

日本標準商品分類番号

872399

2021年10月改訂(第7版)

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

グアニル酸シクラーゼC受容体アゴニスト
リナクロチド錠

リンゼス[®]錠0.25mg

Linzess[®] Tablets 0.25mg

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	リンゼス錠 0.25mg : 1錠中にリナクロチド 0.25mg を含有する。
一般名	和名 : リナクロチド (JAN) 洋名 : Linaclotide (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 2016年12月19日 薬価基準収載年月日 : 2017年2月15日 販売開始年月日 : 2017年3月22日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 : アステラス製薬株式会社 提携 : Ironwood
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本IFは2020年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
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。

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て、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、その取り扱いに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を活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	VI. 薬効薬理に関する項目	52
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	52
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	52
3. 製品の製剤学的特性	3	VII. 薬物動態に関する項目	61
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	1. 血中濃度の推移	61
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	2. 薬物速度論的パラメータ	63
6. RMPの概要	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析	64
II. 名称に関する項目	5	4. 吸収	64
1. 販売名	5	5. 分布	65
2. 一般名	5	6. 代謝	65
3. 構造式又は示性式	5	7. 排泄	67
4. 分子式及び分子量	5	8. トランスポーターに関する情報	67
5. 化学名（命名法）又は本質	5	9. 透析等による除去率	67
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	10. 特定の背景を有する患者	67
III. 有効成分に関する項目	6	11. その他	67
1. 物理化学的性質	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	68
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	1. 警告内容とその理由	68
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	2. 禁忌内容とその理由	68
IV. 製剤に関する項目	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	68
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	68
2. 製剤の組成	7	5. 重要な基本的注意とその理由	68
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	68
4. 力価	7	7. 相互作用	69
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	8. 副作用	70
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	73
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	10. 過量投与	73
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	11. 適用上の注意	73
9. 溶出性	8	12. その他の注意	73
10. 容器・包装	9	IX. 非臨床試験に関する項目	74
11. 別途提供される資材類	9	1. 薬理試験	74
12. その他	9	2. 毒性試験	75
V. 治療に関する項目	10	X. 管理的事項に関する項目	78
1. 効能又は効果	10	1. 規制区分	78
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. 有効期間	78
3. 用法及び用量	10	3. 包装状態での貯法	78
4. 用法及び用量に関連する注意	10	4. 取扱い上の注意	78
5. 臨床成績	11	5. 患者向け資材	78
		6. 同一成分・同効薬	78
		7. 国際誕生年月日	78

目次

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	78
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	78
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	79
11.	再審査期間	79
12.	投薬期間制限に関する情報	79
13.	各種コード	79
14.	保険給付上の注意	79
X I .	文献	80
1.	引用文献	80
2.	その他の参考文献	81
X II .	参考資料	82
1.	主な外国での発売状況	82
2.	海外における臨床支援情報	83
X III .	備考	86
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	86
2.	その他の関連資料	86

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome : IBS)は、その症状を説明し得る器質的疾患を伴わず、腹痛・腹部不快感と便通異常を主体とし、それら消化器症状が長期間持続若しくは再発・改善を繰り返す機能的消化管疾患である¹⁾。また、IBSは特定の時点の便形状に基づいて、4つのサブタイプ [便秘型 IBS(IBC-C)、下痢型 IBS(IBC-D)、混合型 IBS(IBC-M)及び分類不能型 IBS(IBC-U)] に分類される¹⁾。IBSは致命的な疾患ではないが、その症状により行動が制限されることで社会的活動に支障を来し、QOLが著しく低下することが報告されている^{2,3)}。

国内外の一般人口に対する調査では、IBSの有病率は約11%と報告されており⁴⁾、国内における健康診断受診者を対象とした調査では、1999年に発表された機能的消化管障害の国際的基準であるRome II基準を用いて有病率を評価すると、全受診者の約14%がIBSであったと報告されている⁵⁾。また、2006年に改訂されたRome III基準を用いた一般成人を対象としたインターネット調査では、IBSの有病率は約13%であったと報告されている^{6,7)}。健康診断受診者を対象とした調査報告から、成人の日本人におけるそれぞれの有病率を算出すると、IBC-Cが約2.9%、IBC-Dが約3.8%、IBC-Mが約3.3%及びIBC-Uが約3.6%であった⁹⁾。このようにIBSは頻度の高い疾患でありながら国内ではIBC-Cに対する効能又は効果を有する薬剤がなく、有効性及び安全性に優れ、かつ長期使用が可能な、IBC-Cに対する効能又は効果を有する薬剤の開発が医療現場から望まれている。

同様に、便秘は、全世界で高頻度に認められる機能的腸障害の1つであり⁸⁾、国内の便秘の有訴率は、男性2.6%、女性4.9%とされ、男女ともに加齢によって有病率は増加する⁹⁾。薬物療法は、食事指導・生活指導と並び便秘の標準治療の一つと考えられ、さまざまな作用機序の薬剤が用いられているが、副作用や長期使用時の耐性・習慣性などの課題が存在している¹⁰⁻¹³⁾。そのため、有効性及び安全性に優れ、かつ長期使用が可能な慢性便秘症に対する効能又は効果を有する薬剤の開発が医療現場から望まれている。

リナクロチドは、Ironwood社が見出したグアニル酸シクラーゼC(GC-C)受容体作動薬である。リナクロチドは腸管の管腔表面に存在するGC-C受容体を活性化することにより、腸管分泌促進作用、小腸輸送能促進作用及び大腸痛覚過敏改善作用を示す。それらの薬理作用は、IBC-C及び慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)に対する効果を裏付ける作用と考えられ、かつ、既存薬で知られている問題点を有していない。また、リナクロチドは、米国、カナダ及びメキシコではIBC-C及び慢性特発性便秘(CIC)の承認を、欧州連合(EU)及びスイスではIBC-Cの承認を取得し、販売されており(本邦の承認内容とは異なる)、本邦でもIBC-C及び慢性便秘症の新たな治療選択肢として本剤を開発することに意義があると思われた。

国内では、まず、IBC-C患者を対象とした第Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験及び長期投与試験)で、有効性及び安全性を確認したことから、リナクロチドの医薬品製造販売承認申請を行い、効能又は効果を「便秘型過敏性腸症候群」として2016年12月に承認を取得した。

次に、慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)患者を対象とした国内臨床試験を実施し、有効性及び安全性が確認できたため、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2018年8月に「慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)」の効能又は効果追加が承認された。

その後、患者の服薬時の負担軽減による服薬アドヒアランスの向上を目指し、小型化錠の開発に取り組み、2020年3月に医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1)GC-C受容体に高い親和性を示すGC-C受容体作動薬である。

GC-C受容体を活性化することにより、細胞内のサイクリックGMP(cGMP)濃度を増加させ、腸管分泌及び腸管輸送能を促進するとともに、大腸痛覚過敏を抑制する。

(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(2)IBC-Cの自覚症状の改善効果を示す。

IBC-C患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、12週間におけるIBS症状の全般改善効果のレスポンス率は、プラセボ群17.5%、本剤0.5mg群33.7%であった。0.5mg群のレスポンス率は、プラセボ群に比べて16.2%高く、統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact検定、 $P < 0.001$)。

(「V. 5. (4)1有効性検証試験」の項参照)

I. 概要に関する項目

(3)慢性便秘症の主な症状である排便頻度の低下の改善効果を示す。

慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、投与1週間における自然排便(SBM)頻度の週平均値の変化量(標準偏差)は、プラセボ群で1.48(1.84)、本剤0.5mg群で4.02(3.82)であった。プラセボ群との調整済み平均値の差(95%信頼区間)は、2.53(1.64, 3.42)であり、プラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(共分散分析、 $P<0.001$)。

(「V. 5. (4)1 有効性検証試験」の項参照)

(4)IBS-C及び慢性便秘症に伴う排便頻度及び残便感の改善効果(排便の質の向上)を示す。

・IBS-C患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、12週間における完全自然排便(CSBM)のレスポンス率は、プラセボ群19.1%、本剤0.5mg群34.9%であった。0.5mg群のレスポンス率は、プラセボ群に比べて15.8%高く、統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact検定、 $P<0.001$)。

・慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、第Ⅰ期(1週時～4週時及び第Ⅰ期全体)のCSBMのレスポンス率は、プラセボ群で19.8%～27.3%、本剤0.5mg群で50.6%～56.0%であり、プラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact検定、 $P<0.001$)。

(「V. 5. (4)1 有効性検証試験」の項参照)

(5)IBS-C及び慢性便秘症に伴う腹部症状及び排便に伴う症状の改善効果を示す。

・IBS-C患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、12週間における腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンス率は、プラセボ群15.5%、本剤0.5mg群29.3%であった。0.5mg群のレスポンス率は、プラセボ群に比べて13.8%高く、統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact検定、 $P<0.001$)。12週間における便通状態改善効果のレスポンス率は、プラセボ群18.3%、本剤0.5mg群36.5%であった。0.5mg群のレスポンス率は、プラセボ群に比べて18.2%高く、統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact検定、 $P<0.001$)。

・慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、慢性便秘症の腹部症状(腹部膨満感、腹痛・腹部不快感)の改善効果のレスポンス率は、プラセボ群で3.4%～11.6%、本剤0.5mg群で24.4%～36.0%であった。いずれもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(いずれも $P<0.001$ 、Fisher's exact検定)。第Ⅰ期(1週時～4週時及び第Ⅰ期全体)の慢性便秘症の便通状態の改善効果のレスポンス率は、プラセボ群で8.0%～12.8%、本剤0.5mg群で40.0%～49.4%であった。いずれもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact検定、いずれも $P<0.001$)。

(「V. 5. (4)1 有効性検証試験」の項参照)

(6)早期に排便頻度及び残便感の改善効果を示す。

・IBS-C患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、初回投与開始24時間以内にCSBMがあった被験者の割合は、プラセボ群10.0%、本剤0.5mg群24.9%であった。初回投与開始24時間以内にSBMがあった被験者の割合は、プラセボ群45.8%、本剤0.5mg群72.3%であった。いずれの項目も、0.5mg群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact検定、いずれも $P<0.001$)。

・慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、初回投与開始24時間以内にCSBMがあった被験者の割合は、プラセボ群で24.7%、本剤0.5mg群で45.7%であり、プラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact検定、 $P=0.005$)。初回投与開始24時間以内にSBMがあった被験者の割合は、プラセボ群で48.3%、本剤0.5mg群で72.8%であり、プラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact検定、 $P<0.001$)。

(「V. 5. (4)1 有効性検証試験」の項参照)

I. 概要に関する項目

(7)長期投与で効果の減弱や特筆すべき遅発性の有害事象が認められない。

- ・ IBS-C 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンス率及び CSBM の週間レスポンス率は、二重盲検期 0.5mg 群において、非盲検期移行後も効果の減弱はなく、その効果は 52 週時まで維持された。52 週時までに 0.5mg 群で発生した本剤の薬理作用に基づくと考えられる有害事象として下痢が最も多くみられたものの、そのほとんどが軽度であり、重度の下痢はみられなかった。また、52 週時まで長期に投与した際に特筆すべき遅発性の有害事象は認められなかった。
- ・ 慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、SBM 頻度の週平均値の変化量は、本剤 0.5mg+本剤群で 1 週時より効果がみられ、56 週時までおおむね一定の値を示した。56 週時の SBM 頻度の週平均値は 6.57、ベースラインからの平均変化量は 4.88 であった。56 週時までに 0.5mg 群で発生した本剤の薬理作用に基づくと考えられる有害事象として下痢が最も多くみられたものの、そのほとんどが軽度であり、重度の下痢はみられなかった。56 週時まで長期に投与した際に特筆すべき遅発性の有害事象は認められなかった。

(「V. 5. (4)1 有効性検証試験」の項参照)

(8)リナクロチドがほぼ吸収されないという薬物特性から全身曝露は少ない。

薬物動態を検討した国内臨床試験 [CL-0011、CL-0012、CL-0021] において、リナクロチドの未変化体及び活性代謝物である脱チロシン体の血漿中濃度は、投与量及び投与期間によらずリナクロチドを投与されたすべての被験者で定量下限未満であった。

(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(9)副作用の概要

便秘型過敏性腸症候群

承認時までの国内臨床試験で IBS-C 患者を対象に安全性を評価した総症例数 855 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 184 例(21.5%)であり、主な副作用は下痢 111 例(13.0%)であった。

(承認時：2016 年 12 月)

慢性便秘症

承認時までの国内臨床試験で慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)患者を対象に安全性を評価した総症例数 478 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 66 例(13.8%)であり、主な副作用は下痢 44 例(9.2%)であった。

(効能又は効果追加時：2018 年 8 月)

なお、重大な副作用として、重度の下痢(頻度不明)が報告されている。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
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料	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	有	「医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について」(平成 30 年 8 月 21 日付け保医発 0821 第 1 号)の記の 1 変更(平成 30 年 11 月 27 日付け保医発 1127 第 2 号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

I. 概要に関する項目

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

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】
下痢		
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		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動 長期特定使用成績調査		追加のリスク最小化活動
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
長期特定使用成績調査		

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

リンゼス錠 0.25mg

(2) 洋名

Linzess Tablets 0.25mg

(3) 名称の由来

一般名の Linaclotide と接尾辞の zess より命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

リナクロチド (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

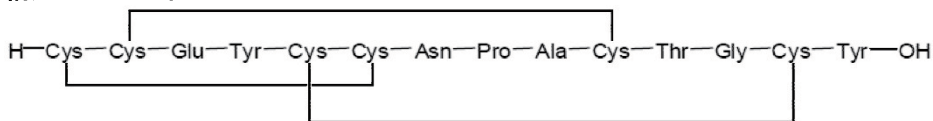
Linaclotide (JAN)

linaclotide (r-INN)

(3) ステム (stem)

ペプチド及びグリコペプチド: -tide

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₅₉H₇₉N₁₅O₂₁S₆

分子量: 1526.74

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質:

[日本名] リナクロチドは、グアニル酸シクラーゼ C 受容体アゴニストであり、14 個のアミノ酸残基からなる合成ペプチドである。化学名は以下のとおりである。

L-システイニル-L-システイニル-L- α -グルタミル-L-チロシル-L-システイニル-L-システイニル-L-アスパラギニル-L-プロリル-L-アラニル-L-システイニル-L-トレオニルグリシル-L-システイニル-L-チロシン 環状(1→6),(2→10),(5→13)-トリス(ジスルフィド)

[英名] Linaclotide is a guanylate cyclase C receptor agonist. Linaclotide is a synthetic peptide consisting of 14 amino acid residues. Chemical name is as follows:

L-Cysteinyll-L-cysteinyll-L- α -glutamyl-L-tyrosyl-L-cysteinyll-L-cysteinyll-L-asparaginyll-L-prolyll-L-alanyl-L-cysteinyll-L-threonyllycyl-L-cysteinyll-L-tyrosine cyclic(1→6),(2→10),(5→13)-tris(disulfide) (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: MD-1100、PPL-154、AS2670456-00、ASP0456

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

(測定温度：20±5℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日局の溶解性の表現
水	2.5mg/mL	溶けにくい
エタノール(99.5)	6.2mg/mL	溶けにくい
ジメチルスルホキシド	>5.0×10 ² mg/mL	溶けやすい
0.1mol/L 塩酸	19mg/mL	やや溶けにくい
1mmol/L 水酸化ナトリウム	3.1mg/mL	溶けにくい

(3) 吸湿性

あり

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

pKa：2.26、3.60、5.78、9.54 及び 9.83

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ ：-243～-263°(脱水物及び脱酢酸物換算、1g、1vol%酢酸、1000 mL、100 mm、T=20℃若しくは25℃)

pH：約 3.4 (濃度 1.9～2.8mg/mL、溶媒：水)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃	褐色ガラス瓶 (蓋:発泡ポリテトラフルオロエチレンで裏打されたポリプロピレン製キャップ)	48 箇月	変化なし

測定項目：性状、類縁物質、多量体、水分、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1)質量分析法

(2)液体クロマトグラフィー

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

剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
		表	裏	側面	
フィルムコーティング錠	淡黄色				★725
		直径	厚さ	重量	
		約 6.6mm	約 3.1mm	約 115mg	

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTP シート／表示内容：★725

(4) 製剤の物性

該当しない

(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

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

有効成分(1錠中)	添加剤
リナクロチド 0.25mg	D-マンニトール、セルロース、クロスカルメロースナトリウム、イソマル水和物、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、塩化カルシウム水和物、L-ロイシン、黄色三二酸化鉄

(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

リナクロチドの水による分解物。その他の原薬由来の類縁物質は製剤中では増加しない。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C、60%RH (暗所)	PTP包装 (両面アルミニウム)	24 箇月 ^{a)}	いずれの項目も規格内であった。	
加速試験	40°C、75%RH (暗所)	PTP包装 (両面アルミニウム)	6 箇月	いずれの項目も規格内であった。	
苛酷試験	温度	50°C (暗所)	PTP包装 (両面アルミニウム)	3 箇月	いずれの項目も規格内であったが、類縁物質の増加を認めた。
	湿度	25°C、75%RH (暗所)	シャーレ ^{b)}	7 日	1 日後に類縁物質及び水分で規格を逸脱する顕著な増加を認め、7 日後では溶出性及び定量において規格内での変化を認めた。
	光	D65 蛍光ランプ (4000lx)	シャーレ (乾燥剤入り) ^{c)}	13 日 ^{d)}	いずれの項目も規格内であったが、類縁物質の増加を認めた。

測定項目

長期保存試験、加速試験、苛酷試験：性状、類縁物質、多量体^{e)}、水分、溶出性、定量法

長期保存試験のみ：微生物限度^{f)}

a)以後、36 箇月において試験を行う。

b)シャーレ上に錠剤を広げてガーゼで覆った。

c)シャーレ上に均一になるように錠剤を広げ、湿度による安定性への影響を除くため、乾燥剤としてシリカゲルをシャーレの中に置き、ポリ塩化ビニリデンフィルムでシャーレの上部を覆った。対照用は、光照射条件と同一の包装形態に加えて、更にアルミ箔でシャーレを覆って遮光した。

d)総照度として 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m²以上の光を照射した。

e)製剤の規格には設定しなかった項目であり、本試験方法の妥当性についてはバリデーションを実施して検証した。長期保存試験の開始時、6 箇月、12 箇月、24 箇月、加速試験及び苛酷試験の開始時及び保存終了時での測定とした。

f)長期保存試験の開始時及び6 箇月以降の時点での実施とした。

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）

該当資料なし

9. 溶出性

<リンゼス錠 0.25mg の溶出性試験>

日局一般試験法(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：水、500mL

分析法：液体クロマトグラフィー

<リンゼス錠 0.25mg の小型化錠開発に伴う一部変更承認前後における溶出比較試験>

リンゼス錠0.25mgの小型化錠開発に伴う一部変更承認前後における生物学的同等性の保証を目的として、平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準拠した溶出試験を実施した。

その結果、小型化錠開発に伴う一部変更承認前後において溶出挙動の同等性が示され、生物学的に同等と判断された。

IV. 製剤に関する項目

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(10錠×10)

(3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質
〔PTP包装〕
PTP：表－アルミニウム・ポリ塩化ビニルラミネートフィルム 裏－アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 便秘型過敏性腸症候群
- 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

〈効能共通〉

5.1 治療の基本である食事指導及び生活指導を行った上で、症状の改善が得られない患者に対して、本剤の適用を考慮すること。

〈慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)〉

5.2 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)

〈効能共通〉

5.1 機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014—過敏性腸症候群(IBS)¹³⁾の IBS の治療フローチャートでは、治療について IBS サブタイプ [IBS-C、下痢型 IBS(IBS-D)、混合型 IBS(IBS-M)、分類不能型 IBS(IBS-U)] を問わずに食事及び生活習慣改善を指導するとされている。また、慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)の治療について統一的な指針はないものの、一般的に治療の第一歩は食事指導及び生活指導と考えられている。これらのことから、両効能に共通の注意事項として設定した。

〈慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)〉

5.2 薬剤性及び症候性の便秘については、今回実施した臨床試験で有効性及び安全性を検討していないことから、これらの事項を適切に注意喚起する必要があると考え設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはリナクロチドとして 0.5mg を 1 日 1 回、食前に経口投与する。

なお、症状により 0.25mg に減量する。

(解説)

リナクロチドを食後に投与すると、食前投与した時に比べて、反復投与による薬力学的な変化(便形状スコア、排便頻度及びいきみの重症度スコアの変化)が大きく、下痢(軟便を含む)の発現率が高いことが示されているため、食前に投与する。

(「V. 5. (2) 2) 薬力学的試験」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

リナクロチド開発時の国内第 I 相試験において食事の影響が示されたことを踏まえ、リナクロチド開発時の国内第 II 相試験では 1 日 1 回朝食前投与とした。また、リナクロチド開発時の国内第 II 相及び第 III 相試験において、リナクロチド 0.5mg 1 日 1 回朝食前投与の有効性及び安全性が確認された。よってリナクロチドの臨床推奨用法は 1 日 1 回食前投与、臨床推奨用量は 0.5 mg とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 便秘型過敏性腸症候群

国内で実施した健康成人及び IBS-C 患者を対象とした有効性並びに安全性の根拠となる臨床試験(評価資料)

試験名 [試験番号]	目的	試験デザイン	投与量・投与方法	対象：例数 ^a	投与期間
第 I 相単回投与試験 [CL-0011]	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	0.109、0.327、1.09、3.27mg/日又はプラセボ、空腹時に経口投与	健康成人：32 例	単回投与
第 I 相反復・投与時期探索試験 [CL-0012]	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	パート 1： 無作為化、二重盲検、プラセボ対照 パート 2： 無作為化、二重盲検、2 群 2 時期クロスオーバー	パート 1：0.25、1mg/日又はプラセボ、食前に経口投与 パート 2：0.25mg/日及びプラセボ、食前及び食後に経口投与	パート 1 健康成人：24 例 パート 2 健康成人：20 例	パート 1 7 日間 パート 2 7 日間×2 回
第 II 相試験 [CL-0021]	有効性 安全性 薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	0.0625、0.125、0.25、0.5mg/日又はプラセボ、朝食前 ^b に経口投与	IBS-C 患者：559 例	12 週間
第 III 相試験 [CL-0031]	有効性 安全性	第 I 期： 無作為化、二重盲検、プラセボ対照 第 II 期： 非盲検、非対照	第 I 期：0.5mg/日又はプラセボ、朝食前 ^b に経口投与 第 II 期：第 I 期後、0.5mg/日(0.25mg/日への減量も可)、朝食前 ^b に経口投与	第 I 期 IBS-C 患者：500 例 第 II 期 IBS-C 患者：324 例	第 I 期 12 週間 第 II 期 40 週間

a：安全性解析対象集団、b：初回投与時のみ朝食前以外の治験薬投与可。また、2 日目以降に飲み忘れ又は治験薬の服薬再開の場合、朝食前以外の治験薬投与可とした。

海外で実施した健康成人及び IBS-C 患者を対象とした有効性並びに安全性の根拠となる臨床試験(参考資料)

試験名 [試験番号]	目的	試験デザイン	投与量・投与方法	対象：例数 ^a	投与期間
海外食事の影響試験 [MCP-103-103]	安全性 薬物動態 薬力学	無作為化、非盲検、2 群 2 時期クロスオーバー	0.29mg/日、食後及び空腹時に経口投与 第 2 期の 15 日目：2.897mg/日、食後又は空腹時に経口投与	健康成人：19 例	7 日間×2 回 第 2 期の 15 日目：単回投与
海外第 I 相単回投与試験 [MCP-103-001]	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	0.029、0.097、0.29、0.966、2.897mg/日又はプラセボ、空腹時に経口投与	健康成人：30 例	単回投与
海外第 I 相反復投与試験 [MCP-103-002]	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	0.029、0.097、0.29、0.966mg/日又はプラセボ、空腹時に経口投与	健康成人：48 例	7 日間
海外第 II 相試験 [MCP-103-005]	薬力学 安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	0.097、0.966mg/日又はプラセボ、空腹時に経口投与	IBS-C 患者：36 例	5 日間

V. 治療に関する項目

試験名 [試験番号]	目的	試験デザイン	投与量・投与方法	対象：例数 ^a	投与期間
海外第Ⅱ相 試験 [MCP-103-202]	安全性 有効性	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照	0.072、0.145、0.29、0.579mg/日 又はプラセボ、 朝食前 ^b に経口投与	IBS-C 患者：420 例	12 週間
海外第Ⅲ相 試験 [MCP-103-302]	有効性 安全性	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照	0.29mg/日又はプラセボ、 朝食前 ^b に経口投与	IBS-C 患者：805 例	26 週間
海外第Ⅲ相 試験 [LIN-MD-31]	有効性 安全性	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照	二重盲検期間：0.29mg/日又はプ ラセボ、 朝食前 ^b に経口投与 無作為化治療中止期間： 0.29mg/日又はプラセボ、 朝食前 ^b に経口投与	IBS-C 患者：802 例	16 週間 (二重盲検期 間12週間+無 作為化治療中 止期間4週間)
海外第Ⅲ相 試験 [ICP-103-307]	有効性 安全性	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照	0.29mg/日又はプラセボ、 朝食前 ^b に経口投与	IBS-C 患者：835 例	12 週間
海外長期投 与試験 [MCP-103-305]	安全性	非盲検、非対照	0.29mg/日、朝食前 ^b に経口投与 (0.145mg/日への減量可)	IBS-C 患者又は慢 性便秘(CC)患者： 1725 例	78 週間
海外長期投 与試験 [LIN-MD-02]	安全性	非盲検、非対照	0.29mg/日、朝食前 ^b に経口投与 (0.145mg/日への減量可)	IBS-C 患者又は CC 患者：1554 例	78 週間

a：安全性解析対象集団、b：初回投与時のみ朝食前以外の治験薬投与可。

V. 治療に関する項目

2) 慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

国内で実施した慢性便秘症患者を対象とした
有効性並びに安全性の根拠となる臨床試験(評価資料)

試験名 [試験番号]	目的	試験デザイン	投与量・投与方法	対象：例数 ^a	投与期間
第Ⅱ相試験 [CL-1021]	有効性 安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	0.0625、0.125、0.25、0.5 mg/日 又はプラセボを朝食前 ^b に経口投与	慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)患者：382例	2週間
第Ⅲ相試験 [CL-1031]	有効性 安全性	第Ⅰ期： 無作為化、二重盲検、プラセボ対照 第Ⅱ期： 非盲検、非対照	第Ⅰ期：0.5 mg/日又はプラセボを朝食前 ^b に経口投与 第Ⅱ期：第Ⅰ期後、0.5 mg/日(0.25 mg/日への減量も可)を朝食前 ^b に経口投与	慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)患者 第Ⅰ期：182例、 第Ⅰ期+第Ⅱ期：176例	第Ⅰ期： 4週間 第Ⅱ期： 52週間

a：安全性解析対象集団、b：初回投与時のみ朝食前以外の治験薬投与可。2日目以降に治験薬の飲み忘れ又は治験薬の服薬再開の場合、朝食前以外の治験薬投与可。

海外で実施した慢性便秘症患者を対象とした
有効性並びに安全性の根拠となる臨床試験(参考資料)

