

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

胆汁酸トランスポーター阻害剤

エロビキシバット水和物錠

# グーフィス<sup>®</sup>錠 5mg

## GOOFICE<sup>®</sup> Tablets

|                                      |                                                                                                                                |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤 形                                  | フィルムコーティング錠                                                                                                                    |
| 製 剤 の 規 制 区 分                        | 処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)                                                                                                   |
| 規 格 ・ 含 量                            | グーフィス <sup>®</sup> 錠 5mg : 1錠中 エロビキシバット 5mg 含有                                                                                 |
| 一 般 名                                | 和名 : エロビキシバット水和物 (JAN)<br>洋名 : Elobixibat Hydrate (JAN)、elobixibat (INN)                                                       |
| 製 造 販 売 承 認 年 月 日                    | 製造販売承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日                                                                                                    |
| 薬 価 基 準 収 載                          | 薬価基準収載年月日 : 2018 年 4 月 18 日                                                                                                    |
| 販 売 開 始 年 月 日                        | 販売開始年月日 : 2018 年 4 月 19 日                                                                                                      |
| 製 造 販 売 ( 輸 入 ) ・<br>提 携 ・ 販 売 会 社 名 | 製 造 販 売 元 : EA ファーマ株式会社<br>プロモーション提携 : エーザイ株式会社                                                                                |
| 医薬情報担当者の連絡先                          |                                                                                                                                |
| 問 い 合 わ せ 窓 口                        | EA ファーマ株式会社 くすり相談室 TEL: 0120-917-719<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://www.eapharma.co.jp/">https://www.eapharma.co.jp/</a> |

本 IF は 2022 年 4 月改訂 (第 2 版) の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

(2020 年 4 月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は、電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取扱いは十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

|                            |   |
|----------------------------|---|
| 1. 開発の経緯 .....             | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 .....         | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性 .....         | 2 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....   | 2 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ..... | 2 |
| 6. RMP の概要 .....           | 2 |

## II. 名称に関する項目

|                         |   |
|-------------------------|---|
| 1. 販売名 .....            | 3 |
| 2. 一般名 .....            | 3 |
| 3. 構造式又は示性式 .....       | 3 |
| 4. 分子式及び分子量 .....       | 3 |
| 5. 化学名(命名法)又は本質 .....   | 4 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... | 4 |

## III. 有効成分に関する項目

|                            |   |
|----------------------------|---|
| 1. 物理化学的性質 .....           | 5 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... | 6 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....    | 6 |

## IV. 製剤に関する項目

|                            |   |
|----------------------------|---|
| 1. 剤形 .....                | 7 |
| 2. 製剤の組成 .....             | 7 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 .....      | 7 |
| 4. 力価 .....                | 8 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 .....     | 8 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 .....   | 8 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 .....      | 8 |
| 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化) ..... | 8 |
| 9. 溶出性 .....               | 8 |
| 10. 容器・包装 .....            | 8 |
| 11. 別途提供される資材類 .....       | 9 |
| 12. その他 .....              | 9 |

## V. 治療に関する項目

|                        |    |
|------------------------|----|
| 1. 効能又は効果 .....        | 10 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 ..... | 10 |
| 3. 用法及び用量 .....        | 10 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 ..... | 11 |
| 5. 臨床成績 .....          | 12 |

## VI. 薬効薬理に関する項目

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... | 37 |
| 2. 薬理作用 .....               | 37 |

## VII. 薬物動態に関する項目

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 1. 血中濃度の推移 .....         | 42 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ .....     | 43 |
| 3. 母集団(ポピュレーション)解析 ..... | 44 |
| 4. 吸収 .....              | 44 |
| 5. 分布 .....              | 45 |
| 6. 代謝 .....              | 47 |
| 7. 排泄 .....              | 48 |
| 8. トランスポーターに関する情報 .....  | 49 |
| 9. 透析等による除去率 .....       | 49 |
| 10. 特定の背景を有する患者 .....    | 49 |
| 11. その他 .....            | 50 |

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 1. 警告内容とその理由 .....          | 51 |
| 2. 禁忌内容とその理由 .....          | 51 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..... | 51 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..... | 51 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 .....      | 51 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....  | 51 |
| 7. 相互作用 .....               | 53 |
| 8. 副作用 .....                | 55 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....       | 57 |
| 10. 過量投与 .....              | 57 |
| 11. 適用上の注意 .....            | 57 |
| 12. その他の注意 .....            | 57 |

## IX. 非臨床試験に関する項目

|               |    |
|---------------|----|
| 1. 薬理試験 ..... | 58 |
| 2. 毒性試験 ..... | 60 |

## X. 管理事項に関する項目

|                   |    |
|-------------------|----|
| 1. 規制区分 .....     | 64 |
| 2. 有効期間 .....     | 64 |
| 3. 包装状態での貯法 ..... | 64 |
| 4. 取扱い上の注意 .....  | 64 |
| 5. 患者向け資材 .....   | 64 |

|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| 6. 同一成分・同効薬 .....                              | 64 |
| 7. 国際誕生年月日 .....                               | 64 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準<br>収載年月日、販売開始年月日 ..... | 64 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等<br>の年月日及びその内容 .....    | 65 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその<br>内容 .....           | 65 |
| 11. 再審査期間 .....                                | 65 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 .....                         | 65 |
| 13. 各種コード .....                                | 65 |
| 14. 保険給付上の注意 .....                             | 65 |

## XI. 文献

|                   |    |
|-------------------|----|
| 1. 引用文献 .....     | 66 |
| 2. その他の参考文献 ..... | 67 |

## XII. 参考資料

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 .....   | 68 |
| 2. 海外における臨床支援情報 ..... | 68 |

## XIII. 備考

|                                          |    |
|------------------------------------------|----|
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつ<br>ての参考情報 ..... | 69 |
| 2. その他の関連資料 .....                        | 69 |

## 略語表

| 略語                   | 略語内容                                                                                         |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-HT                 | 5-hydroxytryptamine: セロトニン                                                                   |
| AC                   | adenylyl cyclase: アデニル酸シクラーゼ                                                                 |
| ACh                  | acetylcholine: アセチルコリン                                                                       |
| Al-P                 | 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                                                   |
| ANCOVA               | analysis of covariance: 共分散分析                                                                |
| AST                  | aspartate aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ                                              |
| ATP                  | adenosine triphosphate: アデノシン三リン酸                                                            |
| AUC                  | area under the concentration-time curve: 濃度-時間曲線下面積                                          |
| BCRP                 | breast cancer resistance protein: 乳がん耐性蛋白                                                    |
| bld                  | below limit of detection: 検出限界未満                                                             |
| cAMP                 | cyclic adenosine monophosphate: 環状アデノシン一リン酸                                                  |
| C4                   | 7- $\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one                                                       |
| CI                   | confidence interval: 信頼区間                                                                    |
| CFTR                 | cystic fibrosis transmembrane conductance regulator<br>: 嚢胞性線維症膜貫通型コンダクタンス調節因子               |
| CK                   | creatine kinase: クレアチンキナーゼ                                                                   |
| CL/F                 | apparent total clearance of the drug from plasma after oral administration<br>: 見かけの全身クリアランス |
| COX-1                | cyclooxygenase-1: シクロオキシゲナーゼ-1                                                               |
| CYP                  | cytochrome P450: チトクローム P450                                                                 |
| ED <sub>50</sub>     | 50% effective dose: 50%有効用量                                                                  |
| f                    | not measured due to flare from adjacent tissue<br>: 近接組織からの放射能により影響を受けたため測定せず                |
| FAS                  | full analysis set: 最大の解析対象集団                                                                 |
| <sup>75</sup> SeHCAT | selenium-75-homocholic acid taurine: タウリン抱合型セレン標識ホモコール酸                                      |
| HDL                  | high density lipoprotein: 高比重リポタンパク                                                          |
| HEK293               | human embryonic kidney cells 293: ヒト胎児腎細胞 293                                                |
| hERG                 | human ether-a-go-go related gene: ヒト急速活性化型遅延整流カリウムチャネル遺伝子                                    |
| IBAT                 | ileal bile acid transporter: 回腸上皮細胞の胆汁酸トランスポーター                                              |
| IC <sub>50</sub>     | half maximal inhibitory concentration: 50%阻害濃度                                               |
| INN                  | International Nonproprietary Name: 医薬品国際一般名称                                                 |
| IPAN                 | intrinsic primary afferent neuron: 内在性一次求心性神経                                                |
| JAN                  | Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals: 日本医薬品一般的名称                                      |
| JPAC-QOL             | the Japanese version of the PAC-QOL: 日本語版 PAC-QOL                                            |
| LAP                  | leucine aminopeptidase: ロイシンアミノペプチダーゼ                                                        |
| LBAT                 | liver bile acid transporter: 肝細胞の胆汁酸トランスポーター                                                 |
| LDL                  | low density lipoprotein: 低比重リポタンパク                                                           |
| MATE                 | multidrug and toxic compound extrusion: 多剤排出輸送体                                              |
| MedDRA/J             | Medical Dictionary for Regulatory Activities/ Japanese version<br>: ICH 国際医薬用語集日本語版          |
| ni                   | not visually identified for quantification: 測定すべき部位が視覚的に確認できず                                |
| NK <sub>2</sub>      | neurokinin 2: ニューロキニン 2                                                                      |
| NO                   | nitric oxide: 一酸化窒素                                                                          |
| OATP                 | organic anion transporting polypeptide: 有機アニオン輸送ポリペプチド                                       |

| 略語            | 略語内容                                                                 |
|---------------|----------------------------------------------------------------------|
| OCT           | organic cation transporter:有機カチオントランスポーター                            |
| OECD          | Organisation for Economic Co-operation and Development:経済協力開発機構      |
| PAC-QOL       | The Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire |
| PK            | pharmacokinetics:薬物動態                                                |
| PKA           | cAMP-dependent protein kinase A:プロテインキナーゼ A                          |
| P-gp          | p-glycoprotein:P-糖蛋白質                                                |
| PPS           | per protocol set:治験実施計画書に適合した対象集団                                    |
| PTP 包装        | press through pack 包装:錠剤やカプセルなどを押し出すタイプの包装                           |
| QOL           | quality of life:生活の質                                                 |
| RH            | relative humidity:相対湿度                                               |
| RMP           | risk management plan:リスク管理計画                                         |
| TG            | triglyceride:トリグリセリド                                                 |
| TGR5          | transmembrane G protein-coupled receptor 5:膜貫通 G タンパク質共役型受容体5        |
| TK            | toxicokinetics:トキシコキネティクス                                            |
| Vd/F          | volume of distribution/F:見かけの分布容積                                    |
| VLDL          | very low density lipoprotein:超低比重リポたん白質                              |
| $\gamma$ -GTP | $\gamma$ -glutamyl transpeptidase: $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ         |

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

胆汁酸は食物脂肪の吸収に必要な物質であり、肝臓でコレステロールから合成され、胆汁の主成分として胆嚢・胆管を経て十二指腸に分泌される。分泌された胆汁酸の約95%は小腸で再吸収され、門脈を経由して肝臓に戻り再び胆汁中に分泌されるといういわゆる腸肝循環が行われている<sup>1)</sup>。再吸収されなかった胆汁酸は大腸内において水分を分泌させ、消化管運動を促進させる。そのため胆汁酸製剤の投与により軟便や下痢の副作用を生じることや回腸の疾病では大量の胆汁が大腸に到達して下痢を引き起こすことが知られている<sup>2, 3)</sup>。

グーフィス®錠5mgに含まれる有効成分エロビキシバット(以下「本剤」とする。)は、胆汁酸の再吸収に関わるトランスポーターであるIBAT (ileal bile acid transporter)を阻害する作用を持つ低分子化合物である。本剤は回腸末端部においてIBATを阻害し、胆汁酸の再吸収を抑制することで、大腸内に流入する胆汁酸の量を増加させ、排便を促すと考えられる<sup>4)</sup>。既存薬にない作用機序を持つことから、便秘治療の新たな選択肢となると期待される。

EA ファーマ株式会社は2012年4月より、慢性便秘治療薬として本邦における本剤の開発を開始し、持田製薬株式会社との共同開発を経て、2018年1月に慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)の治療薬として承認を取得し、持田製薬株式会社と併売するに至った。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 世界初の胆汁酸トランスポーター阻害剤である。(VI.薬効薬理に関する項目)
- (2) 大腸に流入した胆汁酸により、水分分泌と大腸運動促進の2つの作用(Dual Action)で排便効果を促す。(VI.薬効薬理に関する項目)
- (3) 国内第Ⅲ相臨床試験において下記のような改善効果を示した。(V.治療に関する項目)
  - ・ 自発排便\*<sup>1</sup>回数及び完全自発排便\*<sup>2</sup>回数の投与期間第1・2週の観察期第2週からの変化量において、本剤10mg群はプラセボ群に対して有意に大きな値を示した( $p < 0.0001$ 、共分散分析)。
  - ・ 初回投与後24時間以内の自発排便発現患者の割合において、本剤10mg群は85.5%であり、プラセボ群に対し有意に高い割合を示した( $p < 0.0001$ 、Fisherの正確検定)
  - ・ Bristol便形状スケールに基づいた便硬度の中央値は、投与期間第1週及び第2週とも本剤10mg群はプラセボ群に対して有意に大きかった(いずれも $p < 0.0001$ 、Wilcoxon順位和検定)
- (4) 長期投与試験において(52週間)、排便状況が維持された。(V.治療に関する項目)
- (5) 回腸末端の胆汁酸トランスポーターへ直接作用し、体内への吸収はわずかである。(VII.薬物動態に関する項目)
- (6) 承認時までの国内臨床試験で慢性便秘患者を対象に安全性を評価した631例中292例(46.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。  
国内第Ⅲ相臨床試験で5%以上認められた副作用は腹痛(23.2%)、下痢(14.4%)であった。(VIII.安全性(使用上注意等)に関する項目)

\*1 下剤/浣腸あるいは排便なしに発現する排便

\*2 残便感がなく、下剤/浣腸あるいは排便なしに発現する排便

### 3. 製品の製剤学的特性

投与方法は10mgを1日1回食前経口投与であり、用量の適宜増減(最高用量 15 mg/日)が可能である。  
(V.治療に関する項目)

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

|                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| 適正使用に関する資材、最適使用ガイドライン等  | 有無                     |
| RMP                     | 有 (「I. 6.RMP の概要」の項参照) |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 無                      |
| 最適使用推進ガイドライン            | 無                      |
| 保険適用上の留意事項通知            | 無                      |

(2022年4月11日時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

「I. 6. RMPの概要」の項参照

#### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

#### 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

|                  |             |           |
|------------------|-------------|-----------|
| 1.1.安全性検討事項      |             |           |
| 【重要な特定されたリスク】    | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| 該当なし             | 該当なし        | 該当なし      |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 |             |           |
| 使用実態下における有効性     |             |           |

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

|                       |
|-----------------------|
| 2. 医薬品安全性監視計画の概要      |
| 通常の医薬品安全性監視活動         |
| 追加の医薬品安全監視活動          |
| 特定使用成績調査              |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| 該当なし                  |

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

|                |
|----------------|
| 4. リスク最小化計画の概要 |
| 通常のリスク最小化活動    |
| 追加のリスク最小化活動    |
| 該当なし           |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ゲーフィス®錠 5mg

#### (2) 洋名

GOOFICE® Tablets

#### (3) 名称の由来

Good (優れた)とFeces (便)の組み合わせに由来

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

エロビキシバット水和物(JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

Elobixibat Hydrate(JAN)

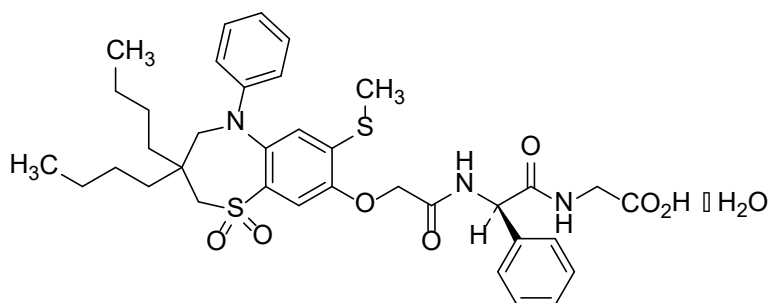
elobixibat (INN)

#### (3) ステム

-ixibat: ileal bile acid transporter (IBAT) inhibitors, bile acid reabsorption inhibitor

(回腸胆汁酸トランスポーター阻害薬、胆汁酸再吸収阻害薬)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{36}H_{45}N_3O_7S_2 \cdot H_2O$

分子量: 713.90

## 5. 化学名(命名法)又は本質

[(2*R*)-2-(2-[[3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy]acetamido)-2-phenylacetamido]acetic acid monohydrate (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号:AJG533、A3309

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

*N*, *N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

25℃、75%RH及び 25℃、95%RH14 日間で吸湿を認めなかった。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

約115℃ (融点)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa = 3.7 (pHメトリック法<sup>5)</sup>)

##### (6) 分配係数

OECDガイドラインのpHメトリック法<sup>6)</sup>に基づき、様々な比率のオクタノール／0.15 mol/L塩化カリウム水溶液混液中での分配係数は下表のとおりである。

| 分子種  | 分配係数(log P) |
|------|-------------|
| アニオン | 1.4         |
| 中性   | 4.0         |

##### (7) その他の主な示性値

1 w/v%メタノール溶液の比旋光度は、 $[\alpha]_D^{20} = -22.3^\circ$  である。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－1

| 試験               |    | 保存条件          | 保存形態                  | 保存期間       | 結果      |
|------------------|----|---------------|-----------------------|------------|---------|
| 長期保存試験           |    | 25℃／60％RH     | プラスチック袋／<br>プラスチックドラム | 36ヵ月       | 規格内     |
| 加速試験             |    | 40℃／75％RH     | プラスチック袋／<br>プラスチックドラム | 6ヵ月        | 規格内     |
| 苛<br>酷<br>試<br>験 | 温度 | 50℃／なりゆき湿度    | 褐色ガラス瓶、気密             | 3ヵ月        | 規格内     |
|                  | 湿度 | 25℃／90％RH     | 褐色ガラス瓶、開栓             | 3ヵ月        | 規格内     |
|                  | 光  | 25℃ (D65 ランプ) | シャーレ、開放               | 120万 lx・時間 | 色調以外規格内 |

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### 確認試験法

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法

### 定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名              | 剤形                  | 色   | 外形                                                                                |                                                                                    |                                                                                     | サイズ<br>重量                                |
|------------------|---------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
|                  |                     |     | 表面                                                                                | 裏面                                                                                 | 側面                                                                                  |                                          |
| ゲーフィス®<br>錠 5 mg | フィルム<br>コーティ<br>ング錠 | 淡黄色 |  |  |  | 直径約 6.1 mm<br>厚み約 3.9 mm<br>重量約 110.3 mg |

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

|      |                                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名  | ゲーフィス®錠5mg                                                                                            |
| 有効成分 | 1錠中エロビキシバット 5 mg (エロビキシバット水和物として 5.13 mg)                                                             |
| 添加剤  | 結晶セルロース、D-マンニトール、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、<br>軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、酸化チタン、黄<br>色三二酸化鉄、カルナウバロウ |

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤の水による分解物(類縁物質 2種)

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ－１<sup>7)</sup>

| 試験               |                    | 保存条件           | 保存形態        | 期 間         | 結 果 |
|------------------|--------------------|----------------|-------------|-------------|-----|
| 長期保存試験           |                    | 25℃／60%RH      | PTP／アルミニウム袋 | 36 ヶ月       | 規格内 |
| 加速試験             |                    | 40℃／75%RH      | PTP／アルミニウム袋 | 6 ヶ月        | 規格内 |
| 苛<br>酷<br>試<br>験 | 温度                 | 50℃／<br>なりゆき湿度 | 褐色ガラス瓶、気密   | 3 ヶ月        | 規格内 |
|                  | 湿度                 | 25℃／90%RH      | 褐色ガラス瓶、開栓   | 3 ヶ月        | 規格内 |
|                  | 光                  | 25℃ (D65 ランプ)  | シャーレ、開放     | 120 万 lx・時間 | 規格内 |
|                  | アルミニウム袋<br>開封後の安定性 | 40℃／75%RH      | PTP         | 6 ヶ月        | 規格内 |

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

#### 9. 溶出性

日局 溶出試験法(回転バスケット法)により試験を行うとき、これに適合する。

条件:回転数 毎分100回転

試験液:0.05 w/v%ポリソルベート80添加溶出試験第2液、900 mL

分析法:液体クロマトグラフィー

#### 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100錠 (PTP、10錠X10)、500錠 (PTP、10錠X50)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート:ポリプロピレンフィルム、アルミニウム

アルミニウム袋包装:アルミニウムラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資材なし

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

薬剤性及び症候性の慢性便秘症患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していない。

（解説）

薬剤性便秘及び症候性便秘は、原因疾患の多様性やその治療に使用される薬剤が有効性及び安全性の評価に大きく影響することが推測されるため、国内臨床試験の対象からは除外した。

本剤の作用機序、実施した臨床試験の安全性データ等を勘案すると薬剤性便秘及び症候性便秘に対し投与を制限する必要はないと考えられるが、原因疾患の多様性やその治療薬剤の種類により本剤の効果や安全性が異なることも想定されることから、臨床試験は実施していない旨、効能又は効果に関連する注意に記載した。

### 3. 用法及び用量

#### （1）用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

通常、成人にはエロビキシバットとして10mgを1日1回食前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、最高用量は1日15mg とする。

#### （2）用法及び用量の設定経緯・根拠

胆汁酸は肝臓でコレステロールから合成され、胆汁の主成分として胆嚢・胆管を経て十二指腸に分泌される。その後胆汁酸の約 95%が門脈を経由して肝臓に戻り再び胆汁中に分泌される。この腸肝循環により2～4gの胆汁酸プールを1日に6～9回程度回転させることができる。本剤の作用機序は回腸末端部における胆汁酸の再吸収阻害であり、効率の良い効果発現のためには、食事等の刺激により胆汁酸が十二指腸に放出される以前に投与されていることが望ましい。コレステロールから胆汁酸が合成される際の間体であるC4(7- $\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one)の血中濃度の増加は、本剤の朝食前投与時において絶食投与時よりも高いことが日本人慢性便秘患者を対象とした第I相臨床試験において確認されている。また、本試験において、食前投与時の本剤のC<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>は絶食投与時に比べて低いことが確認されている。本剤の作用部位は消化管内であり、薬物血中濃度は薬効に影響しないことから、安全性の観点からもより血中への移行量の少ない食前投与は望ましいと考えられた。治験においては朝食前投与としたが、胆汁酸は昼食、夕食後にも分泌されるので、本剤は昼食、夕食前の投与でも朝食前投与と同様に十分な効果を示すと判断される。さらに、現代においては、朝食を摂取する習慣のない患者も多数存在すると推定されることから、食前投与を設定した。

