回来院時）、85 日目（第 5 回来院時）の 4 回、患者を来院させる。
評価項目	(1) 有効性 主要有効性評価項目： ・完全自発排便回数/週の平均値 副次有効性評価項目： ・腹痛 ・排便量 ・便形状（Bristol 便形状スケール） ・直腸出血 ・排便時痛 ・排便時のいきみ ・便意の自制 ・便失禁 ・有効性（治験責任医師及び親による評価） ・併用した緩下剤 (2) 安全性: ・治験責任医師によるコンプライアンス・曝露の評価 ・有害事象 ・血液学的検査・血液生化学検査データ ・バイタルサイン

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要　（続き）

項　目	内　容
主な解析方法	有効性データは ITT 及び PPS、安全性データは安全性解析対象集団で示す。 有効性：非対照試験のため、推計学的な統計解析は実施しない。
治験責任医師	Winita Hardikar, MD
実施医療機関	The Royal Children's Hospital, Parkville, VIC 3052, Australia
治験期間	20[redacted] 年 8 月 1 日～20[redacted] 年 1 月 6 日

2.7.6.9.2　試験成績

(1)　被験者の内訳及び解析対象集団の構成

登録例数は 81 例で、3 例に治験薬が投与されなかった。65 例（80.2%）が治験を完了し、16 例が治験を中止した。中止理由は、重篤な有害事象 1 例（宿便）、服薬不能又は服薬拒否 6 例、治験実施計画書からの逸脱 4 例、コンプライアンス不良 3 例、父親による治験薬の服薬拒否 1 例、治験薬及び日誌カード回収のための最終来院しなかった 1 例であった。

ITT 解析対象集団 77 例、PPS 解析対象集団 68 例、安全性解析対象集団 78 例であった。

(2)　被験者背景

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。人種は白人 76 例、その他 2 例であり、ほとんどが白人であった。身長は 109.4±17.4 cm、体重は 20.7±8.0 kg であった。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。

(3)　有効性

1)　主要評価項目

週当たりの完全自発排便回数及び変化量を表 2.7.6.9-2 に示した。

週当たりの完全自発排便回数の平均値は、MOVICOL 投与開始直後から変化が認められた。投与開始後 14 日間で、ベースライン時（第 1 回来院時）から平均 5.4 回増加し、以降、この効果が試験期間中、持続した。

表 2.7.6.9-2　週当たりの完全自発排便回数及び変化量（ITT）

		完全自発排便回数/週	変化量
第 1 回来院時（0 日目）	例数	77	－
	平均値±標準偏差	1.3±0.6	－
	中央値（範囲）	1.0 (0.0- 2.0)	－
第 2 回来院時（14 日目）	例数	76	76
	平均値±標準偏差	6.7±3.9	5.4±4.0
	中央値（範囲）	6.0 (0.0- 19.0)	4.0 (-1.0- 19.0)
第 3 回来院時（28 日目）	例数	69	69
	平均値±標準偏差	7.7±3.8	6.4±3.9
	中央値（範囲）	7.0 (1.0- 19.0)	6.0 (0.0- 19.0)
第 4 回来院時（56 日目）	例数	65	65
	平均値±標準偏差	7.2±3.3	5.8±3.3
	中央値（範囲）	6.0 (2.0- 19.0)	5.0 (1.0- 18.5)
第 5 回来院時（85 日目）	例数	64	64
	平均値±標準偏差	7.1±3.4	5.8±3.5
	中央値（範囲）	6.0 (3.0- 17.0)	5.0 (2.0- 16.5)
最終来院時	例数	77	77
	平均値±標準偏差	6.9±3.9	5.6±4.0
	中央値（範囲）	6.0 (0.0- 19.0)	5.0 (-1.0- 19.0)

Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 12

年齢別部分集団の週当たりの完全自発排便回数及び変化量を表 2.7.6.9-3 に示した。

2 つの年齢別部分集団（2～6 歳、7～11 歳）ともに第 1 回来院時からに第 2 回来院時に明らかな完全自発排便回数の増加が認められ、部分集団の有効性は同様であった。

表 2.7.6.9-3　年齢別部分集団の週当たりの完全自発排便回数及び変化量（ITT）

		2～6 歳(N=53)		7～11 歳(N=24)	
		完全自発排便回数/週	変化量	完全自発排便回数/週	変化量
第 1 回来院時（0 日目）	例数	53	－	24	－
	平均値±標準偏差	1.3±0.6	－	1.4±0.6	－
	中央値（範囲）	1.0 (0.0- 2.0)	－	1.3 (0.5- 2.0)	－
第 2 回来院時（14 日目）	例数	52	52	24	24
	平均値±標準偏差	6.4±3.9	5.1±4.0	7.4±3.9	6.0±4.1
	中央値（範囲）	6.0 (0.0- 19.0)	4.0 (-1.0- 19.0)	5.0 (3.0- 16.0)	4.0 (2.0- 15.5)
第 3 回来院時（28 日目）	例数	47	47	22	22
	平均値±標準偏差	7.9±3.8	6.5±3.9	7.4±3.8	6.0±4.0
	中央値（範囲）	7.0 (1.0- 19.0)	6.0 (0.0- 19.0)	7.0 (3.0- 17.0)	5.0 (1.0- 16.0)
第 4 回来院時（56 日目）	例数	44	44	21	21
	平均値±標準偏差	7.3±3.7	6.0±3.7	6.9±2.3	5.5±2.4
	中央値（範囲）	6.0 (2.0- 19.0)	5.0 (1.0- 18.5)	6.0 (3.0- 12.0)	5.0 (1.5- 10.0)
第 5 回来院時（85 日目）	例数	44	44	20	20
	平均値±標準偏差	7.2±3.8	5.9±3.8	7.0±2.6	5.5±2.6
	中央値（範囲）	6.0 (3.0- 17.0)	5.0 (2.0- 16.5)	6.0 (4.0- 14.0)	5.0 (2.0- 12.0)
最終来院時	例数	53	53	24	24
	平均値±標準偏差	6.9±4.4	5.6±4.5	7.0±2.6	5.6±2.7
	中央値（範囲）	6.0 (0.0- 19.0)	5.0 (-1.0- 19.0)	6.0 (4.0- 14.0)	5.0 (2.0- 12.0)

Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 25

2） 副次評価項目

① 第 1 回来院時から最終来院時の腹痛の変化

第 1 回来院時から最終来院時の腹痛の変化を表 2.7.6.9-4 に示した。

第 1 回来院時に腹痛は、68.9%（53/77 例）の患者で認められた。第 2 回来院時（14 日目）に腹痛は 8 例のみとなった。最終来院時に腹痛は 3 例（2 例が軽度、1 例が中等度）に認められた。

表 2.7.6.9-4 第 1 回来院時から最終来院時の腹痛の変化（ITT）

最終来院時	第 1 回来院時					
	なし	軽度	中等度	重度	欠測	合計
なし	24 (31.2)	19 (24.7)	23 (29.9)	8 (10.4)	0	74 (96.1)
軽度	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (2.6)
中等度	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
重度	0	0	0	0	0	0
欠測	0	0	0	0	0	0
合計	24 (31.2)	19 (24.7)	25 (32.5)	9 (11.7)	0	77 (100.0)

例数（%）
Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 13

② 第 1 回来院時から最終来院時の排便量の変化

第 1 回来院時から最終来院時の排便量の変化を表 2.7.6.9-5 に示した。

第 1 回来院時の排便量は多量が 53.2%（41/77 例）であり、第 2 回来院時（14 日目）以降は、多量から適量に推移した。最終来院時には患者の 14.3%（11/77 例）が多量で、66.2%（51/77 例）が適量であった。