試験名 [試験番号]	目的	試験デザイン	投与量・投与方法	対象：例数 ^a	投与期間
海外第Ⅱ相試験 [MCP-103-004]	有効性 安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	0.097、0.29、0.966mg/日又はプラセボを4時間の夜間絶食後、朝食前経口投与	慢性便秘患者：42例	14日間
海外第Ⅱ相試験 [MCP-103-201]	有効性 安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	0.072、0.145、0.29、0.579mg/日 又はプラセボを朝食前 ^b に経口投与	慢性便秘患者：309例	4週間
海外第Ⅲ相試験 [MCP-103-303]	有効性 安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	0.145、0.29 mg/日又はプラセボを朝食前 ^b に経口投与	慢性便秘患者：643例	16週間(治療期間12週間+無作為化治療中止期間4週間)
海外第Ⅲ相試験 [LIN-MD-01]	有効性 安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	0.145、0.29 mg/日又はプラセボを朝食前 ^b に経口投与	慢性便秘患者：633例	12週間
海外第Ⅲ相試験 [LIN-MD-04]	有効性 安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	0.145、0.29 mg/日又はプラセボを朝食前 ^b に経口投与	腹部膨満感のある慢性便秘患者：486例	12週間
海外第Ⅲ相試験 [MCP-103-309]	有効性 安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	0.072、0.145mg/日又はプラセボを朝食前 ^b に経口投与	慢性特発性便秘患者：1223例	12週間

a：安全性解析対象集団、b：初回投与時のみ朝食前以外の治験薬投与可。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験 (CL-0011¹⁴⁾、CL-0012¹⁵⁾)

健康成人にリナクロチド 0.109、0.327、1.09、3.27mg のいずれかを単回経口投与(各 6 例)したときの忍容性は良好であった。また、健康成人にリナクロチド 0.25 又は 1mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与(各 8 例)を行った結果、忍容性にとくに問題は認められなかった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはリナクロチドとして 0.5mg を 1 日 1 回、食前に経口投与する。なお、症状により 0.25mg に減量する。」である。

2) 薬力学的試験

健康成人を対象とした 5 試験(CL-0011、CL-0012、MCP-103-001、MCP-103-002 及び MCP-103-103)、IBS-C 患者を対象とした 1 試験(MCP-103-005)の計 6 試験において、リナクロチドの薬力学(PD)を検討した。PD は排便習慣パラメータとして、BSFS スコア(便形状)、排便頻度、いきみのスコア(排便のしやすさのスケール)及び初回排便までの時間を評価し、IBS-C 患者では、上行結腸内容物半減時間及び全結腸通過能等についても評価した。

また、第 I 相反復・投与時期探索試験 [CL-0012 試験] のパート 2 においては、投与タイミング(食前投与又は食後投与)を検討した。

リナクロチド経口投与後の臨床薬力学

試験番号/実施地域	リナクロチドの用量 (被験者数)	評価した PD パラメータ	結果の要約
CL-0011 ¹⁴⁾ 日本	単回投与 プラセボ(8)、 0.109mg(6)、 0.327mg(6)、 1.09mg(6)、 3.27mg(6)	BSFS スコア 排便頻度 いきみのスコア(排便の しやすさのスケール) 初回排便までの時間	投与後 48 時間の最大 BSFS スコアと投与前 48 時間の最大 BSFS スコアの変化量は、1.09 及び 3.27mg 群でプラセボ群よりも増加した。また、初回排便までの時間は、プラセボ、0.109 及び 0.327mg 群に比べて、1.09 及び 3.27mg 群で短縮した ^{a)} 。
CL-0012 ¹⁵⁾ パート 1 日本	1 日 1 回×7 日間 プラセボ(8)、 0.25mg(8)、 1mg(8)	BSFS スコア 排便頻度 いきみのスコア(排便の しやすさのスケール) 初回排便までの時間	リナクロチド 0.25~1mg において、BSFS スコア、SBM 頻度及び CSBM 頻度はプラセボ群に比較して増加した。初回排便までの時間及びいきみの重症度スコアは、プラセボ群に比較して減少した ^{a)} 。
CL-0012 ¹⁵⁾ パート 2 日本	1 日 2 回×7 日間 ^{b)} プラセボ及び 0.25mg (食前 18、食後 20)	BSFS スコア 排便頻度 いきみのスコア(排便の しやすさのスケール) 初回排便までの時間	後述[CL-0012 試験パート 2 の試験結果]の項参照
MCP-103-001 ¹⁶⁾ 米国	単回投与 プラセボ(6)、 0.029mg(4)、 0.097mg(8)、 0.29mg(4)、 0.966mg(4)、 2.897mg(4)	BSFS スコア 排便頻度 いきみのスコア(排便の しやすさのスケール) 便重量	リナクロチド全用量で BSFS スコアがベースラインから増加し(軟便化を示す)、増加量は 0.29mg 以上でより大きかった。
MCP-103-002 ¹⁷⁾ 米国	1 日 1 回×7 日間 プラセボ(16)、 0.029mg(8)、 0.097mg(8)、 0.29mg(8)、 0.966mg(8)	BSFS スコア 排便頻度 いきみのスコア(排便の しやすさのスケール) 便重量	リナクロチド 0.029mg(P=0.05)、0.29mg(P=0.001)及び 0.966mg(P=0.001) 群において、プラセボと比べて、BSFS スコアがベースラインから統計的に有意に増加した(軟便化を示す)(有意水準 P≤0.05) ^{a)} 。リナクロチド全用量で、プラセボと比べて、排便のしやすさの評価尺度スコアも増加した(いきみの減少を示す)(0.966mg : P<0.001) ^{a)} 。

V. 治療に関する項目

試験番号/実施地域	リナクロチドの用量 (被験者数)	評価した PD パラメータ	結果の要約
MCP-103-103 ¹⁸⁾ 米国	1日1回×7日間 ^{o)} 0.29mg(食後9、空腹時10)	BSFS スコア 排便頻度 いきみのスコア(5段階の 順序尺度)	食後投与では、空腹時投与と比べてBSFSスコアの増加が大きく(軟便化を示す)(P=0.0092)、SBM(P<0.005)及びCSBM(P<0.05)の頻度も食後投与の方が空腹時投与と比べて高かった ^{o)} 。これらの結果から、リナクロチドのPD作用は食後投与の方が大きいことが示された。
MCP-103-005 ¹⁹⁾ 米国	1日1回×5日間 プラセボ(12)、 0.097mg(12)、 0.966mg(12)	上行結腸内容物半減期(主要PD評価項目)によって測定した消化管通過機能に対する影響を評価 <ul style="list-style-type: none"> ・24時間後の結腸輸送のgeometric center(GC24)(主要PD評価項目) ・48時間後の結腸輸送のgeometric center(GC48) ・胃内容物半減期 ・結腸充満の割合 ・残便感(ない又はあり) ・初回排便までの時間 ・BSFS スコア ・排便頻度 ・いきみのスコア(排便のしやすさのスケール) 	上行結腸内容物半減期(P=0.013)及び48時間後の全結腸輸送のgeometric center(P=0.0081)に対して統計的に有意な全般的治療効果が認められた ^{o)} 。排便頻度(増加)、BSFSスコア(上昇[軟便化を示す])、いきみ(減少)及び初回排便までの時間(短縮)にも有意な全般的治療効果が認められた(P<0.05) ^{o)} 、 ²⁰⁾ 。

BSFS=ブリストル便形状スケール、CSBM=完全自然排便(SBMのうち残便感がない排便)、PD=薬力学、SBM=自然排便(排便に先立つ24時間の間に下剤/浣腸/坐薬を使用することなく生じた排便、又は、排便の当日又は前日に下剤、坐薬、浣腸又は摘便の処置がない排便)

a)統計的有意差検定は実施しなかった。

b)食前投与先行群及び食後投与先行群の2群にランダムに割り付けた。食前投与では、夕食以降10時間以上絶食した空腹下の被験者に対してリナクロチドを投与、その30分後から朝食を20分以内に摂取し、そして朝食開始30分にプラセボを投与した。食後投与では、夕食以降10時間以上絶食した空腹下の被験者に対してプラセボを投与、その30分後から朝食を20分以内に摂取し、そして朝食開始30分にリナクロチドを投与した。

c)共分散分析

d)空腹時投与では、夕食以降10時間以上絶食した空腹下の被験者に対してリナクロチドを投与した。

e)P値は食後投与と空腹時投与のベースラインからの変化量について分散分析を用いて比較し算出した。

V. 治療に関する項目

[CL-0012 試験¹⁵⁾ パート2の試験結果]

本剤 0.25mg を非高齢健康成人に反復投与したとき、排便習慣評価期 5 日間の BSFS スコア平均値は、食前投与と比較して食後投与で高かった。食後投与と食前投与の BSFS スコアの調整済み平均値の差(90% CI)は 0.68(0.33, 1.02)であり、統計的に有意な差が認められた。排便頻度(SBM、CSBM)についても同様に、食前投与と比較して食後投与で高く、統計的に有意な差が認められた。いきみの重症度スコア及び初回排便までの時間においても、薬力学的な変化が認められ、食前投与に比べて食後投与で変化量が大きかった。

副作用の発現割合はいずれの投与条件でも同程度であったが、下痢の発現割合は食前投与と比べ食後投与で高かった。

一般線型混合モデルによる各スコア平均値(週間)の解析
平均値の変化量(5日間評価)(PDAS)

項目	投与条件	例数	調整済み平均値 ^{a)} (90%信頼区間)	P 値
BSFS	食後	19	1.56(1.23, 1.88)	—
	食前	18	0.88(0.55, 1.22)	—
	食後投与-食前投与	—	0.68(0.33, 1.02)	0.0038
SBM	食後	19	0.59(0.39, 0.79)	—
	食前	18	0.07(-0.14, 0.28)	—
	食後投与-食前投与	—	0.52(0.26, 0.77)	0.0030
CSBM	食後	19	0.60(0.36, 0.83)	—
	食前	18	0.01(-0.22, 0.25)	—
	食後投与-食前投与	—	0.58(0.37, 0.80)	0.0002

a)各スコア平均値変化量を応答、時期、投与条件(食後投与、食前投与)、群(食後先行群、食前先行群)を固定効果、被験者を変量効果とした一般線型混合モデルを用いた調整済み平均値

副作用の発現割合(パート2のみ: SAF)

MedDRA/J Version12.1 器官別大分類/基本語	食前投与(n=18)	食後投与(n=20)
心臓障害	0	1(5.0%)
心室性期外収縮	0	1(5.0%)
胃腸障害	13(72.2%)	17(85.0%)
腹部膨満	0	2(10.0%)
腹痛	4(22.2%)	3(15.0%)
下痢	11(61.1%)	17(85.0%)
神経系障害	0	1(5.0%)
傾眠	0	1(5.0%)

例数(割合)

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはリナクロチドとして 0.5mg を 1 日 1 回、食前に経口投与する。なお、症状により 0.25mg に減量する。」である。

3) QT/QTc 試験

該当資料なし

<参考>

本剤では QT/QTc 評価試験は実施していない。

国内第 I 相反復・投与時期探索試験 [CL-0012]¹⁵⁾、国内第 II 相試験 [CL-0021]²¹⁾及び海外第 III 相試験 [MCP-103-302]²²⁾、[LIN-MD-31]²³⁾において、12 誘導心電図測定(QT 評価含む)を実施し、QT/QTc 間隔に対するリナクロチドの影響を評価した。すべての健康被験者又は IBS-C 患者において臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

1) 便秘型過敏性腸症候群

国内第Ⅱ相試験 [GL-0021] ²¹⁾

IBS-C 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験で、有効性、安全性、薬物動態の用量反応を検討することを目的とした。

主要評価項目である 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率では、本剤群のレスポonder率は、プラセボ群と比べて 11.6～15.5%高かったが、統計的に有意な差はみられず、いずれも同程度であった。なお、副次評価項目である 12 週間における CSBM のレスポonder率及び便形状の週平均値の変化量では、用量依存的な増加傾向がみられ、いきみの重症度スコアの週平均値の変化量では、用量依存的な低下傾向がみられた。

副作用として下痢が最も頻度が高かったが、そのほとんどが軽度であり、重度の事象は認められなかった。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験
対象	IBS-C 患者 559 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 仮登録前 3 カ月の間に、1 カ月あたり 3 日以上にわたって腹痛や腹部不快感が繰り返し起こり、3 項目 [(1)排便によって症状が改善する、(2)発症時に排便頻度の変化がある、(3)発症時に便形状(外観)の変化がある] のうち 2 項目以上があり、かつ仮登録前 6 カ月以上前から上記症状(IBS 症状)があった患者 ・ 仮登録前 3 カ月の間に、止痢剤、下剤、坐薬又は浣腸を使用していない排便のうち、兎糞状便又は硬便(BSFS1 又は 2)が 25%以上であり、かつ軟便(泥状便)又は水様便(BSFS6 又は 7)が 25%未満であった患者 ・ IBS 症状発症後かつ仮登録前 5 年以内において、全大腸内視鏡検査又は注腸造影検査 [ただし、年齢(同意取得時)が 50 歳未満の場合、S 状結腸内視鏡検査でも可とした] が実施され、器質的変化がみられなかった患者(ただし、良性ポリープ及び大腸憩室は消化管通過に影響を与えないと判断される場合、又は医原性の軽度びらんは仮登録可とした) ・ 排便習慣観察期の患者日誌において、SBM 頻度のうち兎糞状便又は硬便(BSFS1 又は 2)の頻度が 25%以上であった患者(ただし、排便習慣観察期の患者日誌において、SBM 頻度が 0 の場合は登録可とした) ・ 排便習慣観察期の患者日誌において、SBM 頻度のそれぞれの週平均値(-14～-8 日目と-7～-1 日目における週平均値)が 5 回以下であった患者 ・ 排便習慣観察期の患者日誌において、CSBM 頻度のそれぞれの週平均値(-14～-8 日目と-7～-1 日目における週平均値)が 3 回未満であった患者 ・ 排便習慣観察期の患者日誌において、腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値(下剤、坐薬、浣腸又は摘便の処置があった当日と翌日のデータは除く)が 2.0 以上であった患者 腹痛・腹部不快感の重症度スコア 1=なし、2=弱い、3=中程度、4=強い、5=非常に強い ・ 排便習慣観察期の患者日誌において、記入すべき全項目を-14～-8 日目と-7～-1 日目について、それぞれ 5 日以上記入していた患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 排便習慣観察期の患者日誌において、SBM 頻度のうち軟便(泥状便)(BSFS6)が 2 回以上あった、あるいは水様便(BSFS7)が 1 回以上あった患者 ・ スクリーニング検査時に実施した甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離トリヨードサイロニン(FT₃)及び遊離サイロキシン(FT₄)のいずれかが基準範囲を逸脱し、かつスクリーニング検査時の結果より甲状腺機能亢進症、あるいは甲状腺機能低下症と判断された患者 ・ 排便習慣観察期開始日 3 日前(-17 日目)より併用禁止薬剤・療法・禁止検査を使用あるいは施行した患者(ただし、試験実施計画書どおり併用制限薬剤・療法を使用あるいは施行した患者は、本登録可とした) ・ 本登録前日(-1 日目)から本登録日(1 日目)までに救済薬又は浣腸を使用した患者
試験方法	2 週間の排便習慣観察後、本剤 0.0625、0.125、0.25、0.5mg あるいはプラセボのいずれかを無作為に割り付け、1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与した。
主要評価項目	12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率

V. 治療に関する項目

副次評価項目	12 週間における CSBM のレスポonder率、12 週間における SBM のレスポonder率、12 週間における便通状態改善効果のレスポonder率、12 週間における腹痛・腹部不快感改善効果のレスポonder率、SBM 頻度の週平均値の変化量、CSBM 頻度の週平均値の変化量、便形状の週平均値の変化量、腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量、いきみの重症度スコアの週平均値の変化量、IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量
安全性評価項目	有害事象、臨床検査 等

a) 12 週のうち 6 週以上において週間レスポonderを満たす患者とした。週間レスポonderは、各週の評価時点で IBS 症状の全般改善効果のスコア(7 段階スコア：1=非常に良くなった、2=良くなった、3=少し良くなった、4=変わらない、5=少し悪くなった、6=悪くなった、7=非常に悪くなった)が 1 あるいは 2 であった患者とした。

[試験結果]

①有効性

<主要評価項目>

主要な解析

主たる解析対象集団である Full Analysis Set(FAS)での、12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率は、プラセボ群で 23.2%、0.0625mg 群で 36.2%、0.125mg 群で 38.7%、0.25mg 群で 34.8%、0.5mg 群で 38.3%であった。本剤群では、プラセボ群と比べてレスポonder率が 11.6~15.5%高かったが、統計的に有意な差はみられなかった(Fisher's exact 検定、Hochberg 法で多重性を調整)。また、本剤群のレスポonder率は、いずれも同程度であった。

12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率 (FAS)

	プラセボ群 (n=112)	本剤群			
		0.0625mg (n=116)	0.125mg (n=111)	0.25mg (n=112)	0.5mg (n=107)
レスポonder(%)	26(23.2)	42(36.2)	43(38.7)	39(34.8)	41(38.3)
95%CI(%)	(15.8, 32.1)	(27.5, 45.6)	(29.6, 48.5)	(26.1, 44.4)	(29.1, 48.2)
調整 P 値 ^{a)}	—	0.077	0.056	0.077	0.057
プラセボ群との差(%)	—	13.0	15.5	11.6	15.1
プラセボ群との差の 95%CI(%)	—	(0.4, 25.6)	(2.7, 28.4)	(-1.1, 24.3)	(2.1, 28.1)

例数(割合)

a) Fisher's exact 検定により算出したプラセボ群との対比較の P 値を Hochberg 法で多重性を調整した P 値。

副次的な解析

各月における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率では、1 カ月時点で、本剤群のレスポonder率はプラセボ群と比べて 13.2~17.6%高く、いずれの群でも統計的に有意な差がみられた。3 カ月時点では、0.125 及び 0.5mg 群のレスポonder率はプラセボ群と比べてそれぞれ 17.4%及び 19.1%高く、統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定)。

各週における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率では、0.5mg 群のレスポonder率は、4 週時及び 7 週時以外の 10 時点で、プラセボ群と比べて 10%以上高く、統計的に有意な差がみられた。0.0625mg 群では 7 時点でプラセボ群と比べてレスポonder率が 10%以上高く、5 時点で統計的に有意な差がみられた。同様に 0.125mg 群では 11 時点でプラセボ群と比べてレスポonder率が 10%以上高く、9 時点で統計的な有意差がみられ、0.25mg 群では 6 時点でプラセボ群と比べてレスポonder率が 10%以上高く、6 時点で統計的な有意差がみられた(Fisher's exact 検定)。IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率では、いずれの群でも経時的に上昇する傾向がみられた。また、本剤群のレスポonder率は、プラセボ群と比べて 1 週時から高く、その効果は 12 週にわたり維持された。

V. 治療に関する項目

各月における IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率 (FAS)

		プラセボ群 (n=112)	本剤群			
			0.0625mg (n=116)	0.125mg (n=111)	0.25mg (n=112)	0.5mg (n=107)
1 カ月	レスポンド率(%)	19(17.0)	35(30.2)	37(33.3)	34(30.4)	37(34.6)
	95%CI(%)	(10.5, 25.2)	(22.0, 39.4)	(24.7, 42.9)	(22.0, 39.8)	(25.6, 44.4)
	プラセボ群との対比較 の P 値 ^{a)}	—	0.020	0.005	0.027	0.003
	プラセボ群との差(%)	—	13.2	16.4	13.4	17.6
	プラセボ群との差の 95%CI(%)	—	(1.5, 25.0)	(4.3, 28.5)	(1.5, 25.3)	(5.3, 29.9)
2 カ月	レスポンド率(%)	34(30.4)	45(38.8)	47(42.3)	45(40.2)	43(40.2)
	95%CI(%)	(22.0, 39.8)	(29.9, 48.3)	(33.0, 52.1)	(31.0, 49.9)	(30.8, 50.1)
	プラセボ群との対比較 の P 値 ^{a)}	—	0.211	0.071	0.162	0.157
	プラセボ群との差(%)	—	8.4	12.0	9.8	9.8
	プラセボ群との差の 95%CI(%)	—	(-4.7, 21.6)	(-1.4, 25.4)	(-3.5, 23.2)	(-3.7, 23.3)
3 カ月	レスポンド率(%)	33(29.5)	45(38.8)	52(46.8)	42(37.5)	52(48.6)
	95%CI(%)	(21.2, 38.8)	(29.9, 48.3)	(37.3, 56.6)	(28.5, 47.1)	(38.8, 58.5)
	プラセボ群との対比較 の P 値 ^{a)}	—	0.163	0.009	0.257	0.005
	プラセボ群との差(%)	—	9.3	17.4	8.0	19.1
	プラセボ群との差の 95%CI(%)	—	(-3.8, 22.5)	(3.9, 30.8)	(-5.2, 21.2)	(5.5, 32.7)

例数(割合)

a) Fisher's exact 検定により算出したプラセボ群との対比較の P 値。

< 副次評価項目 >

12 週間における CSBM のレスポンド率、12 週間における SBM のレスポンド率、12 週間における便通状態改善効果のレスポンド率及び 12 週間における腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンド率では、いずれの項目もプラセボ群と比べて本剤群で高かった。

CSBM のレスポンド率ではプラセボ群と比較して、0.25mg 群で 11.6%、0.5mg 群で 19.9% 高く、0.5mg 群では統計的に有意な差がみられた (Fisher's exact 検定、0.5mg 群で P=0.003)。また、プラセボ群との差に用量依存的な増加傾向がみられた。SBM のレスポンド率ではプラセボ群と比較して、本剤群で 10.7~16.1% 高く、0.125、0.25 及び 0.5mg 群では統計的に有意な差がみられた (Fisher's exact 検定、0.125mg 群で P=0.012、0.25mg 群で P=0.012、0.5mg 群で P=0.039)。また、プラセボ群との差は 0.125mg 群までは用量依存的に増加し、0.25mg 群以上でも同程度の差が維持された。便通状態改善効果のレスポンド率ではプラセボ群と比較して、本剤群で 13.9~20.0% 高く、すべての本剤群で統計的に有意な差がみられた (Fisher's exact 検定、0.0625mg 群で P=0.029、0.125mg 群で P=0.002、0.25mg 群で P=0.009、0.5mg 群で P=0.008)。また、プラセボ群との差は 0.125mg 群までは用量依存的に増加し、0.25mg 群以上でも同程度の差が維持された。腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンド率ではプラセボ群と比較して、本剤群で 10.7~17.3% 高く、0.0625、0.125 及び 0.5mg 群では統計的に有意な差がみられた (Fisher's exact 検定、0.0625mg 群で P=0.033、0.125mg 群で P=0.004、0.5mg 群で P=0.020)。また、プラセボ群との差は 0.125mg 群までは用量依存的な増加傾向がみられた。

投与群ごとにみると、0.0625mg 群では副次評価項目のうち 2 項目 (便通状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンド率)、0.125mg 群では 3 項目 (SBM、便通状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンド率)、0.25mg 群では 2 項目 (SBM 及び便通状態改善効果のレスポンド率)、0.5mg 群ではすべての項目で、プラセボ群と比べてレスポンド率が 10% 以上高く、かつ統計的に有意な差もみられた (いずれも Fisher's exact 検定)。

V. 治療に関する項目

12 週間における副次評価項目 (CSBM、SBM、便秘状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果) のレスポンス率 (FAS)

	プラセボ群 (n=112)	本剤群			
		0.0625mg (n=116)	0.125mg (n=111)	0.25mg (n=112)	0.5mg (n=107)
CSBM					
レスポンス率(%)	29(25.9)	40(34.5)	36(32.4)	42(37.5)	49(45.8)
95%CI(%)	(18.1, 35.0)	(25.9, 43.9)	(23.9, 42.0)	(28.5, 47.1)	(36.1, 55.7)
プラセボ群との対比較の P 値 ^{a)}	—	0.194	0.305	0.084	0.003
プラセボ群との差(%)	—	8.6	6.5	11.6	19.9
プラセボ群との差の 95%CI(%)	—	(-4.1, 21.3)	(-6.3, 19.3)	(-1.4, 24.6)	(6.5, 33.3)
SBM					
レスポンス率(%)	71(63.4)	86(74.1)	88(79.3)	89(79.5)	82(76.6)
95%CI(%)	(53.8, 72.3)	(65.2, 81.8)	(70.5, 86.4)	(70.8, 86.5)	(67.5, 84.3)
プラセボ群との対比較の P 値 ^{a)}	—	0.088	0.012	0.012	0.039
プラセボ群との差(%)	—	10.7	15.9	16.1	13.2
プラセボ群との差の 95%CI(%)	—	(-2.1, 23.6)	(3.3, 28.5)	(3.5, 28.6)	(0.3, 26.2)
便秘状態改善効果					
レスポンス率(%)	25(22.3)	42(36.2)	47(42.3)	44(39.3)	42(39.3)
95%CI(%)	(15.0, 31.2)	(27.5, 45.6)	(33.0, 52.1)	(30.2, 49.0)	(30.0, 49.2)
プラセボ群との対比較の P 値 ^{a)}	—	0.029	0.002	0.009	0.008
プラセボ群との差(%)	—	13.9	20.0	17.0	16.9
プラセボ群との差の 95%CI(%)	—	(1.3, 26.4)	(7.1, 32.9)	(4.2, 29.7)	(4.0, 29.9)
腹痛・腹部不快感改善効果					
レスポンス率(%)	21(18.8)	37(31.9)	40(36.0)	33(29.5)	35(32.7)
95%CI(%)	(12.0, 27.2)	(23.6, 41.2)	(27.1, 45.7)	(21.2, 38.8)	(24.0, 42.5)
プラセボ群との対比較の P 値 ^{a)}	—	0.033	0.004	0.085	0.020
プラセボ群との差(%)	—	13.1	17.3	10.7	14.0
プラセボ群との差の 95%CI(%)	—	(1.1, 25.2)	(4.9, 29.7)	(-1.3, 22.7)	(1.6, 26.3)

例数(割合)

a) Fisher's exact 検定により算出したプラセボ群との対比較の P 値。

12 週間における CSBM 頻度の週平均値の変化量では、プラセボ群との差の調整済み平均値は 0.66~1.24 であり、本剤群はプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(共分散分析、0.0625mg 群で P=0.036、0.125mg 群で P=0.003、0.25mg 群で P=0.004、0.5mg 群で P<0.001)。また、プラセボ群との差の調整済み平均値では、0.0625mg 群から増加傾向がみられ、0.5mg 群で 1 以上の差がみられた。

12 週間における CSBM 頻度の週平均値の変化量 (FAS)

	プラセボ群 (n=101)	本剤群			
		0.0625mg (n=98)	0.125mg (n=99)	0.25mg (n=102)	0.5mg (n=96)
観察期の週平均値(SD) ^{a)}	0.38(0.58)	0.31(0.52)	0.40(0.59)	0.38(0.55)	0.34(0.49)
治療期 12 週間での週平均値(SD)	1.69(1.64)	2.27(2.08)	2.65(2.82)	2.57(2.18)	2.86(2.66)
週平均値の変化量(SD)	1.29(1.54)	1.93(1.97)	2.23(2.66)	2.19(2.10)	2.52(2.59)
共分散分析 ^{b)}					
プラセボ群との差の調整済み平均値(95%CI)	—	0.66 (0.04, 1.27)	0.93 (0.32, 1.54)	0.90 (0.29, 1.51)	1.24 (0.63, 1.86)
プラセボ群との対比較の P 値	—	0.036	0.003	0.004	<0.001

a) プラセボ群 n=112、0.0625mg 群 n=116、0.125mg 群 n=111、0.25mg 群 n=112、0.5mg 群 n=107

b) 変化量を応答、投与群を因子、ベースラインを共変量とした。

V. 治療に関する項目

12 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量では、プラセボ群との差の調整済み平均値は 0.96~1.48 であり、本剤群でプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(共分散分析、0.0625mg 群で P=0.007、他は P<0.001)。また、プラセボ群との差の調整済み平均値は、0.125mg 群以上で同程度の値であった。

