

## 2019 年度 薬物治療塾 D コース前期 第1回目勉強会要旨

開催日時:2019 年 11 月 24 日(日) 13:10~16:20

場所:タワーホール船堀

対象:薬物名(一般名) エロビキシバット水和物

製品名(医薬品名) グーフィス®錠

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2019 年 5 月改訂 第 3 版)、審査報告書(平成 29 年 11 月 16 日)、  
申請資料概要

論文名:Safety and efficacy of elobixibat for chronic constipation: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial and an open-label, single-arm, phase 3 trial  
Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 537-47

検討理由:便秘は身近な疾患であり、入院・外来問わず幅広い患者に使用されるため

既存薬に比べてどのような点が優れているのか興味があるため(既存薬のデメリットを改善しているか?など)  
慢性的に使用することの多い高齢者等への使用に適しているか知りたい

## PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): エロビキシバット水和物

製品名(医薬品名): グーフィス®錠

参照資料: ①IF(2019 年 5 月改訂 第 3 版) ②審査報告書(平成 29 年 11 月 16 日) ③申請資料概要

### 【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
  - 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める
- 本薬は消化管内での局所適用を目的とする。従って、本薬の PK の特徴付けは、全身循環血中に到達した薬剤による副作用を考察する目的に限定される。しかし、本薬は全身循環血にも到達している量は少ない<sup>注1)</sup>ので、PK の考察は行わない。

パラメータ	値	情報源
F		
Ae(%)		
CLtot(mL/min)		
Vd(L)		
fuP		
B/P		

注1)

参照資料②p19 6.2.2 海外第 I 相試験(マスバランス試験)(抜粋)

外国人健康成人男性を対象に本薬の<sup>14</sup>C 標識体 5mg 単回投与時の全血及び血漿中濃度は、検出限界をわずかに上回る程度であり、本薬経口投与後の全身移行性は低いと考えられた。

参照資料①p49 6.排泄 (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 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。⇒申請資料概要にも尿中未変化体の排泄率の記載なし

参照資料①p47 5.代謝 (1)代謝部位及び代謝経路

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 を外国健康成人男性 6名に単回経口投与したとき(中略)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。

⇒糞中排泄の殆どは未変化体であるが、ヒトでの胆汁中未変化体排泄率は測定されていないことからエロビキシバットが経口投与後、どの程度、消化管から吸収されるかについては不明

<繰り返し投与での蓄積性について>

参照資料②P18 6.2.1 国内第I相単回及び反復投与試験(食事の影響) 表15

日本人慢性便秘症患者

表15 本薬を朝食前に1日1回14日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬投与量	測定時点	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
2.5 mg	1日目	10	112.5±64.0	1.8±1.6	386.1±89.0 <sup>a)</sup>	2.1±0.8 <sup>a)</sup>
	14日目	10	90.6±45.7	1.3±0.8	314.4±66.9 <sup>a)</sup>	2.7±1.3 <sup>a)</sup>
5 mg	1日目	10	192.7±105.4	1.2±0.5	675.1±247.5	2.5±0.8
	14日目	10	178.1±62.3	1.3±0.5	867.6±240.1	4.1±2.5
10 mg	1日目	9	307.1±121.6	1.2±0.5	1,254.2±265.3	2.8±0.9
	14日目	8	250.5±86.3	1.7±0.8	1,667.3±679.1	10.5±15.4
15 mg	1日目	10	531.2±338.2	1.2±0.5	2,047.9±1,021.9	3.9±3.0
	14日目	10	449.9±330.7	1.4±0.5	2,305.8±1,025.4	7.4±5.5
20 mg	1日目	10	1,139.4±868.9	1.1±0.6	3,423.1±1,696.2	3.7±2.3
	14日目	10	1,100.3±590.1	1.0±0.6	3,785.8±1,131.1	7.8±2.9

平均値±標準偏差 a) n=9

5mg 経口投与: C<sub>max</sub>(day14)/C<sub>max</sub>(day1)=0.93, AUC<sub>∞</sub>(day14)/AUC<sub>∞</sub>(day1)=1.29

10mg 経口投与: C<sub>max</sub>(day14)/C<sub>max</sub>(day1)=0.82, AUC<sub>∞</sub>(day14)/AUC<sub>∞</sub>(day1)=1.33

15mg 経口投与: C<sub>max</sub>(day14)/C<sub>max</sub>(day1)=0.85, AUC<sub>∞</sub>(day14)/AUC<sub>∞</sub>(day1)=1.13