慢性便秘患者を対象とした第III相臨床試験の結果、主要評価項目として設定した「投与期間第1週に

における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量」において、本剤 1 日 1 回 10mg 経口投与のプラセボに対する優越性が検証された。また、副次評価項目においても本剤投与群はプラセボ群に対して有意な改善効果を示し、忍容性に問題がなかったことから、本剤 10mg 1 日 1 回投与を設定した。慢性便秘患者を対象に、本剤を初期投与量は 1 日 1 回 10mg とし 2 週目からは症状に応じて 5mg、10mg、15mg の間で適宜増減することを可とする 52 週間の長期投与試験の結果、投与期間第 1 週より自発排便回数及び完全自発排便回数の増加が認められ、自発排便回数及び完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は投与期間第 1 週から第 52 週までそれぞれ 3.12～4.55 回、2.11～2.54 回の範囲で推移した。また、自発排便回数及び完全自発排便回数のレスポンスの割合も投与期間第 1 週から第 52 週までそれぞれ 75.3～85.7% 及び 40.8～51.4% の範囲で推移した。Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度も投与期間第 1 週から改善し、1 週間当たりの中央値は投与期間第 1 週から第 52 週まで 3.60～3.98 と理想の便硬度とされる 4 近辺で推移した。2 週ごとに評価した排便に関する満足度は投与期間第 2 週から改善し、投与期間が長くなるのに伴い「満足」及び「やや満足」が増加し、「やや不満」及び「不満」が減少する傾向が認められた。投与期間第 4 週、第 12 週、第 24 週、第 36 週、第 52 週に評価した JPAC-QOL (the Japanese version of the PAC-QOL) の下位尺度 score (Physical discomfort score、Psychosocial discomfort score、Worries /concern score、Satisfaction score) 及び Total score は投与期間が長くなるのに伴い低くなる傾向を示した。本登録時からの変化量は、いずれの項目も投与中の全ての時点において有意な改善が認められた。

第 52 週までの投与量パターンの割合は、「10mg」が 18.8%、「5mg、10mg」が 35.0%、「10mg、15mg」が 38.5%、「5mg、10mg、15mg」が 7.6% であり、8 割以上の被験者が一度は増量あるいは減量を行っていた。52 週間投与における最終 4 週間の投与量パターンの割合は、「5mg」が 29.9%、「10mg」が 32.6%、「15mg」が 36.1%、「5mg、10mg」及び「10mg、15mg」が 0.7% であり、「5mg」、「10mg」、「15mg」の割合に大きな違いはなかった。

52 週間投与の最終 4 週間に 5mg を服用していた被験者における投与期間第 49 週～第 52 週の観察期間第 2 週からの自発排便回数の変化量は、2.92～3.28 回であり、1 日 1 回 5mg 投与においても良好な有効性が認められた。本剤の主な有害事象である腹痛、下痢による減量は腹痛で 48 件、下痢で 21 件に認められたが、減量することにより投与を継続することが可能であった。

一方、52 週間投与の最終 4 週間に 15mg を服用していた被験者においても、投与期間第 49 週～第 52 週の観察期間第 2 週からの自発排便回数の変化量は、3.00～3.52 回と良好な改善を示した。15mg を服用していた被験者の観察期第 2 週における自発排便回数は  $1.06 \pm 1.00$  回と、5mg の  $1.79 \pm 0.78$  回、10mg の  $1.58 \pm 0.88$  回に比べて低かったが、5mg、10mg の患者と同程度に自発排便回数の変化量が増加し、自発排便回数の非常に少ない重症の患者においても本剤 15mg 投与で良好な改善が認められることが確認された。本剤 10mg の投与で満足のいく効果の得られなかった被験者の多くは、15mg に増量することで投与を継続することが可能であり、52 週までに有効性の欠如を理由に投与中止となった患者は 340 例の投与例のうち 9 例 (2.6%) のみであった。

これらのことから、症状により適宜増減を設定した。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

国内で実施した慢性便秘患者を対象とした有効性及び安全性の根拠となる臨床試験及び外国で実施した薬物相互作用試験

表 V-1. 評価資料

| 試験区分                      | 対象              | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 試験デザイン                                            |
|---------------------------|-----------------|-----|-----|------|---------------------------------------------------|
| 第Ⅰ相試験 <sup>8)</sup>       | 日本人慢性便秘患者 119 例 | ○   | ◎   | ◎    | 二重盲検 2 期クロスオーバー (単回投与)、プラセボ対照無作為化二重盲検 (14 日間反復投与) |
| 第Ⅱ相試験 <sup>9, 10)</sup>   | 日本人慢性便秘患者 163 例 | ◎   | ◎   | —    | プラセボ対照無作為化二重盲検 (2 週投与)                            |
| 第Ⅲ相試験 <sup>11, 12)</sup>  | 日本人慢性便秘患者 132 例 | ◎   | ◎   | —    | プラセボ対照無作為化二重盲検 (2 週投与)                            |
| 長期投与試験 <sup>12, 13)</sup> | 日本人慢性便秘患者 340 例 | ◎   | ◎   | —    | 非盲検 (52 週投与)                                      |
| 外国薬物相互作用試験 <sup>14)</sup> | 外国人健康成人 25 例    | —   | ◎   | ◎    | 非盲検                                               |

◎: 検討、○: 探索的検討、— 非検討

### (2) 臨床薬理試験

#### 1) 第Ⅰ相試験: 単回投与試験・反復投与試験<sup>8)</sup>

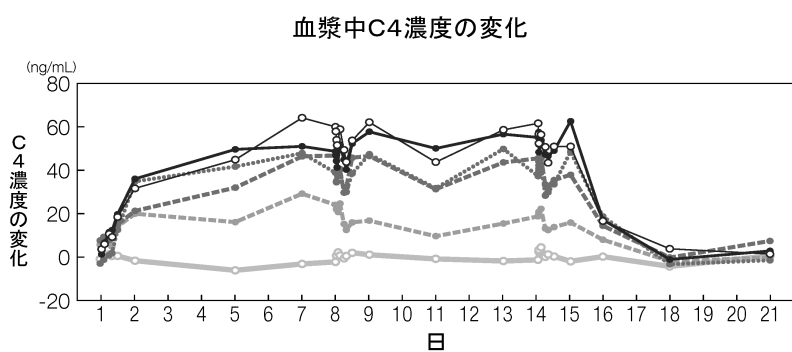
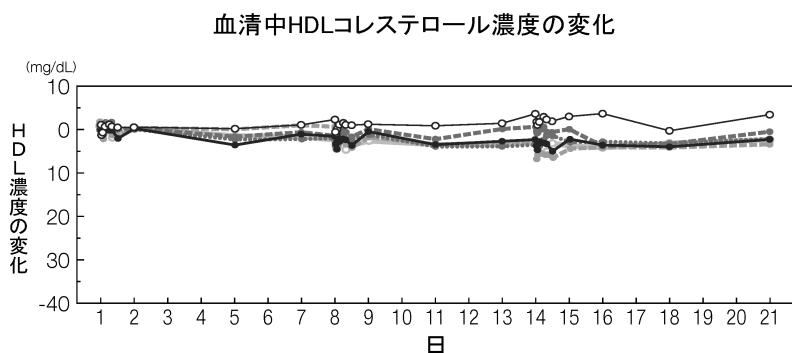
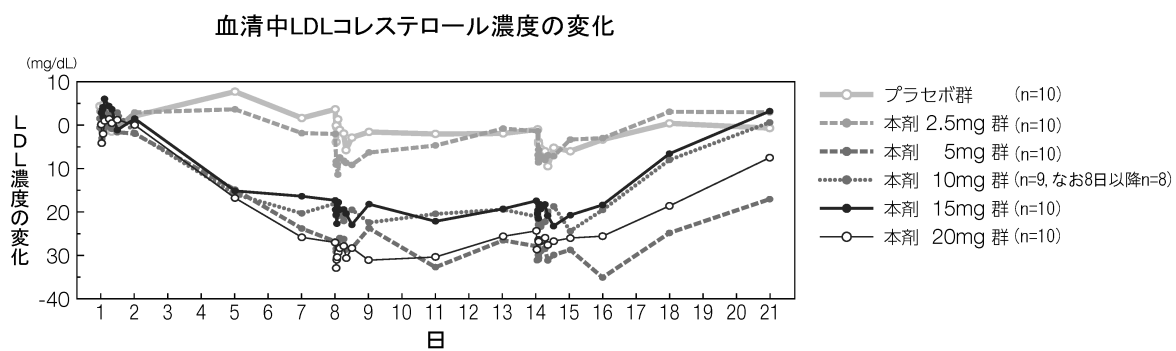
日本人慢性便秘患者を対象とし、本剤 2.5、5、10、15、20mg<sup>注)</sup>又はプラセボを単回経口投与し (各群 10 例)、安全性、薬物動態及び食事の影響をクロスオーバーにて検討した。各投与群において単回投与の安全性が確認された後、本剤 2.5、5、10、15、20mg又はプラセボを朝食前に 1 日 1 回 14 日間経口反復投与し (各群 10 例)、安全性及び薬力学的検討等を行った。なお、有効性に関する探索的検討も行った。

#### ①安全性

有害事象の発現頻度に用量に従った増加は見られず、20mg反復投与群において下痢の発現頻度が 80%と他の用量 (10~44%) に比べ高かったものの、いずれも軽度の事象であり、20mgまで忍容性が認められた。

#### ②薬力学的検討

本剤 5mg以上の反復投与群で血清中LDL-コレステロール濃度の低下が認められ、反復投与の間、その低下が継続した。一方、血清中HDL-コレステロール濃度の変化は認められなかった。また、すべての本剤反復投与群でコレステロールから胆汁酸が合成される際の間mediateであるC4の血漿中濃度の上昇が認められ、反復投与の間、その上昇が継続した (図 V-1)。



図V-1. 薬力学的パラメータの濃度推移

### ③有効性

反復投与における 1 週目及び 2 週目の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、本剤の用量増加に伴い、増加が認められた。いずれの投与群においても 1 週目と 2 週目の自発排便回数の変化量はほぼ同様であった。また、自発排便回数の変化量についてプラセボ反復群との群間差の平均値の両側 95%信頼区間を検討した結果、1 週目及び 2 週目において 2.5mg以上のすべての実薬群でプラセボ群に比し、有意な自発排便回数の増加が認められた(表 V-2)。

表 V-2. 自発排便回数の変化量のプラセボ群との比較(PPS)

|        |      | 被験者数 |       | 群間差<br>平均値±標準偏差(回/週)<br>[両側95%信頼区間] |
|--------|------|------|-------|-------------------------------------|
|        |      | 実薬群  | プラセボ群 |                                     |
| 2.5 mg | 1 週目 | 10   | 10    | 4.2±2.5 [ 1.8- 6.6]                 |
|        | 2 週目 | 10   | 10    | 3.5±2.4 [ 1.2- 5.8]                 |
| 5 mg   | 1 週目 | 10   | 10    | 6.9±2.3 [ 4.7- 9.1]                 |
|        | 2 週目 | 10   | 10    | 8.2±2.9 [ 5.5-10.9]                 |
| 10 mg  | 1 週目 | 8    | 10    | 7.7±3.4 [ 4.3-11.1]                 |
|        | 2 週目 | 8    | 10    | 7.3±3.3 [ 3.9-10.6]                 |
| 15 mg  | 1 週目 | 9    | 10    | 7.9±3.3 [ 4.8-11.1]                 |
|        | 2 週目 | 9    | 10    | 9.0±2.6 [ 6.5-11.4]                 |
| 20 mg  | 1 週目 | 10   | 10    | 13.2±3.0 [10.4-16.0]                |
|        | 2 週目 | 10   | 10    | 12.3±3.9 [ 8.7-15.9]                |

注) 本剤の承認された用法および用量

通常、成人にはエロビキシバットとして 10mgを 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、最高用量は 1 日 15 mg とする。

### (3) 用量反応探索試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

##### <第Ⅱ相試験<sup>9, 10)</sup>>

表Ⅴ－3. 第Ⅱ相試験の概要

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験の目的  | 慢性便秘患者を対象に、エロビキシバット 5、10、15 mg又はプラセボを、1日1回14日間経口投与し、投与期間第1週における自発排便回数の観察期間第2週からの変化量を有効性の主要評価項目としてエロビキシバットの有効性、安全性を二重盲検比較試験により検討する。さらに有効性及び安全性における用量反応性の推定を行い、推奨用量を決定する。                                                                                                                                                                                                                                           |
| 治験の種類  | プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得時の6ヵ月以上前から自発排便回数が平均3回/週未満である患者</li> <li>同意取得時の6ヵ月以上前から自発排便に関連した以下の症状を1つ以上有している患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>(ア) 排便の25%以上にいきみがある</li> <li>(イ) 排便の25%以上に兎糞状便又は硬便がある</li> <li>(ウ) 排便の25%以上に残便感がある</li> </ul> </li> <li>5年以内に実施された大腸内視鏡検査又は注腸X線造影検査にて、大腸内に器質的に問題となる病変のないことが確認された患者</li> <li>年齢が20歳以上75歳未満(同意取得時)</li> <li>2週間の観察期間の自発排便回数が6回未満の患者 等</li> </ul> |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>器質性便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>症候性便秘、薬剤性便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>結腸通過時間遅延型便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>便排泄障害型便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>消化管閉塞の患者又は既往歴のある患者</li> <li>単純な虫垂切除以外の開腹手術歴のある患者 等</li> </ul>                                                                                                                                                                                       |
| 試験方法   | エロビキシバット 5、10、15 mg又はプラセボを、1日1回、14日間、朝食30分前を目安に経口投与する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 主要評価項目 | 投与期間第1週における自発排便 <sup>※1</sup> 回数の観察期間第2週からの変化量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>投与期間第2週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量</li> <li>24時間、48時間以内の自発排便発現患者の割合</li> <li>初回自発排便発現までの時間</li> <li>各投与週における完全自発排便<sup>※2</sup>回数の観察期間第2週からの変化量</li> <li>各投与週における自発排便回数のレスポンド<sup>※3</sup>の割合</li> <li>Bristol便形状スケールに基づいた便硬度</li> <li>便秘の重症度評価 等</li> </ul>                                                                                                                     |
| 安全性    | 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 解析方法   | 主要評価項目の解析(主解析)は、FASを解析対象集団とし、投与期間第1週における自発排便回数の観察期間第2週からの変化量について、観察期間第2週の自発排便回数を共変量とした共分散分析(ANCOVA)を適用し、プラセボ群と各エロビキシバット投与群について高投与量群から順番に共分散分析を実施する閉手順により解析を行う。                                                                                                                                                                                                                                                    |

※1 自発排便: 下剤/浣腸又は摘便なしに発現する排便。本治験においては、救済薬使用後24時間以内の排便は自発排便としない。

※2 完全自発排便: 残便感の無い自発排便。

※3 レスポンド: 1週間当たりの自発排便回数又は完全自発排便回数が、観察期間第2週より1回以上改善し、かつ3回以上である被験者をそれぞれ自発排便回数におけるレスポンド若しくは完全自発排便回数におけるレスポンドと定義した。

## 【主要評価項目】

### ・投与期間第1週における自発排便回数の観察期間第2週からの変化量 (FAS)

主たる解析対象集団であるFASにおける、各投与群の投与期間第1週における自発排便回数の観察期間第2週からの変化量は、プラセボ群  $2.60 \pm 2.89$  回 (平均値  $\pm$  標準偏差)、本剤 5mg 群  $3.50 \pm 2.96$  回、10mg 群  $5.66 \pm 4.15$  回、15mg 群  $5.59 \pm 3.51$  回と、10mg 群までは用量に依存して増加し、10mg 群と15mg 群はほぼ同じ値を示した。変化量について、観察期間第2週の自発排便回数を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) を適用し、プラセボ群を対照に高投与量群から順番に共分散分析を実施する閉手順により解析を行った結果、本剤 10mg 群、15mg 群はプラセボ群に対して有意に増加していることが示された (表 V-4)。

また、対比係数として、直線性 (-3、-1、1、3)、10mg 群まで直線性 (-5、-1、3、3)、5mg から定常 (-3、1、1、1) の3つの用量反応パターンを仮定し用量反応性を検討した結果、いずれの対比係数においても有意な用量反応関係が認められ ( $P < 0.0001$ 、 $P < 0.0001$ 、 $P = 0.0001$ )、10mg 群まで直線性を仮定した対比 (-5、-1、3、3) が最も大きなF 値 ( $F = 23.56$ ) を示した。

表 V-4. 投与期間第1週における自発排便回数の観察期間第2週からの変化量 (FAS)

|                          | プラセボ群<br>n=40   | 本剤群             |                 |                 |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                          |                 | 5mg<br>n=43     | 10mg<br>n=39    | 15mg<br>n=41    |
| 観察期間第2週 (平均値 $\pm$ 標準偏差) | $1.80 \pm 1.07$ | $1.81 \pm 0.82$ | $1.62 \pm 0.96$ | $1.78 \pm 0.82$ |
| 投与期間第1週 (平均値 $\pm$ 標準偏差) | $4.40 \pm 2.94$ | $5.33 \pm 2.98$ | $7.24 \pm 4.26$ | $7.31 \pm 3.81$ |
| 変化量 (平均値 $\pm$ 標準偏差)     | $2.60 \pm 2.89$ | $3.50 \pm 2.96$ | $5.66 \pm 4.15$ | $5.59 \pm 3.51$ |
| プラセボ群との差*                | —               | 0.91            | 3.00            | 3.00            |
| プラセボ群との差の 95% 信頼区間*      | —               | -0.38 - 2.20    | 1.36 - 4.64     | 1.54 - 4.45     |
| p 値*                     | —               | $p = 0.1629$    | $p = 0.0005$    | $p = 0.0001$    |

\*: 観察期間第2週の自発排便回数を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) を適用し、プラセボ群を対照に高投与量群から順番に共分散分析を実施する閉検定手順により解析

## 【副次評価項目】

以下に示す副次評価項目においても本剤 10mg 及び 15mg 群はプラセボ群に対して有意差を持って効果を示し、慢性便秘患者に対する有効性が示された。一方、本剤 5mg 群では、プラセボ群に対する有意性は一律では無く、10 mg あるいは 15mg 投与に比べると効果は劣ることが示唆された。

- ・投与期間第2週における自発排便回数の観察期間第2週からの変化量 (表 V-5)
- ・24 時間、48 時間以内の自発排便発現患者の割合
- ・初回自発排便発現までの時間
- ・各投与週における完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量
- ・各投与週における自発排便回数のレスポンスの割合
- ・観察期間第2週および投与期間第1週、第2週における Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度 (図 V-2)
- ・投与期間第1週における便秘の重症度評価

①投与期間第2週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

投与期間第2週における自発排便回数の観察期間第2週からの変化量は、プラセボ群  $2.41 \pm 1.96$ 回 (平均値 $\pm$ 標準偏差)に対して本剤 5mg群  $3.46 \pm 2.29$ 回、10mg群  $5.16 \pm 3.43$ 回、15mg群  $5.04 \pm 3.20$ 回と全ての投与群で増加し、プラセボ群に対して有意な自発排便回数の増加が認められた(表V-5)。

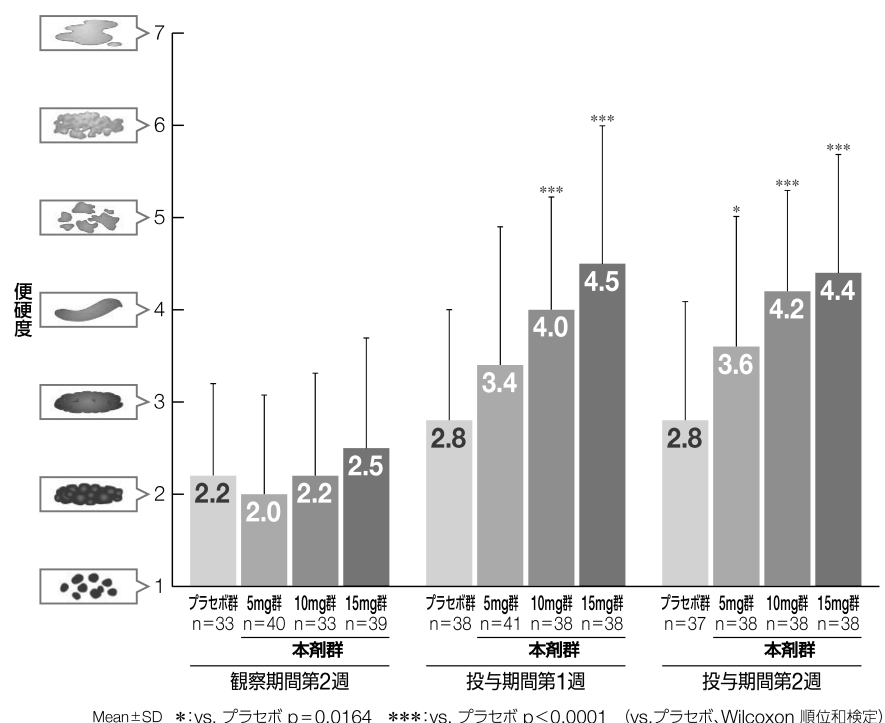
表V-5. 投与期間第2週における自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

|                         | プラセボ群<br>n=40   | 本剤群             |                 |                 |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                         |                 | 5mg<br>n=43     | 10mg<br>n=39    | 15mg<br>n=41    |
| 観察期間第2週(平均値 $\pm$ 標準偏差) | $1.80 \pm 1.07$ | $1.81 \pm 0.82$ | $1.62 \pm 0.96$ | $1.78 \pm 0.82$ |
| 投与期間第2週(平均値 $\pm$ 標準偏差) | $4.23 \pm 2.24$ | $5.28 \pm 2.20$ | $6.74 \pm 3.60$ | $6.76 \pm 3.43$ |
| 変化量(平均値 $\pm$ 標準偏差)     | $2.41 \pm 1.96$ | $3.46 \pm 2.29$ | $5.16 \pm 3.43$ | $5.04 \pm 3.20$ |
| プラセボ群との差*               | —               | 1.05            | 2.76            | 2.65            |
| プラセボ群との差の95%CI*         | —               | 0.09 - 2.01     | 1.47 - 4.05     | 1.44 - 3.85     |
| p値*                     | —               | $p=0.0322$      | $p<0.0001$      | $p<0.0001$      |

\*:観察期間第2週の自発排便回数を共変量とした共分散分析(ANCOVA)