12 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量 (FAS)

	プラセボ群 (n=101)	本剤群			
		0.0625mg (n=98)	0.125mg (n=99)	0.25mg (n=102)	0.5mg (n=96)
観察期の週平均値(SD) ^{a)}	2.80(1.09)	2.65(1.24)	2.78(1.29)	2.71(1.13)	2.80(1.12)
治療期 12 週間での週平均値(SD)	4.51(1.72)	5.35(2.25)	6.01(3.19)	5.85(3.20)	5.94(2.35)
週平均値の変化量(SD)	1.68(1.48)	2.69(2.21)	3.15(3.16)	3.09(3.07)	3.10(2.24)
共分散分析 ^{b)}					
プラセボ群との差の調整済み平均値(95%CI)	—	0.96 (0.26, 1.65)	1.48 (0.79, 2.17)	1.39 (0.70, 2.08)	1.42 (0.73, 2.12)
プラセボ群との対比較の P 値	—	0.007	<0.001	<0.001	<0.001

a) プラセボ群 n=112、0.0625mg 群 n=116、0.125mg 群 n=111、0.25mg 群 n=112、0.5mg 群 n=107

b) 変化量を応答、投与群を因子、ベースラインを共変量とした。

12 週間における便形状の週平均値の変化量では、治療期 12 週間での週平均値は、0.25mg 群及び 0.5mg 群では 4 以上であった。プラセボ群との差の調整済み平均値は 0.51~1.12 であり、本剤群ではプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(共分散分析、いずれも P<0.001)。また、プラセボ群との差の調整済み平均値に用量依存的な増加傾向がみられた。

12 週間における便形状の週平均値の変化量 (FAS)

	プラセボ群 (n=100)	本剤群			
		0.0625mg (n=93)	0.125mg (n=96)	0.25mg (n=102)	0.5mg (n=94)
観察期の週平均値(SD) ^{a)}	2.13(0.71)	2.01(0.77)	2.08(0.72)	2.05(0.73)	1.97(0.69)
治療期 12 週間での週平均値(SD) ^{b)}	3.13(0.95)	3.60(1.05)	3.74(1.10)	4.04(1.07)	4.17(1.11)
週平均値の変化量(SD)	1.01(0.88)	1.54(1.00)	1.62(1.04)	1.95(1.00)	2.18(1.12)
共分散分析 ^{c)}					
プラセボ群との差の調整済み平均値(95%CI)	—	0.51 (0.24, 0.78)	0.61 (0.33, 0.88)	0.93 (0.66, 1.19)	1.12 (0.84, 1.39)
プラセボ群との対比較の P 値	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a) プラセボ群 n=111、0.0625mg 群 n=110、0.125mg 群 n=106、0.25mg 群 n=112、0.5mg 群 n=104

b) プラセボ群 n=101、0.0625mg 群 n=98、0.125mg 群 n=99、0.25mg 群 n=102、0.5mg 群 n=96

c) 変化量を応答、投与群を因子、ベースラインを共変量とした。

V. 治療に関する項目

12 週間における腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量では、プラセボ群との差の調整済み平均値は-0.14～-0.07 であり、統計的に有意な差はみられなかった(共分散分析)。

12 週間における腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量 (FAS)

	プラセボ群 (n=101)	本剤群			
		0.0625mg (n=98)	0.125mg (n=99)	0.25mg (n=102)	0.5mg (n=96)
観察期の週平均値(SD) ^{a)}	3.07(0.69)	3.08(0.66)	2.91(0.64)	2.87(0.64)	3.05(0.69)
治療期 12 週間での週平均値(SD)	2.71(0.69)	2.56(0.70)	2.48(0.67)	2.50(0.70)	2.63(0.77)
週平均値の変化量(SD)	-0.38(0.66)	-0.51(0.67)	-0.43(0.72)	-0.33(0.73)	-0.43(0.64)
共分散分析 ^{b)}					
プラセボ群との差の調整済み平均値(95%CI)	—	-0.14 (-0.31, 0.03)	-0.13 (-0.30, 0.04)	-0.07 (-0.24, 0.10)	-0.07 (-0.24, 0.11)
プラセボ群との対比較の P 値	—	0.113	0.127	0.394	0.452

a) プラセボ群 n=112、0.0625mg 群 n=116、0.125mg 群 n=111、0.25mg 群 n=112、0.5mg 群 n=107

b) 変化量を応答、投与群を因子、ベースラインを共変量とした。

12 週間におけるいきみの重症度スコアの週平均値の変化量では、プラセボ群との差の調整済み平均値は-0.29～-0.41 であり、本剤群ではプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(共分散分析、0.0625mg 群で P=0.001、他は P<0.001)。また、本剤群では、いきみの重症度スコアに用量依存的な低下傾向がみられた。

12 週間におけるいきみの重症度スコアの週平均値の変化量 (FAS)

	プラセボ群 (n=100)	本剤群			
		0.0625mg (n=93)	0.125mg (n=96)	0.25mg (n=102)	0.5mg (n=94)
観察期の週平均値(SD) ^{a)}	3.56(0.69)	3.51(0.66)	3.43(0.68)	3.51(0.74)	3.60(0.73)
治療期 12 週間での週平均値(SD) ^{b)}	2.89(0.51)	2.59(0.59)	2.48(0.65)	2.53(0.73)	2.51(0.72)
週平均値の変化量(SD)	-0.65(0.68)	-0.90(0.74)	-0.98(0.81)	-0.93(0.86)	-1.15(0.80)
共分散分析 ^{c)}					
プラセボ群との差の調整済み平均値(95%CI)	—	-0.29 (-0.46, -0.11)	-0.39 (-0.57, -0.22)	-0.34 (-0.51, -0.16)	-0.41 (-0.59, -0.24)
プラセボ群との対比較の P 値	—	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a) プラセボ群 n=111、0.0625mg 群 n=110、0.125mg 群 n=106、0.25mg 群 n=112、0.5mg 群 n=104

b) プラセボ群 n=101、0.0625mg 群 n=98、0.125mg 群 n=99、0.25mg 群 n=102、0.5mg 群 n=96

c) 変化量を応答、投与群を因子、ベースラインを共変量とした。

最終時点における IBS-QOL 日本語版の全体得点の変化量では、プラセボ群との差の調整済み平均値は-0.2～1.4 であり、統計的に有意な差はみられなかった(共分散分析)。また、最終時点における IBS-QOL 日本語版の下位尺度得点の変化量も同様であり、統計的に有意な差はみられなかった。

最終時点における IBS-QOL 日本語版の全体得点の変化量 (FAS)

	プラセボ群 (n=111)	本剤群			
		0.0625mg (n=115)	0.125mg (n=108)	0.25mg (n=111)	0.5mg (n=106)
ベースラインの平均値(SD) ^{a)}	69.5(15.9)	65.8(17.9)	69.8(15.7)	66.8(17.5)	68.4(19.2)
治療期最終時点の平均値(SD)	84.2(14.9)	82.3(17.5)	85.1(14.0)	82.6(16.9)	85.3(18.1)
平均値の変化量(SD)	15.0(14.6)	16.2(15.5)	15.0(15.2)	16.0(17.7)	16.7(15.0)
共分散分析 ^{b)}					
プラセボ群との差の調整済み平均値(95%CI)	—	-0.2 (-3.8, 3.3)	0.4 (-3.2, 4.0)	-0.2 (-3.7, 3.4)	1.4 (-2.2, 5.0)
プラセボ群との対比較の P 値	—	0.899	0.824	0.933	0.439

a) プラセボ群 n=112、0.0625mg 群 n=116、0.125mg 群 n=111、0.25mg 群 n=112、0.5mg 群 n=107

b) 変化量を応答、投与群を因子、ベースラインを共変量とした。

V. 治療に関する項目

②安全性

安全性解析対象集団(SAF)における副作用の発現率はプラセボ群 10.6%、本剤群 21.5%であった。また、発現割合が高かった事象は下痢であった。本試験で死亡例はみられず、重篤な副作用は肝機能異常 2 例(本剤 0.0625mg 群、0.25mg 群)、憩室炎 1 例(0.5mg 群)であった。このうち肝機能異常の 2 例では、追跡調査によって回復が確認された。憩室炎の 1 例は薬剤治療及び療法の結果、事象発現から 18 日後に回復した。

すべての副作用 (SAF)

MedDRA/JVersion12.1 器官別大分類/基本語	プラセボ群 (n=113)	本剤群				合計 (n=446)
		0.0625mg (n=116)	0.125mg (n=111)	0.25mg (n=112)	0.5mg (n=107)	
全事象	12(10.6%)	19(16.4%)	26(23.4%)	30(26.8%)	21(19.6%)	96(21.5%)
胃腸障害	8(7.1%)	11(9.5%)	21(18.9%)	24(21.4%)	14(13.1%)	70(15.7%)
下痢	3(2.7%)	7(6.0%)	16(14.4%)	20(17.9%)	13(12.1%)	56(12.6%)
腹痛	1(0.9%)	2(1.7%)	4(3.6%)	2(1.8%)	1(0.9%)	9(2.0%)
腹部不快感	0	1(0.9%)	2(1.8%)	1(0.9%)	1(0.9%)	5(1.1%)
過敏性腸症候群	2(1.8%)	2(1.7%)	0	0	1(0.9%)	3(0.7%)
口内炎	1(0.9%)	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	1(0.9%)	1(0.9%)	2(0.4%)
歯肉炎	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.2%)
悪心	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.2%)
腹部膨満	1(0.9%)	0	1(0.9%)	0	0	1(0.2%)
上腹部痛	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.2%)
消化不良	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.2%)
出血性腸炎	0	1(0.9%)	0	0	0	1(0.2%)
逆流性食道炎	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.2%)
胃腸音異常	0	1(0.9%)	0	0	0	1(0.2%)
異常便	1(0.9%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1(0.9%)	1(0.9%)	0	0	2(1.9%)	3(0.7%)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1(0.9%)	1(0.2%)
胃腸炎	1(0.9%)	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	1(0.9%)	1(0.2%)
帯状疱疹	0	1(0.9%)	0	0	0	1(0.2%)
臨床検査	4(3.5%)	6(5.2%)	7(6.3%)	3(2.7%)	2(1.9%)	18(4.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2(1.7%)	2(1.8%)	1(0.9%)	1(0.9%)	6(1.3%)
血中トリグリセリド増加	1(0.9%)	0	1(0.9%)	0	0	1(0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2(1.7%)	2(1.8%)	1(0.9%)	0	5(1.1%)
血中カリウム増加	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.2%)
白血球数減少	0	3(2.6%)	0	0	0	3(0.7%)
血中ビリルビン増加	0	1(0.9%)	0	1(0.9%)	0	2(0.4%)
肝機能検査異常	1(0.9%)	0	1(0.9%)	0	0	1(0.2%)
血小板数増加	0	1(0.9%)	0	0	1(0.9%)	2(0.4%)
血中コレステロール増加	0	1(0.9%)	0	0	0	1(0.2%)
血中クレアチニン増加	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.2%)
白血球数異常	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.2%)
血中リン増加	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.2%)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1(0.9%)	1(0.2%)

V. 治療に関する項目

MedDRA/JVersion12.1 器官別大分類/基本語	プラセボ群 (n=113)	本剤群				合計 (n=446)
		0.0625mg (n=116)	0.125mg (n=111)	0.25mg (n=112)	0.5mg (n=107)	
白血球検査値減少	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.2%)
血中ブドウ糖減少	1(0.9%)	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1(0.9%)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1(0.9%)	0	2(1.8%)	0	1(0.9%)	3(0.7%)
発熱	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.2%)
口渇	0	0	1(0.9%)	0	1(0.9%)	2(0.4%)
末梢性浮腫	1(0.9%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1(0.9%)	1(0.2%)
上気道の炎症	0	0	0	0	1(0.9%)	1(0.2%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	2(1.9%)	2(0.4%)
皮膚囊腫	0	0	0	0	1(0.9%)	1(0.2%)
毛髪成長異常	0	0	0	0	1(0.9%)	1(0.2%)
肝胆道系障害	0	1(0.9%)	0	2(1.8%)	0	3(0.7%)
肝機能異常	0	1(0.9%)	0	2(1.8%)	0	3(0.7%)
筋骨格系および結合組織障害	1(0.9%)	0	0	0	0	0
関節炎	1(0.9%)	0	0	0	0	0
神経系障害	1(0.9%)	1(0.9%)	0	0	0	1(0.2%)
頭痛	1(0.9%)	1(0.9%)	0	0	0	1(0.2%)
腎および尿路障害	0	0	2(1.8%)	0	0	2(0.4%)
腎嚢胞	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.2%)
残尿	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.2%)
眼障害	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.2%)
結膜炎	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.2%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1(0.9%)	1(0.9%)	2(0.4%)
不規則月経	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.2%)
不正子宮出血	0	0	0	0	1(0.9%)	1(0.2%)
心臓障害	1(0.9%)	0	1(0.9%)	0	0	1(0.2%)
心室性期外収縮	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.2%)
第二度房室ブロック	1(0.9%)	0	0	0	0	0

例数(割合)

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはリナクロドとして0.5mgを1日1回、食前に経口投与する。なお、症状により0.25mgに減量する。」である。

V. 治療に関する項目

2) 慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

国内第Ⅱ相試験 [CL-1021] ²⁴⁾

慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験で、有効性、安全性に基づき推奨用量を検討することを目的とした。

主要評価項目の投与1週間におけるSBM頻度の平均変化量は、プラセボ群で1.91、0.0625mg群で3.89、0.125mg群で3.11、0.25mg群で3.87、0.5mg群で3.85であった。プラセボ群との調整済み平均値の差では、いずれもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(共分散分析、用量順に $P < 0.001$ 、 $P = 0.016$ 、 $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$)。本剤の群間の比較では、プラセボ群との調整済み平均値の差は0.125mg群で最も小さく、他の群では同様の値であった。

副作用として最も発現割合が高かった事象は下痢であった。下痢はいずれの群でも多くが軽度であり、0.125mg群の1例に重篤な下痢がみられたが、中等度と判断された。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)患者 382 例(安全性解析対象集団)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 仮登録6カ月前からSBM頻度が週に3回未満であった患者 ・ 仮登録6カ月前から以下の症状の1つ以上があった患者 <ul style="list-style-type: none"> (1)排便の25%以上にいきみがある (2)排便の25%以上に兎糞状便又は硬便(BSFSタイプ1又は2)がある (3)排便の25%以上に残便感がある ・ 仮登録6カ月前から下剤を使わないときに軟便(泥状便)又は水様便(BSFSタイプ6又は7)になることは稀であった患者 ・ 慢性便秘症の発症後かつ仮登録前5年以内において、全大腸内視鏡検査又は注腸造影検査〔ただし、年齢(同意取得時)が50歳未満の場合、S状結腸内視鏡検査でも可とすることとした〕が実施され、器質的変化がみられなかった患者(ただし、良性ポリープ及び大腸憩室は消化管通過に影響を与えないと判断される場合、又は医原性の軽度びらん仮登録可とすることとした) ・ 排便習慣観察期の患者日誌において、SBM頻度の週平均値(-14~-1日目における週平均値)が3回未満であった患者 ・ 排便習慣観察期の患者日誌において、記入すべき全項目を-14~-8日目と-7~-1日目について、それぞれ5日以上記入していた患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ RomeⅢの過敏性腸症候群(IBS)の診断基準に合致した患者、すなわち仮登録前3カ月の間に、1カ月あたり3日以上にわたって腹痛あるいは腹部不快感が繰り返し起こり、これらが下記の3項目のうち2項目以上の特徴を持ち、かつ仮登録6カ月前から上記症状(IBS症状)があった患者 <ul style="list-style-type: none"> (1)排便によって症状が改善する (2)有症状時に排便頻度の変化がある (3)有症状時に便形状(外観)の変化がある ・ 排便習慣観察期の患者日誌において、SBM頻度のうち軟便(泥状便)(BSFSタイプ6)が2回以上あった、あるいは水様便(BSFSタイプ7)が1回以上あった患者 ・ スクリーニング検査時に実施した甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離トリヨードサイロニン(FT₃)及び遊離サイロキシン(FT₄)のいずれかが基準範囲を逸脱し、かつスクリーニング検査時の結果より甲状腺機能亢進症、あるいは甲状腺機能低下症と判断された患者 ・ 排便習慣観察期開始日3日前(-17日目)より併用禁止薬剤・療法・禁止検査を使用あるいは施行した患者(ただし、治験実施計画書どおり併用制限薬剤・療法を使用あるいは施行した患者は、本登録可とすることとした) ・ 本登録前日(-1日目)から本登録日(1日目)までに救済薬又は浣腸を使用した患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	2週間の排便習慣観察期後、本剤0.0625、0.125、0.25、0.5mgあるいはプラセボのいずれかに無作為に割り付け、1日1回朝食前に2週間経口投与した。

V. 治療に関する項目

主要評価項目	投与1週間におけるSBM頻度の週平均値の変化量 ^{a)}
副次評価項目	SBM頻度の週平均値の変化量、SBMの週間レスポンス率、初回投与開始24時間以内にSBMがあった被験者の割合、投与1週間におけるCSBM頻度の週平均値の変化量、CSBM頻度の週平均値の変化量、CSBMの週間レスポンス率、初回投与開始24時間以内にCSBMがあった被験者の割合、便形状の週平均値の変化量、腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量、腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量、いきみの重症度スコアの週平均値の変化量、慢性便秘症の症状の全般改善効果のスコア、慢性便秘症の症状の全般改善効果の週間レスポンス率、慢性便秘症の便通状態の改善効果のスコア、慢性便秘症の便通状態の改善効果の週間レスポンス率、慢性便秘症の腹部症状の改善効果のスコア、慢性便秘症の腹部症状の改善効果の週間レスポンス率、Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QOL)-J(IBS-QOL日本語版)アキュート版の全体得点及び下位尺度得点の変化量
安全性評価項目	有害事象、臨床検査 等

a) 排便習慣観察期の週平均値及び治療期1週間における週平均値より、ベースラインからの変化量として算出した。

[試験結果]

①有効性

<主要評価項目>

主要な解析

主たる解析対象集団であるFASでの、投与1週間におけるSBM頻度の週平均値の変化量は、プラセボ群で1.91、0.0625mg群で3.89、0.125mg群で3.11、0.25mg群で3.87、0.5mg群で3.85であった。プラセボ群との調整済み平均値の差は、0.0625mg群で1.98、0.125mg群で1.20、0.25mg群で1.96、0.5mg群で1.95であり、いずれもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(共分散分析、0.125mg群でP=0.016、他はP<0.001)。本剤群間の比較では、プラセボ群との調整済み平均値の差は0.125mg群で最も小さく、他の群では同様の値であった。

投与1週間におけるSBM頻度の週平均値の変化量(FAS)

	プラセボ群 (n=80)	本剤群			
		0.0625mg (n=82)	0.125mg (n=70)	0.25mg (n=72)	0.5mg (n=76)
ベースラインの平均値(SD)	1.72(0.74)	1.71(0.74)	1.75(0.71) ^{c)}	1.69(0.79) ^{d)}	1.81(0.73)
投与1週の平均値(SD)	3.63(2.12)	5.60(3.21)	4.84(2.97)	5.56(3.00)	5.66(3.99)
投与1週の平均変化量(SD)	1.91(1.96)	3.89(3.25)	3.11(2.90)	3.87(2.90)	3.85(3.84)
プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	1.98 (1.04, 2.92)	1.20 (0.23, 2.18)	1.96 (0.99, 2.93)	1.95 (0.99, 2.90)
P値 ^{a), b)}	—	<0.001	0.016	<0.001	<0.001

a) 投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析

b) 閉手順により、高用量から順に各用量群とプラセボを比較

c) n=71

d) n=73

副次的な解析

試験実施計画書に適合した対象集団 Per Protocol Set (PPS)を対象とした解析でも、投与1週間におけるSBM頻度の平均変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は1.20~1.89であり、全ての本剤群で統計的に有意な差がみられた(共分散分析、0.125mg群でP=0.013、他はP<0.001)。

投与群を固定効果とした分散分析モデルでの、プラセボに対する本剤群の変化量の差(95%CI)は、0.0625mg群で1.98(1.05, 2.92)、0.125mg群で1.20(0.23, 2.18)、0.25mg群で1.96(0.99, 2.93)、0.5mg群で1.94(0.99, 2.90)であった。

V. 治療に関する項目

<副次評価項目>

SBM 頻度の週平均値の変化量

2週時の SBM 頻度の平均変化量では、プラセボ群との調整済み平均値の差は 0.0625mg 群で 1.94、0.125mg 群で 1.33、0.25mg 群で 2.20、0.5mg 群で 2.43 であり、いずれも統計的に有意な差がみられた(共分散分析、0.125mg 群で $P=0.008$ 、他は $P<0.001$)。本剤群間の比較では、プラセボ群との調整済み平均値の差は 1 週時と同様に 0.125mg 群で最も小さかった。2 週時では 0.25mg 群及び 0.5mg 群でプラセボ群との調整済み平均値の差は大きかった。

SBM 頻度の週平均値の変化量 (FAS)

		プラセボ群	本剤群			
			0.0625mg	0.125mg	0.25mg	0.5mg
ベースライン	n	80	82	71	73	76
	平均値(SD)	1.72(0.74)	1.71(0.74)	1.75(0.71)	1.69(0.79)	1.81(0.73)
1 週時	n	80	82	70	72	76
	平均値(SD)	3.63(2.12)	5.60(3.21)	4.84(2.97)	5.56(3.00)	5.66(3.99)
	平均変化量(SD)	1.91(1.96)	3.89(3.25)	3.11(2.90)	3.87(2.90)	3.85(3.84)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	1.98 (1.04, 2.92)	1.20 (0.23, 2.18)	1.96 (0.99, 2.93)	1.95 (0.99, 2.90)
	P 値 ^{a)}	—	<0.001	0.016	<0.001	<0.001
2 週時	n	80	78	69	72	74
	平均値(SD)	3.25(1.91)	5.17(3.37)	4.61(2.89)	5.42(3.62)	5.80(3.69)
	平均変化量(SD)	1.53(1.78)	3.47(3.38)	2.86(2.78)	3.73(3.41)	3.97(3.62)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	1.94 (0.99, 2.90)	1.33 (0.34, 2.32)	2.20 (1.22, 3.18)	2.43 (1.46, 3.40)
	P 値 ^{a)}	—	<0.001	0.008	<0.001	<0.001

a) 変化量を応答、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

CSBM 頻度の週平均値の変化量(投与 1 週間における CSBM 頻度の週平均値の変化量を含む)

1 週時の CSBM 頻度の平均変化量は、プラセボ群で 1.12、0.0625mg 群で 2.15、0.125mg 群で 2.23、0.25mg 群で 2.49、0.5mg 群で 2.52 であり、用量依存的に増加した。プラセボ群との調整済み平均値の差では、いずれの群でも統計的に有意な差がみられた(共分散分析、用量順に $P=0.014$ 、 $P=0.011$ 、 $P=0.001$ 、 $P=0.002$)。本剤群間の比較では、プラセボ群との調整済み平均値の差は 0.25mg 群で最も大きかった。2 週時の CSBM 頻度の平均変化量も、1 週時と同様に 0.5mg 群ではそれ以下の群よりも大きかった。プラセボ群との調整済み平均値の差でも、いずれの群でも統計的に有意な差がみられた(共分散分析、用量順に $P=0.003$ 、 $P=0.008$ 、 $P=0.003$ 、 $P<0.001$)。本剤群間の比較では、プラセボ群との調整済み平均値の差は 0.5mg 群で最も大きかった。

CSBM 頻度の週平均値の変化量 (FAS)

		プラセボ群	本剤群			
			0.0625mg	0.125mg	0.25mg	0.5mg
ベースライン	n	80	82	71	73	76
	平均値(SD)	0.67(0.76)	0.58(0.74)	0.63(0.76)	0.49(0.68)	0.73(0.79)
1 週時	n	80	82	70	72	76
	平均値(SD)	1.79(2.17)	2.72(2.80)	2.83(2.80)	2.99(2.86)	3.25(3.64)
	平均変化量(SD)	1.12(1.92)	2.15(2.59)	2.23(2.68)	2.49(2.74)	2.52(3.48)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	1.06 (0.22, 1.89)	1.13 (0.26, 2.01)	1.43 (0.57, 2.30)	1.38 (0.53, 2.23)
	P 値 ^{a)}	—	0.014	0.011	0.001	0.002
2 週時	n	80	78	69	72	74
	平均値(SD)	1.68(1.70)	2.97(3.09)	2.86(2.86)	2.85(3.14)	3.61(3.70)
	平均変化量(SD)	1.01(1.51)	2.38(2.99)	2.25(2.66)	2.35(3.05)	2.86(3.63)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	1.38 (0.49, 2.27)	1.25 (0.33, 2.17)	1.36 (0.45, 2.28)	1.84 (0.94, 2.75)
	P 値 ^{a)}	—	0.003	0.008	0.003	<0.001

a) 変化量を応答、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

V. 治療に関する項目

便形状の週平均値の変化量

1 週時の便形状の平均変化量は、プラセボ群で 0.45、0.0625mg 群で 1.12、0.125mg 群で 1.36、0.25mg 群で 1.62、0.5mg 群で 1.84 であり、用量依存的に増加した。プラセボ群との調整済み平均値の差も同様に用量依存的に増加し、いずれも統計的に有意な差がみられた(共分散分析、0.0625mg 群 P=0.001、他は P<0.001)。2 週時の便形状の平均変化量及びプラセボ群との調整済み平均値の差は、1 週時と同様に用量依存的に増加し、プラセボ群との調整済み平均値の差では、全ての本剤群で統計的に有意な差がみられた(共分散分析、全て P<0.001)。

便形状の週平均値の変化量 (FAS)

		プラセボ群	本剤群			
			0.0625mg	0.125mg	0.25mg	0.5mg
ベースライン	n	76	78	70	67	72
	平均値(SD)	2.85(1.00)	2.81(1.22)	2.78(1.11)	2.47(1.04)	2.49(0.87)
1 週時	n	76	82	65	69	74
	平均値(SD)	3.30(1.33)	3.91(1.31)	4.22(1.30)	4.05(1.58)	4.31(1.42)
	平均変化量(SD)	0.45(0.98)	1.12(1.36)	1.36(1.40)	1.62(1.35)	1.84(1.48)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	0.65 (0.26, 1.05)	0.91 (0.49, 1.32)	0.99 (0.58, 1.41)	1.23 (0.82, 1.63)
	P 値 ^{a)}	—	0.001	<0.001	<0.001	<0.001
2 週時	n	73	76	66	67	71
	平均値(SD)	3.39(1.18)	4.05(1.36)	4.30(1.30)	4.14(1.43)	4.30(1.36)
	平均変化量(SD)	0.56(0.85)	1.31(1.31)	1.48(1.43)	1.72(1.50)	1.86(1.44)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	0.72 (0.31, 1.12)	0.92 (0.50, 1.33)	0.97 (0.55, 1.39)	1.13 (0.72, 1.54)
	P 値 ^{a)}	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a) 変化量を応答、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量

1 週時及び 2 週時の腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量では、本剤群のプラセボ群との調整済み平均値の差は-0.09~0.00 であり、統計的に有意な差はみられなかった(共分散分析)。

腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量 (FAS)

		プラセボ群	本剤群			
			0.0625mg	0.125mg	0.25mg	0.5mg
ベースライン	n	80	82	71	73	76
	平均値(SD)	2.08(0.83)	2.26(0.87)	2.04(0.67)	2.08(0.81)	2.09(0.84)
1 週時	n	80	82	70	72	76
	平均値(SD)	2.11(0.88)	2.24(0.92)	2.08(0.79)	2.05(0.84)	2.02(0.88)
	平均変化量(SD)	0.02(0.60)	-0.02(0.69)	0.02(0.65)	-0.04(0.75)	-0.07(0.67)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	0.00 (-0.19, 0.20)	-0.00 (-0.21, 0.20)	-0.06 (-0.26, 0.14)	-0.09 (-0.29, 0.11)
	P 値 ^{a)}	—	0.966	0.963	0.555	0.377
2 週時	n	80	78	69	72	74
	平均値(SD)	2.09(0.81)	2.17(0.91)	2.03(0.81)	2.04(0.87)	2.00(0.75)
	平均変化量(SD)	0.01(0.63)	-0.13(0.72)	-0.01(0.73)	-0.05(0.80)	-0.04(0.77)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	-0.06 (-0.27, 0.15)	-0.04 (-0.26, 0.18)	-0.06 (-0.27, 0.16)	-0.07 (-0.28, 0.14)
	P 値 ^{a)}	—	0.588	0.717	0.609	0.535

a) 変化量を応答、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

V. 治療に関する項目

腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量

1 週時及び 2 週時の腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量では、本剤群のプラセボ群との調整済み平均値の差は 0.01~0.08 であり、統計的に有意な差はみられなかった(共分散分析)。

腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量 (FAS)

		プラセボ群	本剤群			
			0.0625mg	0.125mg	0.25mg	0.5mg
ベースライン	n	80	82	71	73	76
	平均値(SD)	1.89(0.75)	2.09(0.83)	1.77(0.68)	1.95(0.84)	1.90(0.86)
1 週時	n	80	82	70	72	76
	平均値(SD)	2.02(0.83)	2.20(0.91)	2.02(0.80)	2.11(0.74)	2.04(0.87)
	平均変化量(SD)	0.13(0.58)	0.11(0.80)	0.25(0.68)	0.15(0.77)	0.14(0.60)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	0.04 (-0.16, 0.24)	0.08 (-0.13, 0.28)	0.04 (-0.16, 0.25)	0.01 (-0.19, 0.21)
	P 値 ^{a)}	—	0.667	0.465	0.689	0.931
2 週時	n	80	78	69	72	74
	平均値(SD)	1.92(0.83)	2.10(0.89)	1.88(0.80)	2.01(0.80)	1.91(0.73)
	平均変化量(SD)	0.03(0.55)	0.00(0.75)	0.12(0.76)	0.06(0.88)	0.07(0.71)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	0.05 (-0.16, 0.26)	0.04 (-0.18, 0.25)	0.05 (-0.16, 0.27)	0.02 (-0.19, 0.23)
	P 値 ^{a)}	—	0.611	0.735	0.617	0.875

a) 変化量を応答、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

いきみの重症度スコアの週平均値の変化量

1 週時のいきみの重症度スコアの平均変化量は、プラセボ群で-0.25、0.0625mg 群で-0.73、0.125mg 群で-0.93、0.25mg 群で-1.00、0.5mg 群で-1.00 であり、0.25mg 群及び 0.5mg 群ではそれ以下の群よりも大きかった。プラセボ群との調整済み平均値の差は、いずれの群でも統計的に有意な差がみられた(共分散分析、0.0625mg 群 P=0.006、他は P<0.001)。本剤群間の比較では、プラセボ群との調整済み平均値の差は 0.5mg 群で最も大きかった。2 週時のいきみの重症度スコアの平均変化量は、0.5mg 群ではそれ以下の群よりも大きかった。プラセボ群との調整済み平均値の差もいずれの群でも統計的に有意な差がみられた(共分散分析、いずれも P<0.001)。本剤群間の比較では、プラセボ群との調整済み平均値の差は 0.5mg 群で最も大きかった。

いきみの重症度スコアの週平均値の変化量 (FAS)

		プラセボ群	本剤群			
			0.0625mg	0.125mg	0.25mg	0.5mg
ベースライン	n	76	78	70	67	72
	平均値(SD)	2.98(0.82)	3.18(1.02)	3.07(0.93)	3.19(0.76)	3.09(0.96)
1 週時	n	76	82	65	69	74
	平均値(SD)	2.73(0.95)	2.47(0.97)	2.14(0.87)	2.23(0.81)	2.08(0.82)
	n	76	78	64	65	71
	平均変化量(SD)	-0.25(0.81)	-0.73(1.06)	-0.93(0.99)	-1.00(0.90)	-1.00(1.03)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	-0.36 (-0.62, -0.11)	-0.63 (-0.90, -0.35)	-0.62 (-0.89, -0.35)	-0.71 (-0.97, -0.45)
	P 値 ^{a)}	—	0.006	<0.001	<0.001	<0.001
2 週時	n	73	76	66	67	71
	平均値(SD)	2.62(0.93)	2.25(0.90)	2.09(0.88)	2.23(0.78)	2.01(0.80)
	n	71	72	65	64	69
	平均変化量(SD)	-0.35(0.83)	-0.98(1.12)	-1.01(1.01)	-1.00(0.98)	-1.04(1.10)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	-0.48 (-0.75, -0.22)	-0.59 (-0.86, -0.31)	-0.52 (-0.79, -0.24)	-0.68 (-0.95, -0.41)
	P 値 ^{a)}	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a) 変化量を応答、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

V. 治療に関する項目

IBS-QOL-J アキュート版の全体得点及び下位尺度得点の変化量

治療期最終時点の IBS-QOL-J アキュート版の全体得点の変化量では、本剤群のプラセボ群との調整済み平均値の差は 0.9~2.1 であり、統計的に有意な差はみられなかった(共分散分析)。下位尺度得点の変化量では、下位尺度のうち「健康に対する心配」の項目について 0.125 mg 群及び 0.25 mg 群で、「食事回避」の項目について 0.125 mg 群及び 0.5 mg 群でプラセボ群に比べて統計的に有意な差がみられた(共分散分析、用量順に P=0.024, P=0.003, P=0.014, P=0.008)²⁵⁾。

IBS-QOL-J アキュート版の全体得点の変化量 (FAS)

		プラセボ群	本剤群			
			0.0625mg	0.125mg	0.25mg	0.5mg
本登録日	n	80	82	71	73	76
	平均値(SD)	83.2(15.4)	79.7(16.1)	82.9(15.6)	82.7(14.1)	83.2(14.5)
治療期 最終時点	n	80	80	70	73	75
	平均値(SD)	88.6(15.0)	87.6(14.1)	90.9(11.7)	90.1(11.9)	90.4(10.5)
	平均変化量(SD)	5.4(10.6)	8.0(13.3)	7.3(11.4)	7.5(13.4)	7.2(12.5)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	0.9 (-2.2, 4.0)	2.1 (-1.2, 5.3)	1.8 (-1.4, 5.0)	1.8 (-1.4, 5.0)
	P 値 ^{a)}	—	0.571	0.214	0.271	0.270

a) 変化量を応答、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

SBM、CSBM、慢性便秘症の症状の全般改善効果、便通状態の改善効果及び腹部症状の改善効果の週間レスポonder率

1 週時の SBM のレスポonder率は、0.125mg 群を除く用量でプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、用量順に P=0.016、P=0.085、P=0.021、P=0.037)。2 週時のレスポonder率は、0.25mg 群及び 0.5mg 群でプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、用量順に P=0.132、P=0.170、P=0.014、P=0.002)。

1 週時の CSBM のレスポonder率は、いずれの群でもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられ(Fisher's exact 検定、用量順に P=0.013、P=0.007、P=0.002、P<0.001)、用量依存的に増加する傾向があった。2 週時のレスポonder率は、0.5mg 群でプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、用量順に P=0.144、P=0.130、P=0.185、P=0.001)。

1 週時の慢性便秘症の症状の全般改善効果のレスポonder率は、いずれの群でもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、用量順に P=0.004、P=0.002、P<0.001、P=0.005)。2 週時のレスポonder率においても、いずれの群でもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、用量順に P=0.005、P=0.024、P=0.011、P=0.027)。

1 週時の慢性便秘症の便通状態の改善効果のレスポonder率は、いずれの群でもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、用量順に P=0.007、P=0.020、P=0.003、P=0.023)。2 週時のレスポonder率においても、いずれの群でもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、用量順に P<0.001、P=0.002、P<0.001、P=0.002)。

1 週時の慢性便秘症の腹部症状の改善効果のレスポonder率は、0.0625mg 群、0.25mg 群及び 0.5mg 群でプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、用量順に P=0.030、P=0.069、P<0.001、P=0.009)。2 週時のレスポonder率は、いずれの群でもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、用量順に P=0.013、P=0.016、P=0.018、P=0.047)。

V. 治療に関する項目

SBM、CSBM、慢性便秘症の症状の全般改善効果、便通状態の改善効果及び腹部症状の改善効果の週間レスポンス率 (FAS)

		プラセボ群	本剤群			
			0.0625mg	0.125mg	0.25mg	0.5mg
SBM						
1 週時	n	80	82	71	73	76
	レスポンス率(%)	49(61.3)	65(79.3)	53(74.6)	58(79.5)	59(77.6)
	95%CI(%) ^{a)}	(49.7, 71.9)	(68.9, 87.4)	(62.9, 84.2)	(68.4, 88.0)	(66.6, 86.4)
	プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	0.016	0.085	0.021	0.037
	プラセボとの差(%)	—	18.0	13.4	18.2	16.4
	プラセボとの差の95%CI(%) ^{c)}	—	(3.0, 33.1)	(-2.6, 29.4)	(2.8, 33.6)	(0.9, 31.9)
2 週時	n	80	80	70	72	75
	レスポンス率(%)	48(60.0)	58(72.5)	50(71.4)	57(79.2)	62(82.7)
	95%CI(%) ^{a)}	(48.4, 70.8)	(61.4, 81.9)	(59.4, 81.6)	(68.0, 87.8)	(72.2, 90.4)
	プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	0.132	0.170	0.014	0.002
	プラセボとの差(%)	—	12.5	11.4	19.2	22.7
	プラセボとの差の95%CI(%) ^{c)}	—	(-3.3, 28.3)	(-5.0, 27.8)	(3.6, 34.7)	(7.6, 37.7)
CSBM						
1 週時	n	80	82	71	73	76
	レスポンス率(%)	20(25.0)	36(43.9)	33(46.5)	36(49.3)	39(51.3)
	95%CI(%) ^{a)}	(16.0, 35.9)	(33.0, 55.3)	(34.5, 58.7)	(37.4, 61.3)	(39.6, 63.0)
	プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	0.013	0.007	0.002	<0.001
	プラセボとの差(%)	—	18.9	21.5	24.3	26.3
	プラセボとの差の95%CI(%) ^{c)}	—	(3.3, 34.5)	(5.2, 37.8)	(8.1, 40.5)	(10.3, 42.3)
2 週時	n	80	80	70	72	75
	レスポンス率(%)	26(32.5)	36(45.0)	32(45.7)	31(43.1)	44(58.7)
	95%CI(%) ^{a)}	(22.4, 43.9)	(33.8, 56.5)	(33.7, 58.1)	(31.4, 55.3)	(46.7, 69.9)
	プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	0.144	0.130	0.185	0.001
	プラセボとの差(%)	—	12.5	13.2	10.6	26.2
	プラセボとの差の95%CI(%) ^{c)}	—	(-3.7, 28.7)	(-3.7, 30.1)	(-6.1, 27.2)	(9.7, 42.6)
慢性便秘症の症状の全般改善効果						
1 週時	n	80	82	70	72	76
	レスポンス率(%)	12(15.0)	29(35.4)	26(37.1)	32(44.4)	27(35.5)
	95%CI(%) ^{a)}	(8.0, 24.7)	(25.1, 46.7)	(25.9, 49.5)	(32.7, 56.6)	(24.9, 47.3)
	プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	0.004	0.002	<0.001	0.005
	プラセボとの差(%)	—	20.4	22.1	29.4	20.5
	プラセボとの差の95%CI(%) ^{c)}	—	(6.2, 34.6)	(7.0, 37.2)	(14.2, 44.7)	(5.9, 35.1)
2 週時	n	79	78	68	72	74
	レスポンス率(%)	21(26.6)	38(48.7)	31(45.6)	34(47.2)	33(44.6)
	95%CI(%) ^{a)}	(17.3, 37.7)	(37.2, 60.3)	(33.5, 58.1)	(35.3, 59.3)	(33.0, 56.6)
	プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	0.005	0.024	0.011	0.027
	プラセボとの差(%)	—	22.1	19.0	20.6	18.0
	プラセボとの差の95%CI(%) ^{c)}	—	(6.1, 38.2)	(2.3, 35.7)	(4.2, 37.1)	(1.8, 34.3)

V. 治療に関する項目

		プラセボ群	本剤群			
			0.0625mg	0.125mg	0.25mg	0.5mg
慢性便秘症の便通状態の改善効果						
1 週時	n	80	82	70	72	76
	レスポンド率(%)	17(21.3)	34(41.5)	28(40.0)	32(44.4)	29(38.2)
	95%CI(%) ^{a)}	(12.9, 31.8)	(30.7, 52.9)	(28.5, 52.4)	(32.7, 56.6)	(27.2, 50.0)
	プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	0.007	0.020	0.003	0.023
	プラセボとの差(%)	—	20.2	18.8	23.2	16.9
	プラセボとの差の95%CI(%) ^{c)}	—	(5.0, 35.4)	(2.8, 34.7)	(7.3, 39.1)	(1.5, 32.3)
2 週時	n	79	78	68	72	74
	レスポンド率(%)	18(22.8)	44(56.4)	33(48.5)	36(50.0)	35(47.3)
	95%CI(%) ^{a)}	(14.1, 33.6)	(44.7, 67.6)	(36.2, 61.0)	(38.0, 62.0)	(35.6, 59.3)
	プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	<0.001	0.002	<0.001	0.002
	プラセボとの差(%)	—	33.6	25.7	27.2	24.5
	プラセボとの差の95%CI(%) ^{c)}	—	(18.0, 49.3)	(9.3, 42.2)	(11.1, 43.3)	(8.5, 40.5)
慢性便秘症の腹部症状の改善効果						
1 週時	n	80	82	70	72	76
	レスポンド率(%)	5(6.3)	15(18.3)	11(15.7)	21(29.2)	16(21.1)
	95%CI(%) ^{a)}	(2.1, 14.0)	(10.6, 28.4)	(8.1, 26.4)	(19.0, 41.1)	(12.5, 31.9)
	プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	0.030	0.069	<0.001	0.009
	プラセボとの差(%)	—	12.0	9.5	22.9	14.8
	プラセボとの差の95%CI(%) ^{c)}	—	(0.9, 23.2)	(-1.9, 20.8)	(9.8, 36.0)	(2.9, 26.7)
2 週時	n	79	78	68	72	74
	レスポンド率(%)	11(13.9)	24(30.8)	21(30.9)	22(30.6)	20(27.0)
	95%CI(%) ^{a)}	(7.2, 23.5)	(20.8, 42.2)	(20.2, 43.3)	(20.2, 42.5)	(17.4, 38.6)
	プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	0.013	0.016	0.018	0.047
	プラセボとの差(%)	—	16.8	17.0	16.6	13.1
	プラセボとの差の95%CI(%) ^{c)}	—	(2.8, 30.9)	(2.2, 31.7)	(2.2, 31.1)	(-0.9, 27.1)

例数(割合)

a) Clopper-Pearson 法

b) Fisher's exact 検定

c) 正規近似(連続修正あり)

V. 治療に関する項目

初回投与開始 24 時間以内に SBM 又は CSBM があつた被験者の割合

初回投与開始 24 時間以内に SBM があつた被験者の割合は、プラセボ群で 55.0%、0.0625mg 群で 79.3%、0.125mg 群で 71.8%、0.25mg 群で 67.1%、0.5mg 群で 65.8%であり、0.0625mg 群及び 0.125mg 群では、プラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、用量順に P=0.001、P=0.043、P=0.138、P=0.192)。初回投与開始 24 時間以内に CSBM があつた被験者の割合は、プラセボ群で 30.0%、0.0625mg 群で 48.8%、0.125mg 群で 46.5%、0.25mg 群で 41.1%、0.5mg 群で 40.8%であり、0.0625mg 群及び 0.125mg 群では、プラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、用量順に P=0.016、P=0.044、P=0.177、P=0.182)。

初回投与開始 24 時間以内に SBM 又は CSBM があつた被験者の割合 (FAS)

	プラセボ群 (n=80)	本剤群			
		0.0625mg (n=82)	0.125mg (n=71)	0.25mg (n=73)	0.5mg (n=76)
SBM					
初回投与開始 24 時間以内に SBM があつた被験者の割合(%)	44(55.0)	65(79.3)	51(71.8)	49(67.1)	50(65.8)
95%CI(%) ^{a)}	(43.5, 66.2)	(68.9, 87.4)	(59.9, 81.9)	(55.1, 77.7)	(54.0, 76.3)
プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	0.001	0.043	0.138	0.192
プラセボとの差(%)	—	24.3	16.8	12.1	10.8
プラセボとの差の 95%CI(%) ^{c)}	—	(9.0, 39.5)	(0.4, 33.3)	(-4.5, 28.8)	(-5.7, 27.3)
CSBM					
初回投与開始 24 時間以内に CSBM があつた被験者の割合(%)	24(30.0)	40(48.8)	33(46.5)	30(41.1)	31(40.8)
95%CI(%) ^{a)}	(20.3, 41.3)	(37.6, 60.1)	(34.5, 58.7)	(29.7, 53.2)	(29.6, 52.7)
プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	0.016	0.044	0.177	0.182
プラセボとの差(%)	—	18.8	16.5	11.1	10.8
プラセボとの差の 95%CI(%) ^{c)}	—	(2.8, 34.8)	(-0.2, 33.2)	(-5.3, 27.5)	(-5.4, 27.0)

例数(割合)

a) Clopper-Pearson 法

b) Fisher's exact 検定

c) 正規近似(連続修正あり)

慢性便秘症の症状の全般改善効果、便通状態の改善効果及び腹部症状の改善効果のスコア

1 週時の慢性便秘症の症状の全般改善効果のスコアでは、プラセボ群との差はいずれの群でも統計的に有意な差がみられた(Wilcoxon の順位和検定、用量順に P=0.006、P=0.035、P<0.001、P=0.001)。2 週時の慢性便秘症の症状の全般改善効果のスコアでは、プラセボ群との差は、0.0625mg 群、0.25mg 群及び 0.5mg 群で統計的に有意な差がみられた(Wilcoxon の順位和検定、用量順に P=0.007、P=0.069、P=0.013、P=0.010)。1 週時の便通状態の改善効果のスコアでは、プラセボ群との差はいずれの群でも統計的に有意な差がみられた(Wilcoxon の順位和検定、用量順に P=0.003、P=0.018、P<0.001、P=0.002)。2 週時の便通状態の改善効果のスコアでも、プラセボ群との差はいずれの群でも統計的に有意な差がみられた(Wilcoxon の順位和検定、0.125mg 群 P=0.003、他は P<0.001)。

1 週時の腹部症状の改善効果のスコアでは、プラセボ群との差は 0.25mg 群で統計的に有意な差がみられた(Wilcoxon の順位和検定、用量順に P=0.078、P=0.600、P=0.015、P=0.097)。2 週時の腹部症状の改善効果のスコアでは、プラセボ群と本剤各用量群との間にはいずれも統計的に有意な差はみられなかった(Wilcoxon の順位和検定、用量順に P=0.092、P=0.293、P=0.180、P=0.101)。

V. 治療に関する項目

慢性便秘症の症状の全般改善効果、便通状態の改善効果及び腹部症状の改善効果のスコア (FAS)

		プラセボ群	本剤群			
			0.0625mg	0.125mg	0.25mg	0.5mg
全般改善効果						
1 週時	n	80	82	70	72	76
	平均値(SD)	3.29(0.83)	2.91(1.15)	2.96(1.16)	2.71(1.05)	2.82(1.12)
	プラセボとの差(SD)	—	-0.37(1.00)	-0.33(1.00)	-0.58(0.94)	-0.47(0.98)
	プラセボとの差の 95%CI	—	(-0.68, -0.06)	(-0.65, -0.01)	(-0.88, -0.28)	(-0.78, -0.16)
	P 値 ^{a)}	—	0.006	0.035	<0.001	0.001
2 週時	n	79	78	68	72	74
	平均値(SD)	3.15(1.06)	2.69(1.10)	2.81(1.16)	2.69(1.19)	2.68(1.09)
	プラセボとの差(SD)	—	-0.46(1.08)	-0.34(1.11)	-0.46(1.13)	-0.48(1.07)
	プラセボとの差の 95%CI	—	(-0.80, -0.12)	(-0.71, 0.02)	(-0.82, -0.09)	(-0.82, -0.13)
	P 値 ^{a)}	—	0.007	0.069	0.013	0.010
便通状態の改善効果						
1 週時	n	80	82	70	72	76
	平均値(SD)	3.16(0.92)	2.73(1.14)	2.77(1.11)	2.54(0.92)	2.67(1.11)
	プラセボとの差(SD)	—	-0.43(1.04)	-0.39(1.01)	-0.62(0.92)	-0.49(1.02)
	プラセボとの差の 95%CI	—	(-0.75, -0.11)	(-0.72, -0.06)	(-0.92, -0.33)	(-0.81, -0.17)
	P 値 ^{a)}	—	0.003	0.018	<0.001	0.002
2 週時	n	79	78	68	72	74
	平均値(SD)	3.16(1.03)	2.50(1.10)	2.65(1.06)	2.57(1.02)	2.55(1.06)
	プラセボとの差(SD)	—	-0.66(1.07)	-0.52(1.05)	-0.60(1.02)	-0.61(1.05)
	プラセボとの差の 95%CI	—	(-1.00, -0.33)	(-0.86, -0.18)	(-0.93, -0.27)	(-0.94, -0.28)
	P 値 ^{a)}	—	<0.001	0.003	<0.001	<0.001
腹部症状の改善効果						
1 週時	n	80	82	70	72	76
	平均値(SD)	3.89(0.93)	3.66(1.25)	3.79(1.39)	3.40(1.37)	3.63(1.24)
	プラセボとの差(SD)	—	-0.23(1.10)	-0.10(1.17)	-0.48(1.16)	-0.26(1.09)
	プラセボとの差の 95%CI	—	(-0.57, 0.11)	(-0.48, 0.28)	(-0.86, -0.11)	(-0.60, 0.09)
	P 値 ^{a)}	—	0.078	0.600	0.015	0.097
2 週時	n	79	78	68	72	74
	平均値(SD)	3.61(0.99)	3.33(1.35)	3.41(1.49)	3.42(1.43)	3.35(1.15)
	プラセボとの差(SD)	—	-0.27(1.19)	-0.20(1.25)	-0.19(1.22)	-0.26(1.07)
	プラセボとの差の 95%CI	—	(-0.65, 0.10)	(-0.60, 0.21)	(-0.58, 0.20)	(-0.60, 0.09)
	P 値 ^{a)}	—	0.092	0.293	0.180	0.101

a) Wilcoxon の順位和検定

V. 治療に関する項目

②安全性

安全性解析対象集団(SAF)における副作用の発現率はプラセボ群 1.3%、本剤群 6.8%であった。また、発現割合が高かった事象は下痢であった。本試験で死亡例はみられず、重篤な副作用は血中カリウム増加 1 例(プラセボ群)、下痢 1 例(0.125mg 群)であった。いずれの重篤な副作用も試験期間中及び追跡調査によって回復が確認された。

すべての副作用 (SAF)

MedDRA/J Version 17.1 器官別大分類/基本語	プラセボ群 (n=80)	本剤群				合計 (n=382)
		0.0625mg (n=82)	0.125mg (n=71)	0.25mg (n=73)	0.5mg (n=76)	
全事象	1(1.3%)	8(9.8%)	4(5.6%)	8(11.0%)	5(6.6%)	26(6.8%)
胃腸障害	0	7(8.5%)	4(5.6%)	8(11.0%)	3(3.9%)	22(5.8%)
腹痛	0	0	0	1(1.4%)	0	1(0.3%)
便意切迫	0	0	0	1(1.4%)	0	1(0.3%)
下痢	0	6(7.3%)	3(4.2%)	6(8.2%)	3(3.9%)	18(4.7%)
痔核	0	1(1.2%)	0	0	0	1(0.3%)
軟便	0	0	1(1.4%)	0	0	1(0.3%)
臨床検査	1(1.3%)	0	0	0	2(2.6%)	3(0.8%)
血中カリウム増加	1(1.3%)	0	0	0	1(1.3%)	2(0.5%)
白血球数減少	0	0	0	0	1(1.3%)	1(0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1(1.2%)	0	0	0	1(0.3%)
筋痙縮	0	1(1.2%)	0	0	0	1(0.3%)

発現例数(割合)

重篤な有害事象の一覧

年齢/性別	投与群 最終服薬日 ^{a)}	有害事象名 基本語 ^{b)}	発現日 ^{a)} 消失日 ^{a)}	程度	転帰	治験薬との 関連性	治験薬の処置/ その他の処置
75 歳/女性	プラセボ群 14 日目	血中カリウム増加	15 日目 —	軽度	未回復 ^{c)}	関連あるかもしれない	該当せず/なし
48 歳/女性	0.125mg 群 3 日目	下痢	3 日目 5 日目	中等度	回復	たぶん関連あり	中止/なし

a) 本登録日を 1 日目として算出した。

b) MedDRA/J Version 17.1

c) 追跡調査にて「回復」を確認している。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはリナクロチドとして 0.5mg を 1 日 1 回、食前に経口投与する。なお、症状により 0.25mg に減量する。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 便秘型過敏性腸症候群

国内第Ⅲ相試験 [CL-0031]²⁶⁾

IBS-C 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験及び長期投与試験である。第Ⅰ期(二重盲検期)は IBS-C 患者を対象に本剤 0.5mg あるいはプラセボを 12 週間経口投与し、有効性ととも安全性を検討することを目的とした。また、第Ⅱ期(非盲検期)では第Ⅰ期後、本剤 0.5mg(0.25mg への減量も可能)を 40 週間経口投与し、長期投与した際の安全性とともに有効性を検討することを目的とした。

12 週間における IBS 症状の全般改善効果及び CSBM のレスポンス率のいずれも本剤 0.5mg 群のプラセボ群に対する優越性が認められ、IBS-C に対する効果は、投与開始から 52 週間にわたり維持された。また、本剤 0.5mg を 1 日 1 回、朝食前に 52 週間投与したときの安全性に大きな問題は認められなかった。

試験デザイン	第Ⅰ期：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 第Ⅱ期：多施設共同、非盲検、非対照、長期投与試験
対象	第Ⅰ期：IBS-C 患者 500 例 第Ⅱ期：IBS-C 患者 324 例(第Ⅰ期終了後に第Ⅱ期への移行基準を満たした IBS-C 患者)
主な登録基準	<p><u>仮登録</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 仮登録前 3 カ月の間に、1 カ月あたり 3 日以上にわたって腹痛あるいは腹部不快感が繰り返し起こり、これらが 3 項目 [(1)排便によって症状が改善する(2)有症状時に排便頻度の変化がある(3)有症状時に便形状(外観)の変化がある] のうち 2 項目以上の特徴を持ち、かつ仮登録前 6 カ月以上前から IBS 症状があった患者 仮登録前 3 カ月の間に、止痢剤、下剤、坐薬又は浣腸を使用していない排便のうち、兎糞状便又は硬便(BSFS1 又は 2)が 25%以上であり、かつ軟便(泥状便)又は水様便(BSFS6 又は 7)が 25%未満であった患者 IBS 症状発症後かつ仮登録前 5 年以内において、全大腸内視鏡検査又は注腸造影検査 [ただし、年齢(同意取得時)が 50 歳未満の場合、S 状結腸内視鏡検査でも可とした] が実施され、器質的変化がみられなかった患者(ただし、良性ポリープ及び大腸憩室は消化管通過に影響を与えないと判断される場合、又は医原性の軽度びらんは仮登録可とした) <p><u>本登録</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 排便習慣観察期の患者日誌において、SBM 頻度のうち兎糞状便又は硬便(BSFS1 又は 2)の頻度が 25%以上であった患者(ただし、排便習慣観察期の患者日誌において、SBM 頻度が 0 の場合は本登録可とした) 排便習慣観察期の患者日誌において、SBM 頻度のそれぞれの週平均値(-14~-8 日目と-7~-1 日目における週平均値)が 5 回以下であった患者 排便習慣観察期の患者日誌において、CSBM 頻度のそれぞれの週平均値(-14~-8 日目と-7~-1 日目における週平均値)が 3 回未満であった患者 排便習慣観察期の患者日誌において、腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値(-14~-1 日目における週平均値とし、下剤、坐薬、浣腸又は摘便の処置があった当日と翌日のデータは除く)が 2.0 以上であった患者 <p>腹部不快感の重症度スコア 1=なし、2=弱い、3=中程度、4=強い、5=非常に強い</p> <ul style="list-style-type: none"> 排便習慣観察期の患者日誌において、記入すべき全項目を-14~-8 日目と-7~-1 日目について、それぞれ 5 日以上記入していた患者

V. 治療に関する項目

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・排便習慣観察期の患者日誌において、SBM 頻度のうち軟便(泥状便)(BSFS6)が 2 回以上あった、あるいは水様便(BSFS7)が 1 回以上あった患者 ・スクリーニング検査時に実施した甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離トリヨードサイロニン(FT₃)及び遊離サイロキシン(FT₄)のいずれかが基準範囲を逸脱し、かつスクリーニング検査時の結果より甲状腺機能亢進症、あるいは甲状腺機能低下症と判断された患者 ・排便習慣観察期開始日 3 日前(-17 日目)より併用禁止薬剤・療法・禁止検査を使用あるいは施行した患者(ただし、試験実施計画書どおり併用制限薬剤・療法を使用あるいは施行した患者は、登録可とした) ・本登録前日(-1 日目)から本登録日(1 日目)までに救済薬又は浣腸を使用した患者
試験方法	<p>第 I 期：2 週間の排便習慣観察後、本剤 0.5mg あるいはプラセボのいずれかを 1 : 1 の割合でランダムに割り当て、1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与した。</p> <p>第 II 期：第 I 期終了後に移行基準を満たした患者に本剤 0.5mg を 1 日 1 回朝食前に 40 週間経口投与した。減量基準を満たした患者は、0.25mg に減量することを可能とした。</p>
主要評価項目	<p>第 I 期：12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率及び 12 週間における CSBM のレスポンド率</p> <p>第 II 期：主要評価項目と副次評価項目の区別は設けず、各評価項目の週間レスポンド率及び週平均値の変化量並びに IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量を有効性評価とした。</p>
第 I 期: 副次評価項目	<p>第 I 期：IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンド率、CSBM の週間レスポンド率、12 週間における SBM のレスポンド率、SBM の週間レスポンド率、12 週間における便秘状態改善効果のレスポンド率、便秘状態改善効果の週間レスポンド率、12 週間における腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンド率、腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンド率、SBM 頻度の週平均値の変化量、CSBM 頻度の週平均値の変化量、初回投与開始 24 時間以内に SBM があった被験者の割合、初回投与開始 24 時間以内に CSBM があった被験者の割合、便形状の週平均値の変化量、腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量、腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量、いきみの重症度スコアの週平均値の変化量、IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量</p>
安全性評価項目	有害事象、臨床検査 等

[試験結果]

i)有効性

a)第 I 期

< 主要評価項目 >

主要な解析

FAS での、12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率は、プラセボ群で 17.5%(95%CI : 13.0%, 22.8%)、本剤 0.5mg 群で 33.7%(95%CI : 27.9%, 40.0%)であった。プラセボ群に比べ本剤 0.5mg 群でレスポンド率が 16.2%(95%CI : 8.3%, 24.1%)高く、統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、P<0.001、有意水準両側 0.05)。

12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率

投与群	症例数	レスポンド率	両側 95%信頼区間(CI)		P 値*	プラセボとの差
			下限	上限		
プラセボ	251	17.5%	13.0	22.8	<0.001	16.2%
本剤 0.5mg	249	33.7%	27.9	40.0		

※Fisher's exact 検定(有意水準 : 0.05)

V. 治療に関する項目

また、12 週間における CSBM のレスポonder率は、プラセボ群で 19.1%(95%CI : 14.4%, 24.5%)、本剤 0.5mg 群で 34.9%(95%CI : 29.0%, 41.2%)であった。プラセボ群に比べ本剤 0.5mg 群でレスポonder率が 15.8%(95%CI : 7.8%, 23.9%)高く、統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、 $P < 0.001$ 、有意水準両側 0.05)。

主要評価項目(co-primary endpoints)に設定した 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率及び 12 週間における CSBM のレスポonder率のいずれも本剤 0.5mg 群のプラセボ群に対する統計的に有意な差が認められ、優越性が検証された。

12 週間における CSBM のレスポonder率

投与群	症例数	レスポonder率	両側 95%CI		P 値*	プラセボとの差
			下限	上限		
プラセボ	251	19.1%	14.4	24.5	<0.001	15.8%
本剤 0.5mg	249	34.9%	29.0	41.2		

※Fisher's exact 検定(有意水準 : 0.05)

副次的な解析

試験実施計画書に適合した対象集団 Per Protocol Set(PPS)を対象とした解析及び多重補完法を用いた感度分析の結果、主解析と同様に統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、 $P < 0.001$ 、有意水準両側 0.05)。

V. 治療に関する項目

< 副次評価項目 >

12 週間における SBM のレスポンス率、12 週間における便通状態改善効果のレスポンス率、12 週間における腹痛・腹部不快感のレスポンス率は、下表のように、プラセボ群と本剤 0.5mg 群で統計的に有意な差がみられ(Fisher's exact 検定、いずれも $P < 0.001$)、プラセボ群に比べ本剤 0.5mg 群で高かった。初回投与 24 時間以内に CSBM 及び SBM があつた患者の割合は、それぞれプラセボ群 10.0% 及び 45.8%、本剤 0.5mg 群 24.9% 及び 72.3% であり、プラセボ群と本剤 0.5mg 群で統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、いずれも $P < 0.001$)²⁷⁾。

IBS 症状の全般改善効果、CSBM、SBM、便通状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンス率は、投与開始後 12 週時までのすべての評価時点で、プラセボ群に比べ本剤 0.5mg 群で高かった。

SBM 頻度の週平均値の変化量、CSBM 頻度の週平均値の変化量、便形状の週平均値の変化量、いきみの重症度スコアの週平均値の変化量のすべての評価時点で、プラセボ群に比べ本剤 0.5mg 群で大きな改善を示し、プラセボ群と本剤 0.5mg 群で統計的に有意な差がみられた(共分散分析、 $P < 0.002$)。

IBS-QOL 日本語版の全体得点では、4 週時で週平均値の変化量にプラセボ群と本剤 0.5mg 群で統計的に有意な差がみられ(共分散分析、 $P = 0.022$)、その他の評価時点で統計的に有意な差はみられなかった。下位尺度得点では、「ボディ・イメージ」、「社会生活」、「健康に対する心配」及び「食事回避」で、週平均値の変化量にプラセボ群と本剤 0.5mg 群で統計的に有意な差がみられた評価時点があつた。その他の下位尺度得点の週平均値の変化量では、統計的に有意な差はみられなかった。

12 週間における SBM のレスポンス率 (FAS、第 I 期)

	プラセボ群(n=251)	本剤群 0.5mg(n=249)
レスポンス率(%)	145(57.8%)	201(80.7%)
95%CI ^{a)}	(51.4%, 64.0%)	(75.3%, 85.4%)
プラセボとの比較の P 値 ^{b)}	—	$P < 0.001$
プラセボとの差	—	23.0%
プラセボとの差の 95%CI ^{c)}	—	(14.7%, 31.2%)

a) Clopper-Pearson 法

b) Fisher's exact 検定

c) 正規近似(連続修正あり)

12 週間における便通状態改善効果のレスポンス率 (FAS、第 I 期)

	プラセボ群(n=251)	本剤群 0.5mg(n=249)
レスポンス率(%)	46(18.3%)	91(36.5%)
95%CI ^{a)}	(13.7%, 23.7%)	(30.6%, 42.9%)
プラセボとの比較の P 値 ^{b)}	—	$P < 0.001$
プラセボとの差	—	18.2%
プラセボとの差の 95%CI ^{c)}	—	(10.2%, 26.3%)

a) Clopper-Pearson 法

b) Fisher's exact 検定

c) 正規近似(連続修正あり)

12 週間における腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンス率 (FAS、第 I 期)

	プラセボ群(n=251)	本剤群 0.5mg(n=249)
レスポンス率(%)	39(15.5%)	73(29.3%)
95%CI ^{a)}	(11.3%, 20.6%)	(23.7%, 35.4%)
プラセボとの比較の P 値 ^{b)}	—	$P < 0.001$
プラセボとの差	—	13.8%
プラセボとの差の 95%CI ^{c)}	—	(6.2%, 21.4%)

a) Clopper-Pearson 法

b) Fisher's exact 検定

c) 正規近似(連続修正あり)

V. 治療に関する項目

b)第Ⅱ期

有効性評価項目

本剤 0.5mg+本剤群(第Ⅰ期で本剤 0.5mg 投与し、第Ⅱ期で本剤 0.5mg 又は 0.25mg を 40 週投与した例)では、本剤が 52 週間投与された 164 例における IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンス率及び CSBM の週間レスポンス率は、52 週時まで効果が維持された。SBM の週間レスポンス率、便秘状態改善効果の週間レスポンス率、腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンス率、SBM 頻度の週平均値の変化量、CSBM 頻度の週平均値の変化量、便形状の週平均値の変化量、腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量、腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量及びいきみの重症度スコアの週平均値の変化量についても 52 週時まで効果が維持された。IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量は、52 週時までおおむね増加する傾向がみられた。

ii)安全性

第Ⅰ期における副作用の発現割合はプラセボ群 5.2%(13/251 例)、本剤 0.5mg 群 14.1%(35/249 例)であった。また、本剤 0.5mg 群で 2%以上認められた副作用は、下痢(9.2%、23/249 例)のみであった。死亡例はみられなかったが重篤な副作用として本剤 0.5mg 群において 1 例で無力症が認められ、回復が確認できなかった。本例では投与が中止された。

すべての副作用 (SAF、第Ⅰ期)

MedDRA/J Version 17.0 器官別大分類/基本語	プラセボ群 (n=251)	本剤 0.5mg 群 (n=249)
全副作用	13(5.2%)	35(14.1%)
血液およびリンパ系障害	2(0.8%)	0
貧血	1(0.4%)	0
白血球減少症	1(0.4%)	0
胃腸障害	6(2.4%)	32(12.9%)
腹部不快感	1(0.4%)	1(0.4%)
腹部膨満	0	2(0.8%)
腹痛	0	2(0.8%)
上腹部痛	1(0.4%)	2(0.8%)
便秘切迫	0	1(0.4%)
下痢	1(0.4%)	23(9.2%)
放屁	0	1(0.4%)
悪心	1(0.4%)	3(1.2%)
肛門周囲痛	1(0.4%)	0
嘔吐	1(0.4%)	1(0.4%)
軟便	1(0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1(0.4%)
無力症	0	1(0.4%)
肝胆道系障害	2(0.8%)	0
肝機能異常	2(0.8%)	0
臨床検査	2(0.8%)	2(0.8%)
血中トリグリセリド増加	0	1(0.4%)
尿中ブドウ糖陽性	0	1(0.4%)
総蛋白減少	0	1(0.4%)
白血球数減少	1(0.4%)	0
血中リン増加	1(0.4%)	0
皮膚および皮下組織障害	1(0.4%)	0
発疹	1(0.4%)	0

例数(割合)

V. 治療に関する項目

第Ⅱ期 52 週時まででは、本剤 0.5mg+本剤群の副作用の発現割合は 23.2%(38/164 例)であり、死亡例は認められなかった。本剤 0.5mg+本剤群で発現割合が 2%以上の副作用は、下痢(11.6%、19/164 例)であった。また、重篤な副作用としてプラセボ+本剤群(第Ⅰ期でプラセボを投与し、第Ⅱ期で本剤を 0.5mg 又は 0.25mg を投与した例)において 1 例で大腸炎が認められたが回復が確認できた。本例では投与が中止された。

すべての副作用 (SAF、第Ⅱ期 52 週時まで)

MedDRA/J Version 17.0 器官別大分類/基本語	本剤 0.5mg+本剤群 (n=164)	本剤投与合計 ^{a)} (n=324)
全副作用	38(23.2%)	70(21.6%)
血液およびリンパ系障害	3(1.8%)	3(0.9%)
貧血	2(1.2%)	2(0.6%)
鉄欠乏性貧血	1(0.6%)	1(0.3%)
内分泌障害	1(0.6%)	1(0.3%)
自己免疫性甲状腺炎	1(0.6%)	1(0.3%)
胃腸障害	25(15.2%)	53(16.4%)
腹部膨満	1(0.6%)	2(0.6%)
腹痛	2(1.2%)	3(0.9%)
上腹部痛	1(0.6%)	1(0.3%)
大腸炎	0	1(0.3%)
便意切迫	1(0.6%)	1(0.3%)
下痢	19(11.6%)	44(13.6%)
放屁	1(0.6%)	1(0.3%)
血便排泄	0	1(0.3%)
悪心	2(1.2%)	2(0.6%)
嘔吐	1(0.6%)	1(0.3%)
軟便	1(0.6%)	4(1.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.6%)	3(0.9%)
発熱	1(0.6%)	1(0.3%)
口渇	0	2(0.6%)
肝胆道系障害	1(0.6%)	2(0.6%)
肝機能異常	1(0.6%)	2(0.6%)
感染症および寄生虫症	1(0.6%)	1(0.3%)
膀胱炎	1(0.6%)	1(0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.6%)	1(0.3%)
肛門損傷	1(0.6%)	1(0.3%)
臨床検査	5(3.0%)	7(2.2%)
血中カリウム増加	0	1(0.3%)
血中トリグリセリド増加	1(0.6%)	1(0.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(1.2%)	2(0.6%)
体重減少	1(0.6%)	1(0.3%)
白血球数減少	2(1.2%)	2(0.6%)
血中リン増加	0	1(0.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.6%)	1(0.3%)
代謝および栄養障害	1(0.6%)	1(0.3%)
代謝障害	1(0.6%)	1(0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1(0.6%)	1(0.3%)
関節痛	1(0.6%)	1(0.3%)
腎および尿路障害	0	1(0.3%)
尿閉	0	1(0.3%)
皮膚および皮下組織障害	2(1.2%)	4(1.2%)
肝斑	1(0.6%)	1(0.3%)
紅斑	1(0.6%)	1(0.3%)
発疹	0	1(0.3%)
蕁麻疹	0	1(0.3%)

例数(割合)

a) 「本剤 0.5mg+本剤群」及び「プラセボ+本剤群」の合計

V. 治療に関する項目

② 慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

国内第Ⅲ相試験 [GL-1031] ²⁸⁾

慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験及び長期投与試験である。第Ⅰ期(二重盲検期)では本剤 0.5mg 又はプラセボを 4 週間経口投与したときの有効性を検証及び検討するとともに安全性を検討した。第Ⅱ期(非盲検期)では第Ⅰ期を完了した患者 165 例を対象に本剤 0.5mg(0.25mg への減量も可能)を 52 週間経口投与し、長期投与した際の安全性とともに有効性を検討した。

第Ⅰ期では有効性の主要評価項目である投与 1 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量は、プラセボ群に比べて統計的に有意な差がみられた(共分散分析、 $P < 0.001$)。第Ⅰ期+第Ⅱ期の解析では本剤を長期間(プラセボ+本剤群 52 週間、本剤 0.5mg+本剤群 56 週間)投与した場合の有効性に効果の減弱がないことが確認された。

試験デザイン	第Ⅰ期：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験 第Ⅱ期：多施設共同、非盲検、非対照、長期投与試験
対象	第Ⅰ期：慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)患者 182 例(安全性解析対象集団) 第Ⅰ期+第Ⅱ期：慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)患者 176 例(安全性解析対象集団)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 仮登録 6 カ月以上前から SBM 頻度が週に 3 回未満であった患者 ・ 仮登録 6 カ月以上前から以下の症状の 1 つ以上があった患者 <ul style="list-style-type: none"> (1)排便の 25%以上にいきみがあった (2)排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便(BSFS タイプ 1 又は 2)があった (3)排便の 25%以上に残便感があった ・ 仮登録 6 カ月以上前から下剤を使わないときに軟便(泥状便)又は水様便(BSFS タイプ 6 又は 7)になることは稀であった患者 ・ 慢性便秘症の発症後かつ仮登録前 5 年以内において、全大腸内視鏡検査又は注腸造影検査〔ただし、年齢(同意取得時)が 50 歳未満の場合、S 状結腸内視鏡検査でも可とした〕が実施され、慢性便秘症の症状に影響を与えるような器質的変化がみられなかった患者(良性ポリープ及び大腸憩室は消化管通過に影響を与えないと判断される場合、又は医原性の軽度びらんは仮登録可とした) ・ 排便習慣観察期の患者日誌において、SBM 頻度の週平均値(-14~-1 日目における週平均値)が 3 回未満であった患者 ・ 排便習慣観察期の患者日誌において、記入すべき全項目を-14~-8 日目と-7~-1 日目について、それぞれ 5 日以上記入していた患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ RomeⅢの IBS の診断基準をした患者、すなわち仮登録前 3 カ月の間に、1 カ月あたり 3 日以上にわたって腹痛あるいは腹部不快感が繰り返し起こり、これらが下記の 3 項目のうち 2 項目以上の特徴を持ち、かつ仮登録 6 カ月以上前から上記症状(IBS 症状)があった患者 <ul style="list-style-type: none"> (1)排便によって症状が改善した (2)有症状時に排便頻度の変化があった (3)有症状時に便形状(外観)の変化があった ・ 排便習慣観察期の患者日誌において、SBM のうち軟便(泥状便)(BSFS タイプ 6)が 2 回以上あった、あるいは水様便(BSFS タイプ 7)が 1 回以上あった患者 ・ スクリーニング検査時に実施した甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離トリヨードサイロニン(FT₃)及び遊離サイロキシン(FT₄)のいずれかが基準範囲を逸脱し、かつスクリーニング検査時の結果より甲状腺機能亢進症、あるいは甲状腺機能低下症と判断された患者 ・ 排便習慣観察期開始日 3 日前(-17 日目)より併用禁止薬剤・療法・禁止検査を使用あるいは施行した患者(ただし、治験実施計画書どおり併用制限薬剤・療法を使用あるいは施行した患者は、本登録可とすることとした) ・ 本登録前日(-1 日目)から本登録日(1 日目)までに救済薬又は浣腸を使用した患者 <p style="text-align: right;">等</p>

V. 治療に関する項目

試験方法	第Ⅰ期：2週間の排便習慣観察後、本剤 0.5mg 群あるいはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け、本剤 0.25mg 錠 2 錠あるいはプラセボ錠 2 錠を 1 日 1 回朝食前に 4 週間経口投与した。 第Ⅱ期：第Ⅰ期完了後、移行基準を満たす患者に、本剤 0.5mg(0.25mg 錠 2 錠)を 1 日 1 回朝食前に 52 週間経口投与した。治療期 4 週目の来院日翌日以降で治療期 12 週時の来院時までの期間、減量基準を満たす患者は 0.25mg へ減量することを可能とした。
第Ⅰ期：有効性 主要評価項目	投与 1 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量
第Ⅰ期：有効性 副次評価項目	SBM 頻度の週平均値の変化量、SBM のレスポonder率、初回投与開始 24 時間以内に SBM があつた被験者の割合、初回 SBM までの時間、CSBM 頻度の週平均値の変化量、CSBM のレスポonder率、初回投与開始 24 時間以内に CSBM があつた被験者の割合、便形状の週平均値の変化量、腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量、腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量、いきみの重症度スコアの週平均値の変化量、慢性便秘症の症状の全般改善効果のレスポonder率、慢性便秘症の便通状態の改善効果のレスポonder率、慢性便秘症の腹部症状の改善効果のレスポonder率、IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量
第Ⅱ期：有効性 評価項目	SBM 頻度の週平均値の変化量、SBM の週間レスポonder率、CSBM 頻度の週平均値の変化量、CSBM の週間レスポonder率、便形状の週平均値の変化量、腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量、腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量、いきみの重症度スコアの週平均値の変化量、慢性便秘症の症状の全般改善効果の週間レスポonder率、慢性便秘症の便通状態の改善効果の週間レスポonder率、慢性便秘症の腹部症状の改善効果の週間レスポonder率、IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量
安全性評価項目	有害事象、臨床検査 等

〔試験結果〕

i) 有効性

a) 第Ⅰ期

< 主要評価項目 >

主要な解析

主たる解析対象集団である FAS での投与 1 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量(SD)は、プラセボ群で 1.48(1.84)、本剤 0.5mg 群で 4.02(3.82)であった。プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI)は、2.53(1.64, 3.42)であり、プラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(共分散分析、 $P < 0.001$)。

投与 1 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量(第Ⅰ期) : FAS

	プラセボ (n=88)	本剤 0.5mg (n=91)
ベースラインの平均値(SD)	1.74(0.64)	1.67(0.75)
投与 1 週の平均値(SD)	3.22(1.78)	5.69(3.92)
投与 1 週の平均変化量(SD)	1.48(1.84)	4.02(3.82)
プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	2.53(1.64, 3.42)
P 値 ^{a)}	—	< 0.001

a) 共分散分析(投与群、ベースライン値をモデルに含む)(有意水準 : 0.05)

副次的な解析

試験実施計画書に適合した対象集団である PPS を対象とした解析でも、投与 1 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI)は 2.28(1.55, 3.02)であり、統計的に有意な差がみられた(共分散分析、 $P < 0.001$)。また、投与 1 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量のプラセボ群との差(95%CI)は 2.55(1.66, 3.43)であった。

V. 治療に関する項目

< 副次評価項目 >

週平均値の変化量

第 I 期(1 週時~4 週時及び第 I 期全体)での SBM 頻度、CSBM 頻度、便形状、いきみ重症度スコアの週平均値の変化量は、下表のようにプラセボ群と本剤 0.5mg 群で統計的に有意な差がみられ(共分散分析、 $P < 0.001$ 、いきみ重症度スコアは $P < 0.001$ 又は $P = 0.001$)、プラセボ群に比べ本剤 0.5mg 群で高かった。

SBM 頻度の週平均値の変化量(第 I 期) : FAS

		プラセボ	本剤 0.5mg
ベースライン	n	89	92
	平均値(SD)	1.74(0.64)	1.68(0.74)
1 週時	n	88	91
	平均値(SD)	3.22(1.78)	5.69(3.92)
	平均変化量(SD)	1.48(1.84)	4.02(3.82)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	2.53(1.64, 3.42)
	P 値 ^{a)}	—	< 0.001
2 週時	n	88	90
	平均値(SD)	2.99(1.65)	5.44(3.46)
	平均変化量(SD)	1.25(1.68)	3.78(3.54)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	2.47(1.66, 3.27)
	P 値 ^{a)}	—	< 0.001
3 週時	n	86	87
	平均値(SD)	3.02(1.72)	5.25(3.21)
	平均変化量(SD)	1.27(1.71)	3.56(3.31)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	2.24(1.46, 3.02)
	P 値 ^{a)}	—	< 0.001
4 週時	n	86	86
	平均値(SD)	3.13(1.61)	5.70(3.47)
	平均変化量(SD)	1.38(1.63)	4.01(3.53)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	2.58(1.77, 3.40)
	P 値 ^{a)}	—	< 0.001
第 I 期 ^{b)}	n	86	87
	平均値(SD)	3.12(1.40)	5.52(2.95)
	平均変化量(SD)	1.36(1.44)	3.83(3.01)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	2.41(1.72, 3.11)
	P 値 ^{a)}	—	< 0.001

a) ベースライン値を共変量、投与群を固定効果とするモデルを用いた共分散分析

b) 第 I 期(1 週時から 4 週時)を通じた解析を示す。

CSBM 頻度の週平均値の変化量(第 I 期) : FAS

		プラセボ	本剤 0.5mg
ベースライン	n	89	92
	平均値(SD)	0.63(0.76)	0.60(0.68)
1 週時	n	88	91
	平均値(SD)	1.42(1.44)	3.05(2.95)
	平均変化量(SD)	0.78(1.28)	2.45(2.81)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	1.67(1.02, 2.32)
	P 値 ^{a)}	—	< 0.001
2 週時	n	88	90
	平均値(SD)	1.42(1.45)	3.16(2.93)
	平均変化量(SD)	0.78(1.29)	2.57(2.91)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	1.78(1.11, 2.45)
	P 値 ^{a)}	—	< 0.001

V. 治療に関する項目

		プラセボ	本剤 0.5mg
3 週時	n	86	87
	平均値(SD)	1.45(1.53)	3.08(2.82)
	平均変化量(SD)	0.80(1.30)	2.48(2.85)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	1.67(1.00, 2.33)
	P 値 ^{a)}	—	<0.001
4 週時	n	86	86
	平均値(SD)	1.52(1.68)	3.53(3.28)
	平均変化量(SD)	0.87(1.56)	2.93(3.32)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	2.04(1.26, 2.81)
	P 値 ^{a)}	—	<0.001
第 I 期 ^{b)}	n	86	87
	平均値(SD)	1.47(1.26)	3.20(2.66)
	平均変化量(SD)	0.82(1.06)	2.60(2.64)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	1.77(1.17, 2.38)
	P 値 ^{a)}	—	<0.001

a) ベースライン値を共変量、投与群を固定効果とするモデルを用いた共分散分析

b) 第 I 期(1 週時から 4 週時)を通じた解析を示す。

便形状の週平均値の変化量(第 I 期) : FAS

		プラセボ	本剤 0.5mg
ベースライン	n	86	85
	平均値(SD)	2.40(1.09)	2.74(1.08)
1 週時	n	87	90
	平均値(SD)	2.78(1.13)	4.11(1.45)
	n	84	84
	平均変化量(SD)	0.39(1.24)	1.44(1.61)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	1.25(0.87, 1.64)
	P 値 ^{a)}	—	<0.001
2 週時	n	83	89
	平均値(SD)	2.88(1.19)	4.17(1.43)
	n	81	82
	平均変化量(SD)	0.48(1.23)	1.48(1.59)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	1.22(0.83, 1.62)
P 値 ^{a)}	—	<0.001	
3 週時	n	82	86
	平均値(SD)	2.89(1.18)	4.36(1.21)
	n	80	80
	平均変化量(SD)	0.45(1.21)	1.65(1.47)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	1.38(1.02, 1.75)
P 値 ^{a)}	—	<0.001	
4 週時	n	85	85
	平均値(SD)	2.81(1.17)	4.27(1.38)
	n	83	80
	平均変化量(SD)	0.40(1.12)	1.57(1.49)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	1.34(0.97, 1.71)
P 値 ^{a)}	—	<0.001	

V. 治療に関する項目

		プラセボ	本剤 0.5mg
第 I 期 ^{b)}	n	86	87
	平均値(SD)	2.86(0.99)	4.24(1.23)
	n	84	81
	平均変化量(SD)	0.43(1.07)	1.56(1.36)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	1.30(0.98, 1.62)
P 値 ^{a)}		—	<0.001

a) ベースライン値を共変量、投与群を固定効果とするモデルを用いた共分散分析

b) 第 I 期(1 週時から 4 週時)を通した解析を示す。

いきみの重症度スコアの週平均値の変化量(第 I 期) : FAS

		プラセボ	本剤 0.5mg
ベースライン	n	86	85
	平均値(SD)	3.25(0.93)	3.01(0.83)
1 週時	n	87	90
	平均値(SD)	2.88(0.93)	2.29(0.92)
	n	84	84
	平均変化量(SD)	-0.39(0.89)	-0.78(1.02)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	-0.51(-0.77, -0.26)
P 値 ^{a)}		—	<0.001
2 週時	n	83	89
	平均値(SD)	2.75(0.96)	2.20(0.92)
	n	81	82
	平均変化量(SD)	-0.50(0.89)	-0.81(1.05)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	-0.45(-0.71, -0.18)
P 値 ^{a)}		—	0.001
3 週時	n	82	86
	平均値(SD)	2.75(1.03)	2.12(0.79)
	n	80	80
	平均変化量(SD)	-0.46(0.97)	-0.87(1.01)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	-0.52(-0.79, -0.26)
P 値 ^{a)}		—	<0.001
4 週時	n	85	85
	平均値(SD)	2.79(1.02)	2.07(0.85)
	n	83	80
	平均変化量(SD)	-0.47(0.92)	-0.93(1.02)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	-0.59(-0.85, -0.32)
P 値 ^{a)}		—	<0.001
第 I 期 ^{b)}	N	86	87
	平均値(SD)	2.78(0.82)	2.17(0.79)
	n	84	81
	平均変化量(SD)	-0.47(0.76)	-0.87(0.93)
	プラセボ群との調整済み平均値の差(95%CI) ^{a)}	—	-0.51(-0.73, -0.29)
P 値 ^{a)}		—	<0.001

a) ベースライン値を共変量、投与群を固定効果とするモデルを用いた共分散分析

b) 第 I 期(1 週時から 4 週時)を通した解析を示す。

腹部膨満感の重症度スコア、腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量は、いずれも統計的に有意な差は見られなかった(共分散分析)。

V. 治療に関する項目

レスポonder率

下表のとおり、全てのレスポonder率は、第I期の全ての評価時点で、プラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定)。

SBM、CSBM、慢性便秘症の症状の全般改善効果、便通状態の改善効果及び腹部症状の改善効果のレスポonder率(第I期) : FAS

			プラセボ	本剤 0.5mg
SBM	1 週時	レスポonder(%)	50/88(56.8)	76/91(83.5)
		95%CI(%) ^{a)}	(45.8, 67.3)	(74.3, 90.5)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	< 0.001
		プラセボとの差(%) (95%CI)(%)	—	26.7(12.7, 40.7)
	2 週時	レスポonder(%)	48/88(54.5)	66/90(73.3)
		95%CI(%) ^{a)}	(43.6, 65.2)	(63.0, 82.1)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	0.012
		プラセボとの差(%) (95%CI)(%)	—	18.8(3.8, 33.8)
	3 週時	レスポonder(%)	42/86(48.8)	70/87(80.5)
		95%CI(%) ^{a)}	(37.9, 59.9)	(70.6, 88.2)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	< 0.001
		プラセボとの差(%) (95%CI)(%)	—	31.6(17.0, 46.2)
	4 週時	レスポonder(%)	45/86(52.3)	65/86(75.6)
		95%CI(%) ^{a)}	(41.3, 63.2)	(65.1, 84.2)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	0.002
		プラセボとの差(%) (95%CI)(%)	—	23.3(8.2, 38.3)
第I期	レスポonder(%)	57/88(64.8)	76/91(83.5)	
	95%CI(%) ^{a)}	(53.9, 74.7)	(74.3, 90.5)	
	プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	0.006	
	プラセボとの差(%) (95%CI)(%)	—	18.7(5.1, 32.4)	
CSBM	1 週時	レスポonder(%)	23/88(26.1)	48/91(52.7)
		95%CI(%) ^{a)}	(17.3, 36.6)	(42.0, 63.3)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	< 0.001
		プラセボとの差(%) (95%CI)(%)	—	26.6(11.7, 41.5)
	2 週時	レスポonder(%)	19/88(21.6)	46/90(51.1)
		95%CI(%) ^{a)}	(13.5, 31.6)	(40.3, 61.8)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	< 0.001
		プラセボとの差(%) (95%CI)(%)	—	29.5(15.0, 44.1)
	3 週時	レスポonder(%)	20/86(23.3)	44/87(50.6)
		95%CI(%) ^{a)}	(14.8, 33.6)	(39.6, 61.5)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	< 0.001
		プラセボとの差(%) (95%CI)(%)	—	27.3(12.4, 42.3)
	4 週時	レスポonder(%)	17/86(19.8)	45/86(52.3)
		95%CI(%) ^{a)}	(12.0, 29.8)	(41.3, 63.2)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	< 0.001
		プラセボとの差(%) (95%CI)(%)	—	32.6(17.9, 47.2)
第I期	レスポonder(%)	24/88(27.3)	51/91(56.0)	
	95%CI(%) ^{a)}	(18.3, 37.8)	(45.2, 66.4)	
	プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	< 0.001	
	プラセボとの差(%) (95%CI)(%)	—	28.8(13.8, 43.7)	

V. 治療に関する項目

			プラセボ	本剤 0.5mg
慢性便秘症の 症状の全般改 善効果	1 週時	レスポnder(%)	6/88(6.8)	37/91(40.7)
		95%CI(%) ^{a)}	(2.5, 14.3)	(30.5, 51.5)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	<0.001
		プラセボとの差(%)(95%CI)(%)	—	33.8(21.3, 46.3)
	2 週時	レスポnder(%)	8/88(9.1)	36/90(40.0)
		95%CI(%) ^{a)}	(4.0, 17.1)	(29.8, 50.9)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	<0.001
		プラセボとの差(%)(95%CI)(%)	—	30.9(18.0, 43.8)
	3 週時	レスポnder(%)	7/86(8.1)	40/87(46.0)
		95%CI(%) ^{a)}	(3.3, 16.1)	(35.2, 57.0)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	<0.001
		プラセボとの差(%)(95%CI)(%)	—	37.8(24.7, 51.0)
	4 週時	レスポnder(%)	8/86(9.3)	38/86(44.2)
		95%CI(%) ^{a)}	(4.1, 17.5)	(33.5, 55.3)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	<0.001
		プラセボとの差(%)(95%CI)(%)	—	34.9(21.6, 48.2)
第 I 期	レスポnder(%)	8/88(9.1)	44/91(48.4)	
	95%CI(%) ^{a)}	(4.0, 17.1)	(37.7, 59.1)	
	プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	<0.001	
	プラセボとの差(%)(95%CI)(%)	—	39.3(26.2, 52.3)	
慢性便秘症の 便通状態の改 善効果	1 週時	レスポnder(%)	7/88(8.0)	38/91(41.8)
		95%CI(%) ^{a)}	(3.3, 15.7)	(31.5, 52.6)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	<0.001
		プラセボとの差(%)(95%CI)(%)	—	33.8(21.1, 46.5)
	2 週時	レスポnder(%)	8/88(9.1)	36/90(40.0)
		95%CI(%) ^{a)}	(4.0, 17.1)	(29.8, 50.9)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	<0.001
		プラセボとの差(%)(95%CI)(%)	—	30.9(18.0, 43.8)
	3 週時	レスポnder(%)	8/86(9.3)	43/87(49.4)
		95%CI(%) ^{a)}	(4.1, 17.5)	(38.5, 60.4)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	<0.001
		プラセボとの差(%)(95%CI)(%)	—	40.1(26.8, 53.4)
	4 週時	レスポnder(%)	11/86(12.8)	40/86(46.5)
		95%CI(%) ^{a)}	(6.6, 21.7)	(35.7, 57.6)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	<0.001
		プラセボとの差(%)(95%CI)(%)	—	33.7(19.9, 47.6)
第 I 期	レスポnder(%)	10/88(11.4)	43/91(47.3)	
	95%CI(%) ^{a)}	(5.6, 19.9)	(36.7, 58.0)	
	プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	<0.001	
	プラセボとの差(%)(95%CI)(%)	—	35.9(22.6, 49.2)	

V. 治療に関する項目

			プラセボ	本剤 0.5mg
慢性便秘症の 腹部症状の改 善効果	1 週時	レスポnder(%)	3/88(3.4)	23/91(25.3)
		95%CI(%) ^{a)}	(0.7, 9.6)	(16.7, 35.5)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	<0.001
		プラセボとの差(%) (95%CI)(%)	—	21.9(11.0, 32.7)
	2 週時	レスポnder(%)	5/88(5.7)	22/90(24.4)
		95%CI(%) ^{a)}	(1.9, 12.8)	(16.0, 34.6)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	<0.001
		プラセボとの差(%) (95%CI)(%)	—	18.8(7.5, 30.0)
	3 週時	レスポnder(%)	5/86(5.8)	26/87(29.9)
		95%CI(%) ^{a)}	(1.9, 13.0)	(20.5, 40.6)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	<0.001
		プラセボとの差(%) (95%CI)(%)	—	24.1(12.1, 36.0)
	4 週時	レスポnder(%)	10/86(11.6)	31/86(36.0)
		95%CI(%) ^{a)}	(5.7, 20.3)	(26.0, 47.1)
		プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	<0.001
		プラセボとの差(%) (95%CI)(%)	—	24.4(11.1, 37.8)
第 I 期	レスポnder(%)	5/88(5.7)	30/91(33.0)	
	95%CI(%) ^{a)}	(1.9, 12.8)	(23.5, 43.6)	
	プラセボとの対比較の P 値 ^{b)}	—	<0.001	
	プラセボとの差(%) (95%CI)(%)	—	27.3(15.4, 39.2)	

a) Clopper-Pearson 法

b) Fisher's exact 検定

IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量

IBS-QOL 日本語版の全体得点の変化量では、4 週時及び第 I 期最終での本剤 0.5mg 群とプラセボ群で、統計的に有意な差はみられなかった(共分散分析)。IBS-QOL 日本語版の下位尺度得点の変化量では、「健康に対する心配」の項目で 4 週時及び第 I 期最終の本剤 0.5mg 群とプラセボ群で、いずれも統計的に有意な差がみられた(共分散分析、 $P=0.025$ 及び $P=0.031$)。また、「食事回避」の項目では第 I 期最終の本剤 0.5mg 群とプラセボ群で、統計的に有意な差がみられた(共分散分析、 $P=0.047$)。他の項目では、統計的に有意な差はみられなかった(共分散分析)。

初回投与開始 24 時間以内に SBM 又は CSBM があつた被験者の割合

初回投与開始 24 時間以内に SBM があつた被験者の割合は、プラセボ群で 48.3%、本剤 0.5mg 群で 72.8% であり、プラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、 $P<0.001$)。初回投与開始 24 時間以内に CSBM があつた被験者の割合は、プラセボ群で 24.7%、本剤 0.5mg 群で 45.7% であり、プラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた(Fisher's exact 検定、 $P=0.005$)。

初回 SBM までの時間

Kaplan-Meier 法による初回 SBM の累積発現率をみると、本剤 0.5mg 群では、プラセボ群に比べて初回 SBM の累積発現率が速やかに上昇し、2 群間に統計的な有意差がみられた(Log-rank 検定、 $P=0.013$)。

V. 治療に関する項目

b)第 I 期+第 II 期

週平均値の変化量

SBM 頻度、CSBM 頻度、便形状及びいきみの重症度スコアの週平均値の変化量は、本剤 0.5mg+本剤群で 1 週時より効果がみられ、本剤が 56 週間投与された 65 例において、56 週時までおおむね一定の値を示した。56 週時の SBM 頻度の週平均値は 6.57、ベースラインからの平均変化量は 4.88 であった。同様にプラセボ+本剤群では、5 週時(本剤投与後 1 週時)に上昇し、56 週時までおおむね一定の値を示した。腹部膨満感の重症度スコア及び腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量は、本剤 0.5mg+本剤群で 4 週時まで徐々に低下し、その後 12 週時まで低下量の増加がみられ、それ以降 56 週時までおおむね一定の値を示した。同様にプラセボ+本剤群では、本剤投与開始後に徐々に低下し、7 週時(本剤投与後 3 週時)以降 56 週時までおおむね一定の値を示した。

週間レスポonder率

SBM、CSBM、慢性便秘症の症状の全般改善効果及び慢性便秘症の便通状態の改善効果の週間レスポonder率は、本剤 0.5mg+本剤群で 1 週時より効果がみられ、56 週時までおおむね一定の値を示した。同様にプラセボ+本剤群では、5 週時(本剤投与後 1 週時)に上昇し、56 週時までおおむね一定の値を示した。慢性便秘症の腹部症状の改善効果の週間レスポonder率は、本剤 0.5mg+本剤群で 1 週時より効果がみられ 9 週時まで上昇し、その後は 56 週時までおおむね一定の値を示した。同様にプラセボ+本剤群では、4 週時から 6 週時に上昇し、その後は 56 週時までおおむね一定の値を示した。

IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量

IBS-QOL 日本語版の全体得点の平均得点(SD)は、本剤 0.5 mg+本剤群で治療期最終時に 91.9(10.7)であり、ベースラインからの平均変化量(SD)は 8.9(10.5)であった。プラセボ+本剤群では、IBS-QOL 日本語版の全体得点の平均得点(SD)は治療期最終時に 90.7(11.3)であり、ベースラインからの平均変化量(SD)は 10.4(11.6)であった。下位尺度得点の変化量も同様に、いずれの群でもベースラインからの上昇がみられた。

ii)安全性

a)第 I 期

臨床検査値異常を含む副作用の発現割合は、プラセボ群で 2.2%(2/90 例)、本剤 0.5mg 群で 19.6%(18/92 例)であり、プラセボ群に比べて本剤 0.5mg 群で高かった。死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。本剤 0.5mg 群で 2%以上に認められた副作用は、下痢及び血中カリウム増加であった。下痢の発現割合は本剤 0.5mg 群で 13.0%(12/92 例)、プラセボ群で 1.1%(1/90 例)、血中カリウム増加の発現割合は本剤 0.5mg 群で 2.2%(2/92 例)、プラセボ群で 0%(0/90 例)であった。

すべての副作用(第 I 期) : SAF

MedDRA/J Version 19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (n=90)	本剤 0.5mg (n=92)	合計 (n=182)
全副作用	2(2.2%)	18(19.6%)	20(11.0%)
胃腸障害	2(2.2%)	14(15.2%)	16(8.8%)
腹部不快感	0	1(1.1%)	1(0.5%)
腹痛	0	1(1.1%)	1(0.5%)
便秘	1(1.1%)	0	1(0.5%)
下痢	1(1.1%)	12(13.0%)	13(7.1%)
臨床検査	0	3(3.3%)	3(1.6%)
血中カリウム増加	0	2(2.2%)	2(1.1%)
尿中蛋白陽性	0	1(1.1%)	1(0.5%)
精神障害	0	1(1.1%)	1(0.5%)
不眠症	0	1(1.1%)	1(0.5%)
皮膚および皮下組織障害	0	1(1.1%)	1(0.5%)
蕁麻疹	0	1(1.1%)	1(0.5%)

発現例数(割合)

V. 治療に関する項目

b)第 I 期+第 II 期

臨床検査値異常を含む副作用の発現割合は、全体で 23.3%(41/176 例)、本剤 0.5mg+本剤群で 30.4%(28/92 例)、プラセボ+本剤群で 15.5%(13/84 例)であった。死亡例はみられず、重篤な有害事象は 2 例にみられたが(いずれも本剤 0.5mg+本剤群)、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本剤 0.5mg+本剤群で 2%以上にみられた副作用とその発現割合は、下痢 17.4%(16/92 例)、軟便 4.3%(4/92 例)、血中カリウム増加 2.2%(2/92 例)であった。

すべての副作用(第 I 期+第 II 期) : SAF

MedDRA/J Version 19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ+本剤 (n=84)	本剤 0.5mg +本剤 (n=92)	合計 (n=176)
全副作用	13(15.5%)	28(30.4%)	41(23.3%)
胃腸障害	12(14.3%)	22(23.9%)	34(19.3%)
腹部不快感	0	1(1.1%)	1(0.6%)
腹痛	0	1(1.1%)	1(0.6%)
下痢	10(11.9%)	16(17.4%)	26(14.8%)
軟便	3(3.6%)	4(4.3%)	7(4.0%)
臨床検査	0	5(5.4%)	5(2.8%)
血中ビリルビン増加	0	1(1.1%)	1(0.6%)
血中カルシウム減少	0	1(1.1%)	1(0.6%)
血中カリウム増加	0	2(2.2%)	2(1.1%)
尿中蛋白陽性	0	1(1.1%)	1(0.6%)
神経系障害	1(1.2%)	0	1(0.6%)
頭痛	1(1.2%)	0	1(0.6%)
精神障害	0	1(1.1%)	1(0.6%)
不眠症	0	1(1.1%)	1(0.6%)
皮膚および皮下組織障害	0	2(2.2%)	2(1.1%)
発疹	0	1(1.1%)	1(0.6%)
蕁麻疹	0	1(1.1%)	1(0.6%)

発現例数(割合)

2) 安全性試験

「V. 5. (4)1) 有効性検証試験」の項参照

(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

該当しない

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

該当資料なし

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

なし

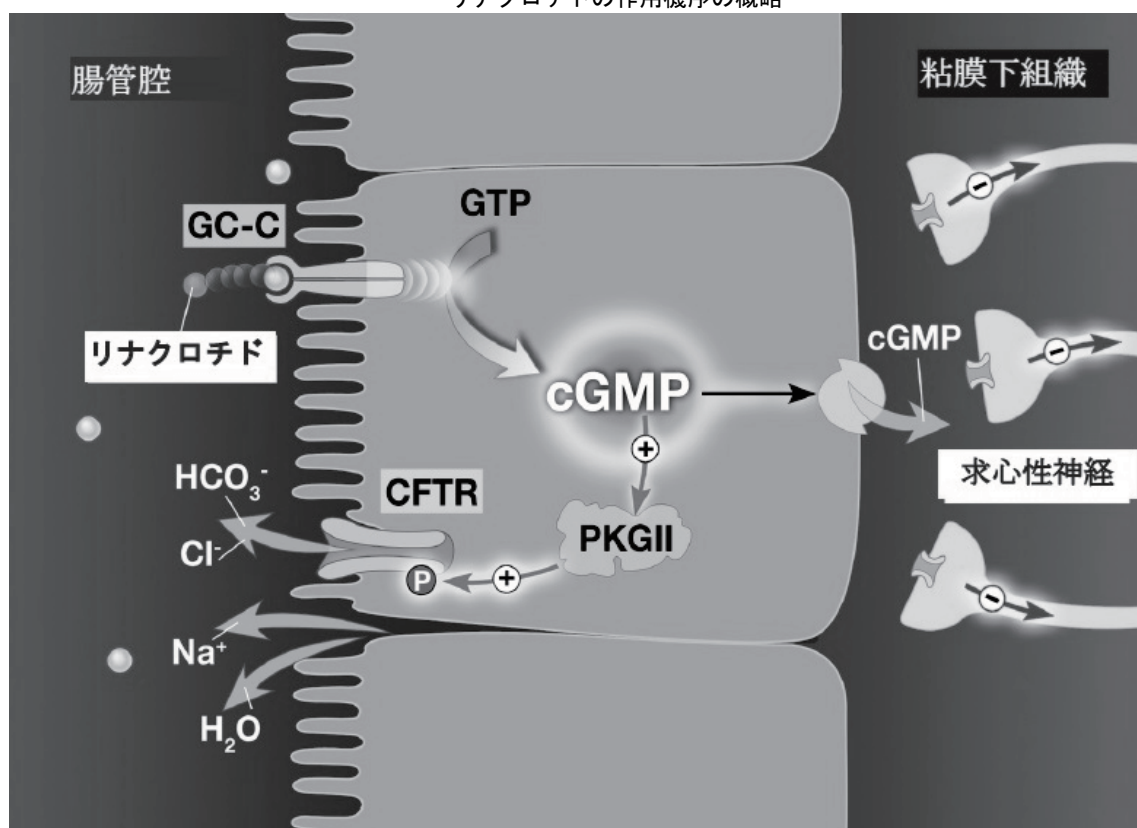
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序

リナクロチドは、14 個のアミノ酸からなるグアニル酸シクラーゼ C(GC-C)受容体作動薬であり、結腸上皮細胞に発現する GC-C 受容体を活性化することにより、細胞内のサイクリック GMP(cGMP)濃度を増加させ、管腔内への腸液分泌が亢進し、腸管輸送能を促進する。更に、リナクロチドは、ストレスや大腸炎によって引き起こされる大腸痛覚過敏を抑制する。リナクロチドによるこれらの大腸機能促進作用及び痛覚過敏改善作用が、排便異常並びに腹痛/腹部不快感の改善に寄与していると考えられる。

リナクロチドの作用機序の概略²⁹⁾



CFTR：囊胞性線維症膜貫通調節因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)、PKG II：II型 cGMP 依存性プロテインキナーゼ(protein kinase G II)、GTP：グアノシン三リン酸(guanosine triphosphate)

+：活性化、-：求心性神経の抑制

29)Layer P et al. : Aliment Pharmacol Ther 2014 ; 39(4) : 371-384一部改変

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) グアニル酸シクラーゼ C (GC-C) 受容体親和性 (in vitro)^{30,31)}

GC-C 受容体を発現している各種細胞や細胞膜標品及び GC-C 受容体特異的な放射性リガンド(¹²⁵I-ブタ由来耐熱性エンテロトキシン [pSTa])を用いて、リナクロチド及びその活性代謝物である脱チロシン体(Des-Tyr¹⁴)の GC-C 受容体親和性を検討した。リナクロチド及び脱チロシン体(各 0.01~1000nmol/L)は GC-C 受容体に対する ¹²⁵I-pSTa の結合を阻害し、ヒト結腸上皮細胞(T84 細胞)、ラット小腸粘膜細胞及びラット小腸刷子縁膜における阻害定数(Ki)値はそれぞれ下表のとおりであった。

ヒト及びラット GC-C 受容体に対する結合親和性(Ki 値 [nmol/L]) (in vitro)

	リナクロチド (0.01~1000nmol/L)	脱チロシン体(Des-Tyr ¹⁴) (0.01~1000nmol/L)
ヒト結腸上皮細胞(T84 細胞)	1.69	2.82
ラット小腸粘膜細胞	4.3	
ラット小腸刷子縁膜	2.63	4.95

なお、リナクロチド及び脱チロシン体(0.003~3000nmol/L)の T84 細胞における GC-C 受容体親和性は、pH の影響を受けなかった。

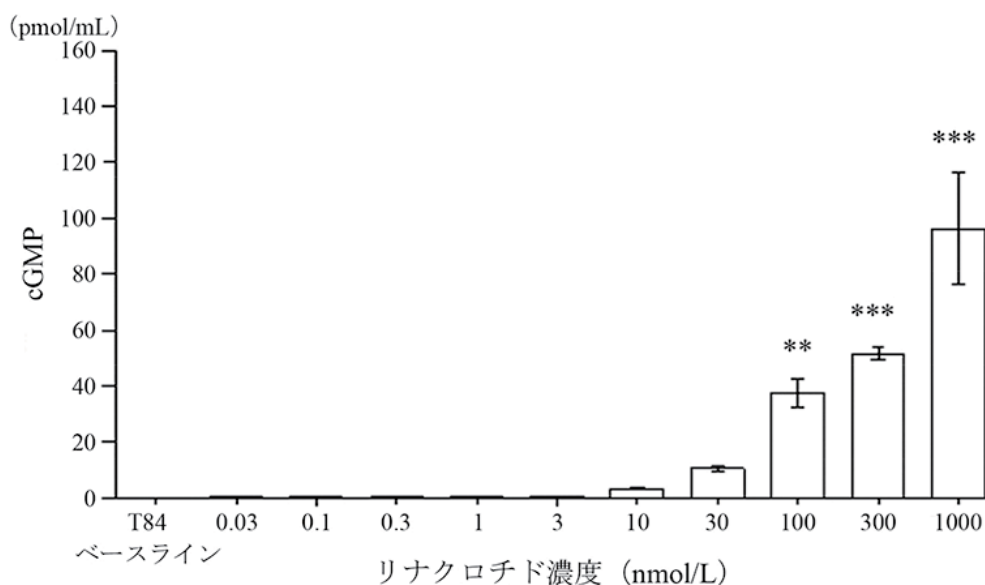
また、リナクロチド(0.3~1000nmol/L)はマウス小腸刷子縁膜を用いた試験においても GC-C 受容体に対する ¹²⁵I-pSTa の結合を阻害し、その Ki 値は 16.2nmol/L であった。更に、GC-C 受容体ノックアウトマウスの小腸粘膜細胞に対する ¹²⁵I-リナクロチドの結合量は、野生型マウスの 10%以下であった。

2) GC-C 受容体刺激作用 (in vitro)³²⁾

T84 細胞を用いて、リナクロチド及びその活性代謝物である脱チロシン体の細胞内 cGMP 濃度増加作用を検討した。リナクロチド(0.03~1000nmol/L)は T84 細胞における細胞内 cGMP 濃度を増加させ、100nmol/L 以上の濃度で有意な増加が認められた。同様に、脱チロシン体(0.03~1000nmol/L)も T84 細胞における細胞内 cGMP 濃度を増加させ、10nmol/L 以上の濃度で有意な増加が認められた。

また、リナクロチド(0.01~1 μ mol/L)はヒト結腸上皮細胞(Caco-2 細胞)において、細胞内並びに頂端膜側及び側底膜側細胞外液の cGMP 濃度を増加させた³³⁾。

T84 細胞におけるリナクロチドの細胞内 cGMP 濃度増加作用

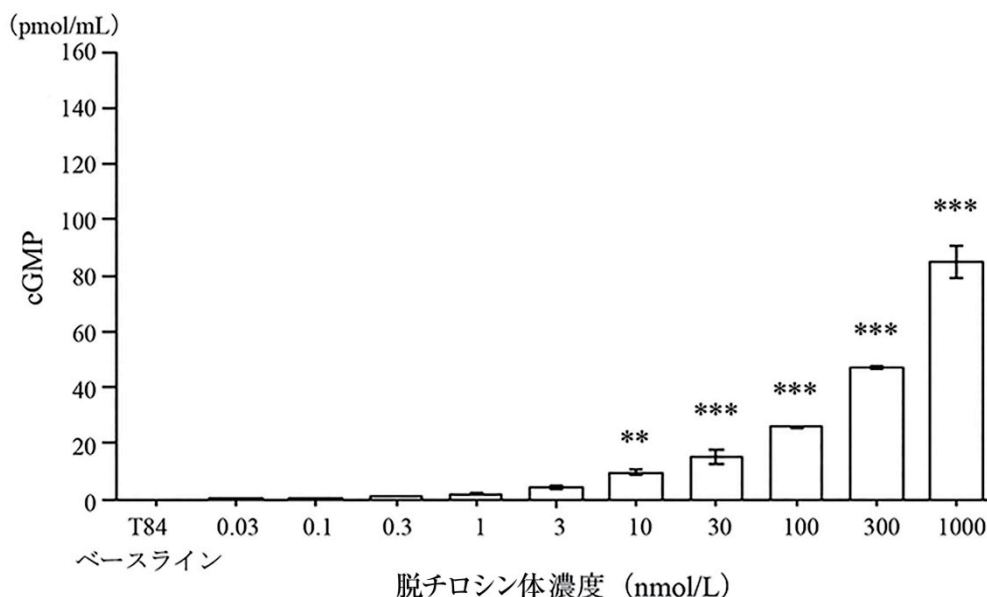


図中の 0.3、3 及び 300nmol/L 群のカラムは 3 例、それ以外のカラムは 4 例の平均値±標準誤差を示す。

及び*は T84 ベースライン群に対する有意差を示す(Dunnnett 検定: **P<0.01、***P<0.001)。

VI. 薬効薬理に関する項目

T84 細胞における脱チロシン体の細胞内 cGMP 濃度増加作用



図中の 100 及び 300nmol/L 群のカラムは 2 例、0.1 及び 1000nmol/L 群のカラムは 3 例、それ以外のカラムは 4 例の平均値±標準誤差を示す。

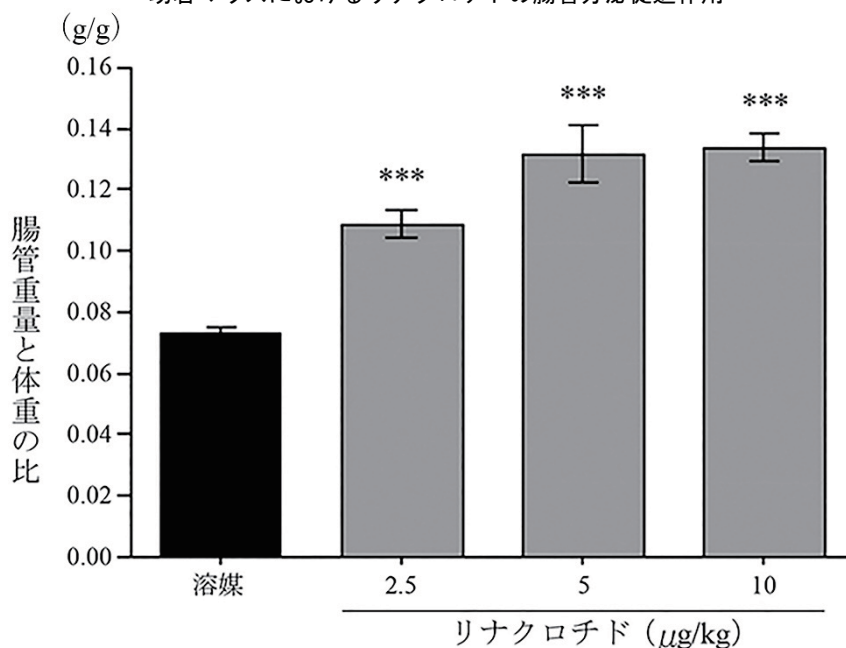
及び*は T84 ベースライン群に対する有意差を示す(Dunnett 検定: **P<0.01、***P<0.001)。

3) 腸管分泌及び腸管輸送能に対する作用

① 幼若マウスにおける腸管分泌促進作用³⁴⁾

幼若マウス(7~9 日齢)にリナクロチド(2.5~10 μ g/kg)を経口投与し、その 1 時間後に摘出した腸管の重量と体重の比を腸管分泌の指標として、リナクロチドの腸管分泌促進作用を検討した結果、2.5 μ g/kg 以上の用量群で、溶媒投与群と比較して有意な腸管分泌促進作用を示した。

幼若マウスにおけるリナクロチドの腸管分泌促進作用



図中の溶媒、リナクロチド 2.5、5 及び 10 μ g/kg 群のカラムは、それぞれ 10、13、6 及び 13 例の平均値±標準誤差を示す。
***は溶媒投与群に対する有意差を示す(Dunnett 検定: ***P<0.001)。

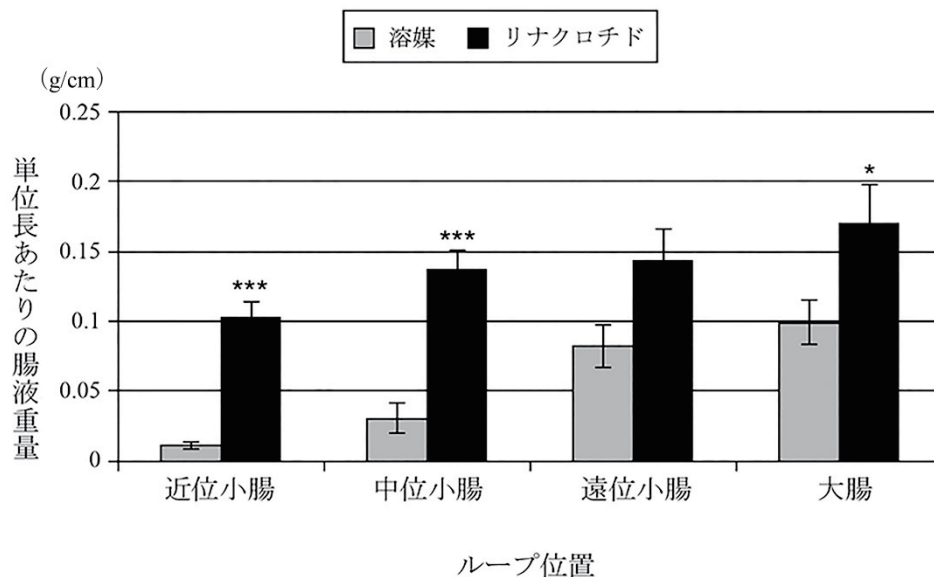
VI. 薬効薬理に関する項目

② ラットにおける腸管分泌促進作用³⁵⁾

雌性ラットの小腸(近位、中位、遠位)及び大腸にループを作製し、ループ内にリナクロチドを直接投与した 90 分後に、ループ内に貯留した腸液量及び cGMP 量を測定した。

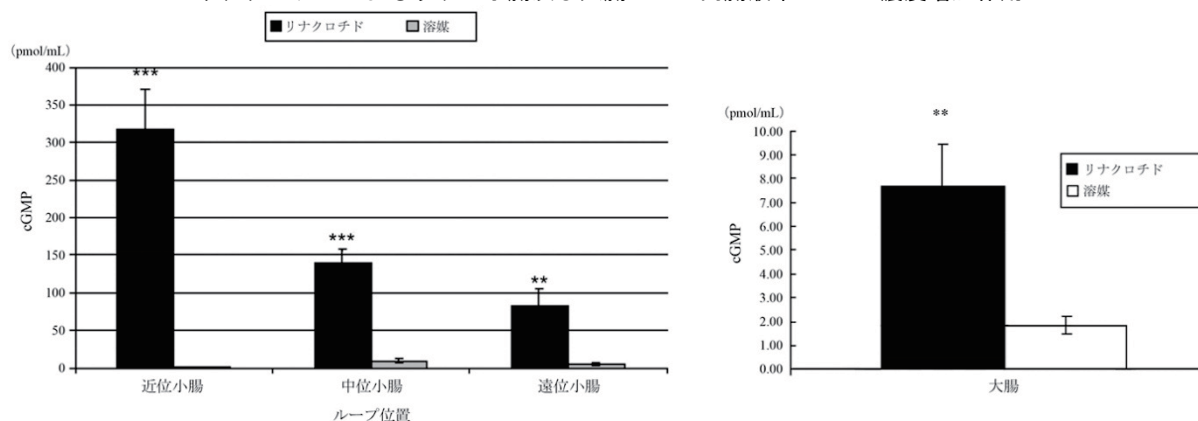
すべての部位において、リナクロチド(ループ内に 5 μ g/200 μ L を直接投与)は腸管分泌を増加させ、近位及び中位小腸並びに大腸において、溶媒投与群との間に有意な差が認められた。同様に、リナクロチドは腸管ループ内に貯留した腸液中の cGMP 濃度を増加させ、すべての部位において、溶媒投与群との間に有意な差が認められた。

ラットの小腸及び大腸におけるリナクロチドの腸管分泌促進作用



リナクロチド(5 μ g/200 μ L)はループ内に直接投与した。図中の溶媒群のカラムは 10 例、リナクロチド群のカラムは 11 例の平均値±標準誤差を示す。*及び***は対応する溶媒投与群に対する有意差を示す(Student t 検定: *P<0.05、***P<0.001)。

リナクロチドによるラット小腸及び大腸ループ内腸液中の cGMP 濃度増加作用

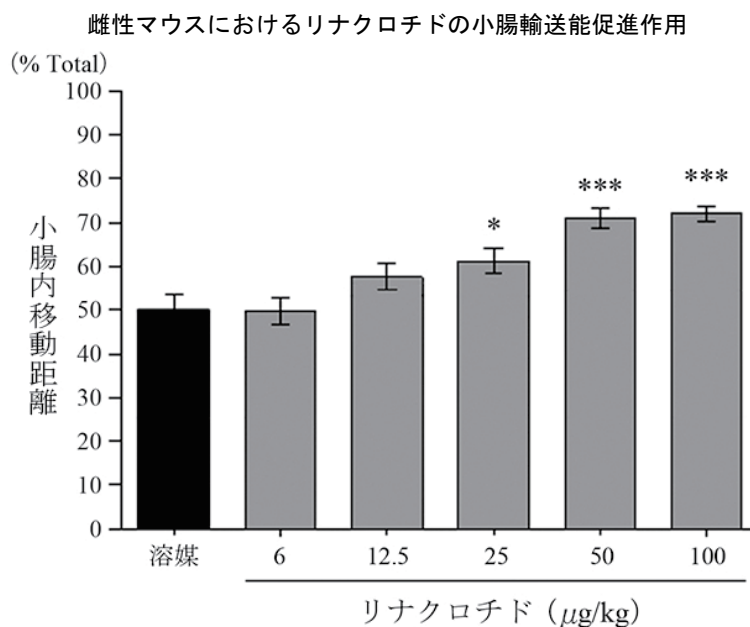


リナクロチド(5 μ g/200 μ L)はループ内に直接投与した。図中の溶媒群のカラムは 10 例、リナクロチド群のカラムは 11 例の平均値±標準誤差を示す。**及び***は対応する溶媒投与群に対する有意差を示す(Student t 検定: **P<0.01、***P<0.001)。

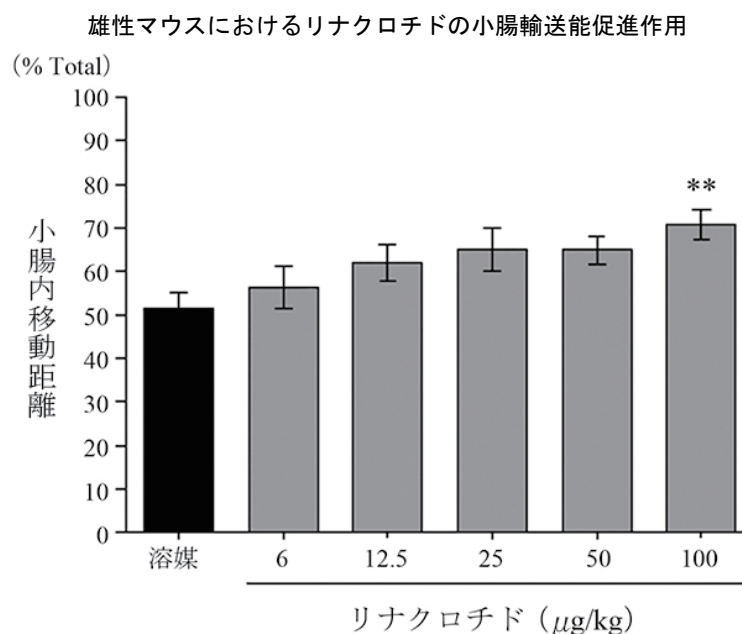
VI. 薬効薬理に関する項目

③ マウスにおける小腸輸送能促進作用³⁶⁾

絶食下のマウスにリナクロチド(6~100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)を経口投与した7分後に、活性炭末を経口投与し、その15分後に活性炭末の小腸内移動距離を測定した。雌性及び雄性マウスにおいて、リナクロチドはそれぞれ25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量群及び100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量群で、溶媒投与群と比較して有意な小腸輸送能促進作用を示した。



図中の溶媒、リナクロチド6、12.5、25、50及び100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群のカラムは、それぞれ20、21、21、21、19及び20例の平均値±標準誤差を示す。*及び***は溶媒投与群に対する有意差を示す(Dunnett検定：* $P < 0.05$ 、*** $P < 0.001$)。

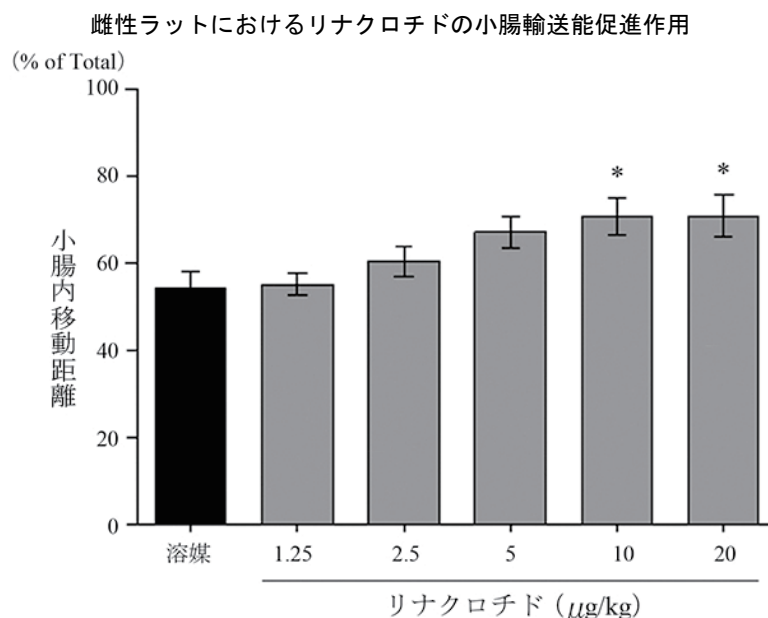


図中の溶媒、リナクロチド6、12.5、25、50及び100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群のカラムは、それぞれ20、10、10、11、11及び11例の平均値±標準誤差を示す。**は溶媒投与群に対する有意差を示す(Dunnett検定：** $P < 0.01$)。

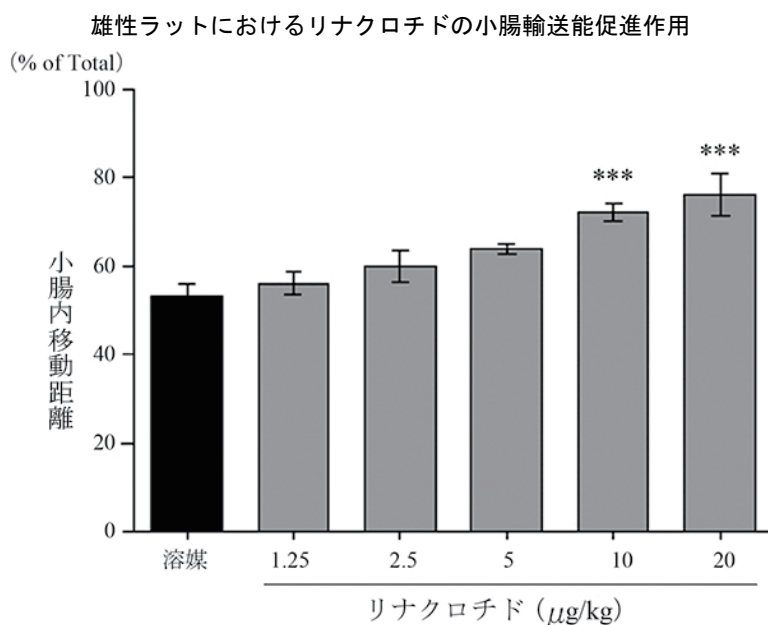
VI. 薬効薬理に関する項目

④ ラットにおける小腸輸送能促進作用³⁷⁾

絶食下のラットにリナクロチドを経口投与した直後に、活性炭末を経口投与し、その 10 分後に活性炭末の小腸内移動距離を測定した。雌性及び雄性ラットにおいて、リナクロチド(1.25~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、経口投与)の小腸輸送能に対する作用を検討したところ、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量群において、溶媒投与群と比較して有意な促進が認められた。



図中のリナクロチド 5 及び 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群のカラムは 6 例、それ以外のカラムは 5 例の平均値 \pm 標準誤差を示す。*は溶媒投与群に対する有意差を示す(Dunnett 検定: * $P < 0.05$)。



図中のリナクロチド 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群のカラムは 5 例、それ以外のカラムは 6 例の平均値 \pm 標準誤差を示す。***は溶媒投与群に対する有意差を示す(Dunnett 検定: *** $P < 0.001$)。

VI. 薬効薬理に関する項目

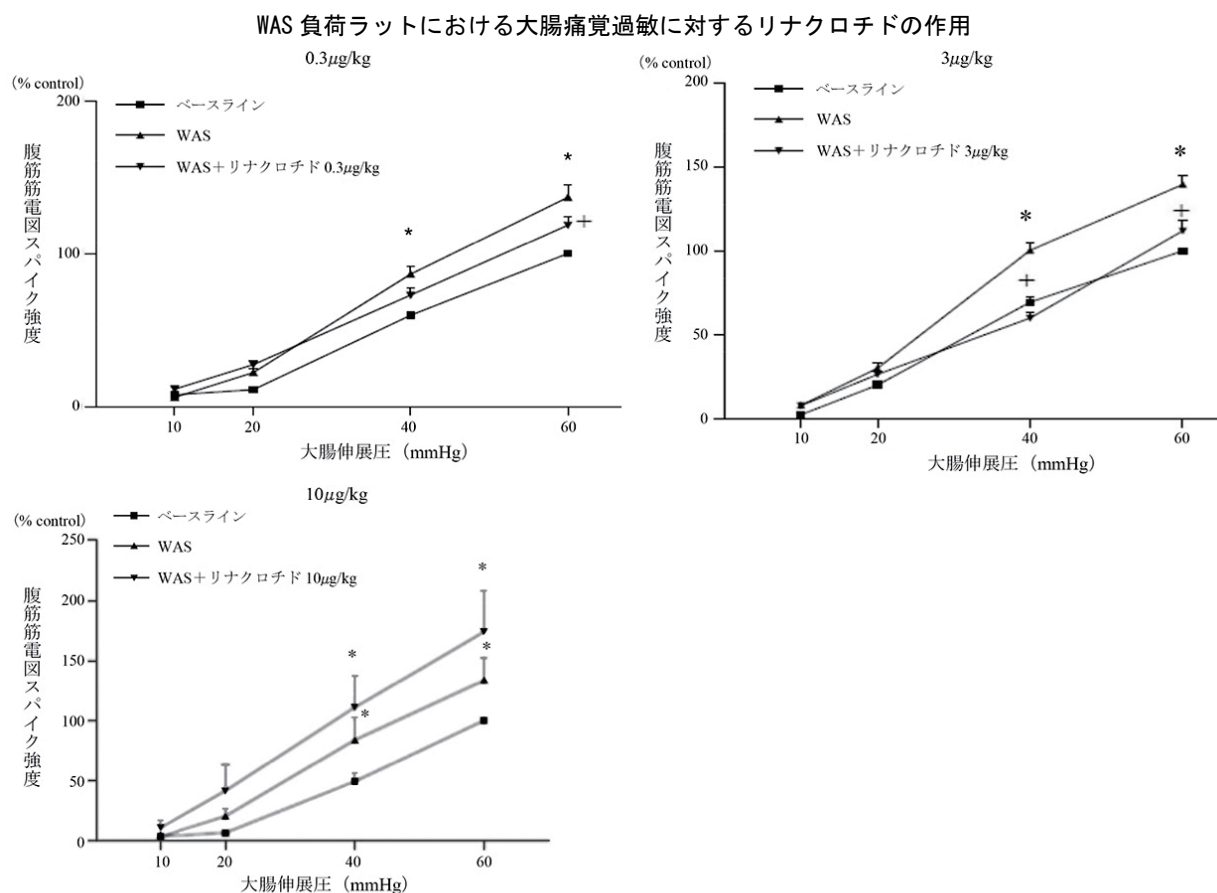
4) 大腸痛覚過敏に対する作用

① ラット水回避ストレス負荷モデルにおける大腸痛覚過敏改善作用^{38, 39)}

あらかじめ腹筋に筋電図電極を装着させたラットを用い、大腸内に挿入したバルーンの伸展時(10、20、40、60mmHg)に認められる筋電図活動の変化を腹痛反応の指標として、正常時の大腸痛覚若しくはストレスによって引き起こされる大腸痛覚過敏に対するリナクロチドの作用を検討した⁴⁰⁾。

まず、正常ラットの腹痛反応に対して、リナクロチド(10、30 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、経口投与)は有意な作用を示さなかった。

次に、ラットにおける水回避ストレス(WAS)誘発大腸痛覚過敏モデルを使用し、リナクロチド(0.3、3 及び 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、経口投与)の投与前と投与 1 時間後に、一連の大腸伸展刺激として各伸展圧を 20 秒間 4 分間隔で負荷し、投与前後における各伸展圧の最大スパイク強度を比較した。ラットに WAS を 1 時間負荷することにより、その 24 時間後に腹痛反応の増強(大腸痛覚過敏)が認められた。リナクロチドは 0.3 及び 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で、WAS 負荷後に認められる大腸痛覚過敏を抑制した。リナクロチドの 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群では、60mmHg 負荷時の大腸痛覚過敏に対してのみ有意な抑制が認められたが、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群では 40 及び 60mmHg のいずれの負荷圧においても非ストレス負荷時と同程度のレベルにまで腹痛反応が低下した。一方、リナクロチドの 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群は、WAS 誘発大腸痛覚過敏に対して有意な抑制作用を示さなかった。

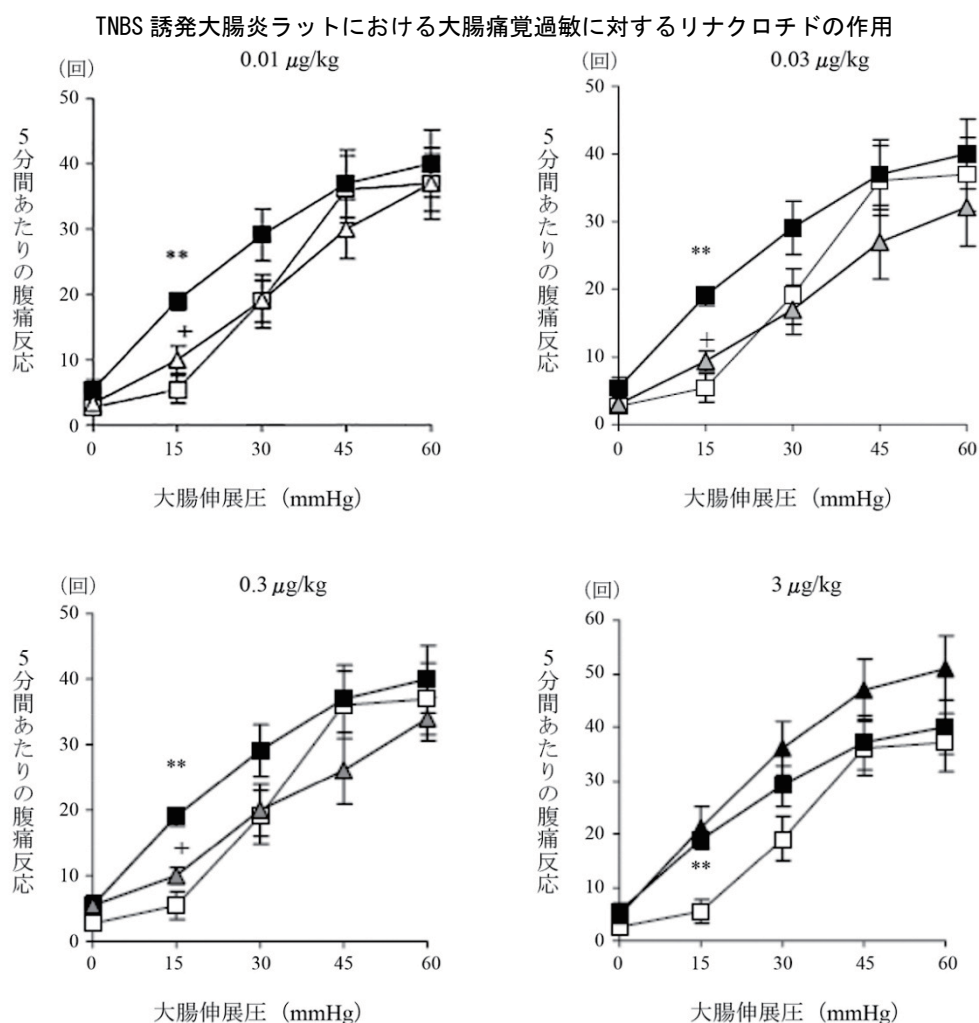


図中のリナクロチド 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の各点は 7 例、それ以外の各点は 8 例の平均値+標準誤差を示す。*はベースライン(非ストレス負荷)群に、+は WAS 群に対する有意差を示す(二元配置分散分析後の Bonferroni 検定: * $P < 0.05$ 、+ $P < 0.05$)。

VI. 薬効薬理に関する項目

② ラットトリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) 誘発大腸炎モデルにおける大腸痛覚過敏改善作用⁴¹⁾

あらかじめ腹筋に筋電図電極を装着させたラットを用い、大腸内に挿入したバルーンの伸展時(15、30、45、60mmHg)に認められる腹筋筋電図活動のバースト回数を腹筋収縮回数とし、腹痛反応の指標とした。リナクロチド(0.01、0.03、0.3及び3 μ g/kg、経口投与)の投与前と投与1時間後に、一連の大腸伸展刺激として各伸展圧を5分間ずつ負荷し、投与前後における各伸展圧でのバースト回数を比較した^{40,42)}。ラット TNBS 誘発大腸炎モデルにおいて認められる腹痛反応の増強を、リナクロチドは0.01、0.03及び0.3 μ g/kgの用量で有意に抑制したが(伸展圧:15mmHg)、3 μ g/kgでは有意な作用を示さなかった。なお、リナクロチドはいずれの用量においても大腸伸展時のバルーン容量に対して有意な作用を示さず、腸管コンプライアンスに影響を及ぼさなかった。