表 2.7.6.9-5 第 1 回来院時から最終来院時の排便量の変化（ITT）

最終来院時	第 1 回来院時					
	なし	少量	適量	多量	欠測	合計
なし	0	0	0	0	0	0
少量	0	6 (7.8)	2 (2.6)	7 (9.1)	0	15 (19.5)
適量	1 (1.3)	7 (9.1)	15 (19.5)	28 (36.4)	0	51 (66.2)
多量	0	3 (3.9)	2 (2.6)	6 (7.8)	0	11 (14.3)
欠測	0	0	0	0	0	0
合計	1 (1.3)	16 (20.8)	19 (24.7)	41 (53.2)	0	77 (100.0)

例数（%）
Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 14

③ 第 1 回来院時から最終来院時の排便形態の変化（Bristol 便形状スケール）

第 1 回来院時から最終来院時の排便形態の変化（Bristol 便形状スケール）を表 2.7.6.9-6 に示した。

第 1 回来院時の Bristol 便形状スケールの平均スコアは 2.4±1.1 で「ソーセージ状（塊状/ひび割れ）」であったが、第 2 回来院時（14 日目）以降は「滑らかな軟便」に変化した。最終来院時の Bristol 便形状スケールの平均スコアは 4.1±0.7 で「滑らかな軟便」であった。

表 2.7.6.9-6　第 1 回来院時から最終来院時の排便形態の変化（Bristol 便形状スケール）（ITT）

		スコア	変化量
第 1 回来院時（0 日目）	例数	76	－
	平均値±標準偏差	2.4±1.1	－
	中央値（範囲）	2.0（1.0-6.0）	－
第 2 回来院時（14 日目）	例数	73	73
	平均値±標準偏差	4.3±1.1	1.9±1.3
	中央値（範囲）	4.0（1.5-7.0）	2.0（-1.0-5.0）
第 3 回来院時（28 日目）	例数	69	68
	平均値±標準偏差	4.5±0.9	2.2±1.3
	中央値（範囲）	4.0（2.3-7.0）	2.0（-2.0-5.0）
第 4 回来院時（56 日目）	例数	65	64
	平均値±標準偏差	4.2±0.5	1.9±1.1
	中央値（範囲）	4.0（3.0-6.0）	2.0（-1.0-5.0）
第 5 回来院時（85 日目）	例数	64	63
	平均値±標準偏差	4.1±0.4	1.9±1.0
	中央値（範囲）	4.0（3.0-6.0）	2.0（-1.0-3.8）
最終来院時	例数	77	76
	平均値±標準偏差	4.1±0.7	1.7±1.1
	中央値（範囲）	4.0（1.0-7.0）	2.0（-2.0-4.0）

Bristol 便形状スケール
1～2：硬くてコロコロの兎糞状の（排便困難な）便/ソーセージ状であるが硬便
3～4：表面にひび割れのあるソーセージ状の便/表面がなめらかで軟らかいソーセージ状、又は蛇のようなとぐろを巻く便
5～6：はっきりとしたしわのある軟らかい半分固形の（容易に排便できる）便/境界がほぐれて、ふにゃふにゃの不定形の小片便、泥状の便
7：水様で固形物を含まない液体状の便
Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 15、Table 14.2.8

④　第 1 回来院時から最終来院時の直腸出血の変化

第 1 回来院時から最終来院時の直腸出血の変化を表 2.7.6.9-7 に示した。

第 1 回来院時に直腸出血は 31.2%（24/77 例）の患者で認められたが、第 2 回来院時（14 日目）以降は認められなかった。最終来院時において直腸出血は認められなかった。

表 2.7.6.9-7　第 1 回来院時から最終来院時の直腸出血の変化（ITT）

最終来院時	第 1 回来院時					
	なし	軽度	中等度	重度	欠測	合計
なし	53 (68.8)	19 (24.7)	4 (5.2)	1 (1.3)	0	77 (100.0)
軽度	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0
重度	0	0	0	0	0	0
欠測	0	0	0	0	0	0
合計	53 (68.8)	19 (24.7)	4 (5.2)	1 (1.3)	0	77 (100.0)

例数（%）
Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 16

⑤　第 1 回来院時から最終来院時の排便時痛の変化

第 1 回来院時から最終来院時の排便時痛の変化を表 2.7.6.9-8 に示した。

第 1 回来院時に排便時痛は、79.2%（61/77 例）の患者で認められたが、第 2 回来院時（14 日目）以降は 7 例のみとなり、第 3 回来院時（28 日目）以降の来院時には 2 例まで減少した。最終来院時において排便時痛があった患者は 7 例であった。

表 2.7.6.9-8　第 1 回来院時から最終来院時の排便時痛の変化（ITT）

最終来院時	第 1 回来院時					
	なし	軽度	中等度	重度	欠測	合計
なし	14 (18.2)	13 (16.9)	22 (28.6)	20 (26.0)	1 (1.3)	70 (90.9)
軽度	1 (1.3)	3 (3.9)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	6 (7.8)
中等度	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
重度	0	0	0	0	0	0
欠測	0	0	0	0	0	0
合計	15 (19.5)	16 (20.8)	24 (31.2)	21 (27.3)	1 (1.3)	77 (100.0)

例数（%）
Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 17

⑥　第 1 回来院時から最終来院時の排便時のいきみの変化

第 1 回来院時から最終来院時の排便時のいきみの変化を表 2.7.6.9-9 に示した。

第 1 回来院時の排便時のいきみは、重度又は中等度が 85.7%（66/77 例）であったが、第 2 回来院時（14 日目）以降は 70%以上がいきみなしとなった。最終来院時の排便時のいきみなしは 84.4%（65/77 例）であった。

表 2.7.6.9-9　第 1 回来院時から最終来院時の排便時のいきみの変化（ITT）

最終来院時	第 1 回来院時					
	なし	軽度	中等度	重度	欠測	合計
なし	2 (2.6)	5 (6.5)	19 (24.7)	38 (49.4)	1 (1.3)	65 (84.4)
軽度	0	3 (3.9)	1 (1.3)	3 (3.9)	0	7 (9.1)
中等度	0	0	3 (3.9)	0	0	3 (3.9)
重度	0	0	0	2 (2.6)	0	2 (2.6)
欠測	0	0	0	0	0	0
合計	2 (2.6)	8 (10.4)	23 (29.9)	43 (55.8)	1 (1.3)	77 (100.0)

例数（%）
Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 18

⑦　第 1 回来院時から最終来院時の便意の自制の変化

第 1 回来院時から最終来院時の便意の自制の変化を表 2.7.6.9-10 に示した。

第 1 回来院時の便意の自制は 59.7%（46/77 例）の患者から報告されたが、第 2 回来院時（14 日目）以降は 3 例以下となった。最終来院時に便意を自制していた患者は 5.2%（4/77 例）であった。

表 2.7.6.9-10　第 1 回来院時から最終来院時の便意の自制の変化（ITT）

最終来院時	第 1 回来院時			
	はい	いいえ	欠測	合計
はい	3 (3.9)	1 (1.3)	0	4 (5.2)
いいえ	43 (55.8)	30 (39.0)	0	73 (94.8)
欠測	0	0	0	0
合計	46 (59.7)	31 (40.3)	0	77 (100.0)

例数（%）
Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 19

⑧　排便トレーニングを受けた患者における第 1 回来院時から最終来院時の便失禁の変化

排便トレーニングを受けた患者における第 1 回来院時から最終来院時の便失禁の変化を表 2.7.6.9-11 に示した。

排便トレーニングを受けた患者 48 例の 79.2%（38/48 例）が第 1 回来院時に便失禁なし又は軽度であり、重度は 8.3%（4/48 例）であった。第 2 回来院時（14 日目）以降、第 1 回来院時に便失禁ありの患者のほとんどで便失禁はみられなくなり、重度の便失禁は認められなかった。最終来院時における便失禁なしは 91.7%（44/48 例）であった。

表 2.7.6.9-11　排便トレーニングを受けた患者における
第 1 回来院時から最終来院時の便失禁の変化（ITT）

最終来院時	第 1 回来院時					
	なし	軽度	中等度	重度	欠測	合計
なし	22 (45.8)	13 (27.1)	6 (12.5)	3 (6.3)	0	44 (91.7)
軽度	0	2 (4.2)	0	0	0	2 (4.2)
中等度	0	1 (2.1)	0	1 (2.1)	0	2 (4.2)
重度	0	0	0	0	0	0
欠測	0	0	0	0	0	0
合計	22 (45.8)	16 (33.3)	6 (12.5)	4 (8.3)	0	48 (100.0)

例数（%）
Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 20

⑨　排便トレーニングを受けていない患者における第 1 回来院時から最終来院時の便失禁の変化

排便トレーニングを受けていない患者における第 1 回来院時から最終来院時の便失禁の変化を表 2.7.6.9-12 に示した。

排便トレーニングを受けていない患者 29 例では、第 1 回来院時に軽度の便失禁ありが 1 例、重度の便失禁ありが 4 例認められた。最終来院時において第 1 回来院時に便失禁ありとした患者で便失禁が持続していたのは 1 例のみであった。しかしながら、第 1 回来院時に便失禁なしであった 2 例で便失禁が認められた。

表 2.7.6.9-12　排便トレーニングを受けていない患者における
第 1 回来院時から最終来院時の便失禁の変化（ITT）

最終来院時	第 1 回来院時					
	なし	軽度	中等度	重度	欠測	合計
なし	22 (75.9)	1 (3.4)	0	3 (10.3)	0	26 (89.7)
軽度	0	0	0	0	0	0
中等度	2 (6.9)	0	0	0	0	2 (6.9)
重度	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)
欠測	0	0	0	0	0	0
合計	24 (82.8)	1 (3.4)	0	4 (13.8)	0	29 (100.0)

例数（%）
Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 21

⑩　治験責任医師による便秘の有効性評価

治験責任医師による便秘の有効性評価を表 2.7.6.9-13 に示した。

第 2 回来院時（14 日目）までに、89.6%（69/77 例）の患者が治験責任医師により「良好」又は「著明改善/治癒」と判定され、最終来院時では 84.4%（65/77 例）の患者が「良好」又は「著明改善/治癒」と判定された。

表 2.7.6.9-13　治験責任医師による便秘の有効性評価（ITT）

	第 2 回来院時	第 3 回来院時	第 4 回来院時	第 5 回来院時	最終来院時
著明悪化	0	0	0	0	0
悪化	0	0	0	0	0
変化なし	7 (9.1)	4 (5.2)	4 (5.2)	1 (1.3)	10 (13.0)
改善	56 (72.7)	43 (55.8)	41 (53.2)	18 (23.4)	19 (24.7)
著明改善/治癒	13 (16.9)	22 (28.6)	20 (26.0)	46 (59.7)	46 (59.7)
欠測	1 (1.3)	8 (10.4)	12 (15.6)	12 (15.6)	2 (2.6)
合計	77 (100.0)	77 (100.0)	77 (100.0)	77 (100.0)	77 (100.0)

例数（%）
Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 22

⑪　親による便秘の有効性評価

親による便秘の有効性評価を表 2.7.6.9-14 に示した。

治験責任医師による便秘の有効性評価と同様に、親による有効性評価では、第 2 回来院時時（14 日目）までに 77.9%（60/77 例）が「良好」又は「極めて良好」とされた。この効果は試験期間中を通じて持続し、最終来院時では 80.5%（62/77 例）で「良好」又は「極めて良好」とされた。