## ②Bristol便形状スケールに基づいた便硬度 (FAS)

各投与群のBristol便形状スケールに基づいた便硬度の1週間毎の中央値は、投与期間第1週目、第2週目のいずれにおいても用量に依存して大きな値を示した。投与期間第1週目は本剤 10mg群、15mg群で、投与期間第2週目はすべての投与群でプラセボ群に対して有意差が認められた(図V-2)。



図V-2. Bristol便形状スケールに基づいた便硬度(中央値)(FAS)

<参考> :Bristol便形状スケール(Bristol Stool Form Scale)に基づいた便硬度<sup>15, 16)</sup>

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

## 【安全性】

プラセボ群、本剤 5mg群、10mg群、15mg群の有害事象の発現率は、それぞれ15.0% (6/40例)、41.9% (18/43例)、30.8% (12/39例)、19.5% (8/41例)であり、副作用発現率は、それぞれ5.0% (2/40例)、32.6%(14/43例)、28.2%(11/39例)、17.1%(7/41例)であった。本剤群においては、用量増加に伴う発現率の増加は認められなかった。

いずれかの群で5%以上発現した副作用は、胃腸障害の腹痛、下痢および腹部膨満で(表 V－6)、死亡例を含む重篤な副作用は、いずれの投与群においても認められなかった。投与中止に至った副作用は、本剤5mg群 4例11件(腹痛3件、下痢2件、浮動性めまい、あくび、意識消失、便意切迫、悪心、異常感各1件)、10mg群 1例4件(頭痛、下腹部痛、悪心、倦怠感)、15mg群 2例4件(腹痛2件、下痢2件)で認められ、プラセボ群では認められなかった。

表 V－6. いずれかの群で5%以上に発現した副作用

|      |      | プラセボ群<br>(n=40) | 本剤群            |                 |                 |
|------|------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
|      |      |                 | 5 mg<br>(n=43) | 10 mg<br>(n=39) | 15 mg<br>(n=41) |
| 胃腸障害 | 腹痛   | 0 (0.0)         | 10 (23.3)      | 10 (25.6)       | 5 (12.2)        |
|      | 下痢   | 0 (0.0)         | 4 (9.3)        | 2 (5.1)         | 3 (7.3)         |
|      | 腹部膨満 | 0 (0.0)         | 3 (7.0)        | 0 (0.0)         | 1 (2.4)         |

例(%)

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### <第Ⅲ相試験<sup>11, 12)</sup>>

表 V-7. 第Ⅲ相試験の概要

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験の目的  | 慢性便秘患者にエロビキシバット 10 mg 又はプラセボを、1 日 1 回 14 日間経口投与し、投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を主要評価項目とした二重盲検比較試験において、エロビキシバットのプラセボに対する優越性を検証するとともに、安全性を検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 治験の種類  | プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得時の 6 ヶ月以上前から自発排便回数が平均 3 回/週末未満である患者</li> <li>同意取得時の 6 ヶ月以上前から自発排便に関連した以下の症状を 1 つ以上有している患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>(ア) 排便の 25% 以上にいきみがある。</li> <li>(イ) 排便の 25% 以上に兎糞状便又は硬便がある。</li> <li>(ウ) 排便の 25% 以上に残便感がある。</li> </ul> </li> <li>5 年以内に実施された大腸内視鏡検査又は注腸 X 線造影検査にて、大腸内に器質的に問題となる病変のないことが確認された患者</li> <li>年齢が 20 歳以上 (同意取得時)</li> <li>2 週間の観察期間の自発排便回数が 6 回未満の患者 等</li> </ul> |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>器質性便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>症候性便秘、薬剤性便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>結腸通過時間遅延型便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>便排泄障害型便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>消化管閉塞の患者又は既往歴のある患者</li> <li>単純な虫垂切除以外の開腹手術歴のある患者 等</li> </ul>                                                                                                                                                                                                             |
| 試験方法   | エロビキシバット 10 mg 又はプラセボを、1 日 1 回、14 日間、朝食 30 分前を目安に経口投与する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 主要評価項目 | 投与期間第 1 週における自発排便 <sup>※1</sup> 回数の観察期間第 2 週からの変化量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>投与期間第 2 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量</li> <li>投与期間第 1 週及び第 2 週の完全自発排便<sup>※2</sup> 回数の観察期間第 2 週からの変化量</li> <li>治験薬投与開始から 24 時間及び 48 時間以内の自発排便発現患者の割合</li> <li>投与期間第 1 週及び第 2 週の自発排便回数及び完全自発排便回数におけるレスポonder<sup>※3</sup> の割合</li> <li>初回自発排便発現までの時間</li> <li>救済薬の使用状況</li> <li>Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度</li> <li>投与期間第 1 週及び第 2 週の週ごとの便秘の重症度評価 等</li> </ul>                                           |
| 安全性    | 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 解析方法   | 主要評価項目の主解析は FAS を解析対象集団とし、投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量について、観察期間第 2 週の自発排便回数を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) を適用する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

※1 自発排便: 下剤/浣腸又は摘便なしに発現する排便。本治験においては、救済薬使用後 24 時間以内の排便は自発排便としない。

※2 完全自発排便: 残便感の無い自発排便。

※3 レスポonder: 1 週間当たりの自発排便回数又は完全自発排便回数が、観察期間第 2 週より 1 回以上改善し、かつ 3 回以上である被験者をそれぞれ自発排便回数におけるレスポonder若しくは完全自発排便回数におけるレスポonderと定義した。

## 【主要評価項目】

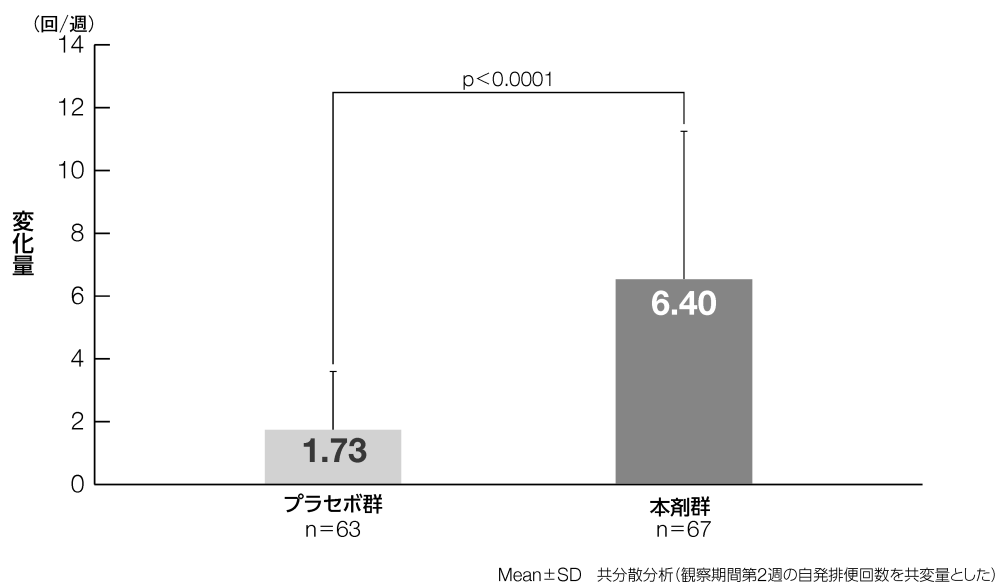
### ・投与期間第1週における自発排便回数の観察期間第2週からの変化量 (FAS)

主たる解析対象集団であるFASにおける、投与期間第1週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量はプラセボ群 1.73±1.88回 (平均値±標準偏差)、本剤群 6.40±4.73回であり、観察期間第2週の自発排便回数を共変量とした共分散分析を行った結果、プラセボ群に対して有意に大きかった (表V-8、図V-3)。

表V-8. 自発排便回数とその変化量 (FAS)

| 投与群   | 観察期                 | 第1週                 | 変化量                 | 変化量の群間差             | p 値        |
|-------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------|
| プラセボ群 | 1.70±0.96<br>(63 例) | 3.43±2.00<br>(63 例) | 1.73±1.88<br>(63 例) | 4.69<br>[3.45,5.93] | $p<0.0001$ |
| 本剤群   | 1.77±0.93<br>(69 例) | 8.19±4.82<br>(67 例) | 6.40±4.73<br>(67 例) |                     |            |

平均値±標準偏差、観察期間の自発排便回数を共変量とした共分散分析



図V-3. 自発排便回数の変化量 (FAS)

## 【副次評価項目】

### ①投与期間第2週における自発排便回数の観察期間第2週からの変化量 (FAS)

投与期間第2週における自発排便回数の観察期間第2週からの変化量は、プラセボ群 1.79±1.78回 (平均値±標準偏差)、本剤群 5.00±3.20回であり、観察期間第2週の自発排便回数を共変量とした共分散分析を行った結果、プラセボ群に対して有意に大きかった ( $p<0.0001$ )。

## ②24時間及び48時間以内の自発排便発現患者の割合 (FAS)

投与開始から24時間以内に自発排便が発現した患者の割合は、プラセボ群 41.3% (26/63例)、本剤群 85.5% (59/69例)、48時間以内は、プラセボ群 69.8% (44/63例)、本剤群 92.8% (64/69例)であった。Fisherの正確検定の結果、自発排便の割合はプラセボ群に対して、本剤群は24時間以内では $p<0.0001$ で、48時間以内では $p=0.0012$ でそれぞれ有意に高かった(表V-9)。

表 V-9. 24時間及び48時間以内の自発排便発現患者の割合 (FAS)

|              | プラセボ<br>n=63 | 本剤<br>n=69 |
|--------------|--------------|------------|
| 24時間以内の自発排便  |              |            |
| 自発排便あり       | 26 (41.3)    | 59 (85.5)  |
| Fisher の正確検定 | -            | $p<0.0001$ |
| 48時間以内の自発排便  |              |            |
| 自発排便あり       | 44 (69.8)    | 64 (92.8)  |
| Fisher の正確検定 | -            | $p=0.0012$ |

## ③初回自発排便までの時間 (FAS)

初回自発排便をイベントとしたKaplan-Meier 法による推定を行った(図V-4)。初回自発排便発現までの時間の中央値は、プラセボ群 25.5時間、本剤群 5.2時間であり、Log-rank 検定の結果、本剤群の自発排便発現までの時間はプラセボ群に対して有意に短かった( $p = 0.0001$ )。

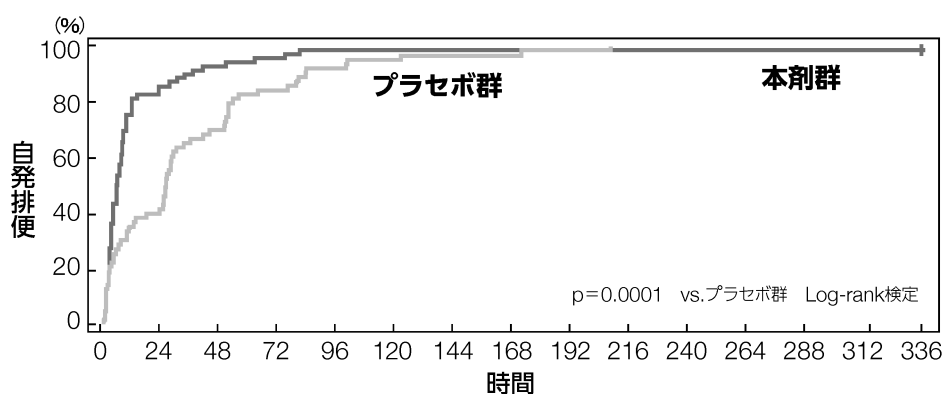
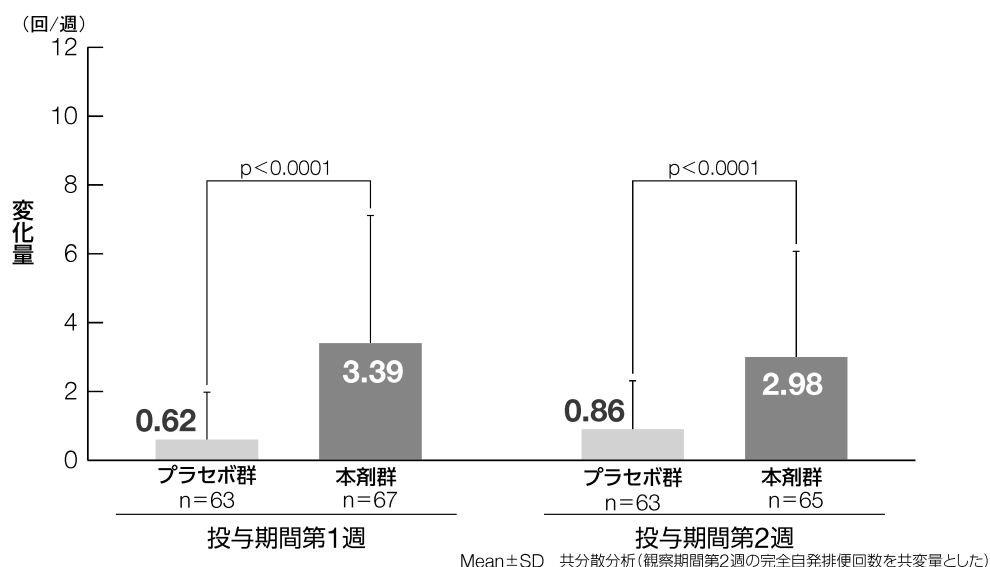


図 V-4. 初回自発排便発現までの時間 (FAS)

#### ④完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

投与期間第1週の完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量は、プラセボ群  $0.62 \pm 1.44$ 回 (平均値 $\pm$ 標準偏差)、本剤群  $3.39 \pm 3.86$ 回、投与期間第2週の完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量は、プラセボ群  $0.86 \pm 1.45$ 回、本剤群  $2.98 \pm 3.10$ 回であった。

変化量について、プラセボ群を対照に観察期間第2週の自発排便回数を共変量とした共分散分析を適用した結果、本剤群の完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量は、投与期間第1週及び第2週いずれにおいても、プラセボ群に対して有意に大きかった(共分散分析、いずれも  $p < 0.0001$ ) (図V-5)。



図V-5. 完全自発排便回数の変化量(FAS)

## ⑤自発排便回数及び完全自発排便回数におけるレスポnderの割合 (FAS)

### i) 自発排便回数

投与期間第1週の自発排便回数におけるレスポnderの割合は、プラセボ群 60.3% (38/63例)、本剤群94.0% (63/67例)、投与期間第2週は、プラセボ群 63.5% (40/63例)、本剤群 92.3% (60/65例)であり、投与期間第1週、第2週とも、本剤群の自発排便回数におけるレスポnderの割合はプラセボ群に対して有意に高かった (Fisherの正確検定、いずれも  $p < 0.0001$ ) (図 V-6-1)。

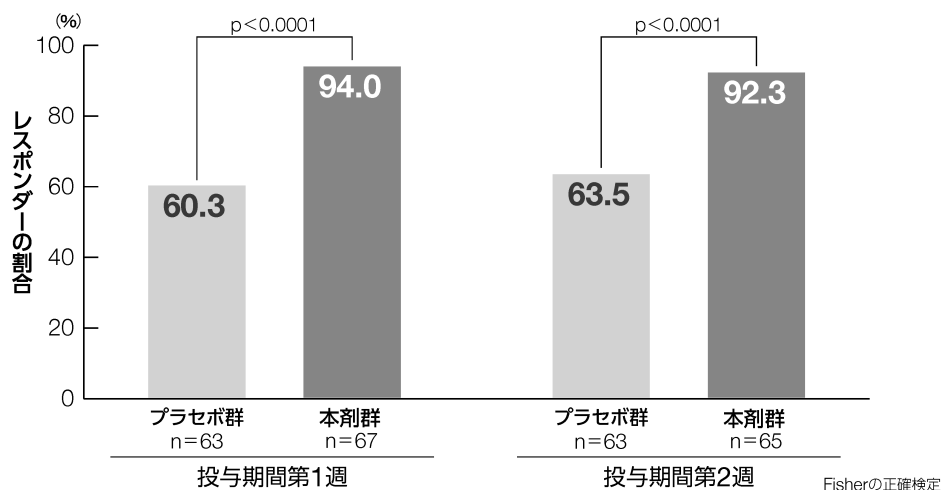


図 V-6-1. 自発排便回数におけるレスポnderの割合 (FAS)

### ii) 完全自発排便回数

投与期間第1週の完全自発排便回数におけるレスポnderの割合は、プラセボ群 17.5% (11/63例)、本剤群 52.2% (35/67例)、投与期間第2週は、プラセボ群 22.2% (14/63例)、本剤群 53.8% (35/65例)であり、投与期間第1週および第2週とも、本剤群の完全自発排便回数におけるレスポnderの割合はプラセボ群に対して有意に高かった (Fisherの正確検定、[投与期間第1週]  $p < 0.0001$ 、[投与期間第2週]  $p = 0.0003$ ) (図 V-6-2)。

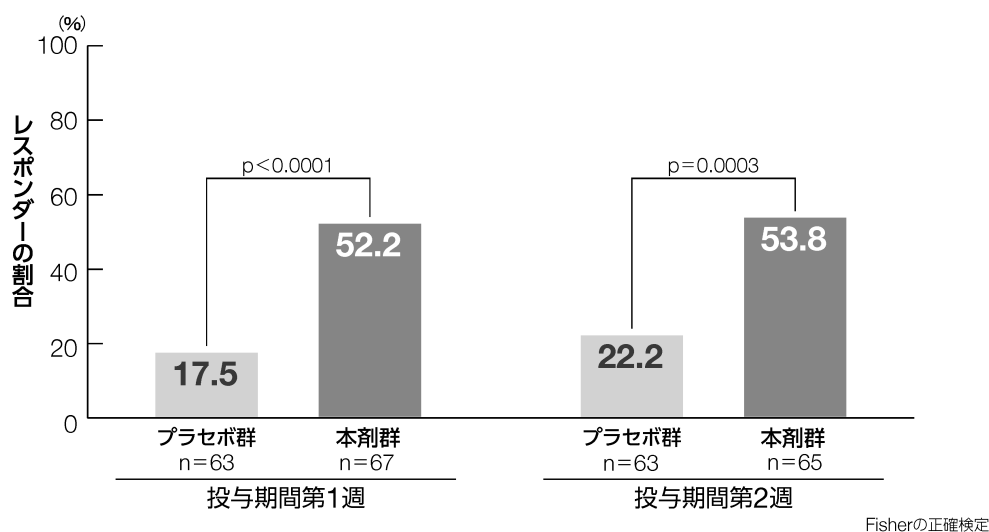


図 V-6-2. 完全自発排便回数におけるレスポnderの割合 (FAS)

## ⑥救済薬の使用状況 (FAS)

観察期間第2週に救済薬(ビサコジル坐剤10mg)を使用した被験者の割合は、プラセボ群 19.0% (12/63例)、本剤群 14.5% (10/69例)であり、投与期間第1週では、プラセボ群 6.3% (4/63例)、本剤群 1.4% (1/69例)、投与期間第2週では、プラセボ群 11.1% (7/63例)、本剤群 3.1% (2/65例)と、プラセボ群、本剤群ともに観察期間に比べ投与期間で減少したが、本剤群の救済薬を使用した患者の割合は、投与期間を通じてプラセボ群よりも低かった。なお、救済薬は連続して72時間以上排便が認められない場合に使用を可とした。

## ⑦Bristol便形状スケールに基づいた便硬度 (FAS)

Bristol便形状スケールに基づいた便硬度の1週間当たりの中央値は、観察期間第2週においてプラセボ群  $2.1 \pm 1.2$  (平均値 $\pm$ 標準偏差)、本剤群  $2.4 \pm 1.1$ 、投与期間第1週においてプラセボ群  $2.5 \pm 1.2$ 、本剤群  $4.4 \pm 1.3$ 、投与期間第2週においてプラセボ群  $2.7 \pm 1.4$ 、本剤群  $4.2 \pm 1.2$ であり、Wilcoxon順位和検定の結果、投与期間第1週、第2週とも本剤群のBristol便形状スケールに基づいた便硬度の中央値はプラセボ群に対して有意に大きかった(いずれも  $p < 0.0001$ ) (図 V-7)。

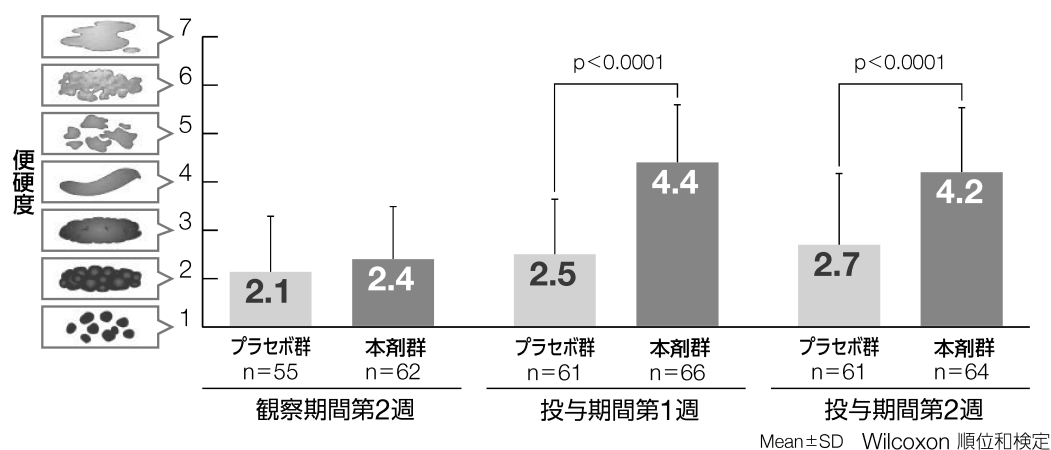


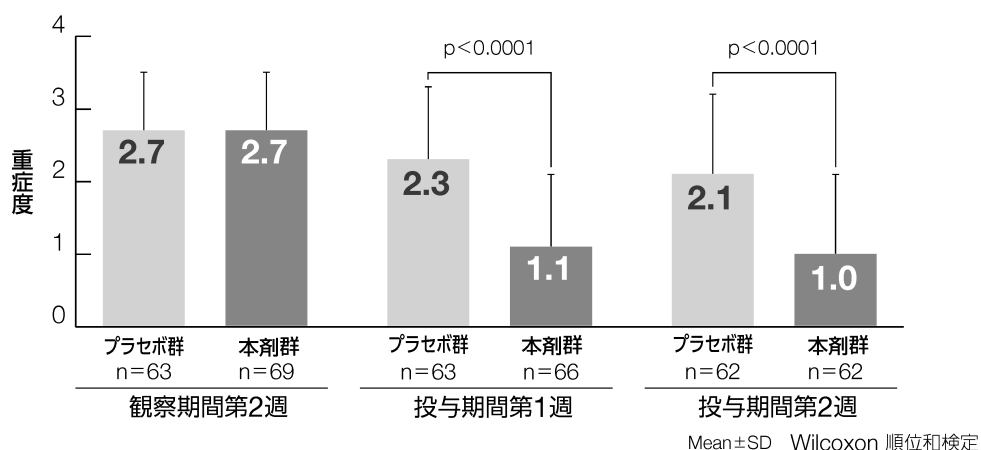
図 V-7. Bristol便形状スケールに基づいた便硬度 (中央値) (FAS)