反復投与による顕著な蓄積性は認められなかった(参照資料②p18)

【コメント】 AUC<sub>∞</sub>の比で用量によっては約1.3倍程度の増加傾向が認められるが、本薬は全身循環血への移行は低いため、数値は誤差範囲と考えられる。臨床的に問題となる蓄積性はないと判断する。

## 文献評価シート

薬物名（一般名）：エロビキシバット水和物

製品名（医薬品名）：グーフィス®錠

論文名：Safety and efficacy of elobixibat for chronic constipation: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial and an open-label, single-arm, phase 3 trial

**Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 537–47**

（臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。）

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
<b>Introduction</b>		
1. 研究目的の記載があるか。  前相（第2相）での試験結果を基に二重盲検試験では2週間投与での有効性及び安全性を、長期投与試験では52週間投与の安全性と患者 QOL や満足度を評価することを目的としている。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P538 Introduction 最後から6行目
Introduction の限界点 Introduction には長期使用の促進を期待している記載があるが、2重盲検試験は2週間と短期での有効性評価である。既存の便秘薬は多くあることから既存薬との有効性の比較を知りたいところだが、新規作用機序であり、安全性評価も必要なため、プラセボ対照はやむを得ないか。		

<b>Method</b>		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 <u>2W ランダム化試験</u> ランダム化、多施設（16施設）、プラセボ対照、二重盲検試験、2週間 割付け比 1:1 <u>52W オープン試験</u> オープン、単群、34施設、52週間	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P538 右下から2行目～ Study design and participants
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）の記載があるか。  <組み入れ基準> 6カ月以上前から、自発排便の頻度が週に3回未満である 排便の25%以上に以下の症状が1つ以上該当する。 いきみ、硬い、塊状の便、不十分な排便の感覚 RomeIII診断基準の機能性便秘の基準を満たす 便秘型過敏性腸症候群の患者も含めた。  <除外基準> 慢性便秘の原因が腸の器質的障害（機械的閉塞）、神経学的、内分泌、代謝性疾患、薬剤、腸または直腸の手術（単純な虫垂切除を除く） 観察期間（2週間）中に6回以上の自然排便 or 泥状、水様便があった患者 ランダム化試験に参加した患者は52週オープン試験への参加は除外	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P539 左上から16行目～ Study design and participants  ・慢性便秘の明確な定義や診断基準はない ・除外基準に該当する具体的な薬剤が不明 ・試験前に使用していた下剤は併用可・不可なのか不明
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）についての記載があるか。  ・各試験共に観察期間2週間設定あり ⇒腸機能の日記を毎日完了する（ベースライン時の評価に使用）  <u>2W ランダム化試験</u> 1日1回朝食前、エロビキシバット 10mg or プラセボ（経口錠）、外来でモニタリング <u>52W オープン試験</u> 1週目のみエロビキシバット 10mg/日、その後5～15mg/日で増減可 or 10mg/日を維持 排便の改善による理由を除いて、休薬を許可。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P539 右 Procedures 有効性評価は患者による評価（患者日誌）  ・併用可能な薬剤、wash-out 期間、食事、生活習慣、サプリメントについて不明（2週間の観察期間はある） ・便秘薬は薬理学的特徴から wash-out はあまり考慮する必要がないのではないかという意見もあり ・52W オープン試験では2週