表 2.7.6.9-14　親による便秘の有効性評価（ITT）

	第 2 回来院時	第 3 回来院時	第 4 回来院時	第 5 回来院時	最終来院時
極めて不良	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
不良	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (2.6)	0	1 (1.3)
変化なし	13 (16.9)	5 (6.5)	4 (5.2)	4 (5.2)	11 (14.3)
良好	35 (45.5)	34 (44.2)	33 (42.9)	31 (40.3)	32 (41.6)
極めて良好	25 (32.5)	29 (37.7)	26 (33.8)	30 (39.0)	30 (39.0)
欠測	1 (1.3)	8 (10.4)	12 (15.6)	12 (15.6)	2 (2.6)
合計	77 (100.0)	77 (100.0)	77 (100.0)	77 (100.0)	77 (100.0)

例数（%）
Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 23

⑫　緩下剤を追加使用した患者の割合

緩下剤を追加使用した患者の割合を表 2.7.6.9-15 に示した。

本試験開始前 2 週間では、55.8%（43/77 例）の患者が緩下剤を追加使用していた。第 1 回来院時～第 2 回来院時（14 日目）では、6.5%（5/77 例）が緩下剤を追加使用していた。第 2 回来院時以降の期間では、1 例又は 2 例が緩下剤を追加使用していた。

表 2.7.6.9-15　緩下剤を追加使用した患者の割合（77 例）（ITT）

合計	45 (58.4)
投与開始前 2 週間	43 (55.8)
治験中	6 (7.8)
第 1 回来院時～第 2 回来院時	5 (6.5)
第 2 回来院時～第 3 回来院時	1 (1.3)
第 3 回来院時～第 4 回来院時	2 (2.6)
第 4 回来院時～第 5 回来院時	1 (1.3)

例数（%）
Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 24

(4)　安全性

安全性解析対象集団における平均服用日数は、全体 75.5±23.7 日（平均値±標準偏差、以下同様）、2～6 歳 74.0±23.8 日、7～11 歳 78.6±23.7 日であった。

安全性解析対象集団における平均服用量を表 2.7.6.9-16 に示した。

平均服用量は、全体 1.3±0.6 包/日、2～6 歳 1.1±0.5 包/日、7～11 歳 1.7±0.5 包/日であった。

表 2.7.6.9-16　安全性解析対象集団における平均服用量（包/日）

平均服用量(包)/日 – 安全性解析対象集団	
2～6 歳(N=53)[a)]	1.1±0.5（0.0–2.8）
7～11 歳(N=24)	1.7±0.5（0.7–3.2）
全体(N=77)	1.3±0.6（0.0–3.2）

平均値±標準偏差（最小値-最大値）
a) 1 例の服用量欠測
Source：CSR-MOV-99/04 (5.3.5.2-3) CSR Table 27、Table 28

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。

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。発現率が 5%以上であった有害事象を表 2.7.6.9-17 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 2.7.6.9-17　発現率が 5%以上であった有害事象

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

本試験中に死亡例はなかった。

重篤な有害事象を表 2.7.6.9-18 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 2.7.6.9-18　重篤な有害事象

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

中止に至った有害事象は 1 例認められ、宿便が発現し、腸管洗浄のため入院した。事象は中等度、治験薬との因果関係は not related、重篤性は重篤と判定された（重篤な有害事象を発現した 1 例）。

臨床検査値、理学的検査所見及びバイタルサインには、MOVICOL 投与による臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.9.3　結論

ほとんどの患者で、排便評価により便秘の改善が認められた。さらに、治験責任医師による評価及び親による評価でも有効性が確認された。したがって、2〜11 歳の小児における便秘治療で MOVICOL の有効性が確認された。さらに、12 週間の MOVICOL 投与で安全面での懸念はなく、安全上のリスクも認められなかった。