<参考> : Bristol便形状スケール (Bristol Stool Form Scale) に基づいた便硬度<sup>15, 16)</sup>

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

# ⑧投与期間第1週及び第2週の週ごとの便秘の重症度評価(FAS)

便秘の重症度は、観察期間第2週においてプラセボ群 2.7±0.8(平均値±標準偏差)、本剤群 2.7±0.8、投与期間第1週においてプラセボ群 2.3±1.0、本剤群 1.1±1.1、投与期間第2週においてプラセボ群 2.1±1.1、本剤群 1.0±1.0であった。Wilcoxon順位和検定の結果、投与期間第1週、第2週ともに本剤群の便秘の重症度評価はプラセボ群に対して有意に低かった(いずれも  $p<0.0001$ ) (図V-8)。



図V-8. 便秘の重症度評価(FAS)

## <参考> :便秘の重症度

|   |                                               |
|---|-----------------------------------------------|
| 0 | なし (便秘の症状が全くない)                               |
| 1 | 軽度 (便秘の症状がほんの僅かある)                            |
| 2 | 中程度 (便秘ではあるが、便秘の症状は強くない)                      |
| 3 | 重度 (便秘が強く排便が困難である、又はトイレに行っても僅かな排便感しかない)       |
| 4 | きわめて重度 (頑固な便秘、排便がほとんど無い、又はトイレに行ってもほとんど排便感が無い) |

## 【安全性】

### ①副作用

プラセボ群、本剤群の有害事象の発現率は、それぞれ17.5% (11/63例)、39.1% (27/69例)であり、副作用の発現率は、7.9% (5/63例)、30.4% (21/69例)であった。いずれかの群で 5%以上発現した副作用は、腹痛(プラセボ群 1.6% (1/63例)、本剤群 18.8% (13/69例))、下痢(プラセボ群 0.0% (0/63例)、本剤群 13.0% (9/69例))の2事象であった(表V-10)。

死亡例を含む重篤な副作用は、いずれの投与群においても認められなかった。投与中止に至った副作用は、本剤群 4例9件(腹痛、下痢各4件、悪心1件)であったが、いずれの副作用も発現後 7日以内に回復した。なお、プラセボ群では投与中止に至った副作用は認められなかった。

表 V-10. いずれかの群で5%以上に発現した副作用

|      |    | 例(%)            |               |
|------|----|-----------------|---------------|
|      |    | プラセボ群<br>(n=63) | 本剤群<br>(n=69) |
| 胃腸障害 | 腹痛 | 1 (1.6)         | 13 (18.8)     |
|      | 下痢 | 0 (0.0)         | 9 (13.0)      |

### ②臨床検査・バイタルサイン

臨床検査においては、LDL-コレステロール濃度は、本登録日、2週来院日(中止日)の順に、プラセボ群において 113.4±31.5mg/dL(平均値±標準偏差)、114.9±31.4mg/dL、本剤群において 117.9±29.9mg/dL、104.5±25.9mg/dLであり、本剤群で本登録日に比べ投与後は低い値を示した。その他の検査項目、バイタルサインにおいては、いずれの投与群においても明らかな変動は認められなかった。

## 2) 安全性試験

### <長期投与試験<sup>12、13)</sup>>

表 V-11. 長期投与試験の概要

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験の目的  | 慢性便秘患者を対象として、エロビキシバットを長期(52 週間)投与した際の安全性、有効性を検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 治験の種類  | 非盲検多施設共同試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得時の 6 ヶ月以上前から自発排便回数が平均 3 回/週末満の患者</li> <li>同意取得時の 6 ヶ月以上前から自発排便に関連した以下の症状を 1 つ以上有している患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>(ア) 排便の 25%以上にいきみがある。</li> <li>(イ) 排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便がある。</li> <li>(ウ) 排便の 25%以上に残便感がある。</li> </ul> </li> <li>5 年以内に実施された大腸内視鏡検査又は注腸 X 線造影検査にて、大腸内に器質的に問題となる病変のないことが確認された患者</li> <li>年齢が 20 歳以上(同意取得時)</li> <li>2 週間の観察期間の自発排便回数が 6 回未満の患者 等</li> </ul>          |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>器質性便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>症候性便秘、薬剤性便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>結腸通過時間遅延型便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>便排泄障害型便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>消化管閉塞の患者又は既往歴のある患者</li> <li>単純な虫垂切除以外の開腹手術歴のある患者 等</li> </ul>                                                                                                                                                                                                               |
| 試験方法   | 2 週間の観察期間終了後、本登録日の翌日から治験薬の投与を開始する。エロビキシバットを 1 日 1 回、52 週間、朝食 30 分前を目安に経口投与する。初期投与量は 10mg とし、投与開始から 7 日経過した後は、医師の指示又は被験者の判断で、症状に応じて 1 日投与量を 5 mg、10 mg、15 mg の間で適宜増減することを可とする。                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 評価項目   | <p>安全性に関する評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象、臨床検査値、バイタルサイン</li> </ul> <p>有効性に関する評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与期間各週の自発排便<sup>※1</sup>回数の観察期間第 2 週からの変化量</li> <li>投与期間各週における自発排便回数のレスポnder<sup>※2</sup>の割合</li> <li>投与期間各週の完全自発排便<sup>※3</sup>回数の観察期間第 2 週からの変化量</li> <li>投与期間各週における完全自発排便回数のレスポnderの割合</li> <li>Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度</li> <li>排便に関する満足度</li> <li>JPAC-QOL による QOL 評価 等</li> </ul> |

※1 自発排便: 下剤/浣腸又は摘便なしに発現する排便。本治験においては、救済薬使用後 24 時間以内の排便は自発排便としない。

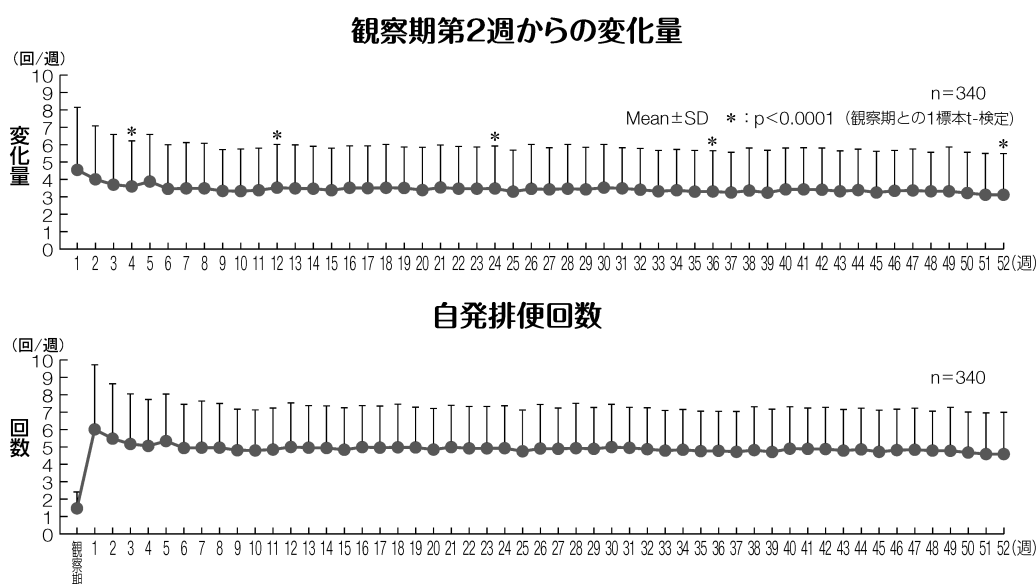
※2 レスポnder: 1 週間当たりの自発排便回数又は完全自発排便回数が、観察期間第 2 週より 1 回以上改善し、かつ 3 回以上である被験者をそれぞれ自発排便回数におけるレスポnder若しくは完全自発排便回数におけるレスポnderと定義した。

※3 完全自発排便: 残便感の無い自発排便。

## 【有効性】

### ①自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

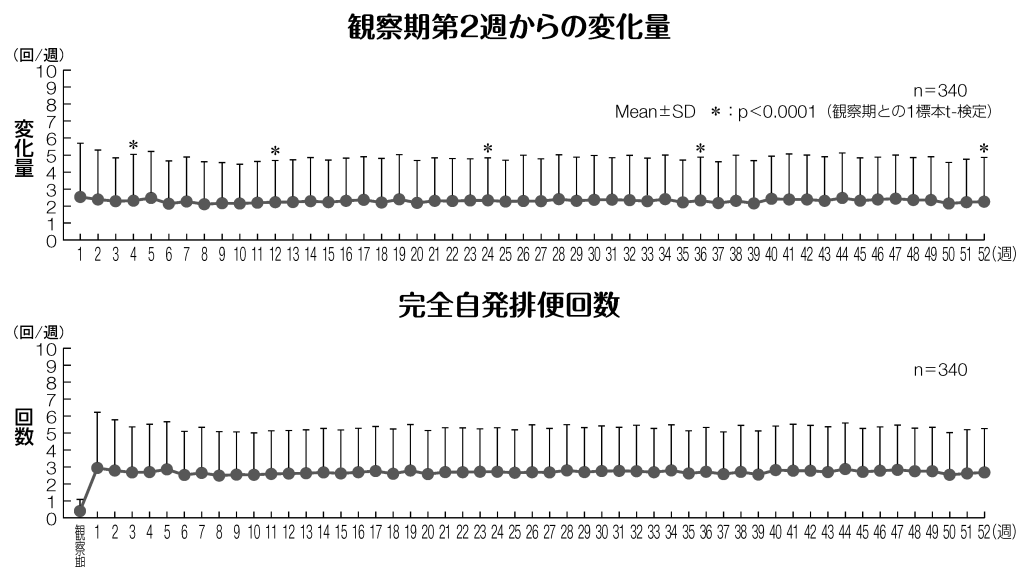
投与期間各週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量は、投与期間第1週 4.55±3.63回、第2週 4.01±3.10回、第3週 3.70±2.92回で第3週まで低下傾向を示し、投与期間第3週以降は3.12～3.88回で第52週まで下記の通り推移した。投与期間第4週、第12週、第24週、第36週及び第52週のいずれの時点においても観察期間第2週と比較して有意な増加が認められた(1標本t-検定: いずれも $p<0.0001$ ) (図V-9)。



図V-9. 自発排便回数と変化量の推移(FAS)

### ②完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

投与期間各週の完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量は、投与期間第1週 2.54±3.18回、第2週 2.39±2.93回であり、投与期間第2週以降は2.11～2.48回で第52週まで下記の通り推移した。投与期間第4週、第12週、第24週、第36週及び第52週のいずれの時点においても観察期間第2週と比較して有意な増加が認められた(1標本t-検定: いずれも $p<0.0001$ ) (図V-10)。



図V-10. 完全自発排便回数と変化量の推移(FAS)

### ③自発排便回数及び完全自発排便回数のレスポンスの割合 (FAS)

自発排便回数のレスポンスの割合は、投与期間第1週 83.5% (95%信頼区間: 79.16~87.05%) であり、75.3~85.7%で第52週まで下記の通り推移した。完全自発排便回数のレスポンスの割合は、投与期間第1週 45.7% (95%信頼区間: 40.50~51.04%) であり、40.8~51.4%で第52週まで下記の通り推移した。(図 V-11)

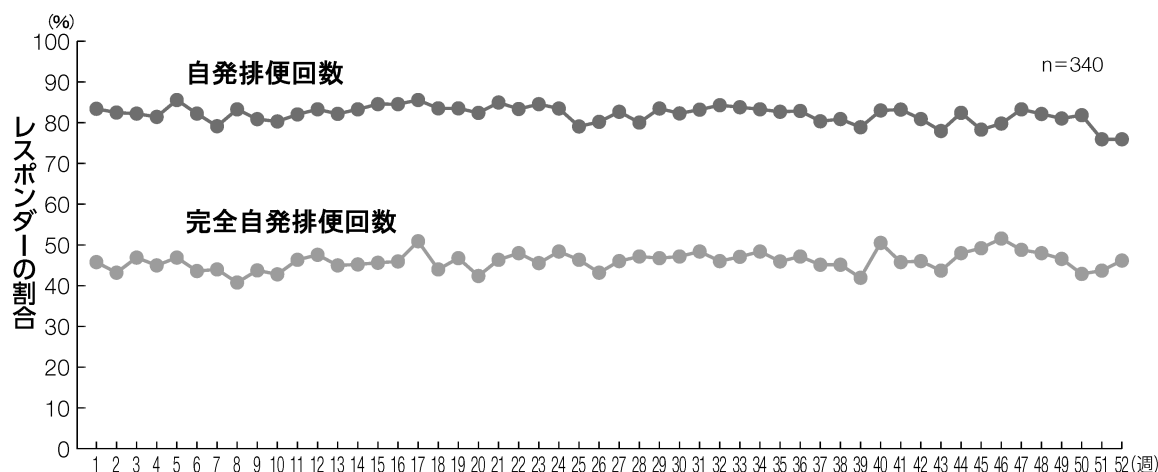


図 V-11. 自発排便回数、完全自発排便回数の週ごとのレスポンスの割合 (FAS)

### ④Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度 (FAS)

Bristol 便形状スケールの1週間当たりの中央値は、観察期間第2週  $2.05 \pm 1.02$  (平均値  $\pm$  標準偏差)、投与期間第1週  $3.88 \pm 1.50$ 、第2週  $3.80 \pm 1.44$  であり、第1週以降は  $3.60 \sim 3.98$  で第52週まで理想的な便形状とされるBristol 便形状スケール4近辺で推移した(図 V-12)。

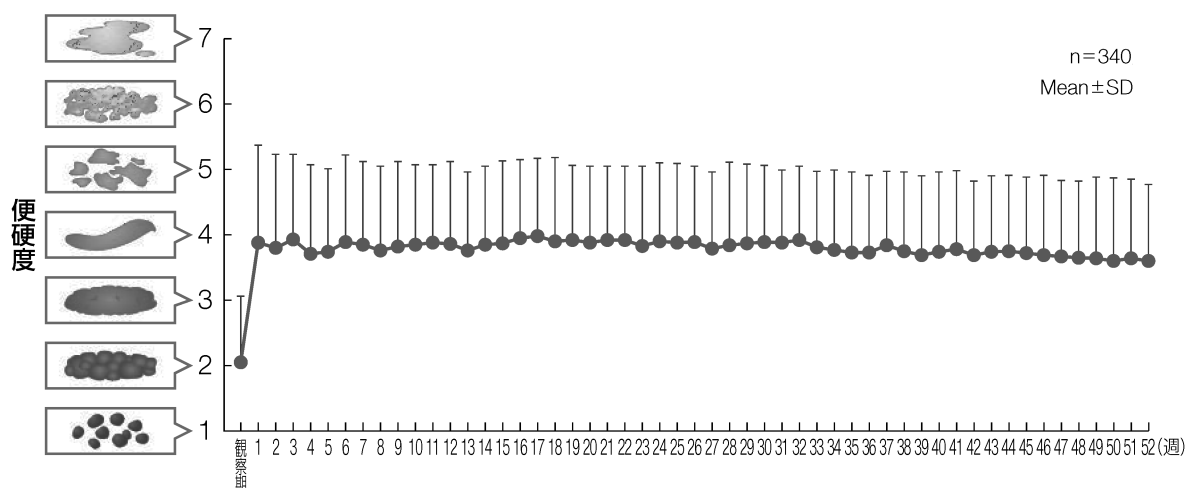


図 V-12. Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の推移 (FAS)

また、Bristol 便形状スケールの中央値を[1,2]、[3,4,5]、[6,7]に分類した場合の推移は、投与期間第1週より[1,2]の分類が減少するとともに、[3,4,5]及び[6,7]の分類の増加が認められた。[6,7]の分類は投与期間第2週以降より第4週にかけて減少傾向を示し、第5週以降も下記の推移を示した(図V-13)。

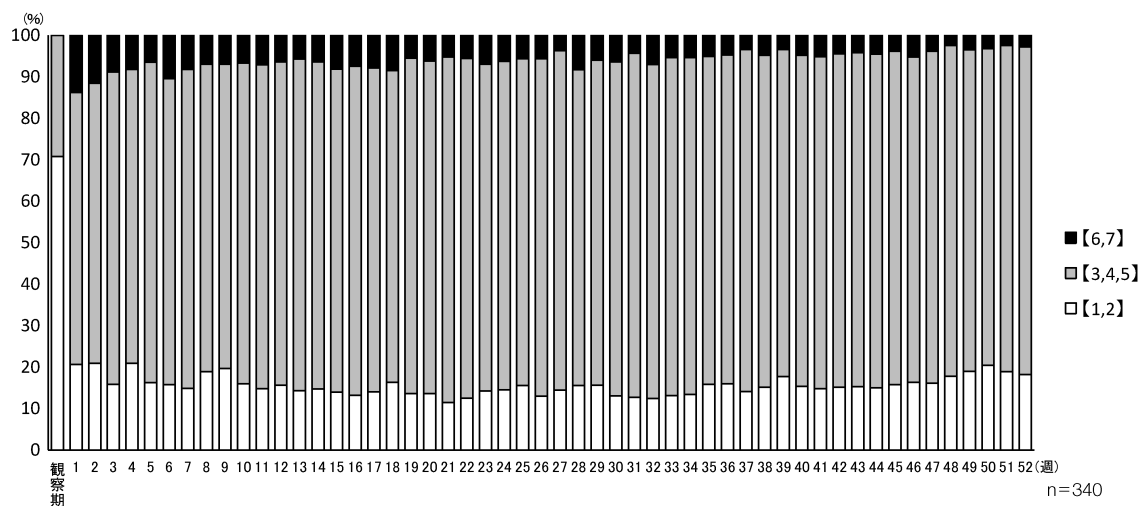


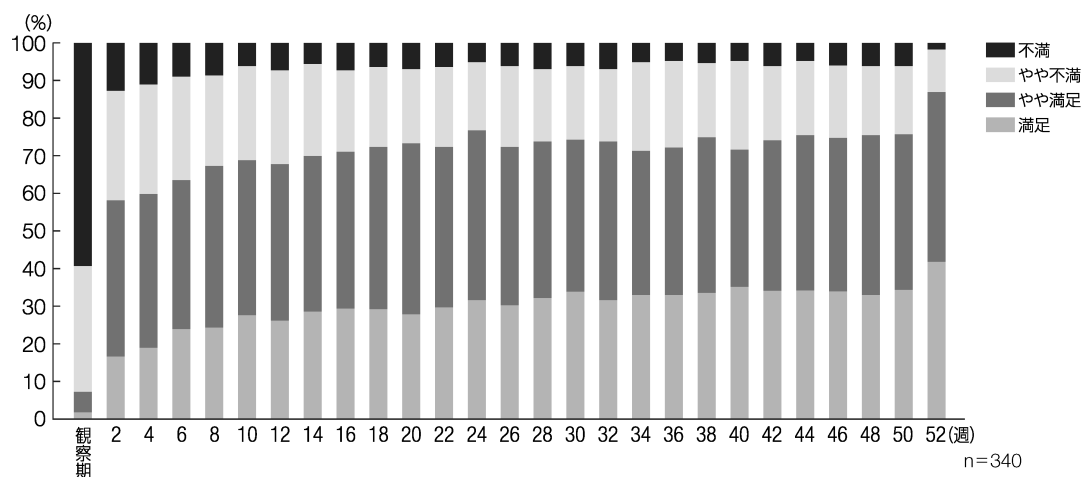
図 V - 13. Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度スコアを3分類した場合の割合 (FAS)

<参考> :Bristol 便形状スケール(Bristol Stool Form Scale)に基づいた便硬度<sup>15, 16)</sup>

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

### ⑤排便に関する満足度(FAS)

排便に関する満足度の割合は、1:満足、2:やや満足、3:やや不満、4:不満の順で、観察期間第2週 1.8%、5.6%、33.3%、59.3%、投与期間第2週 16.5%、41.7%、29.3%、12.5%、第4週 19.1%、40.8%、29.2%、11.0%、第12週 26.3%、41.7%、25.0%、7.1%、第24週 31.8%、45.2%、18.1%、5.0%、第36週33.2%、39.0%、23.3%、4.5%、第52週 41.9%、45.3%、11.6%、1.2%であり、投与期間第2週より満足度は改善し、投与期間が長くなるのに伴い、「満足」及び「やや満足」が増加し、「やや不満」及び「不満」が減少する傾向が認められた(図V-14)。



図V-14. 排便に関する満足度のスコアごとの割合(FAS)

## ⑥JPAC-QOL によるQOL 評価(FAS)

便秘特異的なQOL評価尺度であるPAC-QOL(The Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire)の日本語版であるJPAC-QOL<sup>17)</sup>を用いて、本登録時、投与期間第4週、第12週、第24週、第36週、第52週にQOL評価を行った。JPAC-QOLの下位尺度である4つの項目(Physical discomfort score、Psychosocial discomfort score、Worries/concern score、Satisfaction score)及びTotal scoreの全てにおいて、全ての時点で本登録時に対して有意に低下した(1標本t-検定:いずれも $p<0.0001$ )。また、各項目のスコアは、観察したいずれの時期においても有意な改善を示した。(図V-15)。

