マグミット錠 100mg
マグミット錠 200mg
マグミット錠 250mg
マグミット錠 330mg
マグミット錠 500mg
マグミット細粒 83%

医薬品製造販売承認申請　及び
医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請
添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.5　臨床に関する概括評価

マグミット製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 5
2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　開発の経緯 6
2.5.1.2　酸化マグネシウムについて 6
2.5.1.3　小児の便秘症の概要 7
2.5.1.3.1　便秘の定義 7
2.5.1.3.2　便秘の分類 7
2.5.1.3.3　小児の便秘の診断 8
2.5.1.3.4　小児便秘の疫学 9
2.5.1.4　小児の慢性機能性便秘症の治療 10
2.5.1.4.1　本邦において小児便秘症の適応を取得している薬剤 10
2.5.1.4.2　小児の便秘症における酸化マグネシウムの位置づけ 13
2.5.1.4.3　小児が薬物療法において服薬する剤形 15
2.5.1.5　臨床開発計画 15
2.5.1.5.1　申請する効能・効果及び用法・用量 15
2.5.1.5.2　臨床データパッケージ 16
2.5.1.5.3　治験相談 17
2.5.1.5.3.1　[redacted]相談[redacted] 18
2.5.1.5.3.2　[redacted]相談 21
2.5.1.5.3.3　[redacted]相談[redacted] 23
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 30
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 31
2.5.4　有効性及び同等性の概括評価 31
2.5.4.1　有効性及び同等性の評価に用いた臨床試験の概要 31
2.5.4.1.1　治験デザイン 31
2.5.4.1.2　評価項目 31
2.5.4.1.3　統計解析 32
2.5.4.1.3.1　解析対象集団 32
2.5.4.1.3.2　解析方法 33
2.5.4.2　対象被験者集団の特性 34
2.5.4.2.1　有効性の解析対象集団（E-FAS） 34
2.5.4.2.2　同等性の解析対象集団（A-FAS） 34
2.5.4.3　有効性及び同等性の結果 34
2.5.4.3.1　本剤の有効性 34

2.5.4.3.1.1　自発排便回数 34
2.5.4.3.1.2　Rome IV 診断基準を満たさない被験者の割合 36
2.5.4.3.1.3　排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値） 36
2.5.4.3.1.4　レスキュー薬の使用の有無及び累積追加投与回数 36
2.5.4.3.1.5　初回投与 24 及び 48 時間以内に排便があった被験者の割合、並びに初回自発排便までの時間 37
2.5.4.3.2　本剤と既承認製剤の同等性 37
2.5.4.3.2.1　自発排便回数の変化量 37
2.5.4.3.2.2　自発排便回数 38
2.5.4.3.2.3　排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値） 38
2.5.4.4　有効性及び同等性に関する全般的結論 38
2.5.4.4.1　本剤の有効性 38
2.5.4.4.2　本剤と既承認製剤の同等性 39
2.5.4.4.3　本剤への制酸作用及び尿路蓚酸カルシウム結石の発生予防の効能・効果の付与 41
2.5.5　安全性の概括評価 41
2.5.5.1　安全性の評価方法 41
2.5.5.2　非臨床試験での毒性学的情報 42
2.5.5.3　全般的な曝露状況 42
2.5.5.4　比較的よくみられる有害事象 43
2.5.5.5　死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 44
2.5.5.6　臨床検査値 45
2.5.5.6.1　血清 Mg 濃度 45
2.5.5.6.2　臨床検査値（Mg 以外） 45
2.5.5.7　安全性に関するその他の項目 45
2.5.5.8　特定の患者集団での安全性評価 45
2.5.5.9　その他の安全性に関する情報 45
2.5.5.9.1　薬物相互作用 45
2.5.5.9.2　妊婦及び授乳時の使用 46
2.5.5.9.3　過量投与 46
2.5.5.9.4　薬物乱用 46
2.5.5.9.5　離脱症状及び反跳現象 46
2.5.5.9.6　自動車運転及び機械操作に対する影響または精神機能の障害 46
2.5.5.10　市販後データ 46
2.5.5.11　安全性に関する全般的結論 47
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 47
2.5.6.1　治療の背景 47

2.5.6.1.1　疾患または症状 47
2.5.6.1.2　現行の治療 48
2.5.6.2　ベネフィット 48
2.5.6.3　リスク 49
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 49
2.5.7　参考文献 49

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
A-FAS	－	同等性の最大の解析対象集団
E-FAS	－	有効性の最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
Mg	magnesium	マグネシウム
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
A-PPS	－	同等性の治験実施計画書に適合した対象集団
E-PPS	－	有効性の治験実施計画書に適合した対象集団
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
A-SAS	－	同等性の安全性解析対象集団
E-SAS	－	有効性の安全性解析対象集団
QOL	Quality Of Life	－

本申請資料中の製剤名

本申請資料中の名称	定義
本剤	KCI002 錠 100mg
KCI002 錠 200mg／マグミット錠 200mg	既承認製剤マグミット錠 200mg（承認日：2012 年 8 月 15 日）
マグミット錠 250mg	既承認製剤マグミット錠 250mg（承認日：2021 年 6 月 23 日）
マグミット錠 330mg	既承認製剤マグミット錠 330mg（承認日：2021 年 6 月 23 日）
マグミット錠 500mg	既承認製剤マグミット錠 500mg（承認日：2021 年 6 月 23 日）
KCI002 細粒 83%／マグミット細粒 83%	既承認製剤マグミット細粒 83%（承認日：2013 年 2 月 15 日）

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　開発の経緯

本邦において、酸化マグネシウムは適応外処方として小児便秘症に使用されており、その使用頻度は高く、幼児期以降の小児便秘症患児には第一選択薬とされている。しかしながら、臨床現場では経験的な投与用量で使用されているのが現状であり、小児便秘症に対する適切な臨床試験が実施された小児用の酸化マグネシウム製剤を求める事例も散見されている。

そこで、マグミット製薬株式会社では、小児に服用しやすく、携帯性に優れ、トイレトレーニング期の患児では服用時の懸濁分散性に優れ、就学期の患児では口腔内の崩壊性に優れるなど、小児患児の利便性を第一に考え、服薬アドヒアランスの向上が期待できる錠剤として、酸化マグネシウムを 100 mg 含有する KCI002 錠 100mg（以下、本剤）を開発した。

2.5.1.2　酸化マグネシウムについて

酸化マグネシウムは、初版日本薬局方（1886 年発令）から収載されている歴史の古い薬剤である[1)]。米国、欧州、中国、フランス、イギリス、ポーランドなどの薬局方にも収載されている。

本邦において、酸化マグネシウムは成人に対し、下記の効能または効果にて承認されており、各社より散剤、細粒剤、錠剤が販売されている。

酸化マグネシウムの薬効再評価は、1982 年 1 月に再評価が終了している。

＜効能または効果＞

- 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
- 尿路蓚酸カルシウム結石の発生予防

制酸作用の作用機序について、胃酸との中和反応は次式による。

$MgO+2HCl \rightarrow MgCl_2+H_2O$

制酸作用の発現に際して、二酸化炭素を発生しないため、刺激のない制酸剤として奨用される。酸化マグネシウム 1 g は 0.1 mol/L 塩酸の約 500 mL を中和できる。水に不溶性のため、炭酸水素ナトリウムに比較すると制酸性は遅効性であり、作用時間も長い。

緩下剤の作用機序としては、腸内において重炭酸塩となり、腸内の浸透圧を高めて腸内腔へ水分を引き寄せ、腸内容物を軟化させるとともに、腸内容物が膨張し、腸管に拡張刺激を与え、排便を促し、緩下剤としての作用を発揮する。特に高齢者においては、負担の少ない下剤として多用されており、高齢化社会が進むにつれ、その需要は増加している。

尿路蓚酸カルシウム結石の発生予防の作用機序は、腸管内においてマグネシウム（Mg）が蓚酸と結合し、蓚酸の吸収を抑制することで尿中の蓚酸排泄を低下させ、また、尿中においては Mg がカルシウムと競合し、比較的可溶性の複合体（蓚酸マグネシウム）を形成することにより、不溶性の蓚酸カルシウム形成を阻害すると考えられている。また、Mg は結石形成阻止物質の 1 つであるクエン酸の腎尿細管からの吸収を阻害し、尿中クエン酸濃度を高める作用も報告されている。しかしながら、マグネシウム製剤による臨床的な蓚酸カルシウム結石の形成防止効果については、未だその見解が分かれているため、今後更なる研究が必要と考えられている [1)]。

酸化マグネシウムの剤形は散剤が主流であったが、患者にとっては服用時の口中への拡散による不快感や不味などのためノンコンプライアンスになりがちであり、医療従事者にとっても調剤時や分包時の粉の付着や固着により作業が煩雑になっていた。一方、剤形として錠剤が強く望まれていたが、酸化マグネシウムの錠剤化には打錠障害や錠剤の黒ずみ、崩壊不良など、多くの問題点があった。マグミット製薬株式会社では、これらの問題点を解決し、錠剤中に酸化マグネシウムを高含有し、崩壊時間が極めて早く、服用しやすい錠剤（製品名：マグミット錠）を開発している。また、独自の製剤設計により、細粒剤でありながら口中での酸化マグネシウムの不快感（ザラザラ感）及び不快な味を軽減した製剤であるマグミット細粒 83%を開発している。

2.5.1.3　小児の便秘症の概要

2.5.1.3.1　便秘の定義

慢性便秘症診療ガイドライン [3)]によると、医学的に便秘とは「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」と定義される。また、便秘症とは「便秘による症状が現れ、検査や治療を必要とする場合」であり、その症状として、排便回数減少によるもの（腹痛、腹部膨満感など）、硬便によるもの（排便困難、過度の怒責など）、便排出障害によるもの（軟便でも排便困難、過度の怒責、残便感とそのための頻回便など）がある。小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン [4)]では、便秘とは「便が滞った、または便がでにくい状態」、便秘症とは「便秘による（身体）症状が表れ、診療や治療を必要とする場合」と定義されている。

2.5.1.3.2　便秘の分類

便秘は、症状の期間から急性（一過性）便秘と慢性便秘に、原因から機能性便秘と器質性便秘に分類される。本邦では古くから、慢性便秘は器質性・症候性・薬剤性・機能性（痙攣性・弛緩性・直腸性）という分類が広く用いられてきた。国際的には、排便回数減少を特徴とする大腸通過遅延型と排便困難を主症状とする便排出障害といった病態による分類が一般的である。慢性便秘症診療ガイドライン [3)]では、慢性便秘は表 2.5-1 のように分類される。病態による分類を行うためには大腸通過時間検査や排便造影検査などの専門的検査が必要であり、一般的な便秘診療においては不可能かつ不必要であるため、病態による分類の前に、症状のみによって排便回数減少型と排便困難型に分類されている。専門的検査を施行しない施設においては、病態分類を念頭に置いたうえで、症状分類に従って診断、治療することが推奨されている。

表 2.5-1　慢性便秘の分類

原因分類		症状分類	分類・診断のための検査方法	専門的検査による病態分類	原因となる病態・疾患
器質性	狭窄性		大腸内視鏡検査、注腸 X 線検査など		大腸癌、Crohn 病、虚血性大腸炎など
	非狭窄性	排便回数減少型	腹部 X 線検査、注腸 X 線検査など		巨大結腸など
		排便困難型	排便造影検査など	器質性便排出障害	直腸瘤、直腸重積、巨大直腸、小腸瘤、S 状結腸瘤など
機能性		排便回数減少型	大腸通過時間検査など	大腸通過遅延型	特発性 症候性：代謝・内分泌疾患、神経・筋疾患、膠原病、便秘型過敏性腸症候群など 薬剤性：向精神薬、抗コリン薬、オピオイド系薬など
				大腸通過正常型	経口摂取不足（食物繊維摂取不足を含む） 大腸通過時間検査での偽陰性など
		排便困難型	大腸通過時間検査、排便造影検査など		硬便による排便困難・残便感（便秘型過敏性腸症候群など）
			排便造影検査など	機能性便排出障害	骨盤底筋協調運動障害 腹圧（怒責力）低下 直腸感覚低下 直腸収縮力低下 など

「慢性便秘症診療ガイドライン[3)]」より引用

2.5.1.3.3　小児の便秘の診断

本邦において、研究目的で慢性機能性便秘症を厳密に定義する必要がある場合には、国際的な機能性消化管障害の分類、診断基準である Rome IV 診断基準が適応されている[5)]。小児慢性機能性便秘症の Rome IV 診断基準を表 2.5-2 に示す。本診断基準は、検査による診断が不要であるため、初診時に病歴聴取で聞き取り、診察・所見で評価することができる利点がある。ただし、実際の日常診療においては、Rome IV 診断基準に合致しなくとも、表 2.5-2 に記載する臨床症状や所見があれば便秘症と診断され、治療が行われる。また、問診する際には便秘であるか否かの診断のために、便の回数、硬さ、大きさについて聴取するが、便の硬さの評価は、簡便かつ客観的であるブリストルスケールが用いられる[6)]。

表 2.5-2　小児慢性機能性便秘症の Rome IV 診断基準

乳児／幼児
4 歳以下の小児では、下記のうち少なくとも 2 つを 1 ヵ月に満たす： 1）1 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、あるいは硬い便通の既往 4）巨大な便の既往 5）直腸に大きな便塊の存在 トイレトレーニングを受けた子どもは上記に追加 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ない最短 1 ヵ月間に、週ごとに少なくとも一度は生じる下記の症状が 2 つ以上満たす： 1）発達年齢が少なくとも 4 歳以上の小児では、1 週間に 2 回以下のトイレでの排便 2）少なくとも週に 1 回の便失禁 3）便を我慢する姿勢や過度の自発的便の貯留の既往 4）痛みを伴う、あるいは硬い便通の既往 5）直腸に大きな便塊の存在 6）トイレが詰まるくらい大きな便の既往 7）適切な評価後、症状は他の病状により説明され得ない

2.5.1.3.4　小児便秘の疫学

小児の慢性機能性便秘症の頻度に関する海外の 2 つのシステマティック・レビューによると、0～18 歳の器質的疾患のない小児における便秘（週 3 回未満の排便）の頻度は、0.7～29.6%であり、男女による明らかな相違はない[7),8)]。一方、本邦における小児の慢性機能性便秘症の頻度に関する研究報告は少なく、広島市の小学生 6,917 名の排便回数の調査では、児童の 18.5%（男児 13.2%、女児 24.1%）が週に 2、3 回未満の排便回数であった[9)]。その他、小学生の便秘の頻度については、5.7%（週に 3 回未満の排便回数）及び 9.1%（男児 6.4%、女児 11.9% : 3 日に 1 回以下の排便回数）との報告がある[10),11)]。また、女子高校生の便秘の頻度については、31.9%（3 日に 1 回未満）との報告がある[12)]。便秘の定義、対象者の年齢、性別、データ採取の場所（外来か学校か）などが異なることから、これらの報告の差を客観的に評価することは困難である。

小児期に便秘を発症しやすい時期としては、①乳児における母乳から人工乳への移行または離乳食の開始、②幼児におけるトイレトレーニング、③学童における通学の開始や学校での排泄の回避、の 3 つが知られており[13),14)]、発症のピークは 2～4 歳のトイレトレーニングの時期とされる[13)]。

慢性便秘となると、便秘のため貯留した太く硬い便を排泄すると排便痛や肛門裂傷をきたすため、小児は排便を抑制するようになり、便の停滞時間が更に長くなる。これにより、水分の再吸収が助長され、更に硬い便が貯留し、悪循環が繰り返される。習慣的に便が腸管内から十分に排泄されないため、常に便塊が貯留すると、直腸は拡張し伸展刺激に対する閾値が上昇して便意が

消失する。すると直腸内には更に多量の便塊が長時間停留することとなり、直腸の拡張が増悪する。便秘が長期にわたり、直腸内に巨大な便塊が形成されると、液体状の腸内容物が常時漏れるようになり、下着汚染や便失禁をきたすようになる。

小児の慢性機能性便秘症の合併症としては、尿路系疾患の頻度が高く、約 40%（女児：66%、男児：25%）に再発性尿路感染症をきたし、同様に遺尿も認められる。また、水腎症、膀胱尿管逆流、膀胱尿路奇形を約 20%に認め、機能的膀胱異常の原因となる。

重度の便秘の小児では、排便管理プログラムが予期せぬ救急受診、入院および便秘愁訴（腹痛 39%、便秘 17%、尿閉 2.2%、尿路感染症 14%）関連医療費を減少させることが示唆されている[15)]。

小児の慢性機能性便秘症の長期予後に関して、4 歳以下で便秘と診断された患児の 40%以上は、便塊除去や緩下剤、食物繊維摂取による治療にもかかわらず、学齢期になっても便秘による症状が残る。特に、最初の受診年齢が 2 歳より年長であると有意に予後が悪い[16)]。また、5 歳以上の小児期に来院した便秘患児の 25%程度が成人の便秘へ移行する。予後不良因子としては、発症年齢が高いこと、発症から初診までの期間が長いこと、初診時の排便回数が少ないことが挙げられる[17)]。

以上のことより、小児の慢性機能性便秘症は、患児だけでなく養育者の Quality Of Life（QOL）も低下させるため、早期の治療が必要な疾患である。

2.5.1.4　小児の慢性機能性便秘症の治療

小児の慢性機能性便秘症の治療目標は、「便秘でない状態に到達あるいは復帰し、それを維持すること」とされる。便秘でない状態とは、苦痛を伴わない排便が週に 3 回以上認められ、遺糞などの便秘症に伴う症状が認められず、患児・養育者の QOL が損なわれていない状態を指す。これを達成するため、生活・排便習慣の改善、食事療法、薬物療法、外科治療が行われる。

治療を開始するにあたり、まず、腹部触診、直腸指診及び腹部 X 線検査により便塞栓の有無を確認し、便塞栓除去（便塊除去）の必要性を判定する。便塞栓は便の排泄をせき止めていることから、便塞栓がある場合には、当然ながら治療効果が得られにくい。便塊除去は、経口薬（各種下剤）投与、経直腸治療（坐薬や浣腸）、あるいは両者の組み合わせで行われるが、これらの方法で便塊が除去できない場合には、全身麻酔下での外科的な摘便が必要となる。便塊除去が奏効すると、便塞栓は消失し、その後は経口治療薬で良好な排便が維持される。

2.5.1.4.1　本邦において小児便秘症の適応を取得している薬剤

小児の慢性便秘症の維持治療（薬物治療）に用いられる薬剤として、浸透圧性下剤、刺激性下剤、消化管運動賦活薬、漢方製剤がある。本邦において小児便秘症の適応を取得している医療用医薬品の経口投与製剤一覧を表 2.5-3 に示す。

浸透圧性下剤にはマルツエキス、ラクツロース、マクロゴール 4000・塩化ナトリウム・炭酸水素ナトリウム・塩化カリウム（以下、マクロゴール 4000）があり、適度な便性状の継続を目的とした維持治療に使用されている。[redacted]

[redacted]

刺激性下剤にはピコスルファートナトリウム水和物、ヒマシ油、センナエキスが該当し、過度な便秘症や便塞栓の除去を目的に使用されている。[redacted]

小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン[4)]では、維持治療は浸透圧性下剤から治療を開始することを原則としており、浸透圧性下剤による治療が無効な例に対して刺激性下剤が有効な場合があるが、どのような患者に使用すべきか明確になっていない。また、海外のガイドラインでは、刺激性下剤の使用はあくまで便塞栓の再燃を避けるための救済的な治療で、短期間投与が原則であり、乳児には推奨されていないことから、浸透圧性下剤が第一選択医薬品として考えられている。

表 2.5-3　本邦において小児便秘症の適応を取得している経口投与製剤の医療用医薬品一覧

分類	一般名	製品名	効能または効果	用法・用量（小児）	剤形
浸透圧性下剤	マルツエキス	マルツエキス分包	乳幼児の便秘 乳幼児の発育不良時の栄養補給	1 歳以上 3 歳未満：1 回　9～15 g 6 ヵ月以上 1 歳未満：1 回　6～9 g 6 ヵ月未満：1 回　3～6 g いずれも 1 日 2～3 回経口投与する。	液剤
	ラクツロース	モニラック原末	○高アンモニア血症に伴う下記症候の改善 精神神経障害、手指振戦、脳波異常 ○産婦人科術後の排ガス・排便の促進 ○小児における便秘の改善	小児便秘症の場合、通常 1 日 0.33～1.30 g/kg を 3 回に分けて経口投与する。 投与量は便性状により適宜増減する。	散剤 シロップ剤
	マクロゴール 4000・塩化ナトリウム・炭酸水素ナトリウム・塩化カリウム	モビコール配合内用剤 LD／モビコール配合内用剤 HD	慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）	水で溶解して経口投与する。 通常、2 歳以上 7 歳未満の幼児には初回用量としてモビコール配合内用剤 LD（以下、LD）1 包を 1 日 1 回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1 日 1～3 回経口投与、最大投与量は 1 日量として LD4 包またはモビコール配合内用剤 HD（以下、HD）2 包まで（1 回量として LD2 包または HD1 包まで）とする。ただし、増量は 2 日以上の間隔をあけて行い、増量幅は 1 日量として LD1 包までとする。 通常、7 歳以上 12 歳未満の小児には初回用量として LD2 包または HD1 包を 1 日 1 回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1 日 1～3 回経口投与、最大投与量は 1 日量として LD4 包または HD2 包まで（1 回量として LD2 包または HD1 包まで）とする。ただし、増量は 2 日以上の間隔をあけて行い、増量幅は 1 日量として LD1 包までとする。 通常、成人及び 12 歳以上の小児には初回用量として LD2 包または HD1 包を 1 日 1 回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1 日 1～3 回経口投与、最大投与量は 1 日量として LD6 包または HD3 包まで（1 回量として LD4 包または HD2 包まで）とする。ただし、増量は 2 日以上の間隔をあけて行い、増量幅は 1 日量として LD2 包または HD1 包までとする。	散剤
刺激性下剤	ピコスルファートナトリウム水和物	ラキソベロン内用液 0.75%	1. 各種便秘症 2. 術後排便補助 3. 造影剤（硫酸バリウム）投与後の排便促進 4. 手術前における腸管内容物の排除 5. 大腸検査（X 線・内視鏡）前処置における腸管内容物の排除	各種便秘症の場合、小児に対しては 1 日 1 回、次の基準で経口投与する。 6 ヵ月以下：2 滴（0.13 mL） 7～12 ヵ月：3 滴（0.20 mL） 1～3 歳：6 滴（0.40 mL） 4～6 歳：7 滴（0.46 mL） 7～15 歳：10 滴（0.67 mL）	顆粒剤 錠剤 液剤 ドライシロップ剤
	ヒマシ油	ヒマシ油「コザカイ・M」	便秘症 食中毒における腸管内容物の排除 消化管検査または手術前後における腸管内容物の排除	ヒマシ油として、通常、小児は 5～15 mL、乳幼児は 1～5 mL を、それぞれそのままたは水、牛乳などに浮かべて頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	液剤
	センナエキス	アジャスト A コーワ錠 40 mg	便秘症	センナエキスとして、通常小児（6～12 歳）は、1 回 40 mg（1 錠）を就寝前経口投与する。	糖衣錠

2.5.1.4.2　小児の便秘症における酸化マグネシウムの位置づけ

本邦において、酸化マグネシウムは既に成人を対象に承認されている有効成分であり、浸透圧性下剤に分類される。本邦において小児の便秘症に対する適応はないが、小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン[4)]では、酸化マグネシウムは乳児期・幼児期・学童期以降のすべての年齢層において、使用頻度の高い治療薬として位置づけられている。これは、適切な量を投与すれば、その効果及び安全性は明らかであると考える医師が多いためである。しかしながら、小児用量は示されていないため、臨床現場では、経験的に酸化マグネシウムとして 50 mg/kg/day を基準として投与しているのが現状である[18),19),20),21),22),23),24)]。そのため、排便管理が長期に及ぶ小児患児に対して、臨床データを伴う薬物用量の設定が必要であるとの見解もある。

小児に対する酸化マグネシウムの安全性について、安全性を検証した臨床試験は実施されていないが、酸化マグネシウム内服中の慢性機能性便秘症患児 120 名の血清 Mg 濃度を測定した研究[24)]において、腎機能正常な小児に対する通常量の酸化マグネシウム投与下では血清 Mg 濃度の上昇は軽度であり（便秘群：2.4 mg/dL、対照群：2.2 mg/dL）、臨床的に問題となるレベルではないことが示されている。ただし、小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン[4)]では、「腎機能低下のある児では十分な注意が必要である。また、年少者ではより血清 Mg 濃度が上昇する傾向があるため、特に乳児に対して酸化マグネシウムを長期投与する際には注意が必要である」とされている。

便秘症小児へ経口投与される浸透圧性下剤（酸化マグネシウム、マルツエキス、ラクツロース、マクロゴール 4000）の相違点を表 2.5-4 に示す。

酸化マグネシウムは、離乳期以降で十分な胃酸分泌が見込まれる 1 歳以上のすべての便秘症小児に使用できる。また、[redacted]と比べて用量幅が小さいため、年齢や症状に応じた調節や適宜増減がしやすく、便秘症の治療に適した薬剤である。更に、[redacted]のように禁忌がないため、有害事象が懸念される患児に対しても、慎重に投与することで使用が可能である。

しかしながら、実際の臨床現場では、経験的に得られている投与量（酸化マグネシウムとして 50 mg/kg/day）より少ない投与量から治療を開始する例や、便塊の有無を確認せずに漫然と処方する例もあり、酸化マグネシウム投与による治療効果を患児が十分に享受するために、適切な用法・用量を設定することが望まれている。

表 2.5-4 本邦において便秘症小児へ経口投与される浸透圧性下剤の相違点

	酸化マグネシウム	マルツエキス	ラクツロース	マクロゴール 4000
適応年齢	（予定）1 歳以上	0～3 歳未満	小児全般	2 歳以上
効能または効果	（予定）便秘症	乳幼児の便秘	小児における便秘の改善	慢性便秘症 （器質的疾患による便秘を除く）
用法・用量	（予定） 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。	1 歳以上 3 歳未満 : 1 回 9～15 g 6 ヵ月以上 1 歳未満 : 1 回 6～9 g 6 ヵ月未満 : 1 回 3～6 g いずれも 1 日 2～3 回経口投与する。	小児便秘症の場合、通常 1 日 0.33～1.30 g/kg を 3 回に分けて経口投与する。投与量は便性状により適宜増減する。	水で溶解して経口投与する。 2 歳以上 7 歳未満の幼児： LD1 回 1 包を 1 日 1～3 回（最大投与量は 1 日量として LD4 包または HD2 包まで） 7 歳以上 12 歳未満の小児： LD1 回 2 包または HD1 回 1 包を 1 日 1～3 回（最大投与量は 1 日量として LD4 包または HD2 包まで） 12 歳以上の小児： LD1 回 2 包または HD1 回 1 包を 1 日 1～3 回（最大投与量は 1 日量として LD6 包または HD3 包まで）
禁忌			ガラクトース血症の患者	過敏症の既往歴のある患者 腸閉塞、腸管穿孔、重症の炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病、中毒性巨大結腸症など）が確認されている患者またはその疑いがある患者（病態を悪化させるおそれがある。）
慎重投与	腎障害のある患者 心機能障害のある患者 下痢のある患者 高マグネシウム血症のある患者 高齢者			
使用上の注意	必要最小限の使用にとどめること。 長期投与または高齢者へ投与する場合には定期的に血清 Mg 濃度を測定するなど特に注意すること。 嘔吐、徐脈、筋力低下、傾眠などの症状があらわれた場合には、服用を中止し、直ちに受診するよう患者に指導すること。 便秘症小児の治療開始時には便塊除去の必要性を判定し、適切な投与用量とすること。高用量を投与する場合、長期の投与は避け、投与後必ず再度診察を行い、多量の便塊の排出とともに腹部膨満や下腹部の腫瘤が消失していることの治療効果の判定を行うこと。			投与中は腹痛や下痢があらわれるおそれがあるので、症状に応じて減量、休薬または中止を考慮し、漫然と継続投与しないよう、定期的に投与継続の必要性を検討すること。

表 2.5-4　本邦において便秘症小児へ経口投与される浸透圧性下剤の相違点（続き）

		酸化マグネシウム	マルツエキス	ラクツロース	マクロゴール 4000
副作用	重大な副作用	高マグネシウム血症			ショック、アナフィラキシー
	その他の副作用	下痢など、血清 Mg 値の上昇		下痢、悪心、嘔吐、腹痛、腹鳴、鼓腸、食欲不振など	発疹、下痢、腹痛、腹部膨満、悪心、腹部不快感、下腹部痛、裂肛、胃腸音異常など
本邦における小児の便秘症への臨床使用実績		あり（承認用量なし）	あり	あり	あり（乏しい）
本邦における成人の便秘症への適応		あり（成人用医薬品あり）	なし	あり	あり

2.5.1.4.3　小児が薬物療法において服薬する剤形

通常、本邦において小児が服用する一般的な剤形は散剤・顆粒剤・ドライシロップ剤（以下、粉という）である。粉の利点は投与量を患者個々に合わせて微量の用量調節ができることであるが、欧州医薬品庁の REFLECTION PAPER[25]によると、1 ヵ月～2 歳までの小児において、散剤、顆粒剤などのスコアは 2（服用に問題がある）であった。これに対し、錠剤のスコアは 1（服用できない）にもかかわらず、口腔内分散剤（口腔内崩壊錠を含む）のスコアは 3（服用可能）であり、2 歳以上の年齢層においても散剤、顆粒剤などと同等以上のスコアであった。したがって、口腔内分散剤（口腔内崩壊錠を含む）は小児用製剤として医薬品服用の受容性の高い剤形であると考えられる。

そこで、1 歳以上 15 歳未満の小児が服用する際の適切な剤形について検討し、本剤は、計量しやすく服用しやすい、小児にとって医薬品服用の受容性の高い錠剤（速崩錠）とした。

2.5.1.5　臨床開発計画

2.5.1.5.1　申請する効能・効果及び用法・用量

本申請では、本剤の新用量医薬品申請を行う。また、既承認製剤（マグミット錠 200mg、同錠 250mg、同錠 330mg、同錠 500mg、マグミット細粒 83%）について、下記の下線部の便秘症に対する小児用量の追加のための承認事項一部変更申請を行う。

【効能・効果】（案）

- 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

【用法・用量】（案）

- 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 を食前または食後の 3 回に分割経口投与するか、または就寝前に 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 20～80 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。

【その他の関連注意】（案）

便秘症小児の治療開始時には便塊除去の必要性を判定し、適切な投与用量とすること。高用量を投与する場合、長期の投与は避け、投与後必ず再度診察を行い、多量の便塊の排出とともに腹部膨満や下腹部の腫瘤が消失していることの治療効果の判定を行うこと。

2.5.1.5.2　臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージは、便秘症小児患者を対象とした KCI002 P3-2 試験の 1 試験とした。本申請に用いる臨床試験の概要を表 2.5-5 に示す。

KCI002 P3-2 試験は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則、本邦の規制要件及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」を遵守して実施した。

表 2.5-5　本申請に用いる臨床試験の概要

試験番号 実施地域	試験の相 試験デザイン	対象患者	用法用量 投与期間	評価項目	被験者数 解析対象例数
KCI002 P3-2 評価資料 [5.3.5.1.1] 日本	第 III 相 多施設共同、プラセボ対照二重盲検比較、非盲検継続投与、同等性確認	便秘症小児（1 歳以上 15 歳未満）	［I 期（二重盲検期）］ 治験薬： KCI002 錠 100mg または KCI002 プラセボ錠 用法用量： 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与 投与期間：2 週間 ［II 期（非盲検期）］ 治験薬： KCI002 錠 100mg 用法用量： 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与 投与期間：10 週間 ［III 期（継続投与期）］ 治験薬： KCI002 錠 200mg または KCI002 細粒 83% 用法用量： 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与 投与期間：2 週間	［I 期（二重盲検期）］ 有効性及び安全性 ［II 期（非盲検期）］ 有効性及び安全性 ［III 期（継続投与期）］ 有効性の同等性	［I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）］ 本登録適格例（割付例）数：56 例（本剤投与群：28 例、プラセボ投与群：28 例） 有効性の解析対象例数［有効性の最大の解析対象集団（E-FAS）］：56 例（本剤投与群：28 例、プラセボ投与群：28 例） 安全性の解析対象例数［有効性の安全性解析対象集団（E-SAS）］：56 例（本剤投与群：28 例、プラセボ投与群：28 例） ［III 期（継続投与期）］ III 期（継続投与期）移行登録適格例数：30 例（KCI002 錠 200mg：8 例、KCI002 細粒 83%：22 例） 同等性の解析対象例数［同等性の最大の解析対象集団（A-FAS）］：30 例（KCI002 錠 200mg：8 例、KCI002 細粒 83%：22 例） 安全性の解析対象例数［同等性の安全性解析対象集団（A-SAS）］：30 例（KCI002 錠 200mg：8 例、KCI002 細粒 83%：22 例）

2.5.1.5.3　治験相談

マグミット製薬株式会社は小児便秘症患者に対する本剤の有効性及び安全性、本剤と既承認製剤であるマグミット錠 200mg 及びマグミット細粒 83%との有効性の同等性を検証することを目的に「KCI002 の小児を対象とした第 3 相臨床試験」（以下、KCI002 P3-1 試験）を実施した。しかしながら、主要評価項目である「I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）の自発排便回数」において、本剤投与群とプラセボ投与群との間に統計学的に有意差が認められなかった。そのため、KCI002 P3-1 試験において有効性を示すことができなかった要因を精査した上で、再試験（KCI002 P3-2 試験）を計画した。

KCI002 P3-1 試験の実施に際し、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）[redacted]を確認した。

更に、[redacted]を確認した。

2.5.1.5.3.1 [redacted]相談（[redacted]

KCI002 P3-1 試験の実施にあたり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構と[redacted]について確認した。[redacted]

対象患者の妥当性について

【申請者の見解】

小児便秘の好発年齢は、小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン [4]に記載があるように、離乳期の 1～2 歳、トイレトレーニングを施す 2～4 歳及び学童期が知られており、発症のピークは 2～4 歳とされ、早期に治療介入すべき年齢層であると考えられている。小児の発育生理の観点より、胃酸の分泌が十分に行われ、かつ腎臓機能が十分に発達した年齢として 1 歳が目安となると考え、KCI002 P3-1 試験の対象年齢を 1 歳以上 15 歳未満とする。

[redacted]。

用量については、開始時用量を 40 mg/kg/day とする。この根拠を以下に記す。

体重 50 kg の成人に対し 2 g を 1 日に服用する場合、2 g/50 kg/day=40 mg/kg/day に相当する。また、投与量を成人から外挿するとき、小児量の推定に用いられる Augsberger 式及び Von Harnack の表によると、1 歳では 48.0 及び 50.0 mg/kg、3 歳では 45.7 及び 47.6 mg/kg、7 歳半では 41.7 mg/kg となる。更に、小児便秘を専門にする医師らは、酸化マグネシウムを処方する際に体重あたりで投与量を設定しており、20～50 mg/kg/day で用いることが多い。1～14 歳の機能性便秘症小児患者を対象に、酸化マグネシウムを中央値 33 mg/kg/day（25～45 mg/kg/day）の投与用量で少なくとも 1 ヵ月以上服用した際の血清 Mg 濃度を調査した文献 [24]によれば、血清 Mg 濃度の平均は 2.4 mg/dL であり、許容限界として報告されている 4.3±1.1 mg/dL を超えるもしくは高マグネシウム血症を発症した患者は認めていないことが報告されている。更に、本邦における小児の酸化マグネシウム製剤の使用実態を示す文献 [18),19),20),21),22),23),24)]から、酸化マグネシウムの投与量は 50 mg/kg/day を基

本として適宜増減する方法が経験的に得られている。したがって、KCI002 P3-1 試験では安全性を考慮し、開始時用量として 40 mg/kg/day を設定し、適宜増減によって症状に対して投与量を調節する方法が適切であると考える。

