

審議結果報告書

令和 7 年 8 月 14 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] マグミット錠100mg、同錠200mg、同錠250mg、同錠330mg、同錠500mg、同細粒83%
[一 般 名] 酸化マグネシウム
[申 請 者 名] マグミット製薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 9 月 12 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 7 月 31 日に開催された医薬品第一部会において、マグミット錠 100mg の承認申請並びにマグミット錠 200mg、同錠 250mg、同錠 330mg、同錠 500mg 及び同細粒 83%の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

マグミット錠 100mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされ、マグミット錠 100mg、同錠 200mg、同錠 250mg、同錠 330mg、同錠 500mg 及び同細粒 83%の再審査期間は、4年とされた。

審査報告書

令和7年7月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ①マグミット錠 100 mg、②同錠 200 mg、③同錠 250 mg、④同錠 330 mg、⑤同錠 500 mg、
⑥同細粒 83%
- [一般名] 酸化マグネシウム
- [申請者] マグミット製薬株式会社
- [申請年月日] 令和6年9月12日
- [剤形・含量] ①②③④⑤1錠中に酸化マグネシウム 100 mg、200 mg、250 mg、330 mg 又は 500 mg
を含有する錠剤
⑥1g中に酸化マグネシウム 833 mg を含有する細粒剤
- [申請区分] ①医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8の2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中
でないもの)
②③④⑤⑥医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児における便秘症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

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

[効能又は効果]

下記疾患における制酸作用と症状の改善

胃・十二指腸潰瘍、胃炎（急・慢性胃炎、薬剤性胃炎を含む）、上部消化管機能異常（神経性食思不振、いわゆる胃下垂症、胃酸過多症を含む）

便秘症

尿路礫酸カルシウム結石の発生予防

(変更なし)

[用法及び用量]

＜成人＞

制酸剤として使用する場合

酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 0.5～1.0 g を数回に分割経口投与する。

緩下剤として使用する場合

酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 2 g を食前又は食後の 3 回に分割経口投与するか、又は就寝前に 1 回投与する。

尿路尿酸カルシウム結石の発生予防に使用する場合

酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 0.2～0.6 g を多量の水とともに経口投与する。

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

＜小児＞

緩下剤として使用する場合

通常、1 歳以上の小児には酸化マグネシウムとして、1 日 20～80 mg/kg を食後の 2 回に分割経口投与する。

(下線部追加)

審査報告 (1)

令和7年6月6日

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

申請品目

- [販売名] ①マグミット錠 100 mg、②同錠 200 mg、③同錠 250 mg、④同錠 330 mg、⑤同錠 500 mg、
⑥同細粒 83%
- [一般名] 酸化マグネシウム
- [申請者] マグミット製薬株式会社
- [申請年月日] 令和6年9月12日
- [剤形・含量] ①②③④⑤1錠中に酸化マグネシウム 100 mg、200 mg、250 mg、330 mg 又は 500 mg
を含有する錠剤
⑥1 g 中に酸化マグネシウム 833 mg を含有する細粒剤

[申請時の効能・効果]

下記疾患における制酸作用と症状の改善

胃・十二指腸潰瘍、胃炎（急・慢性胃炎、薬剤性胃炎を含む）、上部消化管機能異常（神経性食思不振、いわゆる胃下垂症、胃酸過多症を含む）

便秘症

尿路蓚酸カルシウム結石の発生予防

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

制酸剤として使用する場合

酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 0.5～1.0 g を数回に分割経口投与する。

緩下剤として使用する場合

＜成人＞

酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 2 g を食前又は食後の 3 回に分割経口投与するか、又は就寝前に 1 回投与する。

＜小児＞

通常 1 歳以上の小児に対し、酸化マグネシウムとして 1 日 30～40 mg/kg を食後の 2 回に分割経口投与する。

尿路蓚酸カルシウム結石の発生予防に使用する場合

酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 0.2～0.6 g を多量の水とともに経口投与する。

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	20
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

酸化マグネシウム（本薬）は緩下剤や制酸剤として、国内外で古くから広く使用されており、1982年1月に医療用医薬品再評価結果が出されている。本邦において、本薬を有効成分とする「マグミット錠 250 mg 及び同錠 330 mg」は2002年3月、「マグミット錠 500 mg」は2005年12月、「マグミット錠 200 mg」は2012年8月、「マグミット細粒 83%」は2013年2月に承認されている。

便秘は、「本来体外に排出すべき糞便を十分量かつ快適に排出できない状態」と定義され、排便回数、便の硬さ、排便困難感、残便感等により診断され、主な症状は腹痛、直腸残便感、腹部膨満感等である（「便通異常症診療ガイドライン 2023—慢性便秘症」〈日本消化管学会編〉）。本邦において、便秘は発症経過から急性便秘と慢性便秘に大別され、さらに原因・病態等により機能性便秘、器質性便秘等に分類されている。

成人の便秘に対する薬物治療には、浸透圧性下剤（本薬、ラクツロース等）、大腸刺激性下剤（センノシド、ピコスルファートナトリウム水和物等）、上皮機能変容薬（ルビプロストン）等が単独又は併用で使用されている。小児の便秘に対する薬物治療は、浸透圧性下剤から治療を開始することが原則とされ、本薬は小児に対して使用されることが多い薬剤の一つとされているものの、エビデンスは限られており、本邦において小児に対する本薬の用法・用量は承認されていない（「小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン」日本小児栄養消化器肝臓学会 日本小児消化管機能研究会編, 2013）。

申請者は、小児の便秘症患者を対象とした国内臨床試験成績等から、本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、「マグミット錠 100 mg」の医薬品製造販売承認申請及び「マグミット錠 200 mg、同錠 250 mg、同錠 330 mg、同錠 500 mg、同細粒 83%」の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新用量に係るものであるが、本薬 100 mg 錠については、剤形追加に係る医薬品としても申請されていることから、品質に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として品質に関する審査を行った結果、問題は認められず、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、非臨床薬理は本薬を含有する既承認製剤の承認審査時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬を含有する既承認製剤の承認審査時に評価済みであることから、新たな評価資料の試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、経口投与時の毒性は本薬を含有する既承認製剤の承認審査時に評価済みであることから、新たな評価資料の試験成績は提出されていない。

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

本申請において、主な評価資料とされた国内第 III 相試験 (KCI002P3-2 試験) では、本薬 100 mg 錠¹⁾、200 mg 錠及び細粒 83% が用いられた。100 mg 錠と既承認製剤 (200 mg 錠及び細粒 83%) 間で実施した溶出試験における溶出挙動は同等性の基準を満たさなかった。100 mg 錠と既承認製剤の使い分けや切替えについては、国内第 III 相試験における有効性及び安全性の成績も踏まえ、7.R.4 で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 III 相試験 1 試験の成績が、参考資料として、国内第 III 相試験 1 試験の成績が提出された (表 1)。

表 1 有効性及び安全性に関する資料の概略

資料区分	実施地域	相	試験名	対象患者	試験デザイン	例数	用法・用量の概略	有効性の主要評価項目
評価	国内	III	KCI002 P3-2 試験	1 歳以上 15 歳未満の便秘症患者	<二重盲検期> 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 <非盲検期> 非盲検 非対照 <製剤切替え期> 非盲検 非対照	<二重盲検期> ①プラセボ群: 28 例 ②本薬群: 28 例 <非盲検期> 本薬切替え群: 28 例 本薬継続群: 28 例 <製剤切替え期> ③本薬 200 mg 錠群: 8 例 ④本薬細粒 83% 群: 22 例	<二重盲検期 (2 週間)> ^{a) b)} ① プラセボ (錠剤) を BID で経口投与 ② 本薬 (100 mg 錠) を BID で経口投与 <非盲検期 (10 週間)> ^{a) b)} 本薬 (100 mg 錠) を BID で経口投与 <製剤切替え期 (2 週間)> ^{c)} ③ 本薬 (200 mg 錠) を BID で経口投与 ④ 本薬 (細粒 83%) を BID で経口投与	二重盲検期最終週の自発排便回数
参考	国内	III	KCI002 P3-1 試験	1 歳以上 15 歳未満の便秘症患者	<二重盲検期> 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 <非盲検期> 非盲検 非対照 <製剤切替え期> 非盲検 非対照	<二重盲検期> ①プラセボ群: 29 例 ②本薬群: 31 例 <非盲検期> 本薬切替え群: 29 例 本薬継続群: 31 例 <製剤切替え期> ③本薬 200 mg 錠群: 11 例 ④本薬細粒 83% 群: 23 例	<二重盲検期 (4 週間)> ^{a) b)} ① プラセボ (錠剤) を BID で経口投与 ② 本薬 (100 mg 錠) を BID で経口投与 <非盲検期 (8 週間)> ^{a) b)} 本薬 (100 mg 錠) を BID で経口投与 <製剤切替え期 (2 週間)> ^{c)} ③ 本薬 (200 mg 錠) を BID で経口投与 ④ 本薬 (細粒 83%) を BID で経口投与	二重盲検期最終週の自発排便回数

a) 治験薬投与開始時の治験参加者の体重に応じて設定された開始用量で治験薬投与が開始された。

b) 適切な排便状態 (①固形便の自発排便回数が 3 回/週以上、②プリストルスケール (表 3) 1 又は 2 が持続していない及び③プリストルスケール 6 又は 7 ではない、のいずれも満たす状態) に到達するまで用量を調節することとされた。

c) 非盲検期完了時の用量で本薬の投与を開始することとされ、非盲検期完了時の 100 mg 錠の 1 日の投与錠数が 4 の倍数であった場合は 200 mg 錠、4 の倍数でなかった場合は細粒 83% を選択することとされた。

提出された臨床試験の選択基準及び有効性評価の指標の一つに用いられた小児の慢性機能性便秘症の Rome IV 診断基準 (Rome IV: Functional Gastrointestinal Disorders, 4th ed 2016) 及びプリストルスケール (BMJ 1990; 300: 439-40) は、それぞれ表 2 及び表 3 のとおりであった。

¹⁾ 申請製剤では、臨床試験で用いられた製剤の甘味剤が変更 (アスパルテームをアセスルファミウムに置換) されている。

表2 小児の慢性機能性便秘症の Rome IV 診断基準
(Rome IV: Functional Gastrointestinal Disorders. 4th ed 2016)

乳児/小児
4歳以下の小児では、以下のうち少なくとも2つを1カ月満たす ①1週間に2回以下の排便 ②過度の便の貯留の既往 ③痛みを伴う又は硬い便通の既往 ④巨大な便の既往 ⑤直腸内の大きな便塊の存在 (トイレットレーニングを受けた小児については上記に加えて以下の項目を追加) ⑥トイレスキル習得後、少なくとも1週間に1回以上の便失禁 ⑦トイレが詰まるくらいの大きな便の既往
学童/青年
過敏性腸症候群の診断基準を満たさず、週ごとに一度は以下のうち少なくとも2つを1カ月満たす ①1週間に2回以下のトイレでの排便(発達年齢が少なくとも4歳以上の小児) ②少なくとも週に1回の便失禁 ③排便を我慢する姿勢や過度に自発的な排便を我慢した既往 ④痛みを伴う又は硬い便通の既往 ⑤直腸内の大きな便塊の存在 ⑥トイレが詰まるくらいの大きな便の既往 ⑦適切な評価の上、他の病状により症状を説明することができない

表3 ブリストルスケール(便性状の定義) (BMJ 1990; 300: 439-40)

スケール	便性状
1	コロコロ便(兎糞状の便)
2	硬便(ソーセージ状の硬い便)
3	やや硬い便(表面にひび割れのあるソーセージ状の便)
4	普通便(表面が滑らかで柔らかい半分固形の便)
5	やや柔らかい便(しわのある柔らかい半分固形の便)
6	泥状便(不定形の小片便又は泥状の便)
7	水様便(固形便を含まない液体状の便)

7.1 第III相試験

7.1.1 国内第III相試験(CTD 5.3.5.1-1: 試験番号 KCI002 P3-2 <2023年2月~2024年1月>)

1歳以上15歳未満の便秘症患者(表4)(目標症例数は、二重盲検期及び非盲検期: 50例<二重盲検期の各群25例>²⁾ ³⁾、製剤切替え期: 25例⁴⁾)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験(一部非盲検非対照)が国内8施設で実施された。

²⁾ 主要評価項目である「二重盲検期最終週の自発排便回数」について、KCI002 P3-1試験の結果を踏まえ、負の二項分布に従うとし、プラセボ群の平均値を3.0回、本薬群を5.5回、形状パラメータを両群共通の1/7と仮定し、割付比を1:1、有意水準両側5%として負の二項回帰モデルを用いた場合に、90%の検出力を確保するために必要な症例数は各群23例と算出されたことから、脱落例の割合を5%と想定し、目標症例数は50例(各群25例)と設定された。

³⁾ 年齢区分別の目標症例数は、1歳以上2歳未満7例、2歳以上4歳未満20例、4歳以上6歳未満13例、6歳以上15歳未満10例とされた。

⁴⁾ 「製剤切替え期最終週における非盲検期最終週からの自発排便回数の変化量」について、P3-1試験の結果を踏まえ、製剤の切替え前後の変化量を0回、標準偏差を2.5回と仮定し、100mg錠から200mg錠又は細粒83%に切り替えた際の有効性に明確な差異はないと判断する基準(自発排便回数の変化量の95%CIが±2.0回に含まれる)を満たす確率で90%を確保するために必要な症例数は23例と算出されたことから、脱落例の割合を5%と想定し、目標症例数は25例と設定された。

表 4 主な選択・除外基準

<p>(主な選択基準)</p> <p><u>二重盲検期及び非盲検期</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・体重 7.5 kg 以上 ・Rome IV 診断基準 (表 2) を満たす ・登録前の血清 Mg 値が基準範囲内である ・食事療法及び生活習慣の改善により症状の改善が認められない ・スクリーニング期最終週の自発排便回数が 3 回以下 ・スクリーニング期最終週のプリストルスケールに基づく便性状 (表 3) が 3 以下 <p><u>製剤切替え期</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・非盲検期を完了した ・非盲検期最終週の自発排便回数が 4 回以上 <p>(主な除外基準)</p> <p><u>二重盲検期及び非盲検期</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・先天性器質的疾患に基づく便秘患者 ・神経・精神疾患の診断に基づく便秘患者 ・消化管出血を有する ・虫垂切除術又はヘルニア修復を除き、消化管を含む腹部手術の既往を有する ・仙骨神経刺激法、盲腸瘻造設術又は虫垂切除による順行性浣腸を実施している ・高マグネシウム血症と診断されている ・刺激性下剤、坐剤又は浣腸でしか排便が認められない恐れがある ・スクリーニング期 (2 週間) におけるレスキュー薬の使用日数が 3 日以上 <p><u>製剤切替え期</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・高マグネシウム血症と診断されている
--

本試験は、二重盲検期 (2 週間)、非盲検期 (10 週間)、製剤切替え期 (2 週間) で構成された。

用法・用量は、二重盲検期では、プラセボ又は本薬 (100 mg 錠) のいずれかを、酸化マグネシウムとして 40 mg/kg/日を基準として、治験薬投与開始時の体重に応じて設定された開始用量 (表 5) で BID 経口投与することとされた。また、非盲検期では、二重盲検期で設定された開始用量で本薬 (100 mg 錠) を BID 経口投与することとされた。なお、二重盲検期及び非盲検期のいずれにおいても、適切な排便状態 (①固形便の自発排便回数が 3 回/週以上、②プリストルスケール (表 3) 1 又は 2 が持続していない及び③プリストルスケール 6 又は 7 ではない、のいずれも満たす状態) に到達するまで用量調節することとされた (表 6)。製剤切替え期では、非盲検期完了時の用量で本薬の投与を開始することとされ、非盲検期完了時の 100 mg 錠の 1 日の投与錠数が 4 の倍数であった場合は 200 mg 錠、4 の倍数でなかった場合は細粒 83%を投与することとされた。なお、製剤切替え期の開始後は、本薬の用量及び剤形の変更は不可とされた⁵⁾。

表 5 治験薬の開始時投与錠数

治験参加者の体重	1 日投与錠数 (100 mg 錠)	治験参加者の体重	1 日投与錠数 (100 mg 錠)
7.5 kg 以上	3 錠	25 kg 以上	10 錠
10 kg 以上	4 錠	27.5 kg 以上	11 錠
12.5 kg 以上	5 錠	30 kg 以上	12 錠
15 kg 以上	6 錠	32.5 kg 以上	13 錠
17.5 kg 以上	7 錠	35 kg 以上	14 錠
20 kg 以上	8 錠	37.5 kg 以上	15 錠
22.5 kg 以上	9 錠	40 kg 以上	16 錠

⁵⁾ 治験参加者が規定された本薬の剤形を服用出来ない等の理由がある場合は、治験担当医師の判断で剤形変更 (錠剤から細粒への変更) が許容された。

表 6 用量調節基準

増量基準	<ul style="list-style-type: none"> 1週ごとに1週間の自発排便回数及び便性状を観察し、自発排便回数が3回/週未満で、かつプリストルスケール1又は2が持続している場合に、1又は2錠/日ずつ増量する 1日最大投与量は0.8錠/kg/日又は20錠/日のうち少ない方とする
減量基準	<ul style="list-style-type: none"> プリストルスケール6又は7が治験薬服用後2日間続く場合、又は1週ごとに1週間の自発排便回数及び便性状を観察し、プリストルスケール6又は7が認められる場合に、1又は2錠/日ずつ減量する 1日最小投与量は0.2錠/kg/日とする

無作為に割り付けられた56例（プラセボ群28例、本薬群28例）全例に治験薬が投与され、E-FAS及び安全性解析対象集団（二重盲検期及び非盲検期）とされ、E-FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例について、二重盲検期では本薬群1例で、中止理由は「代諾者が中止を申し出たため」、非盲検期では3例（二重盲検期にプラセボを非盲検期に本薬を投与された群〈本薬切替え群〉1例、二重盲検期から本薬を継続して投与された群〈本薬継続群〉2例）で、中止理由は「重大な治験実施計画書違反が明らかとなったため」1例（本薬継続群）、「治験担当医師等が治験の中止を必要と判断したため」1例（本薬継続群）、「治験参加者が中止を申し出たため」1例（本薬切替え群）であった。非盲検期を完了した52例のうち、製剤切替え期移行の適格基準を満たさなかった22例（不適格理由はいずれも「非盲検期最終週〈1週間〉の自発排便回数が4回以上でない」）を除く30例（本薬200mg錠群：8例、本薬細粒83%群：22例）全例に治験薬が投与され、製剤切替え期を完了した。なお、製剤切替え期に移行し、治験薬が投与された30例がA-FAS及び安全性解析対象集団（製剤切替え期）とされ、A-FASが主たる製剤切替え後の有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である「二重盲検期最終週の自発排便回数」は表7のとおりであり、プラセボ群と本薬群の間で統計学的な有意差が認められ、プラセボ群に対する本薬群の自発排便回数の比は1.55であり、事前に規定された有効性の基準⁶⁾を満たした。

表 7 二重盲検期最終週の自発排便回数^{a)} (E-FAS)

	プラセボ群 (28例)	本薬群 (28例)
総自発排便回数 (回)	84	133
総観察時間 (人週)	27.6	27.4
総自発排便回数/総観察時間 (回/人週)	3.0	4.8
自発排便回数 (回/週) [95%CI] ^{b)}	3.2 [2.6, 4.1]	5.0 [4.2, 6.1]
自発排便回数の比 (本薬群/プラセボ群) [95%CI] ^{b)}	1.55 [1.16, 2.06]	
p値 ^{b)c)}	0.004	

- a) レスキュー薬を追加投与した場合、使用から24時間は自発排便回数を0回とし、観察時間から除外された
b) 投与群、スクリーニング期最終週の自発排便回数、年齢カテゴリー（1歳以上2歳未満、2歳以上4歳未満、4歳以上6歳未満、6歳以上15歳未満）を説明変数、総観察時間の自然対数をオフセット項とした負の二項回帰モデルにより算出
c) 有意水準両側5%

また、製剤切替え後の有効性について、100mg錠から200mg錠又は細粒83%に切り替えた際の有効性に明確な差異はないと判断する基準は「非盲検期の最終週から製剤切替え期の最終週の自発排便回数の変化量の平均値の95%CIが±2.0回以内」とされた。非盲検期の最終週から製剤切替え期の最終週の自発排便回数の変化量[95%CI]は-0.5[-1.2, 0.3]回であり、自発排便回数の変化量の平均値の95%CIは、事前に規定した有効性の基準である±2.0回の範囲内であった。

安全性について、二重盲検期において、有害事象はプラセボ群で17.9% (5/28例)、本薬群で46.4% (13/28例)に、副作用はプラセボ群で3.6% (1/28例)、本薬群で10.7% (3/28例)に認められた。非盲

⁶⁾ 事前規定により、プラセボ群と本薬群の間で統計学的な有意差が認められ、かつ自発排便回数の比の点推定値が1より大きい場合、「本薬群の1週間の自発排便回数はプラセボ群よりも大きい」と判断することとされた。

検期において、有害事象は本薬切替え群で 71.4% (20/28 例)、本薬継続群で 53.6% (15/28 例) に、副作用は本薬切替え群で 10.7% (3/28 例)、本薬継続群で 7.1% (2/28 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 8 及び表 9 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

二重盲検期		
	プラセボ群 (28 例)	本薬群 (28 例)
全有害事象	17.9 (5)	46.4 (13)
白血球数増加	3.6 (1)	7.1 (2)
非盲検期		
	本薬切替え群 (28 例) ^{a)}	本薬継続群 (28 例)
全有害事象	71.4 (20)	53.6 (15)
上気道の炎症	25.0 (7)	35.7 (10)
上咽頭炎	14.3 (4)	7.1 (2)
喘息	7.1 (2)	7.1 (2)
インフルエンザ	3.6 (1)	7.1 (2)
湿疹	0	7.1 (2)
下痢	10.7 (3)	3.6 (1)
胃腸炎	7.1 (2)	3.6 (1)
気管支炎	14.3 (4)	0
扁桃炎	7.1 (2)	0
アレルギー性鼻炎	7.1 (2)	0

MedDRA/J ver.24.0 発現割合% (例数)

a) 二重盲検期においてプラセボを投与され、非盲検期において本薬を投与された。

表 9 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

二重盲検期		
	プラセボ群 (28 例)	本薬群 (28 例)
全副作用	3.6 (1)	10.7 (3)
白血球数増加	3.6 (1)	7.1 (2)
非盲検期		
	本薬切替え群 (28 例) ^{a)}	本薬継続群 (28 例)
全副作用	10.7 (3)	7.1 (2)
下痢	10.7 (3)	3.6 (1)

MedDRA/J ver.24.0 発現割合% (例数)

a) 二重盲検期においてプラセボを投与され、非盲検期において本薬を投与された。

二重盲検期及び非盲検期において、死亡例、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。

製剤切替え期において、有害事象は本薬 200 mg 錠群で 75.0% (6/8 例)、本薬細粒 83% 群で 31.8% (7/22 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象はインフルエンザ (本薬細粒 83% 群 3 例) であった。製剤切替え期において、副作用、死亡例、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。

7.1.2 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 KCI002 P3-1 <2019 年 12 月~2021 年 3 月> (参考資料))

1 歳以上 15 歳未満の便秘症患者 (表 10) (目標症例数は、二重盲検期及び非盲検期 : 60 例 (二重盲

検期の各 30 例)^{7) 8)}、製剤切替え期：27 例⁹⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（一部非盲検非対照）が国内 15 施設で実施された。

表 10 主な選択・除外基準

<p>〈主な選択基準〉</p> <p>二重盲検期及び非盲検期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・体重 7.5 kg 以上 ・Rome IV 診断基準（表 2）を満たす ・登録前の血清 Mg 値が基準範囲内である ・食事療法及び生活習慣の改善により症状の改善が認められない <p>製剤切替え期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非盲検期を完了した ・非盲検期最終週の自発排便回数が 4 回以上 <p>〈主な除外基準〉</p> <p>二重盲検期及び非盲検期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・先天性器質的疾患に基づく便秘患者 ・神経・精神疾患の診断に基づく便秘患者 ・消化管出血を有する ・虫垂切除術又はヘルニア修復を除き、消化管を含む腹部手術の既往を有する ・仙骨刺激法又は盲腸瘻造設術若しくは虫垂切除による順行性浣腸を実施している ・高マグネシウム血症と診断されている <p>製剤切替え期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高マグネシウム血症と診断されている
--

本試験は、二重盲検期（4 週間）、非盲検期（8 週間）、製剤切替え期（2 週間）で構成された。

用法・用量は、二重盲検期では、プラセボ又は本薬（100 mg 錠）のいずれかを、治験薬投与開始時の体重に応じて設定された開始用量（表 5）で BID 経口投与することとされた。また、非盲検期では、二重盲検期で設定された開始用量で本薬（100 mg 錠）を BID 経口投与することとされた。なお、二重盲検期及び非盲検期のいずれにおいても、適切な排便状態（①固形便の自発排便回数が 3 回/週以上、②ブリストルスケール（表 3）1 又は 2 が持続していない及び③ブリストルスケール 6 又は 7 ではない、のいずれも満たす状態）に到達するまで用量調節することとされた（表 6）。製剤切替え期では、非盲検期完了時の用量で本薬の投与を開始することとされ、非盲検期完了時の 100 mg 錠の 1 日の投与錠数が 4 の倍数であった場合は 200 mg 錠、4 の倍数でなかった場合は細粒 83%を投与することとされた。なお、製剤切替え期の開始後は、本薬の用量及び剤形の変更は不可とされた⁵⁾。

無作為に割り付けられた 60 例（プラセボ群 29 例、本薬群 31 例）全例に治験薬が投与され、E-FAS 及び安全性解析対象集団（二重盲検期及び非盲検期）とされ、E-FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例について、二重盲検期では本薬群 1 例で、中止理由は「代諾者が中止を申し出たため」、非盲検期では本薬切替え群 1 例で、中止理由は「代諾者が中止を申し出たため」であった。非盲検期を完了した 58 例のうち、43 例で治験継続の同意が得られ、製剤切替え期移行の適格基準を満たさなかった 9 例（不適格理由は、「非盲検期最終週〈1 週間〉の自発排便回数が 4 回以上でない」6 例、「治験担当

⁷⁾ 主要評価項目である「二重盲検期最終週の自発排便回数」について、アミティーザカプセルの国内第 III 相試験（CC0831 試験）の結果を踏まえ、負の二項分布に従うとし、プラセボ群の平均値を 3.0 回、本薬群を 5.3 回、形状パラメータを両群共通の 1/7 と仮定し、割付比を 1 : 1、有意水準両側 5% として負の二項回帰モデルを用いた場合に、90%の検出力を確保するために必要な症例数は各群 27 例と算出されたことから、脱落例を考慮した上で、目標症例数は 60 例（各群 30 例）と設定された。

⁸⁾ 年齢区分別の目標症例数は、1 歳以上 2 歳未満 10 例、2 歳以上 4 歳未満 24 例、4 歳以上 6 歳未満 18 例、6 歳以上 15 歳未満 8 例とされた。

⁹⁾ 「製剤切替え期最終週における非盲検期最終週からの自発排便回数の変化量」について、モビコール配合内用剤の国内第 III 相試験（AJG555/CT2 試験）の結果を踏まえ、各期の自発排便回数を 6.5 回/週、自発排便回数の標準偏差を 4.38 回、自発排便回数の治験参加者内相関を 0.8 と仮定すると、自発排便回数の変化量の標準偏差は 2.77 回となり、100 mg 錠から 200 mg 錠又は細粒 83%に切り替えた際の有効性に明確な差異はないと判断する基準（自発排便回数の変化量の 95%CI が ±2.0 回に含まれる）を満たす確率で 80%を確保するために必要な症例数は 23 例と算出されたことから、脱落例を考慮した上で、目標症例数は 27 例と設定された。

医師等が対象とした不適当と判断」、「スケジュール上移行できない」、「細粒剤を服薬できない」、「同意撤回」各1例（重複あり）を除く34例（本薬200mg錠群：11例、本薬細粒83%群：23例）が製剤切替え期に移行した。製剤切替え期に移行した34例のうち、治験薬が投与されなかった1例（本薬細粒83%群：中止理由は「治験担当医師等が治験の中止が必要と判断」）を除く33例（本薬200mg錠群：11例、本薬細粒83%群：22例）が製剤切替え期を完了した。なお、製剤切替え期に移行し、治験薬が投与された33例が安全性解析対象集団（製剤切替え期）とされた。

有効性について、主要評価項目である「二重盲検期最終週の自発排便回数」は表11のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の自発排便回数の比は1.30であったものの、プラセボ群と本薬群の間で統計学的な有意差は認められず、事前に規定された有効性の基準⁶⁾を満たさなかった。

表11 二重盲検期最終週の自発排便回数^{a)} (E-FAS)

	プラセボ群 (29例)	本薬群 (30例)
総自発排便回数(回)	108	147
総観察時間(人週)	29.0	30.0
総自発排便回数/総観察時間(回/人週)	3.7	4.9
自発排便回数(回/週) [95%CI] ^{b)}	3.7 [2.9, 4.7]	4.8 [3.8, 6.0]
自発排便回数の比(本薬群/プラセボ群) [95%CI] ^{b)}	1.30 [0.94, 1.80]	
p値 ^{b)c)}	0.112	

a) レスキュー薬を追加投与した場合、使用から24時間は自発排便回数を0回とし、観察時間から除外された

b) 投与群、年齢カテゴリー（1歳以上2歳未満、2歳以上4歳未満、4歳以上6歳未満、6歳以上15歳未満）を説明変数、総観察時間の自然対数をオフセット項とした負の二項回帰モデルにより算出

c) 有意水準両側5%

安全性について、二重盲検期において、有害事象はプラセボ群で24.1%（7/29例）、本薬群で48.4%（15/31例）に、副作用はプラセボ群では認められず、本薬群で16.1%（5/31例）に認められた。非盲検期において、有害事象は本薬切替え群で41.4%（12/29例）、本薬継続群で54.8%（17/31例）に、副作用は本薬切替え群で10.3%（3/29例）、本薬継続群で3.2%（1/31例）に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は表12のとおりであり、いずれかの群で2例以上に認められた副作用は二重盲検期の下痢（プラセボ群0%、本薬群6.5%〈2/31例〉）のみで、非盲検期では認められなかった。

表12 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

二重盲検期		
	プラセボ群 (29例)	本薬群 (31例)
全有害事象	24.1 (7)	48.4 (15)
上咽頭炎	3.4 (1)	9.7 (3)
下痢	0	9.7 (3)
上気道感染	3.4 (1)	6.5 (2)
腹痛	0	6.5 (2)
鼻漏	6.9 (2)	0
非盲検期		
	本薬切替え群 (29例) ^{a)}	本薬継続群 (31例)
全有害事象	41.4 (12)	54.8 (17)
上咽頭炎	3.4 (1)	9.7 (3)
腹部膨満	0	6.5 (2)

MedDRA/J ver.24.0 発現割合% (例数)

a) 二重盲検期においてプラセボを投与され、非盲検期において本薬を投与された。

二重盲検期及び非盲検期において、死亡例、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。

製剤切替え期において、有害事象は本薬 200 mg 錠群で 27.3% (3/11 例)、本薬細粒 83%群で 13.6% (3/22 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。製剤切替え期において、副作用、死亡例、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。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の検討結果から、小児の便秘症患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 プラセボと比較した有効性について

申請者は、小児の便秘症患者を対象とした KCI002 P3-1 試験 (P3-1 試験) の結果解釈及びそれを踏まえて対象患者が設定された KCI002 P3-2 試験 (P3-2 試験) の結果から、プラセボと比較した本薬の有効性について、以下のように説明している。

P3-1 試験の主要評価項目である「二重盲検期最終週の自発排便回数」について、プラセボ群と本薬群の間で統計学的な有意差が認められず、事前に規定された有効性の基準を満たさなかった (7.1.2 参照)。当該結果を踏まえ、P3-2 試験の対象患者について P3-1 試験から以下のとおり変更することとした。

P3-1 試験の対象患者は Rome IV 診断基準 (表 2) を満たす便秘症患者としていたが、Rome IV 診断基準の 1 つである「排便回数が 1 週間に 2 回以下」を満たさない患者も組入れ可能であった。P3-1 試験における「二重盲検期最終週の自発排便回数」について、「スクリーニング期最終週の排便回数が 2 回以下」の該当の有無別の結果は表 13 のとおりであり、非該当の集団では本薬群の自発排便回数の増加量及びプラセボ群との群間差が、該当の集団に比べて小さい傾向が示されたことから、本薬の有効性の評価に適した集団として、自発排便回数が少ない患者を選択することが重要と考えた。小児の便秘症患者の平均的な 1 週間の自発排便回数は 4 回前後との報告があるが (外来小児科 2016; 19: 141-9)、P3-1 試験において本薬投与前の自発排便回数が 4 回程度の患者では二重盲検期における自発排便回数の増加はわずかであったことを踏まえ、二重盲検期及び非盲検期の選択基準の一つに「スクリーニング期最終週の自発排便回数が 3 回以下」を設定することが妥当と考えた。

表 13 スクリーニング期最終週の排便回数が 2 回以下の基準に対する該当の有無別の 1 週間あたりの自発排便回数 (P3-1 試験、E-FAS)

測定時点	スクリーニング期最終週の排便回数が 2 回以下			
	該当		非該当	
	プラセボ群 (10 例)	本薬群 (8 例)	プラセボ群 (19 例)	本薬群 (22 例)
スクリーニング期 (2 週間) (回/週)	1.50±0.91	1.31±1.07	4.97±2.10	4.09±2.18
二重盲検期最終週 (回/週)	1.90±1.73	3.63±1.85	4.68±3.23	5.36±2.85

平均値±標準偏差

また、P3-1 試験の主要評価項目である「二重盲検期最終週の自発排便回数」について、表 14 のとおり二重盲検期 (4 週間) のうち 2 週以上の週でレスキュー薬を使用した患者における 1 週間あたりの自発排便回数の平均値は全体集団と比較して少ない傾向が認められた。レスキュー薬を多用した患者の特徴として、①スクリーニング期 (2 週間) のレスキュー薬の使用日数が 3 日以上であること、及び②スクリーニング期前に刺激性下剤、坐剤又は浣腸を使用していた。したがって、P3-2 試験において本薬の有効性の評価に適した集団を選択するためには、P3-2 試験の二重盲検期及び非盲検期の除外基準に、「刺激性下剤、坐剤又は浣腸でのみ排便が認められない恐れがある」及び「スクリーニング期 (2 週間) にお

けるレスキュー薬の使用日数が3日以上」を追加することが妥当と考えた。

表 14 二重盲検期（4週間）のうち2週以上の週でレスキュー薬を使用した患者の1週間あたりの自発排便回数（P3-1試験、E-FAS）

測定時点	全体集団		治療期間中にレスキュー薬を半数以上の週で使用した患者	
	プラセボ群 (29例)	本薬群 (30例)	プラセボ群 (9例)	本薬群 (6例)
スクリーニング期（2週間）（回/週）	3.78±2.44	3.35±2.30	2.44±2.13	1.58±1.56
二重盲検期最終週（回/週）	3.72±3.08	4.90±2.70	1.22±1.20	3.00±1.10

平均値±標準偏差

なお、P3-1試験では便性状に関する選択基準又は除外基準は設定しなかったものの、便秘症の症状は自発排便回数の減少のみならず、硬い便による排便時の痛み等、便性状も重要な要素であることから、P3-2試験では便性状に関する選択基準を設定することとした。①小児の便秘症患者の平均的な便性状はブリストルスケール3前後であること（外来小児科 2016; 76: 277-84）及び②ブリストルスケール4は普通便であることを踏まえ、P3-2試験の二重盲検期及び非盲検期の選択基準の一つとして「スクリーニング期最終週のブリストルスケールに基づく便性状が3以下」を設定することが妥当と考えた。

以上の検討を踏まえ、対象患者を表4のように設定したP3-2試験において、主要評価項目である「二重盲検期最終週の自発排便回数」の結果は表7のとおりであり、プラセボ群と本薬群の間で統計学的な有意差が認められ、事前に規定した有効性の基準を満たした（7.1.1参照）。

P3-2試験の主な副次評価項目の結果は表15のとおりであり、「二重盲検期最終週でRome IV診断基準を満たさない治験参加者の割合」及び二重盲検期最終週の「1週間あたりの排便した便の性状」（ブリストルスケールに基づく便性状の数値）について、プラセボ群と比較して本薬群で改善する傾向が認められた。また、本薬群の二重盲検期最終週と非盲検期最終週の「1週間あたりの自発排便回数」及び「1週間あたりの排便した便の性状」において、本薬の効果の持続が認められた。

表 15 有効性の主な副次評価項目の結果（P3-2試験、E-FAS）

	プラセボ群 ^{a)} (28例)	本薬群 (28例)
1週間あたりの自発排便回数（回）、平均値±標準偏差（評価例数）		
スクリーニング期最終週	2.29±0.71 (28)	2.36±0.83 (28)
二重盲検期最終週	3.00±1.70 (28)	4.75±3.23 (28)
非盲検期最終週	4.37±2.10 (27)	4.16±2.08 (25)
二重盲検期最終週でRome IV診断基準を満たさない治験参加者の割合		
割合%（満たさない治験参加者数/評価例数）	28.6 (8/28)	70.4 (19/27 ^{c)}
群間差（本薬群－プラセボ群）% [95%CI] ^{b)}	41.8 [17.8, 65.8]	
1週間あたりの排便した便の性状 ^{d)} 、平均値±標準偏差（評価例数）		
スクリーニング期最終週	2.14±0.65 (28)	2.18±0.71 (28)
二重盲検期最終週	2.70±1.05 (27)	4.54±1.14 (28)
非盲検期最終週	4.58±0.81 (26)	4.46±0.88 (25)

a) 二重盲検期においてプラセボを投与され、非盲検期において本薬を投与された。

b) CIはWald法によって算出された。

c) 1例は代諾者が中止を申し出たため、Rome IV診断基準の評価から除外された。

d) ブリストルスケールに基づく便性状の数値

以上より、P3-2試験において本薬の有効性は検証され、主な副次評価項目の結果についても主要評価項目の結果を支持する結果であったことから、小児の便秘症患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、P3-2 試験における患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

P3-2 試験における主な患者背景別の「1 週間あたりの自発排便回数」は表 16 のとおりであり、二重盲検期最終週の 1 週間あたりの自発排便回数は、患者背景によらず、本薬群においてプラセボ群と比較して概ね多い傾向が認められた。2 歳以上 4 歳未満の部分集団では、スクリーニング期最終週から二重盲検期最終週の 1 週間あたりの自発排便回数の増加量がプラセボ群と比較して本薬群で少ない傾向が認められた。2 歳以上 4 歳未満の部分集団において、スクリーニング期最終週の自発排便回数等のその他の因子の影響を検討したが、影響を及ぼした因子は同定されなかった。しかしながら、症例数が限られる部分集団の結果であることに加えて、2 歳以上 4 歳未満の部分集団において副次評価項目である「二重盲検期最終週で Rome IV 診断基準を満たさない治験参加者の割合」はプラセボ群 0% (0/11 例)、本薬群 50% (5/10 例)、「1 週間あたりの排便した便の性状」(平均値±標準偏差)はスクリーニング期最終週のプラセボ群 2.0±0.4、本薬群 2.3±0.7、二重盲検期最終週のプラセボ群 2.4±0.9、本薬群 4.2±1.2 であり、プラセボ群と比較して本薬群で改善する傾向が認められたことを踏まえると、当該集団で本薬の有効性が減弱する可能性は示唆されていないと考える。

以上より、各部分集団の症例数が限られるものの、特定の集団において明らかに有効性が減弱する傾向は認められなかった。

表 16 主な患者背景別の 1 週間あたりの自発排便回数 (回/週) (P3-2 試験、E-FAS)

患者背景		プラセボ群 (28 例)		本薬群 (28 例)	
		スクリーニング期 最終週	二重盲検期 最終週	スクリーニング期 最終週	二重盲検期 最終週
性	男性	2.3±0.8 (9)	3.2±2.0 (9)	2.3±0.7 (8)	5.0±2.2 (8)
	女性	2.3±0.6 (19)	2.9±1.5 (19)	2.4±0.9 (20)	4.7±3.5 (20)
年齢	1 歳以上 2 歳未満	2.0±0.8 (3)	4.0±2.2 (3)	2.3±0.5 (3)	6.3±1.7 (3)
	2 歳以上 4 歳未満	1.8±0.6 (11)	2.3±1.2 (11)	2.3±1.0 (11)	2.7±1.0 (11)
	4 歳以上 6 歳未満	3.0±0.0 (8)	3.0±0.7 (8)	2.1±0.8 (7)	4.9±3.1 (7)
	6 歳以上 15 歳未満	2.3±0.5 (6)	3.8±2.3 (6)	2.7±0.5 (7)	7.1±3.8 (7)
体重 ^{a)}	16 kg 未満	2.1±0.7 (16)	2.6±1.5 (16)	2.1±0.9 (14)	4.1±2.6 (14)
	16 kg 以上	2.6±0.5 (12)	3.5±1.7 (12)	2.6±0.6 (14)	5.4±3.5 (14)
スクリーニング期 の 1 週間あたりの 自発排便回数	1 回	1.0±0.0 (4)	1.8±0.8 (4)	1.0±0.0 (6)	3.8±3.3 (6)
	2 回	2.0±0.0 (12)	2.8±1.9 (12)	2.0±0.0 (6)	5.5±2.5 (6)
	3 回	3.0±0.0 (12)	3.7±1.3 (12)	3.0±0.0 (16)	4.8±3.2 (16)
スクリーニング期 の便の性状	2.5 未満	2.2±0.7 (18)	2.8±1.6 (18)	2.4±0.8 (17)	4.8±3.4 (17)
	2.5 以上	2.4±0.7 (10)	3.3±1.7 (10)	2.3±0.7 (11)	4.7±2.8 (11)
二重盲検期のレス キュー薬の使用	あり	2.0±0.6 (5)	1.4±1.0 (5)	1.5±0.9 (4)	2.3±1.1 (4)
	なし	2.3±0.7 (23)	3.3±1.6 (23)	2.5±0.7 (24)	5.2±3.2 (24)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 本薬群の中央値で区分

機構は、7.R.1.1~7.R.1.2 を踏まえ、小児の便秘症に対する本薬の有効性について、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、本薬の有効性評価のために P3-1 試験の結果に基づき P3-2 試験の対象患者の設定を変更したことは妥当である。P3-2 試験において本薬の有効性は検証され、臨床的に重要と考えられる主な副次評価項目及び患者背景別の結果においても主要評価項目の結果を支持する結果が得られたことから、小児の便秘症患者に対する本薬の臨床的に意義のある有効性は示されたと判断した。

7.R.1.3 本薬 100 mg 錠から本薬 200 mg 錠又は本薬細粒 83%に切り替えた際の有効性について

申請者は、小児の便秘症患者を対象とした P3-2 試験の結果から、本薬 100 mg 錠から本薬 200 mg 錠又

は本薬細粒 83%に切り替えた際の有効性について、以下のように説明している。

本薬 100 mg 錠は、酸化マグネシウムの小児用製剤として小児が服用しやすい速崩錠として開発した製剤である。溶出試験において、100 mg 錠と既承認製剤（200 mg 錠及び細粒 83%）間の溶出挙動が同等性の基準を満たさなかった。さらに、本薬はバイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならないため、血中薬物濃度を指標とする生物学的同等性試験から、製剤間の生物学的同等性を評価することは困難と考え、100 mg 錠から 200 mg 錠又は本薬細粒 83%に切り替えた際の有効性及び安全性を確認する目的で本薬 100 mg 錠から本薬 200 mg 錠又は本薬細粒 83%への切替え試験を実施することとした。

P3-2 試験の本薬 100 mg 錠から本薬 200 mg 錠又は本薬細粒 83%に切り替えた際の有効性に明確な差異はないと判断する基準は、以下の理由から、「非盲検期の最終週と製剤切替え期の最終週の自発排便回数の変化量」（製剤切替え期の最終週の自発排便回数－非盲検期の最終週の自発排便回数）の平均値の 95%CI が±2.0 回の範囲内であることと設定した。

- P3-1 試験の結果より保守的に本薬群とプラセボ群の群間差を 2.5 回と想定し、1 週間当たりの自発排便回数の平均値をプラセボ群 3.0 回、本薬群 5.5 回と仮定した場合、本薬群の自発排便回数の平均値が 2 回減少したとしてもプラセボ群の自発排便回数の平均値を上回り、かつ、Rome IV 診断基準の一つの「1 週間に 2 回以下の排便」には該当しないこと

P3-2 試験の結果、「非盲検期の最終週と製剤切替え期の最終週の自発排便回数の変化量」の平均値 [95%CI] は-0.5 [-1.2, 0.3] であり、自発排便回数の変化量の平均値の 95%CI は、事前に規定した基準の範囲内であった（7.1.1 参照）。また、表 17 のとおり、P3-2 試験の副次評価項目の一つとされた「1 週間あたりの排便した便の性状」（ブリストルスケールに基づく便性状の数値）の平均値±標準偏差は、非盲検期及び製剤切替え期の最終週でそれぞれ 4.57±0.85 及び 4.20±0.71 であり、明確な差異は認められなかった。また、本薬 200 mg 錠と本薬細粒 83%のいずれの製剤でも本薬 100 mg 錠から切り替えた際の有効性が明確に異なる傾向は認められなかった。

表 17 非盲検期の最終週と製剤切替え期の最終週の有効性の主な副次評価項目の結果（P3-2 試験、A-FAS）

	本薬 200 mg 錠群 (8 例)	本薬細粒 83%群 (22 例)	全体集団 (30 例)
1 週間あたりの自発排便回数			
非盲検期最終週 (回/週)	5.12±1.25	5.82±1.65	5.63±1.56
製剤切替え期最終週 (回/週)	5.75±3.62	4.95±2.40	5.17±2.73
変化量 ^{a)}	0.6 [-1.8, 3.0]	-0.9 [-1.5, -0.2]	-0.5 [-1.2, 0.3]
1 週間あたりの排便した便の性状^{b)}			
非盲検期最終週	4.62±0.69	4.55±0.91	4.57±0.85
製剤切替え期最終週	4.25±0.85	4.18±0.68	4.20±0.71

平均値±標準偏差、変化量は平均値 [95%CI]

a) 製剤切替え期の最終週の自発排便回数－非盲検期の最終週の自発排便回数、95%CI は t 分布に基づいて算出

b) ブリストルスケールに基づく便性状の数値

P3-2 試験の本薬 100 mg 錠から本薬 200 mg 錠又は本薬細粒 83%に切り替えた際の有効性に明確な差異はないと判断する基準において、P3-1 試験の結果より保守的に本薬群とプラセボ群の群間差を 2.5 回と想定し、1 週間当たりの自発排便回数の平均値をプラセボ群 3.0 回、本薬群 5.5 回と仮定した場合、本薬群の自発排便回数が 2 回減少したとしてもプラセボ群の自発排便回数を上回ると想定していた。一方、P3-2 試験の二重盲検期最終週の 1 週間あたりの自発排便回数の平均値の結果は、プラセボ群 3.2 回、本薬群 5.0 回であり（表 7）、本薬群の自発排便回数（5.0 回）が 2 回減少すると仮定するとプラセボ群の自発排便回数（3.2 回）を下回る。しかしながら、P3-2 試験の全体集団における非盲検期の最終週と製剤

切替え期の最終週の自発排便回数の変化量の結果（平均値 [95%CI] : -0.5 [-1.2, 0.3] ）に基づき、本薬群の自発排便回数（5.0 回）が 0.5 回（最大 1.2 回）減少すると仮定してもプラセボ群の自発排便回数（3.2 回）を下回ることはなく、Rome IV 診断基準の一つの「1 週間に 2 回以下の排便」にも該当しないことから、本薬 100 mg 錠から本薬 200 mg 錠又は本薬細粒 83%に切り替えたとしても、本薬 100 mg 錠と同様の有効性が期待できると考える。

機構は、P3-2 試験の結果から、小児の便秘症患者において、本薬 100 mg 錠から本薬 200 mg 錠又は本薬細粒 83%に切り替えた際の切替え前後の有効性に明確な差異は示唆されていないと考える。P3-2 試験の結果を踏まえた、市販後における本薬 100 mg 錠と本薬 200 mg 錠又は本薬細粒 83%の切替え可否等については 7.R.4 で議論する。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.2 の検討結果から、小児の便秘症患者に対する本薬の安全性は、認められた有効性を踏まえると、臨床的に許容可能と考える。

7.R.2.1 プラセボと比較した安全性について

申請者は、プラセボと比較した本薬の安全性について、以下のように説明した。

P3-1 試験及び P3-2 試験の二重盲検期（P3-1 試験：4 週間、P3-2 試験：2 週間）における有害事象の発現状況は表 18 のとおりであった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象は認められなかった。プラセボ群と比較して本薬群で副作用の発現割合が高かったものの、重篤な副作用は認められず、本薬の忍容性に問題は認められなかった。

表 18 有害事象の発現状況
(P3-1 試験及び P3-2 試験、二重盲検期、安全性解析対象集団)

	P3-1 試験		P3-2 試験	
	プラセボ群 (29 例)	本薬群 (31 例)	プラセボ群 (28 例)	本薬群 (28 例)
全有害事象	24.1 (7)	48.4 (15)	17.9 (5)	46.4 (13)
全副作用	0	16.1 (5)	3.6 (1)	10.7 (3)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

発現割合% (例数)

機構は、P3-1 試験及び P3-2 試験の二重盲検期において、プラセボ群と比較して本薬群で副作用の発現割合が高かったものの、重篤な副作用は発現していないことから、本薬の安全性に大きな問題は認められていないと考える。

7.R.2.2 継続投与時の安全性について

申請者は、本薬 100 mg 錠の継続投与時の安全性について、以下のように説明した。

P3-1 試験及び P3-2 試験の二重盲検期及び非盲検期の本薬群における有害事象の発現状況は表 19 のとおりであり、二重盲検期と比較して非盲検期で副作用の発現割合が増加する傾向は認められず、いずれにおいても死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 19 有害事象の発現状況
(P3-1 試験及び P3-2 試験、二重盲検期及び非盲検期の本薬群、安全性解析対象集団)

	P3-1 試験		P3-2 試験	
	二重盲検期 (4 週間) (31 例)	非盲検期 (8 週間) (31 例)	二重盲検期 (2 週間) (28 例)	非盲検期 (10 週間) (28 例)
全有害事象	48.4 (15)	54.8 (17)	46.4 (13)	53.6 (15)
全副作用	16.1 (5)	3.2 (1)	10.7 (3)	7.1 (2)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

発現割合% (例数)

また、血清マグネシウム濃度の平均値は表 20 のとおりであり、本薬投与後に血清マグネシウム濃度が明らかに上昇する傾向は認められなかった。

表 20 血清マグネシウム濃度の推移 (mg/dL) (P3-2 試験、二重盲検期及び非盲検期、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 ^{a)} (28 例)	本薬群 (28 例)
治験薬投与開始前 (評価例数)	2.31±0.16 (19 例)	2.34±0.15 (23 例)
治験薬投与開始 2 週後 (二重盲検期終了時) (評価例数)	2.27±0.17 (20 例)	2.39±0.16 (20 例)
治験薬投与開始 12 週後 (非盲検期終了時) (評価例数)	2.36±0.18 (13 例)	2.44±0.21 (16 例)

平均値±標準偏差

a) 二重盲検期においてプラセボを投与され、非盲検期において本薬を投与された。

P3-1 試験及び P3-2 試験の製剤切替え期の本薬 200 mg 錠群及び本薬細粒 83%群における有害事象の発現状況は表 21 のとおりであり、本薬細粒 83%群を投与したときと比較して、本薬 200 mg 錠を投与したときの有害事象の発現割合はやや高値となる傾向が認められたものの、いずれにおいても死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 21 有害事象の発現状況
(P3-1 試験及び P3-2 試験、製剤切替え期の本薬 200 mg 錠群及び本薬細粒 83%群、安全性解析対象集団)

	P3-1 試験		P3-2 試験	
	本薬 200 mg 錠群 (11 例)	本薬細粒 83%群 (22 例)	本薬 200 mg 錠群 (8 例)	本薬細粒 83%群 (22 例)
全有害事象	27.3 (3)	13.6 (3)	75.0 (6)	31.8 (7)
全副作用	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

発現割合% (例数)

機構は、二重盲検期と比較して非盲検期で副作用の発現割合が増加する傾向は認められず、本薬投与後に血清マグネシウム濃度の明らかな上昇も認められなかったこと、製剤切替え期において、副作用、死亡例、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ていないことから、本薬の継続投与時の安全性に大きな問題は認められていないと考える。なお、本薬の長期投与については 7.R.4 で議論する。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

小児の便秘症の治療は、便塞栓を有する患児では便塊除去を行った後に薬物療法を開始し、便塞栓を有しない患児では薬物療法から開始する。薬物療法としては、浸透圧性下剤、刺激性下剤、消化管運動賦活薬、漢方製剤等があり、国内ガイドラインでは浸透圧性下剤から治療を開始することが原則とされている。浸透圧性下剤である酸化マグネシウムは、成人の便秘症において承認されているものの、便秘

症に係る小児の用法・用量についての承認はない。臨床現場では経験的に小児の便秘症に酸化マグネシウムとして 50 mg/kg/日を基準として投与されている実態があるものの（小児科 2018; 59: 9391-9、小児科 2016; 19: 141-9 等）、小児の便秘症患者を対象とした酸化マグネシウムの臨床試験成績に基づいた適切な用法・用量の設定が望まれている。

本薬は、小児の便秘症患者を対象とした P3-2 試験において有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性に大きな問題は認められなかった（7.R.2 参照）ことから、小児の便秘症患者に対する治療選択肢の一つとなり得ると考える。

P3-1 試験において、主要評価項目でプラセボ群と本薬群の間で統計学的な有意差が認められず、事前に規定された有効性の基準が満たされなかったことを踏まえ、1 週間の自発排便回数が 4 回以上の患者は本薬の有効性評価に適さないとして、P3-2 試験では除外した。しかしながら、以下の点を踏まえると、1 週間の自発排便回数が 4 回以上の患者に対しても本薬の投与は許容可能であり、本薬の効能・効果を小児に対しても成人と同様に「便秘症」とすることは妥当と考えた。

- P3-1 試験の臨床的に重要と考えられる主な副次評価項目において、スクリーニング期最終週の自発排便回数が 4 回以上の患者に対しても本薬の一定の有効性が認められていること（表 22）。

表 22 スクリーニング期最終週の自発排便回数別の有効性評価項目の結果（P3-1 試験、E-FAS）

	スクリーニング期最終週の自発排便回数			
	3 回以下		4 回以上	
	プラセボ群 (15 例)	本薬群 (21 例)	プラセボ群 (14 例)	本薬群 (9 例)
1 週間あたりの自発排便回数（回）、平均値±標準偏差（評価例数）				
スクリーニング期最終週	1.73±1.16 (15)	2.14±1.24 (21)	5.63±1.60 (14)	5.56±1.81 (9)
二重盲検期最終週	2.13±1.51 (15)	4.33±1.91 (21)	5.43±3.46 (14)	6.22±3.83 (9)
二重盲検期最終週で Rome IV 診断基準を満たさない治験参加者の割合				
割合%（満たさない治験参加者数/評価例数）	28.6 (4/14)	76.2 (16/21)	50.0 (7/14)	100 (9/9)
群間差（本薬群－プラセボ群）% [95%CI] ^{a)}	47.6 [17.7, 77.5]		50.0 [23.8, 76.2]	
1 週間あたりの排便した便の性状 ^{b)} 、平均値±標準偏差（評価例数）				
スクリーニング期最終週	2.83±0.93 (12 ^{c)})	2.88±1.05 (17 ^{c)})	2.82±1.20 (14)	2.61±1.22 (9)
二重盲検期最終週	3.17±1.01 (12 ^{c)})	5.07±0.81 (21)	3.32±1.14 (14)	4.78±0.80 (9)

a) CI は Wald 法によって算出された。

b) プリストルスケールに基づく便性状の数値

c) 自発排便回数が 0 回の場合、便の性状の評価から除外された。

- P3-1 試験において、本薬の忍容性に問題は認められなかったこと（7.1.2 参照）。
- 成人の便秘症患者に対して 1 週間の自発排便回数だけでなく、便性状も含め総合的に評価した上で本薬の投与要否が検討されており、本薬の治療効果に影響を及ぼす因子や、便秘症の病態について、成人と小児の間に明確な差はないと考えられること。
- 国内ガイドラインにおいて、小児の便秘に対する薬物治療は、浸透圧性下剤から治療を開始することが原則とされ、本薬は小児に対して使用されることが多い薬剤の一つとされていること。

機構は、小児の便秘症患者を対象とした臨床試験の結果から、本薬の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性についても大きな問題は認められなかったこと（7.R.2 参照）を踏まえると、成人と同様の注意喚起の下、適正に使用されれば、本薬は小児の便秘症に対する治療選択肢の一つとなると考える。また、P3-2 試験に組み入れられた患者の情報及び申請者の説明を踏まえると、本薬の効能・効果を小児においても「便秘症」とすることは妥当と考える。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

P3-2 試験の二重盲検期及び非盲検期の用量について、成人の便秘症に対する酸化マグネシウムの既承認用量は1日2gであり、①成人の体重を50kgと仮定すると、1日2gは40mg/kg/日に相当すること、及び②成人用の薬剤を小児に適切な用量で投与する際の目安として使用される Augsberger 式及び Von Harnack の表によると、1歳ではそれぞれ48.0及び50.0 mg/kg、3歳ではそれぞれ45.7及び47.6 mg/kg、7歳半では41.7 mg/kgであることを踏まえ、開始用量の基準を40 mg/kg/日と設定した。また、慢性の便秘症に対する小児の用量として20～100 mg/kg/日を推奨している文献があること（小児科 2015; 56: 1645-54）、及び3歳半の患児に酸化マグネシウムとして88 mg/kg/日で約3年間投与され、血清マグネシウム値が3.2 mg/dL（小児における正常値上限は4.3 mg/dL）であり、血清マグネシウム値上昇の程度は緩徐であった旨が報告されていることを踏まえ（J Gastroenterol 2011; 17: 779-83）、投与量の上限を80 mg/kg/日と設定した。以上より、P3-2 試験において40 mg/kg/日を開始用量とし、本薬投与開始後は適切な排便状態に到達するまで20～80 mg/kg/日の範囲で用量を調節することとした。

また、P3-2 試験における用法について、成人では通常3回に分割投与されているものの、学童期の便秘症患者の服薬コンプライアンスや昼間の薬剤管理を保護者が行えない場合があること、また、国内ガイドラインの作成委員会メンバーにおけるアンケート調査において酸化マグネシウムの投与方法は1日2回と回答する医師が多かったこと（20名中12名）を踏まえて、**BID**を選択した。

P3-2 試験において、40 mg/kg/日を開始用量として**BID**で経口投与し、以降、適切な排便状態に到達するまで20～80 mg/kg/日の範囲で用量調節した結果、臨床的に意義のある有効性が確認され（7.R.1 参照）、安全性は許容であった（7.R.2 参照）。したがって、本薬の用法・用量はP3-2 試験に準じ、「通常1歳以上の小児に対し、酸化マグネシウムとして1日20～80 mg/kgを食後の2回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する」とすることが妥当と考える。また、用法・用量に関連する注意において、特に本薬の最大投与量である80 mg/kg/日を長期投与した場合には、高マグネシウム血症を引き起こす可能性が否定できないことから、①長期投与を避ける旨及び②便塊除去のため、本薬を高用量で投与する際は、投与後必ず再度診察を行い、便塊の排出とともに症状が消失しているかについての治療効果判定を行い、本薬を高用量での投与を継続する必要性を検討する旨を注意喚起することが適切と考えた。

なお、P3-2 試験の二重盲検期及び非盲検期において、投与していた製剤は本薬100 mg錠のみであったものの、本薬100 mg錠から本薬200 mg錠又は本薬細粒83%に切り替えた際の切替え前後の有効性に明確な差異は示唆されておらず、本薬200 mg錠又は本薬細粒83%においても、本薬100 mg錠と同様の有効性が期待できること（7.R.1.3 参照）、製剤切替え期において、副作用、死亡例、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ていないこと（7.R.2.2 参照）、並びに、既承認製剤である本薬200 mg錠、250 mg錠、330 mg錠、500 mg錠及び細粒83%は生物学的同等性が示されていることから、小児の便秘症に対して本薬100 mg錠だけでなく他の製剤（200 mg錠、250 mg錠、330 mg錠、500 mg錠及び細粒83%）も使用可能と考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の用法・用量は、「通常、1歳以上の小児には、酸化マグネシウムとして1日20～80 mg/kgを食後の2回に分割経口投与する。」とし、用法・用量に関連する注意において、「小児は1日40 mg/kgを開始用量の目安とし、患者の状態に応じて適宜増減すること。」とP3-2 試験に準じた開始用量の目安を明記することが適切である。

また、既承認の酸化マグネシウム製剤は、必要最小限の使用にとどめること及び長期投与する場合には定期的に血清マグネシウム濃度を測定することを添付文書で注意喚起していることから、本薬についても同様の内容を添付文書で注意喚起することが妥当である。便塊除去のため、本薬を高用量で投与する際は、投与後必ず再度診察を行い、便塊の排出とともに症状が消失しているかについての治療効果判定を行い、本薬を高用量での投与を継続する必要性を検討する旨については、本薬の使用は必要最小限にとどめる旨は注意喚起されていること、及び国内ガイドラインにおいて治療開始後の評価及び経過観察が推奨されており、便塊除去後の評価は実臨床でも一般に行われていると考えられることを踏まえると、小児用量の追加にあたり、添付文書において追加で注意喚起する必要性は低い。

なお、本薬 100 mg 錠と他の既承認製剤（本薬 200 mg 錠、250 mg 錠、330 mg 錠、500 mg 錠及び細粒 83%）の生物学的同等性を厳密に評価する試験は実施されていないものの、以下の点を踏まえると、本薬 100 mg 錠と他の既承認製剤（本薬 200 mg 錠、250 mg 錠、330 mg 錠、500 mg 錠及び細粒 83%）を同様に使用することは許容可能と考える。

- P3-2 試験における、本薬 100 mg 錠から本薬 200 mg 錠又は本薬細粒 83%に切り替えた際の有効性及び安全性に明確な差異は示唆されていないこと。
- 本薬は、成人患者に対して年齢、症状により適宜増減する使用方法で長年使用されており、増量及び減量に関して有効性及び安全性に問題は認められておらず、また、小児患者についても P3-2 試験において、本薬は患者の状態に応じて 20~80 mg/kg の範囲で用量調節が行われている中で、有効性及び安全性に臨床特段の問題は認められていないこと。
- 本薬 200 mg 錠、250 mg 錠、330 mg 錠、500 mg 錠及び細粒 83%は生物学的同等性が示されていること。

7.R.5 既存の便秘治療薬との併用について

本薬と既存の便秘治療薬の併用が想定されることから、既存の便秘治療薬併用時の有効性及び安全性について申請者に説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

P3-2 試験では、連続して2日以上排便が認められない場合に、レスキュー薬として既存の便秘治療薬であるピサコジル坐剤及びグリセリン浣腸が使用可能とされていた。P3-2 試験においてレスキュー薬を1回以上使用した患者割合は、二重盲検期のプラセボ群で 17.9% (5/28 例)、本薬群で 14.3% (4/28 例)、非盲検期の本薬切替え群で 25% (7/28 例)、本薬継続群で 17.9% (5/28 例)であったことから、製造販売後において本薬と既存の便秘治療薬の併用が必要な患者が一定数存在すると考える。

安全性について、レスキュー薬使用の有無別の有害事象の発現割合は、表 23 のとおりであり、レスキュー薬使用による有害事象の発現割合の明らかな増加は認められなかった。本薬とレスキュー薬との併用は、本薬の有効性（7.R.1.2 参照）及び安全性に影響を及ぼさなかったこと、並びに小児患者において本薬とピサコジルやピコスルファートナトリウム水和物等との併用例が報告されており、安全性に大きな問題は認められていないことを踏まえると（小児外科 2008; 40: 190-3）、本薬と既存の便秘治療薬との併用に係る注意喚起は不要と考える。

表 23 レスキュー薬使用の有無別の有害事象の発現状況 (P3-2 試験、安全性解析対象集団)

	二重盲検期 (2 週間)				非盲検期 (10 週間)			
	レスキュー薬の使用あり		レスキュー薬の使用なし		レスキュー薬の使用あり		レスキュー薬の使用なし	
	プラセボ群 (5 例)	本薬群 (4 例)	プラセボ群 (23 例)	本薬群 (24 例)	本薬切替え群 (7 例)	本薬継続群 (5 例)	本薬切替え群 (21 例)	本薬継続群 (23 例)
全有害事象	20.0 (1)	25.0 (1)	17.4 (4)	50.0 (12)	71.4 (5)	60.0 (3)	71.4 (15)	52.2 (12)
全副作用	0	0	4.3 (1)	12.5 (3)	0	20.0 (1)	14.3 (3)	4.4 (1)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬と他の便秘治療薬との併用を制限する必要はないと考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。

小児の便秘症患者を対象とした臨床試験 (P3-2 試験及び P3-1 試験) において、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められず、確認された副作用は成人の便秘症に対する既承認の酸化マグネシウム製剤で報告されている事象と同様であり、新たなリスクは認められなかった。加えて、2019 年 1 月～2023 年 12 月の 19 歳以下の患者への酸化マグネシウムの処方件数は約 [REDACTED] 件と推計された一方、医薬品副作用データベース (JADER) に掲載されている酸化マグネシウムの副作用の発現件数は 2018 年度第 4 四半期～2023 年第 3 四半期にかけて 20 歳未満で 3 例と限られていた。したがって、小児の便秘症に関する本薬の安全性について、現時点では小児の便秘症患者における新たな安全性上の懸念はなく、追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施する必要はないと考える。今後、通常の医薬品安全性監視活動の中で新たな安全性の懸念が生じた場合には、適切に医薬品リスク管理計画を策定し、対応することとする。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績や製造販売後の安全性情報から、小児の便秘症に関する本薬の安全性について、製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないとの申請者の説明は妥当であり、通常の医薬品安全性監視活動の中で安全性が懸念されるシグナルが認められた場合は改めて追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を検討することが適切である。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の小児の便秘症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、100 mg 錠は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目は小児の便秘症における治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

令和7年7月15日

申請品目

[販 売 名] ①マグミット錠 100 mg、②同錠 200 mg、③同錠 250 mg、④同錠 330 mg、⑤同錠 500 mg、⑥同細粒 83%

[一 般 名] 酸化マグネシウム

[申 請 者] マグミット製薬株式会社

[申請年月日] 令和6年9月12日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、以下のような意見も出された。

- 国内ガイドラインにおいて、本薬は小児に対して使用されることが多い薬剤の一つとされていることを踏まえると、臨床試験を実施し、小児の便秘症患者に対して本薬の有効性及び安全性を確認することに意義はあったのか。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、以下のように考える。

国内ガイドラインにおいて、本薬は小児に対して使用されることが多い薬剤の一つとされているものの、小児に対する用法・用量、有効性及び安全性に関するエビデンスは限られており、小児の便秘症患者に対し有効かつ安全に使用可能な本薬の用法・用量は確立していない。したがって、小児に対する本薬の用法・用量を確立するためにP3-1試験及びP3-2試験を実施したことは意義があると考えられる。

以上の本薬の有効性及び安全性に係る機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。専門協議を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のとおり設定するとともに、用法・用量に関連する注意で以下の注意喚起をすることが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

<成人>

制酸剤として使用する場合

酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 0.5～1.0 g を数回に分割経口投与する。

緩下剤として使用する場合

酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 2 g を食前又は食後の 3 回に分割経口投与するか、又は就寝前に 1 回投与する。

尿路尿酸カルシウム結石の発生予防に使用する場合

酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 0.2～0.6 g を多量の水とともに経口投与する。

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

<小児>

緩下剤として使用する場合

通常、1 歳以上の小児には酸化マグネシウムとして、1 日 20～80 mg/kg を食後の 2 回に分割経口投与する。

(下線部追加)

[用法・用量に関連する注意]

緩下剤として使用する場合

- 小児は 1 日 40 mg/kg を開始用量の目安とし、患者の状態に応じて適宜増減すること。

(下線部追加)

1.3 製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載したように、現時点では製造販売後調査等による追加の医薬品安全性監視活動は不要とした機構の判断は専門委員から支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとし、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る用法・用量の再審査期間を 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

下記疾患における制酸作用と症状の改善

胃・十二指腸潰瘍、胃炎（急・慢性胃炎、薬剤性胃炎を含む）、上部消化管機能異常（神経性食思不振、いわゆる胃下垂症、胃酸過多症を含む）

便秘症

尿路尿酸カルシウム結石の発生予防

(変更なし)

[用法・用量]

<成人>

制酸剤として使用する場合

酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 0.5～1.0 g を数回に分割経口投与する。

緩下剤として使用する場合

酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 2 g を食前又は食後の 3 回に分割経口投与するか、又は就寝前に 1 回投与する。

尿路蓂酸カルシウム結石の発生予防に使用する場合

酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 0.2～0.6 g を多量の水とともに経口投与する。

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

＜小児＞

緩下剤として使用する場合

通常、1 歳以上の小児には酸化マグネシウムとして、1 日 20～80 mg/kg を食後の 2 回に分割経口投与する。

(下線部追加)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A-FAS	—	製剤切替え後の有効性の最大の解析対象集団
BID	bis in die	1日2回
CI	Confidence interval	信頼区間
E-FAS	—	有効性の最大の解析対象集団
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
P3-1 試験	—	KCI002 P3-1 試験
P3-2 試験	—	KCI002 P3-2 試験
Rome IV	—	機能性消化管障害に関する国際的なワーキンググループである Rome 委員会が提唱する基準 (Bowel Dis Gastroenterol 150: 1393-1407, 2016)
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内ガイドライン	—	「小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン」日本小児栄養消化器肝臓学会・日本小児消化管機能研究会編
本薬	—	酸化マグネシウム