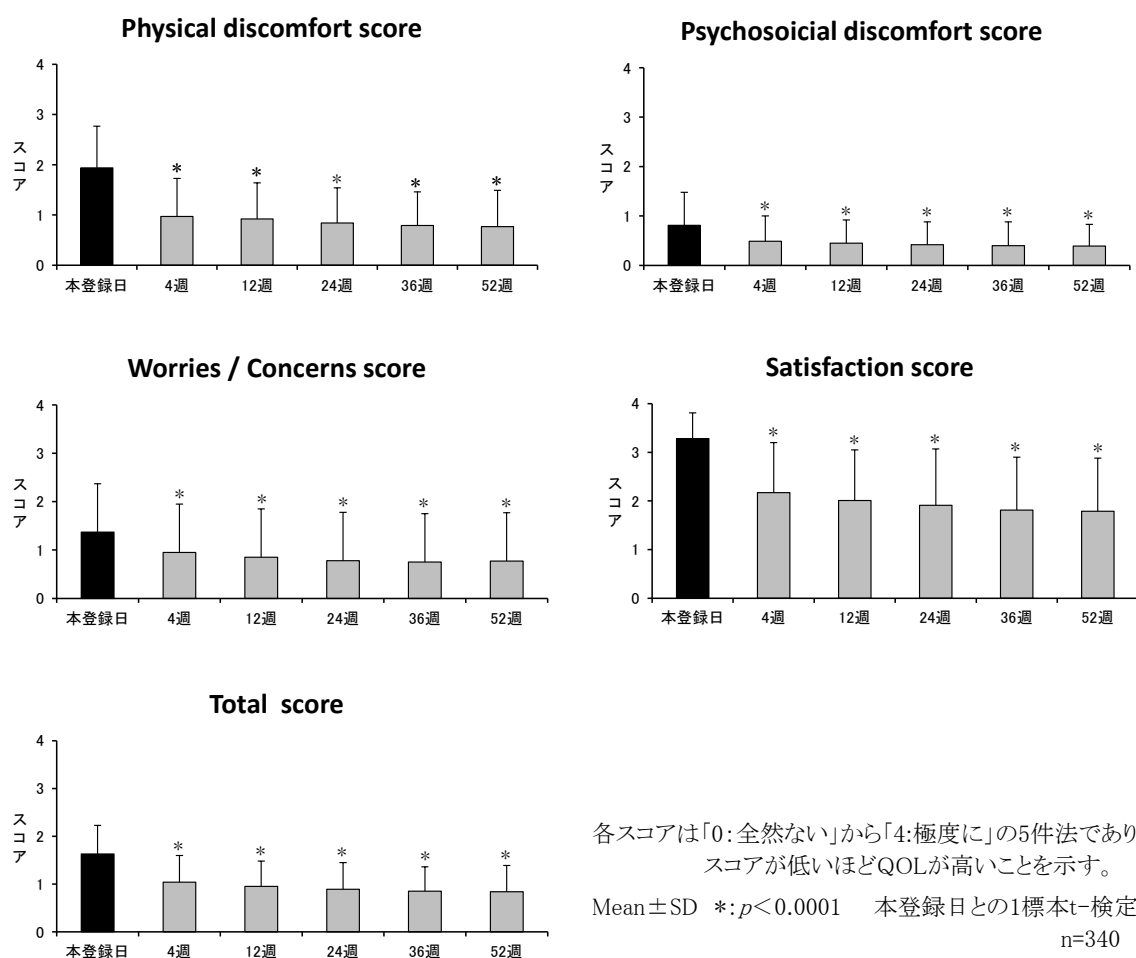


図 V - 15. JPAC-QOL によるQOLの評価(FAS)

# <参考>

## JPAC-QOLについて<sup>17)</sup>

JPAC-QOLは、PAC-QOL (The Patient Assessment of Constipation Quality of Life) の日本語版 (Japanese version of PAC-QOL:JPAC-QOL) である。PAC-QOLは慢性便秘の疾患特異的QOL評価尺度として、様々な言語に翻訳され広く使用されている。便秘に関連した4つのドメイン (Physical discomfort score、Psychosocial discomfort score、Worries/concern score、Satisfaction score) とその下位尺度の全28項目からなる質問票で、過去2週間の症状を「0:全然ない」～「4:極度に」の5件法にて評価するものである。スコアが低い方がQOLが高いことを示す(項目18、25～28については、スコアが低いとQOLも低くなるため、解析では逆転させて集計している。なお、サブスケール、総スコアとも平均値で表す。)

| Physical discomfort score                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Worries/concern score                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 腹部がはちきれそうなくらい張っていると感じましたか？<br>2. 便秘のせいで体が重くなったように感じましたか？<br>3. 体に不快を感じましたか？<br>4. 排便しなければと思ったのに、出ないことがありましたか？                                                                                                                                                                                                        | 13. 便秘のせいでイライラすることがありましたか？<br>14. 便秘のせいで気持ちの動揺がありましたか？<br>15. 便秘のことで頭がいっぱいになることがありましたか？<br>16. 便秘によるストレスを感じることはありましたか？<br>17. 便秘のせいで自分に自信を持てなくなることがありましたか？                                               |
| Psychosocial discomfort score                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                          |
| 5. 他の人といっしょにいて、恥ずかしいと感じることがありましたか？<br>6. 排便できないために食べる量が徐々に減ってくることはありましたか？<br>7. 食べるものに気を付ける必要がありましたか？<br>8. 食欲が落ちましたか？<br>9. (例えば友人宅などで) 自分が食べる物を選ぶことができないと心配に感じたことはありましたか？<br>10. 外出中に、トイレに長時間入っていることで恥ずかしい思いをしたことはありますか？<br>11. 外出中に、トイレに何度も行くことで恥ずかしい思いをしたことはありますか？<br>12. 旅行中や外出中に、生活のリズムが変わってしまうことで心配になることがありましたか？ | 18. 自分がおかれている状況をコントロールできていると感じましたか？<br>19. いつ便意を催すかわからないので、心配でしたか？<br>20. 排便する必要があるときにできないかもしれないと心配でしたか？<br>21. 排便できないことでますます心配になることがありましたか？<br>22. 症状が悪化するのではないかと不安になりましたか？<br>23. 体が正常に機能していないと感じましたか？ |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Satisfaction score                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 24. 自分が期待したより排便の回数が少ないと感じましたか？<br>25. 排便の回数について満足していますか？<br>26. 自分の排便の周期に満足していますか？<br>27. 腸の働きに満足していますか？<br>28. 受けた治療に満足していますか？                                                                          |

## 【安全性】

### ①副作用

有害事象の発現率は 77.6% (264/340例)であり、また、副作用の発現率は 47.9% (163/340例)であった。2%以上発現した副作用は、腹痛 24.1% (82/340例)、下痢 14.7% (50/340例)、下腹部痛 5.0% (17/340例)、腹部膨満 3.2% (11/340例)、悪心及び肝機能検査異常各 2.9% (10/340例)、腹部不快感 2.1% (7/340例)の 7事象であった。なお、重篤な副作用は単径ヘルニアの 1例、1件のみであった。投与中止に至った副作用は18例26件(腹痛 7件、下痢 6件、腹部膨満、肝機能検査異常 各2件、顔面神経麻痺、腹部不快感、上腹部痛、鼓腸、単径ヘルニア、軟便、発疹、蕁麻疹、末梢性浮腫 各1件)であった。

主な副作用の初回発現時期について、治験薬の服薬開始日を1日目とし、28日間ごとに区分した場合の時期別発現例数と発現率を確認した。服薬初期(28日または56日目まで)には腹痛、下痢、下腹部痛及び腹部膨満が 2%以上の発現率を示したが、その後は2%を超える副作用は認められなかった(表 V-12)。

表 V-12. 主な副作用の初回発現時期別例数と発現率

| 投与期間  | 腹痛       | 下痢      | 下腹部痛    | 腹部膨満   |
|-------|----------|---------|---------|--------|
| ～28日  | 54(15.9) | 28(8.2) | 16(4.7) | 7(2.1) |
| ～56日  | 8(2.4)   | 4(1.2)  | －       | 1(0.3) |
| ～84日  | 5(1.5)   | 5(1.5)  | －       | －      |
| ～112日 | 2(0.6)   | 4(1.2)  | －       | 1(0.3) |
| ～140日 | 4(1.2)   | 4(1.2)  | －       | 1(0.3) |
| ～168日 | 3(0.9)   | －       | －       | －      |
| ～196日 | 3(0.9)   | 1(0.3)  | －       | 1(0.3) |
| ～224日 | －        | －       | －       | －      |
| ～252日 | －        | 1(0.3)  | －       | －      |
| ～280日 | 1(0.3)   | －       | －       | －      |
| ～308日 | －        | 1(0.3)  | －       | －      |
| ～336日 | 2(0.6)   | 2(0.6)  | 1(0.3)  | －      |
| 337日～ | －        | －       | －       | －      |

－:副作用発現無

### ②臨床検査・バイタルサイン

臨床検査においては、LDL-コレステロール濃度は、本登録日、投与期間第4週、第12週、第24週、第36週、第52週の順に、 $117.4 \pm 31.2\text{mg/dL}$  (平均値 $\pm$ 標準偏差)、 $107.8 \pm 29.4\text{mg/dL}$ 、 $108.3 \pm 30.5\text{mg/dL}$ 、 $108.1 \pm 30.0\text{mg/dL}$ 、 $109.9 \pm 30.5\text{mg/dL}$ 、 $111.2 \pm 29.5\text{mg/dL}$ であり、本登録日に比べ投与後は低い値を示した。その他の検査項目、バイタルサインにおいては、いずれの項目においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

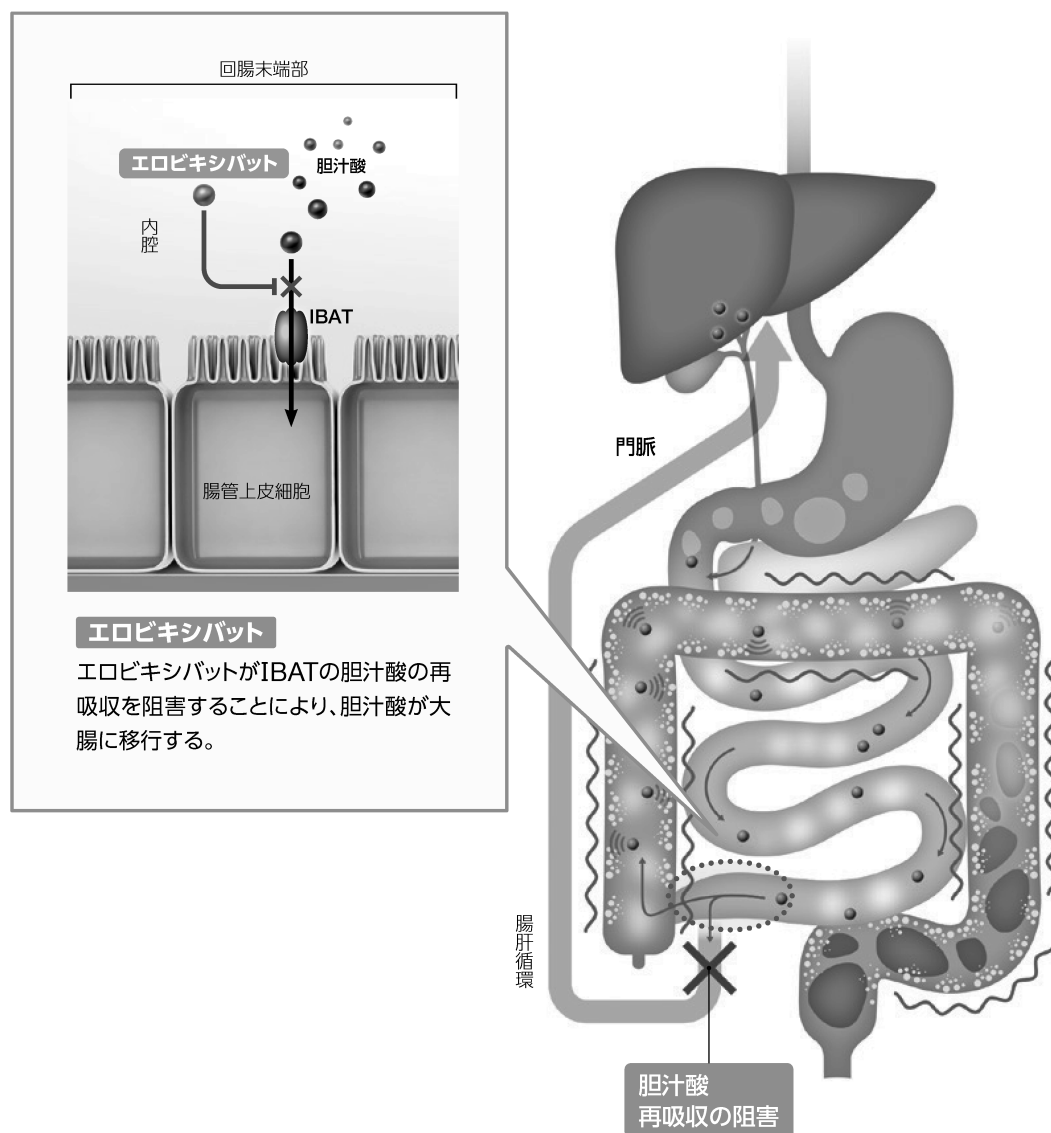
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

胆汁酸トランスポーター阻害剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

エロビキシバットは回腸末端部の上皮細胞に発現している胆汁酸トランスポーター (IBAT) を阻害し、胆汁酸の再吸収を抑制することで、大腸管腔内に流入する胆汁酸の量を増加させる。胆汁酸は、大腸管腔内に水分を分泌させ、さらに消化管運動を促進させる為、本剤の便秘治療効果が発現すると考えられる (図VI-1-1、図VI-1-2)<sup>3、4、18、19</sup>。

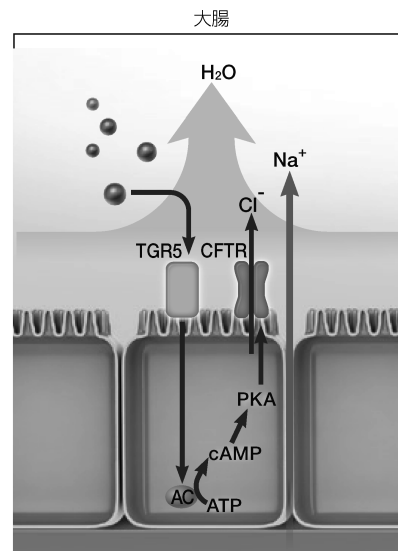


図VI-1-1. エロビキシバットによる胆汁酸再吸収阻害

# エロビキシバットにより再吸収が阻害された胆汁酸の大腸への作用

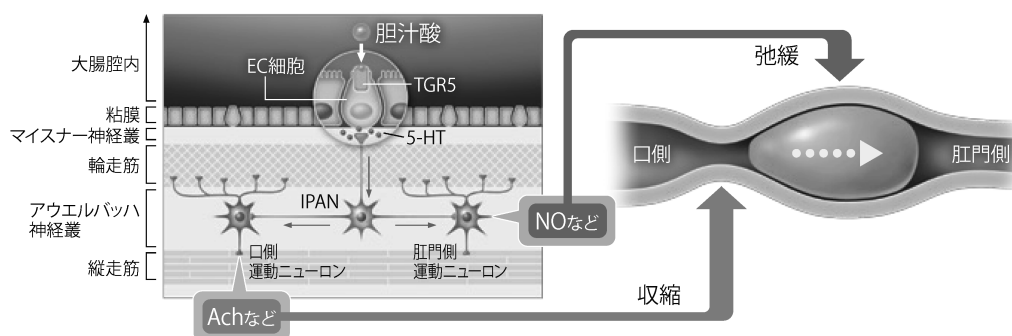
## 1 大腸内の水分分泌

大腸に移行した胆汁酸がTGR5に結合することによりcAMP生成、起電性クロライド分泌を刺激、CFTRが活性化しCl<sup>-</sup>を分泌、傍細胞経路よりNa<sup>+</sup>、H<sub>2</sub>Oが分泌される。



## 2 大腸運動促進

大腸に移行した胆汁酸が、TGR5に結合することにより5-HTが腸壁側に放出される。5-HTは腸管神経叢内の内在性感覚神経であるIPANを活性化する。これにより介在ニューロンを介して口側、肛門側それぞれの運動ニューロンが活性化し、口側ではAChなどが分泌されて収縮を起こし、肛門側ではNOなどが分泌されて弛緩する。これにより蠕動運動が起きる。



図VI-1-2. 再吸収阻害を受けた胆汁酸による大腸への作用

CFTR:cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (嚢胞性線維症膜貫通型コンダクタンス調節因子)、TGR5:Transmembrane G protein-coupled Receptor 5(膜貫通Gタンパク質共役型受容体5)、AC:adenylyl cyclase(アデニル酸シクラーゼ)、ATP:adenosine triphosphate(アデノシン三リン酸)、cAMP:cyclic adenosine monophosphate(環状アデノシン一リン酸)、PKA:cAMP-dependent protein kinase A(プロテインキナーゼA)、5-HT:5-hydroxytryptamine(セロトニン)、IPAN:intrinsic primary afferent neuron(内在性一次求心性神経 腸管神経叢内に局限し、消化管の機械的・化学的刺激を感知する感覚神経と考えられている)、ACh:acetylcholine(アセチルコリン)、NO:一酸化窒素

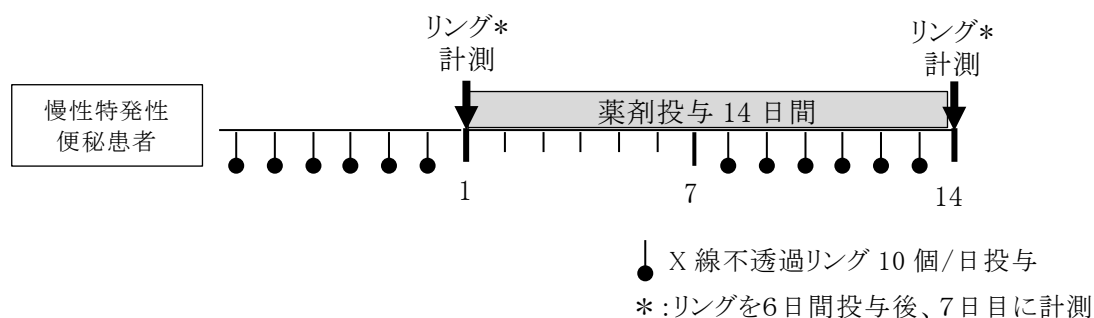
監修:川崎医科大学 総合医療センター 准教授 眞部 紀明先生

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) 結腸通過時間に対する作用(海外データ)<sup>18)</sup>

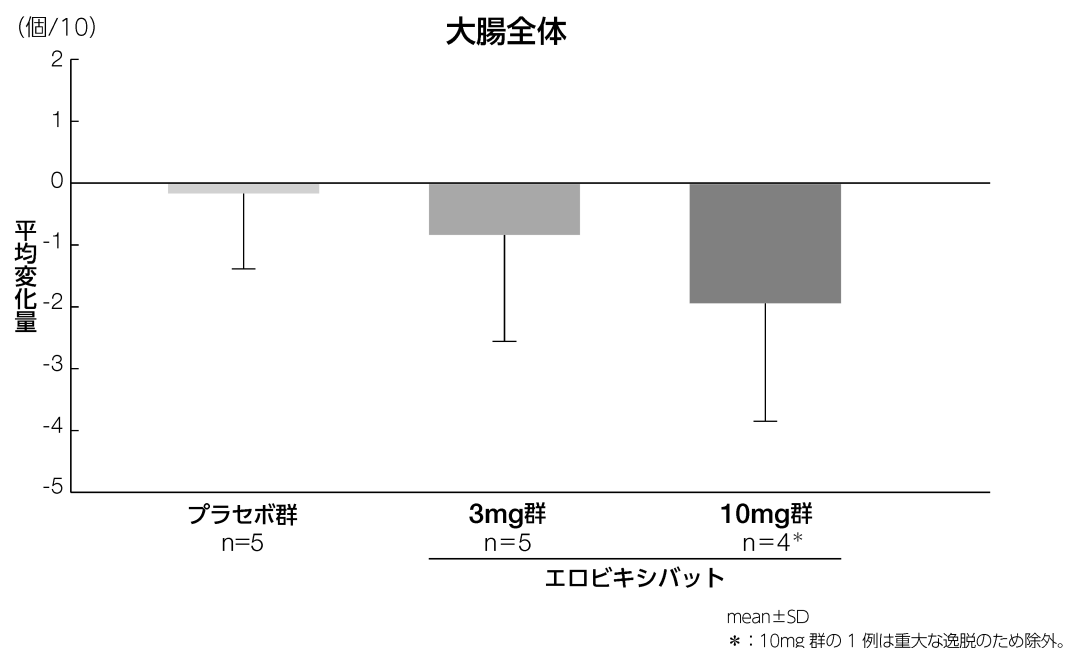
後期第 I 相二重盲検無作為化プラセボ対照用量漸増試験において、慢性特発性便秘患者を対象にプラセボまたはエロビキシバット 0.1、0.3、1、3または10mg<sup>注)</sup>(各群5例)を14日間、経口投与した際に、結腸通過時間を蛍光X線透視法によって検討した。

エロビキシバット投与前に毎日患者に6日間、1日10個、合計60個のX線不透過リングを投与し、7日目に蛍光X線透視法にて結腸内に残留しているリングの数と位置を確認した。その後、プラセボまたは各用量のエロビキシバットを14日間投与し、投与8日目より6日間X線不透過リングを投与し、薬剤投与14日目に結腸内の残留リングの数と位置を確認した(図VI-2)。



図VI-2. 結腸通過時間の測定方法

その結果、3mg群では投与前に全結腸に残っていたリング数/10(1日当たりの投与リング数)は $4.4 \pm 1.2$ であり、投与終了後には $3.6 \pm 1.2$ であった。一方、10mg群では投与前には $3.5 \pm 2.0$ 、投与終了後には $1.5 \pm 0.3$ であった。全結腸に残存しているリングの位置と数を基準に、投与量と結腸通過時間を検討した結果、用量依存的な結腸通過時間の短縮が認められた(図VI-3)(Jonckheere-Terpstra 検定: $p=0.01$ )。



図VI-3. 結腸通過時間に及ぼす影響

注) 本剤の承認された用法および用量

通常、成人にはエロビキシバットとして 10mgを 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、最高用量は 1 日 15 mg とする。

## 2)胆汁酸トランスポーターに対する作用 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

IBATに対するエロビキシバットの阻害活性を検討し、さらにその阻害作用をヒトの肝細胞の基底膜側に発現する胆汁酸トランスポーター (LBAT :liver bile acid transporter) 及び中性アミノ酸トランスポーターに対する作用強度と比較した。

エロビキシバットはヒトIBATに対し強い阻害活性を示し、そのIC<sub>50</sub> は0.53nmol/Lであった。一方、LBATに対するIC<sub>50</sub>は240nmol/L であり、ヒトIBATの阻害活性の方が約400倍高活性を示した。また、ヒト中性アミノ酸トランスポーターに対し、エロビキシバットは、3.125、12.5 及び50μmol/Lにおいてそれぞれ35、79及び93%の取込み阻害を示したが、ヒトIBATの阻害活性の方が1000倍以上高活性を示した(表VI-1)。