<p>ただし2週を超える連続の休薬、4週連続で週2日を超える休薬は試験中止。</p> <p>排便時間、便の硬さ（ブリストル便形状スケール：7点でスコア化）、完全な排便の感覚（はい or いいえ）、便秘の重症度（5点スケール、ランダム化試験のみの実施）：患者日誌（2週：紙媒体、52週：電子媒体）で評価 レスキュー薬：ピサコジル坐薬 10mg（72h以上排便がない場合） 健康関連 QOL（JPAC-QOL、0(base line),4,12,24,36,52週、あるいは中止時、満足度スコア（4点スケール、2週毎）</p> <p>その他 脂溶性ビタミンの影響について（脂溶性ビタミンの吸収障害） 凝固系の指標（PT,APTT）←VitKへの影響 LDL-C、HDL-C</p>		<p>以降の投与量は患者判断で自由に増減可となっており、用量は一定に設定されていない。</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか</p> <p><u>2W ランダム化試験</u> 主要評価項目：投与1週目の週あたりの自発排便回数のベースライン（観察期間最終週）からの変化量 副次評価項目：投与2週目の週あたりの自発排便回数のベースラインからの変化量、完全自発排便での頻度の変化、自発排便または完全自発排便レスポonderの割合、初回投与後24時間以内に自発排便があった患者割合</p> <p><u>52W オープン試験</u> 主要評価項目は安全性（副作用の種類、重症度、発生率、各来院時に評価） 副次評価項目：有効性はベースラインからの相対的評価、健康関連 QOL、ランダム化試験で実施した腸の機能評価</p> <p>&lt;定義&gt; 自発排便：24時間以内にレスキュー薬投与のない自発的な排便 完全自発排便：完全な排便の感覚がある自発排便 レスポonder：週あたりの自発排便回数、完全自発排便回数が3回以上で、ベースラインからの変化量が1以上増加</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P540 Outcomes 2W ランダム化試験： Outcomes 1行目、6行目 52W オープン試験： Outcomes 2段落目</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>RomeIII診断基準 ブリストル便形状スケール 臨床試験で汎用されているスコア化した評価方法 患者による評価</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>変更なし（特に記載なし）</p>
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p><u>2W ランダム化試験</u> <math>\alpha</math>：0.05（両側）、<math>1-\beta</math>：90%以上（各群54例と設定した場合）、事前に設定した差：2.3回/週（主要評価項目） 脱落例10%と想定して目標症例数は各群60例と設定</p> <p><u>52W オープン試験</u> ICH-E1ガイドラインに従い24週時の安全性評価で300例を確保するために52週で目標症例数360例と設定</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P540 Statistical analysis 長期投与試験の目標症例数は安全性評価を目的に設定されている（ICH-E1を参照）</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>ランダム化試験については、第2相試験の結果を基に設定したと記載はあるが、その差（プラセボとの差）に臨床的な意味があるかについて言及していない。</p>
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
<p>11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P539 右上から5行目～ Randomisation and masking 各群の割付は患者、医師、スポ</p>

		ンサー、データ解析者には隠蔽化されている。
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <p><b>2W ランダム化試験</b>          主要・副次評価項目：共分散分析（ANCOVA）、ベースライン値を共変量欠測データの補完なし（⇒欠測のある患者は解析から除外？）          試験中止の週に患者日誌の評価が5日/週より少ない場合、欠測値として取り扱う          多重性の考慮なし          レスポンダーの患者割合の比較：フィッシャーの正確検定          最初の自然排便までの時間： Kaplan-Meier法を用いて推定、ログランク検定          便秘の重症度：ウィルコクソン順位和検定</p> <p><b>52W オープン試験</b>          4, 12, 24, 36, 52W 時とベースライン時との比較：t検定          QOL 評価において臨床的意味のある差を規定していない（ベースラインから何点改善すれば臨床的意味があるのか）</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P540 右下最後の段落～
<p>13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P541 Role of the funding source          EA ファーマ、持田製薬          (医薬品承認のための臨床試験であり、企業の関与あり)</p>
<p><b>Method の限界点</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・器質性、薬剤性、二次性の便秘は除外されている。</li> <li>・便秘型過敏性腸症候群の患者も含まれている。</li> <li>・6ヶ月前から便秘症状がある患者が対象となっているが、生活・食事改善、既存薬で効果がなかった（または使用できない）患者が参加されているのか不明である。</li> <li>・試験前に使用していた下剤は試験中禁止なのか、用法用量変更せず併用可なのか不明。（おそらく併用中止か？）</li> <li>・評価方法が患者による評価（患者日誌）であり、主観的評価である。</li> <li>・試験期間中の生活習慣、食事などが結果に影響する。</li> <li>・慢性便秘患者を対象としているが、有効性評価は短期（投与1週間後）での評価。</li> <li>・長期試験は比較対照のない単群のオープン試験であることから長期の有効性は評価できない。（主要評価項目は安全性である）</li> <li>・既存薬で耐性があることを問題としているのであれば、本薬においてもプラセボを対照とした長期試験をしたほうが良いのではないか？</li> </ul>		

<b>Results</b>		
<p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Figure 1:2W ランダム化試験          Figure 3:52W オープン試験</p>
<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Figure 1:2W ランダム化試験          (本薬群で4例有害事象のため中止)          Figure 3:52W オープン試験          (50例脱落あり:約15%)</p>
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。          募集期間          2W ランダム化試験：2015/11/4～2016/6/11          52W オープン試験：2015/10/31～2017/3/15</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P541 Results 1行目          P542 右下3行目           募集期間のみ記載あり</p>
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Table 1          ・過去の便秘薬の治療歴が不明          ・80歳まで参加可能であるが、</p>