【機構の見解】

KCI002 P3-1 試験の対象患者について、1 歳以上 15 歳未満の Rome IV 診断基準により便秘と診断された患者とすることに異論はない。

主要評価項目及び副次評価項目の妥当性について

【申請者の見解】

主要評価項目及び副次評価項目は以下のとおりとする。

＜主要評価項目＞

- I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）の自発排便回数

＜副次評価項目＞

- I 期（二重盲検期）最終週（1 週間）で Rome IV 診断基準を満たさない被験者の割合
- スクリーニング期（2 週間）、I 期（二重盲検期）最終週（1 週間）及び II 期（非盲検期）最終週（1 週間）の 1 週間あたりの自発排便回数
- スクリーニング期（2 週間）、I 期（二重盲検期）最終週（1 週間）及び II 期（非盲検期）最終週（1 週間）の排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）
- 治験期間中のレスキュー薬の使用の有無及び累積追加投与回数
- I 期（二重盲検期）初回投与 24 及び 48 時間以内に排便があった被験者の割合、並びに初回自発排便までの時間

主要評価項目について[redacted]自発排便回数を主要評価項目とする。また、副次評価項目は、KCI002 P3-1 試験の選択基準において Rome IV 診断基準を満たす患者を対象としていること及び酸化マグネシウムの薬理メカニズムが便を軟化させる作用であることを前提として設定したものである。

【機構の見解】

KCI002 P3-1 試験の主要評価項目について、「第 I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）の自発排便回数」と設定することに異論はない。

提示された KCI002 P3-1 試験の副次評価項目について、異論はない。[redacted]を設定しないことは差し支えないと考える。

評価期間の妥当性について

【申請者の見解】

有効性及び安全性評価期間である I 期（二重盲検期）は、[redacted]、I 期（二重盲検期）は 4 週間とする。

長期投与した際の有効性及び安全性評価期間である第 II 期（非盲検期）は[redacted]、II 期（非盲検期）は 8 週間とする。

安全性評価について、懸念される有害事象として高マグネシウム血症が挙げられるが、[redacted]

【機構の見解】

KCI002 P3-1 試験の評価期間について、I 期（二重盲検期）4 週間及び II 期（非盲検期）8 週間で構成することに異論はない。

[redacted]の妥当性について

【申請者の見解】

KCI002 P3-1 試験は [redacted]

[redacted]

【機構の見解】

[redacted]

2.5.1.5.3.2　[redacted]相談

KCI002 P3-1 試験開始前の[redacted]

という機構からの助言を踏まえ、[redacted]月[redacted]日に機構と[redacted]の妥当性について確認した。

[redacted]

【申請者の見解】

[redacted]

【機構の見解】

[redacted]

投与期間について

【申請者の見解】

評価期間について、[redacted]投与期間を 2 週間とすることは妥当であると考える。

【機構の見解】

投与期間を 2 週間とすることに異論はない。

評価項目について

【申請者の見解】

切替えパートの主要評価項目及び副次評価項目は以下のとおりとする。

＜主要評価項目＞

- 主要評価パートの最終週（1 週間）における自発排便回数から切替えパートの最終週（1 週間）における自発排便回数の変化量

＜副次評価項目＞

- 主要評価パートの最終週（1 週間）及び切替えパートの最終週（1 週間）の 1 週間あたりの自発排便回数
- 主要評価パートの最終週（1 週間）及び切替えパートの最終週（1 週間）の排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）

【機構の見解】

切替えパートの主要評価項目を「主要評価パート最終週の自発排便回数からの切替えパート最終週の自発排便回数の変化量」とすること及び副次評価項目について、異論はない。

上記の機構からの意見を踏まえ[redacted]も行うこととした。

2.5.1.5.3.3　[redacted]相談（[redacted]）

再試験である KCI002 P3-2 試験の実施にあたり、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構[redacted]相談（[redacted]）を行った。本治験相談において、[redacted]について確認した。

- [redacted]の妥当性

- [redacted]の妥当性

[redacted]の妥当性について

【申請者の見解】

[redacted]

[redacted]

【機構の見解】

[redacted]

-

の妥当性について

【申請者の見解】

【機構の見解】

の妥当性について

[redacted]

【機構の見解】

[redacted]

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）における被験者数の妥当性について

【申請者の見解】

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）における目標被験者数は、統計学的解析より両群で 46 例となり、割付後の脱落を考慮し、無作為割付例数として 50 例と設定する。統計学的解析の詳細について以下に記す。

KCI002 P3-2 試験の I 期（二重盲検期）では、I 期（二重盲検期）最終週（1 週間）[I 期（二重盲検期）投与開始後 2 週目]の自発排便回数を指標として、本剤のプラセボに対する有効性を検討する。KCI002 P3-1 試験の結果より、自発排便回数は、[redacted]。1 週間あたりの自発排便回数の平均値を本剤投与群で 5.5 回、プラセボ投与群で 3.0 回、形状パラメータを両群共通の 1/7 と仮定した場合、両側有意水準 5%で 90%の検出力を確保するために必要な 1 群あたりの被験者数は 23 例となる。割付後の脱落例の割合を 5%［KCI002 P3-1 試験の I 期（二重盲検期）］と想定すると、1 群あたりの目標被験者数は 25 例となる。なお、両群あわせた被験者数が 36 例の場合であっても、80%の検出力を確保できる。

排便評価を適切に実施するための年齢層別のカテゴリーを表 2.5-6 に示す。

表 2.5-6　年齢層別カテゴリー

カテゴリー1（C1）	カテゴリー2（C2）	カテゴリー3（C3）	カテゴリー4（C4）
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

[redacted]

KCI002 P3-2 試験における各カテゴリーの目標被験者数を表 2.5-7 に示す。

表 2.5-7　各カテゴリーの目標被験者数（KCI002 P3-2 試験）

カテゴリー1（C1）	カテゴリー2（C2）	カテゴリー3（C3）	カテゴリー4（C4）
7 例	20 例	13 例	10 例

各カテゴリーの組入れ目標被験者数の設定理由を以下に記す。

平成 29 年 厚生労働統計患者調査上巻第 10-2 表及び第 62 表より 1～4 歳、5～9 歳、10～14 歳の便秘での推計外来患者数がそれぞれ 2.3、1.0、0.3（千人）、総患者数がそれぞれ 18、9、2（千人）であること、国立病院の施設内 2016 年度酸化マグネシウム処方患者数が 1～6 歳未満の患者数に対して 1～2 歳、2～3 歳、3～4 歳、4～5 歳、5～6 歳でそれぞれおよそ 15%、20%、25%、20%、20%であったことから、C1 が 6 例、C2 が 18 例、C3 が 15 例、C4 が 11 例に相当する。これらは実際の患者数背景を基とした組入れ可能な被験者数と考える。しかし、小児便秘症の好発年齢が 2 歳から 4 歳であることから、KCI002 P3-2 試験では 4 歳以下を対象に有効性及び安全性を検証すべきであり、C1 を 7 例、C2 を 20 例、C3 を 13 例、C4 を 10 例として目標被験者数を設定することは妥当と判断した。

【機構の見解】

KCI002 P3-2 試験の I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の被験者数について、「50 例（本剤投与群 25 例、プラセボ投与群 25 例）」と設定し、年齢カテゴリーごとの目標被験者数を設定することに異論はない。

III 期（継続投与期）における本剤とマグミット錠 200mg 及びマグミット細粒 83%間の生物学的同等性評価方法の妥当性について

【申請者の見解】

KCI002 P3-2 試験の III 期（継続投与期）における対象患者、用法・用量、評価項目及び評価期間は、いずれも KCI002 P3-1 試験と同様とする。

また、III 期（継続投与期）における目標被験者数は、統計学的解析より両群で 23 例となり、開始前脱落を考慮し、25 例と設定する。統計学的解析の詳細について以下に記す。

KCI002 P3-2 試験の III 期（継続投与期）では、III 期（継続投与期）最終週（1 週間）における II 期（非盲検期）最終週（1 週間）からの自発排便回数の変化量を指標として、KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%の本剤に対する有効性の同等性を検討する。[redacted]、同等性マージン±2 回として、両側有意水準 5%で 90%の検出力を確保するために必要な被験者数は 23 例となる。III 期（継続投与期）における脱落例の割合を 5%と想定すると、目標被験者数は 25 例となる。なお、被験者数が 19 例の場合であっても、80%の検出力を確保できる。

[redacted]

[redacted]、同等性マージンを±2回に設定することは妥当であると考える。

【機構の見解】

KCI002 P3-2 試験の III 期（継続投与期）の対象患者、用法・用量、主要評価項目及び副次評価項目に異論はない。

KCI002 P3-2 試験の III 期（継続投与期）における本剤とマグミット錠 200mg 及びマグミット細粒 83%の同等性の統計解析方法について、同等性マージンを±2 回と設定することを含め、異論はない。

KCI002 P3-2 試験の III 期（継続投与期）の被験者数を 25 例と設定することに異論はない。[redacted]

「2.5.1.5.3 治験相談」内の機構の見解を踏まえ、KCI002 P3-1 試験の計画を一部変更して KCI002 P3-2 試験として実施することとした。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

[redacted]

KCI002 P3-2 同等性評価

本剤投与時に認められた自発排便回数からマグミット錠 200mg もしくはマグミット細粒 83%投与時に認められた自発排便回数の変化量において、平均値は−0.5 回（95%信頼区間：−1.2～0.3 回）であり、自発排便回数の変化量の平均値の両側 95%信頼区間が、事前に設定した−2.0 回以上 2.0 回以下の範囲内であることから、本剤と KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%の同等性が検証された。

生物学的同等性試験（溶出試験）

本剤を標準製剤とした溶出試験において、平均溶出率の溶出挙動は同等と判定できなかった。[redacted]

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理試験は実施していない。

2.5.4　有効性及び同等性の概括評価

2.5.4.1　有効性及び同等性の評価に用いた臨床試験の概要

本剤の有効性は、便秘症小児を対象とした KCI002 P3-2 試験において評価した。KCI002 P3-2 試験の概要を表 2.5-5 に示す。

2.5.4.1.1　治験デザイン

KCI002 P3-2 試験は、便秘症小児を対象とした、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験、非盲検継続投与試験及び同等性確認試験である。

対象患者は、同意取得時点で 1 歳以上 15 歳未満の体重 7.5 kg 以上の男児及び女児で、Rome IV 診断基準を満たし、登録前に測定した血清 Mg 値（施設測定値）が成人の基準範囲内で、食事療法・生活習慣の改善により症状の改善が認められない患者とした。

同意取得後、2 週間以上のスクリーニング期間を設け、適格性基準を満たした被験者を対象に、本剤投与群またはプラセボ投与群に 1:1 の比で無作為に割り付けた。投与開始時の被験者の体重に対して開始時用量（酸化マグネシウムとして 40 mg/kg/day を基準とした開始時投与錠数）を設定し、I 期（二重盲検期）では、本剤または KCI002 プラセボ錠を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に 2 週間経口投与した。I 期（二重盲検期）の投与終了後、II 期（非盲検期）ではすべての被験者に、本剤を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に 10 週間経口投与した。I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）ともに開始時用量より投与を開始し、適切な排便状態（固形便の自発排便回数が 3 回／週以上、かつコロコロ便または硬便が持続していない、かつ泥状便または水様便を排泄していない状態）に到達するまで用量を調節することとした。III 期（継続投与期）では、II 期（非盲検期）を完了し III 期（継続投与期）移行の適格性基準を満たした被験者を対象に、治験薬を本剤から既承認製剤 KCI002 錠 200mg または KCI002 細粒 83%に切り替え、1 日 2 回朝食後及び夕食後に 2 週間経口投与した。III 期（継続投与期）開始後の用量及び剤形変更は不可とした。

I 期（二重盲検期）ではプラセボを対照に本剤の有効性及び安全性を評価し、II 期（非盲検期）では本剤を長期投与した際の有効性及び安全性を評価した。III 期（継続投与期）では、本剤と既承認製剤 KCI002 錠 200mg または KCI002 細粒 83%の有効性の同等性を評価した。

2.5.4.1.2　評価項目

(1)　有効性の主要評価項目

I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）の自発排便回数

(2) 有効性の副次評価項目

- I 期（二重盲検期）最終週（1 週間）で Rome IV 診断基準を満たさない被験者の割合
- スクリーニング期最終週（1 週間）、I 期（二重盲検期）最終週（1 週間）及び II 期（非盲検期）最終週（1 週間）の 1 週間あたりの自発排便回数
- スクリーニング期最終週（1 週間）、I 期（二重盲検期）最終週（1 週間）及び II 期（非盲検期）最終週（1 週間）の排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）
- 治験期間中のレスキュー薬の使用の有無及び累積追加投与回数
- I 期（二重盲検期）初回投与 24 及び 48 時間以内に排便があった被験者の割合、並びに初回自発排便までの時間

(3) 同等性の主要評価項目

II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）における自発排便回数から III 期（継続投与期）の最終週（1 週間）における自発排便回数の変化量

(4) 同等性の副次評価項目

- II 期（非盲検期）最終週（1 週間）及び III 期（継続投与期）最終週（1 週間）の 1 週間あたりの自発排便回数
- II 期（非盲検期）最終週（1 週間）及び III 期（継続投与期）最終週（1 週間）の排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）
- III 期（継続投与期）において選択した製剤ごとの部分集団に対する、II 期（非盲検期）最終週（1 週間）における自発排便回数から III 期（継続投与期）最終週（1 週間）における自発排便回数の変化量

2.5.4.1.3 統計解析

2.5.4.1.3.1 解析対象集団

- 有効性の最大の解析対象集団（E-FAS）
  KCI002 P3-2 試験に登録された被験者集団から、以下に該当する被験者を除いた集団と定義した。
  - I 期（二重盲検期）に治験薬が一度も投与されていない。
  - I 期（二重盲検期）に治験薬投与後の主要評価項目データが得られていない。
  - 適格性の基準に違反することが事後に判明した。
  - データの研究利用拒否を含む同意撤回があった。

- 有効性の治験実施計画書に適合した対象集団（E-PPS）
  E-FAS のうち、計画どおりに試験治療を実施できた集団と定義した。
  - 服薬率 80%以上かつ投与方法・用量を遵守した被験者

- 併用禁止薬を使用しなかった被験者

- 同等性の最大の解析対象集団（A-FAS）
  III 期（継続投与期）へ移行し、登録された被験者集団から、以下に該当する被験者を除いた集団と定義した。
  - III 期（継続投与期）に治験薬が一度も投与されていない。
  - III 期（継続投与期）に治験薬投与後の主要評価項目データが得られていない。
  - 適格性の基準に違反することが事後に判明した。
  - データの研究利用拒否を含む同意撤回があった。

- 同等性の治験実施計画書に適合した対象集団（A-PPS）
  A-FAS のうち、計画どおりに試験治療を実施できた集団と定義した。
  - 服薬率 80%以上かつ投与方法・用量を遵守した被験者
  - 併用禁止薬を使用しなかった被験者

2.5.4.1.3.2　解析方法

有効性の主要評価項目の解析には、負の二項回帰モデルを用い、結果変数を各被験者の I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）の総自発排便回数、固定効果を投与群、スクリーニング期最終週（1 週間）の自発排便回数、年齢カテゴリーとし、オフセット項に各被験者の総観察時間（人週）を対数変換した値を用いた。この解析において、群に関する Type III 検定を実施し、投与群別に 1 週間の自発排便回数、プラセボ投与群に対する本剤投与群の 1 週間の自発排便回数の比とその両側 95%信頼区間を算出した。検定の結果有意差があり、1 週間の自発排便回数の比が 1 より大きい場合、「本剤投与群の 1 週間の自発排便回数は、プラセボ投与群よりも大きい」と結論することとし、この解析を主たる解析とした。なお、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 回として扱い、観察時間から除外した。投与群別の 1 週間の自発排便回数、プラセボ投与群に対する本剤投与群の 1 週間の自発排便回数の比とその両側 95%信頼区間について、群の最小二乗平均、群の最小二乗平均の差とその両側 95%信頼区間を指数変換することにより算出した。モデルが収束しない、あるいは収束が疑わしい場合は、ポアソン回帰モデルを用いて同様の解析を行うこととした。その際、Deviance と自由度の比で調整した標準誤差と信頼区間を用いて検定、推定を行うこととした。

同等性の主要評価項目の解析では、II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）及び III 期（継続投与期）の最終週（1 週間）における自発排便回数から、自発排便回数の変化量を求め、要約統計量と平均値の両側 95%信頼区間を算出した。なお、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 回として扱い、観察時間から除外した。このとき、自発排便回数の変化量の平均値の両側 95%信頼区間が、−2.0 回以上 2.0 回以下の範囲に収まる場合、本剤と KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%の同等性が検証されたものと判断することとした。

2.5.4.2　対象被験者集団の特性

2.5.4.2.1　有効性の解析対象集団（E-FAS）

E-FAS には 56 例（本剤投与群：28 例、プラセボ投与群：28 例）が採用された。

E-FAS では、年齢の平均値（±標準偏差）は本剤投与群で 4.2 歳（±2.5 歳）、プラセボ投与群で 4.4 歳（±2.7 歳）であった。年齢層別では、1 歳以上 2 歳未満が本剤投与群で 10.7%（3/28 例）、プラセボ投与群で 10.7%（3/28 例）（以下同順）、2 歳以上 4 歳未満がそれぞれ 39.3%（11/28 例）、39.3%（11/28 例）、4 歳以上 6 歳未満がそれぞれ 25.0%（7/28 例）、28.6%（8/28 例）、6 歳以上 15 歳未満がそれぞれ 25.0%（7/28 例）、21.4%（6/28 例）であった。性別は男性が本剤投与群で 28.6%（8/28 例）、プラセボ投与群で 32.1%（9/28 例）であった。体重の平均値（±標準偏差）は本剤投与群で 17.26 kg（±5.95 kg）、プラセボ投与群で 18.24 kg（±7.75 kg）であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、いずれの項目でも投与群間でおおむね均衡がとれていた（有意水準：両側 15%）。

2.5.4.2.2　同等性の解析対象集団（A-FAS）

A-FAS には 30 例（KCI002 錠 200mg：8 例、KCI002 細粒 83%：22 例）が採用された。

A-FAS 全体では、年齢の平均値（±標準偏差）は 4.9 歳（±2.7 歳）であった。年齢層別では、1 歳以上 2 歳未満が 13.3%（4/30 例）、2 歳以上 4 歳未満が 23.3%（7/30 例）、4 歳以上 6 歳未満が 30.0%（9/30 例）、6 歳以上 15 歳未満が 33.3%（10/30 例）であった。性別は男性が 33.3%（10/30 例）であった。体重の平均値（±標準偏差）は 19.40 kg（±7.71 kg）であった。

製剤別では、年齢の平均値（±標準偏差）は KCI002 錠 200mg で 5.4 歳（±3.6 歳）、KCI002 細粒 83%で 4.7 歳（±2.4 歳）であった。年齢層別では、1 歳以上 2 歳未満が KCI002 錠 200mg で 12.5%（1/8 例）、KCI002 細粒 83%で 13.6%（3/22 例）（以下同順）、2 歳以上 4 歳未満がそれぞれ 37.5%（3/8 例）、18.2%（4/22 例）、4 歳以上 6 歳未満が 12.5%（1/8 例）、36.4%（8/22 例）、6 歳以上 15 歳未満が 37.5%（3/8 例）、31.8%（7/22 例）であった。性別は男性が KCI002 錠 200mg で 37.5%（3/8 例）、KCI002 細粒 83%で 31.8%（7/22 例）であった。体重の平均値（±標準偏差）は KCI002 錠 200mg で 21.33 kg（±11.13 kg）、KCI002 細粒 83%で 18.70 kg（±6.23 kg）であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、いずれの項目でも製剤間でおおむね均衡がとれていた（有意水準：両側 15%）。

E-FAS と A-FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな違いはなかった。

2.5.4.3　有効性及び同等性の結果

2.5.4.3.1　本剤の有効性

2.5.4.3.1.1　自発排便回数

(1)　I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）の自発排便回数（主要評価項目）

E-FAS における、I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）の自発排便回数を表 2.5-8 に示す。

I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）の自発排便回数は、本剤投与群で 5.0 回、プラセボ投与群で 3.2 回であり、1 週間の自発排便回数の比（本剤投与群／プラセボ投与群）は 1.55（95%信頼区間：1.16～2.06）であった。検定の結果、p 値は 0.004 であり、I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）の自発排便回数に投与群間で統計学的に有意な差が認められた。

表 2.5-8 I 期最終週（1 週間）の自発排便回数（E-FAS）

		KCI002 群 (N=28)	プラセボ群 (N=28)
I 期最終週 (1 週間)	評価例数	28	28
	総自発排便回数	133	84
	総観察時間 (人週)	27	28
	総自発排便回数/総観察時間 (回/人週)	4.8	3.0
	最小二乗平均[*1]	1.6	1.2
	標準誤差	0.1	0.1
	最小二乗平均の差[*2]	0.4	
	標準誤差	0.1	
	95%信頼区間	[0.15,0.72]	
	自発排便回数	5.0	3.2
	自発排便回数の比[*3]	1.55	
	95%信頼区間	[1.16,2.06]	
	P 値[*4]	0.004	

結果変数を I 期の最終週 (1 週間)の総自発排便回数、固定効果を投与群、スクリーニング期最終週（1 週間）の自発排便回数、年齢カテゴリーとし、オフセット項を各被験者の総観察時間 (週)を対数変換した値とした、負の二項回帰モデルを用いた解析

群に関する type III 検定を実施する。投与群別の 1 週間の自発排便回数、プラセボ投与群に対する KCI002 投与群の 1 週間の自発排便回数の比とその 95%信頼区間について、群の最小二乗平均、群の最小二乗平均の差とその 95%信頼区間を指数変換することにより算出する。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 回として扱い、観察時間から除外する。

*1 結果変数を I 期の最終週 (1 週間)の総自発排便回数、固定効果を投与群、スクリーニング期最終週（1 週間）の自発排便回数、年齢カテゴリーとし、オフセット項を各被験者の総観察時間 (週)を対数変換した値とした、負の二項回帰モデル
*2 KCI002 投与群-プラセボ投与群
*3 KCI002 投与群/プラセボ投与群
*4 type III 検定
Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.1.1-1

(2) スクリーニング期の最終週（1 週間）、I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）及び II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）の 1 週間あたりの自発排便回数

E-FAS における、スクリーニング期の最終週（1 週間）、I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）及び II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）の 1 週間あたりの自発排便回数の平均値（±標準偏差）は本剤投与群でそれぞれ、2.36 回（±0.83 回）、4.75 回（±3.23 回）及び 4.16 回（±2.08 回）で、プラセボ投与群でそれぞれ、2.29 回（±0.71 回）、3.00 回（±1.07 回）及び 4.37 回（±2.10 回）であった。本剤投与群では、I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）に自発排便回数の平均値及び中央値の増加がみられ、I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）と II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）では自発排便回数の平均値及び中央値に大きな変化はなかった。プラセボ投与群では、本剤に切

替え後の II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）に自発排便回数の平均値及び中央値の増加がみられた。

2.5.4.3.1.2 Rome IV 診断基準を満たさない被験者の割合

E-FAS における、I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）で Rome IV 診断基準を満たさない被験者の割合は、本剤投与群で 70.4%（19/27 例）、プラセボ投与群で 28.6%（8/28 例）であり、割合の差（本剤投与群−プラセボ投与群）は 41.8%（95%信頼区間：17.8～65.8%）であった。I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）で Rome IV 診断基準を満たさない被験者の割合は、本剤投与群でプラセボ投与群より高かった。

2.5.4.3.1.3 排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）

E-FAS における、スクリーニング期の最終週（1 週間）、I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）及び II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）における 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従った数値）の平均値（±標準偏差）は、本剤投与群でそれぞれ、2.18（±0.71）、4.54（±1.14）及び 4.46（±0.88）、プラセボ投与群でそれぞれ、2.14（±0.65）、2.70（±1.05）及び 4.58（±0.81）であった。排便した便の性状について、本剤投与群では、スクリーニング期に比べて I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）で軟化がみられ、I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）と II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）では大きな変化はなかった。プラセボ投与群では、スクリーニング期と I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）では変化はなかったが、本剤に切替え後の II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）で軟化がみられた。

2.5.4.3.1.4 レスキュー薬の使用の有無及び累積追加投与回数

E-FAS における、I 期（二重盲検期）にレスキュー薬を使用した被験者の割合は、本剤投与群で 14.3%（4/28 例）、プラセボ投与群で 17.9%（5/28 例）であった。レスキュー薬の累積追加投与回数の平均値（±標準偏差）は、本剤投与群で 2.3 回（±1.3 回）、プラセボ投与群で 1.8 回（±1.8 回）であった。本剤投与群及びプラセボ投与群で本剤に切替え後の II 期（非盲検期）にレスキュー薬を使用した被験者の割合は、本剤投与群で 17.9%（5/28 例）、プラセボ投与群で 25.0%（7/28 例）であった。レスキュー薬の累積追加投与回数の平均値（±標準偏差）は、本剤投与群で 4.8 回（±3.3 回）、プラセボ投与群で 2.7 回（±2.2 回）であった。

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）を通してレスキュー薬を使用した被験者の割合は、本剤投与群で 21.4%（6/28 例）、プラセボ投与群で 32.1%（9/28 例）であった。レスキュー薬の累積追加投与回数の平均値（±標準偏差）は、本剤投与群で 5.5 回（±5.0 回）、プラセボ投与群で 3.1 回（±3.5 回）であった。

2.5.4.3.1.5　初回投与 24 及び 48 時間以内に排便があった被験者の割合、並びに初回自発排便までの時間

E-FAS における、I 期（二重盲検期）初回投与 24 時間以内に排便があった被験者の割合は、本剤投与群で 46.4%（13/28 例）、プラセボ投与群で 35.7%（10/28 例）で、I 期（二重盲検期）初回投与 48 時間以内に排便があった被験者の割合はそれぞれ、64.3%（18/28 例）、64.3%（18/28 例）であった。

初回自発排便までの時間の中央値は、本剤投与群で 31.5 時間（95%信頼区間：16.7～48.7 時間）、プラセボ投与群で 42.5 時間（95%信頼区間：22.2～48.5 時間）であった。

2.5.4.3.2　本剤と既承認製剤の同等性

2.5.4.3.2.1　自発排便回数の変化量

(1)　II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）における自発排便回数から III 期（継続投与期）の最終週（1 週間）における自発排便回数の変化量（主要評価項目）

A-FAS における、II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）における自発排便回数から III 期（継続投与期）の最終週（1 週間）における自発排便回数の変化量を表 2.5-9 に示す。

II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）から III 期（継続投与期）の最終週（1 週間）における自発排便回数の変化量の平均値は−0.5 回（95%信頼区間：−1.2～0.3 回）であった。自発排便回数の変化量の平均値の両側 95%信頼区間が、事前に設定した−2.0 回以上 2.0 回以下の範囲内であることから、本剤と KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%の同等性が検証された。

表 2.5-9　II 期最終週（1 週間）から III 期最終週（1 週間）における自発排便回数の変化量（A-FAS）

		全体 (N=30)
自発排便回数の変化量*1	被験者数	30
	平均値	-0.5
	95%信頼区間	[-1.2, 0.3]
	標準偏差	2.0
	最小値	-3
	中央値	-0.5
	最大値	6

*1 III 期の最終週 (1 週間)における自発排便回数- II 期の最終週 (1 週間)における自発排便回数
Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.1.3-1

(2)　製剤別の自発排便回数の変化量

A-FAS における、製剤別の II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）から III 期（継続投与期）の最終週（1 週間）における自発排便回数の変化量の平均値（±標準偏差）は、KCI002 錠 200mg で 0.6 回（±2.9 回）、KCI002 細粒 83%で−0.9 回（±1.5 回）であった。

2.5.4.3.2.2 自発排便回数

A-FAS における、II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）及び III 期（継続投与期）の最終週（1 週間）の 1 週間あたりの自発排便回数の平均値（±標準偏差）はそれぞれ、5.63 回（±1.56 回）及び 5.17 回（±2.73 回）であった。本剤から KCI002 錠 200mg または KCI002 細粒 83%に切り替えたことで、自発排便回数が大きく変わることはなかった。

2.5.4.3.2.3 排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）

A-FAS における、II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）及び III 期（継続投与期）の最終週（1 週間）における 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従った数値）の平均値（±標準偏差）はそれぞれ、4.57（±0.85）及び 4.20（±0.71）であった。本剤から KCI002 錠 200mg または KCI002 細粒 83%に切り替えたことで、排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）が大きく変わることはなかった。

2.5.4.4 有効性及び同等性に関する全般的結論

2.5.4.4.1 本剤の有効性

自発排便回数について、I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）の自発排便回数では本剤投与群とプラセボ投与群の間に統計学的に有意な差が認められた（p 値 : 0.004）。更に、スクリーニング期の最終週（1 週間）、I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）及び II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）の 1 週間あたりの自発排便回数は、本剤投与群ではスクリーニング期に比べて I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）で増加がみられ、プラセボ投与群では本剤に切替え後の II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）に増加がみられたことから、本剤投与による自発排便回数の増加が確認された。また、本剤投与群では I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）と II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）で自発排便回数に大きな変化はなく、長期投与においても排便回数が改善され維持されると考えられた。

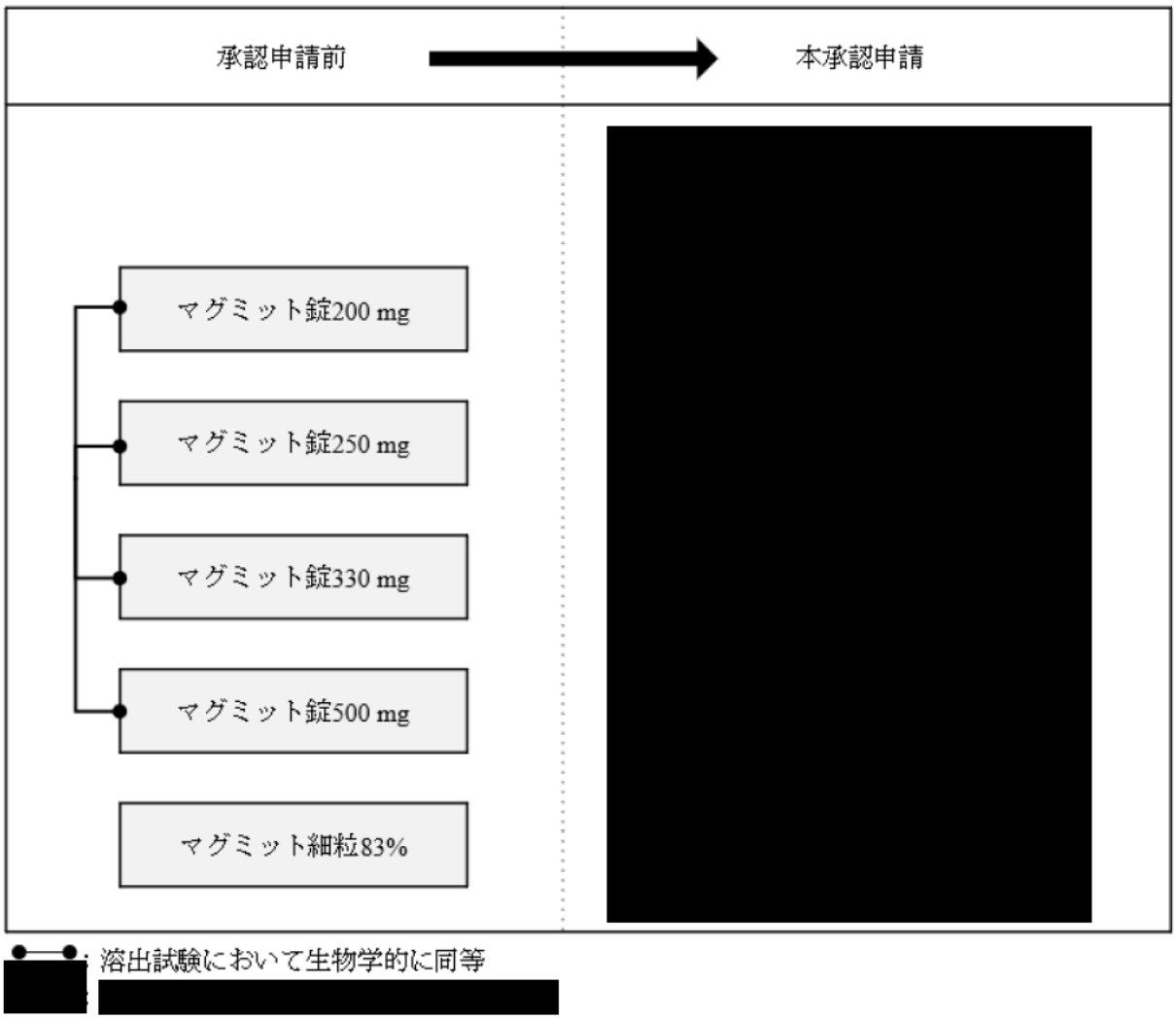
I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）で Rome IV 診断基準を満たさない被験者の割合は本剤投与群（70.4%）でプラセボ投与群（28.6%）より高く、本剤投与による便秘症（Rome IV 診断基準に基づく）の改善が示唆された。

排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）について、本剤投与により便の軟化がみられ、普通便からやや柔らかい便（ブリストルスケール：4～5）の状態が維持されると考えられた。

以上より、便秘症小児に対して本剤を 40 mg/kg/day を基準とした開始時投与錠数を開始時用量とし、年齢や症状に応じて適宜増減し投与することで、排便を促し、便秘症（Rome IV 診断基準に基づく）の改善や排便した便性状の改善が期待できると考える。

[redacted]

図 2.5-1　マグミット製剤における生物学的同等性の概要



マグミット錠 200mg、同錠 250mg、同錠 330mg、同錠 500mg の同等性

マグミット錠 250mg、同錠 330mg、同錠 500mg について割れ・欠けに対する改善を施した製剤に変更した製造販売承認事項一部変更承認申請において、マグミット錠 200mg、同錠 250mg、同錠 330mg、同錠 500mg の生物学的同等性を確認した（製造販売承認事項一部変更承認日：2021 年 6 月 23 日）。

本剤、KCI002 錠 200mg、KCI002 細粒 83%の同等性

KCI002 P3-2 試験において、同等性の主要評価項目である II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）から III 期（継続投与期）の最終週（1 週間）における自発排便回数の変化量より、本剤と KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%の同等性が検証された。また、本剤から KCI002 錠 200mg または KCI002 細粒 83%に切り替えたことで自発排便回数や排便した便の性状（ブリストルスケールに

従った数値）が大きく変わることはなく、本剤と KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%の有効性の同等性が示された。

全製剤の同等性

マグミット錠 250mg、同錠 330mg、同錠 500mg に関する製造販売承認事項一部変更承認申請において、マグミット錠 200mg、同錠 250mg、同錠 330mg、同錠 500mg の生物学的同等性が確認され、[redacted]

[redacted]既承認製剤に小児用量が追加されることで、臨床現場の処方状況に応じ、本剤では錠数過多となる年齢の便秘症小児に対して適当な高含量の製剤を提供できると考える。

2.5.4.4.3　本剤への制酸作用及び尿路蓚酸カルシウム結石の発生予防の効能・効果の付与

[redacted]マグミット錠の薬物動態の特性として以下の効能・効果も同様に有することは明らかであり、本剤へ以下の効能・効果を付与することは妥当であると考える。

- 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）
- 尿路蓚酸カルシウム結石の発生予防

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性の評価方法

本剤の安全性は、便秘症小児を対象とした KCI002 P3-2 試験を用いて評価した。KCI002 P3-2 試験の概要を表 2.5-5 に、治験デザインを「2.5.4.1.1 治験デザイン」に示す。

安全性について、以下の項目を評価した。

- 有害事象及び副作用
- 一般臨床検査［I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）のみ］、バイタルサイン（体重、体温、血圧、脈拍）
- 12 誘導心電図［I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）のみ］
- 投与用量［I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）のみ］

- 血清 Mg 濃度［I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）のみ］
- 身体所見

有害事象名の読替えには ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Version 24.0 を用いた。

本剤の有効成分は酸化マグネシウムであり、長期投与により高マグネシウム血症を引き起こす可能性があるため、定期的に血清 Mg 値を測定した。

有効性の安全性解析対象集団（E-SAS）は、I 期（二重盲検期）に治験薬が一度でも投与されたすべての被験者とし、同等性の安全性解析対象集団（A-SAS）は III 期（継続投与期）に治験薬が一度でも投与されたすべての被験者と定義した。

有害事象及び副作用、バイタルサイン、身体所見の解析は E-SAS 及び A-SAS を対象に行った。一般臨床検査、12 誘導心電図、血清 Mg 濃度、投与用量の解析は E-SAS を対象に行った。

安全性の評価方法については[2.7.4.1.1.2]に示す。

2.5.5.2 非臨床試験での毒性学的情報

公表されている Mg 塩の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験の成績からは、臨床試験において注意すべき毒性は確認されていない。また、幼若ラットを用いて実施した反復投与毒性試験では、酸化マグネシウムの過剰投与による高マグネシウム血症が確認されたが、その他特筆すべき毒性は認められず、ヒトへの投与に際して、本剤特有の臨床的に意味のある毒性を示す恐れはないと考えられる。

2.5.5.3 全般的な曝露状況

(1) I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

E-SAS には 56 例（本剤投与群：28 例、プラセボ投与群：28 例）が採用された。

E-SAS において、I 期（二重盲検期）では、治験薬の投与期間（日）の平均値（±標準偏差）は、本剤投与群で 15.2 日（±2.5 日）、プラセボ投与群で 15.1 日（±1.4 日）であった。治験薬の服薬率（%）の平均値（±標準偏差）は、本剤投与群で 96.59%（±6.65%）、プラセボ投与群で 98.81%（±3.18%）であり、服薬遵守状況は良好であった。

本剤投与群及びプラセボ投与群で本剤に切替え後の II 期（非盲検期）全体では、治験薬の投与期間（日）の平均値（±標準偏差）は、70.5 日（±4.4 日）［本剤投与群：71.1 日（±3.1 日）、プラセボ投与群：69.9 日（±5.2 日）、以下同順］であった。治験薬の服薬率（%）の平均値（±標準偏差）は、98.01%（±2.87%）［98.46%（±2.44%）、97.60%（±3.20%）］であり、服薬遵守状況は良好であった。

投与期間及び服薬率に年齢層別での違いはみられなかった。

E-SAS のうち、各期の最終投与終了日（指示日）の指示内容が「休薬」であった被験者を除いた I 期（二重盲検期）の本剤投与群における体重あたりの投与用量の平均値（±標準偏差）は

34.25 mg/kg/day（±4.63 mg/kg/day）であった。I 期（二重盲検期）の年齢層別の体重あたりの投与用量に大きな違いはみられなかった。

本剤投与群及びプラセボ投与群で本剤に切替え後の全体の II 期（非盲検期）の体重あたりの投与用量の平均値（±標準偏差）は、32.87 mg/kg/day（±9.69 mg/kg/day）［本剤投与群：33.24 mg/kg/day（±10.45 mg/kg/day）、プラセボ投与群：32.53 mg/kg/day（±9.16 mg/kg/day）］であった。II 期（非盲検期）の年齢層別の体重あたりの投与用量に大きな違いはみられなかった。

(2) III 期（継続投与期）

A-SAS には 30 例（KCI002 錠 200mg：8 例、KCI002 細粒 83%：22 例）が採用された。

A-SAS において、III 期（継続投与期）では、治験薬の投与期間（日）の平均値（±標準偏差）は、全体で 15.1 日（±2.9 日）、製剤別では KCI002 錠 200mg で 14.0 日（±2.4 日）、KCI002 細粒 83%で 15.5 日（±3.0 日）であった。治験薬の服薬率（%）の平均値（±標準偏差）は、全体で 97.10%（±7.64%）、製剤別では、KCI002 錠 200mg で 98.21%（±5.05%）、KCI002 細粒 83%で 96.70%（±8.45%）であり、服薬遵守状況は良好であった。

投与期間及び服薬率に年齢層別での違いはみられなかった。

2.5.5.4 比較的よくみられる有害事象

(1) I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

I 期（二重盲検期）における有害事象の発現割合は本剤投与群［46.4%（13/28 例）］で、プラセボ投与群［17.9%（5/28 例）］より高かった。いずれかの群で発現割合が 5%以上（2 例以上に発現）の有害事象は、白血球数増加［本剤投与群：7.1%（2/28 例）、プラセボ投与群：3.6%（1/28 例）、以下同順］のみであった。本剤投与群でプラセボ投与群より発現割合が 5%以上高かった事象はなかった。副作用の発現割合は本剤投与群［10.7%（3/28 例）］で、プラセボ投与群［3.6%（1/28 例）］より高かった。発現した副作用は、白血球数増加［7.1%（2/28 例）、3.6%（1/28 例）］、平均赤血球容積減少及び血小板数増加［各 3.6%（1/28 例）、3.6%（1/28 例）］、下痢、リンパ球数増加、好中球数減少及び網状赤血球数増加［各 3.6%（1/28 例）、0.0%（0/28 例）］であった。

本剤投与群及びプラセボ投与群で本剤に切替え後の II 期（非盲検期）における有害事象の発現割合は本剤投与群で 53.6%（15/28 例）、プラセボ投与群で 71.4%（20/28 例）であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上（2 例以上に発現）の有害事象は、上気道の炎症［35.7%（10/28 例）、25.0%（7/28 例）］、上咽頭炎［7.1%（2/28 例）、14.3%（4/28 例）］、喘息［7.1%（2/28 例）、7.1%（2/28 例）］、インフルエンザ［7.1%（2/28 例）、3.6%（1/28 例）］、湿疹［7.1%（2/28 例）、0.0%（0/28 例）］、下痢［3.6%（1/28 例）、10.7%（3/28 例）］、胃腸炎［3.6%（1/28 例）、7.1%（2/28 例）］、気管支炎［0.0%（0/28 例）、14.3%（4/28 例）］、扁桃炎及びアレルギー性鼻炎［各 0.0%（0/28 例）、7.1%（2/28 例）］であった。副作用の発現割合は本剤投与群で 7.1%（2/28 例）、プラセボ投与群で 10.7%（3/28 例）であり、その内訳は、下痢［3.6%（1/28 例）、10.7%（3/28 例）］及び血小板数減少［3.6%（1/28 例）、0.0%（0/28 例）］であった。

有害事象の程度は、I 期（二重盲検期）ではいずれも軽度であった。本剤投与群及びプラセボ投与群で本剤に切替え後の II 期（非盲検期）では、本剤投与群の下痢、インフルエンザ及び血小板数減少（各 1 例）並びにプラセボ投与群の気管支炎（1 例）が中等度であったのを除き、いずれも軽度であった。本剤投与群の下痢及び血小板数減少（各 1 例）は副作用であった。下痢は処方不備による過量投与後に発現した。当該事象に対しては治験薬の用量を減量し、その他の処置はなく、転帰は回復となった。血小板数減少に対しては治験薬の用量を不変とし、その他の処置はなく、転帰は回復となった。

(2) III 期（継続投与期）

III 期（継続投与期）における有害事象の発現割合は KCI002 錠 200mg で 75.0%（6/8 例）、KCI002 細粒 83%で 31.8%（7/22 例）であり、その内訳は、インフルエンザ［KCI002 錠 200mg：0.0%（0/8 例）、KCI002 細粒 83%：13.6%（3/22 例）、以下同順］、口唇紅斑、発熱、気管支炎、ヘルパンギーナ、爪囲炎、副鼻腔炎、皮膚擦過傷及び皮脂欠乏症［各 12.5%（1/8 例）、0.0%（0/22 例）］、レンサ球菌感染、節足動物刺傷、挫傷及び上気道の炎症［各 0.0%（0/8 例）、4.5%（1/22 例）］であった。副作用の発現はなかった。有害事象の程度は、インフルエンザ（KCI002 細粒 83%：1 例）が中等度であったのを除き、いずれも軽度であった。

2.5.5.5 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

(1) I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び処置薬としてレスキュー薬を使用した有害事象の発現はなかった。

I 期（二重盲検期）では、休薬に至った有害事象として、本剤投与群で下痢、悪心及び嘔吐［各 3.6%（1/28 例）］が発現した。プラセボ投与群では発現はなかった。下痢 1 例は副作用であったが、程度は軽度であり、その他の処置はなく、転帰は回復となった。

本剤投与群及びプラセボ投与群で本剤に切替え後の II 期（非盲検期）では、休薬に至った有害事象として、下痢［本剤投与群：0.0%（0/28 例）、プラセボ投与群：10.7%（3/28 例）、以下同順］、胃腸炎［3.6%（1/28 例）、3.6%（1/28 例）］、悪心、インフルエンザ及びアデノウイルス感染［各 3.6%（1/28 例）、0.0%（0/28 例）］、腹痛、上咽頭炎、レンサ球菌感染及び COVID-19［各 0.0%（0/28 例）、3.6%（1/28 例）］が発現した。プラセボ投与群の下痢 3 例は副作用であったが、いずれも程度は軽度であり、その他の処置はなく、転帰は回復となった。その他の事象はいずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

(2) III 期（継続投与期）

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び処置薬としてレスキュー薬を使用した有害事象の発現はなかった。

III 期（継続投与期）では、休薬に至った有害事象として、インフルエンザ及び上気道の炎症［各 4.5%（1/22 例）、いずれも KCI002 細粒 83%］が発現した。休薬に至った副作用の発現はなかった。

2.5.5.6　臨床検査値

2.5.5.6.1　血清 Mg 濃度

血清 Mg 濃度について、一部では施設基準値外となった被験者もみられたが、施設基準値外となった値については、被験者固有の値からの生理的変動の範囲内であり、病的意義がないとの医師見解を確認している。血清 Mg 濃度の平均値（±標準偏差）に明らかな変動はみられず、本剤投与後に血清 Mg 濃度が上昇する傾向はみられなかった。

血清 Mg 濃度に関連する有害事象の発現はなかった。

2.5.5.6.2　臨床検査値（Mg 以外）

臨床検査値（Mg 以外）の平均値に明らかな変動はみられなかった。

2.5.5.7　安全性に関するその他の項目

バイタルサインに特筆すべき変化はみられなかった。

12 誘導心電図では、臨床的異常が認められた被験者はいなかった。

身体所見（随伴症状／腹部状況）として、I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）では腹痛がみられた。III 期（継続投与期）では、身体所見（随伴症状／腹部状況）の発現はなかった。

2.5.5.8　特定の患者集団での安全性評価

年齢層別（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）の安全性について検討した。

年齢層別の有害事象の発現割合について、各年齢層の例数が少ないため、解釈には注意が必要であると考えるが、一定の傾向はみられなかった。III 期（継続投与期）では、1 歳以上 2 歳未満ではいずれの製剤でも有害事象の発現はなかった。

血清 Mg 濃度について、いずれの投与群でも、年齢層別の血清 Mg 濃度の平均値に大きな違いはなかった。また、いずれの年齢層でも本剤投与後に血清 Mg 濃度が上昇する傾向はみられなかった。

年齢層別の臨床検査値（Mg 以外）、バイタルサイン及び身体所見（随伴症状／腹部状況）に特筆すべき傾向はみられなかった。

2.5.5.9　その他の安全性に関する情報

2.5.5.9.1　薬物相互作用

本剤の薬物相互作用に関する検討は行っていない。

2.5.5.9.2 妊婦及び授乳時の使用

妊娠中または授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施していない。既承認製剤の臨床使用経験において、妊婦または胎児への影響は報告されていない。

2.5.5.9.3 過量投与

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）に以下の 4 例で本剤の過量投与があった。

- 1 例で処方不備により、II 期（非盲検期）の治験薬である本剤（KCI002 錠 100mg）ではなく、III 期（継続投与期）の KCI002 錠 200mg を処方された錠数服薬した（10 日間）。当該被験者には過量投与後に副作用である中等度の下痢が発現したが、治験薬の用量を減量し、その他の処置はなく、転帰は回復となった。
- 1 例で服薬指示錠数より 3 錠多く服薬した（1 回のみ）。当該被験者には過量投与後に副作用である下痢が発現したが、程度は軽度、治験薬を休薬し、その他の処置はなく、転帰は回復となった。
- 2 例で服薬指示錠数より 1 錠多く服薬した［5 回（1 回／日を 5 日間）が 1 例、1 回のみが 1 例］。該当する 2 例には過量投与に起因すると考えられる臨床症状や臨床検査値異常の報告はなかった。

2.5.5.9.4 薬物乱用

依存性に関する情報は得られていない。

2.5.5.9.5 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関する情報は得られていない。

2.5.5.9.6 自動車運転及び機械操作に対する影響または精神機能の障害

自動車の運転能力及び機械操作への影響または精神機能の障害が疑われる報告はない。

2.5.5.10 市販後データ

本剤は未承認であり、KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%は小児での適応の承認を取得していないため、市販後データはない。

同有効成分を含有するマグミット錠 200mg、同錠 250mg、同錠 330mg、同錠 500mg 及びマグミット細粒 83%は、診療報酬上の後発医薬品として成人での適応の承認を受けており、市販後調査を実施していない。定期的な自発報告では重大な副作用である高マグネシウム血症の副作用報告が収集されている。

2.5.5.11 安全性に関する全般的結論

I 期（二重盲検期）における有害事象の発現割合は本剤投与群［46.4%（13/28 例)］で、プラセボ投与群［17.9%（5/28 例)］より高かったが、本剤投与群でプラセボ投与群より発現割合が 5%以上高かった事象はなかった。副作用の発現割合は、本剤投与群［10.7%（3/28 例)］で、プラセボ投与群［3.6%（1/28 例)］より高かった。発現した副作用は、白血球数増加、平均赤血球容積減少、血小板数増加、下痢、リンパ球数増加、好中球数減少及び網状赤血球数増加であった。本剤投与群及びプラセボ投与群で本剤に切替え後の II 期（非盲検期）における有害事象の発現割合は、本剤投与群で 53.6%（15/28 例)、プラセボ投与群で 71.4%（20/28 例）であった。副作用の発現割合は、本剤投与群で 7.1%（2/28 例)、プラセボ投与群で 10.7%（3/28 例）であり、発現した副作用は、下痢及び血小板数減少であった。I 期（二重盲検期）の本剤投与群と、本剤投与群及びプラセボ投与群で本剤に切替え後の II 期(非盲検期)の両群とで副作用の発現割合に大きな違いはなく、本剤を長期投与することで副作用の発現割合が高くなる傾向はみられなかった。有害事象の程度は、II 期（非盲検期）で発現した下痢、インフルエンザ及び血小板数減少（本剤投与群、各 1 例）並びに気管支炎（プラセボ投与群、1 例）が中等度であったのを除き、いずれも軽度であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び処置薬としてレスキュー薬を使用した有害事象はなかった。

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）を通して、血清 Mg 濃度の推移に臨床上問題となる変化はみられず､本剤の投与期間が長くなることで血清 Mg 濃度が上昇する傾向はみられなかった。

年齢層別での有害事象の発現及び血清 Mg 濃度に特筆すべき違いはみられなかった。施設基準値外となった測定値については、被験者固有の生理的変動の範囲内であり、病的意義がないとの医師見解を確認している。

本剤と既承認製剤 KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%の安全性プロファイルに大きな違いはみられなかった。

以上より、小児における本剤の安全性について新たな安全性上の懸念は認められず、適切に用法・用量を管理することで小児に対して投与可能であると考える。また、長期投与における安全性上の懸念は認められないことから、本剤の長期投与による排便管理も可能と考える。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患または症状

小児期に便秘を発症しやすい時期としては、乳児における母乳から人工乳への移行または離乳食の開始、幼児におけるトイレトレーニング、学童における通学の開始や学校での排泄の回避の 3 つが知られており、発症のピークは 2～4 歳のトイレトレーニングの時期とされている。慢性便秘となると、便秘のため貯留した太く硬い便を排泄すると排便痛や肛門裂傷をきたすため、小児は排便を抑制するようになり、便の停滞時間が更に長くなる。これにより、水分の再吸収が助長

され、更に硬い便が貯留し、悪循環が繰り返される。便秘が長期にわたり、直腸内に巨大な便塊が形成されると、液体状の腸内容物が常時漏れるようになり、下着汚染や便失禁をきたすようになる。小児の慢性機能性便秘症の長期予後に関して、4 歳以下で便秘と診断された患児の 40%以上は、便塊除去や緩下剤、食物繊維摂取による治療にもかかわらず、学齢期になっても便秘による症状が残る。また、5 歳以上の小児期に来院した便秘患児の 25%程度が成人の便秘へ移行する（2.5.1.3）。

2.5.6.1.2　現行の治療

小児の慢性機能性便秘症の治療目標は、「便秘でない状態に到達あるいは復帰し、それを維持すること」とされる。便秘でない状態とは、苦痛を伴わない排便が週に 3 回以上認められ、遺糞などの便秘症に伴う症状が認められず、患児・養育者の QOL が損なわれていない状態を指す。これを達成するため、生活・排便習慣の改善、食事療法、薬物療法、外科治療が行われる。

小児の慢性機能性便秘症の治療は、はじめに便塞栓の有無を確認し、便塞栓がある患児では便塊除去を行った後に維持療法を開始し、便塞栓のない患児では維持療法から開始する。維持治療に用いられる薬剤としては、浸透圧性下剤、刺激性下剤、消化管運動賦活薬、漢方製剤などがある。小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン [4]では、維持治療は浸透圧性下剤から治療を開始することを原則としている。本邦において便秘症小児へ経口投与される浸透圧性下剤は、酸化マグネシウム、マルツエキス、ラクツロース、マクロゴール 4000 であるが、[redacted]。本邦において、酸化マグネシウムは、成人を対象に承認されている有効成分であり、小児の便秘症に対する適応はないが、乳児期・幼児期・学童期以降のすべての年齢層において、使用頻度の高い治療薬として位置づけられている。これは、適切な量を投与すれば、その効果及び安全性は明らかであると考える医師が多いためである。しかしながら、酸化マグネシウムの小児用量は示されていないため、臨床現場では、経験的に酸化マグネシウムとして 50 mg/kg/day を基準として投与しているのが現状である。また、50 mg/kg/day より少ない投与量から治療を開始する例や便塊の有無を確認せずに漫然と処方する例もあり、排便管理が長期に及ぶ小児患児に対して、臨床データを伴う薬物用量の設定が必要であるとの見解もある。これらのことより、酸化マグネシウム投与による治療効果を患児が十分に享受するために、適切な用法・用量を設定することが望まれている（2.5.1.4）。

2.5.6.2　ベネフィット

小児の便秘症における酸化マグネシウムの適切な用法・用量を設定することを目的として、開始時用量を酸化マグネシウムとして 40 mg/kg/day を基準とした KCI002 P3-2 試験を実施した結果、プラセボ投与群と比較して、本剤投与群で自発排便回数について統計学的に有意な増加（p 値：0.004）が確認された。また、長期投与においても排便回数の改善が維持されると考えられた。更に、本剤投与により便の軟化（ブリストルスケール：4～5）がみられ、Rome IV 診断基準に基づく小児慢性機能性便秘症の改善が示唆された。

本剤と既承認製剤は生物学的に同等であることから、臨床現場の処方状況に応じ、本剤では錠数過多となる年齢の便秘症小児に対して適当な高含量の製剤を提供でき、服薬コンプライアンスの改善につながると考える。

2.5.6.3　リスク

KCI002 P3-2 試験において、本剤投与後にみられた有害事象の多くは治験薬との因果関係が「関連なし」と判断されたことから、ほとんどの事象で偶発的なものであると考えられた。過量投与があった被験者の一部には副作用である下痢が共通して発現していたものの、本剤の減量や休薬を行うことでいずれも転帰は回復となったことから、下痢は管理可能であり、本剤の忍容性に問題はないものと考えられた。

本剤の安全性プロファイルと既承認製剤の安全性プロファイルに大きな違いはなかった。

酸化マグネシウムの重要なリスクとして高マグネシウム血症がある。KCI002 P3-2 試験では、血清 Mg 濃度が上昇した被験者はみられず、高マグネシウム血症が疑われる事象の発現もなかった。しかしながら、小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン[4)]では、酸化マグネシウムについて、「腎機能低下のある児では十分な注意が必要である。また、年少者ではより血清 Mg 濃度が上昇する傾向があるため、特に乳児に対して酸化マグネシウムを長期投与する際には注意が必要である」とされており、便秘症小児に対して本剤を投与する際には、定期的に血清 Mg 濃度を測定するなどの注意が必要である。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

便秘症小児に対して本剤を 40 mg/kg/day を基準とした開始時投与錠数を開始時用量とした KCI002 P3-2 試験の結果から、20～80 mg/kg/day（朝夕の食後の 2 回に分割）を年齢や症状に応じて適宜増減し投与することで、排便を促し、便秘症（Rome IV 診断基準に基づく）の改善や排便した便性状の改善が期待できると考える。酸化マグネシウムの重要なリスクである高マグネシウム血症については、血清 Mg 濃度をモニターすることで管理可能であり、本剤のベネフィットはリスクを上回ると考える。

本剤は便秘症小児に対して新たな治療の選択肢となることが期待され、また、明確かつ適切な用法・用量を設定することで、幅広い便秘症小児に対して適用可能になると考える。更に、既承認製剤に小児用量を追加することで、臨床現場の処方状況に応じ、本剤では錠数過多となる年齢の便秘症小児に対して適当な高含量の製剤を提供できると考える。

2.5.7　参考文献

1)　日本薬局方. 内務省編. 内務省. 1886.
2)　日本泌尿器科学会. 日本尿路結石症学会. 日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会編. 尿路結石症診療ガイドライン 2023 年版. 医学図書出版株式会社. 2023.

3) 日本消化器病学会関連研究会. 慢性便秘の診断・治療研究会編. 慢性便秘症診療ガイドライン 2017. 株式会社南江堂. 2017.
4) 日本小児栄養消化器肝臓学会. 日本小児消化管機能研究会編. 小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン. 株式会社診断と治療社. 2013.
5) Drossman DA, Chang L, Chey WD, et al. Rome IV: Functional Gastrointestinal Disorders. Volume II. ROME FOUNDATION, INC. 2016.
6) O'Donnell LJ, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. BMJ. 1990;300(6722):439-40.
7) van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. Am J Gastroenterol. 2006;101(10):2401-9.
8) Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011;25(1):3-18.
9) Kajiwara M, Inoue K, Usui A, et al. The micturition habits and prevalence of daytime urinary incontinence in Japanese primary school children. J Urol. 2004;171(1):403-7.
10) 川合志奈, 久保太郎, 中村繁, 他. 夜尿症患児の排便習慣. 夜尿症研究. 2011;16:51-6.
11) 森悦子, 山下浩子, 犬塚裕樹, 他. 小学校高学年生の摂食状況と排便習慣 食品摂取頻度と排便頻度との関連. 栄養学雑誌 2001;59(4):183-90.
12) 西基, 三宅浩次, 国本正雄. 女子高校生の便秘に関与する因子. 小児保健研究. 2002;61(3):520-4.
13) Di Lorenzo C. Pediatric anorectal disorders. Gastroenterol Clin North Am. 2001;30(1):269-87, ix.
14) Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. Gastroenterology. 2006;130(5):1519-26.
15) Zaffanello M, Banzato C, Piacen G. Management of constipation in preventing urinary tract infections in children: a concise review. Eur Res J. 2019;5(2):236-243
16) Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and longterm follow up. Gut. 1993;34(10):1400-4.
17) Bongers ME, van Wijk MP, Reitsma JB, Benninga MA. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. Pediatrics. 2010;126(1):e156-62.
18) 位田忍. 小児の下痢と便秘. 小児科. 2018;59(6): 931-9.
19) 冨本和彦. 小児期慢性便秘の治療: 酸化マグネシウムとラクチュロースの効果比較. 外来小児科. 2016;19(2):141-9.
20) 羽鳥麗子, 友政剛. 小児の便秘 慢性機能性便秘症の治療. 小児科. 2015;56(10):1645-54.
21) 友政剛. 特集 小児の消化器疾患: 症候から最新の治療まで; 知っておくべき消化器疾患の最新治療 便秘症. 小児科診療. 2013;76(2):277-84.
22) 岡田和子, 若林康子, 杉原茂考, 他. 小児慢性機能性便秘症における治療プロトコールの検討. 日本小児科学会雑誌. 2008;112(11):1694-9.
23) 宮沢麗子. 小児の臨床薬理学; 消化器薬 下剤, 浣腸薬. 小児科診療. 2004;67(suppl):156-62.
24) Tatsuki M, Miyazawa R, Tomomasa T, et al. Serum magnesium concentration in children with functional constipation treated with magnesium oxide. World J Gastroenterol. 2011;17(6):779-83.

25) European Medicines Agency. Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population. 2006.

26) Koppen IJN, Saps M, Lavigne JV, et al. Recommendations for pharmacological clinical trials in children with functional constipation: The Rome foundation pediatric subcommittee on clinical trials. Neurogastroenterol Motil. 2018;30(4):e13294.

27) 清水俊明, 幾瀬圭. 特集 私の処方 2018; 肝・消化器疾患の処方 便秘症. 小児科臨床. 2018;71(5):767-72