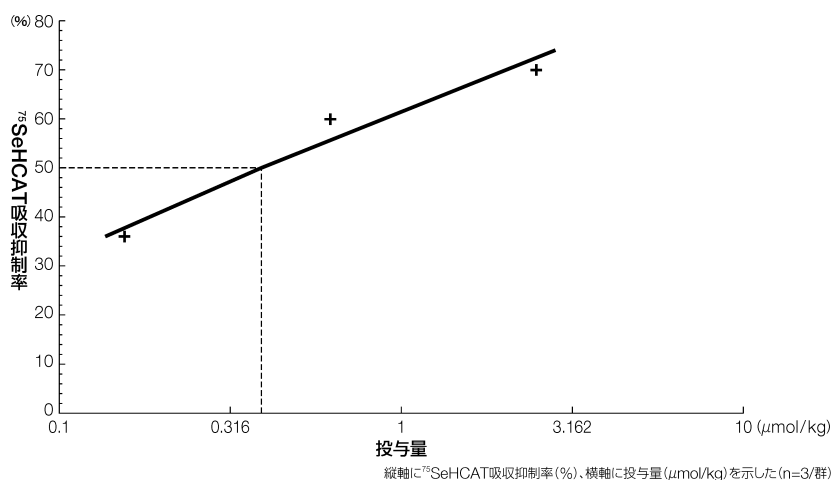
以上、検討した範囲で、エロビキシバットはIBATを選択的に阻害することが示された。

表VI-1. 強制発現細胞を用いた胆汁酸トランスポーターに対するエロビキシバットの作用

| トランスポーター         | IC <sub>50</sub> (nmol/L) | 阻害率 (%)<br>3.125 μmol/L | 阻害率 (%)<br>12.5 μmol/L | 阻害率 (%)<br>50 μmol/L |
|------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|
| マウス IBAT         | 0.13                      |                         |                        |                      |
| イヌ IBAT          | 5.8                       |                         |                        |                      |
| ヒト IBAT          | 0.53                      |                         |                        |                      |
| ヒト LBAT          | 240                       |                         |                        |                      |
| ヒト中性アミノ酸トランスポーター |                           | 35                      | 79                     | 93                   |

## 3)胆汁酸吸収に対する作用(マウス)<sup>20)</sup>

マウスにエロビキシバット(0.156、0.625及び2.5μmol/kg(それぞれ 0.109、0.435及び1.7mg/kgに相当))を経口投与し、その30分後に胆汁酸吸収のトレーサーである、タウリン抱合型セレン標識ホモコール酸 (<sup>75</sup>SeHCAT)を経口投与した。<sup>75</sup>SeHCAT投与24時間後の吸収抑制率を算出した。エロビキシバットは、用量依存的に<sup>75</sup>SeHCATの吸収を抑制し、投与量(対数変換)に対する吸収抑制率の用量反応曲線より算出した 50%有効用量(ED<sub>50</sub>)値は 0.394μmol/kg(0.274mg/kg)であった(図VI-4)。以上の結果から、マウスにエロビキシバットを経口投与することにより、回腸における胆汁酸の吸収が抑制されることが示された。

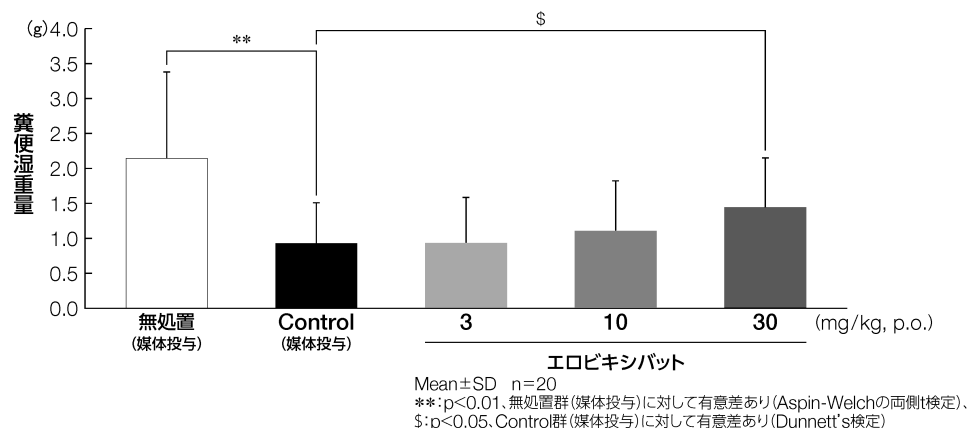


図VI-4. マウスにおける胆汁酸吸収に対するエロビキシバットの作用

#### 4) ロペラミド誘発便秘モデルに対する作用(ラット)<sup>21)</sup>

ラットに、エロビキシバット(3、10及び30mg/kg)または媒体(Control群)を経口投与し、1時間後にロペラミド 5mg/kgを経口投与して便秘を誘発した。また、無処置群としてロペラミドを投与せず媒体のみを投与する群を設けた。ロペラミド投与直後から8時間後までの糞便湿重量を指標として便秘治療効果を評価した。

エロビキシバットは、糞便湿重量をControl群に対して用量依存的に増加させ、30mg/kgでは有意な増加を示した(Dunnett's検定、 $p < 0.05$ ) (図VI-5)。



図VI-5. ラットロペラミド誘発便秘モデルにおけるエロビキシバットの作用

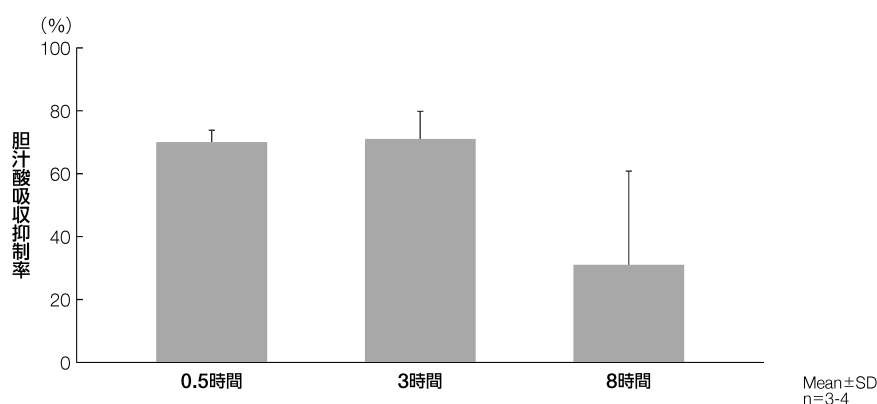
### (3) 作用発現時間・持続時間

#### 1) 胆汁酸吸収抑制作用の持続時間(マウス)<sup>22)</sup>

マウスにエロビキシバット(2.5 $\mu$ mol/kg (1.7mg/kgに相当))を経口投与し、その 0.5、3及び8時間後に、胆汁酸吸収のトレーサーである<sup>75</sup>SeHCATを経口投与し、<sup>75</sup>SeHCAT投与24時間後に解剖して、<sup>75</sup>SeHCATの吸収抑制率(%)を算出した。

<sup>75</sup>SeHCAT投与の 0.5、3または8時間前に投与したエロビキシバットによる吸収抑制率は、それぞれ 70、71及び 31%であった。

エロビキシバットを経口投与したマウスにおいて、回腸における胆汁酸吸収抑制作用は少なくとも投与後3時間は持続するが、8時間後には減弱することが示された。



図VI-6. マウスにおけるエロビキシバットの胆汁酸吸収抑制率

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

本剤は消化管内で直接作用するため、該当しない。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回経口投与

日本人慢性便秘患者を対象に、本剤2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg<sup>注)</sup>を単回経口投与した際の食事の影響(朝食抜き、朝食前投与)をクロスオーバー法にて検討した(表Ⅶ-1-1、表Ⅶ-1-2)<sup>8)</sup>。

表Ⅶ-1-1. 朝食抜きでの投与における薬物動態パラメータ

|                              | 2.5mg 群          | 5mg 群             | 10mg 群            | 15mg 群            | 20mg 群             |
|------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| 例数                           | 10               | 10                | 10                | 10                | 9                  |
| C <sub>max</sub> (pg/mL)     | 490.30±325.33    | 642.60±262.19     | 1611.10±1047.60   | 2193.80±1001.87   | 3766.67±2037.65    |
| AUC <sub>0-∞</sub> (pg·h/mL) | 1933.871±976.727 | 3095.219±1020.658 | 6393.838±3797.818 | 9153.922±3766.913 | 14476.025±5845.461 |
| T <sub>max</sub> (h)         | 2.50±0.67        | 2.60±0.66         | 2.00±0.71         | 2.45±1.54         | 2.34±0.83          |
| t <sub>1/2</sub> (h)         | 2.307±0.906      | 4.584±2.717       | 6.554±4.110       | 13.722±12.997     | 13.408±5.961       |

平均値±標準偏差

表Ⅶ-1-2. 朝食前投与における薬物動態パラメータ

|                              | 2.5mg 群                      | 5mg 群           | 10mg 群           | 15mg 群           | 20mg 群            |
|------------------------------|------------------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|
| 例数                           | 10                           | 10              | 10               | 10               | 10                |
| C <sub>max</sub> (pg/mL)     | 140.00±126.86                | 186.80±87.05    | 386.40±215.43    | 389.70±103.58    | 889.70±682.48     |
| AUC <sub>0-∞</sub> (pg·h/mL) | 354.605±151.906 <sup>#</sup> | 837.817±572.885 | 1272.528±656.198 | 1632.213±475.810 | 3681.566±2615.220 |
| T <sub>max</sub> (h)         | 1.10±0.70                    | 1.80±1.64       | 1.90±1.58        | 1.80±0.59        | 1.25±0.63         |
| t <sub>1/2</sub> (h)         | 1.969±1.382 <sup>#</sup>     | 3.271±3.063     | 2.514±1.545      | 3.248±1.512      | 5.829±5.637       |

平均値±標準偏差、#:8例

##### 2) 反復経口投与

日本人慢性便秘患者を対象に、本剤 2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mgを朝食前に14日間反復投与した際の14日目の主な薬物動態パラメータは以下の通りであった(表Ⅶ-2)<sup>8)</sup>。

表Ⅶ-2. 反復投与時の主な薬物動態パラメータ

|                                     | 2.5 mg 群             | 5 mg 群                | 10 mg 群               | 15 mg 群                | 20 mg 群                 |
|-------------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|
| C <sub>14max</sub><br>(pg/mL)       | 10<br>90.64±45.65    | 10<br>178.05±62.31    | 8<br>250.50±86.27     | 10<br>449.90±330.72    | 10<br>1100.30±590.06    |
| AUC <sub>14(0-τ)</sub><br>(pg·h/mL) | 10<br>279.561±81.026 | 10<br>860.413±221.497 | 8<br>1435.682±459.598 | 10<br>2120.913±875.591 | 10<br>3502.100±1031.454 |
| T <sub>14max</sub> (h)              | 10<br>1.25±0.75      | 10<br>1.30±0.48       | 8<br>1.69±0.75        | 10<br>1.40±0.46        | 10<br>1.00±0.62         |
| t <sub>14(1/2)</sub> (h)            | 9<br>2.652±1.346     | 10<br>4.140±2.525     | 8<br>10.547±15.402    | 10<br>7.363±5.516      | 10<br>7.841±2.941       |

上段:例数、下段:平均値±標準偏差

注) 本剤の承認された用法および用量

通常、成人にはエロピキシバットとして10mgを1日1回食前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、最高用量は1日15mgとする。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

日本人慢性便秘患者60名を対象に、クロスオーバー法で、本剤単回経口投与後の食事摂取の有無による薬物動態への影響を評価した。食前投与時の $C_{max}$  及び $AUC_{0-\infty}$ は、食事非摂取時の約20～30%であった。

「Ⅶ. 1. (2) 1) 単回投与」の項参照

#### 2) 併用薬の影響

本剤の血中濃度への影響を検討するための併用試験は実施していない。

「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

#### < 参考 >

P-糖蛋白の基質であるダビガトランエテキシラート及び CYP3A4 の基質であるミダゾラムに対する本剤の影響を検討するための薬物相互作用試験を実施した。

「Ⅶ. 11. その他」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

表Ⅶ－3. 本剤朝食前単回経口投与時の消失速度パラメータ<sup>8)</sup>

(1/h)

|          | 2.5mg 群     | 5mg 群       | 10mg 群      | 15mg 群      | 20mg 群      |
|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 例数       | 8           | 10          | 10          | 10          | 10          |
| 平均値±標準偏差 | 0.507±0.278 | 0.294±0.155 | 0.343±0.146 | 0.251±0.093 | 0.214±0.147 |

#### (4) クリアランス

表Ⅶ－4. 本剤朝食前単回経口投与時のクリアランス値(CL/F)<sup>8)</sup>

(L/h/kg)

|          | 2.5mg 群        | 5mg 群          | 10mg 群         | 15mg 群         | 20mg 群         |
|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 例数       | 8              | 10             | 10             | 10             | 10             |
| 平均値±標準偏差 | 142.449±78.506 | 133.516±61.319 | 160.547±50.562 | 142.188±30.538 | 132.710±64.061 |

#### (5) 分布容積

表Ⅶ－5. 本剤朝食前単回経口投与時の分布容積(Vd/F)<sup>8)</sup>

(L/kg)

|          | 2.5mg 群         | 5mg 群           | 10mg 群          | 15mg 群          | 20mg 群          |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 例数       | 8               | 10              | 10              | 10              | 10              |
| 平均値±標準偏差 | 383.845±294.112 | 481.109±164.082 | 535.777±247.215 | 663.835±359.957 | 767.382±316.337 |

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団(ポピュレーション)解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

- (1)日本人慢性便秘患者を対象に、本剤5mg、10mg、15mgを朝食前に単回経口投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表Ⅶ－6. 日本人慢性便秘患者における薬物動態パラメータ

| 用量                           | 5mg群        | 10mg群        | 15mg群        |
|------------------------------|-------------|--------------|--------------|
| 例数                           | 10          | 10           | 10           |
| C <sub>max</sub> (pg/mL)     | 186.8±87.1  | 386.4±215.4  | 389.7±103.6  |
| AUC <sub>0-∞</sub> (pg・h/mL) | 837.8±572.9 | 1272.5±656.2 | 1632.2±475.8 |
| T <sub>max</sub> (h)         | 1.8±1.6     | 1.9±1.6      | 1.8±0.6      |
| t <sub>1/2</sub> (h)         | 3.3±3.1     | 2.5±1.5      | 3.2±1.5      |

平均値±標準偏差

「Ⅶ. 1. (2) 1)単回投与」の項参照

- (2) 外国人健康成人男性6名に $^{14}\text{C}$ -エロビキシバット5mg(約2.75MBq)を朝食前に単回経口投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>23)</sup>。

表Ⅶ－7. 外国人健康成人における薬物動態パラメータ

| パラメータ                               | 5mg $^{14}\text{C}$ -エロビキシバット |
|-------------------------------------|-------------------------------|
| $C_{\max}$ (nmol/L)*                | $0.5 \pm 0.3$                 |
| $\text{AUC}_{0-\infty}$ (nmol・h/L)* | $1.2 \pm 0.4$ (n=3)           |
| $T_{\max}$ (h) #                    | 0.8 (0.5-2.0)                 |
| $t_{1/2}$ (h) *                     | $0.8 \pm 0.2$ (n=3)           |

\*: 平均値±標準偏差、 #: 中央値(範囲)

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

$^{14}\text{C}$ -エロビキシバットを50mg/kgの用量で分娩10日後の哺育中雌ラットに単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与2時間後に $C_{\max}$  (443ng eq./mL)を示した後、11.3時間の $t_{1/2}$ で減少した。一方、乳汁中放射能濃度は投与8時間後に $C_{\max}$  (130ng eq./mL)を示した後、7.60時間の $t_{1/2}$ で減少し、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度と比較して緩やかに増加する傾向が認められた。乳汁中放射能濃度が血漿中放射能濃度を上回った時点は投与8時間後(血漿中濃度の1.30倍)のみであり、乳汁中放射能濃度は血漿中濃度を大きく上回ることはなく、同程度かそれ以下であった<sup>24)</sup>。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

$^{14}\text{C}$ -エロビキシバットを2.5mg/kgの用量で雄有色ラット(Long Evans)に単回経口投与し、投与15分、1、4、24時間、2及び7日後に全身オートラジオグラムを作成した。経口投与後の放射能の分布部位は限定されており、放射能の大部分は胃粘膜及び小腸内容物に認められた。心臓血液中の放射能濃度はいずれの時点でも検出限界未満であった。放射能は胆汁及び盲腸内容物にも認められ、投与1時間後から4時間後で最大となった。また投与4時間後までに肝臓、腎皮質、前立腺、尿及び皮膚にも放射能が検出されたが、投与24時間後では消化管内容物においてのみ放射能が検出された。投与2日後の体内には放射能は検出されなかった(表Ⅶ－8)<sup>25)</sup>。

表Ⅶ－8. 雄有色ラットに<sup>14</sup>C-エロピキシバットを2.5mg/kgの用量で単回経口投与した時の  
組織中放射能濃度

| 組織      | 各投与後時間における組織中放射能濃度 (nmol eq./g) |         |         |         |     |     |
|---------|---------------------------------|---------|---------|---------|-----|-----|
|         | 15 分                            | 1 時間    | 4 時間    | 24 時間   | 2 日 | 7 日 |
| 脳       | bld                             | bld     | —       | —       | —   | —   |
| 心臓血液    | bld                             | bld     | bld     | —       | —   | —   |
| 心筋      | ni                              | bld     | —       | —       | —   | —   |
| 肺       | f                               | bld     | bld     | —       | —   | —   |
| 肝臓      | 0.063                           | 0.15    | 0.058   | —       | —   | —   |
| 胆汁      | 0.92                            | 7.02    | 0.76    | —       | —   | —   |
| 脾臓      | f                               | f       | bld     | —       | —   | —   |
| 腎皮質     | bld                             | f       | 0.041   | —       | —   | —   |
| 腎髄質(内側) | f                               | f       | bld     | —       | —   | —   |
| 腎髄質(外側) | f                               | f       | bld     | —       | —   | —   |
| 副腎      | f                               | f       | bld     | —       | —   | —   |
| 精巣      | bld                             | bld     | ni      | —       | —   | —   |
| 精巣上体    | ni                              | bld     | —       | —       | —   | —   |
| 前立腺     | ni                              | 0.054   | f       | —       | —   | —   |
| 尿       | 0.099                           | 0.068   | f       | —       | —   | —   |
| 骨格筋     | bld                             | bld     | ni      | —       | —   | —   |
| 皮膚      | 0.20                            | 0.25    | bld     | —       | —   | —   |
| 胃粘膜     | >                               | >       | 11      | —       | —   | —   |
| 腸壁      | 1.0                             | 0.62    | 0.75    | —       | —   | —   |
| 小腸内容物   | 10                              | >       | 45      | 0.89    | —   | —   |
| 盲腸内容物   | 0.032                           | 11      | >       | 0.22    | —   | —   |
| 結腸内容物   | bld                             | ni      | ni      | 0.60    | —   | —   |
| (検出限界)  | (0.028)                         | (0.028) | (0.027) | (0.023) | —   | —   |

bld : 検出限界未満

ni : 測定すべき部位が視覚的に確認できず

> : 過剰曝露

— : 測定せず

f : 近接組織からの放射能により影響を受けたため測定せず

#### (6) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白質結合率:99%以上(ラット、イヌ、ヒト)<sup>26)</sup>

ヒト血球移行率:5%未満<sup>26)</sup>

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

外国における第 I 相試験において、 $^{14}\text{C}$ -エロビキシバット 5mg (約2.75MBq) を外国健康成人男性6名に単回経口投与したときの血漿中には代謝物は認められなかった。投与24～48時間後までのプールした糞便中には未変化体及びモノヒドロキシエロビキシバットが認められたが、放射能の割合はそれぞれ96.06%及び3.16%であり、ほとんどが未変化体であった<sup>23)</sup>。

エロビキシバットの肝ミクロソームを用いた検討から推定される *in vitro* 代謝経路及び外国第I相試験の結果から推定される *in vivo* (ヒト) 代謝経路を以下に示した<sup>27)</sup> (図VII-1)。

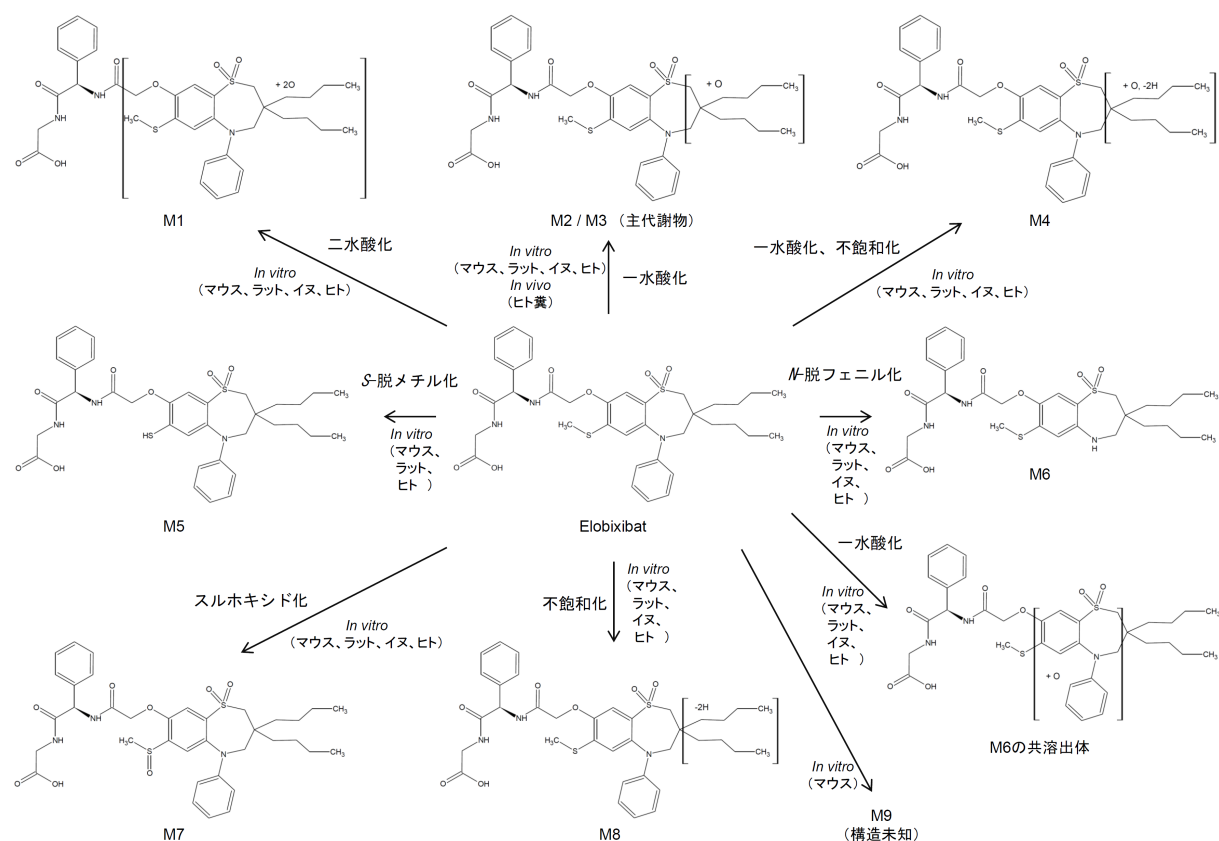


図 VII-1

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

#### 1) 薬物代謝酵素阻害 (*in vitro*)<sup>28)</sup>

各種ヒトCYP分子種 (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6及び3A4/5) に対するエロビキシバットの阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて評価した結果、エロビキシバットは CYP3A4/5以外の分子種に対してはほとんど阻害せず、 $\text{IC}_{50}$ 値は200nmol/Lを超えると考えられた。一方、CYP3A4/5に対する $K_i$ 値は、テストステロンの代謝及びミダゾラムの代謝に対してそれぞれ25及び7.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。さらに、エロビキシバットはCYP3A4/5に対するプレインキューベーション時間依存的な阻害を示し、 $k_{\text{inact}}$  (最大不活化速度定数) 及び $K_i$ 値 ( $k_{\text{inact}}$  の1/2に達する薬物濃度) は、テストステロンの代謝に対して0.057 $\text{min}^{-1}$ 及び7.3  $\mu\text{mol/L}$ 、ミダゾラムの代謝に対して0.037 $\text{min}^{-1}$ 及び3.1  $\mu\text{mol/L}$ であった。

## 2) 薬物代謝酵素誘導 (*in vitro*)<sup>28)</sup>

各種ヒト CYP分子種(CYP1A2、2B6及び3A4/5)に対するエロビキシバットの誘導作用を、ヒト凍結肝細胞を用いて検討した。ヒト凍結肝細胞にエロビキシバットを0.0005～15μmol/Lの濃度で 3日間曝露させた結果、エロビキシバットはこれらの分子種を誘導しなかった。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

# 7. 排泄

## (1) 排泄部位及び経路

主排泄経路は糞便中であり、人種差はほとんどないと考えられた。

## (2) 排泄率

第 I 相試験(外国人データ)において、<sup>14</sup>C-エロビキシバット5mg(約2.75MBq)を外国健康成人男性6名に単回経口投与したとき、投与144時間後の糞便中には投与量の103.1%の放射能が排泄され、尿中には投与量の0.00～0.02%の放射能が排泄された<sup>29)</sup>。

日本人慢性便秘患者に本剤を絶食下で単回経口投与した時、投与144時間後までの累積尿中薬物排泄率は投与量の0.01%程度であり、尿中への薬物の排泄はほとんど認められなかった<sup>8)</sup>(表Ⅶ－9)。

表Ⅶ－9. 単回投与144時間後までの累積尿中薬物排泄率(%)<sup>8)</sup>

| 投与群                  | 例数 | 平均値±標準偏差      | [両側 95%信頼区間]    |
|----------------------|----|---------------|-----------------|
| 2.5 mg <sup>注)</sup> | 10 | 0.0098±0.0058 | [0.0056-0.0140] |
| 5 mg                 | 10 | 0.0077±0.0030 | [0.0056-0.0099] |
| 10 mg                | 10 | 0.0070±0.0047 | [0.0036-0.0104] |
| 15 mg                | 9  | 0.0070±0.0048 | [0.0033-0.0107] |
| 20 mg <sup>注)</sup>  | 9  | 0.0088±0.0037 | [0.0060-0.0116] |

注) 本剤の承認された用法および用量

通常、成人にはエロビキシバットとして 10mgを 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、最高用量は 1 日 15 mg とする。

## 8. トランスポーターに関する情報

P-糖蛋白質(P-gp)及び乳がん耐性蛋白質(BCRP)によるエロビキシバットの輸送及び阻害作用をCaco-2細胞を用いた*in vitro*試験にて検討した。その結果、エロビキシバットはP-gp及びBCRPの基質にはならないと考えられた。エロビキシバットはP-gpの典型基質であるジゴキシンの輸送をIC<sub>50</sub>値2.65μmol/Lで阻害した。また、エロビキシバットはBCRPの典型基質であるクラドリビンの輸送を阻害し、そのIC<sub>50</sub>値は3μmol/Lを超えると考えられた<sup>30)</sup>。

OATP1B1及びOATP1B3の典型基質に対するエロビキシバットの阻害作用を、トランスポーター発現HEK293細胞を用いた*in vitro*試験にて検討した。その結果、エロビキシバットはOATP1B1及びOATP1B3の典型基質であるエストラジオール-17β-グルクロナイドの輸送をOATP1B1に対してはIC<sub>50</sub>値258nmol/Lで阻害し、OATP1B3に対するIC<sub>50</sub>値は600nmol/Lを超えると考えられた<sup>30)</sup>。

OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kの典型基質に対するエロビキシバットの阻害作用を、トランスポーター発現HEK293細胞を用いた*in vitro*試験にて検討した。その結果、エロビキシバットはこれらのトランスポーターの典型基質の輸送をほとんど阻害せず、IC<sub>50</sub>値は600nmol/Lを超えると考えられた<sup>30)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

### (1) 薬物相互作用試験(外国人データ)<sup>14)</sup>

外国人健康成人男女25名を対象にP-糖蛋白質の基質であるダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸150mg/回/日をDay 1及び5に投与し、CYP3A4の基質であるミダゾラム2mg/回/日をDay 1、5及び9に投与した。本剤については、10mgをDay 5～9に5日間連続して投与し、ダビガトラン、ミダゾラムについてそれぞれ血漿中濃度を調べ、Day 1の血漿中濃度と比較して相互作用の有無を検討した。

#### 1) ダビガトランとの薬物相互作用

Day 5におけるダビガトランのAUC<sub>0-t</sub>及びC<sub>max</sub>の幾何平均のDay 1に対する比(併用時/単独投与時)は、AUC<sub>0-t</sub>は1.17(90%信頼区間:1.00-1.36)、C<sub>max</sub>は1.13(90%信頼区間:0.96-1.33)であり、90%信頼区間の上限値がいずれも基準値の1.25をわずかに超えたため、本剤がP-糖蛋白質に対して軽度な阻害作用を有する可能性が示された。

表Ⅶ-10. ダビガトランの幾何平均値の比(PPS)

| パラメータ                        | ダビガトランエテキシラートスルホン酸塩単独投与時(Day 1)<br>幾何平均値 | エロビキシバット併用時(Day 5)<br>幾何平均値 | エロビキシバット併用時/単独投与時<br>幾何平均値の比<br>(90%信頼区間) |
|------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------|
| AUC <sub>0-t</sub> (ng・h/mL) | 1320                                     | 1539                        | 1.17 (1.00-1.36)                          |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)     | 180                                      | 204                         | 1.13 (0.96-1.33)                          |

対数変換したPKパラメータに対し、エロビキシバットを固定効果とし、被験者を変量効果とした混合効果モデルにて解析を行い、幾何平均値及び比を算出した。

#### 2) ミダゾラムとの薬物相互作用

ミダゾラムのAUC<sub>0-t</sub>のDay 9とDay 1の幾何平均比(Day 9/Day 1)は、0.78(90%信頼区間:0.73～0.83)であり、本剤を5日間反復投与後には、その90%信頼区間の下限は相互作用がないと判断する基準下限0.80をやや下回った。

表Ⅶ-11. ミダゾラムの幾何平均値の比(PPS)

| パラメータ                        | ミダゾラム単独 | エロビキシバット併用      |                 | エロビキシバット併用時/<br>ミダゾラム単独投与時<br>幾何平均値の比<br>(90%信頼区間) |
|------------------------------|---------|-----------------|-----------------|----------------------------------------------------|
|                              | (Day 1) | 単回投与<br>(Day 5) | 反復投与<br>(Day 9) |                                                    |
|                              | 幾何平均値   | 幾何平均値           |                 |                                                    |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng・h/mL) | 27.9    | 30.2            | —               | 1.08 (1.01-1.16)                                   |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)     | 10.1    | 11.0            | —               | 1.09 (1.01-1.18)                                   |
| AUC <sub>0-t</sub> (ng・h/mL) | 27.9    | —               | 21.7            | 0.78 (0.73-0.83)                                   |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)     | 10.1    | —               | 9.4             | 0.94 (0.87-1.01)                                   |

対数変換したPKパラメータに対し、エロビキシバットを固定効果とし、被験者を変量効果とした混合効果モデルにて解析を行い、幾何平均値及び比を算出した。

「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者〔腸閉塞を悪化させるおそれがある。〕

（解説）

1. 重篤な過敏症が発現する可能性を考慮し、本剤の成分に過敏症の既往のある患者への投与を禁忌として設定した。
2. 便秘薬の一般的な注意事項として設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

本剤投与中は腹痛や下痢があらわれるおそれがあるので、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の必要性を検討すること。

（解説）

国内臨床試験において、本剤投与例では「腹痛」及び「下痢」が一定の割合で認められ、減量又は休薬等の適切な処置を行うことで回復していることから、本剤投与中に「腹痛」及び「下痢」が発現した場合には症状に応じて減量又は休薬等の適切な処置を行うとともに、不必要に薬剤が曝露されないように漫然と継続投与しないよう注意喚起するため設定した。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### （1）合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

## (2) 腎機能障害患者

設定されていない

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重篤な肝障害のある患者

胆道閉塞や胆汁酸分泌が低下している患者等では本剤の効果が期待できない場合がある。

(解説)

重篤な肝疾患を合併する患者に関しては、重度の肝機能低下や胆道系の障害等により胆汁酸の小腸への分泌が低下している可能性があるため、本剤の作用が減弱するおそれがあり、特に胆道閉塞等、小腸への胆汁酸の分泌がほとんどない患者では、本剤の効果が期待できない場合があるため設定した。

## (4) 生殖能を有する患者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット)で大量経口投与により、母体毒性(1000 mg/kg/日)並びに出生児の生存性、成長及び発達に影響(350 mg/kg/日以上)がみられた<sup>31)</sup>。

(解説)

動物実験の結果から妊婦へ投与する際の注意として設定した。

## < 参考 >

### ・生殖発生毒性

ラットの受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験及びウサギの胚・胎児発生に関する試験より、受胎能及び胚・胎児発生に対するエロビキシバットの影響は認められず、無毒性量から広い安全マージンが担保されており、臨床における安全性上の懸念はないと考えられた。しかし、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、1000mg/kg/日のF<sub>0</sub>母動物において、妊娠末期から授乳初期にかけて体重増加抑制又は体重減少、摂餌量の減少、一般症状の変化(円背位、糞便異常、立毛など)、哺育行動の低下が認められ、F<sub>1</sub>出生児においては、1000mg/kg/日で授乳初期の一般症状の変化(接触冷感、緩徐呼吸、乳汁未摂取)、多数の出生児死亡(生後0～5日に10腹の全同腹児死亡)、生存率及び哺育率の低下、発育分化完了までの日数の遅延及び静的正向反射成功率の低下、350mg/kg/日以上で授乳期間の体重増加量の低下が認められたため、妊婦への投与に際しての注意として設定した。

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。<sup>14</sup>C-エロビキシバットを用いた動物実験(ラット)で、放射能の乳汁中への移行が報告されている<sup>24)</sup>。

(解説)

動物実験の結果から授乳婦へ投与する際の注意として設定した。

## < 参考 >

### ・乳汁への移行

分娩10日後の哺育中雌ラットに<sup>14</sup>C-エロビキシバットを50mg/kgの用量で単回経口投与したとき、乳汁中への放射能の移行が認められたため授乳婦への投与に際しての注意として設定した。乳汁中への放射能の移行性は血漿中濃度を大きく上回ることはなく、同程度かそれ以下であった<sup>24)</sup>。

「Ⅶ. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等に対する臨床試験は実施していないため設定した。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

(解説)

高齢者に対する一般的な注意事項として設定した。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は、P-糖蛋白質の阻害作用を有する<sup>14、30)</sup>。

## (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## (2) 併用注意とその理由

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等                                      | 臨床症状・措置方法                      | 機序・危険因子                                              |
|-------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|
| 胆汁酸製剤<br>ウルソデオキシコール酸、<br>ケノデオキシコール酸       | これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。          | 本剤の胆汁酸トランスポーター (IBAT) 阻害作用により、胆汁酸製剤の再吸収が阻害されるおそれがある。 |
| アルミニウム含有制酸剤<br>スクラルファート水和物、<br>アルジオキサ等    | 本剤の作用が減弱するおそれがある。              | これらの薬剤は、消化管内で胆汁酸を吸着するため、本剤の作用が減弱するおそれがある。            |
| コレステラミン、コレステミド                            | 本剤の作用が減弱するおそれがある。              | これらの薬剤は、胆汁酸を吸着するため、本剤の作用が減弱するおそれがある。                 |
| ジゴキシン、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩<br>[16.7 参照] | これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。 | 本剤のP-糖蛋白質に対する阻害作用による。                                |
| ミダゾラム<br>[16.7 参照]                        | ミダゾラムの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。  | 機序は不明である。                                            |

#### (解説)

##### 胆汁酸製剤(ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸)

本剤は、胆汁酸の再吸収に関わる回腸末端部に発現するトランスポーターであるIBAT (ileal bile acid transporter) を阻害し、胆汁酸の再吸収を抑制することで、大腸内に流入する胆汁酸の量を増加させ、排便を促すと考えられる<sup>4)</sup>。本薬理作用のため、胆汁酸製剤の再吸収が阻害され、胆汁酸製剤の作用が減弱するおそれがあることから併用注意の薬剤として設定した。

##### アルミニウム含有制酸剤(スクラルファート水和物、アルジオキサ等)

前述の如く、本剤はIBATを阻害し、胆汁酸の再吸収を抑制することで、大腸内に流入する胆汁酸の量を増加させる<sup>4)</sup>。一方、アルミニウム含有制酸剤は、胆汁酸を吸着する特徴を有するため、本剤の胆汁酸を介した作用を減弱するおそれがあり、併用注意の薬剤として設定した。

##### コレステラミン、コレステミド

前述の如く、本剤はIBATを阻害し、胆汁酸の再吸収を抑制することで、大腸内に流入する胆汁酸の量を増加させる<sup>4)</sup>。一方、コレステラミン、コレステミドは、陰イオン交換樹脂であり、消化管内の胆汁酸を吸着することにより薬効を発現する薬剤であるため、本剤の胆汁酸を介した作用を減弱するおそれがあり、併用注意の薬剤として設定した。

##### ジゴキシン、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩

エロビキシバットはCaco-2細胞においてP-糖蛋白質の典型基質であるジゴキシンの輸送を阻害し、海外にて実施されたダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を用いた薬物相互作用試験により本剤がP-糖蛋白質に対して臨床的に軽度な阻害作用を有する可能性は否定できないと判断されたため、併用に注意する薬剤として設定した<sup>14, 30)</sup>。

「Ⅶ. 8. トランスポーターに関する情報」、Ⅶ. 11. その他」の項参照

## ミダゾラム

本剤がミダゾラムの血漿中濃度を低下させるおそれがあるため併用に注意する薬剤として設定した<sup>14)</sup>。

「Ⅶ. 11. その他」の項参照

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

|       | 5%以上                      | 1～5%未満                                                 | 1%未満      | 頻度不明                                                           |
|-------|---------------------------|--------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------|
| 肝臓    |                           | 肝機能異常 (ALT 増加、AST 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、Al-P 増加、LAP 増加) |           | LDH 増加                                                         |
| 精神神経系 |                           | 浮動性めまい                                                 |           | 頭痛                                                             |
| 循環器   |                           |                                                        |           | ほてり                                                            |
| 消化器   | 腹痛 (23.2%)、<br>下痢 (14.4%) | 下腹部痛、腹部膨満、悪心、<br>上腹部痛、腹部不快感、軟便                         | 口内炎、口渇    | 鼓腸、便意切迫、<br>嘔吐、胃腸音異常、便秘、虚血性<br>大腸炎、下血、排便回数増加、変色<br>便、肛門失禁、食欲減退 |
| 過敏症   |                           |                                                        | じん麻疹      | 発疹                                                             |
| 血液    |                           | 貧血                                                     | ビタミン E 増加 | 好酸球数増加                                                         |
| その他   |                           | CK 増加                                                  |           | 月経困難症                                                          |

(解説)

その他の副作用は、国内の臨床試験において本剤が投与された被験者で報告された副作用に基づく。なお、発現頻度は、承認を受けた効能又は効果や用法及び用量の範囲であって有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験 (国内第Ⅲ相試験) 結果から算出した。その際、該当する臨床試験で発現が認められなかった事象は、「頻度不明」に置き換えて記載した。

◆副作用頻度一覧表等

表Ⅷ－1. 副作用発現状況

|             | 承認時迄 |
|-------------|------|
| 調査症例数       | 631  |
| 副作用発現症例数    | 292  |
| 副作用発現症例率(%) | 46.3 |

| 副作用の種類        | 発現例数 | 発現率(%) |
|---------------|------|--------|
| 血液およびリンパ系障害   | 4    | (0.6)  |
| 貧血            | 4    | (0.6)  |
| 内分泌障害         | 1    | (0.2)  |
| 甲状腺嚢腫         | 1    | (0.2)  |
| 代謝および栄養障害     | 1    | (0.2)  |
| 低カリウム血症       | 1    | (0.2)  |
| 精神障害          | 1    | (0.2)  |
| 不快気分          | 1    | (0.2)  |
| 神経系障害         | 15   | (2.4)  |
| 浮動性めまい        | 5    | (0.8)  |
| 頭痛            | 5    | (0.8)  |
| 顔面麻痺          | 1    | (0.2)  |
| 意識消失          | 1    | (0.2)  |
| 片頭痛           | 1    | (0.2)  |
| 失神寸前の状態       | 1    | (0.2)  |
| 一過性脳虚血発作      | 1    | (0.2)  |
| 周期性四肢運動障害     | 1    | (0.2)  |
| 眼障害           | 2    | (0.3)  |
| 眼瞼炎           | 1    | (0.2)  |
| 眼痛            | 1    | (0.2)  |
| 心臓障害          | 1    | (0.2)  |
| 動悸            | 1    | (0.2)  |
| 血管障害          | 2    | (0.3)  |
| ほてり           | 2    | (0.3)  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3    | (0.5)  |
| 鼻出血           | 1    | (0.2)  |
| しゃっくり         | 1    | (0.2)  |
| あくび           | 1    | (0.2)  |
| 胃腸障害          | 257  | (40.7) |
| 腹痛            | 120  | (19.0) |
| 下痢            | 99   | (15.7) |
| 下腹部痛          | 54   | (8.6)  |
| 腹部膨満          | 43   | (6.8)  |
| 悪心            | 15   | (2.4)  |
| 上腹部痛          | 11   | (1.7)  |
| 腹部不快感         | 10   | (1.6)  |
| 軟便            | 6    | (1.0)  |
| 鼓腸            | 4    | (0.6)  |
| 便意切迫          | 3    | (0.5)  |
| 嘔吐            | 3    | (0.5)  |
| 胃腸音異常         | 3    | (0.5)  |
| 便秘            | 2    | (0.3)  |
| 口内炎           | 2    | (0.3)  |
| 異常便           | 1    | (0.2)  |
| 裂肛            | 1    | (0.2)  |
| 十二指腸炎         | 1    | (0.2)  |
| 胃炎            | 1    | (0.2)  |
| 胃腸障害          | 1    | (0.2)  |
| 舌炎            | 1    | (0.2)  |
| 痔核            | 1    | (0.2)  |
| 肛径ヘルニア        | 1    | (0.2)  |
| 肛門周囲痛         | 1    | (0.2)  |

| 副作用の種類                    | 発現例数 | 発現率(%) |
|---------------------------|------|--------|
| 肝胆道系障害                    | 2    | (0.3)  |
| 肝機能異常                     | 2    | (0.3)  |
| 皮膚および皮下組織障害               | 13   | (2.1)  |
| 蕁麻疹                       | 4    | (0.6)  |
| 発疹                        | 3    | (0.5)  |
| 皮膚炎                       | 1    | (0.2)  |
| 皮膚乾燥                      | 1    | (0.2)  |
| 湿疹                        | 1    | (0.2)  |
| 汗疹                        | 1    | (0.2)  |
| そう痒症                      | 1    | (0.2)  |
| 皮膚剥脱                      | 1    | (0.2)  |
| 筋骨格系および結合組織障害             | 1    | (0.2)  |
| 筋骨格硬直                     | 1    | (0.2)  |
| 生殖系および乳房障害                | 4    | (0.6)  |
| 月経困難症                     | 3    | (0.5)  |
| 性器出血                      | 1    | (0.2)  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態         | 9    | (1.4)  |
| 口渇                        | 4    | (0.6)  |
| 無力症                       | 1    | (0.2)  |
| 胸痛                        | 1    | (0.2)  |
| 異常感                       | 1    | (0.2)  |
| 熱感                        | 1    | (0.2)  |
| 倦怠感                       | 1    | (0.2)  |
| 末梢性浮腫                     | 1    | (0.2)  |
| 臨床検査                      | 43   | (6.8)  |
| アラニンアミトランスフェラーゼ(ALT)増加    | 10   | (1.6)  |
| 肝機能検査異常                   | 10   | (1.6)  |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ(CK)増加      | 6    | (1.0)  |
| アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ(AST)増加 | 5    | (0.8)  |
| 好酸球数増加                    | 3    | (0.5)  |
| ビタミンE増加                   | 2    | (0.3)  |
| 肝機能検査値上昇                  | 2    | (0.3)  |
| 血中クレアチニン増加                | 1    | (0.2)  |
| 血中トリグリセリド増加               | 1    | (0.2)  |
| 血中尿酸増加                    | 1    | (0.2)  |
| 心電図QT延長                   | 1    | (0.2)  |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加        | 1    | (0.2)  |
| 尿中血陽性                     | 1    | (0.2)  |
| 尿中赤血球陽性                   | 1    | (0.2)  |
| 体重減少                      | 1    | (0.2)  |
| 体重増加                      | 1    | (0.2)  |
| 血中アルカリホスファターゼ増加           | 1    | (0.2)  |
| 尿中ウロビリノーゲン増加              | 1    | (0.2)  |
| 赤血球検査異常                   | 1    | (0.2)  |

※副作用の分類名、副作用名はMedDRA/J(ver19.0)の器官別大分類、基本語を用いて表示。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」(平成8年3月27日 日薬連発第240号)に則り、設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験で認められた変化について、変化の程度や発現用量から、臨床用量を投与した場合のヒト血漿中薬物濃度域において、中枢神経系、心血管系、呼吸器系、胃腸管系及び腎・泌尿器系に対する作用が発現する可能性は低いと判断された。