<p>年齢：(平均)43歳、女性83%、便秘型過敏性腸症候群の患者20～30%、週あたりのSBMs 1.7前後、便の硬さスコア：約2</p> <p>ベースライン時のレスキュー薬使用 2W ランダム化試験；プラセボ12例、エロヒキシハット10例 52W オープン試験：85例(25%)</p>		<p>高齢者の割合が少ないのではないか？</p> <p>レスキュー薬の使用状況： P542 右下から13行目 P543 右上から7行目</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>有効性解析：修正ITT集団（試験薬を1回以上投与されている）⇒FAS 安全性解析集団も試験薬を1回以上投与された集団</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P540 右最後の段落、 P541 3段落目</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p> <p>2W ランダム化試験 主要評価項目：プラセボとの差 平均値4.7回/週（95%CI: 3.4-5.9）</p> <p>レスキュー薬使用状況 2W ランダム化試験 1週時：プラセボ4例、エロヒキシハット1例 2週時：プラセボ7例、エロヒキシハット2例 52W オープン試験 2週時：25例(7%)、52週時：12例(3%)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Table 2：2W ランダム化試験</p>
<p>21. 解析で得られるP値が記載されているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Table 2：2W ランダム化試験</p> <p>複数の副次評価項目や事後解析で統計検定が行われているが、試験計画で多重性の考慮はされておらず、p値はあくまで参考値</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Table 3 P543 右下最後の段落～</p>

### Result の限界点

- ・ 短期間（投与後1週間）の有効性はプラセボとの比較から示されているが、長期投与の有効性に関しては比較対照がなく、約15%の患者が脱落している結果であり、Figure 4の排便頻度の推移についての評価は注意する必要があるのではないか。
- ・ 高齢の患者の組入れが少ない。2試験ともに外来患者が対象（寝たきりの患者は対象外？）
- ・ 便秘型過敏性腸症候群が含まれていることが結果に影響しているのではないか？
- ・ 副作用として腹痛、下痢の発現割合がかなり高く、症状によっては服用継続困難な患者もいるのではないか？
- ・ 52W オープン試験では患者の症状に応じて用量調節しているにも関わらず、腹痛・下痢などの有害事象は2W ランダム化試験時と変わらないまたは増加傾向であることに注意。
- ・ 52W オープン試験での腹痛・下痢の有害事象は減量することなく継続できている患者もいると記載されており、副作用において大きな問題はないのではないかと意見もあり。
- ・ 試験参加者の既存治療薬の有無、薬剤が不明であり、既存の治療薬でも改善可能な参加者が含まれているのではないか？

### Discussion

<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P544 右上3段落目～</p> <p>自然排便の臨床的に意味のある差は少なくとも週3回の頻度と記載がある。 しかし症例数設定で、なぜ差を週2.3回にしたのかについては記載なし</p>
-------------------------------------	--	---

24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	副作用発現の観点から高齢者へ適応可能か不明 器質性、薬剤性、二次性の便秘の患者は除外されており、適用可能か不明
25. 試験の限界について記載があるか。  長期の有効性は単群、オープン試験であることから限界があると記載あり。他剤の第3相試験に比べて本薬の2Wランダム化試験の症例数が少ない。日本人のみの試験結果である。便秘型過敏性腸症候群の患者が30%含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P545 右上7行目～  長期の安全性評価においても海外規制ガイドランスの指示と同様にプラセボ対照試験のほうが良かったのではないかと？  生活習慣・食事等が試験結果に影響するのではないかと？
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P546 最後の段落  新規作用機序も含めて結論を導いている
<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・短期の有効性評価は示されているが、長期の有効性評価は単群、オープン試験での結果であり、耐性が認められず、効果が継続しているかの評価は十分ではない。</li> <li>・52週間投与の結果から忍容性ありとしているが、腹痛、下痢の副作用発現は15%前後あり、継続不適な患者もいるのではないかと？</li> <li>・屯用での使用であれば良いかもしれない。</li> <li>・実臨床では原因薬剤を中止できない、便秘の原因となる原疾患が改善せず、やむを得ず慢性的に便秘薬を使用することが多々あるかと思われるが、本試験結果からこれらの患者へ適用可能かの判断は難しい。漫然と使用を継続するのは注意したほうが良いと考える。</li> </ul>		

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない