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）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

マグミット製薬株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　背景 4
2.7.1.1.2　試験方法の概観 4
2.7.1.1.2.1　生物学的同等性試験 4
[redacted]
2.7.1.4　付録 25

本申請資料中の製剤名

本申請資料中の名称	定義
本剤／マグミット錠 100mg	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）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

KCI002 錠 100mg（以下、本剤）は有効成分として酸化マグネシウムを 100mg 含有する錠剤である。

[redacted]その他の既承認製剤であるマグミット錠 250mg、同錠 330mg、同錠 500mg は、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時（承認日：2021 年 6 月 23 日）の溶出試験にて[redacted]と生物学的に同等であることを確認している。製剤間の生物学的同等性の結果については、[2.7.3]に記載する。

2.7.1.1.1　背景

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られていた。

そこで、マグミット製薬株式会社の前身である協和化学工業株式会社では、小児に服用しやすく、携帯性に優れ、トイレット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等、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 含有する本剤を開発した。

2.7.1.1.2　試験方法の概観

2.7.1.1.2.1　生物学的同等性試験

KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%の本剤に対する生物学的同等性に関して、製剤間の *in vitro* での生物学的同等性についても評価するため、溶出試験を実施した。また、本剤はマグミット錠 200mg 及びマグミット細粒 83%と治療学的に同等であることを確認するため、便秘症小児を対象とした第 3 相臨床試験である KCI002 P3-2 試験 2 を実施した。詳しくは、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、第 III 期（継続投与期）において、治験薬を本剤から既承認製剤 KCI002 錠 200mg 又は KCI002 細粒 83%に切り替え、1 日 2 回朝食後及び夕食後に 2 週間経口投与し本剤と既承認製剤 KCI002 錠 200mg 又は KCI002 細粒 83%の有効性の同等性を評価した。

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]
	[redacted]		[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]
		[redacted]
		[redacted]
		[redacted]
		[redacted]
		[redacted]

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　生物学的同等性試験

[redacted]

KCI002 P3-2 試験 2 において、本剤投与の II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）における自発排便回数と、KCI002 錠 200mg 又は KCI002 細粒 83%に切り替え後の III 期（継続投与期）の最終週（1 週間）における自発排便回数について、自発排便回数の変化量の平均値の両側 95%信頼区間（平均値：−0.5 回、95%信頼区間：−1.2～0.3 回）が、事前に設定した−2.0 回以上 2.0 回以下の同等性マージンの範囲内であることから、本剤と KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%の有効性の同等性が検証された。また、安全性プロファイルにも大きな違いは認められなかったことから、本剤と KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%は治療学的に同等である[5.3.5.1.1-1]。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

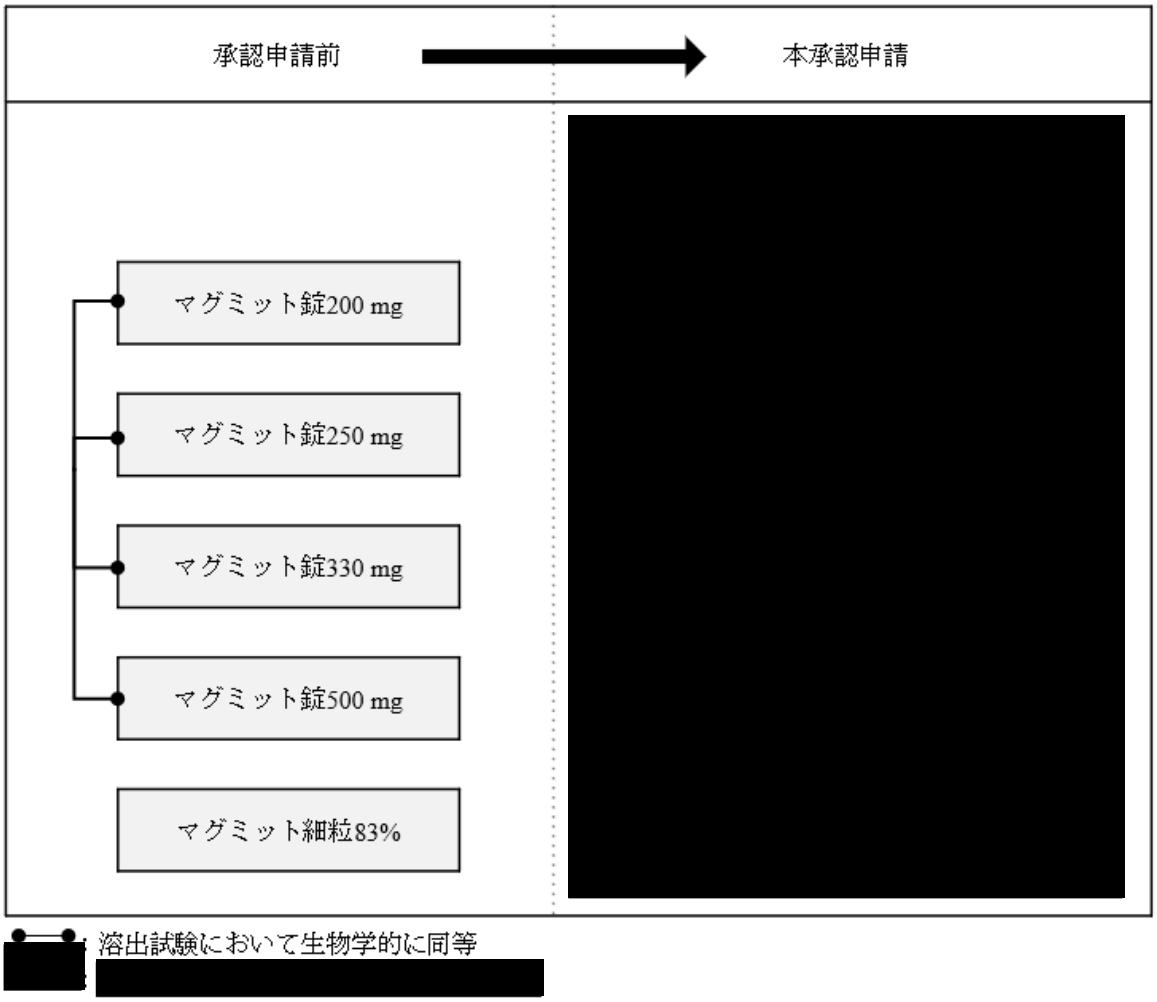
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本剤、KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%の生物学的同等性を確認した。

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（製造販売承認事項一部変更承認申請日：2020 年 12 月 15 日、承認日：2021 年 6 月 23 日）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ているため、[redacted]各製剤の関係性を図 2.7.1.3-1 に示す。

本剤を既承認製剤と同様に成人の便秘症に対しても適応すること、並びに既承認製剤のマグミット細粒 83%、マグミット錠 200mg、同錠 250mg、同錠 330mg 及び同錠 500mg に対して、小児用量として本剤と同様の用法・用量を追加することは妥当であると考えられた。

図 2.7.1.3-1　マグミット製剤における生物学的同等性の概要



[redacted]

表 2.7.1.3.1-1　標準製剤の成分及び配合量

	規格	成分名	品名	基準分量 (mg)
有効成分	日局	酸化マグネシウム※	[redacted]	100
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]			[redacted]
	[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]				[redacted]

[redacted]

表 2.7.1.3.1-2　試験製剤の成分及び配合量

	規格	成分名	品名	基準分量 (mg)
有効成分	日局	酸化マグネシウム※	[redacted]	100
[redacted]	[redacted]	結晶セルロース	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	クロスカルメロースナトリウム	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	クロスポビドン	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	結晶セルロース	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	アセスルファムカリウム	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	ステアリン酸カルシウム	[redacted]	[redacted]
[redacted]				[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		

[redacted]



[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		

[redacted]



[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		

[redacted]



[redacted]
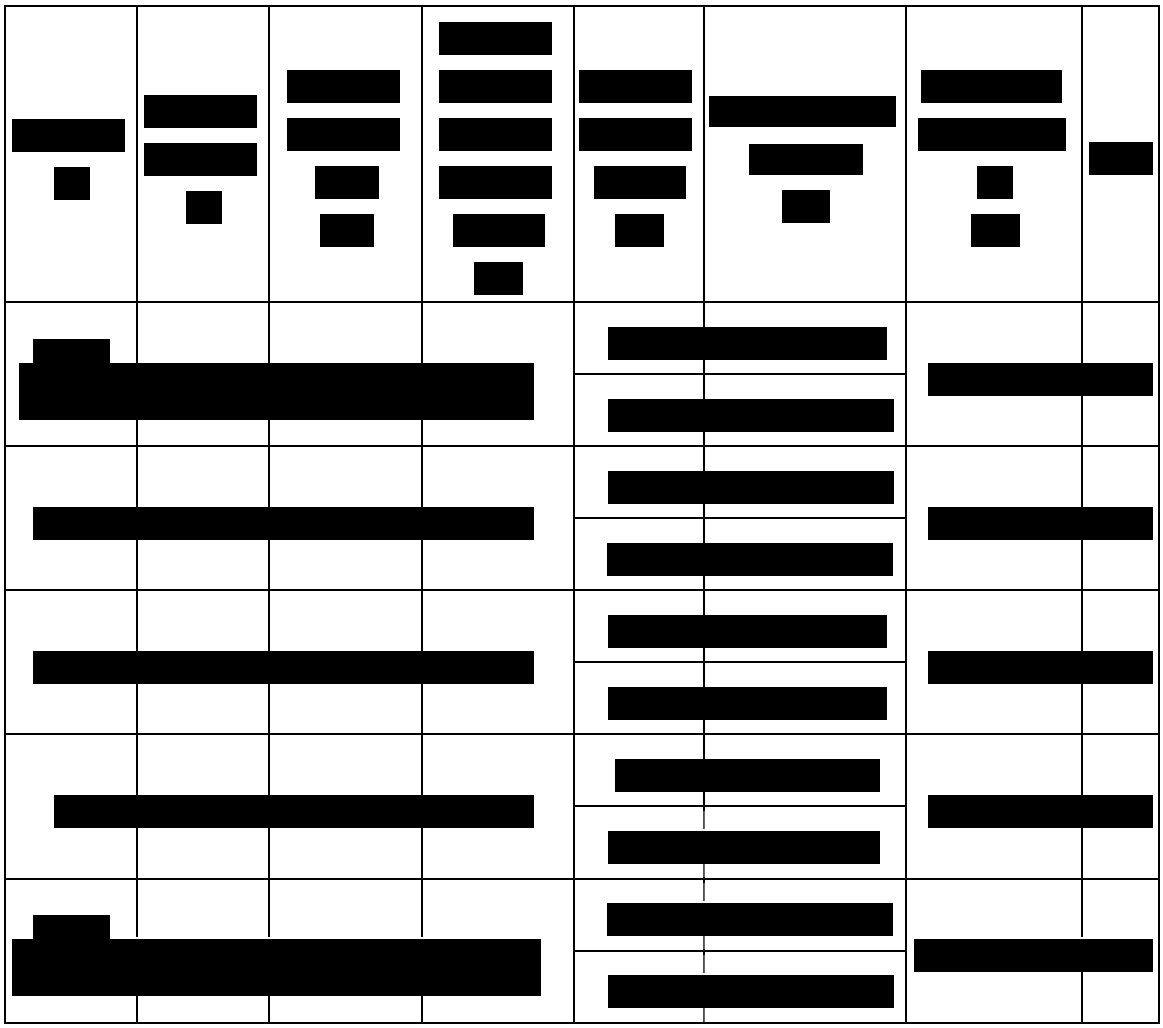
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

2.7.1.4　付録

該当なし

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）

2.7.2　臨床薬理試験

マグミット製薬株式会社

目次

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

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

本申請では臨床薬理試験は実施しなかった。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.2.4　特別な試験

該当なし

2.7.2.5　付録

該当なし

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）

2.7.3　臨床的有効性

マグミット製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.3　臨床的有効性 4
2.7.3.1　背景及び概観 4
2.7.3.1.1　有効性の評価に用いた臨床試験 5
2.7.3.1.2　治験デザイン 6
2.7.3.1.3　対象患者 7
2.7.3.1.4　用法用量及び投与期間 8
2.7.3.1.5　有効性及び同等性の評価項目及び評価方法 10
2.7.3.1.5.1　評価項目 10
2.7.3.1.5.2　有効性の評価方法 11
2.7.3.1.6　目標被験者数 12
2.7.3.1.7　統計解析 13
2.7.3.1.7.1　解析対象集団 13
2.7.3.1.7.2　有効性の解析 14
2.7.3.1.7.3　同等性の解析 14
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 15
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.3.3.1　試験対象集団 15
2.7.3.3.1.1　解析対象集団 15
2.7.3.3.1.2　被験者背景 15
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 20
2.7.3.3.2.1　本剤の有効性 20
2.7.3.3.2.2　本剤と既承認製剤の同等性 25
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 28
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 28
2.7.3.4.1　便秘症に対する用法・用量 28
2.7.3.4.2　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 29
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 29
2.7.3.6　付録 30

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）
e-Pro	Electronic Patient Reported Outcomes	患者報告アウトカム電子システム
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
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

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）

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

マグミット製薬株式会社（以下、当社という）は、開発中の有効成分として酸化マグネシウム（治験成分記号：KCI002）を 100 mg 含有する、小児用に新たに処方設計し開発した錠剤（以下、本剤という）について、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 200 mg 及びマグミット細粒 83%（以下、マグミット錠 200 mg 及びマグミット細粒 83%を既承認製剤という）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 という）を実施した。

KCI002 P3-1 はスクリーニング期（以下、Scr 期という）、I 期（二重盲検期）、II 期（非盲検期）及び III 期（継続投与期）から成り、Scr 期で選択基準を満たして除外基準に抵触しない被験者をエントリーさせた後、I 期（二重盲検期）で本剤又はプラセボを 4 週間経口投与した際の有効性及び安全性を、II 期（非盲検期）で本剤を 8 週間長期投与した際の有効性及び安全性を、III 期（継続投与期）で既承認製剤を 2 週間経口投与した際の本剤と既承認製剤との有効性の同等性を検証する試験計画とした。

その結果、有効性の主要評価項目である I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）の自発排便回数について、KCI002 群（4.8 回／週）とプラセボ群（3.7 回／週）における 1 週間の自発排便回数の比（KCI002 群／プラセボ群）：1.30（95%信頼区間：0.94～1.80）、p 値：0.112 であり、統計学的に有意差は認められず、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構という）と実施した事前面談での機構見解を受け、[redacted]

[redacted]再試験の試験計画及び開発方針を検討し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に機構と実施した事前面談において論点整理を行い、対面助言（[redacted]）に至った。

KCI002 P3-1 試験の主要評価項目において[redacted]

[redacted]

KCI002 P3-1 試験成績を踏まえ KCI002 P3-2 試験で変更した事項について、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に機構と[redacted]相談（[redacted]）を行い、再試験である KCI002 P3-2 試験を実施した。

その結果、有効性の主要評価項目である I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）の自発排便回数について、KCI002 群（5.0 回／週）とプラセボ群（3.2 回／週）における 1 週間の自発排便回数の比（KCI002 群／プラセボ群）：1.55（95%信頼区間：1.16～2.06）、p 値は 0.004 であり、統計学的に有意差は有意な差が認められたため、KCI002 P3-2 の成績をもっての承認申請を行うこととした。

2.7.3.1.1　有効性の評価に用いた臨床試験

KCI002 錠 100mg（以下、本剤）の有効性及び本剤と既承認製剤 KCI002 錠 200mg（マグミット錠 200mg）及び KCI002 細粒 83%（マグミット細粒 83%）の有効性の同等性について、便秘症小児を対象とした KCI002 P3-2 試験に基づき評価した。

KCI002 P3-2 試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1　有効性の評価に用いた臨床試験の概要

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 有効性／同等性の解析対象例数
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） ［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）

2.7.3.1.2　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。

治験デザインを表 2.7.3-2 に示す。

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。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。

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。

表 2.7.3-2　治験デザイン

<table>
<tr><td rowspan="2">スクリーニング期間
（2 週間以上）</td><td rowspan="2">登録</td><td>有効性及び安全性
評価期間</td><td>有効性及び安全性
評価期間</td><td>同等性
評価期間</td></tr>
<tr><td>I 期（二重盲検期）
（2 週間）</td><td>II 期（非盲検期）
（10 週間）</td><td>III 期（継続投与期）
（2 週間）</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">無作為割付</td><td>KCI002 プラセボ錠</td><td rowspan="2">KCI002 錠 100mg</td><td>KCI002 錠 200mg</td></tr>
<tr><td>KCI002 錠 100mg</td><td>KCI002 細粒 83%</td></tr>
</table>

2.7.3.1.3　対象患者

KCI002 P3-2 試験は、便秘症小児を対象とした。主な選択基準及び除外基準を以下に示す。

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）:

- 主な選択基準
  - 体重 7.5 kg 以上の 1 歳以上 15 歳未満（同意取得時点）の男児及び女児
  - Rome IV 診断基準（表 2.7.3-3）を満たす患者
  - 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ある患者
  - 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
  - スクリーニング期最終週（1 週間）の自発排便回数が 3 回以下の患者
  - スクリーニング期最終週（1 週間）のブリストルスケール（表 2.7.3-5）に基づく便性状が 3 以下の患者
- 主な除外基準
  - 先天的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
  - 腎障害または心機能障害のある患者
  - 過去 3 ヵ月以内に意図せず 5%以上体重が減少した患者
  - 消化管出血のある患者
  - 再発性または原因不明の発熱のある患者
  - 重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者
  - 虫垂切除術またはヘルニア修復を除き、消化管腔内を含む腹部手術の既往のある患者
  - 仙骨神経刺激法、盲腸瘻造設術または虫垂切除による順行性浣腸を使用する患者
  - 高マグネシウム血症と診断されている患者
  - 便秘の治療に酸化マグネシウム製剤を継続投与され、最終投与日から 2 週間を経過していない患者

- 便秘症に対する継続治療により症状が小康している患者
- 刺激性下剤、坐剤、浣腸でしか排便がみられない恐れのある患者
- 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 日以上の患者

III 期（継続投与期）：

- 主な選択基準
  - II 期（非盲検期）を完了し、II 期（非盲検期）最終週（1 週間）の自発排便回数が週 4 回以上の患者
- 主な除外基準
  - 高マグネシウム血症と診断されている患者

表 2.7.3-3　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

Drossman D.A, Chang L, Chey W.D, et al. Rome IV: Functional Gastrointestinal Disorders. Volume II. ROME FOUNDATION,INC. 2016.より引用

2.7.3.1.4　用法用量及び投与期間

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）：

投与開始時の被験者の体重に対して表 2.7.3-4 に示す開始時用量（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水とともに 2 週間経口投与し、適切な排便状態に到達するまで用量を調節することとした。II 期（非盲検期）では、I 期（二重盲検期）にて設定した開

始時用量より投与を開始し、本剤を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に水とともに 10 週間経口投与し、適切な排便状態に到達する用量まで調節することとした。投与錠数については、1 日の投与錠数が(2n)錠の場合は、朝食後に(n)錠、夕食後に(n)錠に、(2n+1)錠の場合は、朝食後に(n)錠、夕食後に(n+1)錠に分割した。1 日最大投与量は 0.8 錠／kg／日または 20 錠／日のうち少ない方、1 日最小投与量は 0.2 錠／kg／日とした。

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

表 2.7.3-4　治験薬の開始時投与錠数

被験者の体重	1 日投与錠数
体重 7.5 kg 以上	3 錠
体重 10 kg 以上	4 錠
体重 12.5 kg 以上	5 錠
体重 15 kg 以上	6 錠
体重 17.5 kg 以上	7 錠
体重 20 kg 以上	8 錠
体重 22.5 kg 以上	9 錠
体重 25 kg 以上	10 錠
体重 27.5 kg 以上	11 錠
体重 30 kg 以上	12 錠
体重 32.5 kg 以上	13 錠
体重 35 kg 以上	14 錠
体重 37.5 kg 以上	15 錠
体重 40 kg 以上	16 錠

III 期（継続投与期）：

II 期（非盲検期）完了時の本剤の 1 日投与錠数が(4n)錠の場合は KCI002 錠 200mg を、1 日投与錠数が(4n)錠以外の場合は KCI002 細粒 83%を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に水とともに 2 週間経口投与した。

KCI002 錠 200mg を選択した場合は、(2n)錠を朝食後と夕食後に分割投与した。KCI002 細粒 83%を選択した場合は、本剤と同量（KCI002 として）を朝食後と夕食後に分割投与した。ただし、被験者が規定された治験薬の剤形を服用できないなど何らかの理由がある場合は、治験責任医師などの判断で剤形変更（錠から細粒への変更）を許容することとした。なお、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。

用法及び用量の設定根拠

用法及び用量の設定根拠は以下のとおりである。

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の開始時用量 40 mg/kg/day について、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。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。以上のことより、I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の開始時用量を 40 mg/kg/day とした。

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の用法については、成人では通常 3 回に分割経口投与されるが、小児慢性機能性便秘症診療ガイドラインの作成委員会メンバーに対す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に関して 1 日 2 回と回答する医師が多かった（20 名中 12 名）。これは、学童期の小児便秘症患者に対し授業中に強い便意を来さないように考慮されているものである。また、社会通念上、昼間の薬剤管理を小児の保護者以外が担うケースに遭遇するため、服薬管理上で適切と考えられる 1 日 2 回を選択した。

III 期（継続投与期）の用法及び用量については、本剤と既承認製剤である KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%の同等性を確認することを目的としているため、III 期（継続投与期）への移行前に便秘の改善が安定して得られている用量を III 期（継続投与期）の固定用量として被験者ごとに設定し、I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）と同じ用法及び用量で投与することとした。

2.7.3.1.5　有効性及び同等性の評価項目及び評価方法

2.7.3.1.5.1　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

2.7.3.1.5.2　有効性の評価方法

代諾者が患者日誌または患者報告アウトカム電子システム（e-Pro）に以下の項目を入力した。

- 排便日
- 排便時間
- ブリストルスケールに基づく便性状
  ブリストルスケールに基づく便性状において、表 2.7.3-5 のように硬い便から水様便を定義し、適切な便性状は 4 及び 5 と定義した。なお、トイレスキルを持たない小児は、排便後できる限り速やかにブリストルスケールに基づく便の硬さ評価を行うこととした。
- 治験薬の服薬状況
- 治験薬の初回投与日時
- レスキュー薬の使用状況及び使用時間
- 患者日誌からの転帰の有無（e-Pro の場合）
- 可能であれば、便画像写真（e-Pro の場合）

表 2.7.3-5　便性状の定義：ブリストルスケール

	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（不定形の小片便または泥状の便）
7	水様便（固形物を含まない液体状の便）

2.7.3.1.6　目標被験者数

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）：

無作為割付例数として 50 例（本剤投与群 25 例、プラセボ投与群 25 例）とし、年齢層別に 4 カテゴリーを設定し、カテゴリーごとに目標被験者数を設定した（表 2.7.3-6）。

表 2.7.3-6　カテゴリー別の目標被験者数

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）
年齢	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
目標被験者数	7 例	20 例	13 例	10 例

目標被験者数の設定根拠を以下に記す。

I 期（二重盲検期）最終週（1 週間）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 の小児を対象とした第 3 相臨床試験（以下、KCI002 P3-1 試験）の結果より、自発排便回数は、負の二項分布に従うと仮定することができる。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%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、両群合わせた被験者数が 36 例の場合であっても、80%の検出力を確保できる。

KCI002 P3-2 試験では、スクリーニング期最終週（1 週間）の自発排便回数が 3 回以下の被験者が組み入れられるため、プラセボ投与群の自発排便回数の平均値を最大である 3.0 回と設定した。また、KCI002 P3-1 試験において、スクリーニング期最終週（1 週間）の自発排便回数が 3 回以下であり、便性状が 3 以下であった本剤投与群の被験者は、プラセボ投与群の被験者に比べて、I 期（二重盲検期）投与開始後 2 週目において自発排便回数の平均値が 2.62 回多く増加していた。そのため、KCI002 P3-2 試験では、本剤投与群とプラセボ投与群の群間差を 2.5 回と仮定した。

また、排便評価を適切に実施するために年齢層別に 4 カテゴリーを設定した。年齢層別カテゴリーは、C1 がトイレトレーニング期の乳幼児、C2 がトイレトレーニング期を含む乳幼児及び児

童、C3 がトイレトレーニングを完了した児童、C4 が児童及び青少年に該当する。カテゴリーごとの目標被験者数は[redacted]を参考に設定した。

III 期（継続投与期）: 25 例

目標被験者数の設定根拠を以下に記す。

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。KCI002 P3-1 試験の結果より、III 期（継続投与期）における II 期（非盲検期）からの自発排便回数の変化量を 0 回、その標準偏差を 2.5 回と仮定した場合、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。

2.7.3.1.7　統計解析

2.7.3.1.7.1　解析対象集団

(1)　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。

(2)　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

(3)　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。

(4)　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

2.7.3.1.7.2　有効性の解析

有効性の解析は、主として E-FAS で解析を行い、副次的に E-PPS でも解析を行った。

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。なお、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。

副次評価項目の解析は、Rome IV 診断基準を満たさない被験者の割合について、投与群別に算出し、割合の差及び割合の差の Wald 型 95%信頼区間を算出した。自発排便回数及び排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）について、投与群別に要約統計量を算出した。レスキュー薬の使用状況について、期別投与群別に使用の有無の頻度を示し、累積追加投与回数の要約統計量を算出した。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について、投与群別に算出し、I 期（二重盲検期）初回投与から初回自発排便までの時間を Kaplan-Meier 曲線で示した。

2.7.3.1.7.3　同等性の解析

同等性の解析は、主として A-FAS で解析を行い、副次的に A-PPS でも解析を行った。

主要評価項目について、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。

副次評価項目の解析は、自発排便回数、自発排便回数の変化量、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、要約統計量を算出した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

有効性の評価に用いた第 III 相臨床試験の結果は、「2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析」に示す。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　解析対象集団

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

本登録適格例の 56 例（本剤投与群：28 例、プラセボ投与群：28 例）全例が E-FAS に採用された。E-FAS のうち、E-PPS に採用されたのは 50 例（本剤投与群：23 例、プラセボ投与群：27 例）であった。E-PPS から除外された 6 例（本剤投与群：5 例、プラセボ投与群：1 例）の除外理由は、「投与方法用量を遵守した被験者に該当しない」（本剤投与群で 2 例、プラセボ投与群で 1 例）、「I 期（二重盲検期）の治験薬の服薬遵守率が 80%未満」（本剤投与群で 1 例）、「処方不備があり、用量を遵守した被験者に該当しない」（本剤投与群で 1 例）、「服薬遵守率が 80%未満」（本剤投与群で 1 例）であった。

(2)　III 期（継続投与期）

III 期（継続投与期）移行登録適格例の 30 例（KCI002 錠 200mg：8 例、KCI002 細粒 83%：22 例）全例が A-FAS に採用された。A-FAS のうち、A-PPS に採用されたのは 29 例（KCI002 錠 200mg：8 例、KCI002 細粒 83%：21 例）であった。A-PPS から除外された 1 例（KCI002 細粒 83%）の除外理由は、「III 期（継続投与期）の治験薬の服薬遵守率が 80%未満」であった。

2.7.3.3.1.2　被験者背景

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

E-FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-7 に示す。

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%）。

E-PPS における人口統計学的及び他の基準値の特性は、E-FAS と同様であった。

表 2.7.3-7 人口統計学的及び他の基準値の特性（I 期 II 期）（E-FAS）

		KCI002 群 (N=28) n (%)	プラセボ群 (N=28) n (%)	全体 (N=56) n (%)	P 値
同意取得時年齢 (歳)	被験者数	28	28	56	0.796*1
	平均値	4.2	4.4	4.3	
	標準偏差	2.5	2.7	2.5	
	最小値	1	1	1	
	中央値	3.5	3.5	3.5	
	最大値	10	11	11	
	1 歳以上 2 歳未満	3 (10.7%)	3 (10.7%)	6 (10.7%)	0.986*2
	2 歳以上 4 歳未満	11 (39.3%)	11 (39.3%)	22 (39.3%)	
	4 歳以上 6 歳未満	7 (25.0%)	8 (28.6%)	15 (26.8%)	
	6 歳以上 15 歳未満	7 (25.0%)	6 (21.4%)	13 (23.2%)	
性別	男性	8 (28.6%)	9 (32.1%)	17 (30.4%)	0.771*2
	女性	20 (71.4%)	19 (67.9%)	39 (69.6%)	
身長 (cm) (スクリーニング期)	被験者数	28	28	56	0.618*1
	平均値	102.47	104.93	103.70	
	標準偏差	17.25	19.33	18.20	
	最小値	77.3	74.5	74.5	
	中央値	102.05	99.95	101.50	
	最大値	142.8	154.0	154.0	
体重 (kg) (スクリーニング期)	被験者数	28	28	56	0.596*1
	平均値	17.26	18.24	17.75	
	標準偏差	5.95	7.75	6.86	
	最小値	9.2	9.2	9.2	
	中央値	16.08	15.35	15.50	
	最大値	33.9	40.3	40.3	
人種*3	アジア人	28	28	56	-
	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	0	0	0	
	黒人またはアフリカ系アメリカ人	0	0	0	
	ハワイ先住民またはその他の太平洋諸島民	0	0	0	
	白人	0	1	1	
入院・外来の別	入院	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
	外来	28 (100.0%)	28 (100.0%)	56 (100.0%)	
使用便秘薬の有無	なし	11 (39.3%)	11 (39.3%)	22 (39.3%)	1.000*2
	あり	17 (60.7%)	17 (60.7%)	34 (60.7%)	
既往歴の有無	なし	27 (96.4%)	26 (92.9%)	53 (94.6%)	0.553*2
	あり	1 (3.6%)	2 (7.1%)	3 (5.4%)	
便秘症に関連する症状の有無	なし	28 (100.0%)	27 (96.4%)	55 (98.2%)	0.313*2
	あり	0 (0.0%)	1 (3.6%)	1 (1.8%)	
合併症の有無	なし	18 (64.3%)	15 (53.6%)	33 (58.9%)	0.415*2
	あり	10 (35.7%)	13 (46.4%)	23 (41.1%)	

*1 t 検定
*2 χ^2 検定
*3 ハーフの場合、複数選択される。複数選択の場合、*2 は不要とする。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.2-1-1

(2) III 期（継続投与期）

A-FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-8 に示す。

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%）。

A-PPS における人口統計学的及び他の基準値の特性は、A-FAS と同様であった。

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。

表 2.7.3-8 製剤別の人口統計学的及び他の基準値の特性（III 期）（A-FAS）

		KCI002 錠 200 mg (N=8) n (%)	KCI002 細粒 83% (N=22) n (%)	全体 (N=30) n (%)	P 値
同意取得時年齢 (歳)	被験者数	8	22	30	0.577[*1]
	平均値	5.4	4.7	4.9	
	標準偏差	3.6	2.4	2.7	
	最小値	1	1	1	
	中央値	4.0	4.5	4.5	
	最大値	11	8	11	
	1 歳以上 2 歳未満	1 (12.5%)	3 (13.6%)	4 (13.3%)	0.549[*2]
	2 歳以上 4 歳未満	3 (37.5%)	4 (18.2%)	7 (23.3%)	
	4 歳以上 6 歳未満	1 (12.5%)	8 (36.4%)	9 (30.0%)	
	6 歳以上 15 歳未満	3 (37.5%)	7 (31.8%)	10 (33.3%)	
性別	男性	3 (37.5%)	7 (31.8%)	10 (33.3%)	0.770[*2]
	女性	5 (62.5%)	15 (68.2%)	20 (66.7%)	
身長 (cm) (スクリーニング期)	被験者数	8	22	30	0.560[*1]
	平均値	111.83	106.99	108.28	
	標準偏差	25.67	17.50	19.63	
	最小値	83.0	74.5	74.5	
	中央値	101.55	107.20	106.70	
	最大値	154.0	133.2	154.0	
体重 (kg) (スクリーニング期)	被験者数	8	22	30	0.418[*1]
	平均値	21.33	18.70	19.40	
	標準偏差	11.13	6.23	7.71	
	最小値	10.6	9.2	9.2	
	中央値	15.50	18.10	17.43	
	最大値	40.3	32.0	40.3	
人種[*3]	アジア人	8	22	30	-
	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	0	0	0	
	黒人またはアフリカ系アメリカ人	0	0	0	
	ハワイ先住民またはその他の太平洋諸島民	0	0	0	
	白人	1	0	1	
入院・外来の別	入院	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
	外来	8 (100.0%)	22 (100.0%)	30 (100.0%)	
使用便秘薬の有無	なし	4 (50.0%)	9 (40.9%)	13 (43.3%)	0.657[*2]
	あり	4 (50.0%)	13 (59.1%)	17 (56.7%)	
既往歴の有無	なし	7 (87.5%)	21 (95.5%)	28 (93.3%)	0.440[*2]
	あり	1 (12.5%)	1 (4.5%)	2 (6.7%)	
便秘症に関連する症状の有無	なし	8 (100.0%)	21 (95.5%)	29 (96.7%)	0.540[*2]
	あり	0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (3.3%)	
合併症の有無	なし	3 (37.5%)	9 (40.9%)	12 (40.0%)	0.866[*2]
	あり	5 (62.5%)	13 (59.1%)	18 (60.0%)	

*1 t 検定
*2 χ^2 検定
*3 ハーフの場合、複数選択される。複数選択の場合、*2 は不要とする。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.2-3-1

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　本剤の有効性

2.7.3.3.2.1.1　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 2.7.3-9 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 2.7.3-9　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を表 2.7.3-10 に示す。

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。

表 2.7.3-10　スクリーニング期最終週（1 週間）、I 期最終週（1 週間）及び II 期最終週（1 週間）の 1 週間あたりの自発排便回数（E-FAS）

			KCI002 群 (N=28)	プラセボ群 (N=28)	全体 (N=56)
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)	被験者数	28	28	-
		平均値	2.36	2.29	-
		標準偏差	0.83	0.71	-
		最小値	1.0	1.0	-
		中央値	3.00	2.00	-
		最大値	3.0	3.0	-
	I 期最終週 (1 週間)	被験者数	28	28	-
		平均値	4.75	3.00	-
		標準偏差	3.23	1.70	-
		最小値	1.0	0.0	-
		中央値	4.00	3.00	-
		最大値	14.0	8.0	-
	II 期最終週 (1 週間)	被験者数	25	27	52
		平均値	4.16	4.37	4.27
		標準偏差	2.08	2.10	2.07
		最小値	1.0	0.0	0.0
		中央値	4.00	4.00	4.00
		最大値	10.0	8.0	10.0

Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.1.2-2-1

2.7.3.3.2.1.2　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を表 2.7.3-11 に示す。

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。

表 2.7.3-11　I 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（E-FAS）

		KCI002 群 (N=28)	プラセボ群 (N=28)
Rome IV 診断基準	評価例数	27	28
	満たさない被験者数	19	8
	満たさない被験者数の割合 (%)	70.4	28.6
	割合の差*1	41.8	
	95%信頼区間*2	[17.8, 65.8]	

*1 Rome IV 診断基準を満たさない被験者の割合の差 (KCI002 群-プラセボ群)
*2 Wald 型の 95%信頼区間
Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.1.2-1-1

2.7.3.3.2.1.3　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）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従った数値）を表 2.7.3-12 に示す。

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。

表 2.7.3-12　スクリーニング期最終週（1 週間）、I 期最終週（1 週間）及び II 期最終週（1 週間）の排便した便の性状（E-FAS）

			KCI002 群 (N=28)	プラセボ群 (N=28)	全体 (N=56)
1 週間あたりの排便した便の性状	スクリーニング期最終週 (1 週間)	被験者数	28	28	-
		平均値	2.18	2.14	-
		標準偏差	0.71	0.65	-
		最小値	1.0	1.0	-
		第一四分位数	2.00	2.00	-
		中央値	2.00	2.00	-
		第三四分位数	3.00	2.75	-
		最大値	3.0	3.0	-
	I 期最終週 (1 週間)	被験者数	28	27	-
		平均値	4.54	2.70	-
		標準偏差	1.14	1.05	-
		最小値	2.0	1.0	-
		第一四分位数	4.00	2.00	-
		中央値	5.00	3.00	-
		第三四分位数	5.25	3.50	-
		最大値	6.0	5.0	-
	II 期最終週 (1 週間)	被験者数	25	26	51
		平均値	4.46	4.58	4.52
		標準偏差	0.88	0.81	0.84
		最小値	3.0	4.0	3.0
		第一四分位数	4.00	4.00	4.00
		中央値	4.00	4.00	4.00
		第三四分位数	5.00	5.00	5.00
		最大値	6.0	6.0	6.0

Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.1.2-3-1

2.7.3.3.2.1.4　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、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を表 2.7.3-13 に示す。

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。

表 2.7.3-13　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（E-FAS）

期			KCI002 群 (N=28)	プラセボ群 (N=28)	全体 (N=56)
I 期	レスキュー薬の使用	なし	24 (85.7%)	23 (82.1%)	-
		あり	4 (14.3%)	5 (17.9%)	-
	累積追加投与回数	被験者数	4	5	-
		平均値	2.3	1.8	-
		標準偏差	1.3	1.8	-
		最小値	1	1	-
		第一四分位数	1.5	1.0	-
		中央値	2.0	1.0	-
		第三四分位数	3.0	1.0	-
		最大値	4	5	-
II 期	レスキュー薬の使用	なし	23 (82.1%)	21 (75.0%)	44 (78.6%)
		あり	5 (17.9%)	7 (25.0%)	12 (21.4%)
	累積追加投与回数	被験者数	5	7	12
		平均値	4.8	2.7	3.6
		標準偏差	3.3	2.2	2.8
		最小値	2	1	1
		第一四分位数	2.0	1.0	1.5
		中央値	4.0	2.0	2.5
		第三四分位数	6.0	4.0	5.0
		最大値	10	7	10
I 期 II 期	レスキュー薬の使用	なし	22 (78.6%)	19 (67.9%)	-
		あり	6 (21.4%)	9 (32.1%)	-
	累積追加投与回数	被験者数	6	9	-
		平均値	5.5	3.1	-
		標準偏差	5.0	3.5	-
		最小値	1	1	-
		第一四分位数	2.0	1.0	-
		中央値	4.0	2.0	-
		第三四分位数	8.0	3.0	-
		最大値	14	12	-

Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.1.2-4-1

2.7.3.3.2.1.5　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 及び 48 時間以内に排便があった被験者の割合を表 2.7.3-14 に示す。

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。

表 2.7.3-14　I 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（E-FAS）

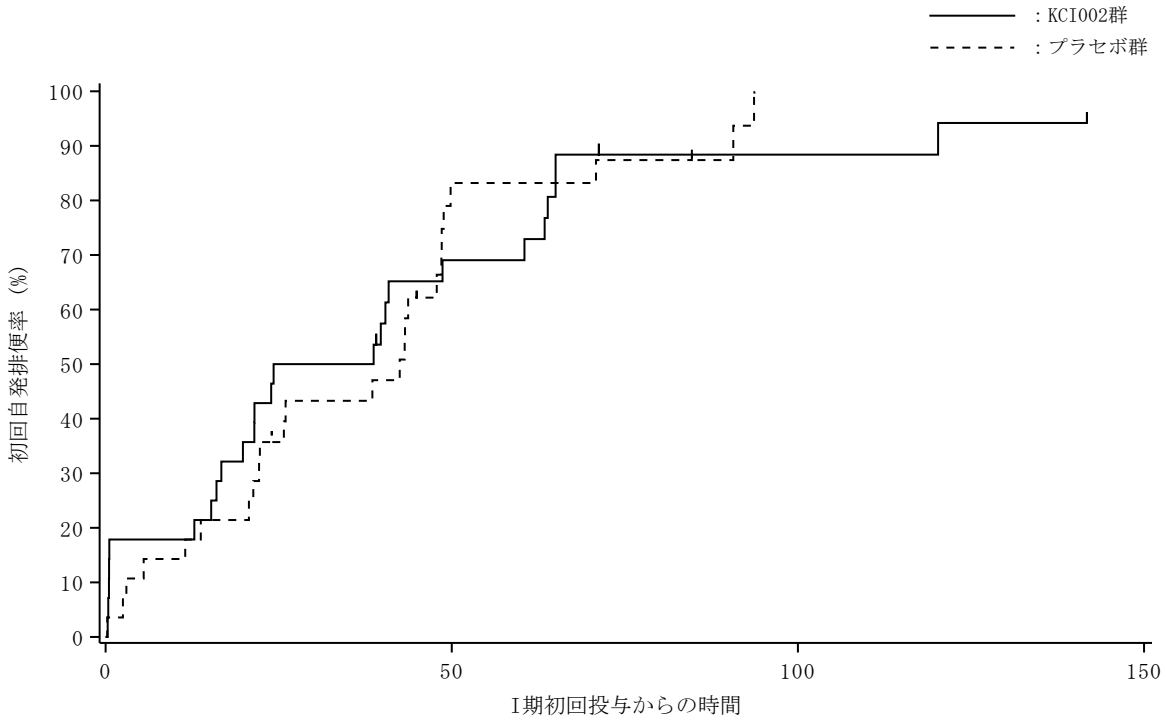
	KCI002 群 (N=28) n (%)	プラセボ群 (N=28) n (%)
24 時間以内排便率	13 (46.4%)	10 (35.7%)
48 時間以内排便率	18 (64.3%)	18 (64.3%)

Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.1.2-5-1

I 期（二重盲検期）初回投与から初回自発排便までの時間（Kaplan-Meier 曲線）を図 2.7.3-1 に示す。

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。

図 2.7.3-1　初回自発排便までの時間（Kaplan-Meier 曲線）（E-FAS）



投与群	解析対象例数	イベント例数	打ち切り例数	排便までの時間 中央値	排便までの時間 95%信頼区間*1	24 時間以内排便率 (%)	48 時間以内排便率 (%)
KCI002 群	28	25	3	31.5	[16.7, 48.7]	46.4	64.3
プラセボ群	28	25	3	42.5	[22.2, 48.5]	35.7	64.3

*1 Greenwood の公式に基づく両側 95%信頼区間
Source: 5.3.5.1.1 図 14.2.1.2-1

2.7.3.3.2.2　本剤と既承認製剤の同等性

2.7.3.3.2.2.1　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 2.7.3-15 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 2.7.3-15　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）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 2.7.3-16 に示す。

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。

表 2.7.3-16　製剤別の 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）

		KCI002 錠 200 mg (N=8)	KCI002 細粒 83% (N=22)
自発排便回数の変化量*1	被験者数	8	22
	平均値	0.6	-0.9
	標準偏差	2.9	1.5
	最小値	-2	-3
	中央値	0.0	-1.0
	最大値	6	2

*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 14.2.1.4-3-1

2.7.3.3.2.2.2　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を表 2.7.3-17 に示す。

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。

表 2.7.3-17　II 期最終週（1 週間）及び III 期最終週（1 週間）の 1 週間あたりの自発排便回数（A-FAS）

			全体 (N=30)
1 週間あたりの自発排便回数	II 期最終週 (1 週間)	被験者数	30
		平均値	5.63
		標準偏差	1.56
		最小値	3.0
		中央値	5.50
		最大値	10.0
	III 期最終週 (1 週間)	被験者数	30
		平均値	5.17
		標準偏差	2.73
		最小値	2.0
		中央値	5.00
		最大値	13.0

Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.1.4-1-1

2.7.3.3.2.2.3　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）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従った数値）を表 2.7.3-18 に示す。

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。

表 2.7.3-18　II 期最終週（1 週間）及び III 期最終週（1 週間）の排便した便の性状（A-FAS）

			全体 (N=30)
1 週間あたりの排便した便の性状	II 期最終週 (1 週間)	被験者数	30
		平均値	4.57
		標準偏差	0.85
		最小値	3.0
		第一四分位数	4.00
		中央値	4.00
		第三四分位数	5.00
		最大値	6.0
	III 期最終週 (1 週間)	被験者数	30
		平均値	4.20
		標準偏差	0.71
		最小値	2.5
		第一四分位数	4.00
		中央値	4.00
		第三四分位数	4.50
		最大値	6.0

Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.1.4-2-1

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

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について、III 期（継続投与期）で選択した製剤ごとの部分集団の検討を行った（「2.7.3.3.2.2.1 自発排便回数の変化量」参照）。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　便秘症に対する用法・用量

本剤の便秘症に対する予定用法・用量は以下とした。また、既承認製剤のマグミット細粒 83%、マグミット錠 200mg、同錠 250mg、同錠 330mg、同錠 500mg の便秘症に対する用法・用量に以下の下線部（小児用量）を追加することとした。

＜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。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

KCI002 P3-2 試験では、本剤 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、1 日 2 回朝食後及び夕食後に水とともに経口投与した際の本剤の有効性及び安全性を検討した。投与用量は適切な排便状態に到達する用量まで調節した。本剤の有効性について、I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）における自発排便回数には本剤投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差が認められた（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示唆された。また、本剤投与により、排便した便の性状の改善や便秘症（Rome IV 診断基準に基づく）の改善がみられた。本剤の安全性について大きな問題はなかった。KCI002 P3-2 試験の結果より、便秘症小児に対して本剤 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て投与することは妥当であると考えられる。

KCI002 P3-2 試験では適切な排便状態に到達する用量まで調節するものとしている。結果として初回投与用量（40 mg/kg/day）から減量する被験者が多く、大半の被験者の投与用量範囲は 1 日 30～40 mg/kg であり、いずれの年齢層においても、 20.8～27.1 mg/kg/day と 30 mg/kg/day を下回る

症例であっても治療が継続できていたこと、 41.7～63.6 mg/kg/day と 40 mg/kg/day を上回る症例であっても治療が継続できていたことから、その範囲外の被験者の投与用量は適宜増減することが適切であるものと判断できる。したがって、小児用量としては、KCI002 P3-2 試験における用量調節範囲の下限値および上限値から、1 日 20～80 mg/kg（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。

本剤と既承認製剤の同等性については、KCI002 P3-2 試験において、本剤投与の II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）における自発排便回数と、KCI002 錠 200mg または KCI002 細粒 83%に切替え後の III 期（継続投与期）の最終週（1 週間）における自発排便回数について、自発排便回数の変化量の平均値の両側 95%信頼区間（平均値：−0.5 回、95%信頼区間：−1.2～0.3 回）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%の有効性の同等性が検証された。また、安全性プロファイルにも大きな違いは認められなかったことから、本剤と KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%は生物学的に同等であると考えた。なお、溶出試験においても本剤、KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%の生物学的同等性を確認している（[2.7.1]参照）。

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（製造販売承認事項一部変更承認日：2021 年 6 月 23 日）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ているため、既承認製剤マグミット錠 200mg を介してすべての製剤が生物学的に同等であるとみなせる。

以上より、本剤を既承認製剤と同様に成人の便秘症に対しても適応すること、並びに既承認製剤のマグミット細粒 83%、マグミット錠 200mg、同錠 250mg、同錠 330mg 及び同錠 500mg に対して、小児用量として本剤と同様の用法・用量を追加することは妥当であると考える。

2.7.3.4.2　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

上記のとおり、既承認製剤マグミット錠 200mg を介してすべての製剤が生物学的に同等であるとみなせることから、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

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

小児の便秘症に対する本剤の有効性に関する長期投与の検討は行わなかった。

小児慢性機能性便秘症診療ガイドラインでは、薬物維持治療には通常 6～24 ヵ月を必要とし、適切な便秘治療により規則的な排便習慣が確立するまで治療することが推奨されている。また、小児の便秘症に対して酸化マグネシウム製剤を長期投与した文献では、3 週間から 1 年以上にわたって投与されており、小児に特徴的な有害事象は報告されていない。

耐薬性について、酸化マグネシウムは、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すという作用機序より、自然に近い排便を促すと考えられているため耐薬性はないと考えられており、耐薬性を有するとの報告もなされていない。

以上のことより、酸化マグネシウムは、その薬理メカニズムから、正常な胃酸分泌が行われていれば、長期投与した際も有効性は保持されると考える。

2.7.3.6　付録

該当なし

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）

2.7.4　臨床的安全性

マグミット製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 4
2.7.4　臨床的安全性 6
2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験 6
2.7.4.1.1.2　安全性評価計画 7
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.2.1　被験者の内訳 9
2.7.4.1.2.2　治療の遵守状況 11
2.7.4.1.2.3　本剤の投与用量 13
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性 16
2.7.4.2　有害事象 20
2.7.4.2.1　有害事象の解析 20
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 20
2.7.4.2.1.2　死亡及びその他の重篤な有害事象 24
2.7.4.2.1.3　その他の重要な有害事象 24
2.7.4.2.1.4　器官別または症候群別有害事象の解析 26
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 26
2.7.4.3　臨床検査値の評価 27
2.7.4.3.1　血清 Mg 濃度 27
2.7.4.3.2　臨床検査値（Mg 以外） 27
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 28
2.7.4.4.1　バイタルサイン、12 誘導心電図 28
2.7.4.4.2　身体所見（随伴症状／腹部状況） 28
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 28
2.7.4.5.1　内因性要因 28
2.7.4.5.1.1　有害事象 28
2.7.4.5.1.2　臨床検査値 34
2.7.4.5.1.3　バイタルサイン、身体所見（随伴症状／腹部状況） 36
2.7.4.5.2　外因性要因 36
2.7.4.5.3　薬物相互作用 36
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 37
2.7.4.5.5　過量投与 38
2.7.4.5.6　薬物乱用 38
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 38

2.7.4.5.8　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 38
2.7.4.6　市販後データ 38
2.7.4.7　付録 38

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）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
Ca	calcium	カルシウム
Cl	chloride	クロール
Fe	iron	鉄
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
K	potassium	カリウム
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
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
PT	preferred term	基本語
Na	sodium	ナトリウム
SAS A-SAS E-SAS	Safety Analysis Set － －	安全性解析対象集団 同等性の安全性解析対象集団 有効性の安全性解析対象集団
SOC	system organ class	器官別大分類
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

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）

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

KCI002 錠 100mg（以下、本剤）の安全性について、便秘症小児を対象とした KCI002 P3-2 試験に基づき評価した。

KCI002 P3-2 試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

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 安全性の解析対象例数
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） 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） 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）

KCI002 P3-2 試験では、便秘症小児を対象に、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）に到達する用量まで調節することとした。III 期（継続投与期）では、治験薬を本剤から既承認製剤 KCI002 錠 200mg（マグミット錠 200mg）または KCI002 細粒 83%（マグミット細粒 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。II 期（非盲検期）完了時の本剤の 1 日投与錠数が(4n)錠の場合は KCI002 錠 200mg を、1 日投与錠数が(4n)錠以外の場合は KCI002 細粒 83%を選択し、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。用法用量の詳細は[2.7.3.1.4]に記載した。

2.7.4.1.1.2　安全性評価計画

2.7.4.1.1.2.1　安全性の評価項目

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

2.7.4.1.1.2.2　安全性解析対象集団（SAS）

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。

2.7.4.1.1.2.3　有害事象の定義及び収集方法

有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないまたは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）をいい、治験薬との因果関係の有無は問わない。なお、一般臨床検査値の異常が以下の基準に合致した場合、有害事象とした。

- 臨床検査値の変動が重篤な有害事象の定義に該当した場合
- 臨床検査値の変動により治験薬の休薬または投与中止が必要になった場合
- 臨床検査値の変動により治療のための薬剤の使用、処置が必要になった場合
- 臨床検査値の変動により外科的介入が行われた場合
- 上記には該当しないが、臨床検査値の変動が医学的に注目すべきものと治験責任医師などが判断した場合

治験薬投与後から III 期（継続投与期）終了時［III 期（継続投与期）に移行しない被験者は II 期（非盲検期）終了時］までに発現した有害事象について以下の項目を調査し、その内容を症例報告書に記載した。一旦回復し再度発現した場合において、同一の有害事象であっても、治験薬との因果関係の判定が異なる場合、別の有害事象として症例報告書に記載することとした。

- 有害事象名（可能な場合、診断名で記入）
- 発現日
- 転帰日
- 転帰（回復、軽快、未回復、回復したが後遺症あり、死亡、不明）
- 重症度（軽度、中等度、重度）
- 重篤性（重篤、非重篤）
- 治験薬に対する処置（不変、増量、減量、休薬、中止、該当せず）
- 治験薬との因果関係（関連あり、関連なし）

有害事象名の読替えには医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Version 24.0 を用いた。

2.7.4.1.1.2.4　臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査は、以下の項目（表 2.7.4.1-2）の血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を実施した。採血条件（空腹または食後）は問わないこととした。測定は、実施医療機関で実施した。尿検査は、低年齢層では採取に困難を要するため、腎機能及びその他に懸念が生じた場合、必要に応じて実施することとした。

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。

バイタルサインは、血圧、脈拍、体温及び体重を測定した。

身体所見として、随伴症状／腹部状況を調査した。

表 2.7.4.1-2　臨床検査項目

血液学的検査	赤血球数、白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素濃度、網状赤血球数
血液生化学的検査	グルコース、HDL-コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、アルブミン、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、アミラーゼ、AST、ALT、γ.GTP、LDH、ALP、尿酸、Na、K、Cl、Ca、Mg、Fe
尿検査（必須項目ではない）	定性（糖、蛋白、潜血、ケトン体、白血球、ウロビリノーゲン）、沈渣（赤血球、円柱）

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の被験者の内訳を表 2.7.4.1-3 に示す。

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）では、同意取得例の 73 例全例が仮登録され、このうち 71 例が本登録された。本登録前に中止した 2 例の中止理由は、「代諾者が中止を申し出たため」及び「治験開始後に対象として不適格であることが判明したため」がそれぞれ 1 例であった。

本登録された 71 例のうち、15 例が本登録不適格例と判断された。不適格と判断された理由（重複集計）は、「スクリーニング期最終週（1 週間）の自発排便回数が 3 回以下でない」が 10 例、「食事療法・生活習慣の改善により症状の改善が認められた」が 3 例、「便秘症の診断基準である Rome IV 診断基準を満たさなかった」が 2 例、「スクリーニング期最終週（1 週間）のブリストルスケールに基づく便性状が 3 以下でない」が 2 例、「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ない」が 1 例、「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」が 1 例、「その他」が 1 例であった。本登録適格例の 56 例が本剤投与群またはプラセボ投与群に割り付けられた（本剤投与群：28 例、プラセボ投与群：28 例）。割り付けられた 56 例全例に治験薬が投与された。

治験薬が投与された 56 例のうち、55 例（本剤投与群：27 例、プラセボ投与群：28 例）が I 期（二重盲検期）を完了した。1 例（本剤投与群）は代諾者が中止を申し出たため I 期（二重盲検期）を中止した。I 期（二重盲検期）を完了した 55 例のうち、52 例（本剤投与群：25 例、プラセボ投与群：27 例）が II 期（非盲検期）を完了した。II 期（非盲検期）を中止した 3 例の中止理由は、「重大な治験実施計画書違反が明らかとなったため」が 1 例（本剤投与群）、「治験責任医師などが治験の中止を必要と判断したため」が 1 例（本剤投与群）、「被験者が中止を申し出たため」が 1 例（プラセボ投与群）であった。

表 2.7.4.1-3 被験者の内訳（I 期 II 期）（同意取得例）

		KCI002 群 n (%)	プラセボ群 n (%)	全体 n (%)
同意取得例		-	-	73
仮登録適格例[*1]		-	-	73 (100.0%)
仮登録不適格例[*1]		-	-	0 (0.0%)
仮登録不適格理由[*2 *3]	-	-	-	- (-%)
本登録例[*4]		-	-	71 (97.3%)
本登録前中止例[*4]		-	-	2 (2.7%)
本登録前中止理由[*5]	代諾者が中止を申し出た場合	-	-	1 (50.0%)
	治験開始後に対象として不適格であることが判明した場合	-	-	1 (50.0%)
本登録適格例 (割付例)[*6]		28 (39.4%)	28 (39.4%)	56 (78.9%)
本登録不適格例[*6]		-	-	15 (21.1%)
本登録不適格理由[*2 *7]	便秘症の診断基準：Rome IV を満たす患者	-	-	2 (13.3%)
	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の患者	-	-	1 (6.7%)
	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	-	-	3 (20.0%)
	スクリーニング期最終週（1 週間）の自発排便回数が 3 回以下の患者	-	-	10 (66.7%)
	スクリーニング期最終週（1 週間）のブリストルスケールに基づく便性状が 3 以下の患者	-	-	2 (13.3%)
	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 日以上の患者	-	-	1 (6.7%)
	その他、治験責任医師等が対象として不適当と判断した患者	-	-	1 (6.7%)
I 期投与例[*8]		28 (100.0%)	28 (100.0%)	56 (100.0%)
I 期未投与例[*8]		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
I 期未投与理由[*9]	-	- (-%)	- (-%)	- (-%)
I 期完了例[*10]		27 (96.4%)	28 (100.0%)	55 (98.2%)
I 期中止例[*10]		1 (3.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
I 期中止理由[*11]	代諾者が中止を申し出た場合	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
II 期完了例[*12]		25 (92.6%)	27 (96.4%)	52 (94.5%)
II 期中止例[*12]		2 (7.4%)	1 (3.6%)	3 (5.5%)
II 期中止理由[*13]	被験者が中止を申し出た場合	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (33.3%)
	重大な治験実施計画書違反が明らかとなった場合	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
	治験責任医師等が治験の中止を必要と判断した場合	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)

*1 割合の分母は同意取得数
*2 重複集計
*3 割合の分母は仮登録不適格例数
*4 割合の分母は仮登録適格例数
*5 割合の分母は本登録前中止例数
*6 割合の分母は本登録例数
*7 割合の分母は本登録不適格例数
*8 割合の分母は本登録適格例 (割付例)数
*9 割合の分母は I 期未投与例数
*10 割合の分母は I 期投与例数
*11 割合の分母は I 期中止例数
*12 割合の分母は I 期完了例数
*13 割合の分母は II 期中止例数
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.1-1

(2)　III 期（継続投与期）

III 期（継続投与期）の被験者の内訳を表 2.7.4.1-4 に示す。

II 期（非盲検期）終了後に III 期（継続投与期）へ移行した登録例は 52 例であり、そのうち、適格と判断された III 期（継続投与期）移行登録適格例は 30 例（KCI002 錠 200mg：8 例、KCI002 細粒 83%：22 例）であった。III 期（継続投与期）移行の適格性基準を満たさなかった 22 例の不適格理由はいずれも、「II 期（非盲検期）最終週（1 週間）の自発排便回数が週 4 回以上でない」であった。

III 期（継続投与期）移行登録適格例 30 例（KCI002 錠 200mg：8 例、KCI002 細粒 83%：22 例）の全例に治験薬が投与され、III 期（継続投与期）を完了した。

表 2.7.4.1-4　被験者の内訳（III 期）（II 期完了例）

		KCI002 錠 200 mg n (%)	KCI002 細粒 83% n (%)	全体 n (%)
II 期完了例		-	-	52
III 期移行登録例[*1]		-	-	52 (100.0%)
III 期移行登録適格例[*1]		8 (15.4%)	22 (42.3%)	30 (57.7%)
III 期移行登録不適格例[*1]		-	-	22 (42.3%)
III 期移行登録不適格理由[*2] [*3]	II 期最終週（1 週間）の自発排便回数が週 4 回以上の患者	-	-	22 (100.0%)
III 期投与例[*4]		8 (100.0%)	22 (100.0%)	30 (100.0%)
III 期未投与例[*4]		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
III 期未投与理由[*5]	-	- (-%)	- (-%)	- (-%)
III 期完了例[*6]		8 (100.0%)	22 (100.0%)	30 (100.0%)
III 期中止例[*6]		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
III 期中止理由[*7]	-	- (-%)	- (-%)	- (-%)

*1 割合の分母は II 期完了例
*2 重複集計
*3 割合の分母は III 期移行登録不適格例
*4 割合の分母は III 期移行登録適格例数
*5 割合の分母は III 期未投与例数
*6 割合の分母は III 期投与例数
*7 割合の分母は III 期中止例数
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.1-2

2.7.4.1.2.2　治療の遵守状況

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

E-SAS における、I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の治療の遵守状況を表 2.7.4.1-5 に、年齢層別の治療の遵守状況を表 2.7.4.7-1（群別）及び表 2.7.4.7-2（全体）に示す。

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。

表 2.7.4.1-5　治療の遵守状況（I 期 II 期）（E-SAS）

期			KCI002 群 (N=28)	プラセボ群 (N=28)	全体 (N=56)
I 期	投与期間 (日)	被験者数	28	28	56
		平均値	15.2	15.1	15.2
		標準偏差	2.5	1.4	2.0
		最小値	12	12	12
		中央値	15.0	15.0	15.0
		最大値	24	18	24
	服薬率 (%)	被験者数	28	28	56
		平均値	96.59	98.81	97.70
		標準偏差	6.65	3.18	5.28
		最小値	73.3	85.5	73.3
		中央値	100.00	100.00	100.00
		最大値	100.0	100.0	100.0
II 期	投与期間 (日)	被験者数	25	28	53
		平均値	71.1	69.9	70.5
		標準偏差	3.1	5.2	4.4
		最小値	65	47	47
		中央値	71.0	71.0	71.0
		最大値	79	78	79
	服薬率 (%)	被験者数	25	28	53
		平均値	98.46	97.60	98.01
		標準偏差	2.44	3.20	2.87
		最小値	91.9	89.5	89.5
		中央値	99.77	98.85	99.35
		最大値	100.0	100.0	100.0

各期ごとに、実投与錠数／指示投与錠数×100 を服薬率とする。なお、過剰服薬があった場合は、過剰服薬した錠数（服薬錠数と指示錠数の差分）を指示錠数から差し引いて分子に含める。但し、過剰服薬した錠数が指示錠数を上回る場合は服薬錠数を 0 とする。誤指示による誤投与は逸脱と結論し、誤投与データは使用しない。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.4-1-3

(2)　III 期（継続投与期）

A-SAS における III 期（継続投与期）の治療の遵守状況を表 2.7.4.1-6 に、年齢層別の治療の遵守状況を表 2.7.4.7-3（製剤別）及び表 2.7.4.7-4（全体）に示す。

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。

表 2.7.4.1-6　製剤別の治療の遵守状況（III 期）（A-SAS）

期			KCI002 錠 200 mg (N=8)	KCI002 細粒 83% (N=22)	全体 (N=30)
III 期	投与期間 (日)	被験者数	8	22	30
		平均値	14.0	15.5	15.1
		標準偏差	2.4	3.0	2.9
		最小値	8	12	8
		中央値	15.0	15.0	15.0
		最大値	15	24	24
	服薬率 (%)	被験者数	8	22	30
		平均値	98.21	96.70	97.10
		標準偏差	5.05	8.45	7.64
		最小値	85.7	63.6	63.6
		中央値	100.00	100.00	100.00
		最大値	100.0	100.0	100.0

各期ごとに、実投与錠数／指示投与錠数×100 を服薬率とする。なお、過剰服薬があった場合は、過剰服薬した錠数（服薬錠数と指示錠数の差分）を指示錠数から差し引いて分子に含める。但し、過剰服薬した錠数が指示錠数を上回る場合は服薬錠数を 0 とする。誤指示による誤投与は逸脱と結論し、誤投与データは使用しない。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.4-3-3

2.7.4.1.2.3　本剤の投与用量

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）及び II 期（非盲検期）の体重あたりの投与用量を表 2.7.4.1-7 に示す。年齢層別の体重あたりの投与用量を表 2.7.4.1-8（群別）及び表 2.7.4.1-9（全体）に示す。

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。年齢層別では、1 歳以上 2 歳未満で 34.13 mg/kg/day（±6.25 mg/kg/day）、2 歳以上 4 歳未満で 33.39 mg/kg/day（±4.66 mg/kg/day）、4 歳以上 6 歳未満で 36.81 mg/kg/day（±1.46 mg/kg/day）、6 歳以上 15 歳未満で 33.34 mg/kg/day（±5.78 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）、以下同順］であった。年齢層別では、1 歳以上 2 歳未満で 33.04 mg/kg/day（±5.39 mg/kg/day）［37.30 mg/kg/day（±3.90 mg/kg/day）、28.78 mg/kg/day（±1.74 mg/kg/day）］、2 歳以上 4 歳未満で 36.90 mg/kg/day（±13.07 mg/kg/day）［37.53 mg/kg/day（±14.62 mg/kg/day）、36.40 mg/kg/day（±12.49 mg/kg/day）］、4 歳以上 6 歳未満で 29.63 mg/kg/day（±6.08 mg/kg/day）［29.01 mg/kg/day（±7.18 mg/kg/day）、30.01 mg/kg/day（±5.79 mg/kg/day）］、6 歳以上 15 歳未満で 30.24 mg/kg/day（±6.71 mg/kg/day）［29.63 mg/kg/day（±6.97 mg/kg/day）、31.09 mg/kg/day（±7.04 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。

表 2.7.4.1-7 実投与被験者の体重あたりの投与用量の要約（I 期 II 期）（E-SAS）

項目	期		KCI002 群 (N=28)	プラセボ群 (N=28)	全体 (N=56)
体重あたりの投与用量*1 *2 (mg/kg/day)	I 期	被験者数	26	-	-
		平均値	34.25	-	-
		標準偏差	4.63	-	-
		最小値	22.9	-	-
		中央値	35.88	-	-
		最大値	38.9	-	-
	II 期	被験者数	23	26	49
		平均値	33.24	32.53	32.87
		標準偏差	10.45	9.16	9.69
		最小値	20.8	22.9	20.8
		中央値	33.90	29.75	30.77
		最大値	63.6	60.8	63.6

*1 各期の最終投与終了日 (指示日)の投与用量、投与開始 2 週後 (I 期)および 12 週後 (II 期)の体重から算出する。
*2 各期の最終投与終了日 (指示日)の指示内容が休薬指示であった症例は集計から除く。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.5-2-4

表 2.7.4.1-8　年齢層別の実投与被験者の体重あたりの投与用量の要約（I 期 II 期）（群別）（E-SAS）

項目	期		KCI002 群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3)	KCI002 群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11)	KCI002 群 4 歳以上 6 歳未満 (N=7)	KCI002 群 6 歳以上 15 歳未満 (N=7)	プラセボ群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3)	プラセボ群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11)	プラセボ群 4 歳以上 6 歳未満 (N=8)	プラセボ群 6 歳以上 15 歳未満 (N=6)
体重あたりの投与用量[*1 *2] (mg/kg/day)	I 期	被験者数	3	10	6	7	-	-	-	-
		平均値	34.13	33.39	36.81	33.34	-	-	-	-
		標準偏差	6.25	4.66	1.46	5.78	-	-	-	-
		最小値	26.9	22.9	35.1	23.3	-	-	-	-
		中央値	37.74	34.47	37.05	36.63	-	-	-	-
		最大値	37.7	38.9	38.6	38.3	-	-	-	-
	II 期	被験者数	3	8	5	7	3	10	8	5
		平均値	37.30	37.53	29.01	29.63	28.78	36.40	30.01	31.09
		標準偏差	3.90	14.62	7.18	6.97	1.74	12.49	5.79	7.04
		最小値	34.2	22.1	20.8	21.8	27.1	22.9	24.7	22.9
		中央値	36.04	33.62	30.00	29.85	28.57	34.68	27.92	28.88
		最大値	41.7	63.6	37.6	37.9	30.6	60.8	37.5	38.5

*1 各期の最終投与終了日 (指示日)の投与用量、投与開始 2 週後 (I 期)および 12 週後 (II 期)の体重から算出する。
*2 各期の最終投与終了日 (指示日)の指示内容が休薬指示であった症例は集計から除く。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.5-2-5

表 2.7.4.1-9　年齢層別の実投与被験者の体重あたりの投与用量の要約（I 期 II 期）（全体）（E-SAS）

項目	期		全体			
			1 歳以上 2 歳未満 (N=6)	2 歳以上 4 歳未満 (N=22)	4 歳以上 6 歳未満 (N=15)	6 歳以上 15 歳未満 (N=13)
体重あたりの投与用量[*1 *2] (mg/kg/day)	I 期	被験者数	-	-	-	-
		平均値	-	-	-	-
		標準偏差	-	-	-	-
		最小値	-	-	-	-
		中央値	-	-	-	-
		最大値	-	-	-	-
	II 期	被験者数	6	18	13	12
		平均値	33.04	36.90	29.63	30.24
		標準偏差	5.39	13.07	6.08	6.71
		最小値	27.1	22.1	20.8	21.8
		中央値	32.40	33.62	30.00	29.37
		最大値	41.7	63.6	37.6	38.5

*1 各期の最終投与終了日 (指示日)の投与用量、投与開始 2 週後 (I 期)および 12 週後 (II 期)の体重から算出する。
*2 各期の最終投与終了日 (指示日)の指示内容が休薬指示であった症例は集計から除く。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.5-2-6

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

E-SAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-10 に示す。

E-SAS 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%）。

表 2.7.4.1-10 人口統計学的及び他の基準値の特性（I 期 II 期）（E-SAS）

		KCI002 群 (N=28) n (%)	プラセボ群 (N=28) n (%)	全体 (N=56) n (%)	P 値
同意取得時年齢 (歳)	被験者数	28	28	56	0.796*1
	平均値	4.2	4.4	4.3	
	標準偏差	2.5	2.7	2.5	
	最小値	1	1	1	
	中央値	3.5	3.5	3.5	
	最大値	10	11	11	
	1 歳以上 2 歳未満	3 (10.7%)	3 (10.7%)	6 (10.7%)	0.986*2
	2 歳以上 4 歳未満	11 (39.3%)	11 (39.3%)	22 (39.3%)	
	4 歳以上 6 歳未満	7 (25.0%)	8 (28.6%)	15 (26.8%)	
	6 歳以上 15 歳未満	7 (25.0%)	6 (21.4%)	13 (23.2%)	
性別	男性	8 (28.6%)	9 (32.1%)	17 (30.4%)	0.771*2
	女性	20 (71.4%)	19 (67.9%)	39 (69.6%)	
身長 (cm) (スクリーニング期)	被験者数	28	28	56	0.618*1
	平均値	102.47	104.93	103.70	
	標準偏差	17.25	19.33	18.20	
	最小値	77.3	74.5	74.5	
	中央値	102.05	99.95	101.50	
	最大値	142.8	154.0	154.0	
体重 (kg) (スクリーニング期)	被験者数	28	28	56	0.596*1
	平均値	17.26	18.24	17.75	
	標準偏差	5.95	7.75	6.86	
	最小値	9.2	9.2	9.2	
	中央値	16.08	15.35	15.50	
	最大値	33.9	40.3	40.3	
人種*3	アジア人	28	28	56	-
	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	0	0	0	
	黒人またはアフリカ系アメリカ人	0	0	0	
	ハワイ先住民またはその他の太平洋諸島民	0	0	0	
	白人	0	1	1	
入院・外来の別	入院	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
	外来	28 (100.0%)	28 (100.0%)	56 (100.0%)	
使用便秘薬の有無	なし	11 (39.3%)	11 (39.3%)	22 (39.3%)	1.000*2
	あり	17 (60.7%)	17 (60.7%)	34 (60.7%)	
既往歴の有無	なし	27 (96.4%)	26 (92.9%)	53 (94.6%)	0.553*2
	あり	1 (3.6%)	2 (7.1%)	3 (5.4%)	
便秘症に関連する症状の有無	なし	28 (100.0%)	27 (96.4%)	55 (98.2%)	0.313*2
	あり	0 (0.0%)	1 (3.6%)	1 (1.8%)	
合併症の有無	なし	18 (64.3%)	15 (53.6%)	33 (58.9%)	0.415*2
	あり	10 (35.7%)	13 (46.4%)	23 (41.1%)	

*1 t 検定
*2 χ^2 検定
*3 ハーフの場合、複数選択される。複数選択の場合、*2 は不要とする。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.2-1-3

(2) III 期（継続投与期）

A-SAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-11 に示す。

A-SAS 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-SAS と A-SAS 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。

表 2.7.4.1-11 製剤別の人口統計学的及び他の基準値の特性（III 期）（A-SAS）

		KCI002 錠 200 mg (N=8) n (%)	KCI002 細粒 83% (N=22) n (%)	全体 (N=30) n (%)	P 値
同意取得時年齢 (歳)	被験者数	8	22	30	0.577[*1]
	平均値	5.4	4.7	4.9	
	標準偏差	3.6	2.4	2.7	
	最小値	1	1	1	
	中央値	4.0	4.5	4.5	
	最大値	11	8	11	
	1 歳以上 2 歳未満	1 (12.5%)	3 (13.6%)	4 (13.3%)	0.549[*2]
	2 歳以上 4 歳未満	3 (37.5%)	4 (18.2%)	7 (23.3%)	
	4 歳以上 6 歳未満	1 (12.5%)	8 (36.4%)	9 (30.0%)	
	6 歳以上 15 歳未満	3 (37.5%)	7 (31.8%)	10 (33.3%)	
性別	男性	3 (37.5%)	7 (31.8%)	10 (33.3%)	0.770[*2]
	女性	5 (62.5%)	15 (68.2%)	20 (66.7%)	
身長 (cm) (スクリーニング期)	被験者数	8	22	30	0.560[*1]
	平均値	111.83	106.99	108.28	
	標準偏差	25.67	17.50	19.63	
	最小値	83.0	74.5	74.5	
	中央値	101.55	107.20	106.70	
	最大値	154.0	133.2	154.0	
体重 (kg) (スクリーニング期)	被験者数	8	22	30	0.418[*1]
	平均値	21.33	18.70	19.40	
	標準偏差	11.13	6.23	7.71	
	最小値	10.6	9.2	9.2	
	中央値	15.50	18.10	17.43	
	最大値	40.3	32.0	40.3	
人種[*3]	アジア人	8	22	30	-
	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	0	0	0	
	黒人またはアフリカ系アメリカ人	0	0	0	
	ハワイ先住民またはその他の太平洋諸島民	0	0	0	
	白人	1	0	1	
入院・外来の別	入院	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
	外来	8 (100.0%)	22 (100.0%)	30 (100.0%)	
使用便秘薬の有無	なし	4 (50.0%)	9 (40.9%)	13 (43.3%)	0.657[*2]
	あり	4 (50.0%)	13 (59.1%)	17 (56.7%)	
既往歴の有無	なし	7 (87.5%)	21 (95.5%)	28 (93.3%)	0.440[*2]
	あり	1 (12.5%)	1 (4.5%)	2 (6.7%)	
便秘症に関連する症状の有無	なし	8 (100.0%)	21 (95.5%)	29 (96.7%)	0.540[*2]
	あり	0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (3.3%)	
合併症の有無	なし	3 (37.5%)	9 (40.9%)	12 (40.0%)	0.866[*2]
	あり	5 (62.5%)	13 (59.1%)	18 (60.0%)	

*1 t 検定
*2 χ^2 検定
*3 ハーフの場合、複数選択される。複数選択の場合、*2 は不要とする。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.2-3-3

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 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）

有害事象

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の有害事象を表 2.7.4.2-1 に示す。

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。

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。

表 2.7.4.2-1 症状別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）

期	SOC	PT	KCI002 群 (N=28) 発現例数 (%)	プラセボ群 (N=28) 発現例数 (%)
I 期	全体		13 (46.4%)	5 (17.9%)
	胃腸障害		4 (14.3%)	0 (0.0%)
		齲歯	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		下痢	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		悪心	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		嘔吐	1 (3.6%)	0 (0.0%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		1 (3.6%)	1 (3.6%)
		発熱	1 (3.6%)	1 (3.6%)
	感染症および寄生虫症		5 (17.9%)	1 (3.6%)
		気管支炎	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		上咽頭炎	1 (3.6%)	1 (3.6%)
		鼻炎	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		扁桃炎	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		メタニューモウイルス感染	1 (3.6%)	0 (0.0%)
	臨床検査		2 (7.1%)	1 (3.6%)
		リンパ球数増加	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		平均赤血球容積減少	1 (3.6%)	1 (3.6%)
		好中球数減少	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		網状赤血球数増加	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		白血球数増加	2 (7.1%)	1 (3.6%)
		血小板数増加	1 (3.6%)	1 (3.6%)
	筋骨格系および結合組織障害		1 (3.6%)	0 (0.0%)
		頚部痛	1 (3.6%)	0 (0.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (7.1%)	2 (7.1%)
		鼻閉	1 (3.6%)	1 (3.6%)
		上気道の炎症	1 (3.6%)	1 (3.6%)
	皮膚および皮下組織障害		0 (0.0%)	1 (3.6%)
		湿疹	0 (0.0%)	1 (3.6%)
II 期	全体		15 (53.6%)	20 (71.4%)
	胃腸障害		2 (7.1%)	4 (14.3%)
		腹痛	0 (0.0%)	1 (3.6%)
		下痢	1 (3.6%)	3 (10.7%)
		悪心	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		口内炎	0 (0.0%)	1 (3.6%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		1 (3.6%)	0 (0.0%)
		発熱	1 (3.6%)	0 (0.0%)
	感染症および寄生虫症		8 (28.6%)	14 (50.0%)
		気管支炎	0 (0.0%)	4 (14.3%)
		胃腸炎	1 (3.6%)	2 (7.1%)
		手足口病	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		インフルエンザ	2 (7.1%)	1 (3.6%)
		上咽頭炎	2 (7.1%)	4 (14.3%)
		咽頭炎	0 (0.0%)	1 (3.6%)
		扁桃炎	0 (0.0%)	2 (7.1%)
		ウイルス性発疹	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		アデノウイルス感染	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		レンサ球菌感染	0 (0.0%)	1 (3.6%)
		ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0%)	1 (3.6%)
	傷害、中毒および処置合併症		1 (3.6%)	1 (3.6%)
		節足動物刺傷	0 (0.0%)	1 (3.6%)
		挫傷	1 (3.6%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0

表 2.7.4.2-1　症状別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）（続き）

期	SOC	PT	KCI002 群 (N=28) 発現例数 (%)	プラセボ群 (N=28) 発現例数 (%)
	臨床検査		1 (3.6%)	0 (0.0%)
		血小板数減少	1 (3.6%)	0 (0.0%)
	神経系障害		1 (3.6%)	0 (0.0%)
		熱性痙攣	1 (3.6%)	0 (0.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		10 (35.7%)	13 (46.4%)
		喘息	2 (7.1%)	2 (7.1%)
		鼻出血	0 (0.0%)	1 (3.6%)
		鼻閉	1 (3.6%)	1 (3.6%)
		アレルギー性鼻炎	0 (0.0%)	2 (7.1%)
		鼻漏	0 (0.0%)	1 (3.6%)
		上気道の炎症	10 (35.7%)	7 (25.0%)
	皮膚および皮下組織障害		2 (7.1%)	1 (3.6%)
		湿疹	2 (7.1%)	0 (0.0%)
		手皮膚炎	0 (0.0%)	1 (3.6%)

MedDRA/J Version 24.0
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.1-1-3

副作用

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の副作用を表 2.7.4.2-2 に示す。

I 期（二重盲検期）における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［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］、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）であった。発現した副作用は、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。

表 2.7.4.2-2　症状別の副作用の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）

期	SOC	PT	KCI002 群 (N=28) 発現例数 (%)	プラセボ群 (N=28) 発現例数 (%)
I 期	全体		3 (10.7%)	1 (3.6%)
	胃腸障害		1 (3.6%)	0 (0.0%)
		下痢	1 (3.6%)	0 (0.0%)
	臨床検査		2 (7.1%)	1 (3.6%)
		リンパ球数増加	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		平均赤血球容積減少	1 (3.6%)	1 (3.6%)
		好中球数減少	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		網状赤血球数増加	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		白血球数増加	2 (7.1%)	1 (3.6%)
		血小板数増加	1 (3.6%)	1 (3.6%)
II 期	全体		2 (7.1%)	3 (10.7%)
	胃腸障害		1 (3.6%)	3 (10.7%)
		下痢	1 (3.6%)	3 (10.7%)
	臨床検査		1 (3.6%)	0 (0.0%)
		血小板数減少	1 (3.6%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.1-1-4

有害事象の程度

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の程度別の有害事象を表 2.7.4.7-5 に示す。

I 期（二重盲検期）に発現した有害事象の程度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）に発現した有害事象の程度は、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）

有害事象

III 期（継続投与期）の有害事象を表 2.7.4.2-3 に示す。

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）であった。有害事象の内訳は、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。

表 2.7.4.2-3 症状別・製剤別の有害事象の発現割合（III 期）（A-SAS）

期	SOC	PT	KCI002 錠 200 mg (N=8) 発現例数 (%)	KCI002 細粒 83% (N=22) 発現例数 (%)
III 期	全体		6 (75.0%)	7 (31.8%)
	胃腸障害		1 (12.5%)	0 (0.0%)
		口唇紅斑	1 (12.5%)	0 (0.0%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		1 (12.5%)	0 (0.0%)
		発熱	1 (12.5%)	0 (0.0%)
	感染症および寄生虫症		4 (50.0%)	4 (18.2%)
		気管支炎	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		ヘルパンギーナ	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		インフルエンザ	0 (0.0%)	3 (13.6%)
		爪囲炎	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		副鼻腔炎	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		レンサ球菌感染	0 (0.0%)	1 (4.5%)
	傷害、中毒および処置合併症		1 (12.5%)	2 (9.1%)
		節足動物刺傷	0 (0.0%)	1 (4.5%)
		挫傷	0 (0.0%)	1 (4.5%)
		皮膚擦過傷	1 (12.5%)	0 (0.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0%)	1 (4.5%)
		上気道の炎症	0 (0.0%)	1 (4.5%)
	皮膚および皮下組織障害		1 (12.5%)	0 (0.0%)
		皮脂欠乏症	1 (12.5%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.1-2-3

副作用

副作用の発現はなかった。

有害事象の程度

III 期（継続投与期）の程度別有害事象を表 2.7.4.7-6 に示す。

III 期（継続投与期）に発現し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。

2.7.4.2.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現はなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.4.2.1.3.2　休薬に至った有害事象

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2-4 に示す。

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。

表 2.7.4.2-4　症状別の休薬に至った有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）

期	SOC	PT	KCI002 群 (N=28) 発現例数 (%)	プラセボ群 (N=28) 発現例数 (%)
I 期	全体		3 (10.7%)	0 (0.0%)
	胃腸障害		3 (10.7%)	0 (0.0%)
		下痢	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		悪心	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		嘔吐	1 (3.6%)	0 (0.0%)
II 期	全体		4 (14.3%)	8 (28.6%)
	胃腸障害		1 (3.6%)	4 (14.3%)
		腹痛	0 (0.0%)	1 (3.6%)
		下痢	0 (0.0%)	3 (10.7%)
		悪心	1 (3.6%)	0 (0.0%)
	感染症および寄生虫症		3 (10.7%)	4 (14.3%)
		胃腸炎	1 (3.6%)	1 (3.6%)
		インフルエンザ	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		上咽頭炎	0 (0.0%)	1 (3.6%)
		アデノウイルス感染	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		レンサ球菌感染	0 (0.0%)	1 (3.6%)
		ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0%)	1 (3.6%)

MedDRA/J Version 24.0
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.1-1-7

(2)　III 期（継続投与期）

III 期（継続投与期）の休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2-5 に示す。

III 期（継続投与期）では、休薬に至った有害事象として、KCI002 細粒 83%でインフルエンザ及び上気道の炎症［各 4.5%（1/22 例）］が発現した。KCI002 錠 200mg では発現はなかった。休薬に至った副作用の発現はなかった。

表 2.7.4.2-5 症状別・製剤別の休薬に至った有害事象の発現割合（III 期）（A-SAS）

期	SOC	PT	KCI002 錠 200 mg (N=8) 発現例数 (%)	KCI002 細粒 83% (N=22) 発現例数 (%)
III 期	全体		0 (0.0%)	2 (9.1%)
	感染症および寄生虫症		0 (0.0%)	1 (4.5%)
		インフルエンザ	0 (0.0%)	1 (4.5%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0%)	1 (4.5%)
		上気道の炎症	0 (0.0%)	1 (4.5%)

MedDRA/J Version 24.0
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.1-2-7

2.7.4.2.1.3.3 処置薬としてレスキュー薬を使用した有害事象

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。

2.7.4.2.1.4 器官別または症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.4.1 器官別大分類（SOC）

(1) I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

I 期（二重盲検期）でよくみられた SOC は、「感染症および寄生虫症」［本剤投与群：17.9%（5/28 例）、プラセボ投与群：3.6%（1/28 例）、以下同順］及び「胃腸障害」［14.3%（4/28 例）、0.0%（0/28 例）］であった（表 2.7.4.2-1）。

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）でよくみられた SOC は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［35.7%（10/28 例）、46.4%（13/28 例）］及び「感染症および寄生虫症」［28.6%（8/28 例）、50.0%（14/28 例）］であった（表 2.7.4.2-1）。

(2) III 期（継続投与期）

III 期（継続投与期）でよくみられた SOC は、「感染症および寄生虫症」［KCI002 錠 200mg：50.0%（4/8 例）、KCI002 細粒 83%：18.2%（4/22 例）、以下同順］及び「傷害、中毒および処置合併症」［12.5%（1/8 例）、9.1%（2/22 例）］であった（表 2.7.4.2-3）。

2.7.4.2.1.4.2 高マグネシウム血症

血清 Mg 濃度に関連する有害事象の発現はなかった（表 2.7.4.2-1 及び表 2.7.4.2-3）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

該当なし

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血清 Mg 濃度

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の血清 Mg 濃度の要約を表 2.7.4.3-1 に、推移図を図 2.7.4.7-1 に示す。

血清 Mg 濃度の平均値（±標準偏差）は、本剤投与群では投与開始前、投与開始 2 及び 12 週後（本剤投与群及びプラセボ投与群で本剤に切替え後）でそれぞれ、2.34 mg/dL（±0.15 mg/dL）、2.39 mg/dL（±0.16 mg/dL）及び 2.44 mg/dL（±0.21 mg/dL）であり、プラセボ投与群ではそれぞれ、2.31 mg/dL（±0.16 mg/dL）、2.27 mg/dL（±0.17 mg/dL）及び 2.36 mg/dL（±0.18 mg/dL）であった。なお、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。

表 2.7.4.3-1 血清 Mg 濃度の要約（I 期 II 期）（E-SAS）

項目	時点		KCI002 群 (N=28)	プラセボ群 (N=28)
血清 Mg 濃度 (mg/dL)	投与開始前*1	被験者数	23	19
		平均値	2.34	2.31
		95%信頼区間	[2.28, 2.41]	[2.24, 2.39]
		標準偏差	0.15	0.16
		最小値	2.0	2.0
		中央値	2.30	2.40
		最大値	2.6	2.5
	投与開始 2 週後	被験者数	20	20
		平均値	2.39	2.27
		95%信頼区間	[2.31, 2.46]	[2.19, 2.35]
		標準偏差	0.16	0.17
		最小値	2.1	2.0
		中央値	2.30	2.30
		最大値	2.6	2.6
	投与開始 12 週後	被験者数	16	13
		平均値	2.44	2.36
		95%信頼区間	[2.33, 2.55]	[2.26, 2.47]
		標準偏差	0.21	0.18
		最小値	2.1	2.1
		中央値	2.45	2.40
		最大値	2.9	2.7

*1 投与開始前時点はスクリーニング期と投与開始前の内、最も初回投与日に近い値を用いる。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.6-1

2.7.4.3.2 臨床検査値（Mg 以外）

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）を通して、臨床検査値の平均値に明らかな変動はみられなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン、12 誘導心電図

治験期間を通して、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。

2.7.4.4.2 身体所見（随伴症状／腹部状況）

(1) I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

I 期（二重盲検期）における身体所見（随伴症状／腹部状況）として、本剤投与群で腹痛［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。

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）における身体所見（随伴症状／腹部状況）として、腹痛［本剤投与群：0.0%（0/28 例）、プラセボ投与群：3.6%（1/28 例）］が発現した。

(2) III 期（継続投与期）

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。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

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。

2.7.4.5.1.1 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）及び II 期（非盲検期）の有害事象について、年齢層別に表 2.7.4.5-1 に示す。

I 期（二重盲検期）における年齢層別の有害事象の発現割合は、1 歳以上 2 歳未満では本剤投与群で 33.3%（1/3 例）、プラセボ投与群で 33.3%（1/3 例）（以下同順）、2 歳以上 4 歳未満ではそれぞれ 36.4%（4/11 例）、18.2%（2/11 例）、4 歳以上 6 歳未満ではそれぞれ 71.4%（5/7 例）、25.0%（2/8 例）、6 歳以上 15 歳未満ではそれぞれ 42.9%（3/7 例）、0.0%（0/6 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）における年齢層別の有害事象の発現割合は、1 歳以上 2 歳未満では本剤投与群で 33.3%（1/3 例）、プラセボ投与群で 33.3%（1/3 例）（以下同順）、2 歳以上 4 歳未満ではそれぞれ 54.5%（6/11 例）、72.7%（8/11 例）、4 歳以上 6 歳未満ではそれぞれ 71.4%（5/7 例）、87.5%（7/8 例）、6 歳以上 15 歳未満ではそれぞれ 42.9%（3/7 例）、66.7%（4/6 例）であった。

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、年齢層別の有害事象の発現に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.4.5-1　症状別・年齢層別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）

期	SOC	PT	KCI002 群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	KCI002 群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11) 発現例数 (%)	KCI002 群 4 歳以上 6 歳未満 (N=7) 発現例数 (%)	KCI002 群 6 歳以上 15 歳未満 (N=7) 発現例数 (%)	プラセボ群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	プラセボ群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11) 発現例数 (%)	プラセボ群 4 歳以上 6 歳未満 (N=8) 発現例数 (%)	プラセボ群 6 歳以上 15 歳未満 (N=6) 発現例数 (%)
I 期	全体		1 (33.3%)	4 (36.4%)	5 (71.4%)	3 (42.9%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)
	胃腸障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		齲歯	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		発熱	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感染症および寄生虫症		0 (0.0%)	2 (18.2%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		気管支炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		上咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		鼻炎	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		扁桃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		メタニューモウイルス感染	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	臨床検査		1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		リンパ球数増加	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		平均赤血球容積減少	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		好中球数減少	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		網状赤血球数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		白血球数増加	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		血小板数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格系および結合組織障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		上気道の炎症	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚および皮下組織障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0

表 2.7.4.5-1　症状別・年齢層別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）（続き）

期	SOC	PT	KCI002 群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	KCI002 群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11) 発現例数 (%)	KCI002 群 4 歳以上 6 歳未満 (N=7) 発現例数 (%)	KCI002 群 6 歳以上 15 歳未満 (N=7) 発現例数 (%)	プラセボ群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	プラセボ群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11) 発現例数 (%)	プラセボ群 4 歳以上 6 歳未満 (N=8) 発現例数 (%)	プラセボ群 6 歳以上 15 歳未満 (N=6) 発現例数 (%)
II 期	全体		1 (33.3%)	6 (54.5%)	5 (71.4%)	3 (42.9%)	1 (33.3%)	8 (72.7%)	7 (87.5%)	4 (66.7%)
	胃腸障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (12.5%)	2 (33.3%)
		腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
		下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)
		悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		発熱	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感染症および寄生虫症		0 (0.0%)	4 (36.4%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	1 (33.3%)	5 (45.5%)	5 (62.5%)	3 (50.0%)
		気管支炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)
		胃腸炎	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		手足口病	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		上咽頭炎	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)
		咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		扁桃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)
		ウイルス性発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		アデノウイルス感染	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		レンサ球菌感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	傷害、中毒および処置合併症		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		節足動物刺傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	臨床検査		0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		血小板数減少	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0

表 2.7.4.5-1　症状別・年齢層別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）（続き）

期	SOC	PT	KCI002 群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	KCI002 群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11) 発現例数 (%)	KCI002 群 4 歳以上 6 歳未満 (N=7) 発現例数 (%)	KCI002 群 6 歳以上 15 歳未満 (N=7) 発現例数 (%)	プラセボ群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	プラセボ群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11) 発現例数 (%)	プラセボ群 4 歳以上 6 歳未満 (N=8) 発現例数 (%)	プラセボ群 6 歳以上 15 歳未満 (N=6) 発現例数 (%)
	神経系障害		0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		熱性痙攣	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (33.3%)	3 (27.3%)	4 (57.1%)	2 (28.6%)	1 (33.3%)	6 (54.5%)	4 (50.0%)	2 (33.3%)
		喘息	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		鼻出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		アレルギー性鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
		鼻漏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		上気道の炎症	1 (33.3%)	3 (27.3%)	4 (57.1%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	5 (45.5%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)
	皮膚および皮下組織障害		0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		湿疹	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		手皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.1-1-5

(2)　III 期（継続投与期）

III 期（継続投与期）の有害事象について、製剤別・年齢層別に表 2.7.4.5-2 に示す。

III 期（継続投与期）における年齢層別の有害事象の発現割合は、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く、2 歳以上 4 歳未満では KCI002 錠 200mg で 66.7%（2/3 例）、KCI002 細粒 83%で 25.0%（1/4 例）（以下同順）、4 歳以上 6 歳未満ではそれぞれ 100.0%（1/1 例）、50.0%（4/8 例）、6 歳以上 15 歳未満ではそれぞれ 100.0%（3/3 例）、28.6%（2/7 例）であった。

表 2.7.4.5-2 症状別・製剤別・年齢層別の有害事象の発現割合（III 期）（A-SAS）

期	SOC	PT	KCI002 錠 200 mg 1 歳以上 2 歳未満 (N=1) 発現例数 (%)	KCI002 錠 200 mg 2 歳以上 4 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	KCI002 錠 200 mg 4 歳以上 6 歳未満 (N=1) 発現例数 (%)	KCI002 錠 200 mg 6 歳以上 15 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	KCI002 細粒 83% 1 歳以上 2 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	KCI002 細粒 83% 2 歳以上 4 歳未満 (N=4) 発現例数 (%)	KCI002 細粒 83% 4 歳以上 6 歳未満 (N=8) 発現例数 (%)	KCI002 細粒 83% 6 歳以上 15 歳未満 (N=7) 発現例数 (%)
III 期	全体		0 (0.0%)	2 (66.7%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	4 (50.0%)	2 (28.6%)
	胃腸障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		口唇紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感染症および寄生虫症		0 (0.0%)	2 (66.7%)	1 (100.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (50.0%)	0 (0.0%)
		気管支炎	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		ヘルパンギーナ	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)
		爪囲炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		レンサ球菌感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
	傷害、中毒および処置合併症		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
		節足動物刺傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
		皮膚擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
		上気道の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	皮膚および皮下組織障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		皮脂欠乏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.1-2-5

2.7.4.5.1.2　臨床検査値

2.7.4.5.1.2.1　血清 Mg 濃度

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の血清 Mg 濃度について、年齢層別の血清 Mg 濃度の要約を表 2.7.4.5-3 に、推移図を図 2.7.4.7-2 に示す。

年齢層別の血清 Mg 濃度の平均値（±標準偏差）の範囲は、本剤投与群では投与開始前で 2.24（±0.05）～2.45 mg/dL（±0.07 mg/dL）、投与開始 2 週後で 2.32（±0.11）～2.45 mg/dL（±0.21 mg/dL）、投与開始 12 週後（本剤投与群及びプラセボ投与群で本剤に切替え後）で 2.33（±0.10）～2.90 mg/dL（-）で、プラセボ投与群では投与開始前で 2.24（±0.15）～2.40 mg/dL（±0.00 mg/dL）、投与開始 2 週後で 2.10（±0.06）～2.45 mg/dL（±0.07 mg/dL）、投与開始 12 週後（本剤投与群及びプラセボ投与群で本剤に切替え後）で 2.10（-）～2.45 mg/dL（±0.07 mg/dL）であった。

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。

表 2.7.4.5-3　年齢層別の血清 Mg 濃度の要約（I 期 II 期）（E-SAS）

項目	時点		KCI002 群				プラセボ群			
			1 歳以上 2 歳未満 (N=3)	2 歳以上 4 歳未満 (N=11)	4 歳以上 6 歳未満 (N=7)	6 歳以上 15 歳未満 (N=7)	1 歳以上 2 歳未満 (N=3)	2 歳以上 4 歳未満 (N=11)	4 歳以上 6 歳未満 (N=8)	6 歳以上 15 歳未満 (N=6)
血清 Mg 濃度 (mg/dL)	投与開始前*1	被験者数	2	10	6	5	2	8	4	5
		平均値	2.45	2.37	2.35	2.24	2.40	2.35	2.28	2.24
		95%信頼区間	[1.81, 3.09]	[2.24, 2.50]	[2.18, 2.52]	[2.17, 2.31]	[-, -]	[2.22, 2.48]	[1.97, 2.58]	[2.05, 2.43]
		標準偏差	0.07	0.18	0.16	0.05	0.00	0.16	0.19	0.15
		最小値	2.4	2.0	2.2	2.2	2.4	2.1	2.0	2.0
		中央値	2.45	2.40	2.35	2.20	2.40	2.40	2.35	2.30
		最大値	2.5	2.6	2.5	2.3	2.4	2.5	2.4	2.4
	投与開始 2 週後	被験者数	2	7	6	5	2	6	6	6
		平均値	2.45	2.44	2.35	2.32	2.45	2.32	2.33	2.10
		95%信頼区間	[0.54, 4.36]	[2.33, 2.56]	[2.13, 2.57]	[2.18, 2.46]	[1.81, 3.09]	[2.19, 2.44]	[2.15, 2.52]	[2.03, 2.17]
		標準偏差	0.21	0.13	0.21	0.11	0.07	0.12	0.18	0.06
		最小値	2.3	2.3	2.1	2.2	2.4	2.1	2.1	2.0
		中央値	2.45	2.40	2.30	2.30	2.45	2.35	2.35	2.10
		最大値	2.6	2.6	2.6	2.5	2.5	2.4	2.6	2.2
	投与開始 12 週後	被験者数	1	5	4	6	2	6	4	1
		平均値	2.90	2.34	2.63	2.33	2.45	2.38	2.35	2.10
		95%信頼区間	[-, -]	[2.13, 2.55]	[2.55, 2.70]	[2.22, 2.44]	[1.81, 3.09]	[2.18, 2.59]	[2.07, 2.63]	[-, -]
		標準偏差	-	0.17	0.05	0.10	0.07	0.19	0.17	-
		最小値	2.9	2.1	2.6	2.2	2.4	2.2	2.1	2.1
		中央値	2.90	2.30	2.60	2.30	2.45	2.35	2.40	2.10
		最大値	2.9	2.5	2.7	2.5	2.5	2.7	2.5	2.1

*1 投与開始前時点はスクリーニング期と投与開始前の内、最も初回投与日に近い値を用いる。

Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.6-2

2.7.4.5.1.2.2 臨床検査値（Mg 以外）

年齢層別の臨床検査値（Mg 以外）に特筆すべき傾向はみられなかった。

2.7.4.5.1.3 バイタルサイン、身体所見（随伴症状／腹部状況）

年齢層別の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。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因（食事の影響など）についての検討は行っていない。

2.7.4.5.3 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。

なお、本剤、KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%の有効成分である酸化マグネシウムには、吸着作用、制酸作用などを有しているため、次の薬剤の吸収・排泄に影響を与えることがある。

薬剤名など	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質 　テトラサイクリン、ミノサイクリンなど ニューキノロン系抗菌剤 　シプロフロキサシン、トスフロキサシンなど ビスホスホン酸塩系骨代謝改善剤 　エチドロン酸二ナトリウム、リセドロン酸ナトリウムなど 抗ウイルス剤 　ラルテグラビル、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩など	これらの薬剤の吸収が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、同時に服用させないなど注意すること。	Mg と難溶性のキレートを形成し、薬剤の吸収が阻害される。
セフジニル セフポドキシム　プロキセチル ミコフェノール酸モフェチル ペニシラミン	これらの薬剤の吸収が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、同時に服用させないなど注意すること。	機序不明
アジスロマイシン セレコキシブ ロスバスタチン ラベプラゾール ガバペンチン	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	機序不明
ジギタリス製剤 　ジゴキシン、ジギトキシンなど 鉄剤 　フェキソフェナジン	これらの薬剤の吸収・排泄に影響を与えることがあるので、服用間隔をあけるなど注意すること。	Mg の吸着作用または消化管内・体液の pH 上昇によると考えられる。

薬剤名など	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリカルボフィルカルシウム	ポリカルボフィルカルシウムの作用が減弱するおそれがある。	ポリカルボフィルカルシウムは酸性条件下でカルシウムが脱離して薬効を発揮するが、酸化マグネシウムの胃内 pH 上昇作用によりカルシウムの脱離が抑制される。
高カリウム血症改善イオン交換樹脂製剤 ポリスチレンスルホン酸カルシウム、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。また、併用によりアルカローシスがあらわれたとの報告がある。	Mg がこれらの薬剤の陽イオンと交換するためと考えられる。
活性型ビタミン D_3 製剤 アルファカルシドール、カルシトリオール	高マグネシウム血症を起こすおそれがある。	Mg の消化管吸収及び腎尿細管からの再吸収が促進するためと考えられる。
大量の牛乳、カルシウム製剤	Milk-alkali syndrome（高カルシウム血症、高窒素血症、アルカローシスなど）があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、このような症状が現れた場合には中止すること。	機序：代謝性アルカローシスが持続することにより、尿細管でのカルシウム再吸収が増大する。 危険因子:高カルシウム血症、代謝性アルカローシス、腎機能障害のある患者。
リオシグアト	酸化マグネシウムとの併用によりリオシグアトの血中濃度が低下するおそれがある。 酸化マグネシウムはリオシグアト投与後 1 時間以上経過してから服用させること。	消化管内 pH の上昇によりリオシグアトのバイオアベイラビリティが低下する。
ロキサデュスタット バダデュスタット	これらの薬剤と併用した場合、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	機序不明
炭酸リチウム	高マグネシウム血症を起こすおそれがある。	機序不明
H_2 受容体拮抗薬 ファモチジン、ラニチジン、ラフチジンなど プロトンポンプインヒビター オメプラゾール、ランソプラゾール、エソメプラゾールなど	酸化マグネシウムの緩下作用が減弱するおそれがある。	胃内の pH 上昇により酸化マグネシウムの溶解度が低下するためと考えられる。
ミソプロストール	下痢が発現しやすくなる。	ミソプロストールは小腸の蠕動運動を亢進させ、小腸からの水・Na の吸収を阻害し、下痢を生じさせる。酸化マグネシウムには緩下作用があるので、両者の併用で下痢が発現しやすくなる。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

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。

2.7.4.5.5 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。

2.7.4.5.6 薬物乱用

依存性に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.7 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。

2.7.4.5.8 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。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は承認を取得していないため市販後データはない。

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。

マグミット製薬株式会社では、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%について既に承認を取得しており、製造・販売している。マグミット錠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。

継続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。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 年齢層別の治療の遵守状況（I 期 II 期）（群別）（E-SAS）

期			KCI002 群				プラセボ群			
			1 歳以上 2 歳未満 (N=3)	2 歳以上 4 歳未満 (N=11)	4 歳以上 6 歳未満 (N=7)	6 歳以上 15 歳未満 (N=7)	1 歳以上 2 歳未満 (N=3)	2 歳以上 4 歳未満 (N=11)	4 歳以上 6 歳未満 (N=8)	6 歳以上 15 歳未満 (N=6)
I 期	投与期間 (日)	被験者数	3	11	7	7	3	11	8	6
		平均値	15.0	15.7	14.0	15.6	16.3	14.9	15.1	15.0
		標準偏差	0.0	3.2	1.8	2.4	1.2	1.6	0.8	1.7
		最小値	15	12	12	12	15	12	14	12
		中央値	15.0	15.0	14.0	15.0	17.0	15.0	15.0	15.0
		最大値	15	24	17	20	17	18	17	17
	服薬率 (%)	被験者数	3	11	7	7	3	11	8	6
		平均値	100.00	97.08	97.11	93.82	94.12	99.40	99.70	98.90
		標準偏差	0.00	7.97	3.67	8.00	7.64	1.99	0.84	2.69
		最小値	100.0	73.3	91.9	78.4	85.5	93.4	97.6	93.4
		中央値	100.00	100.00	100.00	96.43	96.88	100.00	100.00	100.00
		最大値	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
II 期	投与期間 (日)	被験者数	3	10	5	7	3	11	8	6
		平均値	69.7	72.3	70.2	70.7	67.0	71.7	70.8	66.7
		標準偏差	1.2	4.3	0.8	2.6	4.4	2.9	0.9	9.7
		最小値	69	65	69	66	62	67	69	47
		中央値	69.0	71.0	70.0	71.0	69.0	71.0	71.0	70.5
		最大値	71	79	71	74	70	78	72	72
	服薬率 (%)	被験者数	3	10	5	7	3	11	8	6
		平均値	99.03	98.65	97.73	98.48	98.46	95.98	98.73	98.64
		標準偏差	1.13	2.70	2.14	2.95	1.41	3.92	1.72	3.17
		最小値	97.8	92.2	95.1	91.9	97.2	89.5	94.8	92.2
		中央値	99.30	100.00	97.48	100.00	98.16	97.06	99.13	100.00
		最大値	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

各期ごとに、実投与錠数／指示投与錠数×100 を服薬率とする。なお、過剰服薬があった場合は、過剰服薬した錠数（服薬錠数と指示錠数の差分）を指示錠数から差し引いて分子に含める。但し、過剰服薬した錠数が指示錠数を上回る場合は服薬錠数を 0 とする。誤指示による誤投与は逸脱と結論し、誤投与データは使用しない。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.4-2-1-3

表 2.7.4.7-2 年齢層別の治療の遵守状況（I 期 II 期）（全体）（E-SAS）

期			全体			
			1 歳以上 2 歳未満 (N=6)	2 歳以上 4 歳未満 (N=22)	4 歳以上 6 歳未満 (N=15)	6 歳以上 15 歳未満 (N=13)
I 期	投与期間 (日)	被験者数	6	22	15	13
		平均値	15.7	15.3	14.6	15.3
		標準偏差	1.0	2.5	1.5	2.1
		最小値	15	12	12	12
		中央値	15.0	15.0	15.0	15.0
		最大値	17	24	17	20
	服薬率 (%)	被験者数	6	22	15	13
		平均値	97.06	98.24	98.49	96.16
		標準偏差	5.81	5.79	2.81	6.48
		最小値	85.5	73.3	91.9	78.4
		中央値	100.00	100.00	100.00	100.00
		最大値	100.0	100.0	100.0	100.0
II 期	投与期間 (日)	被験者数	6	21	13	13
		平均値	68.3	72.0	70.5	68.8
		標準偏差	3.2	3.6	0.9	6.8
		最小値	62	65	69	47
		中央値	69.0	71.0	71.0	71.0
		最大値	71	79	72	74
	服薬率 (%)	被験者数	6	21	13	13
		平均値	98.75	97.25	98.35	98.55
		標準偏差	1.18	3.58	1.87	2.92
		最小値	97.2	89.5	94.8	91.9
		中央値	98.73	99.35	98.99	100.00
		最大値	100.0	100.0	100.0	100.0

各期ごとに、実投与錠数／指示投与錠数×100 を服薬率とする。なお、過剰服薬があった場合は、過剰服薬した錠数（服薬錠数と指示錠数の差分）を指示錠数から差し引いて分子に含める。但し、過剰服薬した錠数が指示錠数を上回る場合は服薬錠数を 0 とする。誤指示による誤投与は逸脱と結論し、誤投与データは使用しない。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.4-2-2-3

表 2.7.4.7-3 製剤別・年齢層別の治療の遵守状況（III 期）（製剤別）（A-SAS）

期			KCI002 錠 200 mg				KCI002 細粒 83%			
			1 歳以上 2 歳未満 (N=1)	2 歳以上 4 歳未満 (N=3)	4 歳以上 6 歳未満 (N=1)	6 歳以上 15 歳未満 (N=3)	1 歳以上 2 歳未満 (N=3)	2 歳以上 4 歳未満 (N=4)	4 歳以上 6 歳未満 (N=8)	6 歳以上 15 歳未満 (N=7)
III 期	投与期間 (日)	被験者数	1	3	1	3	3	4	8	7
		平均値	15.0	12.7	15.0	14.7	18.0	16.8	15.1	14.1
		標準偏差	-	4.0	-	0.6	5.2	4.9	1.4	1.1
		最小値	15	8	15	14	15	13	13	12
		中央値	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	14.0
		最大値	15	15	15	15	24	24	17	15
	服薬率 (%)	被験者数	1	3	1	3	3	4	8	7
		平均値	100.00	100.00	85.71	100.00	100.00	94.64	99.55	93.20
		標準偏差	-	0.00	-	0.00	0.00	8.50	1.26	13.36
		最小値	100.0	100.0	85.7	100.0	100.0	82.1	96.4	63.6
		中央値	100.00	100.00	85.71	100.00	100.00	98.21	100.00	100.00
		最大値	100.0	100.0	85.7	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

各期ごとに、実投与錠数／指示投与錠数×100 を服薬率とする。なお、過剰服薬があった場合は、過剰服薬した錠数（服薬錠数と指示錠数の差分）を指示錠数から差し引いて分子に含める。但し、過剰服薬した錠数が指示錠数を上回る場合は服薬錠数を 0 とする。誤指示による誤投与は逸脱と結論し、誤投与データは使用しない。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.4-4-1-3

表 2.7.4.7-4 製剤別・年齢層別の治療の遵守状況（III 期）（全体）（A-SAS）

期			全体			
			1 歳以上 2 歳未満 (N=4)	2 歳以上 4 歳未満 (N=7)	4 歳以上 6 歳未満 (N=9)	6 歳以上 15 歳未満 (N=10)
III 期	投与期間 (日)	被験者数	4	7	9	10
		平均値	17.3	15.0	15.1	14.3
		標準偏差	4.5	4.7	1.3	0.9
		最小値	15	8	13	12
		中央値	15.0	15.0	15.0	14.5
		最大値	24	24	17	15
	服薬率 (%)	被験者数	4	7	9	10
		平均値	100.00	96.94	98.02	95.24
		標準偏差	0.00	6.66	4.76	11.39
		最小値	100.0	82.1	85.7	63.6
		中央値	100.00	100.00	100.00	100.00
		最大値	100.0	100.0	100.0	100.0

各期ごとに、実投与錠数／指示投与錠数×100 を服薬率とする。なお、過剰服薬があった場合は、過剰服薬した錠数（服薬錠数と指示錠数の差分）を指示錠数から差し引いて分子に含める。但し、過剰服薬した錠数が指示錠数を上回る場合は服薬錠数を 0 とする。誤指示による誤投与は逸脱と結論し、誤投与データは使用しない。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.4-4-2-3

表 2.7.4.7-5 症状別・程度別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）

期	SOC	PT	程度	KCI002 群 (N=28) 発現例数 (%)	プラセボ群 (N=28) 発現例数 (%)
I 期	全体		軽度	13 (46.4%)	5 (17.9%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸障害		軽度	4 (14.3%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		齲歯	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		下痢	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		悪心	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		嘔吐	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		軽度	1 (3.6%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		発熱	軽度	1 (3.6%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感染症および寄生虫症		軽度	5 (17.9%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		気管支炎	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		上咽頭炎	軽度	1 (3.6%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		鼻炎	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		扁桃炎	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		メタニューモウイルス感染	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0
同一被験者で同一事象が異なる程度で発現した場合は、最も重い程度で 1 例として頻度を示す。

表 2.7.4.7-5　症状別・程度別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）（続き）

期	SOC	PT	程度	KCI002 群 (N=28) 発現例数 (%)	プラセボ群 (N=28) 発現例数 (%)
	臨床検査		軽度	2 (7.1%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		リンパ球数増加	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		平均赤血球容積減少	軽度	1 (3.6%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		好中球数減少	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		網状赤血球数増加	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		白血球数増加	軽度	2 (7.1%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		血小板数増加	軽度	1 (3.6%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格系および結合組織障害		軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		頚部痛	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		軽度	2 (7.1%)	2 (7.1%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		鼻閉	軽度	1 (3.6%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		上気道の炎症	軽度	1 (3.6%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚および皮下組織障害		軽度	0 (0.0%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		湿疹	軽度	0 (0.0%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0
同一被験者で同一事象が異なる程度で発現した場合は、最も重い程度で 1 例として頻度を示す。

表 2.7.4.7-5　症状別・程度別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）（続き）

期	SOC	PT	程度	KCI002 群 (N=28) 発現例数 (%)	プラセボ群 (N=28) 発現例数 (%)
II 期	全体		軽度	12 (42.9%)	19 (67.9%)
			中等度	3 (10.7%)	1 (3.6%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸障害		軽度	1 (3.6%)	4 (14.3%)
			中等度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		腹痛	軽度	0 (0.0%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		下痢	軽度	0 (0.0%)	3 (10.7%)
			中等度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		悪心	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		口内炎	軽度	0 (0.0%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		発熱	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0
同一被験者で同一事象が異なる程度で発現した場合は、最も重い程度で 1 例として頻度を示す。

表 2.7.4.7-5　症状別・程度別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）（続き）

期	SOC	PT	程度	KCI002 群 (N=28) 発現例数 (%)	プラセボ群 (N=28) 発現例数 (%)
	感染症および寄生虫症		軽度	7 (25.0%)	13 (46.4%)
			中等度	1 (3.6%)	1 (3.6%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		気管支炎	軽度	0 (0.0%)	3 (10.7%)
			中等度	0 (0.0%)	1 (3.6%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		胃腸炎	軽度	1 (3.6%)	2 (7.1%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		手足口病	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		インフルエンザ	軽度	1 (3.6%)	1 (3.6%)
			中等度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		上咽頭炎	軽度	2 (7.1%)	4 (14.3%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		咽頭炎	軽度	0 (0.0%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		扁桃炎	軽度	0 (0.0%)	2 (7.1%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		ウイルス性発疹	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		アデノウイルス感染	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		レンサ球菌感染	軽度	0 (0.0%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		ＣＯＶＩＤ－１９	軽度	0 (0.0%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	傷害、中毒および処置合併症		軽度	1 (3.6%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		節足動物刺傷	軽度	0 (0.0%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		挫傷	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	臨床検査		軽度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			中等度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		血小板数減少	軽度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			中等度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0
同一被験者で同一事象が異なる程度で発現した場合は、最も重い程度で 1 例として頻度を示す。

表 2.7.4.7-5　症状別・程度別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）（続き）

期	SOC	PT	程度	KCI002 群 (N=28) 発現例数 (%)	プラセボ群 (N=28) 発現例数 (%)
	神経系障害		軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		熱性痙攣	軽度	1 (3.6%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		軽度	10 (35.7%)	13 (46.4%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		喘息	軽度	2 (7.1%)	2 (7.1%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		鼻出血	軽度	0 (0.0%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		鼻閉	軽度	1 (3.6%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		アレルギー性鼻炎	軽度	0 (0.0%)	2 (7.1%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		鼻漏	軽度	0 (0.0%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		上気道の炎症	軽度	10 (35.7%)	7 (25.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚および皮下組織障害		軽度	2 (7.1%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		湿疹	軽度	2 (7.1%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		手皮膚炎	軽度	0 (0.0%)	1 (3.6%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0
同一被験者で同一事象が異なる程度で発現した場合は、最も重い程度で 1 例として頻度を示す。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.1-1-19

表 2.7.4.7-6 症状別・程度別・製剤別の有害事象の発現割合（III 期）（A-SAS）

期	SOC	PT	程度	KCI002 錠 200 mg (N=8) 発現例数 (%)	KCI002 細粒 83% (N=22) 発現例数 (%)
III 期	全体		軽度	6 (75.0%)	6 (27.3%)
			中等度	0 (0.0%)	1 (4.5%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸障害		軽度	1 (12.5%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		口唇紅斑	軽度	1 (12.5%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		軽度	1 (12.5%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		発熱	軽度	1 (12.5%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感染症および寄生虫症		軽度	4 (50.0%)	3 (13.6%)
			中等度	0 (0.0%)	1 (4.5%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		気管支炎	軽度	1 (12.5%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		ヘルパンギーナ	軽度	1 (12.5%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		インフルエンザ	軽度	0 (0.0%)	2 (9.1%)
			中等度	0 (0.0%)	1 (4.5%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		爪囲炎	軽度	1 (12.5%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		副鼻腔炎	軽度	1 (12.5%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		レンサ球菌感染	軽度	0 (0.0%)	1 (4.5%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	傷害、中毒および処置合併症		軽度	1 (12.5%)	2 (9.1%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		節足動物刺傷	軽度	0 (0.0%)	1 (4.5%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		挫傷	軽度	0 (0.0%)	1 (4.5%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		皮膚擦過傷	軽度	1 (12.5%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)

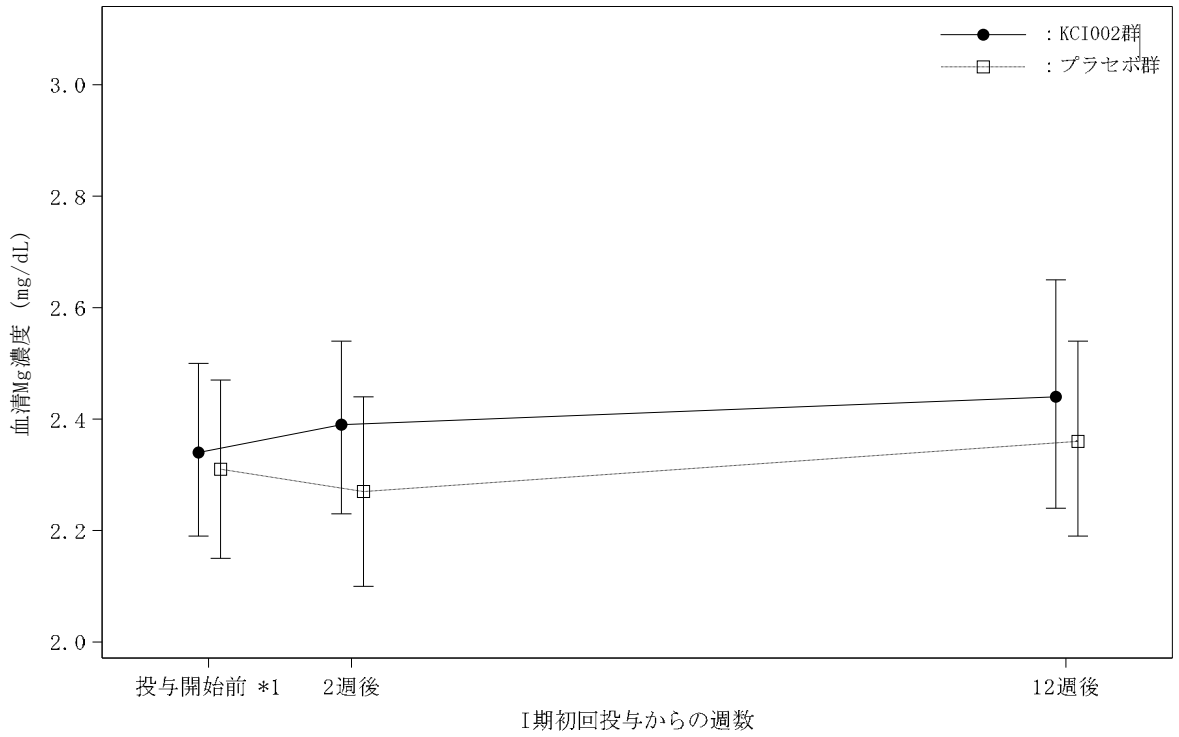
MedDRA/J Version 24.0
同一被験者で同一事象が異なる程度で発現した場合は、最も重い程度で 1 例として頻度を示す。

表 2.7.4.7-6　症状別・程度別・製剤別の有害事象の発現割合（III 期）（A-SAS）（続き）

期	SOC	PT	程度	KCI002 錠 200 mg (N=8) 発現例数 (%)	KCI002 細粒 83% (N=22) 発現例数 (%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		軽度	0 (0.0%)	1 (4.5%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		上気道の炎症	軽度	0 (0.0%)	1 (4.5%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚および皮下組織障害		軽度	1 (12.5%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		皮脂欠乏症	軽度	1 (12.5%)	0 (0.0%)
			中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)
			高度	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0
同一被験者で同一事象が異なる程度で発現した場合は、最も重い程度で 1 例として頻度を示す。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.1-2-19

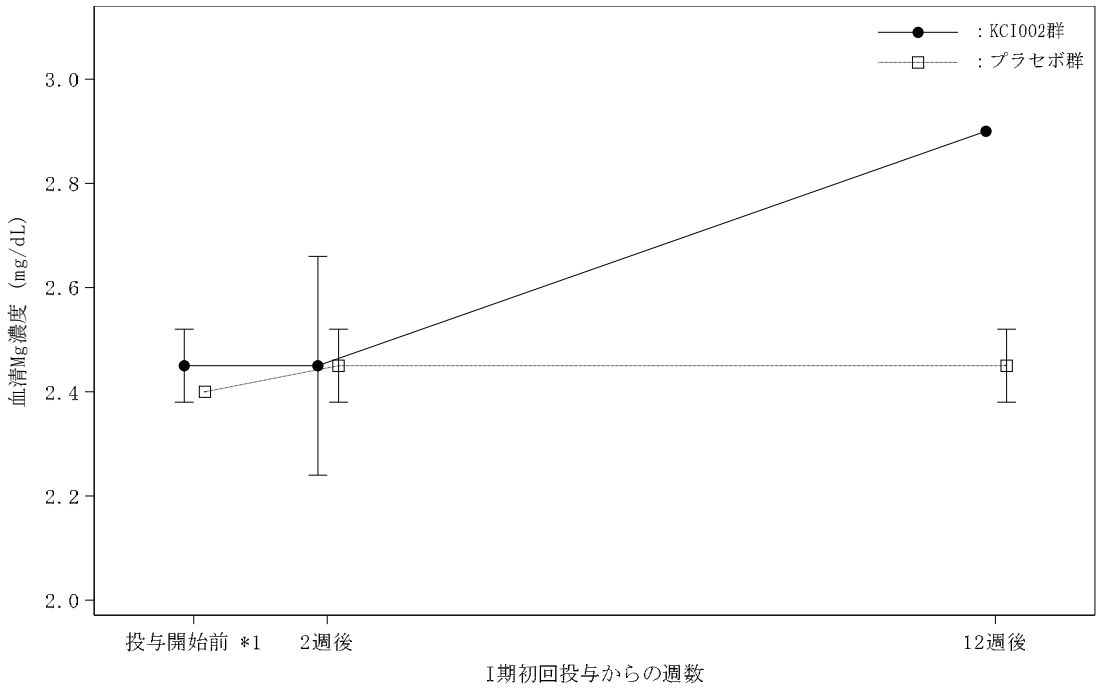
図 2.7.4.7-1　血清 Mg 濃度の推移図（平均値±標準偏差）（I 期 II 期）（E-SAS）



*1 投与開始前時点はスクリーニング期と投与開始前の内、最も初回投与日に近い値を用いる。
Source: 5.3.5.1.1 図 14.3.6-2-1

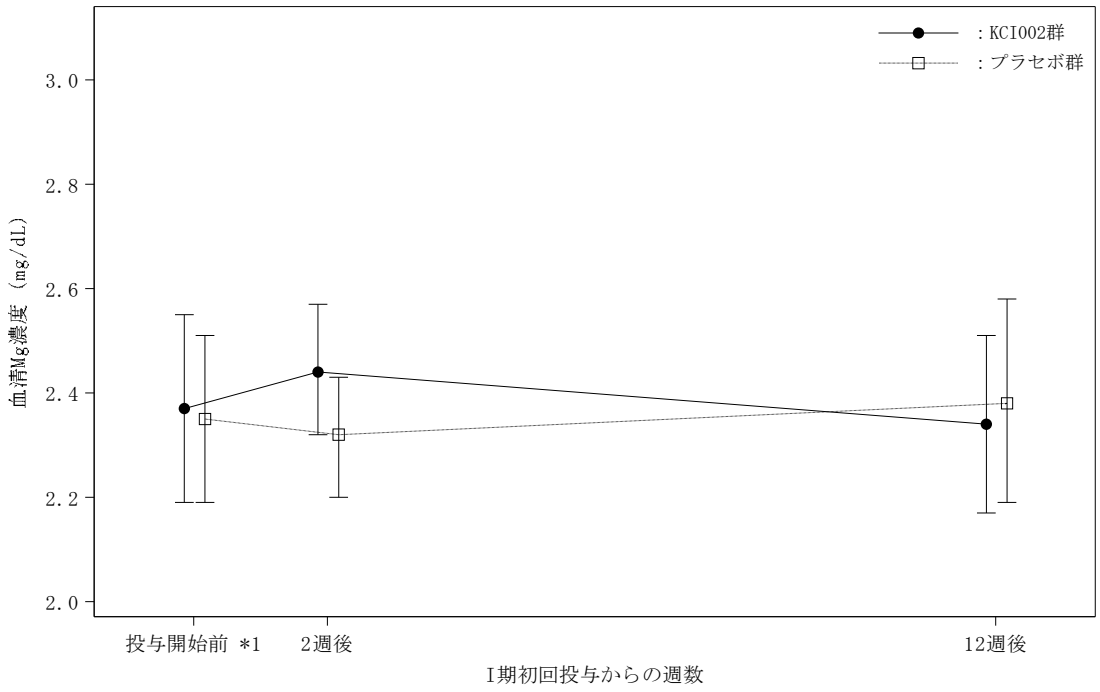
図 2.7.4.7-2　年齢層別の血清 Mg 濃度の推移図（平均値±標準偏差）（I 期 II 期）（E-SAS）

年齢層：1 歳以上 2 歳未満



*1 投与開始前時点はスクリーニング期と投与開始前の内、最も初回投与日に近い値を用いる。

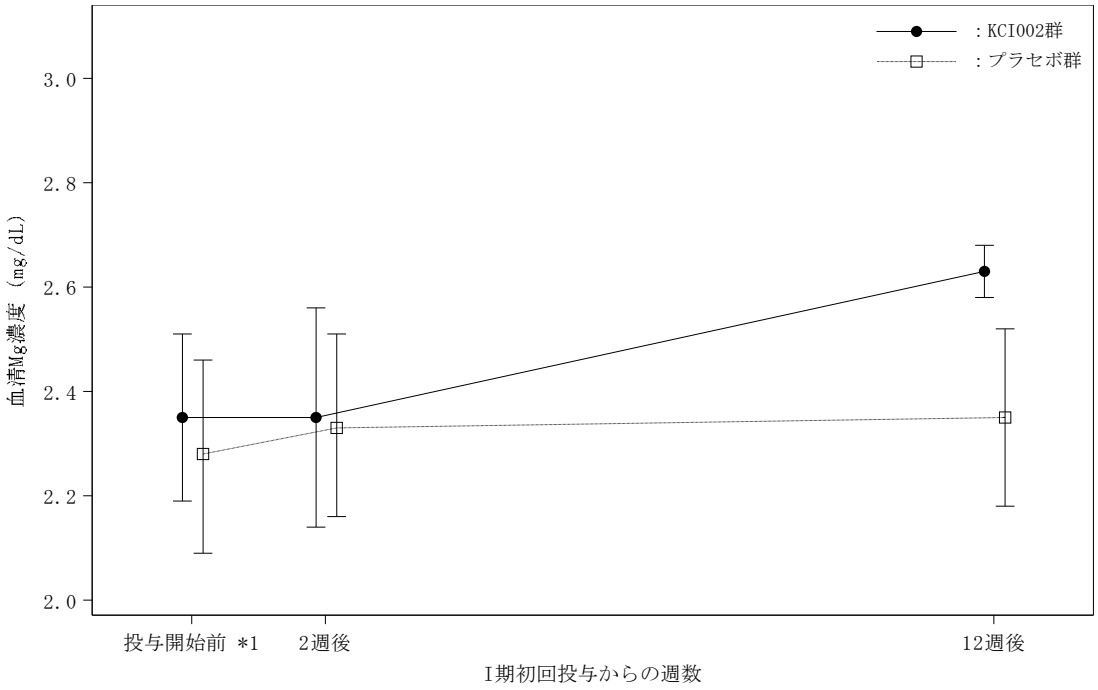
年齢層：2 歳以上 4 歳未満



*1 投与開始前時点はスクリーニング期と投与開始前の内、最も初回投与日に近い値を用いる。

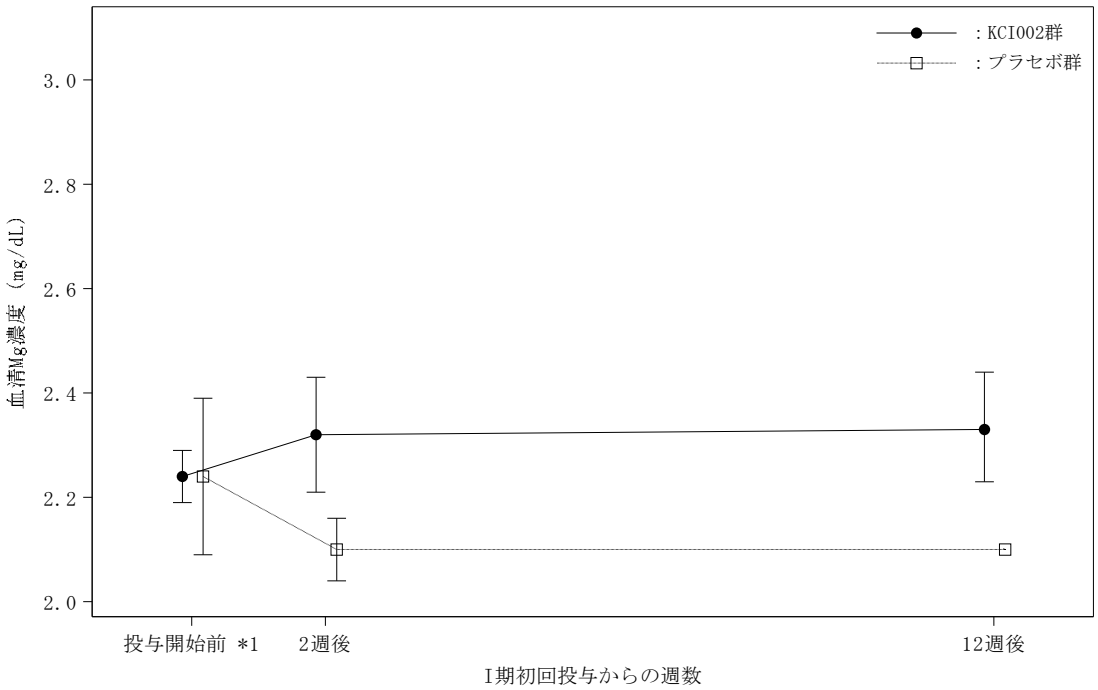
図 2.7.4.7-2　年齢層別の血清 Mg 濃度の推移図（平均値±標準偏差）（I 期 II 期）（E-SAS）
（続き）

年齢層：4 歳以上 6 歳未満



*1 投与開始前時点はスクリーニング期と投与開始前の内、最も初回投与日に近い値を用いる。

年齢層：6 歳以上 15 歳未満



*1 投与開始前時点はスクリーニング期と投与開始前の内、最も初回投与日に近い値を用いる。
Source: 5.3.5.1.1 図 14.3.6-2-2

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）

2.7.5　参考文献

マグミット製薬株式会社

目次

2.7.5　参考文献 3

2.7.5　参考文献

該当する資料はない。

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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

マグミット製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.6　個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1　KCI002 の小児を対象とした第 3 相臨床試験 2（治験実施計画書番号：KCI002 P3-2） 4
2.7.6.1.1　試験方法 4
2.7.6.1.2　試験成績 15
2.7.6.1.2.1　被験者の内訳 15
2.7.6.1.2.2　解析対象集団 17
2.7.6.1.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性 18
2.7.6.1.2.4　治療の遵守状況及び投与用量 22
2.7.6.1.2.5　有効性及び同等性の結果 27
2.7.6.1.2.6　安全性の結果 36
2.7.6.1.3　結論 49
2.7.6.2　KCI002 の小児を対象とした第 3 相臨床試験（治験実施計画書番号：KCI002 P3-1） 50
2.7.6.2.1　試験方法 50
2.7.6.2.2　試験成績 60
2.7.6.2.2.1　被験者の内訳 60
2.7.6.2.2.2　解析対象集団 62
2.7.6.2.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性 62
2.7.6.2.2.4　治療の遵守状況及び投与用量 66
2.7.6.2.2.5　有効性及び同等性の結果 71
2.7.6.2.2.6　安全性の結果 80
2.7.6.2.3　結論 93

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
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
PT	preferred term	基本語
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
SOC	system organ class	器官別大分類

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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　KCI002 の小児を対象とした第 3 相臨床試験 2（治験実施計画書番号：KCI002 P3-2）

資料番号[5.3.5.1.1]

2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6-1 に示す。

表 2.7.6-1　試験方法の概要

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験の目的</td><td>Rome IV 診断基準に準じた便秘症小児患者を対象に、
I 期（二重盲検期）: KCI002 錠 100mg（以下、本剤）または KCI002 プラセボ錠を 2 週間経口投与し有効性及び安全性を検討する。
II 期（非盲検期）: I 期（二重盲検期）後、本剤を 10 週間経口投与し長期投与した際の有効性及び安全性を検討する。
III 期（継続投与期）: II 期（非盲検期）を完了した患者を対象に、治験薬を本剤から既承認製剤 KCI002 錠 200mg（マグミット錠 200mg）または KCI002 細粒 83%（マグミット細粒 83%）に切り替え、2 週間経口投与し、有効性の同等性を検討する。</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>多施設共同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</td></tr>
<tr><td>治験方法</td><td>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。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。
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。
<table>
<tr><th rowspan="2">スクリーニング期間
（2 週間以上）</th><th rowspan="2">登録</th><th>有効性及び安全性
評価期間</th><th>有効性及び安全性
評価期間</th><th>同等性
評価期間</th></tr>
<tr><th>I 期（二重盲検期）
（2 週間）</th><th>II 期（非盲検期）
（10 週間）</th><th>III 期（継続投与期）
（2 週間）</th></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">無作為割付</td><td>KCI002 プラセボ錠</td><td rowspan="2">KCI002 錠 100mg</td><td>KCI002 錠 200mg</td></tr>
<tr><td>KCI002 錠 100mg</td><td>KCI002 細粒 83%</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>便秘症小児</td></tr>
</table>

項目	内容
選択基準	I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）： 以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。 1. 代諾者の文書同意が可能な患者 2. 体重 7.5 kg 以上の 1 歳以上 15 歳未満（同意取得時点）の男児及び女児 3. 便秘症の診断基準：Rome IV 診断基準を満たす患者 投与開始前のスクリーニング期（2 週間）の患者日誌を用いた排便回数観察、及び初診時もしくは投与開始前の問診・病歴聴取などにおいて、便秘の診断基準：Rome IV 診断基準を満たすかどうかを判断する。 4. 入院・外来患者の別は不問とする。 5. 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の患者 6. 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 7. スクリーニング期最終週（1 週間）の自発排便回数が 3 回以下の患者 8. スクリーニング期最終週（1 週間）のブリストルスケールに基づく便性状が 3 以下の患者 III 期（継続投与期）： 以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。 1. II 期（非盲検期）［Visit 8（Day 85）］を完了した患者 2. II 期（非盲検期）最終週（1 週間）の自発排便回数が週 4 回以上の患者
除外基準	I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）： 以下のいずれかに抵触する患者は対象から除外した。 1. 先天的器質的疾患に基づく便秘患者（※小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン参照） 2. 神経・精神疾患の診断に基づく便秘患者（※小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン参照） 3. 腎障害のある患者 4. 心機能障害のある患者 5. 過去 3 ヵ月以内に意図せず 5%以上体重が減少した患者 6. 消化管出血のある患者 7. 再発性または原因不明の発熱のある患者 8. 重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者 9. 悪性腫瘍を有する、または 5 年以内の既往を有する患者 10. 同意取得 16 週前に医薬品もしくは医療機器の治験、またはそれに準ずる試験に参加し、治験薬が投与または未承認医療機器が使用された患者 11. 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者 12. 虫垂切除術またはヘルニア修復を除き、消化管腔内を含む腹部手術の既往のある患者 13. 仙骨神経刺激法、盲腸瘻造設術または虫垂切除による順行性浣腸を使用する患者 14. 高マグネシウム血症と診断されている患者 15. 便秘の治療に酸化マグネシウム製剤を継続投与され、最終投与日から 2 週間を経過していない患者 16. 便秘症に対する継続治療により症状が小康している患者 17. 刺激性下剤、坐剤、浣腸でしか排便がみられない恐れのある患者

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>18. 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 日以上の患者
19. その他、治験責任医師などが対象として不適当と判断した患者

III 期（継続投与期）:
II 期（非盲検期）完了［Visit 8（Day 85)］時に以下のいずれかに該当する患者は III 期（継続投与期）への移行は不可とした。
1. 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者
2. 高マグネシウム血症と診断されている患者
3. その他、治験責任医師などが対象として不適当と判断した患者</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：
I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）:
無作為割付例数として 50 例（本剤投与群 25 例、プラセボ投与群 25 例）

<table>
<tr><td>カテゴリー</td><td>カテゴリー1（C1）</td><td>カテゴリー2（C2）</td><td>カテゴリー3（C3）</td><td>カテゴリー4（C4）</td></tr>
<tr><td>年齢</td><td>1 歳以上 2 歳未満</td><td>2 歳以上 4 歳未満</td><td>4 歳以上 6 歳未満</td><td>6 歳以上 15 歳未満</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>7 例</td><td>20 例</td><td>13 例</td><td>10 例</td></tr>
</table>

［被験者数の設定根拠］
本治験の I 期（二重盲検期）では、I 期（二重盲検期）最終週（1 週間）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 の小児を対象とした第 3 相臨床試験（以下、KCI002 P3-1 試験）の結果より、自発排便回数は、負の二項分布に従うと仮定することができる。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%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、両群合わせた被験者数が 36 例の場合であっても、80%の検出力を確保できる。
本治験では、スクリーニング期最終週（1 週間）の自発排便回数が 3 回以下の被験者が組み入れられるため、プラセボ投与群の自発排便回数の平均値を最大である 3.0 回と設定した。また、KCI002 P3-1 試験において、スクリーニング期最終週（1 週間）の自発排便回数が 3 回以下であり、便性状が 3 以下であった本剤投与群の被験者は、プラセボ投与群の被験者に比べて、I 期（二重盲検期）投与開始後 2 週目において自発排便回数の平均値が 2.62 回多く増加していた。そのため、本治験では、本剤投与群とプラセボ投与群の群間差を 2.5 回と仮定した。

III 期（継続投与期）: 25 例

［被験者数の設定根拠］
本治験の 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。KCI002 P3-1 試験の結果より、III 期（継続投与期）における II 期（非盲検期）からの自発排便回数の変化量を 0 回、その標準偏差を 2.5 回と仮定した場合、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</td></tr>
</table>

項目	内容
	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。 解析時： 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） ・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） ・有効性の治験実施計画書に適合した対象集団（E-PPS）: 50 例（本剤投与群 : 23 例、プラセボ投与群：27 例） 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） ・同等性の安全性解析対象集団（A-SAS）: 30 例（KCI002 錠 200mg : 8 例、KCI002 細粒 83%：22 例） ・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） ・同等性の治験実施計画書に適合した対象集団（A-PPS）: 29 例（KCI002 錠 200mg : 8 例、KCI002 細粒 83%：21 例）
用法及び用量	I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）： ・治験薬 KCI002 錠 100mg（本剤）、KCI002 プラセボ錠 ・用法及び用量 I 期（二重盲検期）では、投与開始時の被験者の体重に対して以下の表に示す開始時用量（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、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水とともに 2 週間経口投与した。 II 期（非盲検期）では、I 期（二重盲検期）にて設定した開始時用量より投与を開始し、すべての被験者に本剤を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に水とともに 10 週間経口投与した。 各期において開始時用量より始め、適切な排便状態（固形便の自発排便回数が 3 回／週以上で、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）に到達する用量まで調節することとした。 投与錠数については、1 日の投与錠数が(2n)錠の場合は、朝食後に(n)錠、夕食後に(n)錠に、(2n+1)錠の場合は、朝食後に(n)錠、夕食後に(n+1)錠に分割した。1 日最大投与量は 0.8 錠／kg／日または 20 錠／日のうち少ない方、1 日最小投与量は 0.2 錠／kg／日とした。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>表：治験薬の開始時投与錠数
<table>
<tr><td>被験者の体重</td><td>1 日投与錠数</td></tr>
<tr><td>体重 7.5 kg 以上</td><td>3 錠</td></tr>
<tr><td>体重 10 kg 以上</td><td>4 錠</td></tr>
<tr><td>体重 12.5 kg 以上</td><td>5 錠</td></tr>
<tr><td>体重 15 kg 以上</td><td>6 錠</td></tr>
<tr><td>体重 17.5 kg 以上</td><td>7 錠</td></tr>
<tr><td>体重 20 kg 以上</td><td>8 錠</td></tr>
<tr><td>体重 22.5 kg 以上</td><td>9 錠</td></tr>
<tr><td>体重 25 kg 以上</td><td>10 錠</td></tr>
<tr><td>体重 27.5 kg 以上</td><td>11 錠</td></tr>
<tr><td>体重 30 kg 以上</td><td>12 錠</td></tr>
<tr><td>体重 32.5 kg 以上</td><td>13 錠</td></tr>
<tr><td>体重 35 kg 以上</td><td>14 錠</td></tr>
<tr><td>体重 37.5 kg 以上</td><td>15 錠</td></tr>
<tr><td>体重 40 kg 以上</td><td>16 錠</td></tr>
</table>
III 期（継続投与期）：
・治験薬
KCI002 錠 200mg、KCI002 細粒 83%

・用法及び用量
II 期(非盲検期)完了時の本剤の 1 日投与錠数が(4n)錠の場合は KCI002 錠 200mg を、1 日投与錠数が(4n)錠以外の場合は KCI002 細粒 83%を投与することとし、II 期（非盲検期）完了時の用量にて、1 日 2 回朝食後及び夕食後に水とともに 2 週間経口投与した。KCI002 錠 200mg を選択した場合は、(2n)錠を朝食後と夕食後に分割投与した。KCI002 細粒 83%を選択した場合は、本剤と同量（KCI002 として）を朝食後と夕食後に分割投与した。ただし、被験者が規定された治験薬の剤形を服用できないなど何らかの理由がある場合は、治験責任医師などの判断で剤形変更（錠から細粒への変更）を許容することとした。なお、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。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>I 期（二重盲検期）: 2 週間
II 期（非盲検期）: 10 週間
III 期（継続投与期）: 2 週間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性：
・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</td></tr>
</table>

項目	内容
	・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 ・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 ・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 安全性： ・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
解析方法	有効性の解析： 主として E-FAS で解析を行い、副次的に E-PPS でも解析を行った。 ・有効性の主要評価項目 I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）の自発排便回数について負の二項回帰モデルを用いる解析を行った。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 検定を実施した。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」と結論付けることとし、この解析を主たる解析とした。なお、レスキュー薬を追