表Ⅸ－1. エロビキシバットの一般薬理試験結果<sup>32)</sup>

| 試験の種類        | 動物種等                                                                                                                                                                                                                   | 投与経路                       | 投与量             | 主な所見                             |                                                                                                                                    |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中枢神経系に対する作用  | 一般症状、行動及び体温                                                                                                                                                                                                            | Wistar ラット<br>(雄性、各群:8 例)  | 経口              | 0、3.5、35 及び 350 mg/kg            | 3.5mg/kg 群で投与 6 時間後に糞量が有意に減少したが、それ以外の評価時点並びに本剤 35 及び 350mg/kg 群で影響は認められなかったことから、本薬の毒性作用はないと判断した。                                   |
|              | 自発運動量                                                                                                                                                                                                                  | Wistar ラット<br>(雄性、各群:8 例)  | 経口              | 0、3.5、35 及び 350 mg/kg            | 自発運動量が 35 mg/kg 群で投与 0.5 時間後に有意に増加し、350 mg/kg 群で投与 2 時間後に有意に減少したが、いずれも軽微な変化であった。                                                   |
|              | 協調運動                                                                                                                                                                                                                   | Wistar ラット<br>(雄性、各群:10 例) | 経口              | 0、3.5、35 及び 350 mg/kg            | 350mg/kg まで影響はなかった。                                                                                                                |
| 心血管系に対する作用   | hERG 電流                                                                                                                                                                                                                | hERG 発現<br>HEK293 細胞       | <i>in vitro</i> | 0.65 μmol/L                      | 0.65 μmol/L 群における hERG 電流阻害率は 6.0%であり軽微な変化であった。                                                                                    |
|              | 動脈圧、心拍数、肺動脈圧、大腿動脈血流量、大腿動脈抵抗、腎動脈血流量、腎動脈抵抗、収縮期及び拡張末期の左室圧、左室圧上昇速度の最大値、左室圧下降速度の最大値、心拍出量、全末梢血管抵抗、1 回拍出量、左室仕事量、冠動脈血流量、冠動脈抵抗、心電図(第Ⅱ誘導及び 6 誘導)、並びに血液ガスなど(pH、pO <sub>2</sub> 、pCO <sub>2</sub> 、HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ) | ビーグル犬<br>(雌雄、各群:3 例)       | 静脈内<br>持続       | 0、0.0035、0.035、0.35 及び 3.5 mg/kg | 0.35mg/kg 以上の群で、冠動脈血流量の有意な減少、3.5 mg/kg 群で冠動脈抵抗の有意な増加が認められた。<br>3.5 mg/kg で投与 29.5 分後に動脈血 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 濃度が有意に低下した。 |
|              | 血圧及び心拍数                                                                                                                                                                                                                | Wistar ラット<br>(雄性、各群:8 例)  | 経口              | 0、3.5、35 及び 350 mg/kg            | 350mg/kg まで影響はなかった。                                                                                                                |
| 呼吸器系に対する作用   | 呼吸数、最大吸気流量、最大呼気流量、吸気及び呼気時間、気道抵抗、1 回換気量、並びに分時換気量                                                                                                                                                                        | Wistar ラット<br>(雄性、各群:8 例)  | 経口              | 0、3.5、35 及び 350 mg/kg            | 350mg/kg まで影響はなかった。                                                                                                                |
| 胃腸管系に対する作用   | 消化管輸送能                                                                                                                                                                                                                 | Wistar ラット<br>(雄性、各群:8 例)  | 経口              | 0、3.5、35 及び 350 mg/kg            | 350 mg/kg 群で小腸における炭末輸送能が有意に低下した(溶媒対照群に対して約 30%低下)。                                                                                 |
| 腎・泌尿器系に対する作用 | 尿量、尿中パラメータ(Na <sup>+</sup> 濃度及び排泄量、K <sup>+</sup> 濃度及び排泄量、尿素濃度、クレアチニン濃度)、血漿中パラメータ(Na <sup>+</sup> 濃度、K <sup>+</sup> 濃度、尿素濃度、クレアチニン濃度)及びクレアチニンクリアランス                                                                    | Wistar ラット<br>(雄性、各群:8 例)  | 経口              | 0、3.5、35 及び 350 mg/kg            | 350 mg/kg 群で投与 0～24 時間後に尿中 Na <sup>+</sup> 排泄量が有意に減少(26%)し、投与 6～24 時間後に尿中尿素濃度が有意に上昇(82%)した。                                        |

### (3) その他の薬理試験

#### <参考>

#### ①胆汁酸トランスポーター以外の分子標的に対する作用<sup>33)</sup>

エロビキシバットの選択性を評価するため、胆汁酸トランスポーター以外の分子標的に対する作用を検討した。エロビキシバット 30 $\mu$ mol/Lは、ソマトスタチンsst<sub>2</sub>受容体に対して 98.5%のアゴニスト活性を示したが、3及び 0.3 $\mu$ mol/Lではアゴニスト活性がそれぞれ 28及び -1%に低下した。エロビキシバット 10 $\mu$ mol/Lはシクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)に対して 112%の活性化作用を示したが、1及び 0.1 $\mu$ mol/Lでは、それぞれ 21及び 1%の阻害作用を示すにとどまった。エロビキシバット 10 $\mu$ mol/Lは、タキキニンNK<sub>2</sub>受容体に対するリガンドの結合を完全に阻害したが、1及び 0.1 $\mu$ mol/Lでは阻害率はそれぞれ 95及び 10%に低下した。エロビキシバットの作用が比較的強かった分子標的においても、0.3又は 0.1 $\mu$ mol/L以下では、その作用はほとんど認められないことが示された。

#### ②血漿中脂質濃度に対する作用

回腸末端部において胆汁酸吸収が抑制されると、生体内の胆汁酸量を一定に保ち、かつ腸肝循環の恒常性を維持するために、肝臓での胆汁酸生合成量が増加する。その際、胆汁酸の前駆物質であるコレステロールが胆汁酸の生合成に使われるため、血漿中コレステロール濃度が低下することが報告されている。

マウスにエロビキシバット (0.00087 w/w% (2.5 $\mu$ mol/kg/日、1.74 mg/kg/日に相当) 及び0.0035 w/w% (10 $\mu$ mol/kg/日、7.0 mg/kg/日に相当))を混餌投与し、7日間の摂餌後、3時間絶食させてから採血をし、血漿中の総コレステロール、トリグリセリドおよびリポたん白質コレステロールを測定した。カイロミクロン／超低比重リポたん白質(VLDL)コレステロール濃度及びLDLコレステロール濃度を用量依存的に低下させ、7 mg/kg/日での低下率はそれぞれ 66%及び 27%であった<sup>34)</sup>。

表Ⅸ-2. アポE/LDL受容体ダブルノックアウトマウスにおける血漿中脂質濃度に対する  
エロビキシバットの作用

| 用量                     | Plasma-TG<br>(mmol/L) | Plasma-total<br>cholesterol<br>(mmol/L) | Chylomicrons/VLD<br>L- cholesterol<br>(mmol/L) | LDL-cholesterol<br>(mmol/L) | HDL-cholesterol<br>(mmol/L) |
|------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Control<br>(0 mg/kg/日) | 1.6 $\pm$ 0.3         | 14.4 $\pm$ 1.3                          | 5.3 $\pm$ 0.6                                  | 8.4 $\pm$ 0.9               | 0.8 $\pm$ 0.1               |
| 1.74 mg/kg/日           | 2.4 $\pm$ 0.8         | 10.2 $\pm$ 2.6                          | 2.6 $\pm$ 0.9                                  | 6.7 $\pm$ 1.7               | 0.9 $\pm$ 0.1               |
| 7.0 mg/kg/日            | 2.9 $\pm$ 1.6         | 8.9 $\pm$ 3.1                           | 1.8 $\pm$ 1.1                                  | 6.2 $\pm$ 2.1               | 1.0 $\pm$ 0.2               |

(平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 7)

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌに単回経口投与した際の忍容性は良好であった。

表Ⅸ－3. 単回経口投与毒性試験結果<sup>35)</sup>

| 動物種等                           | 投与量 (mg/kg)                      | 試験成績              |
|--------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| マウス <sup>a)</sup><br>(雄性 5 例)  | 2000                             | 概略の致死量:>2000mg/kg |
| ラット <sup>b)</sup><br>(雌雄各 5 例) | 2000                             | 概略の致死量:>2000mg/kg |
| イヌ <sup>c)</sup><br>(雌雄各 2 例)  | 8.4、17、35、70、140<br>(用量漸増法による投与) | 概略の致死量:>140mg/kg  |

a) Alpk:APfCD-1マウス、 b) CrI:WI (Glx/BRL/Han)IGSBRラット、 c) ビーグル犬

### (2) 反復投与毒性試験

マウス13週間経口投与毒性試験でみられた肝臓の変化は、臨床曝露量と比較し、非常に高い曝露条件下で認められた変化であり、臨床における安全性上の懸念はないと考えられた。また、イヌの4及び13週間経口投与毒性試験で認められた頻回の嘔吐は毒性変化と考えられたが、52 週間経口投与毒性試験では回数の減少がみられ、全身状態の悪化を示唆する変化も認められなかったことから、重篤な毒性ではないと考えられた。また、無毒性量から広い安全マージンが担保されており、臨床における安全性上の懸念はないと考えられた。

表Ⅸ－4. 反復経口投与毒性試験<sup>35)</sup>

| 動物種               | 投与期間及び動物数等            | 投与量<br>(mg/kg/日)  | 試験成績                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| マウス <sup>a)</sup> | 13 週間<br>(雌雄、各群:12 例) | 0、200、500、1500    | 無毒性量:200mg/kg/日<br>・500mg/kg/日以上の投与量は致死量と考えられた。<br>・500mg/kg/日以上の群で肝臓に本薬投与に関連した変化が認められた。                                                                                                        |
| ラット <sup>b)</sup> | 4 週間<br>(雌雄、各群:10 例)  | 0、3.48、34.8、348   | 無毒性量:348mg/kg/日                                                                                                                                                                                 |
|                   | 13 週間<br>(雌雄、各群:10 例) | 0、3.5、35、350      | 無毒性量:350mg/kg/日                                                                                                                                                                                 |
|                   | 26 週間<br>(雌雄、各群:15 例) | 0、3.5、35、350      | 無毒性量:350mg/kg/日                                                                                                                                                                                 |
| イヌ <sup>c)</sup>  | 4 週間<br>(雌雄、各群:3 例)   | 0、3.48、17.4、139.2 | ・17.4mg/kg/日以上の群で軟便又は液状便、血中トリグリセリド減少が認められた。<br>・139.2mg/kg/日群の雌雄で頻回の嘔吐が認められた。<br>・軟便及び液状便は本薬の薬理作用、血中トリグリセリド減少は本薬による胆汁酸増加が脂質代謝へ影響したことに起因した変化と考えられた。                                              |
|                   | 13 週間<br>(雌雄、各群:4 例)  | 0、3.5、17.5、140    | 無毒性量:140mg/kg/日(雄)、17.5mg/kg/日(雌)<br>・3.5mg/kg/日以上の群で液状便が認められた。<br>・140mg/kg/日群の雌雄で血中総コレステロール減少、雌で頻回の嘔吐が認められた。<br>・液状便は本薬の薬理作用、血中総コレステロール減少は本薬の薬理学的作用に伴う胆汁酸産生亢進による肝臓でのコレステロール消費増加に関連する変化と考えられた。 |
|                   | 52 週間<br>(雌雄、各群:4 例)  | 0、3.5、17.5、140*   | 無毒性量:140mg/kg/日(雄)、17.5mg/kg/日(雌)<br>・17.5mg/kg/日以上の群で軟便又は液状便が認められた。<br>・140(70)mg/kg/日群の雌で本薬投与に関連した毛包虫症の顕在化による皮膚病変が認められた。<br>・軟便及び液状便は本薬の薬理作用と考えられた。                                           |

a) Crl:CD1(ICR)マウス、b) Crl:WI(Han)ラット、c) ビーグル犬

\* 雌の一般状態悪化のため、投与29週目以降、雌の140mg/kg/日について、70mg/kg/日に減量して投与を継続、140(70)mg/kg/日群と表記。

### (3) 遺伝毒性試験

表Ⅸ－5. 遺伝毒性試験<sup>36)</sup>

| 項目                   | 動物種等/<br>細菌・細胞種               | 投与<br>経路        | 期間または種類                 | 投与量/添加濃度                                                                                              | 試験<br>成績 |
|----------------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 細菌を用いる<br>復帰突然変異     | ネズミチフス菌                       | <i>in vitro</i> | プレート法及び<br>プレインキュベーション法 | プレート法:<br>48.6～4860μg/プレート<br>プレインキュベーション法:<br>49.6～5020μg/プレート                                       | 陰性       |
| マウスリンフォーマ<br>TK 試験   | マウスリンパ腫<br>L5178Y 細胞          | <i>in vitro</i> | マイクロウェル法                | 短時間処理法:<br>20.9～29.2μg/mL(−S9mix 法)<br>76.0～90.5μg/mL(+S9mix 法)<br>連続処理法:<br>31.3～45.2μg/mL(−S9mix 法) | 陰性       |
| ラット経口投与による<br>骨髄小核試験 | ラット <sup>a)</sup><br>(雄性 6 例) | 経口              | 2 日間                    | 2000mg/kg/日                                                                                           | 陰性       |

a) HsdHan:WISTラット

#### (4) がん原性試験

表Ⅸ－6. がん原性試験<sup>37)</sup>

| 動物種等                              | 投与経路 | 期間     | 投与量(mg/kg/日)  | 試験成績 |
|-----------------------------------|------|--------|---------------|------|
| マウス <sup>a)</sup><br>(雌雄、各群:51 例) | 経口   | 104 週間 | 0、25、75*、200* | 陰性   |
| ラット <sup>b)</sup><br>(雌雄、各群:50 例) | 経口   | 104 週間 | 0、35、100、285  | 陰性   |

a) Crl:CD1 (ICR) マウス、b) Crl:WI (Han) ラット

\* 雄の75及び200 mg/kg/日群について、死亡例増加のため投与25週目以降、それぞれ50及び125 mg/kg/日に減量して投与を継続

#### (5) 生殖発生毒性試験

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験でみられたF<sub>1</sub>出生児の生存性、成長及び発達に対する影響は、F<sub>0</sub>母動物の毒性(哺育行動の低下など)に関連した変化と考えられた。

表Ⅸ－7. 生殖発生毒性試験<sup>31)</sup>

| 項目                 | 動物種等                              | 投与期間                                            | 投与経路 | 投与量(mg/kg/日)       | 試験成績                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------|------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 受胎能及び<br>胚・胎児発生    | ラット <sup>a)</sup><br>(雌雄、各群:22 例) | 雄:交配前 2 週間<br>～解剖検査前日<br>雌:交配前 2 週間<br>～妊娠 17 日 | 経口   | 0、175、<br>350、1000 | 無毒性量:<br>親動物の一般毒性及び生殖機能並びに胚・胎児発生のいずれも 1000 mg/kg/日                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 胚・胎児発生             | ウサギ <sup>b)</sup><br>(雌性、各群:24 例) | 妊娠 7～19 日                                       | 経口   | 0、20、55、<br>150    | 無毒性量:<br>母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児発生のいずれも 150 mg/kg/日                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 出生前及び出生後の発生並びに母体機能 | ラット <sup>a)</sup><br>(雌性、各群:22 例) | 妊娠 6 日～授乳<br>20 日                               | 経口   | 0、100、<br>350、1000 | 無毒性量:<br>F <sub>0</sub> 母動物の一般毒性及び生殖機能は 350 mg/kg/日、F <sub>1</sub> 出生児は 100mg/kg/日<br>・F <sub>0</sub> 母動物 1000 mg/kg/日群において、体重増加抑制又は体重減少、摂餌量の減少、一般症状の変化、哺育行動の低下が認められた。<br>・F <sub>1</sub> 出生児 1000 mg/kg/日群において、一般症状の変化、出生児死亡、生存率及び哺育率の低下、発育分化の遅延及び静的正向反射成功率の低下が認められた。<br>・F <sub>1</sub> 出生児 350 mg/kg/日以上において、体重増加抑制が認められた。 |

a) Crl:WI (Han) ラット、b) New Zealand Whiteウサギ

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 本薬の長期投与時の安全性(二次胆汁酸による大腸癌の発現リスク)

本薬の長期投与時の安全性については、非臨床の長期反復投与毒性試験<sup>35)</sup>及びがん原性試験<sup>37)</sup>の結果、本薬の臨床試験<sup>8~13)</sup>の結果(「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)、胆汁酸製剤(ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸)<sup>2)</sup>及び胆汁酸吸着剤(コレスチラミン)の安全性情報、並びに高脂血症患者に施された部分回腸バイパス手術療法(ほぼ完全に胆汁酸の再吸収が抑制される)と食事療法に関する25年間追跡調査比較結果<sup>38)</sup>において、大腸癌を含む副作用が懸念されるエビデンスは得られていない。

このことから、本薬の長期投与の安全性については、現時点において、大腸癌の発現リスクを含めて大きな懸念はないと考えられた。

## X. 管理事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤:グーフィス®錠5mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分:エロビキシバット水和物 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間:36ヵ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

アルミ袋開封後は高温、湿気を避けて気密容器に保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド:なし

くすりのしおり:あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:該当しない

同効薬: ルビプロストン

### 7. 国際誕生年月日

2018年1月19日「日本」

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名         | 製造販売承認年月日       | 承認番号          | 薬価基準収載年月日       | 販売開始年月日         |
|-------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|
| グーフィス®錠 5mg | 2018 年 1 月 19 日 | 23000AMX00013 | 2018 年 4 月 18 日 | 2018 年 4 月 19 日 |

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

8年（2018年1月19日～2026年1月18日）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

## 13. 各種コード

| 販売名                     | 厚生労働省薬価<br>基準収載医薬コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT(9桁)番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|-------------------------|----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| グーフィス <sup>®</sup> 錠5mg | 2359008F1025         | 2359008F1025        | 125648201 | 622564801            |

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 小西孝宣, 鍋谷圭宏. 腸肝循環:胆汁酸サイクルを中心に. 外科と代謝・栄養. 2013; 47:41-43
- 2) Iser JH, et al. : Chenodeoxycholic acid: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. Drugs. 1981; 21: 90-119 (PMID:7009140)
- 3) Mitchell WD, et al. : Bile acids in the diarrhoea of ileal resection. Gut. 1973; 14: 348-53 (PMID: 4736774)
- 4) Acosta A, et al. : Elobixibat and its potential role in chronic idiopathic constipation. Ther. Adv. Gastroenterol. 2014; 7: 167-75 (PMID:25057297)
- 5) Avdeef A., et al. : pH-Metric logP. 3. Glass electrode calibration in methanol-water, applied to pKa determination of water-insoluble substances. Anal. Chem. 1993; 65: 42-49
- 6) [OECD Guidelines for testing of chemicals - partition coefficient (n-octanol/water): pH-metric method for ionisable substances.] (Draft Guideline 122. November 2000.)
- 7) EAファーマ株式会社:社内資料(製剤の安定性試験)
- 8) EAファーマ株式会社:社内資料(慢性便秘患者を対象とした臨床薬理試験)
- 9) EAファーマ株式会社:社内資料(慢性便秘患者における本剤の用量別有効性、安全性の検討)
- 10) Nakajima A, et al. : Determining an optimal clinical dose of elobixibat, a novel inhibitor of the ileal bile acid transporter, in Japanese patients with chronic constipation: a phase II, multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. J. Gastroenterol. 2018; 53: 525-534 (PMID: 28840422)
- 11) EAファーマ株式会社:社内資料(慢性便秘患者における有効性、安全性の検討)
- 12) Nakajima A, et al. : Safty and efficacy of elobixibat for chronic constipation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial and an open-label, single-arm, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2018; 3: 537-547 (PMID:29805116)
- 13) EAファーマ株式会社:社内資料(慢性便秘患者における長期投与時の安全性、有効性の検討)
- 14) EAファーマ株式会社:社内資料(薬物相互作用の検討)
- 15) Lewis SJ, el al. : Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand. J. Gastroenterol. 1997;32:920-924 (PMID:9299672)
- 16) 慢性便秘症診療ガイドライン: 日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会 2017 p42
- 17) 吉良いずみ. 日本語版 The patient assessment of constipation quality of life questionnaireの信頼性と妥当性の検討. 日看研会誌. 2013;36:119-127
- 18) EAファーマ株式会社:社内資料(結腸通過時間に対する作用)
- 19) EAファーマ株式会社:社内資料(胆汁酸トランスポーターに対する作用)
- 20) EAファーマ株式会社:社内資料(胆汁酸吸収に対する作用)
- 21) EAファーマ株式会社:社内資料(ラットロペラミド誘発便秘モデルに対する作用)
- 22) EAファーマ株式会社:社内資料(マウスにおける胆汁酸吸収抑制作用の持続時間)
- 23) EAファーマ株式会社:社内資料(外国臨床試験における代謝動態の確認)
- 24) EAファーマ株式会社:社内資料(乳汁への移行性)
- 25) EAファーマ株式会社:社内資料(その他の組織への移行性)
- 26) EAファーマ株式会社:社内資料(血漿蛋白結合率および血球移行率)

- 27) EAファーマ株式会社: 社内資料 (*in vitro*並びに*in vivo*(ヒト)において推定される代謝経路)
- 28) EAファーマ株式会社: 社内資料 (代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種)
- 29) EAファーマ株式会社: 社内資料 (排泄率の検討)
- 30) EAファーマ株式会社: 社内資料 (トランスポーターに関する検討)
- 31) EAファーマ株式会社: 社内資料 (毒性試験「生殖発生毒性試験」)
- 32) EAファーマ株式会社: 社内資料 (安全性薬理試験)
- 33) EAファーマ株式会社: 社内資料 (胆汁酸トランスポーター以外の分子標的に対する作用)
- 34) EAファーマ株式会社: 社内資料 (アポE/LDL 受容体ダブルノックアウトマウスにおける血漿中脂質濃度に対する作用)
- 35) EAファーマ株式会社: 社内資料 (毒性試験「単回投与毒性試験並びに反復投与毒性試験」)
- 36) EAファーマ株式会社: 社内資料 (毒性試験「遺伝毒性試験」)
- 37) EAファーマ株式会社: 社内資料 (毒性試験「がん原性試験」)
- 38) Buchwald H, et al. : Overall mortality, incremental life expectancy, and cause of death at 25 years in the program on the surgical control of the hyperlipidemias. Ann Surg. 2010; 251: 1034-40 (PMID:20485136)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

タイ:2020年12月承認、2021年7月上市

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦への投与に関する情報

該当資料なし

#### (2) 小児への投与に関する情報

該当資料なし

---

## XⅢ. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

個別に照会すること

照会先:表紙の問い合わせ窓口を参照。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

照会先:表紙の問い合わせ窓口を参照。

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