項目	内容
	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。なお、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及び推定を行うこととした。 ・有効性の副次評価項目 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を投与群別に算出し、割合の差及び割合の差の Wald 型 95%信頼区間を算出した。スクリーニング期最終週（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及び排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）について、投与群別に要約統計量を算出した。期別投与群別に治験期間中のレスキュー薬の使用の有無の頻度を示し、累積追加投与回数の要約統計量を算出した。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を投与群別に算出し、I 期（二重盲検期）初回投与から初回自発排便までの時間を Kaplan-Meier 曲線で示した。なお、レスキュー薬を使用した被験者は使用時点で打切り例とした。 同等性の解析： 主として A-FAS で解析を行い、副次的に A-PPS でも解析を行った。 ・同等性の主要評価項目 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。 ・同等性の副次評価項目 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及び排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）について、要約統計量を算出した。また、III 期（継続投与期）において選択した製剤別に 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について、要約統計量を算出した。

項目	内容
	安全性の解析： E-SAS［I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期)］または A-SAS［III 期（継続投与期)］で解析を行った。 有害事象は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Version 24.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて集計した。 有害事象、副作用及び身体所見について発現例数及び発現割合を示した。一般臨床検査、バイタルサイン（体重、体温、血圧、脈拍）及び投与用量の要約統計量を算出した。12 誘導心電図について、被験者ごとの検査結果を一覧に示した。また、血清 Mg 濃度の推移図を示し、要約統計量を算出した。
治験実施施設	8 施設（日本）
治験期間	2023 年 2 月～2024 年 1 月

治験スケジュールを表 2.7.6-2［I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期)］及び表 2.7.6-3［III 期（継続投与期)］に示す。

表 2.7.6-2　治験スケジュール［I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）］

時期		スクリーニング期	登録前	登録	投与開始前	I 期 投与開始（Day 1）	I 期（2 weeks）（Day 2～Day 14）	II 期（10 weeks）（Day 15～Day 85）						追跡	中止
投与開始時からの日数		※3	※4			1 日目	—	15 日目	29 日目	43 日目	57 日目	71 日目	85 日目		
Visit		1	2				—	3	4	5	6	7	8	—	
来院		◎	◎					◎	(◎)	(◎)	(◎)	(◎)	◎	○	▲
被験者候補の選定		◎													
選択・除外基準		◎	◎												
同意取得		◎※1													
被験者背景		◎													
適格性（排便状況、排尿回数）			◎											○	
割付／症例登録		◎		◎											
腹部 X 線検査など					◎			◎						○	
投与量					◎			◎					◎		
治験薬投与開始						◎									
治験薬用量調節						←- - - -

( )：電話または対面による問診で観察を実施すべきと判断した場合に調査を実施する。
治験薬の用量調節は、泥状便もしくは水様便が治験薬服用後 2 日間続く場合、または 1 週ごとに、増量・減量基準に従い実施する。
患者日誌は、治験薬の服薬状況、排便日、排便回数、糞便性状、便通異常を記録する（スクリーニング期は排尿回数を含む）。
Rome IV の該当性の判断には、スクリーニング期（2 週間）の患者日誌の排便回数、投与開始前の問診などから判断する。
※1：同意は、スクリーニング期検査実施前に取得する。
※2：スクリーニング期の患者日誌については、登録前より 2 週間以上記録を行う。
※3：Visit 1 来院時から Visit 2 来院時までに 2 週間以上のスクリーニング期間を設ける。
※4：登録前から投与開始前の調査・観察項目は、治験薬投与開始日（Day 1）またはそれ以前に実施する。

表 2.7.6-3　治験スケジュール［III 期（継続投与期）］

		III 期 登録 （Day 85）	III 期 投与開始※2 （Day 85）	III 期 （2 weeks） （Day 86～Day 98）	追跡	中止
投与開始時からの日数		85 日目		98 日目		
Visit		8		9	—	
来院		◎※1		◎	○	▲
被験者候補の選定		◎				
選択・除外基準		◎				
適格性		◎				
排便状況、排尿回数					○	
症例登録		◎				
治験薬投与			←	→		
患者日誌の配布		◎				
患者日誌の記録		←		→		
患者日誌の回収及びチェック				◎		▲
臨床症状・所見		◎※1		◎	○	▲
身長及び体重／体温／血圧／脈拍		◎※1		◎	○	▲
レスキュー薬の使用状況		←		→		▲
併用薬の使用状況		←		→		▲
身体所見（随伴症状／腹部状況など）		←		→	○	▲
有害事象・副作用		←		→	○	▲
血清 Mg 値					○	▲
12 誘導心電図					○	▲
一般臨床検査	血液学的及び血液生化学的				○	▲
	尿				△	▲

◎：必須
○：随伴症状あるいは臨床検査値異常変動及び有害事象・副作用が発現した場合は、その内容について可能な限り追跡調査を実施する。
高マグネシウム血症に関連する症状・所見を認めた場合には、可能な限り採血を実施して血清 Mg 値を測定する。
△：臨床症状・所見、随伴症状及び有害事象・副作用において異常を認めた場合に、可能な限り調査を実施する。
▲：中止時、可能な限り調査を実施する。
患者日誌は、治験薬の服薬状況、排便日、排便回数、糞便性状、便通異常を記録する。
※1：II 期（非盲検期）の Visit 8（Day 85）で実施する調査・観察項目（臨床症状・所見、身長及び体重／体温／血圧／脈拍）の結果をもとに III 期（継続投与期）の適格性を確認する。
※2：II 期（非盲検期）の Visit 8（Day 85）来院時に II 期（非盲検期）治験薬の服用が完了していない場合でも、III 期（継続投与期）の症例登録後は III 期（継続投与期）の治験薬投与を開始する。

2.7.6.1.2　試験成績

2.7.6.1.2.1　被験者の内訳

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の被験者の内訳を表 2.7.6-4 に示す。

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）では、同意取得例の 73 例全例が仮登録され、このうち 71 例が本登録された。本登録前に中止した 2 例の中止理由は、「代諾者が中止を申し出たため」及び「治験開始後に対象として不適格であることが判明したため」がそれぞれ 1 例であった。

本登録された 71 例のうち、15 例が本登録不適格例と判断された。不適格と判断された理由（重複集計）は、「スクリーニング期最終週（1 週間）の自発排便回数が 3 回以下でない」が 10 例、「食事療法・生活習慣の改善により症状の改善が認められた」が 3 例、「便秘症の診断基準である Rome IV 診断基準を満たさなかった」が 2 例、「スクリーニング期最終週（1 週間）のブリストルスケールに基づく便性状が 3 以下でない」が 2 例、「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ない」が 1 例、「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」が 1 例、「その他」が 1 例であった。本登録適格例の 56 例が本剤投与群またはプラセボ投与群に割り付けられた（本剤投与群：28 例、プラセボ投与群：28 例）。割り付けられた 56 例全例に治験薬が投与された。

治験薬が投与された 56 例のうち、55 例（本剤投与群：27 例、プラセボ投与群：28 例）が I 期（二重盲検期）を完了した。1 例（本剤投与群）は代諾者が中止を申し出たため I 期（二重盲検期）を中止した。I 期（二重盲検期）を完了した 55 例のうち、52 例（本剤投与群：25 例、プラセボ投与群：27 例）が II 期（非盲検期）を完了した。II 期（非盲検期）を中止した 3 例の中止理由は、「重大な治験実施計画書違反が明らかとなったため」が 1 例（本剤投与群）、「治験責任医師などが治験の中止を必要と判断したため」が 1 例（本剤投与群）、「被験者が中止を申し出たため」が 1 例（プラセボ投与群）であった。

表 2.7.6-4 被験者の内訳（I 期 II 期）（同意取得例）

		KCI002 群 n (%)	プラセボ群 n (%)	全体 n (%)
同意取得例		-	-	73
仮登録適格例[*1]		-	-	73 (100.0%)
仮登録不適格例[*1]		-	-	0 (0.0%)
仮登録不適格理由[*2] [*3]	-	-	-	- (-%)
本登録例[*4]		-	-	71 (97.3%)
本登録前中止例[*4]		-	-	2 (2.7%)
本登録前中止理由[*5]	代諾者が中止を申し出た場合	-	-	1 (50.0%)
	治験開始後に対象として不適格であることが判明した場合	-	-	1 (50.0%)
本登録適格例 (割付例)[*6]		28 (39.4%)	28 (39.4%)	56 (78.9%)
本登録不適格例[*6]		-	-	15 (21.1%)
本登録不適格理由[*2] [*7]	便秘症の診断基準：Rome IV を満たす患者	-	-	2 (13.3%)
	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の患者	-	-	1 (6.7%)
	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	-	-	3 (20.0%)
	スクリーニング期最終週（1 週間）の自発排便回数が 3 回以下の患者	-	-	10 (66.7%)
	スクリーニング期最終週（1 週間）のブリストルスケールに基づく便性状が 3 以下の患者	-	-	2 (13.3%)
	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 日以上の患者	-	-	1 (6.7%)
	その他、治験責任医師等が対象として不適当と判断した患者	-	-	1 (6.7%)
I 期投与例[*8]		28 (100.0%)	28 (100.0%)	56 (100.0%)
I 期未投与例[*8]		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
I 期未投与理由[*9]	-	- (-%)	- (-%)	- (-%)
I 期完了例[*10]		27 (96.4%)	28 (100.0%)	55 (98.2%)
I 期中止例[*10]		1 (3.6%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
I 期中止理由[*11]	代諾者が中止を申し出た場合	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
II 期完了例[*12]		25 (92.6%)	27 (96.4%)	52 (94.5%)
II 期中止例[*12]		2 (7.4%)	1 (3.6%)	3 (5.5%)
II 期中止理由[*13]	被験者が中止を申し出た場合	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (33.3%)
	重大な治験実施計画書違反が明らかとなった場合	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
	治験責任医師等が治験の中止を必要と判断した場合	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)

*1 割合の分母は同意取得数
*2 重複集計
*3 割合の分母は仮登録不適格例数
*4 割合の分母は仮登録適格例数
*5 割合の分母は本登録前中止例数
*6 割合の分母は本登録例数
*7 割合の分母は本登録不適格例数
*8 割合の分母は本登録適格例 (割付例)数
*9 割合の分母は I 期未投与例数
*10 割合の分母は I 期投与例数
*11 割合の分母は I 期中止例数
*12 割合の分母は I 期完了例数
*13 割合の分母は II 期中止例数
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.1-1

(2)　III 期（継続投与期）

III 期（継続投与期）の被験者の内訳を表 2.7.6-5 に示す。

II 期（非盲検期）終了後に III 期（継続投与期）へ移行した登録例は 52 例であり、そのうち、適格と判断された III 期（継続投与期）移行登録適格例は 30 例（KCI002 錠 200mg：8 例、KCI002 細粒 83%：22 例）であった。III 期（継続投与期）移行の適格性基準を満たさなかった 22 例の不適格理由はいずれも、「II 期（非盲検期）最終週（1 週間）の自発排便回数が週 4 回以上でない」であった。

III 期（継続投与期）移行登録適格例 30 例（KCI002 錠 200mg：8 例、KCI002 細粒 83%：22 例）の全例に治験薬が投与され、III 期（継続投与期）を完了した。

表 2.7.6-5　被験者の内訳（III 期）（II 期完了例）

		KCI002 錠 200 mg n (%)	KCI002 細粒 83% n (%)	全体 n (%)
II 期完了例		-	-	52
III 期移行登録例[*1]		-	-	52 (100.0%)
III 期移行登録適格例[*1]		8 (15.4%)	22 (42.3%)	30 (57.7%)
III 期移行登録不適格例[*1]		-	-	22 (42.3%)
III 期移行登録不適格理由[*2 *3]	II 期最終週（1 週間）の自発排便回数が週 4 回以上の患者	-	-	22 (100.0%)
III 期投与例[*4]		8 (100.0%)	22 (100.0%)	30 (100.0%)
III 期未投与例[*4]		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
III 期未投与理由[*5]	-	- (-%)	- (-%)	- (-%)
III 期完了例[*6]		8 (100.0%)	22 (100.0%)	30 (100.0%)
III 期中止例[*6]		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
III 期中止理由[*7]	-	- (-%)	- (-%)	- (-%)

*1 割合の分母は II 期完了例
*2 重複集計
*3 割合の分母は III 期移行登録不適格例
*4 割合の分母は III 期移行登録適格例数
*5 割合の分母は III 期未投与例数
*6 割合の分母は III 期投与例数
*7 割合の分母は III 期中止例数
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.1-2

2.7.6.1.2.2　解析対象集団

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

本登録適格例の 56 例（本剤投与群：28 例、プラセボ投与群：28 例）全例が E-SAS 及び E-FAS に採用された。E-FAS のうち、E-PPS に採用されたのは 50 例（本剤投与群：23 例、プラセボ投与群：27 例）であった。E-PPS から除外された 6 例（本剤投与群：5 例、プラセボ投与群：1 例）の除外理由は、「投与方法用量を遵守した被験者に該当しない」（本剤投与群で 2 例、プラセボ投与群で 1 例）、「I 期（二重盲検期）の治験薬の服薬遵守率が 80%未満」（本剤投与群で 1 例）、「処方不備があり、用量を遵守した被験者に該当しない」（本剤投与群で 1 例）、「服薬遵守率が 80%未満」（本剤投与群で 1 例）であった。

(2)　III 期（継続投与期）

III 期（継続投与期）移行登録適格例の 30 例（KCI002 錠 200mg：8 例、KCI002 細粒 83%：22 例）全例が A-SAS 及び A-FAS に採用された。A-FAS のうち、A-PPS に採用されたのは 29 例（KCI002 錠 200mg：8 例、KCI002 細粒 83%：21 例）であった。A-PPS から除外された 1 例（KCI002 細粒 83%）の除外理由は、「III 期（継続投与期）の治験薬の服薬遵守率が 80%未満」であった。

2.7.6.1.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

E-FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-6 に示す。

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%）。

E-PPS 及び E-SAS における人口統計学的及び他の基準値の特性は、E-FAS と同様であった。

表 2.7.6-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（I 期 II 期）（E-FAS）

		KCI002 群 (N=28) n (%)	プラセボ群 (N=28) n (%)	全体 (N=56) n (%)	P 値
同意取得時年齢 (歳)	被験者数	28	28	56	0.796*1
	平均値	4.2	4.4	4.3	
	標準偏差	2.5	2.7	2.5	
	最小値	1	1	1	
	中央値	3.5	3.5	3.5	
	最大値	10	11	11	
	1 歳以上 2 歳未満	3 (10.7%)	3 (10.7%)	6 (10.7%)	0.986*2
	2 歳以上 4 歳未満	11 (39.3%)	11 (39.3%)	22 (39.3%)	
	4 歳以上 6 歳未満	7 (25.0%)	8 (28.6%)	15 (26.8%)	
	6 歳以上 15 歳未満	7 (25.0%)	6 (21.4%)	13 (23.2%)	
性別	男性	8 (28.6%)	9 (32.1%)	17 (30.4%)	0.771*2
	女性	20 (71.4%)	19 (67.9%)	39 (69.6%)	
身長 (cm) (スクリーニング期)	被験者数	28	28	56	0.618*1
	平均値	102.47	104.93	103.70	
	標準偏差	17.25	19.33	18.20	
	最小値	77.3	74.5	74.5	
	中央値	102.05	99.95	101.50	
	最大値	142.8	154.0	154.0	
体重 (kg) (スクリーニング期)	被験者数	28	28	56	0.596*1
	平均値	17.26	18.24	17.75	
	標準偏差	5.95	7.75	6.86	
	最小値	9.2	9.2	9.2	
	中央値	16.08	15.35	15.50	
	最大値	33.9	40.3	40.3	
人種*3	アジア人	28	28	56	-
	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	0	0	0	
	黒人またはアフリカ系アメリカ人	0	0	0	
	ハワイ先住民またはその他の太平洋諸島民	0	0	0	
	白人	0	1	1	
入院・外来の別	入院	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
	外来	28 (100.0%)	28 (100.0%)	56 (100.0%)	
使用便秘薬の有無	なし	11 (39.3%)	11 (39.3%)	22 (39.3%)	1.000*2
	あり	17 (60.7%)	17 (60.7%)	34 (60.7%)	
既往歴の有無	なし	27 (96.4%)	26 (92.9%)	53 (94.6%)	0.553*2
	あり	1 (3.6%)	2 (7.1%)	3 (5.4%)	
便秘症に関連する症状の有無	なし	28 (100.0%)	27 (96.4%)	55 (98.2%)	0.313*2
	あり	0 (0.0%)	1 (3.6%)	1 (1.8%)	
合併症の有無	なし	18 (64.3%)	15 (53.6%)	33 (58.9%)	0.415*2
	あり	10 (35.7%)	13 (46.4%)	23 (41.1%)	

*1 t 検定
*2 χ^2 検定
*3 ハーフの場合、複数選択される。複数選択の場合、*2 は不要とする。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.2-1-1

(2)　III 期（継続投与期）

A-FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-7 に示す。

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%）。

A-PPS 及び A-SAS における人口統計学的及び他の基準値の特性は、A-FAS と同様であった。

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。

表 2.7.6-7 製剤別の人口統計学的及び他の基準値の特性（III 期）（A-FAS）

		KCI002 錠 200 mg (N=8) n (%)	KCI002 細粒 83% (N=22) n (%)	全体 (N=30) n (%)	P 値
同意取得時年齢 (歳)	被験者数	8	22	30	0.577[*1]
	平均値	5.4	4.7	4.9	
	標準偏差	3.6	2.4	2.7	
	最小値	1	1	1	
	中央値	4.0	4.5	4.5	
	最大値	11	8	11	
	1 歳以上 2 歳未満	1 (12.5%)	3 (13.6%)	4 (13.3%)	0.549[*2]
	2 歳以上 4 歳未満	3 (37.5%)	4 (18.2%)	7 (23.3%)	
	4 歳以上 6 歳未満	1 (12.5%)	8 (36.4%)	9 (30.0%)	
	6 歳以上 15 歳未満	3 (37.5%)	7 (31.8%)	10 (33.3%)	
性別	男性	3 (37.5%)	7 (31.8%)	10 (33.3%)	0.770[*2]
	女性	5 (62.5%)	15 (68.2%)	20 (66.7%)	
身長 (cm) (スクリーニング期)	被験者数	8	22	30	0.560[*1]
	平均値	111.83	106.99	108.28	
	標準偏差	25.67	17.50	19.63	
	最小値	83.0	74.5	74.5	
	中央値	101.55	107.20	106.70	
	最大値	154.0	133.2	154.0	
体重 (kg) (スクリーニング期)	被験者数	8	22	30	0.418[*1]
	平均値	21.33	18.70	19.40	
	標準偏差	11.13	6.23	7.71	
	最小値	10.6	9.2	9.2	
	中央値	15.50	18.10	17.43	
	最大値	40.3	32.0	40.3	
人種[*3]	アジア人	8	22	30	-
	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	0	0	0	
	黒人またはアフリカ系アメリカ人	0	0	0	
	ハワイ先住民またはその他の太平洋諸島民	0	0	0	
	白人	1	0	1	
入院・外来の別	入院	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
	外来	8 (100.0%)	22 (100.0%)	30 (100.0%)	
使用便秘薬の有無	なし	4 (50.0%)	9 (40.9%)	13 (43.3%)	0.657[*2]
	あり	4 (50.0%)	13 (59.1%)	17 (56.7%)	
既往歴の有無	なし	7 (87.5%)	21 (95.5%)	28 (93.3%)	0.440[*2]
	あり	1 (12.5%)	1 (4.5%)	2 (6.7%)	
便秘症に関連する症状の有無	なし	8 (100.0%)	21 (95.5%)	29 (96.7%)	0.540[*2]
	あり	0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (3.3%)	
合併症の有無	なし	3 (37.5%)	9 (40.9%)	12 (40.0%)	0.866[*2]
	あり	5 (62.5%)	13 (59.1%)	18 (60.0%)	

*1 t 検定
*2 χ^2 検定
*3 ハーフの場合、複数選択される。複数選択の場合、*2 は不要とする。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.2-3-1

2.7.6.1.2.4　治療の遵守状況及び投与用量

2.7.6.1.2.4.1　治療の遵守状況

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

E-SAS における治療の遵守状況を表 2.7.6-8 に示す。

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-FAS 及び E-PPS を対象とした治療の遵守状況は、E-SAS と同様であった。

表 2.7.6-8　治療の遵守状況（I 期 II 期）（E-SAS）

期			KCI002 群 (N=28)	プラセボ群 (N=28)	全体 (N=56)
I 期	投与期間 (日)	被験者数	28	28	56
		平均値	15.2	15.1	15.2
		標準偏差	2.5	1.4	2.0
		最小値	12	12	12
		中央値	15.0	15.0	15.0
		最大値	24	18	24
	服薬率 (%)	被験者数	28	28	56
		平均値	96.59	98.81	97.70
		標準偏差	6.65	3.18	5.28
		最小値	73.3	85.5	73.3
		中央値	100.00	100.00	100.00
		最大値	100.0	100.0	100.0
II 期	投与期間 (日)	被験者数	25	28	53
		平均値	71.1	69.9	70.5
		標準偏差	3.1	5.2	4.4
		最小値	65	47	47
		中央値	71.0	71.0	71.0
		最大値	79	78	79
	服薬率 (%)	被験者数	25	28	53
		平均値	98.46	97.60	98.01
		標準偏差	2.44	3.20	2.87
		最小値	91.9	89.5	89.5
		中央値	99.77	98.85	99.35
		最大値	100.0	100.0	100.0

各期ごとに、実投与錠数／指示投与錠数×100 を服薬率とする。なお、過剰服薬があった場合は、過剰服薬した錠数（服薬錠数と指示錠数の差分）を指示錠数から差し引いて分子に含める。但し、過剰服薬した錠数が指示錠数を上回る場合は服薬錠数を 0 とする。誤指示による誤投与は逸脱と結論し、誤投与データは使用しない。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.4-1-3

(2)　III 期（継続投与期）

A-SAS における治療の遵守状況を表 2.7.6-9 に示す。

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。

A-FAS 及び A-PPS を対象とした治療の遵守状況は、A-SAS と同様であった。

表 2.7.6-9　製剤別の治療の遵守状況（III 期）（A-SAS）

期			KCI002 錠 200 mg (N=8)	KCI002 細粒 83% (N=22)	全体 (N=30)
III 期	投与期間 (日)	被験者数	8	22	30
		平均値	14.0	15.5	15.1
		標準偏差	2.4	3.0	2.9
		最小値	8	12	8
		中央値	15.0	15.0	15.0
		最大値	15	24	24
	服薬率 (%)	被験者数	8	22	30
		平均値	98.21	96.70	97.10
		標準偏差	5.05	8.45	7.64
		最小値	85.7	63.6	63.6
		中央値	100.00	100.00	100.00
		最大値	100.0	100.0	100.0

各期ごとに、実投与錠数／指示投与錠数×100 を服薬率とする。なお、過剰服薬があった場合は、過剰服薬した錠数（服薬錠数と指示錠数の差分）を指示錠数から差し引いて分子に含める。但し、過剰服薬した錠数が指示錠数を上回る場合は服薬錠数を 0 とする。誤指示による誤投与は逸脱と結論し、誤投与データは使用しない。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.1.4-3-3

2.7.6.1.2.4.2　本剤の投与用量

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）及び II 期（非盲検期）の体重あたりの投与用量を表 2.7.6-10 に、年齢層別の体重あたりの投与用量を表 2.7.6-11（群別）及び表 2.7.6-12（全体）に示す。

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。年齢層別では、1 歳以上 2 歳未満で 34.13 mg/kg/day（±6.25 mg/kg/day）、2 歳以上 4 歳未満で 33.39 mg/kg/day（±4.66 mg/kg/day）、4 歳以上 6 歳未満で 36.81 mg/kg/day（±1.46 mg/kg/day）、6 歳以上 15 歳未満で 33.34 mg/kg/day（±5.78 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）、以下同順］であった。年齢層別では、1 歳以上 2 歳未満で 33.04 mg/kg/day（±5.39 mg/kg/day）［37.30 mg/kg/day（±3.90 mg/kg/day）、28.78 mg/kg/day（±1.74 mg/kg/day）］、2 歳以上 4 歳未満で 36.90 mg/kg/day（±13.07 mg/kg/day）［37.53 mg/kg/day（±14.62 mg/kg/day）、36.40 mg/kg/day（±12.49 mg/kg/day）］、4 歳以上 6 歳未満で 29.63 mg/kg/day（±6.08 mg/kg/day）［29.01 mg/kg/day（±7.18 mg/kg/day）、30.01 mg/kg/day（±5.79 mg/kg/day）］、6 歳以上 15 歳未満で 30.24 mg/kg/day（±6.71 mg/kg/day）［29.63 mg/kg/day（±6.97 mg/kg/day）、31.09 mg/kg/day（±7.04 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。

表 2.7.6-10 実投与被験者の体重あたりの投与用量の要約（I 期 II 期）（E-SAS）

項目	期		KCI002 群 (N=28)	プラセボ群 (N=28)	全体 (N=56)
体重あたりの投与用量*1 *2 (mg/kg/day)	I 期	被験者数	26	-	-
		平均値	34.25	-	-
		標準偏差	4.63	-	-
		最小値	22.9	-	-
		中央値	35.88	-	-
		最大値	38.9	-	-
	II 期	被験者数	23	26	49
		平均値	33.24	32.53	32.87
		標準偏差	10.45	9.16	9.69
		最小値	20.8	22.9	20.8
		中央値	33.90	29.75	30.77
		最大値	63.6	60.8	63.6

*1 各期の最終投与終了日 (指示日)の投与用量、投与開始 2 週後 (I 期)および 12 週後 (II 期)の体重から算出する。
*2 各期の最終投与終了日 (指示日)の指示内容が休薬指示であった症例は集計から除く。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.5-2-4

表 2.7.6-11 年齢層別の実投与被験者の体重あたりの投与用量の要約（I 期 II 期）（群別）（E-SAS）

項目	期		KCI002 群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3)	KCI002 群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11)	KCI002 群 4 歳以上 6 歳未満 (N=7)	KCI002 群 6 歳以上 15 歳未満 (N=7)	プラセボ群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3)	プラセボ群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11)	プラセボ群 4 歳以上 6 歳未満 (N=8)	プラセボ群 6 歳以上 15 歳未満 (N=6)
体重あたりの投与用量[*1 *2] (mg/kg/day)	I 期	被験者数	3	10	6	7	-	-	-	-
		平均値	34.13	33.39	36.81	33.34	-	-	-	-
		標準偏差	6.25	4.66	1.46	5.78	-	-	-	-
		最小値	26.9	22.9	35.1	23.3	-	-	-	-
		中央値	37.74	34.47	37.05	36.63	-	-	-	-
		最大値	37.7	38.9	38.6	38.3	-	-	-	-
	II 期	被験者数	3	8	5	7	3	10	8	5
		平均値	37.30	37.53	29.01	29.63	28.78	36.40	30.01	31.09
		標準偏差	3.90	14.62	7.18	6.97	1.74	12.49	5.79	7.04
		最小値	34.2	22.1	20.8	21.8	27.1	22.9	24.7	22.9
		中央値	36.04	33.62	30.00	29.85	28.57	34.68	27.92	28.88
		最大値	41.7	63.6	37.6	37.9	30.6	60.8	37.5	38.5

*1 各期の最終投与終了日 (指示日)の投与用量、投与開始 2 週後 (I 期)および 12 週後 (II 期)の体重から算出する。
*2 各期の最終投与終了日 (指示日)の指示内容が休薬指示であった症例は集計から除く。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.5-2-5

表 2.7.6-12　年齢層別の実投与被験者の体重あたりの投与用量の要約（I 期 II 期）（全体）（E-SAS）

項目	期		全体			
			1 歳以上 2 歳未満 (N=6)	2 歳以上 4 歳未満 (N=22)	4 歳以上 6 歳未満 (N=15)	6 歳以上 15 歳未満 (N=13)
体重あたりの投与用量*1 *2 (mg/kg/day)	I 期	被験者数	-	-	-	-
		平均値	-	-	-	-
		標準偏差	-	-	-	-
		最小値	-	-	-	-
		中央値	-	-	-	-
		最大値	-	-	-	-
	II 期	被験者数	6	18	13	12
		平均値	33.04	36.90	29.63	30.24
		標準偏差	5.39	13.07	6.08	6.71
		最小値	27.1	22.1	20.8	21.8
		中央値	32.40	33.62	30.00	29.37
		最大値	41.7	63.6	37.6	38.5

*1 各期の最終投与終了日 (指示日)の投与用量、投与開始 2 週後 (I 期)および 12 週後 (II 期)の体重から算出する。
*2 各期の最終投与終了日 (指示日)の指示内容が休薬指示であった症例は集計から除く。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.5-2-6

2.7.6.1.2.5　有効性及び同等性の結果

2.7.6.1.2.5.1　本剤の有効性

2.7.6.1.2.5.1.1　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 2.7.6-13 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 2.7.6-13　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を表 2.7.6-14 に示す。

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。

表 2.7.6-14　スクリーニング期最終週（1 週間）、I 期最終週（1 週間）及び II 期最終週（1 週間）の 1 週間あたりの自発排便回数（E-FAS）

			KCI002 群 (N=28)	プラセボ群 (N=28)	全体 (N=56)
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)	被験者数	28	28	-
		平均値	2.36	2.29	-
		標準偏差	0.83	0.71	-
		最小値	1.0	1.0	-
		中央値	3.00	2.00	-
		最大値	3.0	3.0	-
	I 期最終週 (1 週間)	被験者数	28	28	-
		平均値	4.75	3.00	-
		標準偏差	3.23	1.70	-
		最小値	1.0	0.0	-
		中央値	4.00	3.00	-
		最大値	14.0	8.0	-
	II 期最終週 (1 週間)	被験者数	25	27	52
		平均値	4.16	4.37	4.27
		標準偏差	2.08	2.10	2.07
		最小値	1.0	0.0	0.0
		中央値	4.00	4.00	4.00
		最大値	10.0	8.0	10.0

Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.1.2-2-1

2.7.6.1.2.5.1.2　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を表 2.7.6-15 に示す。

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。

表 2.7.6-15　I 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（E-FAS）

		KCI002 群 (N=28)	プラセボ群 (N=28)
Rome IV 診断基準	評価例数	27	28
	満たさない被験者数	19	8
	満たさない被験者数の割合 (%)	70.4	28.6
	割合の差*1	41.8	
	95%信頼区間*2	[17.8, 65.8]	

*1 Rome IV 診断基準を満たさない被験者の割合の差 (KCI002 群-プラセボ群)
*2 Wald 型の 95%信頼区間
Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.1.2-1-1

2.7.6.1.2.5.1.3　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）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従った数値）を表 2.7.6-16 に示す。

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。

表 2.7.6-16　スクリーニング期最終週（1 週間）、I 期最終週（1 週間）及び II 期最終週（1 週間）の排便した便の性状（E-FAS）

			KCI002 群 (N=28)	プラセボ群 (N=28)	全体 (N=56)
1 週間あたりの排便した便の性状	スクリーニング期最終週 (1 週間)	被験者数	28	28	-
		平均値	2.18	2.14	-
		標準偏差	0.71	0.65	-
		最小値	1.0	1.0	-
		第一四分位数	2.00	2.00	-
		中央値	2.00	2.00	-
		第三四分位数	3.00	2.75	-
		最大値	3.0	3.0	-
	I 期最終週 (1 週間)	被験者数	28	27	-
		平均値	4.54	2.70	-
		標準偏差	1.14	1.05	-
		最小値	2.0	1.0	-
		第一四分位数	4.00	2.00	-
		中央値	5.00	3.00	-
		第三四分位数	5.25	3.50	-
		最大値	6.0	5.0	-
	II 期最終週 (1 週間)	被験者数	25	26	51
		平均値	4.46	4.58	4.52
		標準偏差	0.88	0.81	0.84
		最小値	3.0	4.0	3.0
		第一四分位数	4.00	4.00	4.00
		中央値	4.00	4.00	4.00
		第三四分位数	5.00	5.00	5.00
		最大値	6.0	6.0	6.0

Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.1.2-3-1

2.7.6.1.2.5.1.4　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、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を表 2.7.6-17 に示す。

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。

表 2.7.6-17　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（E-FAS）

期			KCI002 群 (N=28)	プラセボ群 (N=28)	全体 (N=56)
I 期	レスキュー薬の使用	なし	24 (85.7%)	23 (82.1%)	-
		あり	4 (14.3%)	5 (17.9%)	-
	累積追加投与回数	被験者数	4	5	-
		平均値	2.3	1.8	-
		標準偏差	1.3	1.8	-
		最小値	1	1	-
		第一四分位数	1.5	1.0	-
		中央値	2.0	1.0	-
		第三四分位数	3.0	1.0	-
		最大値	4	5	-
II 期	レスキュー薬の使用	なし	23 (82.1%)	21 (75.0%)	44 (78.6%)
		あり	5 (17.9%)	7 (25.0%)	12 (21.4%)
	累積追加投与回数	被験者数	5	7	12
		平均値	4.8	2.7	3.6
		標準偏差	3.3	2.2	2.8
		最小値	2	1	1
		第一四分位数	2.0	1.0	1.5
		中央値	4.0	2.0	2.5
		第三四分位数	6.0	4.0	5.0
		最大値	10	7	10
I 期 II 期	レスキュー薬の使用	なし	22 (78.6%)	19 (67.9%)	-
		あり	6 (21.4%)	9 (32.1%)	-
	累積追加投与回数	被験者数	6	9	-
		平均値	5.5	3.1	-
		標準偏差	5.0	3.5	-
		最小値	1	1	-
		第一四分位数	2.0	1.0	-
		中央値	4.0	2.0	-
		第三四分位数	8.0	3.0	-
		最大値	14	12	-

Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.1.2-4-1

2.7.6.1.2.5.1.5　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 及び 48 時間以内に排便があった被験者の割合を表 2.7.6-18 に示す。

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。

表 2.7.6-18　I 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（E-FAS）

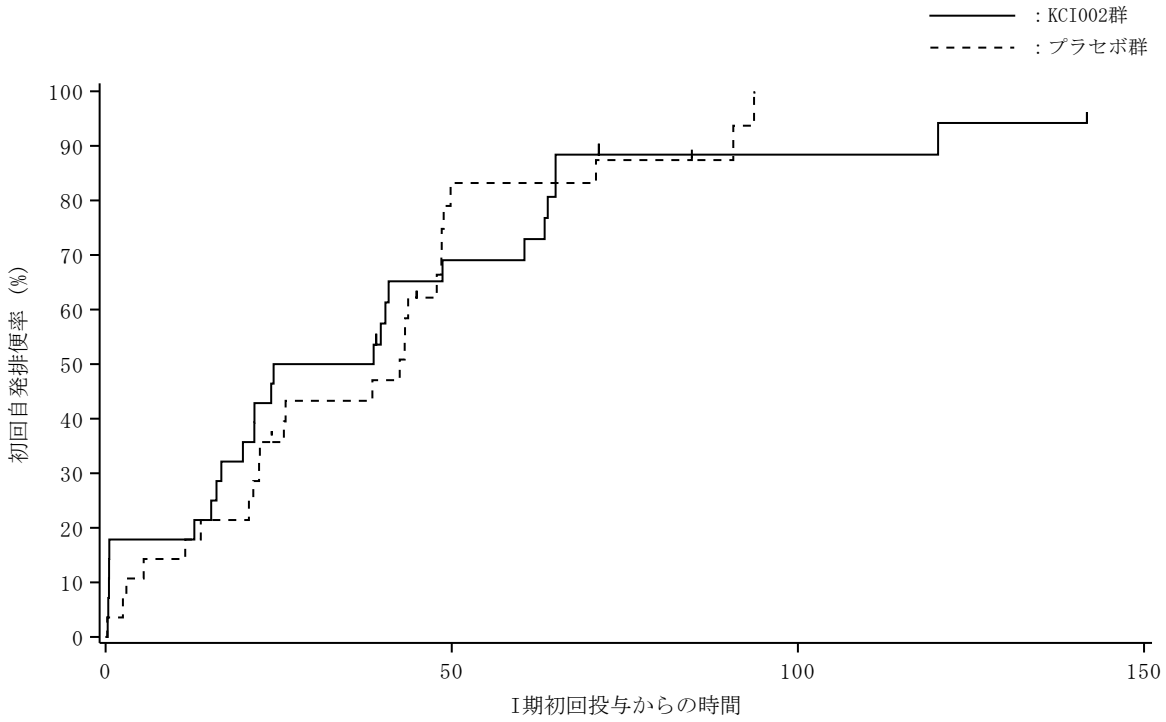
	KCI002 群 (N=28) n (%)	プラセボ群 (N=28) n (%)
24 時間以内排便率	13 (46.4%)	10 (35.7%)
48 時間以内排便率	18 (64.3%)	18 (64.3%)

Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.1.2-5-1

I 期（二重盲検期）初回投与から初回自発排便までの時間（Kaplan-Meier 曲線）を図 2.7.6-1 に示す。

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。

図 2.7.6-1　初回自発排便までの時間（Kaplan-Meier 曲線）（E-FAS）



投与群	解析対象例数	イベント例数	打ち切り例数	排便までの時間 中央値	排便までの時間 95%信頼区間*1	24 時間以内排便率 (%)	48 時間以内排便率 (%)
KCI002 群	28	25	3	31.5	[16.7, 48.7]	46.4	64.3
プラセボ群	28	25	3	42.5	[22.2, 48.5]	35.7	64.3

*1 Greenwood の公式に基づく両側 95%信頼区間
Source: 5.3.5.1.1 図 14.2.1.2-1

2.7.6.1.2.5.2　本剤と既承認製剤の同等性

2.7.6.1.2.5.2.1　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 2.7.6-19 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 2.7.6-19　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）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 2.7.6-20 に示す。

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。

表 2.7.6-20　製剤別の 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）

		KCI002 錠 200 mg (N=8)	KCI002 細粒 83% (N=22)
自発排便回数の変化量*1	被験者数	8	22
	平均値	0.6	-0.9
	標準偏差	2.9	1.5
	最小値	-2	-3
	中央値	0.0	-1.0
	最大値	6	2

*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 14.2.1.4-3-1

2.7.6.1.2.5.2.2　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を表 2.7.6-21 に示す。

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。

表 2.7.6-21　II 期最終週（1 週間）及び III 期最終週（1 週間）の 1 週間あたりの自発排便回数（A-FAS）

			全体 (N=30)
1 週間あたりの自発排便回数	II 期最終週 (1 週間)	被験者数	30
		平均値	5.63
		標準偏差	1.56
		最小値	3.0
		中央値	5.50
		最大値	10.0
	III 期最終週 (1 週間)	被験者数	30
		平均値	5.17
		標準偏差	2.73
		最小値	2.0
		中央値	5.00
		最大値	13.0

Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.1.4-1-1

2.7.6.1.2.5.2.3　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）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従った数値）を表 2.7.6-22 に示す。

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。

表 2.7.6-22　II 期最終週（1 週間）及び III 期最終週（1 週間）の排便した便の性状（A-FAS）

			全体 (N=30)
1 週間あたりの排便した便の性状	II 期最終週 (1 週間)	被験者数	30
		平均値	4.57
		標準偏差	0.85
		最小値	3.0
		第一四分位数	4.00
		中央値	4.00
		第三四分位数	5.00
		最大値	6.0
	III 期最終週 (1 週間)	被験者数	30
		平均値	4.20
		標準偏差	0.71
		最小値	2.5
		第一四分位数	4.00
		中央値	4.00
		第三四分位数	4.50
		最大値	6.0

Source: 5.3.5.1.1 表 14.2.1.4-2-1

2.7.6.1.2.6　安全性の結果

2.7.6.1.2.6.1　有害事象

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

有害事象

E-SAS における、I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の有害事象を表 2.7.6-23 に示す。

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。

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。

表 2.7.6-23 症状別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）

期	SOC	PT	KCI002 群 (N=28) 発現例数 (%)	プラセボ群 (N=28) 発現例数 (%)
I 期	全体		13 (46.4%)	5 (17.9%)
	胃腸障害		4 (14.3%)	0 (0.0%)
		齲歯	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		下痢	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		悪心	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		嘔吐	1 (3.6%)	0 (0.0%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		1 (3.6%)	1 (3.6%)
		発熱	1 (3.6%)	1 (3.6%)
	感染症および寄生虫症		5 (17.9%)	1 (3.6%)
		気管支炎	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		上咽頭炎	1 (3.6%)	1 (3.6%)
		鼻炎	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		扁桃炎	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		メタニューモウイルス感染	1 (3.6%)	0 (0.0%)
	臨床検査		2 (7.1%)	1 (3.6%)
		リンパ球数増加	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		平均赤血球容積減少	1 (3.6%)	1 (3.6%)
		好中球数減少	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		網状赤血球数増加	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		白血球数増加	2 (7.1%)	1 (3.6%)
		血小板数増加	1 (3.6%)	1 (3.6%)
	筋骨格系および結合組織障害		1 (3.6%)	0 (0.0%)
		頚部痛	1 (3.6%)	0 (0.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (7.1%)	2 (7.1%)
		鼻閉	1 (3.6%)	1 (3.6%)
		上気道の炎症	1 (3.6%)	1 (3.6%)
	皮膚および皮下組織障害		0 (0.0%)	1 (3.6%)
		湿疹	0 (0.0%)	1 (3.6%)
II 期	全体		15 (53.6%)	20 (71.4%)
	胃腸障害		2 (7.1%)	4 (14.3%)
		腹痛	0 (0.0%)	1 (3.6%)
		下痢	1 (3.6%)	3 (10.7%)
		悪心	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		口内炎	0 (0.0%)	1 (3.6%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		1 (3.6%)	0 (0.0%)
		発熱	1 (3.6%)	0 (0.0%)
	感染症および寄生虫症		8 (28.6%)	14 (50.0%)
		気管支炎	0 (0.0%)	4 (14.3%)
		胃腸炎	1 (3.6%)	2 (7.1%)
		手足口病	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		インフルエンザ	2 (7.1%)	1 (3.6%)
		上咽頭炎	2 (7.1%)	4 (14.3%)
		咽頭炎	0 (0.0%)	1 (3.6%)
		扁桃炎	0 (0.0%)	2 (7.1%)
		ウイルス性発疹	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		アデノウイルス感染	1 (3.6%)	0 (0.0%)
		レンサ球菌感染	0 (0.0%)	1 (3.6%)
		ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0%)	1 (3.6%)
	傷害、中毒および処置合併症		1 (3.6%)	1 (3.6%)
		節足動物刺傷	0 (0.0%)	1 (3.6%)
		挫傷	1 (3.6%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0

表 2.7.6-23　症状別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）（続き）

期	SOC	PT	KCI002 群 (N=28) 発現例数 (%)	プラセボ群 (N=28) 発現例数 (%)
	臨床検査		1 (3.6%)	0 (0.0%)
		血小板数減少	1 (3.6%)	0 (0.0%)
	神経系障害		1 (3.6%)	0 (0.0%)
		熱性痙攣	1 (3.6%)	0 (0.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		10 (35.7%)	13 (46.4%)
		喘息	2 (7.1%)	2 (7.1%)
		鼻出血	0 (0.0%)	1 (3.6%)
		鼻閉	1 (3.6%)	1 (3.6%)
		アレルギー性鼻炎	0 (0.0%)	2 (7.1%)
		鼻漏	0 (0.0%)	1 (3.6%)
		上気道の炎症	10 (35.7%)	7 (25.0%)
	皮膚および皮下組織障害		2 (7.1%)	1 (3.6%)
		湿疹	2 (7.1%)	0 (0.0%)
		手皮膚炎	0 (0.0%)	1 (3.6%)

MedDRA/J Version 24.0
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.1-1-3

副作用

I 期（二重盲検期）における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［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］、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）であった。発現した副作用は、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

I 期（二重盲検期）に発現した有害事象の程度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）に発現した有害事象の程度は、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。

年齢層別有害事象

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の年齢層別の有害事象を表 2.7.6-24 に示す。

I 期（二重盲検期）における年齢層別の有害事象の発現割合は、1 歳以上 2 歳未満では本剤投与群で 33.3%（1/3 例）、プラセボ投与群で 33.3%（1/3 例）（以下同順）、2 歳以上 4 歳未満ではそれぞれ 36.4%（4/11 例）、18.2%（2/11 例）、4 歳以上 6 歳未満ではそれぞれ 71.4%（5/7 例）、25.0%（2/8 例）、6 歳以上 15 歳未満ではそれぞれ 42.9%（3/7 例）、0.0%（0/6 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）における年齢層別の有害事象の発現割合は、1 歳以上 2 歳未満では本剤投与群で 33.3%（1/3 例）、プラセボ投与群で 33.3%（1/3 例）（以下同順）、2 歳以上 4 歳未満ではそれぞれ 54.5%（6/11 例）、72.7%（8/11 例）、4 歳以上 6 歳未満ではそれぞれ 71.4%（5/7 例）、87.5%（7/8 例）、6 歳以上 15 歳未満ではそれぞれ 42.9%（3/7 例）、66.7%（4/6 例）であった。

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、年齢層別の有害事象の発現に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.6-24 症状別・年齢層別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）

期	SOC	PT	KCI002 群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	KCI002 群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11) 発現例数 (%)	KCI002 群 4 歳以上 6 歳未満 (N=7) 発現例数 (%)	KCI002 群 6 歳以上 15 歳未満 (N=7) 発現例数 (%)	プラセボ群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	プラセボ群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11) 発現例数 (%)	プラセボ群 4 歳以上 6 歳未満 (N=8) 発現例数 (%)	プラセボ群 6 歳以上 15 歳未満 (N=6) 発現例数 (%)
I 期	全体		1 (33.3%)	4 (36.4%)	5 (71.4%)	3 (42.9%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)
	胃腸障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		齲歯	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		発熱	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感染症および寄生虫症		0 (0.0%)	2 (18.2%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		気管支炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		上咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		鼻炎	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		扁桃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		メタニューモウイルス感染	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	臨床検査		1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		リンパ球数増加	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		平均赤血球容積減少	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		好中球数減少	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		網状赤血球数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		白血球数増加	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		血小板数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格系および結合組織障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		上気道の炎症	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚および皮下組織障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0

表 2.7.6-24　症状別・年齢層別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）（続き）

期	SOC	PT	KCI002 群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	KCI002 群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11) 発現例数 (%)	KCI002 群 4 歳以上 6 歳未満 (N=7) 発現例数 (%)	KCI002 群 6 歳以上 15 歳未満 (N=7) 発現例数 (%)	プラセボ群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	プラセボ群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11) 発現例数 (%)	プラセボ群 4 歳以上 6 歳未満 (N=8) 発現例数 (%)	プラセボ群 6 歳以上 15 歳未満 (N=6) 発現例数 (%)
II 期	全体		1 (33.3%)	6 (54.5%)	5 (71.4%)	3 (42.9%)	1 (33.3%)	8 (72.7%)	7 (87.5%)	4 (66.7%)
	胃腸障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (12.5%)	2 (33.3%)
		腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
		下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)
		悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		発熱	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感染症および寄生虫症		0 (0.0%)	4 (36.4%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	1 (33.3%)	5 (45.5%)	5 (62.5%)	3 (50.0%)
		気管支炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)
		胃腸炎	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		手足口病	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		上咽頭炎	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)
		咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		扁桃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)
		ウイルス性発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		アデノウイルス感染	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		レンサ球菌感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	傷害、中毒および処置合併症		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		節足動物刺傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	臨床検査		0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		血小板数減少	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0

表 2.7.6-24　症状別・年齢層別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）（続き）

期	SOC	PT	KCI002 群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	KCI002 群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11) 発現例数 (%)	KCI002 群 4 歳以上 6 歳未満 (N=7) 発現例数 (%)	KCI002 群 6 歳以上 15 歳未満 (N=7) 発現例数 (%)	プラセボ群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	プラセボ群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11) 発現例数 (%)	プラセボ群 4 歳以上 6 歳未満 (N=8) 発現例数 (%)	プラセボ群 6 歳以上 15 歳未満 (N=6) 発現例数 (%)
	神経系障害		0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		熱性痙攣	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (33.3%)	3 (27.3%)	4 (57.1%)	2 (28.6%)	1 (33.3%)	6 (54.5%)	4 (50.0%)	2 (33.3%)
		喘息	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (33.3%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		鼻出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		アレルギー性鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
		鼻漏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		上気道の炎症	1 (33.3%)	3 (27.3%)	4 (57.1%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	5 (45.5%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)
	皮膚および皮下組織障害		0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		湿疹	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		手皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.1-1-5

(2)　III 期（継続投与期）

有害事象

A-SAS における、III 期（継続投与期）の有害事象を表 2.7.6-25 に示す。

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）であった。有害事象の内訳は、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。

表 2.7.6-25　症状別・製剤別の有害事象の発現割合（III 期）（A-SAS）

期	SOC	PT	KCI002 錠 200 mg (N=8) 発現例数 (%)	KCI002 細粒 83% (N=22) 発現例数 (%)
III 期	全体		6 (75.0%)	7 (31.8%)
	胃腸障害		1 (12.5%)	0 (0.0%)
		口唇紅斑	1 (12.5%)	0 (0.0%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		1 (12.5%)	0 (0.0%)
		発熱	1 (12.5%)	0 (0.0%)
	感染症および寄生虫症		4 (50.0%)	4 (18.2%)
		気管支炎	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		ヘルパンギーナ	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		インフルエンザ	0 (0.0%)	3 (13.6%)
		爪囲炎	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		副鼻腔炎	1 (12.5%)	0 (0.0%)
		レンサ球菌感染	0 (0.0%)	1 (4.5%)
	傷害、中毒および処置合併症		1 (12.5%)	2 (9.1%)
		節足動物刺傷	0 (0.0%)	1 (4.5%)
		挫傷	0 (0.0%)	1 (4.5%)
		皮膚擦過傷	1 (12.5%)	0 (0.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0%)	1 (4.5%)
		上気道の炎症	0 (0.0%)	1 (4.5%)
	皮膚および皮下組織障害		1 (12.5%)	0 (0.0%)
		皮脂欠乏症	1 (12.5%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.1-2-3

副作用

副作用の発現はなかった。

有害事象の程度

III 期（継続投与期）に発現し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。

年齢層別有害事象

III 期（継続投与期）の年齢層別の有害事象を表 2.7.6-26 に示す。

III 期（継続投与期）における年齢層別の有害事象の発現割合は、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く、2 歳以上 4 歳未満では KCI002 錠 200mg で 66.7%（2/3 例）、KCI002 細粒 83%で 25.0%（1/4 例）（以下同順）、4 歳以上 6 歳未満ではそれぞれ 100.0%（1/1 例）、50.0%（4/8 例）、6 歳以上 15 歳未満ではそれぞれ 100.0%（3/3 例）、28.6%（2/7 例）であった。

表 2.7.6-26 症状別・製剤別・年齢層別の有害事象の発現割合（III 期）（A-SAS）

期	SOC	PT	KCI002 錠 200 mg 1 歳以上 2 歳未満 (N=1) 発現例数 (%)	KCI002 錠 200 mg 2 歳以上 4 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	KCI002 錠 200 mg 4 歳以上 6 歳未満 (N=1) 発現例数 (%)	KCI002 錠 200 mg 6 歳以上 15 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	KCI002 細粒 83% 1 歳以上 2 歳未満 (N=3) 発現例数 (%)	KCI002 細粒 83% 2 歳以上 4 歳未満 (N=4) 発現例数 (%)	KCI002 細粒 83% 4 歳以上 6 歳未満 (N=8) 発現例数 (%)	KCI002 細粒 83% 6 歳以上 15 歳未満 (N=7) 発現例数 (%)
III 期	全体		0 (0.0%)	2 (66.7%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	4 (50.0%)	2 (28.6%)
	胃腸障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		口唇紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感染症および寄生虫症		0 (0.0%)	2 (66.7%)	1 (100.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (50.0%)	0 (0.0%)
		気管支炎	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		ヘルパンギーナ	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)
		爪囲炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		レンサ球菌感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
	傷害、中毒および処置合併症		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
		節足動物刺傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
		皮膚擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
		上気道の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
	皮膚および皮下組織障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		皮脂欠乏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.1-2-5

2.7.6.1.2.6.2　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現はなかった。

2.7.6.1.2.6.3　その他の重要な有害事象

2.7.6.1.2.6.3.1　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.6.1.2.6.3.2　休薬に至った有害事象

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

I 期（二重盲検期）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）

III 期（継続投与期）では、休薬に至った有害事象として、KCI002 細粒 83%でインフルエンザ及び上気道の炎症［各 4.5%（1/22 例）］が発現した。KCI002 錠 200mg では発現はなかった。休薬に至った副作用の発現はなかった。

2.7.6.1.2.6.3.3　処置薬としてレスキュー薬を使用した有害事象

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。

2.7.6.1.2.6.4　臨床検査値の評価

2.7.6.1.2.6.4.1　血清 Mg 濃度

E-SAS における、I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の血清 Mg 濃度の要約統計量を表 2.7.6-27 に、また年齢層別の血清 Mg 濃度の要約統計量を表 2.7.6-28 に示す。

血清 Mg 濃度の平均値（±標準偏差）は、本剤投与群では投与開始前、投与開始 2 及び 12 週後（本剤投与群及びプラセボ投与群で本剤に切替え後）でそれぞれ、2.34 mg/dL（±0.15 mg/dL）、2.39 mg/dL（±0.16 mg/dL）及び 2.44 mg/dL（±0.21 mg/dL）であり、プラセボ投与群ではそれぞれ、

2.31 mg/dL（±0.16 mg/dL）、2.27 mg/dL（±0.17 mg/dL）及び 2.36 mg/dL（±0.18 mg/dL）であった。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。年齢層別の血清 Mg 濃度の平均値（±標準偏差）についても同様であった。

血清 Mg 濃度に関連する有害事象の発現はなかった。なお、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。

表 2.7.6-27　血清 Mg 濃度の要約（I 期 II 期）（E-SAS）

項目	時点		KCI002 群 (N=28)	プラセボ群 (N=28)
血清 Mg 濃度 (mg/dL)	投与開始前*1	被験者数	23	19
		平均値	2.34	2.31
		95%信頼区間	[2.28, 2.41]	[2.24, 2.39]
		標準偏差	0.15	0.16
		最小値	2.0	2.0
		中央値	2.30	2.40
		最大値	2.6	2.5
	投与開始 2 週後	被験者数	20	20
		平均値	2.39	2.27
		95%信頼区間	[2.31, 2.46]	[2.19, 2.35]
		標準偏差	0.16	0.17
		最小値	2.1	2.0
		中央値	2.30	2.30
		最大値	2.6	2.6
	投与開始 12 週後	被験者数	16	13
		平均値	2.44	2.36
		95%信頼区間	[2.33, 2.55]	[2.26, 2.47]
		標準偏差	0.21	0.18
		最小値	2.1	2.1
		中央値	2.45	2.40
		最大値	2.9	2.7

*1 投与開始前時点はスクリーニング期と投与開始前の内、最も初回投与日に近い値を用いる。
Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.6-1

表 2.7.6-28 年齢層別の血清 Mg 濃度の要約（I 期 II 期）（E-SAS）

項目	時点		KCI002 群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3)	KCI002 群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11)	KCI002 群 4 歳以上 6 歳未満 (N=7)	KCI002 群 6 歳以上 15 歳未満 (N=7)	プラセボ群 1 歳以上 2 歳未満 (N=3)	プラセボ群 2 歳以上 4 歳未満 (N=11)	プラセボ群 4 歳以上 6 歳未満 (N=8)	プラセボ群 6 歳以上 15 歳未満 (N=6)
血清 Mg 濃度 (mg/dL)	投与開始前[*1]	被験者数	2	10	6	5	2	8	4	5
		平均値	2.45	2.37	2.35	2.24	2.40	2.35	2.28	2.24
		95%信頼区間	[1.81, 3.09]	[2.24, 2.50]	[2.18, 2.52]	[2.17, 2.31]	[-, -]	[2.22, 2.48]	[1.97, 2.58]	[2.05, 2.43]
		標準偏差	0.07	0.18	0.16	0.05	0.00	0.16	0.19	0.15
		最小値	2.4	2.0	2.2	2.2	2.4	2.1	2.0	2.0
		中央値	2.45	2.40	2.35	2.20	2.40	2.40	2.35	2.30
		最大値	2.5	2.6	2.5	2.3	2.4	2.5	2.4	2.4
	投与開始 2 週後	被験者数	2	7	6	5	2	6	6	6
		平均値	2.45	2.44	2.35	2.32	2.45	2.32	2.33	2.10
		95%信頼区間	[0.54, 4.36]	[2.33, 2.56]	[2.13, 2.57]	[2.18, 2.46]	[1.81, 3.09]	[2.19, 2.44]	[2.15, 2.52]	[2.03, 2.17]
		標準偏差	0.21	0.13	0.21	0.11	0.07	0.12	0.18	0.06
		最小値	2.3	2.3	2.1	2.2	2.4	2.1	2.1	2.0
		中央値	2.45	2.40	2.30	2.30	2.45	2.35	2.35	2.10
		最大値	2.6	2.6	2.6	2.5	2.5	2.4	2.6	2.2
	投与開始 12 週後	被験者数	1	5	4	6	2	6	4	1
		平均値	2.90	2.34	2.63	2.33	2.45	2.38	2.35	2.10
		95%信頼区間	[-, -]	[2.13, 2.55]	[2.55, 2.70]	[2.22, 2.44]	[1.81, 3.09]	[2.18, 2.59]	[2.07, 2.63]	[-, -]
		標準偏差	-	0.17	0.05	0.10	0.07	0.19	0.17	-
		最小値	2.9	2.1	2.6	2.2	2.4	2.2	2.1	2.1
		中央値	2.90	2.30	2.60	2.30	2.45	2.35	2.40	2.10
		最大値	2.9	2.5	2.7	2.5	2.5	2.7	2.5	2.1

*1 投与開始前時点はスクリーニング期と投与開始前の内、最も初回投与日に近い値を用いる。

Source: 5.3.5.1.1 表 14.3.6-2

2.7.6.1.2.6.4.2 臨床検査値（Mg 以外）

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）を通して、臨床検査値の平均値に明らかな変動はみられなかった。

有害事象として報告された臨床検査値異常（Mg 以外）は、I 期（二重盲検期）では白血球数増加（本剤投与群：2 例、プラセボ投与群：1 例、以下同順）、平均赤血球容積減少及び血小板数増加（いずれも 1 例、1 例）、リンパ球数増加、好中球数減少及び網状赤血球数増加（いずれも 1 例、0 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）では血小板数減少（1 例、0 例）であった。

2.7.6.1.2.6.5 バイタルサイン、12 誘導心電図

治験期間を通して、バイタルサインに特筆すべき変化はみられなかった。

有害事象として発熱が I 期（二重盲検期）に本剤投与群及びプラセボ投与群で各 1 例、II 期（非盲検期）に本剤投与群で 1 例、III 期（継続投与期）に KCI002 錠 200mg で 1 例に発現した。

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。

2.7.6.1.2.6.6 身体所見（随伴症状／腹部状況）

(1) I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

I 期（二重盲検期）における身体所見（随伴症状／腹部状況）として、本剤投与群で腹痛［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。

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）における身体所見（随伴症状／腹部状況）として、腹痛［本剤投与群：0.0%（0/28 例）、プラセボ投与群：3.6%（1/28 例）］が発現した。

(2) III 期（継続投与期）

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。

2.7.6.1.3 結論

本剤の有効性について、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、本剤投与により自発排便回数が増加する傾向がみられ、また、排便した便の性状の改善や便秘症（Rome IV 診断基準に基づく）の改善がみられた。

本剤の安全性に大きな問題はなく、また、長期投与における安全性上の懸念は認められなかった。

本剤と既承認製剤の KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%について、有効性の同等性が示され、また、安全性プロファイルに大きな違いはみられなかったことから、本剤と既承認製剤 KCI002 錠 200mg 及び KCI002 細粒 83%は生物学的に同等であると考える。

2.7.6.2　KCI002 の小児を対象とした第 3 相臨床試験（治験実施計画書番号：KCI002 P3-1）

資料番号[5.3.5.1.2]

2.7.6.2.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6-29 に示す。

表 2.7.6-29　試験方法の概要

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験の目的</td><td>Rome IV 診断基準に準じた便秘症小児患者を対象に、
I 期（二重盲検期）：KCI002 錠 100 mg（以下、本剤）又は KCI002 プラセボ錠を 4 週間経口投与し有効性及び安全性を検討する。
II 期（非盲検期）：I 期（二重盲検期）後、本剤を 8 週間経口投与し長期投与した際の有効性及び安全性を検討する。
III 期（継続投与期）：II 期（非盲検期）を完了した患者を対象に、治験薬を本剤から既承認製剤 KCI002 錠 200 mg（マグミット錠 200 mg）又は KCI002 細粒 83%（マグミット細粒 83%）に切り替え、2 週間経口投与し、有効性の同等性を検討する。</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>多施設共同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</td></tr>
<tr><td>治験方法</td><td>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 KCI002 投与群又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）を設定し、I 期（二重盲検期）では本剤又は KCI002 プラセボ錠を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に 4 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 8 週間経口投与した。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、治験継続の同意が得られた被験者を対象に、治験薬を本剤から既承認製剤 KCI002 錠 200 mg 又は 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。
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 200 mg 又は KCI002 細粒 83%の有効性の同等性を評価した。
<table>
<tr><th rowspan="2">スクリーニング期間
（2 週間以上）</th><th rowspan="2">登録</th><th>有効性及び安全性
評価期間</th><th>有効性及び安全性
評価期間</th><th>同等性
評価期間</th></tr>
<tr><th>I 期（二重盲検期）
（4 週間）</th><th>II 期（非盲検期）
（8 週間）</th><th>III 期（継続投与期）
（2 週間）</th></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">無作為割付</td><td>KCI002 プラセボ錠</td><td rowspan="2">KCI002 錠 100 mg</td><td>KCI002 錠 200 mg</td></tr>
<tr><td>KCI002 錠 100 mg</td><td>KCI002 細粒 83%</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>便秘症小児</td></tr>
</table>

項目	内容
選択基準	I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）： 以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。 1. 代諾者の文書同意が可能な患者 2. 体重 7.5 kg 以上の 1 歳以上 15 歳未満（同意取得時点）の男児及び女児 3. 便秘症の診断基準：Rome IV 診断基準を満たす患者 投与開始前のスクリーニング期（2 週間）の患者日誌を用いた排便回数観察、及び初診時もしくは投与開始前の問診・病歴聴取等において、便秘の診断基準：Rome IV 診断基準を満たすかどうかを判断する。 4. 入院・外来患者の別は不問とする。 5. 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の患者 6. 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 III 期（継続投与期）： 以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。 1. II 期（非盲検期）［Visit 8（Day 85）］を完了した患者 2. III 期（継続投与期）開始時までに代諾者の文書同意が可能な患者 3. II 期（非盲検期）最終週（1 週間）の自発排便回数が週 4 回以上の患者
除外基準	I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）： 以下のいずれかに抵触する患者は対象から除外した。 1. 先天的器質的疾患に基づく便秘患者（※小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン参照） 2. 神経・精神疾患の診断に基づく便秘患者（※小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン参照） 3. 腎障害のある患者 4. 心機能障害のある患者 5. 過去 3 ヵ月以内に意図せず 5%以上体重が減少した患者 6. 消化管出血のある患者 7. 再発性又は原因不明の発熱のある患者 8. 重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者 9. 悪性腫瘍を有する、又は 5 年以内の既往を有する患者 10. 同意取得 16 週前に医薬品もしくは医療機器の治験、又はそれに準ずる試験に参加し、治験薬が投与又は未承認医療機器が使用された患者 11. 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者 12. 虫垂切除術又はヘルニア修復を除き、消化管腔内を含む腹部手術の既往のある患者 13. 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使用する患者 14. 高マグネシウム血症と診断されている患者 15. 便秘の治療に酸化マグネシウム製剤を継続投与され、最終投与日から 2 週間を経過していない患者 16. 便秘症に対する継続治療により症状が小康している患者 17. その他、治験責任医師等が対象として不適当と判断した患者 III 期（継続投与期）： II 期（非盲検期）完了［Visit 8（Day 85）］時に以下のいずれかに該当する患者は III 期（継続投与期）への移行は不可とした。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>1. 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者
2. 高マグネシウム血症と診断されている患者
3. その他、治験責任医師等が対象として不適当と判断した患者</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：
I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）：
無作為割付例数として 60 例（KCI002 投与群 30 例、プラセボ群 30 例）

<table>
<tr><td>カテゴリー</td><td>カテゴリー1（C1）</td><td>カテゴリー2（C2）</td><td>カテゴリー3（C3）</td><td>カテゴリー4（C4）</td></tr>
<tr><td>年齢</td><td>1 歳以上 2 歳未満</td><td>2 歳以上 4 歳未満</td><td>4 歳以上 6 歳未満</td><td>6 歳以上 15 歳未満</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>10 例</td><td>24 例</td><td>18 例</td><td>8 例</td></tr>
</table>
［被験者数の設定根拠］
本治験では、I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）の自発排便回数を有効性の主要評価項目とした。過分散の影響を考慮し、データが負の二項分布（ガンマーポアソン分布）に従うと仮定して被験者数を設定した。プラセボ投与群、KCI002 投与群における 1 週間あたりの自発排便回数をそれぞれ 3.0 回／週、5.3 回／週、形状パラメータを両群共通の 1/7 と仮定する場合、両側検定、有意水準 5%、検出力 90%とするときに必要な被験者数は両群で 54 例となる。開始前脱落を考慮し、最終的な被験者数を 60 例とした。なお、両群あわせた被験者数が 40 例の場合であっても、検出力は 80%を満たしている。
また、排便評価を適切に実施するために年齢層別に 4 カテゴリーを設定した。年齢層別カテゴリーは、C1 がトイレットトレーニング期の乳幼児、C2 がトイレットトレーニング期を含む乳幼児及び児童、C3 がトイレトレーニングを完了した児童、C4 が児童及び青少年に該当する。[redacted]

III 期（継続投与期）：27 例

［被験者数の設定根拠］
本治験では、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同等性の主要評価項目とした。各期の 1 週間あたりの自発排便回数を 6.5 回／週、自発排便回数の標準偏差を 4.38、自発排便回数の被験者内相関を 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 となり、同等性マージンを±2 回、有意水準 5%、検出力を 80%とするときに必要な被験者数は 23 例となる。中止及び脱落を考慮し、最終的な被験者数を 27 例とした。

解析時：
I 期（二重盲検期）II 期（非盲検期）
・本登録適格例（割付例）数：60 例（KCI002 投与群：31 例、プラセボ投与群：29 例）
・有効性の安全性解析対象集団（E-SAS）：60 例（KCI002 投与群：31 例、プラセボ投与群：29 例）
・有効性の最大の解析対象集団（E-FAS）：59 例（KCI002 投与群：30 例、プラセボ投与群：29 例）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>・有効性の治験実施計画書に適合した対象集団（E-PPS）：55 例（KCI002 投与群：27 例、プラセボ投与群：28 例）

III 期（継続投与期）
・III 期移行登録適格例数：34 例（KCI002 錠 200 mg：11 例、KCI002 細粒 83%：23 例）
・同等性の安全性解析対象集団（A-SAS）：33 例（KCI002 錠 200 mg：11 例、KCI002 細粒 83%投与群：22 例）
・同等性の最大の解析対象集団（A-FAS）：33 例（KCI002 錠 200 mg：11 例、KCI002 細粒 83%：22 例）
・同等性の治験実施計画書に適合した対象集団（A-PPS）：32 例（KCI002 錠 200 mg：10 例、KCI002 細粒 83%：22 例）</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）：
・治験薬
KCI002 錠 100 mg（本剤）、KCI002 プラセボ錠

・用法及び用量
I 期（二重盲検期）では、投与開始時の被験者の体重に対して以下に示す開始時用量（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、本剤又は KCI002 プラセボ錠を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に水とともに 4 週間経口投与した。
II 期（非盲検期）では、I 期（二重盲検期）にて設定した開始時用量より投与を開始し、すべての被験者に本剤を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に水とともに 8 週間経口投与した。
各期において開始時用量より始め、適切な排便状態（固形便の自発排便回数が 3 回／週以上で、かつコロコロ便又は硬便が持続していない、かつ泥状便又は水様便を排泄していない状態）に到達する用量まで調節することとした。投与錠数については、1 日の投与錠数が(2n)錠の場合は、朝食後に(n)錠、夕食後に(n)錠に、(2n+1)錠の場合は、朝食後に(n)錠、夕食後に(n+1)錠に分割した。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、1 日最小投与量は 0.2 錠／kg／日とした。

表：治験薬の開始時投与錠数
<table><tr><td>被験者の体重</td><td>1 日投与錠数</td></tr><tr><td>体重 7.5 kg 以上</td><td>3 錠</td></tr><tr><td>体重 10 kg 以上</td><td>4 錠</td></tr><tr><td>体重 12.5 kg 以上</td><td>5 錠</td></tr><tr><td>体重 15 kg 以上</td><td>6 錠</td></tr><tr><td>体重 17.5 kg 以上</td><td>7 錠</td></tr><tr><td>体重 20 kg 以上</td><td>8 錠</td></tr><tr><td>体重 22.5 kg 以上</td><td>9 錠</td></tr><tr><td>体重 25 kg 以上</td><td>10 錠</td></tr><tr><td>体重 27.5 kg 以上</td><td>11 錠</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>体重 30 kg 以上</td><td>12 錠</td></tr>
<tr><td>体重 32.5 kg 以上</td><td>13 錠</td></tr>
<tr><td>体重 35 kg 以上</td><td>14 錠</td></tr>
<tr><td>体重 37.5 kg 以上</td><td>15 錠</td></tr>
<tr><td>体重 40 kg 以上</td><td>16 錠</td></tr>
</table>
III 期（継続投与期）：
・治験薬
KCI002 錠 200 mg、KCI002 細粒 83%

・用法及び用量
II 期（非盲検期）完了時の本剤の 1 日投与錠数が(4n)錠の場合は KCI002 錠 200 mg を、1 日投与錠数が(4n)錠以外の場合は KCI002 細粒 83%を投与することとし、II 期（非盲検期）完了時の用量にて、1 日 2 回朝食後及び夕食後に水とともに 2 週間経口投与した。KCI002 錠 200 mg を選択した場合は、(2n)錠を朝食後と夕食後に分割投与した。KCI002 細粒 83%を選択した場合は、本剤と同量（KCI002 として）を朝食後と夕食後に分割投与した。ただし、被験者が規定された治験薬の剤形を服用できないなど何らかの理由がある場合は、治験責任医師等の判断で剤形変更（錠から細粒への変更）を許容することとした。なお、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。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>I 期（二重盲検期）: 4 週間
II 期（非盲検期）: 8 週間
III 期（継続投与期）: 2 週間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性：
・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

・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 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 時間及び 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

・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

・同等性の副次評価項目</td></tr>
</table>

項目	内容
	・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 安全性： ・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（身長、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
解析方法	有効性の解析： 主として E-FAS で解析を行い、副次的に E-PPS でも解析を行った。 ・有効性の主要評価項目 I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）の自発排便回数について、負の二項回帰モデルを用いる解析を行った。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、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 検定を実施した。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 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、「KCI002 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。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した。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。なお、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。 ・有効性の副次評価項目 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を投与群別に算出し、割合の差及び割合の差の Wald 型 95%信頼区間を算出した。スクリーニング期最終週（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及び排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）について、投与群別に要約統計量を算出した。期別投与群別に治験期間中のレスキュー薬の使用の有無の頻度を示し、累積追加投与回数の要約統計量を算出した。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を投与群別

項目	内容
	に算出し、I 期（二重盲検期）初回投与から初回自発排便までの時間を Kaplan-Meier 曲線で示した。なお、レスキュー薬を使用した被験者は使用時点で打切り例とした。 同等性の解析： 主として A-FAS で解析を行い、副次的に A-PPS でも解析を行った。 ・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について、II 期（非盲検期）の最終週（1 週間）と 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 200 mg 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。 ・同等性の副次評価項目 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及び排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）について、要約統計量を算出した。また、III 期（継続投与期）において選択した製剤別に 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について、要約統計量を算出した。 安全性の解析： E-SAS［I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）］または A-SAS［III 期（継続投与期）］で解析を行った。 有害事象は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Version 24.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて集計した。 有害事象、副作用及び身体所見について発現例数及び発現割合を示した。一般臨床検査、バイタルサイン（身長、体重、体温、血圧、脈拍）及び投与用量の要約統計量を算出した。また、血清 Mg 濃度の推移図を示し、要約統計量を算出した。
治験実施施設	15 施設（日本）
治験期間	2019 年 12 月～2021 年 3 月
治験依頼者名	協和化学工業株式会社 （2022 年にマグミット製薬株式会社へ分社・社名変更した）

治験スケジュールを表 2.7.6-30［I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）］及び表 2.7.6-31［III 期（継続投与期）］に示す。

表 2.7.6-30　治験スケジュール［I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）］

時期		スクリーニング期	登録前	登録	投与開始前	I 期 投与開始（Day 1）	I 期（4 weeks）（Day 2～Day 28）	II 期（8 weeks）（Day 29～Day 85）					追跡	中止
投与開始時からの日数		※3	※4			1 日目	15 日目	29 日目	43 日目	57 日目	71 日目	85 日目		
Visit		1	2				3	4	5	6	7	8	—	
来院		◎	◎				◎	◎	(◎)	(◎)	(◎)	◎	○	▲
被験者候補の選定		◎												
選択・除外基準		◎	◎											
同意取得		◎※1												
被験者背景		◎												
適格性（排便状況、食事内容、排尿回数）			◎										○	
割付／症例登録		◎		◎										
腹部 X 線検査等					◎			◎					○	
投与量					◎		◎	◎				◎		
治験薬投与開始						◎								
治験薬用量調節						←	- -	- -	- -	- -	- -	→		
患者日誌の配布		◎			◎			◎						
患者日誌の記録		←	→※2			←	→	←	→	←	→	→		
患者日誌の回収及びチェック			◎					◎				◎		▲
臨床症状・所見		◎			◎		◎	◎	(○)	(○)	(○)	◎	○	▲
身長及び体重/体温/血圧/脈拍		◎			◎		◎	◎	(○)	(○)	(○)	◎	○	▲
血清 Mg 値		◎			(△)		◎	◎	(△)	(△)	(△)	◎	○	▲
12 誘導心電図		◎			(△)		△	◎	(△)	(△)	(△)	◎	○	▲
一般臨床検査	血液学的及び血液生化学的	◎			(△)		◎	◎	(△)	(△)	(△)	◎	○	▲
	尿	△			(△)		△	△	(△)	(△)	(△)	△	△	▲
レスキュー薬の使用状況		←	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→		▲
併用薬の使用状況		←	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→		▲
身体所見（随伴症状/腹部状況等）						←	→	→	→	→	→	→	○	▲
有害事象・副作用						←	→	→	→	→	→	→	○	▲

◎：必須
○：随伴症状あるいは臨床検査値異常変動及び有害事象・副作用が発現した場合は、その内容について可能なかぎり追跡調査を実施する。
　高マグネシウム血症に関連する症状・所見を認めた場合には、可能な限り採血を実施して血清 Mg 値を測定する。
△：臨床症状・所見、随伴症状及び有害事象・副作用において異常を認めた場合に、可能な限り調査を実施する。
▲：中止時、可能な限り調査を実施する。

( )：電話もしくは対面による問診で観察を実施すべきと判断した場合に調査を実施する。
治験薬の用量調節は、泥状便又は水様便が治験薬服用後 2 日間続く場合、もしくは 1 週ごとに、増量・減量基準に従い実施する。
患者日誌は、治験薬の服薬状況、排便日、排便回数、糞便性状、便通異常を記録する（スクリーニング期は食事内容、排尿回数を含む）。
Rome IV の該当性の判断には、スクリーニング期（2 週間）の患者日誌の排便回数、投与開始前の問診等から判断する。
※1：同意は、スクリーニング期検査実施前に取得する。
※2：スクリーニング期の患者日誌については、登録前より 2 週間以上記録を行う。
※3：Visit 1 来院時から Visit 2 来院時までに 2 週間以上のスクリーニング期間を設ける。
※4：登録前から投与開始前の調査・観察項目は、治験薬投与開始日（Day 1）又はそれ以前に実施する。

表 2.7.6-31　治験スケジュール［III 期（継続投与期）］

		III 期 登録 （Day 85）	III 期 投与開始※3 （Day 85）	III 期 （2 weeks） （Day 86～98）	追跡	中止
投与開始時からの日数		85 日目		98 日目		
Visit		8		9	—	
来院		◎※1		◎	○	▲
被験者候補の選定		◎				
選択・除外基準		◎				
同意取得		◎※2				
適格性		◎				
排便状況、食事内容、排尿回数					○	
症例登録		◎				
治験薬投与			←→			
患者日誌の配布		◎				
患者日誌の記録		←→				
患者日誌の回収及びチェック				◎		▲
臨床症状・所見		◎※1		◎	○	▲
身長及び体重/体温/血圧/脈拍		◎※1		◎	○	▲
レスキュー薬の使用状況		←→				▲
併用薬の使用状況		←→				▲
身体所見（随伴症状/腹部状況等）		←→			○	▲
有害事象・副作用		←→			○	▲
血清 Mg 値					○	▲
12 誘導心電図					○	▲
一般臨床検査	血液学的及び血液生化学的				○	▲
	尿				△	▲

◎：必須
○：随伴症状あるいは臨床検査値異常変動及び有害事象・副作用が発現した場合は、その内容について可能なかぎり追跡調査を実施する。
高マグネシウム血症に関連する症状・所見を認めた場合には、可能な限り採血を実施して血清 Mg 値を測定する。
△：臨床症状・所見、随伴症状及び有害事象・副作用において異常を認めた場合に、可能な限り調査を実施する。
▲：中止時、可能な限り調査を実施する。
患者日誌は、治験薬の服薬状況、排便日、排便回数、糞便性状、便通異常を記録する。
※1：II 期の Visit 8（Day 85）で実施する調査・観察項目（臨床症状・所見、身長及び体重／体温／血圧／脈拍）の結果を基に III 期（継続投与期）の適格性を確認する。
※2：III 期へ移行時に再度同意を取得するが、Visit 1 の同意取得時に III 期の参加も含めた同意を取得した場合は不要とする。
※3：II 期の Visit 8（Day 85）来院時に II 期治験薬の服用が完了していない場合でも、III 期の症例登録後は III 期の治験薬投与を開始する。

2.7.6.2.2　試験成績

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の被験者の内訳を表 2.7.6-32 に示す。

同意取得例 67 例のうち、本登録適格例 60 例が KCI002 投与群又はプラセボ投与群に割り付けられた（KCI002 投与群：31 例、プラセボ投与群：29 例）。割り付けられた 60 例全例に治験薬が投与され、59 例（KCI002 投与群：30 例、プラセボ投与群：29 例）が I 期（二重盲検期）を完了した。1 例（KCI002 投与群）は代諾者が中止を申し出たため I 期（二重盲検期）を中止した。I 期（二重盲検期）を完了した 59 例のうち、58 例（KCI002 投与群：30 例、プラセボ投与群：28 例）が II 期（非盲検期）を完了した。1 例（プラセボ投与群）は代諾者が中止を申し出たため II 期（非盲検期）を中止した。

表 2.7.6-32　被験者の内訳（I 期 II 期）（I 期 II 期同意取得例）

		KCI002群 n (%)	プラセボ群 n (%)	全体 n (%)
I期II期同意取得例		-	-	67
仮登録適格例		-	-	67
仮登録不適格例		-	-	0
仮登録不適格理由[*1]	-	-	-	-
本登録例		-	-	61
本登録前中止例		-	-	6
本登録前中止理由	代諾者が中止を申し出た場合	-	-	3
	治験開始後に対象として不適格であることが判明した場合	-	-	2
	その他、上記以外の理由	-	-	1
本登録適格例（割付例）		31	29	60
本登録不適格例		-	-	1
本登録不適格理由[*1]	便秘症の診断基準：Rome IVを満たす患者	-	-	1
I期投与例[*2]		31 (100.0%)	29 (100.0%)	60 (100.0%)
I期未投与例[*2]		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
I期未投与理由[*3]	-	- (-%)	- (-%)	- (-%)
I期完了例[*4]		30 (96.8%)	29 (100.0%)	59 (98.3%)
I期中止例[*4]		1 (3.2%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
I期中止理由[*5]	代諾者が中止を申し出た場合	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
II期完了例[*6]		30 (100.0%)	28 (96.6%)	58 (98.3%)
II期中止例[*6]		0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.7%)
II期中止理由[*7]	代諾者が中止を申し出た場合	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)

*1 重複集計
*2 割合の分母は本登録適格例（割付例）数
*3 割合の分母はI期未投与例数
*4 割合の分母はI期投与例数
*5 割合の分母はI期中止例数
*6 割合の分母はI期完了例数
*7 割合の分母はII期中止例数
Source: 5.3.5.1.2 表 14.1.1-1

(2)　III 期（継続投与期）

III 期（継続投与期）の被験者の内訳を表 2.7.6-33 に示す。

II 期（非盲検期）終了後に治験継続の同意が得られた 43 例のうち、III 期（継続投与期）移行登録適格例は 34 例（KCI002 錠 200 mg：11 例、KCI002 細粒 83%：23 例）であった。このうち、1 例（KCI002 細粒 83%）は治験責任医師等が治験の中止が必要と判断したため未投与中止となり、33 例（KCI002 錠 200 mg：11 例、KCI002 細粒 83%：22 例）に治験薬が投与された。治験薬が投与された 33 例全例が III 期（継続投与期）を完了した。

表 2.7.6-33　被験者の内訳（III 期）（III 期同意取得例）

		KCI002錠200 mg n (%)	KCI002細粒83% n (%)	全体 n (%)
III期同意取得例[*1]		-	-	43
III期移行登録例		-	-	43
III期同意取得済みII期完了前中止例		-	-	0
III期同意取得済みII期完了前中止理由	-	-	-	-
III期移行登録適格例		11	23	34
III期移行登録不適格例		-	-	9
III期移行登録不適格理由[*2]	II期最終週（1週間）の自発排便回数が週4回以上の患者	-	-	6
	その他、治験責任医師等が対象として不適当と判断した患者	-	-	1
	スケジュール上移行できないため	-	-	1
	細粒剤を服薬できないため	-	-	1
	同意撤回	-	-	1
III期投与例[*3]		11 (100.0%)	22 (95.7%)	33 (97.1%)
III期未投与例[*3]		0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.9%)
III期未投与理由[*4]	治験責任医師等が治験の中止を必要と判断した場合	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)
III期完了例[*5]		11 (100.0%)	22 (100.0%)	33 (100.0%)
III期中止例[*5]		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
III期中止理由[*6]	-	- (-%)	- (-%)	- (-%)

*1 III期の再度同意取得例およびVisit1の同意取得時にIII期の参加も含めた同意取得例数
*2 重複集計
*3 割合の分母はIII期移行登録適格例数
*4 割合の分母はIII期未投与例数
*5 割合の分母はIII期投与例数
*6 割合の分母はIII期中止例数
Source: 5.3.5.1.2 表 14.1.1-2

2.7.6.2.2.2　解析対象集団

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

本登録適格例の 60 例（KCI002 投与群：31 例、プラセボ投与群：29 例）全例が E-SAS に採用され、KCI002 投与群 1 例を除く 59 例（KCI002 投与群：30 例、プラセボ投与群：29 例）が E-FAS に採用された。E-FAS から除外された 1 例（KCI002 投与群）の除外理由は、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ためであった。E-FAS のうち、E-PPS に採用されたのは 55 例（KCI002 投与群：27 例、プラセボ投与群：28 例）であった。E-PPS から除外された 4 例（KCI002 投与群：3 例、プラセボ投与群：1 例）の除外理由は、いずれも併用禁止薬を使用したためであった。

(2)　III 期（継続投与期）

III 期移行登録適格例 34 例のうち、33 例（KCI002 錠 200 mg：11 例、KCI002 細粒 83%：22 例）が A-SAS 及び A-FAS に採用された。A-SAS 及び A-FAS から除外された 1 例（KCI002 細粒 83%）の除外理由は、III 期（継続投与期）に一度も治験薬が投与されなかったためであった。A-FAS のうち、A-PPS に採用されたのは 32 例（KCI002 錠 200 mg：10 例、KCI002 細粒 83%：22 例）であった。A-PPS から除外された 1 例（KCI002 錠 200 mg）の除外理由は、併用禁止薬を使用したためであった。

2.7.6.2.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

E-FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-34 に示す。

E-FAS では、年齢の平均値（±標準偏差）は KCI002 投与群で 3.6 歳（±2.4 歳）、プラセボ投与群で 4.1 歳（±2.9 歳）であった。年齢層別では、1 歳以上 2 歳未満が KCI002 投与群で 20.0%（6/30 例）、プラセボ投与群で 13.8%（4/29 例）、2 歳以上 4 歳未満がそれぞれ 36.7%（11/30 例）、37.9%（11/29 例）、4 歳以上 6 歳未満がそれぞれ 30.0%（9/30 例）、31.0%（9/29 例）、6 歳以上 15 歳未満がそれぞれ 13.3%（4/30 例）、17.2%（5/29 例）であった。性別は男性が KCI002 投与群で 30.0%（9/30 例）、プラセボ投与群で 51.7%（15/29 例）であった。体重の平均値（±標準偏差）は KCI002 投与群で 15.84 kg（±5.98 kg）、プラセボ投与群で 18.92 kg（±10.56 kg）であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、性別、既往歴の有無及び便秘症に関連する症状の有無については投与群間で有意差（有意水準：両側 15%）がみられたが、その他の特性については投与群間でおおむね均衡していた。

表 2.7.6-34 人口統計学的及び他の基準値の特性（I 期 II 期）（E-FAS）

		KCI002群 (N=30) n (%)	プラセボ群 (N=29) n (%)	全体 (N=59) n (%)	P値
年齢（歳）	被験者数	30	29	59	0.467*1
	平均値	3.6	4.1	3.8	
	標準偏差	2.4	2.9	2.6	
	最小値	1	1	1	
	中央値	3.0	3.0	3.0	
	最大値	12	13	13	
	1歳以上2歳未満	6 (20.0%)	4 (13.8%)	10 (16.9%)	0.920*2
	2歳以上4歳未満	11 (36.7%)	11 (37.9%)	22 (37.3%)	
	4歳以上6歳未満	9 (30.0%)	9 (31.0%)	18 (30.5%)	
	6歳以上15歳未満	4 (13.3%)	5 (17.2%)	9 (15.3%)	
性別	男性	9 (30.0%)	15 (51.7%)	24 (40.7%)	0.089*2
	女性	21 (70.0%)	14 (48.3%)	35 (59.3%)	
身長（cm）（スクリーニング期）	被験者数	30	29	59	0.441*1
	平均値	98.89	102.49	100.66	
	標準偏差	17.36	18.27	17.75	
	最小値	70.6	79.1	70.6	
	中央値	95.70	100.50	98.00	
	最大値	149.1	150.3	150.3	
体重（kg）（スクリーニング期）	被験者数	30	29	59	0.172*1
	平均値	15.84	18.92	17.35	
	標準偏差	5.98	10.56	8.61	
	最小値	7.9	10.2	7.9	
	中央値	14.40	16.75	14.75	
	最大値	36.6	57.4	57.4	
人種*3	アジア人	30	29	59	-
	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	0	0	0	
	黒人またはアフリカ系アメリカ人	0	0	0	
	ハワイ先住民またはその他の太平洋諸島民	0	0	0	
	白人	0	1	1	
入院・外来の別	入院	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
	外来	30 (100.0%)	29 (100.0%)	59 (100.0%)	
使用便秘薬の有無	なし	7 (23.3%)	11 (37.9%)	18 (30.5%)	0.223*2
	あり	23 (76.7%)	18 (62.1%)	41 (69.5%)	
既往歴の有無	なし	25 (83.3%)	28 (96.6%)	53 (89.8%)	0.093*2
	あり	5 (16.7%)	1 (3.4%)	6 (10.2%)	
便秘症に関連する症状の有無	なし	20 (66.7%)	25 (86.2%)	45 (76.3%)	0.078*2
	あり	10 (33.3%)	4 (13.8%)	14 (23.7%)	
合併症の有無	なし	6 (20.0%)	7 (24.1%)	13 (22.0%)	0.701*2
	あり	24 (80.0%)	22 (75.9%)	46 (78.0%)	

*1 t検定
*2 χ^2検定
*3 ハーフの場合、複数選択される。
Source: 5.3.5.1.2 表 14.1.2-1-1

(2)　III 期（継続投与期）

A-FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-35 に示す。

A-FAS 全体では、年齢の平均値（±標準偏差）は 3.9 歳（±2.8 歳）であった。年齢層別では、1 歳以上 2 歳未満が 18.2%（6/33 例）、2 歳以上 4 歳未満が 36.4%（12/33 例）、4 歳以上 6 歳未満が 33.3%（11/33 例）、6 歳以上 15 歳未満が 12.1%（4/33 例）であった。性別は男性が 39.4%（13/33 例）であった。体重の平均値（±標準偏差）は 17.77 kg（±8.98 kg）であった。

製剤別では、年齢の平均値（±標準偏差）は KCI002 錠 200 mg で 5.2 歳（±3.2 歳）、KCI002 細粒 83%で 3.3 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 200 mg で 9.1%（1/11 例）、KCI002 細粒 83%で 22.7%（5/22 例）、2 歳以上 4 歳未満がそれぞれ 27.3%（3/11 例）、40.9%（9/22 例）、4 歳以上 6 歳未満が 36.4%（4/11 例）、31.8%（7/22 例）、6 歳以上 15 歳未満が 27.3%（3/11 例）、4.5%（1/22 例）であった。性別は男性が KCI002 錠 200 mg で 27.3%（3/11 例）、KCI002 細粒 83%で 45.5%（10/22 例）であった。体重の平均値（±標準偏差）は KCI002 錠 200 mg で 21.67 kg（±12.88 kg）、KCI002 細粒 83%で 15.82 kg（±5.64 kg）であった。

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。

表 2.7.6-35 製剤別の人口統計学的及び他の基準値の特性（III 期）（A-FAS）

		KCI002錠200 mg (N=11) n (%)	KCI002細粒83% (N=22) n (%)	全体 (N=33) n (%)	P値
年齢（歳）	被験者数	11	22	33	0.071*1
	平均値	5.2	3.3	3.9	
	標準偏差	3.2	2.4	2.8	
	最小値	1	1	1	
	中央値	5.0	3.0	3.0	
	最大値	13	12	13	
	1歳以上2歳未満	1 (9.1%)	5 (22.7%)	6 (18.2%)	0.231*2
	2歳以上4歳未満	3 (27.3%)	9 (40.9%)	12 (36.4%)	
	4歳以上6歳未満	4 (36.4%)	7 (31.8%)	11 (33.3%)	
	6歳以上15歳未満	3 (27.3%)	1 (4.5%)	4 (12.1%)	
性別	男性	3 (27.3%)	10 (45.5%)	13 (39.4%)	0.314*2
	女性	8 (72.7%)	12 (54.5%)	20 (60.6%)	
身長（cm）	被験者数	11	22	33	0.041*1
（スクリーニング期）	平均値	110.49	97.15	101.59	
	標準偏差	19.07	15.85	17.87	
	最小値	79.7	72.8	72.8	
	中央値	108.80	94.40	98.80	
	最大値	150.3	149.1	150.3	
体重（kg）	被験者数	11	22	33	0.077*1
（スクリーニング期）	平均値	21.67	15.82	17.77	
	標準偏差	12.88	5.64	8.98	
	最小値	10.5	8.0	8.0	
	中央値	18.60	14.40	14.75	
	最大値	57.4	36.6	57.4	
人種*3	アジア人	11	22	33	-
	アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民	0	0	0	
	黒人またはアフリカ系アメリカ人	0	0	0	
	ハワイ先住民またはその他の太平洋諸島民	0	0	0	
	白人	0	1	1	
入院・外来の別	入院	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
	外来	11 (100.0%)	22 (100.0%)	33 (100.0%)	
使用便秘薬の有無	なし	5 (45.5%)	3 (13.6%)	8 (24.2%)	0.044*2
	あり	6 (54.5%)	19 (86.4%)	25 (75.8%)	
既往歴の有無	なし	10 (90.9%)	20 (90.9%)	30 (90.9%)	1.000*2
	あり	1 (9.1%)	2 (9.1%)	3 (9.1%)	
便秘症に関連する症状の有無	なし	9 (81.8%)	17 (77.3%)	26 (78.8%)	0.763*2
	あり	2 (18.2%)	5 (22.7%)	7 (21.2%)	
合併症の有無	なし	3 (27.3%)	3 (13.6%)	6 (18.2%)	0.338*2
	あり	8 (72.7%)	19 (86.4%)	27 (81.8%)	

*1 t検定
*2 χ^2検定
*3 ハーフの場合、複数選択される。
Source: 5.3.5.1.2 表 14.1.2-3-1

2.7.6.2.2.4　治療の遵守状況及び投与用量

2.7.6.2.2.4.1　治療の遵守状況

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

E-SAS における治療の遵守状況を表 2.7.6-36 に示す。

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、KCI002 投与群で 28.1 日（±2.9 日）、プラセボ投与群で 28.9 日（±1.3 日）であった。治験薬の服薬率（%）の平均値（±標準偏差）は、KCI002 投与群で 99.21%（±1.27%）、プラセボ投与群で 99.48%（±1.14%）であり、服薬遵守状況は良好であった。

II 期（非盲検期）では、治験薬の投与期間（日）の平均値（±標準偏差）は、KCI002 投与群で 57.0 日（±1.5 日）、プラセボ投与群で 55.2 日（±7.3 日）であった。治験薬の服薬率（%）の平均値（±標準偏差）は、KCI002 投与群で 99.50%（±0.95%）、プラセボ投与群で 99.75%（±0.45%）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。

表 2.7.6-36　治療の遵守状況（I 期 II 期）（E-SAS）

期			KCI002群 (N=31)	プラセボ群 (N=29)	全体 (N=60)
I期	投与期間（日）	被験者数	31	29	60
		平均値	28.1	28.9	28.5
		標準偏差	2.9	1.3	2.3
		最小値	14	26	14
		中央値	29.0	29.0	29.0
		最大値	32	32	32
	服薬率（%）	被験者数	31	29	60
		平均値	99.21	99.48	99.34
		標準偏差	1.27	1.14	1.21
		最小値	95.4	96.0	95.4
		中央値	100.00	100.00	100.00
		最大値	100.0	100.0	100.0
II期	投与期間（日）	被験者数	30	29	59
		平均値	57.0	55.2	56.1
		標準偏差	1.5	7.3	5.3
		最小値	54	18	18
		中央値	57.0	57.0	57.0
		最大値	60	60	60
	服薬率（%）	被験者数	30	29	59
		平均値	99.50	99.75	99.63
		標準偏差	0.95	0.45	0.75
		最小値	95.4	98.5	95.4
		中央値	100.00	100.00	100.00
		最大値	100.0	100.0	100.0

各期ごとに、実投与錠数／指示投与錠数×100を服薬率とする。なお、過剰服薬があった場合は、過剰服薬した錠数（服薬錠数と指示錠数の差分）を指示錠数から差し引いて分子に含める。但し、過剰服薬した錠数が指示錠数を上回る場合は服薬錠数を0とする。誤指示による誤投与は逸脱と結論し、誤投与データは使用しない。
Source: 5.3.5.1.2 表 14.1.4-1-3

(2)　III 期（継続投与期）

A-SAS における治療の遵守状況を表 2.7.6-37 に示す。

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 15.2 日（±1.0 日）、製剤別では KCI002 錠 200 mg で 15.0 日（±0.8 日）、KCI002 細粒 83%で 15.3 日（±1.1 日）であった。治験薬の服薬率（%）の平均値（±標準偏差）は、全体で 99.89%（±0.62%）、製剤別では、KCI002 錠 200 mg で 100%（±0%）、KCI002 細粒 83%で 99.84%（±0.76%）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。

表 2.7.6-37　製剤別の治療の遵守状況（III 期）（A-SAS）

期			KCI002錠200 mg (N=11)	KCI002細粒83% (N=22)	全体 (N=33)
III期	投与期間（日）	被験者数	11	22	33
		平均値	15.0	15.3	15.2
		標準偏差	0.8	1.1	1.0
		最小値	13	13	13
		中央値	15.0	15.0	15.0
		最大値	16	18	18
	服薬率（%）	被験者数	11	22	33
		平均値	100.00	99.84	99.89
		標準偏差	0.00	0.76	0.62
		最小値	100.0	96.4	96.4
		中央値	100.00	100.00	100.00
		最大値	100.0	100.0	100.0

各期ごとに、実投与錠数／指示投与錠数×100を服薬率とする。なお、過剰服薬があった場合は、過剰服薬した錠数（服薬錠数と指示錠数の差分）を指示錠数から差し引いて分子に含める。但し、過剰服薬した錠数が指示錠数を上回る場合は服薬錠数を0とする。誤指示による誤投与は逸脱と結論し、誤投与データは使用しない。
Source: 5.3.5.1.2 表 14.1.4-3-3

2.7.6.2.2.4.2　本剤の投与用量

E-SAS における、I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の体重あたりの投与用量を表 2.7.6-38 に、年齢層別の体重あたりの投与用量を表 2.7.6-39（群別）及び表 2.7.6-40（全体）に示す。

I 期（二重盲検期）の KCI002 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 32.82 mg/kg/day（±7.22 mg/kg/day）であった。年齢層別では、1 歳以上 2 歳未満で 32.90 mg/kg/day（±5.07 mg/kg/day）、2 歳以上 4 歳未満で 32.26 mg/kg/day（±7.04 mg/kg/day）、4 歳以上 6 歳未満で 33.88 mg/kg/day（±9.66 mg/kg/day）、6 歳以上 15 歳未満で 31.90 mg/kg/day（±6.45 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。

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、34.91 mg/kg/day（±9.38 mg/kg/day）［KCI002 投与群：36.52 mg/kg/day（±10.41 mg/kg/day）、プラセボ投与群：33.19 mg/kg/day（±7.97 mg/kg/day）、以下同順］であった。年齢層別では、1 歳以上 2 歳未満で 41.30 mg/kg/day（±12.38 mg/kg/day）［44.24 mg/kg/day（±14.76 mg/kg/day）、36.89 mg/kg/day（±7.32 mg/kg/day）］、2 歳以上 4 歳未満で 35.07 mg/kg/day（±9.21 mg/kg/day）［35.29 mg/kg/day（±9.95 mg/kg/day）、34.85 mg/kg/day（±8.90 mg/kg/day）］、4 歳以上 6 歳未満で 33.38 mg/kg/day（±7.10 mg/kg/day）［34.33 mg/kg/day（±7.24 mg/kg/day）、32.32 mg/kg/day（±7.27 mg/kg/day）］、6 歳以上 15 歳未満で 30.32 mg/kg/day（±7.16 mg/kg/day）［33.25 mg/kg/day（±7.82 mg/kg/day）、27.98 mg/kg/day（±6.42 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は、年齢層が高い方が少ない傾向がみられた。

表 2.7.6-38 体重あたりの投与用量の要約（I 期 II 期）（E-SAS）

項目	期		KCI002群 (N=31)	プラセボ群 (N=29)	全体 (N=60)
体重あたりの投与用量*1 (mg/kg/day)	I期	被験者数	30	-	-
		平均値	32.82	-	-
		標準偏差	7.22	-	-
		最小値	17.1	-	-
		中央値	34.61	-	-
		最大値	45.1	-	-
	II期	被験者数	30	28	58
		平均値	36.52	33.19	34.91
		標準偏差	10.41	7.97	9.38
		最小値	20.5	19.1	19.1
		中央値	35.94	32.23	34.28
		最大値	67.8	49.4	67.8

*1 各期の最終投与終了日（指示日）の投与用量、投与開始4週後（I期）および12週後（II期）の体重から算出する。

Source: 5.3.5.1.2 表 14.3.5-2-1

表 2.7.6-39 年齢層別の体重あたりの投与用量の要約（群別）（I 期 II 期）（E-SAS）

項目	期		KCI002群 1歳以上2歳未満 (N=6)	KCI002群 2歳以上4歳未満 (N=12)	KCI002群 4歳以上6歳未満 (N=9)	KCI002群 6歳以上15歳未満 (N=4)	プラセボ群 1歳以上2歳未満 (N=4)	プラセボ群 2歳以上4歳未満 (N=11)	プラセボ群 4歳以上6歳未満 (N=9)	プラセボ群 6歳以上15歳未満 (N=5)
体重あたりの投与用量 *1	I期	被験者数	6	11	9	4	-	-	-	-
(mg/kg/day)		平均値	32.90	32.26	33.88	31.90	-	-	-	-
		標準偏差	5.07	7.04	9.66	6.45	-	-	-	-
		最小値	25.2	20.8	17.1	23.9	-	-	-	-
		中央値	35.51	34.25	37.74	32.00	-	-	-	-
		最大値	36.7	43.2	45.1	39.7	-	-	-	-
	II期	被験者数	6	11	9	4	4	11	8	5
		平均値	44.24	35.29	34.33	33.25	36.89	34.85	32.32	27.98
		標準偏差	14.76	9.95	7.24	7.82	7.32	8.90	7.27	6.42
		最小値	27.0	22.1	20.5	24.9	31.9	24.1	21.6	19.1
		中央値	41.27	34.48	37.04	33.95	33.99	33.78	30.64	27.66
		最大値	67.8	57.6	41.9	40.2	47.6	49.4	41.9	37.2

*1 各期の最終投与終了日（指示日）の投与用量、投与開始4週後（I期）および12週後（II期）の体重から算出する。

Source: 5.3.5.1.2 表 14.3.5-2-2

表 2.7.6-40　年齢層別の体重あたりの投与用量の要約（全体）（I 期 II 期）（E-SAS）

項目	期		全体			
			1歳以上2歳未満 (N=10)	2歳以上4歳未満 (N=23)	4歳以上6歳未満 (N=18)	6歳以上15歳未満 (N=9)
体重あたりの投与用量*1 (mg/kg/day)	I期	被験者数	－	－	－	－
		平均値	－	－	－	－
		標準偏差	－	－	－	－
		最小値	－	－	－	－
		中央値	－	－	－	－
		最大値	－	－	－	－
	II期	被験者数	10	22	17	9
		平均値	41.30	35.07	33.38	30.32
		標準偏差	12.38	9.21	7.10	7.16
		最小値	27.0	22.1	20.5	19.1
		中央値	36.19	34.10	34.78	28.23
		最大値	67.8	57.6	41.9	40.2

*1 各期の最終投与終了日（指示日）の投与用量、投与開始4週後（I期）および12週後（II期）の体重から算出する。

Source: 5.3.5.1.2 表 14.3.5-2-2

2.7.6.2.2.5　有効性及び同等性の結果

2.7.6.2.2.5.1　本剤の有効性

2.7.6.2.2.5.1.1　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）

I 期（二重盲検期）の最終週（1 週間）の自発排便回数を表 2.7.6-41 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、KCI002 投与群で 4.8 回、プラセボ投与群で 3.7 回であり、1 週間の自発排便回数の比（KCI002 投与群／プラセボ投与群）は 1.30（95%信頼区間：0.94～1.80）であった。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はみられなかった（p 値：0.112）。

表 2.7.6-41　I 期最終週（1 週間）の自発排便回数（E-FAS）

		KCI002 群 (N=30)	プラセボ群 (N=29)
I 期最終週	評価例数	30	29
(1 週間)	総自発排便回数	147	108
	総観察時間（人週）	30	29
	総自発排便回数/総観察時間　(回/人週)	4.9	3.7
	最小二乗平均*1	1.6	1.3
	標準誤差	0.1	0.1
	最小二乗平均の差*2	0.3	
	標準誤差	0.2	
	95%信頼区間	[-0.06, 0.59]	
	自発排便回数	4.8	3.7
	自発排便回数の比*3	1.30	
	95%信頼区間	[0.94, 1.80]	
	P 値*4	0.112	

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、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、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、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: 5.3.5.1.2 表 14.2.1.1-1

(2)　スクリーニング期（2 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

スクリーニング期（2 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を表 2.7.6-42 に示す。

スクリーニング期（2 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 KCI002 投与群でそれぞれ、3.35（±2.30）、4.90（±2.71）及び 5.10（±2.84）で、プラセボ投与群でそれぞれ、3.78（±2.44）、3.72（±3.08）及び 6.00（±2.91）であった。KCI002 投与群では、I 期（二重盲検期）の最終週に自発排便回数の平均値の増加がみられ、I 期（二重盲検期）の最終週と II 期（非盲検期）の最終週では自発排便回数の平均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）の最終週に自発排便回数の平均値の増加がみられた。

表 2.7.6-42　スクリーニング期（2 週間）、I 期最終週（1 週間）及び II 期最終週（1 週間）の 1 週間あたりの自発排便回数（E-FAS）

			KCI002 群 (N=30)	プラセボ群 (N=29)	全体 (N=59)
1 週間あたりの自発排便回数	スクリーニング期（2 週間）	被験者数	30	29	-
		平均値	3.35	3.78	-
		標準偏差	2.30	2.44	-
		最小値	0.0	0.0	-
		中央値	3.25	3.50	-
		最大値	11.5	11.0	-
	I 期最終週（1 週間）	被験者数	30	29	-
		平均値	4.90	3.72	-
		標準偏差	2.71	3.08	-
		最小値	1.0	0.0	-
		中央値	4.00	3.00	-
		最大値	15.0	13.0	-
	II 期最終週（1 週間）	被験者数	30	28	58
		平均値	5.10	6.00	5.53
		標準偏差	2.84	2.91	2.89
		最小値	1.0	1.0	1.0
		中央値	5.00	5.00	5.00
		最大値	15.0	14.0	15.0

Source: 5.3.5.1.2 表 14.2.1.2-2-1

2.7.6.2.2.5.1.2　Rome IV 診断基準を満たさない被験者の割合

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を表 2.7.6-43 に示す。

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、KCI002 投与群で 83.3%（25/30 例）、プラセボ投与群で 39.3%（11/28 例）であり、割合の差（KCI002 投与群−プラセボ投与群）は 44.0%（95%信頼区間：21.6%～66.5%）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 KCI002 投与群でプラセボ投与群より高かった。

表 2.7.6-43　I 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（E-FAS）

		KCI002群 (N=30)	プラセボ群 (N=29)
Rome IV診断基準	評価例数	30	28
	満たさない被験者数	25	11
	満たさない被験者数の割合（%）	83.3	39.3
	割合の差*1	44.0	
	95%信頼区間*2	[21.6, 66.5]	

*1 Rome IV診断基準を満たさない被験者の割合の差（KCI002群−プラセボ群）
*2 Wald型の95%信頼区間
Source: 5.3.5.1.2 表 14.2.1.2-1-1

2.7.6.2.2.5.1.3　排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）

スクリーニング期（2 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 週間あたりの排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）を表 2.7.6-44 に示す。

スクリーニング期（2 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、KCI002 投与群でそれぞれ、2.95（±1.15）、4.98（±0.80）及び 4.72（±0.86）、プラセボ投与群でそれぞれ、2.98（±0.95）、3.25（±1.06）及び 4.79（±0.93）であった。排便した便の性状について、KCI002 投与群では、スクリーニング期に比べて I 期（二重盲検期）の最終週で軟化がみられ、I 期（二重盲検期）の最終週と II 期（非盲検期）の最終週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）の最終週で軟化がみられた。

表 2.7.6-44　スクリーニング期（2 週間）、I 期最終週（1 週間）及び II 期最終週（1 週間）の 1 週間あたりの排便した便の性状（E-FAS）

			KCI002 群 (N=30)	プラセボ群 (N=29)	全体 (N=59)
1 週間あたりの排便した便の性状	スクリーニング期（2 週間）	被験者数	28	28	-
		平均値	2.95	2.98	-
		標準偏差	1.15	0.95	-
		最小値	1.5	1.0	-
		第一四分位数	2.00	2.75	-
		中央値	3.00	3.00	-
		第三四分位数	4.00	4.00	-
		最大値	6.0	4.0	-
	I 期最終週（1 週間）	被験者数	30	26	-
		平均値	4.98	3.25	-
		標準偏差	0.80	1.06	-
		最小値	3.0	1.0	-
		第一四分位数	4.00	3.00	-
		中央値	5.00	3.75	-
		第三四分位数	5.50	4.00	-
		最大値	6.0	5.0	-
	II 期最終週（1 週間）	被験者数	30	28	58
		平均値	4.72	4.79	4.75
		標準偏差	0.86	0.93	0.88
		最小値	4.0	3.5	3.5
		第一四分位数	4.00	4.00	4.00
		中央値	4.25	5.00	4.75
		第三四分位数	5.00	5.00	5.00
		最大値	7.0	7.0	7.0

Source: 5.3.5.1.2 表 14.2.1.2-3-1

2.7.6.2.2.5.1.4　レスキュー薬の使用の有無及び累積追加投与回数

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を表 2.7.6-45 に示す。

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、KCI002 投与群で 33.3%（10/30 例）、プラセボ投与群で 41.4%（12/29 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、KCI002 投与群で 3.0 回（±1.9 回）、プラセボ投与群で 4.5 回（±3.3 回）であった。

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、KCI002 投与群で 26.7%（8/30 例）、プラセボ投与群で 17.2%（5/29 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、KCI002 投与群で 4.1 回（±2.6 回）、プラセボ投与群で 5.0 回（±6.3 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、KCI002 投与群で 36.7%（11/30 例）、プラセボ投与群で 44.8%（13/29 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、KCI002 投与群で 5.7 回（±4.1 回）、プラセボ投与群で 6.1 回（±6.7 回）であった。

表 2.7.6-45　治験期間中のレスキュー薬の使用の有無と累積追加投与回数（E-FAS）

期			KCI002群 (N=30)	プラセボ群 (N=29)	全体 (N=59)
I期	レスキュー薬の使用	なし	20 (66.7%)	17 (58.6%)	-
		あり	10 (33.3%)	12 (41.4%)	-
	累積追加投与回数	被験者数	10	12	-
		平均値	3.0	4.5	-
		標準偏差	1.9	3.3	-
		最小値	1	1	-
		第一四分位数	1.0	1.5	-
		中央値	2.5	4.0	-
		第三四分位数	5.0	7.0	-
		最大値	6	10	-
II期	レスキュー薬の使用	なし	22 (73.3%)	24 (82.8%)	46 (78.0%)
		あり	8 (26.7%)	5 (17.2%)	13 (22.0%)
	累積追加投与回数	被験者数	8	5	13
		平均値	4.1	5.0	4.5
		標準偏差	2.6	6.3	4.2
		最小値	1	1	1
		第一四分位数	2.0	1.0	1.0
		中央値	4.5	3.0	4.0
		第三四分位数	5.0	4.0	5.0
		最大値	9	16	16
I期II期	レスキュー薬の使用	なし	19 (63.3%)	16 (55.2%)	-
		あり	11 (36.7%)	13 (44.8%)	-
	累積追加投与回数	被験者数	11	13	-
		平均値	5.7	6.1	-
		標準偏差	4.1	6.7	-
		最小値	1	1	-
		第一四分位数	2.0	1.0	-
		中央値	5.0	4.0	-
		第三四分位数	9.0	9.0	-
		最大値	14	24	-

Source: 5.3.5.1.2 表 14.2.1.2-4-1

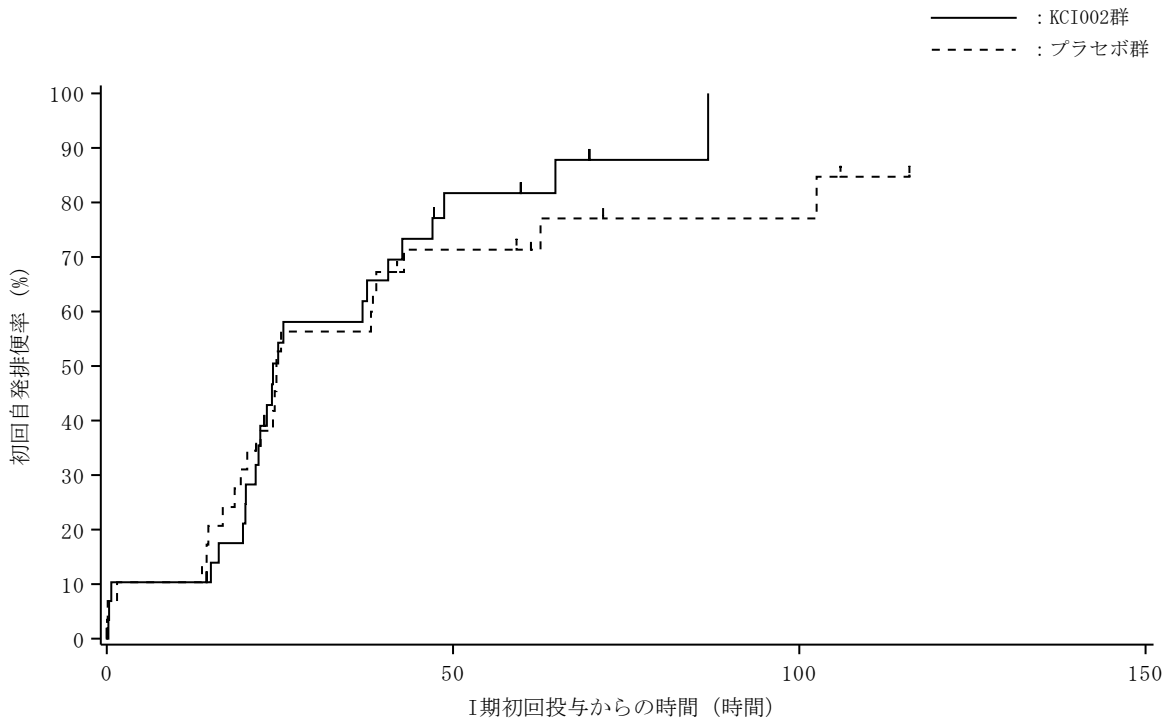
2.7.6.2.2.5.1.5　初回投与 24 時間及び 48 時間以内に排便があった被験者の割合、並びに初回自発排便までの時間

I 期（二重盲検期）初回投与から初回自発排便までの時間（Kaplan-Meier 曲線）を図 2.7.6-2 に示す。

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、KCI002 投与群で 46.7%（14/30 例）、プラセボ投与群で 41.4%（12/29 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、70.0%（21/30 例）、69.0%（20/29 例）であった。

初回自発排便までの時間の中央値は、KCI002 投与群で 24.0 時間（95%信頼区間：21.5～40.6 時間）、プラセボ投与群で 24.5 時間（95%信頼区間：19.4～42.9 時間）であった。

図 2.7.6-2　初回自発排便までの時間（Kaplan-Meier 曲線）（E-FAS）



投与群	解析対象例数	イベント例数	打ち切り例数	排便までの時間（時間） 中央値	95%信頼区間*1	24 時間以内排便率（%）	48 時間以内排便率（%）
KCI002 群	30	24	6	24.0	[21.5, 40.6]	46.7	70.0
プラセボ群	29	22	7	24.5	[19.4, 42.9]	41.4	69.0

*1 Greenwood の公式に基づく両側 95%信頼区間
Source: 5.3.5.1.2 図 14.2.1.2-1

2.7.6.2.2.5.2　本剤と既承認製剤の同等性

2.7.6.2.2.5.2.1　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）

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 2.7.6-46 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−0.8 回（95%信頼区間：−1.6～0.1 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 200 mg 及び KCI002 細粒 83%の同等性が検証された。

表 2.7.6-46　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=33)
自発排便回数の変化量*1	被験者数	33
	平均値	-0.8
	95%信頼区間	[-1.6, 0.1]
	標準偏差	2.3
	最小値	-5
	中央値	-1.0
	最大値	4

*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: 5.3.5.1.2 表 14.2.1.3-1

(2)　製剤別の自発排便回数の変化量

製剤別の 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 2.7.6-47 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（±標準偏差）は、KCI002 錠 200 mg で 0.1 回（±2.3 回）、KCI002 細粒 83%で−1.2 回（±2.2 回）であった。

表 2.7.6-47　製剤別の 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）

		KCI002 錠 200 mg (N=11)	KCI002 細粒 83% (N=22)
自発排便回数の変化量*1	被験者数	11	22
	平均値	0.1	-1.2
	標準偏差	2.3	2.2
	最小値	-3	-5
	中央値	0.0	-1.0
	最大値	4	3

*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: 5.3.5.1.2 表 14.2.1.4-3-1

2.7.6.2.2.5.2.2　自発排便回数

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を表 2.7.6-48 に示す。

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、6.39 回（±2.60 回）及び 5.64 回（±2.41 回）であった。本剤から KCI002 錠 200 mg 又は 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。

表 2.7.6-48　II 期最終週（1 週間）及び III 期最終週（1 週間）の 1 週間あたりの自発排便回数（A-FAS）

			全体 (N=33)
1 週間あたりの自発排便回数	II 期最終週（1 週間）	被験者数	33
		平均値	6.39
		標準偏差	2.60
		最小値	3.0
		中央値	6.00
		最大値	14.0
	III 期最終週（1 週間）	被験者数	33
		平均値	5.64
		標準偏差	2.41
		最小値	0.0
		中央値	6.00
		最大値	11.0

Source: 5.3.5.1.2 表 14.2.1.4-1-1

2.7.6.2.2.5.2.3　排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）

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 週間あたりの排便した便の性状（ブリストルスケールに従った数値）を表 2.7.6-49 に示す。

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、4.65(±0.83)及び 4.36（±0.86）であった。本剤から KCI002 錠 200 mg 又は 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。

表 2.7.6-49　II 期最終週（1 週間）及び III 期最終週（1 週間）の 1 週間あたりの排便した便の性状（A-FAS）

			全体 (N=33)
1 週間あたりの 排便した便の性状	II 期最終週 (1 週間)	被験者数	33
		平均値	4.65
		標準偏差	0.83
		最小値	4.0
		第一四分位数	4.00
		中央値	4.00
		第三四分位数	5.00
		最大値	7.0
	III 期最終週 (1 週間)	被験者数	32
		平均値	4.36
		標準偏差	0.86
		最小値	2.0
		第一四分位数	4.00
		中央値	4.00
		第三四分位数	5.00
		最大値	6.0

Source: 5.3.5.1.2 表 14.2.1.4-2-1

2.7.6.2.2.6　安全性の結果

2.7.6.2.2.6.1　有害事象

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

有害事象

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の有害事象を表 2.7.6-50 に示す。

I 期（二重盲検期）における有害事象の発現割合は KCI002 投与群［48.4%（15/31 例)］で、プラセボ投与群［24.1%（7/29 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、下痢［KCI002 投与群：9.7%（3/31 例)、プラセボ投与群：0%（0/29 例)、以下同順]、上咽頭炎［9.7%（3/31 例)、3.4%（1/29 例)]、腹痛［6.5%（2/31 例)、0%（0/29 例)]、上気道感染［6.5%（2/31 例)、3.4%（1/29 例)］及び鼻漏［0%（0/31 例)、6.9%（2/29 例)］であった。KCI002 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、下痢［9.7%（3/31 例)、0%（0/29 例)]、上咽頭炎［9.7%（3/31 例)、3.4%（1/29 例)］及び腹痛［6.5%（2/31 例)、0%（0/29 例)］であった。

II 期（非盲検期）における有害事象の発現割合は KCI002 投与群で 54.8%（17/31 例)、プラセボ投与群で 41.4%（12/29 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、上咽頭炎［9.7%（3/31 例)、3.4%（1/29 例)］及び腹部膨満［6.5%（2/31 例)、0%（0/29 例)］であった。

表 2.7.6-50 症状別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）

期	SOC	PT	KCI002 群 (N=31) 発現例数 (%)	プラセボ群 (N=29) 発現例数 (%)
I 期	全体		15 (48.4%)	7 (24.1%)
	眼障害		0 (0.0%)	1 (3.4%)
		アレルギー性結膜炎	0 (0.0%)	1 (3.4%)
	胃腸障害		6 (19.4%)	0 (0.0%)
		腹痛	2 (6.5%)	0 (0.0%)
		裂肛	1 (3.2%)	0 (0.0%)
		便秘	1 (3.2%)	0 (0.0%)
		下痢	3 (9.7%)	0 (0.0%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0%)	2 (6.9%)
		泣き	0 (0.0%)	1 (3.4%)
		発熱	0 (0.0%)	1 (3.4%)
	感染症および寄生虫症		7 (22.6%)	2 (6.9%)
		胃腸炎	1 (3.2%)	0 (0.0%)
		上咽頭炎	3 (9.7%)	1 (3.4%)
		上気道感染	2 (6.5%)	1 (3.4%)
		水痘	1 (3.2%)	0 (0.0%)
	臨床検査		1 (3.2%)	1 (3.4%)
		血中鉄減少	0 (0.0%)	1 (3.4%)
		血中マグネシウム増加	1 (3.2%)	0 (0.0%)
		血中カリウム増加	1 (3.2%)	0 (0.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (3.2%)	2 (6.9%)
		鼻出血	1 (3.2%)	0 (0.0%)
		鼻漏	0 (0.0%)	2 (6.9%)
	皮膚および皮下組織障害		1 (3.2%)	0 (0.0%)
		湿疹	1 (3.2%)	0 (0.0%)
II 期	全体		17 (54.8%)	12 (41.4%)
	胃腸障害		2 (6.5%)	3 (10.3%)
		腹部膨満	2 (6.5%)	0 (0.0%)
		下痢	0 (0.0%)	1 (3.4%)
		口内炎	0 (0.0%)	1 (3.4%)
		舌潰瘍	0 (0.0%)	1 (3.4%)
	免疫系障害		1 (3.2%)	1 (3.4%)
		食物アレルギー	1 (3.2%)	1 (3.4%)
	感染症および寄生虫症		6 (19.4%)	4 (13.8%)
		ウイルス性胃腸炎	0 (0.0%)	1 (3.4%)
		上咽頭炎	3 (9.7%)	1 (3.4%)
		咽頭炎	1 (3.2%)	0 (0.0%)
		鼻炎	1 (3.2%)	0 (0.0%)
		副鼻腔炎	1 (3.2%)	0 (0.0%)
		上気道感染	1 (3.2%)	1 (3.4%)
		口腔ヘルペス	0 (0.0%)	1 (3.4%)

MedDRA/J Version 24.0

表 2.7.6-50　症状別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（続き）

期	SOC	PT	KCI002 群 (N=31) 発現例数 (%)	プラセボ群 (N=29) 発現例数 (%)
	傷害、中毒および処置合併症		3 (9.7%)	1 (3.4%)
		凍瘡	1 (3.2%)	1 (3.4%)
		頭部損傷	1 (3.2%)	0 (0.0%)
		陰茎損傷	1 (3.2%)	0 (0.0%)
	臨床検査		1 (3.2%)	2 (6.9%)
		血中鉄減少	0 (0.0%)	1 (3.4%)
		血中マグネシウム増加	1 (3.2%)	1 (3.4%)
		血中カリウム増加	0 (0.0%)	1 (3.4%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (6.5%)	2 (6.9%)
		咳嗽	1 (3.2%)	1 (3.4%)
		アレルギー性鼻炎	1 (3.2%)	1 (3.4%)
		口腔咽頭痛	0 (0.0%)	1 (3.4%)
	皮膚および皮下組織障害		5 (16.1%)	3 (10.3%)
		皮膚嚢腫	1 (3.2%)	0 (0.0%)
		皮膚炎	0 (0.0%)	1 (3.4%)
		アレルギー性皮膚炎	1 (3.2%)	0 (0.0%)
		アトピー性皮膚炎	1 (3.2%)	0 (0.0%)
		皮膚乾燥	1 (3.2%)	1 (3.4%)
		湿疹	1 (3.2%)	0 (0.0%)
		汗疹	0 (0.0%)	1 (3.4%)

MedDRA/J Version 24.0
Source: 5.3.5.1.2 表 14.3.1-1-3

副作用

I 期（二重盲検期）では、副作用は KCI002 投与群［16.1%（5/31 例)］のみに発現し、その内訳は、下痢［6.5%（2/31 例)］、腹痛、便秘、血中マグネシウム増加及び血中カリウム増加［各 3.2%（1/31 例)］であった。

II 期（非盲検期）では、副作用の発現割合は KCI002 投与群で 3.2%（1/31 例)、プラセボ投与群で 10.3%（3/29 例）であり、その内訳は、下痢［0%（0/31 例)、3.4%（1/29 例)］、血中マグネシウム増加［3.2%（1/31 例)、3.4%（1/29 例)］及び血中カリウム増加［0%（0/31 例)、3.4%（1/29 例)］であった。

有害事象の程度

有害事象の程度は、I 期（二重盲検期）に発現した下痢（KCI002 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。

年齢層別有害事象

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の年齢層別の有害事象を表 2.7.6-51 に示す。

I 期（二重盲検期）における年齢層別の有害事象の発現割合は、1 歳以上 2 歳未満では KCI002 投与群で 83.3%（5/6 例）、プラセボ投与群で 75.0%（3/4 例）、2 歳以上 4 歳未満ではそれぞれ 33.3%（4/12 例）、18.2%（2/11 例）、4 歳以上 6 歳未満ではそれぞれ 55.6%（5/9 例）、11.1%（1/9 例）、6 歳以上 15 歳未満ではそれぞれ 25.0%（1/4 例）、20.0%（1/5 例）であった。

II 期（非盲検期）における年齢層別の有害事象の発現割合は、1 歳以上 2 歳未満では KCI002 投与群で 100%（6/6 例）、プラセボ投与群で 0%（0/4 例）、2 歳以上 4 歳未満ではそれぞれ 33.3%（4/12 例）、63.6%（7/11 例）、4 歳以上 6 歳未満ではそれぞれ 55.6%（5/9 例）、44.4%（4/9 例）、6 歳以上 15 歳未満ではそれぞれ 50.0%（2/4 例）、20.0%（1/5 例）であった。

年齢層別の有害事象の発現割合は、I 期（二重盲検期）では KCI002 投与群及びプラセボ投与群ともに他の年齢層に比べて 1 歳以上 2 歳未満で高かったが、II 期（非盲検期）では、年齢層別の有害事象の発現に一定の傾向はみられなかった。なお、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。

表 2.7.6-51 症状別・年齢層別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）

			KCI002群				プラセボ群			
			1歳以上 2歳未満 (N=6)	2歳以上 4歳未満 (N=12)	4歳以上 6歳未満 (N=9)	6歳以上 15歳未満 (N=4)	1歳以上 2歳未満 (N=4)	2歳以上 4歳未満 (N=11)	4歳以上 6歳未満 (N=9)	6歳以上 15歳未満 (N=5)
期	SOC	PT	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
I期	全体		5 (83.3%)	4 (33.3%)	5 (55.6%)	1 (25.0%)	3 (75.0%)	2 (18.2%)	1 (11.1%)	1 (20.0%)
	眼障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		アレルギー性結膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸障害		1 (16.7%)	2 (16.7%)	2 (22.2%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		腹痛	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		裂肛	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		便秘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		下痢	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (11.1%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		泣き	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感染症および寄生虫症		2 (33.3%)	2 (16.7%)	3 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (20.0%)
		胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		上咽頭炎	1 (16.7%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)
		上気道感染	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)
		水痘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	臨床検査		1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)
		血中鉄減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)
		血中マグネシウム増加	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		血中カリウム増加	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		鼻出血	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		鼻漏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚および皮下組織障害		1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		湿疹	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.6-51 症状別・年齢層別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）（続き）

期	SOC	PT	KCI002群 1歳以上2歳未満 (N=6) 発現例数 (%)	KCI002群 2歳以上4歳未満 (N=12) 発現例数 (%)	KCI002群 4歳以上6歳未満 (N=9) 発現例数 (%)	KCI002群 6歳以上15歳未満 (N=4) 発現例数 (%)	プラセボ群 1歳以上2歳未満 (N=4) 発現例数 (%)	プラセボ群 2歳以上4歳未満 (N=11) 発現例数 (%)	プラセボ群 4歳以上6歳未満 (N=9) 発現例数 (%)	プラセボ群 6歳以上15歳未満 (N=5) 発現例数 (%)
II期	全体		6 (100.0%)	4 (33.3%)	5 (55.6%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	7 (63.6%)	4 (44.4%)	1 (20.0%)
	胃腸障害		0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	1 (20.0%)
		腹部膨満	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)
		口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)
		舌潰瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)
	免疫系障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		食物アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感染症および寄生虫症		2 (33.3%)	2 (16.7%)	2 (22.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (27.3%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)
		ウイルス性胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		上咽頭炎	0 (0.0%)	2 (16.7%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		咽頭炎	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		副鼻腔炎	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		上気道感染	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		口腔ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)
	傷害、中毒および処置合併症		2 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		凍瘡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		頭部損傷	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		陰茎損傷	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	臨床検査		1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		血中鉄減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		血中マグネシウム増加	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		血中カリウム増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.6-51 症状別・年齢層別の有害事象の発現割合（I 期 II 期）（E-SAS）（続き）

期	SOC	PT	KCI002群 1歳以上2歳未満 (N=6) 発現例数 (%)	KCI002群 2歳以上4歳未満 (N=12) 発現例数 (%)	KCI002群 4歳以上6歳未満 (N=9) 発現例数 (%)	KCI002群 6歳以上15歳未満 (N=4) 発現例数 (%)	プラセボ群 1歳以上2歳未満 (N=4) 発現例数 (%)	プラセボ群 2歳以上4歳未満 (N=11) 発現例数 (%)	プラセボ群 4歳以上6歳未満 (N=9) 発現例数 (%)	プラセボ群 6歳以上15歳未満 (N=5) 発現例数 (%)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (16.7%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)
		咳嗽	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)
		アレルギー性鼻炎	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)
	皮膚および皮下組織障害		1 (16.7%)	2 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)
		皮膚嚢腫	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)
		アレルギー性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		アトピー性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		皮膚乾燥	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		汗疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0

Source: 5.3.5.1.2 表 14.3.1-1-5

(2)　III 期（継続投与期）

有害事象

III 期（継続投与期）の有害事象を表 2.7.6-52 に示す。

III 期（継続投与期）における有害事象の発現割合は、KCI002 錠 200 mg で 27.3%（3/11 例）、KCI002 細粒 83%で 13.6%（3/22 例）であった。有害事象の内訳は、上咽頭炎［KCI002 錠 200 mg : 9.1%（1/11 例）、KCI002 細粒 83% : 4.5%（1/22 例）、以下同順］、中耳炎［9.1%（1/11 例）、0%（0/22 例）］、咽頭炎［9.1%（1/11 例）、4.5%（1/22 例）］及び上気道感染［9.1%（1/11 例）、4.5%（1/22 例）］であった。

表 2.7.6-52　症状別・製剤別の有害事象の発現割合（III 期）（A-SAS）

期	SOC	PT	KCI002 錠 200 mg (N=11) 発現例数 (%)	KCI002 細粒 83% (N=22) 発現例数 (%)
III 期	全体		3 (27.3%)	3 (13.6%)
	感染症および寄生虫症		3 (27.3%)	3 (13.6%)
		上咽頭炎	1 (9.1%)	1 (4.5%)
		中耳炎	1 (9.1%)	0 (0.0%)
		咽頭炎	1 (9.1%)	1 (4.5%)
		上気道感染	1 (9.1%)	1 (4.5%)

MedDRA/J Version 24.0
Source: 5.3.5.1.2 表 14.3.1-2-3

副作用

副作用の発現はなかった。

有害事象の程度

有害事象の程度はいずれも軽度であった。

年齢層別有害事象

III 期（継続投与期）の年齢層別の有害事象を表 2.7.6-53 に示す。

III 期（継続投与期）における年齢層別の有害事象の発現割合は、1 歳以上 2 歳未満では KCI002 錠 200 mg で 100%（1/1 例）、KCI002 細粒 83%で 20.0%（1/5 例）、2 歳以上 4 歳未満ではそれぞれ 66.7%（2/3 例）、22.2%（2/9 例）で、4 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 15 歳未満では有害事象の発現はなかった。

表 2.7.6-53 症状別・製剤別・年齢層別の有害事象の発現割合（III 期）（A-SAS）

			KCI002錠200 mg				KCI002細粒83%			
			1歳以上 2歳未満 (N=1)	2歳以上 4歳未満 (N=3)	4歳以上 6歳未満 (N=4)	6歳以上 15歳未満 (N=3)	1歳以上 2歳未満 (N=5)	2歳以上 4歳未満 (N=9)	4歳以上 6歳未満 (N=7)	6歳以上 15歳未満 (N=1)
期	SOC	PT	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
III期	全体		1 (100.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (22.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感染症および寄生虫症		1 (100.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (22.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		上咽頭炎	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		中耳炎	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		咽頭炎	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		上気道感染	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA/J Version 24.0

Source: 5.3.5.1.2 表 14.3.1-2-5

2.7.6.2.2.6.2　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現はなかった。

2.7.6.2.2.6.3　その他の重要な有害事象

2.7.6.2.2.6.3.1　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.6.2.2.6.3.2　休薬に至った有害事象

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

I 期（二重盲検期）では、休薬に至った有害事象として、KCI002 投与群で腹痛［6.5%（2/31 例）］、便秘及び胃腸炎［各 3.2%（1/31 例）］、プラセボ投与群で上気道感染［3.4%（1/29 例）］が発現した。

II 期（非盲検期）では、休薬に至った有害事象として、プラセボ投与群で舌潰瘍及びウイルス性胃腸炎［各 3.4%（1/29 例）］が発現した。KCI002 投与群では発現はなかった。

(2)　III 期（継続投与期）

休薬に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.6.2.2.6.3.3　処置薬としてレスキュー薬を使用した有害事象

(1)　I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

I 期（二重盲検期）では、処置薬としてレスキュー薬を使用した有害事象として、KCI002 投与群で便秘［3.2%（1/31 例）］が発現した。プラセボ投与群では発現はなかった。

II 期（非盲検期）では、処置薬としてレスキュー薬を使用した有害事象として、KCI002 投与群で腹部膨満［6.5%（2/31 例）］が発現した。プラセボ投与群では発現はなかった。

(2)　III 期（継続投与期）

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。

2.7.6.2.2.6.4　臨床検査値の評価

2.7.6.2.2.6.4.1　血清 Mg 濃度

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）の血清 Mg 濃度の要約統計量を表 2.7.6-54 に、また年齢層別の血清 Mg 濃度の要約統計量を表 2.7.6-55 に示す。

血清 Mg 濃度の平均値（±標準偏差）は、KCI002 投与群では投与開始前、投与開始 2 週後、4 週後及び 12 週後でそれぞれ、2.23（±0.15）、2.42（±0.12）、2.36（±0.18）及び 2.36（±0.16）であり、プラセボ投与群ではそれぞれ、2.28（±0.17）、2.21（±0.19）、2.25（±0.19）及び 2.38（±0.21）であっ

た。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。年齢層別の血清 Mg 濃度の平均値（±標準偏差）についても同様であった。

血清 Mg 濃度に関連する有害事象として、血中マグネシウム増加が I 期（二重盲検期）に 1 例（KCI002 投与群）、II 期（非盲検期）に 2 例（KCI002 投与群 1 例、プラセボ投与群 1 例）に発現した。

表 2.7.6-54　血清 Mg 濃度の要約（I 期 II 期）（E-SAS）

項目	時点		KCI002群 (N=31)	プラセボ群 (N=29)
血清Mg濃度 (mg/dL)	投与開始前*1	被験者数	28	27
		平均値	2.23	2.28
		95%信頼区間	[2.17, 2.29]	[2.22, 2.35]
		標準偏差	0.15	0.17
		最小値	1.8	1.8
		中央値	2.30	2.30
		最大値	2.5	2.5
	投与開始2週後	被験者数	26	24
		平均値	2.42	2.21
		95%信頼区間	[2.37, 2.46]	[2.13, 2.29]
		標準偏差	0.12	0.19
		最小値	2.2	1.8
		中央値	2.40	2.20
		最大値	2.6	2.4
	投与開始4週後	被験者数	25	26
		平均値	2.36	2.25
		95%信頼区間	[2.29, 2.44]	[2.17, 2.33]
		標準偏差	0.18	0.19
		最小値	2.1	1.8
		中央値	2.30	2.30
		最大値	2.9	2.5
	投与開始12週後	被験者数	23	25
		平均値	2.36	2.38
		95%信頼区間	[2.29, 2.43]	[2.29, 2.46]
		標準偏差	0.16	0.21
		最小値	2.1	1.8
		中央値	2.30	2.40
		最大値	2.6	2.7

*1 投与開始前時点はスクリーニング期と投与開始前の内、最も初回投与日に近い値を用いる。
Source: 5.3.5.1.2 表 14.3.6-1

表 2.7.6-55 年齢層別の血清 Mg 濃度の要約（I 期 II 期）（E-SAS）

項目	時点		KCI002群 1歳以上2歳未満 (N=6)	KCI002群 2歳以上4歳未満 (N=12)	KCI002群 4歳以上6歳未満 (N=9)	KCI002群 6歳以上15歳未満 (N=4)	プラセボ群 1歳以上2歳未満 (N=4)	プラセボ群 2歳以上4歳未満 (N=11)	プラセボ群 4歳以上6歳未満 (N=9)	プラセボ群 6歳以上15歳未満 (N=5)
血清Mg濃度 (mg/dL)	投与開始前[*1]	被験者数	6	10	8	4	4	10	8	5
		平均値	2.27	2.29	2.16	2.18	2.38	2.36	2.23	2.14
		95%信頼区間	[2.12, 2.41]	[2.22, 2.36]	[2.00, 2.33]	[1.97, 2.38]	[2.30, 2.45]	[2.26, 2.46]	[2.13, 2.32]	[1.84, 2.44]
		標準偏差	0.14	0.10	0.20	0.13	0.05	0.13	0.12	0.24
		最小値	2.0	2.1	1.8	2.0	2.3	2.1	2.0	1.8
		中央値	2.30	2.30	2.15	2.20	2.40	2.40	2.20	2.20
		最大値	2.4	2.4	2.5	2.3	2.4	2.5	2.4	2.4
	投与開始2週後	被験者数	5	10	7	4	2	9	8	5
		平均値	2.52	2.40	2.34	2.45	2.35	2.26	2.26	1.98
		95%信頼区間	[2.36, 2.68]	[2.32, 2.48]	[2.25, 2.43]	[2.29, 2.61]	[1.71, 2.99]	[2.16, 2.35]	[2.12, 2.40]	[1.73, 2.23]
		標準偏差	0.13	0.11	0.10	0.10	0.07	0.12	0.17	0.20
		最小値	2.3	2.2	2.2	2.3	2.3	2.1	2.0	1.8
		中央値	2.60	2.40	2.30	2.50	2.35	2.20	2.35	1.90
		最大値	2.6	2.5	2.5	2.5	2.4	2.4	2.4	2.2
	投与開始4週後	被験者数	6	8	8	3	4	9	8	5
		平均値	2.48	2.36	2.28	2.37	2.40	2.32	2.21	2.06
		95%信頼区間	[2.22, 2.74]	[2.22, 2.50]	[2.15, 2.40]	[2.22, 2.51]	[2.27, 2.53]	[2.23, 2.41]	[2.08, 2.35]	[1.76, 2.36]
		標準偏差	0.25	0.17	0.15	0.06	0.08	0.12	0.16	0.24
		最小値	2.2	2.2	2.1	2.3	2.3	2.2	2.0	1.8
		中央値	2.45	2.35	2.20	2.40	2.40	2.30	2.25	2.20
		最大値	2.9	2.6	2.5	2.4	2.5	2.5	2.4	2.3

表 2.7.6-55　年齢層別の血清 Mg 濃度の要約（I 期 II 期）（E-SAS）（続き）

項目	時点		KCI002群 1歳以上2歳未満 (N=6)	KCI002群 2歳以上4歳未満 (N=12)	KCI002群 4歳以上6歳未満 (N=9)	KCI002群 6歳以上15歳未満 (N=4)	プラセボ群 1歳以上2歳未満 (N=4)	プラセボ群 2歳以上4歳未満 (N=11)	プラセボ群 4歳以上6歳未満 (N=9)	プラセボ群 6歳以上15歳未満 (N=5)
	投与開始12週後	被験者数	5	9	7	2	4	9	7	5
		平均値	2.44	2.37	2.34	2.20	2.50	2.46	2.31	2.22
		95%信頼区間	[2.21, 2.67]	[2.24, 2.49]	[2.21, 2.47]	[-, -]	[2.37, 2.63]	[2.35, 2.57]	[2.15, 2.48]	[1.82, 2.62]
		標準偏差	0.18	0.17	0.14	0.00	0.08	0.14	0.18	0.32
		最小値	2.2	2.1	2.2	2.2	2.4	2.3	2.0	1.8
		中央値	2.50	2.40	2.30	2.20	2.50	2.50	2.30	2.30
		最大値	2.6	2.6	2.6	2.2	2.6	2.7	2.5	2.6

*1 投与開始前時点はスクリーニング期と投与開始前の内、最も初回投与日に近い値を用いる。
Source: 5.3.5.1.2 表 14.3.6-2

2.7.6.2.2.6.4.2 臨床検査値（Mg 以外）

I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）を通して、臨床検査値の平均値に明らかな変動はみられなかった。

有害事象として報告された臨床検査値異常（Mg 以外）は、I 期（二重盲検期）では血中鉄減少 1 例（プラセボ投与群）及び血中カリウム増加 1 例（KCI002 投与群）、II 期（非盲検期）では血中鉄減少 1 例（プラセボ投与群）及び血中カリウム増加 1 例（プラセボ投与群）であった。

2.7.6.2.2.6.5 バイタルサイン

治験期間を通して、バイタルサインに特筆すべき変化はみられなかった。

有害事象として発熱が I 期（二重盲検期）に 1 例（プラセボ投与群）に発現した。

2.7.6.2.2.6.6 身体所見（随伴症状／腹部状況）

(1) I 期（二重盲検期）及び II 期（非盲検期）

I 期（二重盲検期）における身体所見（随伴症状／腹部状況）の発現割合は、KCI002 投与群で 9.7%（3/31 例）、プラセボ投与群で 13.8%（4/29 例）であり、その内訳は、腹痛［KCI002 投与群：3.2%（1/31 例）、プラセボ投与群：3.4%（1/29 例）、以下同順］、裂肛［0%（0/31 例）、10.3%（3/29 例）］、肛門周囲痛［3.2%（1/31 例）、0%（0/29 例）］及び排便困難［3.2%（1/31 例）、0%（0/29 例）］であった。

II 期（継続投与期）における身体所見（随伴症状／腹部状況）の発現割合は、KCI002 投与群で 9.7%（3/31 例）、プラセボ投与群で 6.9%（2/29 例）であり、その内訳は、腹痛［0%（0/31 例）、3.4%（1/29 例）］及び裂肛［9.7%（3/31 例）、6.9%（2/29 例）］であった。

年齢層別の身体所見（随伴症状／腹部状況）の発現に特筆すべき違いはなかった。

(2) III 期（継続投与期）

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。

2.7.6.2.3 結論

本剤の有効性について、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 KCI002 投与群とプラセボ投与群の間に統計学的に有意な差はみられなかったが、本剤投与により自発排便回数が増加する傾向がみられ、また、排便した便の性状の改善や便秘症（Rome IV 診断基準に基づく）の改善がみられた。

本剤の安全性に大きな問題はなく、また、長期投与における安全性上の懸念は認められなかった。

本剤と既承認製剤の KCI002 錠 200 mg 及び KCI002 細粒 83%について、有効性の同等性が示され、また、安全性プロファイルに大きな違いはみられなかったことから、本剤と既承認製剤 KCI002 錠 200 mg 及び KCI002 細粒 83%は生物学的に同等であると考える。