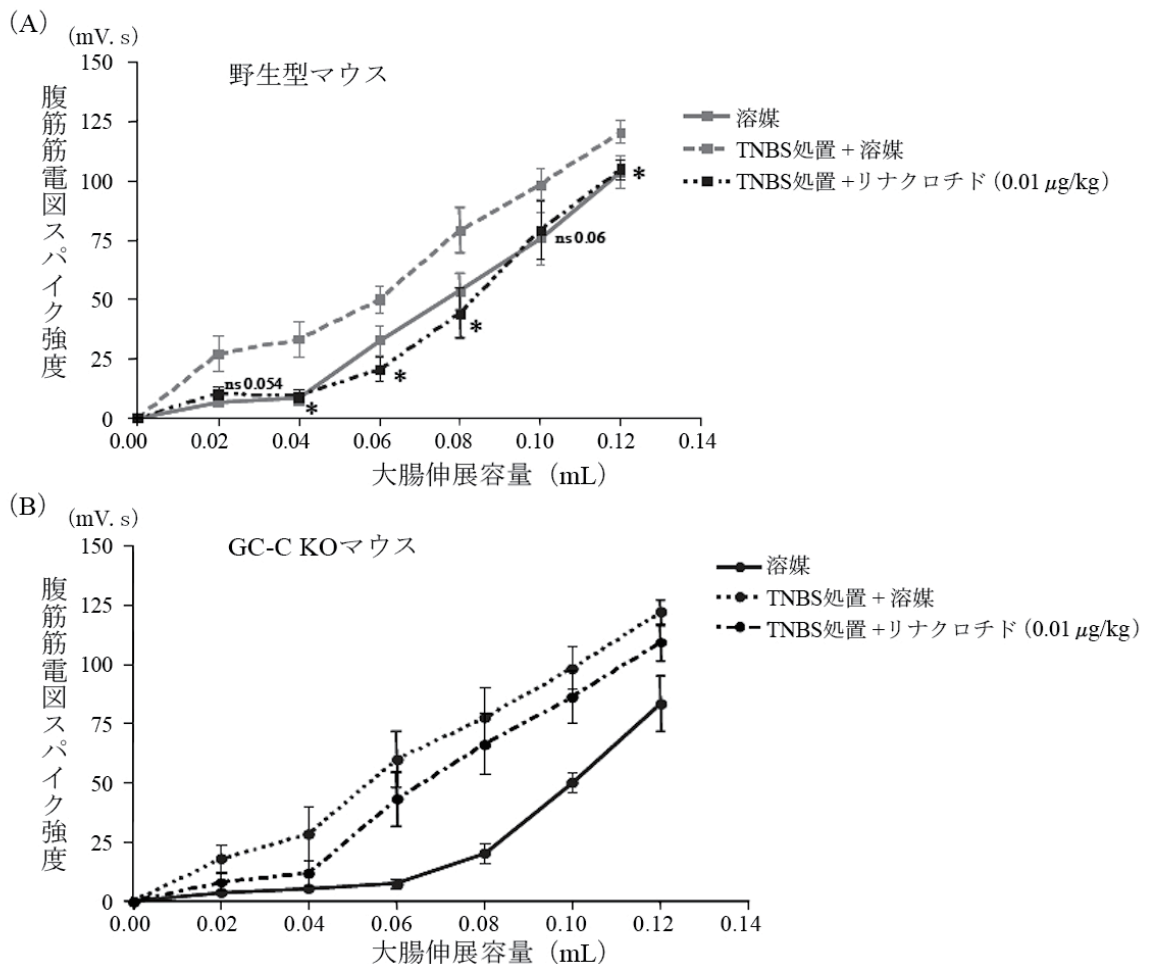
図中のリナクロチド0.01及び0.3 μ g/kg投与群の各ポイントは9例、それ以外の投与群の各ポイントは8例の平均値±標準誤差を示す。□: 正常ラット+溶媒投与群、■: TNBSラット+溶媒投与群、△、▲又は▲: TNBSラット+リナクロチド投与群。**は正常ラット+溶媒投与群に、+はTNBSラット+溶媒投与群に対する有意差を示す(対応のあるt検定: **P<0.01、Dunnnett検定: +P<0.05)。

VI. 薬効薬理に関する項目

③ マウス TNBS 誘発大腸炎モデルにおける大腸痛覚過敏改善作用⁴³⁾

雄性の野生型及び GC-C 受容体ノックアウト(GC-C KO)マウスを用い、大腸伸展時(0.02~0.12mL)に認められる腹筋筋電図活動のスパイク強度を指標に、リナクロチド(0.01 及び 0.3 μ g/kg、経口投与)の大腸痛覚に対する作用を検討した。また、雄性野生型及び GC-C KO マウスにおける TNBS 大腸炎誘発大腸痛覚過敏モデルを使用し、リナクロチド(0.01 μ g/kg、経口投与)の大腸痛覚過敏改善作用についても検討した。リナクロチドの投与 1 時間後に、一連の大腸伸展刺激として、0.02~0.12mL の伸展容量を 0.02mL おきに 10 秒間 5 分間隔で負荷し、各伸展容量における最大スパイク強度を溶媒投与群と比較した。TNBS 非処置野生型マウスにおいて、リナクロチド 0.01 μ g/kg 投与群の腹痛反応は溶媒投与群と同程度であった。また、リナクロチドを 0.3 μ g/kg 投与した群で腹痛反応が小さくなる傾向が認められたが、いずれの大腸伸展容量においても溶媒投与群に対する有意差は認められなかった。TNBS 非処置 GC-C KO マウスにおいては、リナクロチドは 0.3 μ g/kg の用量で、0.12mL で大腸を伸展した際の腹痛反応を有意に抑制した。野生型及び GC-C KO マウスの大腸内に、TNBS(20mg/kg)を直接投与した 3 日後に腹痛反応を測定したところ、いずれにおいても、TNBS 大腸炎に伴う大腸痛覚過敏が認められた。リナクロチド(0.01 μ g/kg、経口投与)は野生型マウスにおける大腸痛覚過敏に対してのみ有意な改善効果を示し、GC-C KO マウスにおいては改善効果を示さなかった。

(A) 野生型及び(B)GC-C 受容体ノックアウトマウスにおける TNBS 大腸炎誘発大腸痛覚過敏に対するリナクロチドの作用



(A)図中の溶媒群の各ポイントは14例、それ以外の群の各ポイントは12例の平均値±標準誤差を示す。*は TNBS+溶媒群に対する有意差を示す(Student t 検定: *P<0.05)。

(B)図中の各ポイントは14例の平均値±標準誤差を示す。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

該当資料なし

<参考> [CL-0011] ^{14, 44)}

健康成人男性 32 例にプラセボ又はリナクロチド 0.109、0.327、1.09、3.27mg の経口内服液を単回投与した。各用量においてリナクロチド 6 例及びプラセボ 2 例に投与した。治験薬投与前(0)、投与後 0.5、1、2、3、4、6、12、24 及び 48 時間に血漿を採取した。血漿中リナクロチド及び活性代謝物である脱チロシン体濃度は、すべての時点で定量下限未満であった(リナクロチドの定量下限=0.218ng/mL、脱チロシン体の定量下限=2.00ng/mL)。

注)本剤はフィルムコーティング錠であり、承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはリナクロチドとして 0.5mg を 1 日 1 回、食前に経口投与する。なお、症状により 0.25mg に減量する。」である。

2) 反復投与、健康成人

該当資料なし

<参考>

① [CL-0012] ^{15, 44)}

健康成人男性及び女性 44 例を対象に、パート 1 では、1 日目及び 7 日目のリナクロチド 0.25、1mg のカプセル製剤投与前 0.5、投与後 0.5、1、2、3、4、6、12 時間、2、3、4、5 及び 6 日目の投与前 0.5 時間、7 日目(最終)投与後 24 時間及び 48 時間に血漿を採取した。

パート 2 では、投与条件(食前投与又は食後投与)に関わらず、食前投与の各投与時刻を 0 分としたときに、1、2 及び 4 日目のリナクロチド 0.25mg のカプセル製剤投与前 0.5 時間、7 日目の投与前 0.5 時間、投与後 2、3、4、5、6 及び 12 時間、7 日目(最終)投与後 24 時間及び 48 時間に血漿を採取した。

パート 1 並びにパート 2 の食前投与及び食後投与の全被験者において、血漿中リナクロチド濃度及び活性代謝物である脱チロシン体濃度は、全採血時点で定量下限未満であった(リナクロチドの定量下限=0.218ng/mL、脱チロシン体の定量下限=2.00ng/mL)。

② [MCP-103-103] (外国人データ) ^{18, 44)}

健康成人 19 例(男性 15 例、女性 4 例)を対象に、パート 1 では、リナクロチド 0.29mg のカプセル製剤を 1 日 1 回経口投与し、7 日目の投与前及び投与後 0.5、1、2、3、4、6 及び 24 時間後に、すべての被験者(食後投与先行群 9 例、空腹時投与先行群 10 例)から血漿を採取した。パート 2 ではリナクロチド 0.29mg のカプセル製剤を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、8 日目にリナクロチドカプセル製剤 2.897mg を単回投与し、投与前及び投与後 0.5、1、2、3、4、6 及び 24 時間後にすべての被験者から血漿を採取した。試験はクロスオーバーで実施した。

リナクロチド 0.29mg を投与された被験者の血漿中リナクロチド及び活性代謝物である脱チロシン体濃度は、すべての時点において定量下限未満であった(リナクロチドの定量下限=0.200ng/mL、脱チロシン体の定量下限=2.00ng/mL)。空腹時投与と食後投与で差はみられなかった。

パート 2 の 8 日目にリナクロチド 2.897mg を投与された被験者 18 例中、空腹時投与の 2 例を除いてすべての時点において血漿中リナクロチド及び脱チロシン体濃度は定量下限未満であった(リナクロチドの定量下限=0.200ng/mL、脱チロシン体の定量下限=2.00ng/mL)。

リナクロチド 2.897mg を空腹時に投与された 2 例において血漿中リナクロチドが検出され、いずれの被験者も 1ng/mL 未満で推移した。このうち、1 例では、0.5、1、2、3 及び 4 時間後の血漿中濃度はそれぞれ 0.27、0.54、0.735、0.494 及び 0.432ng/mL であった。他の 1 例では、0.5 時間後の血漿中リナクロチド濃度が 0.212ng/mL であり、他の時点では定量下限未満であった。血漿中脱チロシン体濃度は、いずれの被験者においても定量下限未満であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

<参考> [MCP-103-103] (外国人データ)¹⁸⁾

なお、リナクロチドカプセル製剤 2.897mg の単回投与を受けた 18 例の被験者のうち 2 例で血漿中に未変化体が検出され、Cmax はそれぞれ 0.735ng/mL(2 時間)及び 0.212ng/mL(0.5 時間)であった。

注)本剤はフィルムコーティング錠であり、承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはリナクロチドとして 0.5mg を 1 日 1 回、食前に経口投与する。なお、症状により 0.25mg に減量する。」である。

3) 反復投与、IBS-C 患者

[CL-0021]^{21, 45)}

IBS-C 患者 559 例を対象に、リナクロチド(0.0625、0.125、0.25、0.5mg)の錠剤又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与したときの有効性、安全性、薬物動態の用量反応を検討した。1 日目の治験薬投与前及び 4 週時の投与 2 時間後に血漿を採取した。4 週時において投与後 2 時間に採血できなかった場合、8 週時において可能な限り投与後 2 時間に採血することとした。

血漿中リナクロチド及び活性代謝物である脱チロシン体濃度は、本剤を投与されたすべての被験者で定量下限未満であった(リナクロチドの定量下限=0.200ng/mL、脱チロシン体の定量下限=2.00ng/mL)。

<参考> [MCP-103-302、LIN-MD-31] (外国人データ)^{22,23,45)}

IBS-C 患者を対象に、リナクロチド初回投与の 2 時間後及び 1 日 1 回 4 週間投与後の 2 回血漿を採取した。PK 評価患者のうち、165 例(男性 18 例、女性 147 例)はプラセボ、162 例(男性 11 例、女性 151 例)はリナクロチド 0.29mg のカプセル製剤の投与を受けた。リナクロチド初回投与約 2 時間後に、162 例中 2 例(1%)で、定量下限(0.200ng/mL)をわずかに超えたリナクロチド濃度が検出された。1 例の血漿中リナクロチド濃度は 0.241ng/mL、もう 1 例の血漿中リナクロチド濃度は 0.239ng/mL であった。4 週間投与後に、定量下限を超えるリナクロチド濃度を示した被験者はなく、活性代謝物である脱チロシン体濃度(定量下限：2.00ng/mL)は、試験期間中、すべての時点において定量下限未満であった。

4) 反復投与、慢性便秘症患者

該当資料なし

<参考> [MCP-103-303、LIN-MD-01] (外国人データ)⁴⁶⁻⁴⁸⁾

慢性便秘症患者を対象に、リナクロチド初回投与の 2 時間後及び 1 日 1 回 4 週間投与後の 2 回血漿を採取した。PK 評価患者のうち、136 例(男性 18 例、女性 118 例)はプラセボ、152 例(男性 17 例、女性 135 例)はリナクロチド 0.145mg のカプセル製剤、151 例(男性 20 例、女性 131 例)は 0.29mg のカプセル製剤の投与を受けた。本剤投与後の血漿中リナクロチド濃度及び活性代謝物である脱チロシン体濃度は、すべての時点において定量下限未満であった(リナクロチドの定量下限=0.200ng/mL、脱チロシン体の定量下限=2.00ng/mL)。

注)本剤はフィルムコーティング錠であり、承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはリナクロチドとして 0.5mg を 1 日 1 回、食前に経口投与する。なお、症状により 0.25mg に減量する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

<参考>

① [CL-0012]¹⁵⁾

健康成人を対象に、パート2において投与タイミング(食前投与又は食後投与)を検討した結果、リナクロチド 0.25mg のカプセル製剤を投与された被験者の血漿中濃度は、すべての時点において定量下限未満(リナクロチドの定量下限=0.218ng/mL、脱チロシン体の定量下限=2.00ng/mL)であり、食前投与と食後投与で差はみられなかった。

(「Ⅶ. 1. (2) 2) 反復投与、健康成人」の項参照)

② [MCP-103-103] (外国人データ)¹⁸⁾

海外で実施された食事の影響試験において、健康成人 19 例(男性 15 例、女性 4 例)を対象に、リナクロチドカプセル製剤を空腹時又は食後に投与した。リナクロチド 0.29mg を 7 日間投与された被験者の血漿中濃度は、未変化体及び活性代謝物である脱チロシン体ともに定量下限未満であった(リナクロチドの定量下限=0.200ng/mL、脱チロシン体の定量下限=2.00ng/mL)。空腹時にリナクロチド 2.897mg の単回投与を受けた 18 例の被験者のうち 2 例で血漿中に未変化体が検出されたが、脱チロシン体は検出されなかった。

リナクロチド 0.29mg を 7 日間投与した被験者の糞便における活性ペプチド(リナクロチド及び脱チロシン体)の平均回収率は、空腹時投与では 4.89%、食後投与では 3.11%であった。リナクロチド 2.897mg を単回投与したときの平均回収率は、空腹時投与では 3.34%、食後投与では 3.80%であった。活性ペプチドは、主に脱チロシン体の形で回収された。活性ペプチドの回収率に、投与条件による差又は用量間の差はみられなかった。

注)本剤はフィルムコーティング錠であり、承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはリナクロチドとして 0.5mg を 1 日 1 回、食前に経口投与する。なお、症状により 0.25mg に減量する。」である。

2) 併用薬の影響 (in vitro)^{49~54)}

リナクロチド並びに活性代謝物である脱チロシン体は主な薬物トランスポーター及びCYP分子種とは相互作用を示さず、また、経口投与後のリナクロチド及び脱チロシン体の血漿中濃度は極めて低いことから、併用薬と相互作用する可能性は低いと判断される。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(「Ⅶ. 7. 排泄」の項参照)

(5) 分布容積

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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) バイオアベイラビリティ

リナクロチドのバイオアベイラビリティに関する検討は実施していない。

第Ⅰ相単回投与試験 [CL-0011]¹⁴⁾において健康成人 24 例にリナクロチド 0.109～3.27mg を単回経口投与及び第Ⅰ相反復・投与時期探索試験 [CL-0012]¹⁵⁾において健康成人 36 例にリナクロチド 0.25～1mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、リナクロチド及び活性代謝物である脱チロシン体の血漿中濃度は、すべての時点で定量下限未満であった。更に、第Ⅱ相試験 [CL-0021]²¹⁾において日本人 IBS-C 患者 446 例にリナクロチド 0.0625～0.5mg を 1 日 1 回 4 週間又は 8 週間投与したときのリナクロチド及び脱チロシン体の血漿中濃度は、すべての時点で定量下限未満であった(リナクロチドの定量下限=0.218 又は 0.200ng/mL、脱チロシン体の定量下限=2.00ng/mL)。また、リナクロチドのバイオアベイラビリティは検討したすべての非臨床動物種(マウス、ラット及びサル)において低かった(0.2%未満)^{55~57)}。これらの結果より、リナクロチドは、ほぼ体内に吸収されずバイオアベイラビリティは極めて低いと推察される。

(2) 生体試料中薬物濃度

健康成人を対象とした 5 試験 [CL-0011¹⁴⁾、CL-0012¹⁵⁾、MCP-103-001¹⁶⁾、MCP-103-002¹⁷⁾、MCP-103-103¹⁸⁾]、IBS-C 患者を対象とした 4 試験 [CL-0021²¹⁾、MCP-103-302²²⁾、LIN-MD-31²³⁾及び ICP-103-307⁵⁸⁾] 及び慢性便秘症患者を対象とした 2 試験 [MCP-103-303⁴⁶⁾、LIN-MD-01⁴⁷⁾] の計 11 試験において生体試料中薬物濃度測定を実施した。健康成人を対象とした試験では 135 例にリナクロチド 0.029～3.27mg を投与した。IBS-C 患者を対象とした試験では 649 例にリナクロチド 0.0625～0.5mg を投与した。慢性便秘症患者を対象とした試験では 303 例にリナクロチド 0.145 又は 0.29mg を投与した。

リナクロチド投与後の血漿中リナクロチド濃度は、健康成人の 2 例及び IBS-C 患者の 2 例を除いて、すべて定量下限未満であった。

(「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

活性代謝物である脱チロシン体の血漿中濃度は、健康成人、IBS-C 患者及び慢性便秘症患者をあわせたすべての血漿試料中において定量下限未満であった。

IBS-C 患者を対象とした第Ⅱ相試験 [CL-0021] 及び海外第Ⅲ相試験 [MCP-103-302、LIN-MD-31] の結果より、リナクロチド及び脱チロシン体の血漿中濃度は、性別、年齢又は民族にかかわらず、すべての IBS-C 患者において定量下限未満又は極めて低い(1ng/mL 未満)ことが示された。また、IBS-C 患者と同様に、慢性便秘症患者においても本剤の吸収性は非常に低いと考えられた。

注)本剤はフィルムコーティング錠であり、承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはリナクロチドとして 0.5mg を 1 日 1 回、食前に経口投与する。なお、症状により 0.25mg に減量する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞(マウス)⁵⁹⁾

雌雄マウスにリナクロチドを 5、20 及び 100/80mg/kg で 1 日 1 回 1、90 及び 180 日間経口投与したとき、リナクロチドは検討したすべての組織(脳、肝臓及び腎周囲脂肪組織)において検出されなかった。また、活性代謝物である脱チロシン体は検討した脳及び腎周囲脂肪組織において検出されなかった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

リナクロチドを経口投与したときの全身曝露はヒトを含むすべての動物種で極めて低いため、胎盤移行試験は実施しなかった。

(3) 乳汁への移行性

リナクロチドを経口投与したときの全身への移行は、ヒト及び検討したすべての動物種で極めて少ないため、国内においては乳汁移行に関する評価は実施しなかった。

＜参考＞ [LIN-PK-01] (外国人データ)⁶⁰⁾

授乳中の IBS-C 又は慢性特発性便秘(CIC)の女性 7 例を対象に、リナクロチド 72、145 又は 290 μ g のカプセル製剤を 1 日 1 回、朝食前に 3 日間投与した。リナクロチド及び活性代謝物である脱チロシン体(MM-419447)の乳汁中濃度は、3 日目の投与後 24 時間までの全測定時点において、全ての被験者で定量下限未満であった(リナクロチドの定量下限=0.25ng/mL、脱チロシン体の定量下限=1.00ng/mL)。

注)本剤はフィルムコーティング錠であり、承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはリナクロチドとして 0.5mg を 1 日 1 回、食前に経口投与する。なお、症状により 0.25mg に減量する。」である。

(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

該当資料なし

(「Ⅶ. 5. (1) 血液－脳関門通過性」の項参照)

(6) 血漿蛋白結合率

リナクロチドを経口投与したときの全身曝露はヒトを含むすべての動物種で極めて低いため、血漿蛋白結合に関する試験は実施しなかった。

6. 代謝

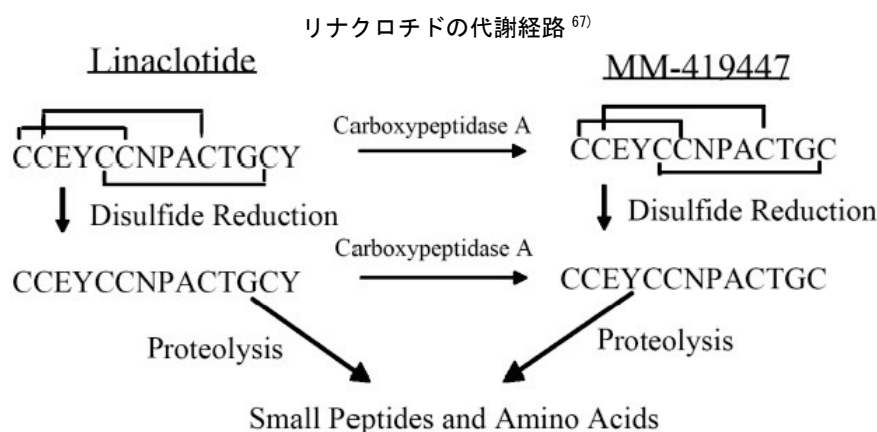
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考＞(in vitro)

マウス及びラットから採取した腸液並びに人工胃液を用いて in vitro での代謝安定性を評価したところ、リナクロチドは人工胃液中で安定であったが⁶¹⁾、マウス及びラット腸液中では薬理活性を有する一次代謝物である脱チロシン体(MM-419447)が生成し、その後速やかに小ペプチドに代謝された^{62,63)}。したがって、リナクロチドを経口投与したときの主消失経路は消化管内における代謝と考えられた。同様に、リナクロチドはヒトの腸液においても速やかに代謝された⁶⁴⁾。哺乳類の消化管に広く存在する主要な蛋白分解酵素を用いた評価から、リナクロチドはカルボキシペプチダーゼ A によって C 末端チロシン残基が脱離した MM-419447 に代謝されることが示された⁶¹⁾。また、リナクロチドは消化管内に存在するグルタチオン及びグルタレドキシニン系の酵素群により分子内に存在するジスルフィド結合が切断された後、蛋白質分解酵素等によって低分子ペプチドに代謝され、更に天然型アミノ酸まで分解されると考えられた^{65,66)}。

VII. 薬物動態に関する項目



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

（「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）

リナクロチドは CYP の基質にはならなかった⁴⁹⁾。また、リナクロチド並びに活性代謝物である脱チロシン体(MM-419447)は CYP 分子種(CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5)に対する阻害作用は弱く、CYP1A2、2B6 及び 3A4/5 に対する誘導作用も示さなかった(in vitro)^{50~52)}。

(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

<参考>

主要代謝物である脱チロシン体は、in vitro 試験(GC-C 受容体親和性及び細胞内 cGMP 濃度増加)において、リナクロチドと同程度の活性を示した^{30~32)}。

脱チロシン体(2.5~10 μ g/kg、経口投与)は幼若マウスにおける腸管分泌を有意に促進し、その作用はリナクロチドによる促進作用と同程度であった⁶⁸⁾。

ラットの小腸(近位、中位、遠位)にループを作製し、ループ中に貯留した腸液量を測定することにより、脱チロシン体の腸管分泌促進作用を検討したところ、脱チロシン体及びリナクロチド(それぞれループ内に 5 μ g を直接投与)はすべての部位において有意に腸管分泌を上昇させた⁶⁸⁾。

ラットに脱チロシン体を経口投与したとき、12.5 μ g/kg 以上の用量で有意な小腸輸送能促進作用を示し、その作用は同用量のリナクロチドによる作用と同程度であった⁶⁸⁾。

一方、リナクロチドをラット腸液と反応させることにより生成される還元型リナクロチド及び 4 つの短鎖ペプチド断片は、いずれも T84 細胞における細胞内 cGMP 濃度に対して作用を示さなかった⁶⁸⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

海外食事の影響試験 [MCP-103-103]¹⁸⁾において、リナクロチド 0.29mg のカプセル製剤を7日間投与した被験者の糞便における活性ペプチド(リナクロチド及び脱チロシン体の合計)の平均回収率は、空腹時投与では4.89%、食後投与では3.11%であった。リナクロチド 2.897mg のカプセル製剤を単回投与したときの平均回収率は、空腹時投与では3.34%、食後投与では3.80%であった。活性ペプチドは、主に活性代謝物である脱チロシン体の形で回収された。活性ペプチドの回収率に、投与条件による差又は用量間の差はみられなかった。

<参考>

(ラット)^{69,70)}

ラットにリナクロチドを経口投与したとき、活性ペプチド(リナクロチド及び脱チロシン体の合計)としては糞中にほとんど排泄されなかった(1%未満)。リナクロチドの経口投与後の全身曝露は低いですが、体内にわずかに吸収されたリナクロチドの消失経路を明らかにする目的で、腎結紮ラット及び正常ラットにリナクロチドを静脈内投与したときの薬物動態プロファイルを評価した。腎結紮ラットの全身クリアランスは正常ラットの約20分の1であることから、リナクロチドの全身からの消失は主として腎臓からの排泄と考えられた。また、胆汁中にも活性ペプチドが検出されたことから胆汁排泄も一部関与すると考えられた。

8. トランスポーターに関する情報

ヒト排出トランスポーター並びに取り込みトランスポーター発現細胞を用いた検討(in vitro)では、リナクロチドは OATP2B1 に対して阻害作用(10 μ mol/L にて 55%の阻害)を示したが、BCRP、MRP2、MRP3、MRP4、OATP1B1、OATP1B3、PEPT1 及び OCTN1 に対しては阻害作用を示さなかった(IC₅₀ 値 > 10 μ mol/L)⁵⁴⁾。また、活性代謝物である脱チロシン体は排出又は取り込みトランスポーターに対して阻害作用を示さなかった(IC₅₀ 値 > 10 μ mol/L)⁵⁴⁾。

Caco-2 細胞単層膜を用いた検討ではリナクロチドは消化管内で P-gp を阻害しないと考えられ、また P-gp の基質ではないと考えられた⁵³⁾。

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

設定されていない

11. その他

該当資料なし

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 機械的消化管閉塞又はその疑いがある患者

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 機械的消化管閉塞の患者あるいはその疑いがある患者では、本剤の効果である腸管からの水分分泌の促進により閉塞腸管の内圧が更に高まり、蠕動運動の亢進を助長し、最悪の場合には穿孔を来すなど、病状を悪化させるおそれがあることから設定した。

2.2 一般的な注意事項として記載した。一般に、ある薬剤の成分が原因で過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがあることから設定した。

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

重度の下痢があらわれるおそれがあるので、症状の経過を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の必要性を検討すること。[11.1.1 参照]

（解説）

重度の下痢があらわれるおそれがあるので、症状の経過を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の必要性を検討することが必要と考え設定した。異常が認められた場合には本剤を減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

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

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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(マウス⁷¹⁾)で胎児毒性(胎児体重の低値及び胎児の形態異常)が報告されている。

(解説)

妊婦等に対する使用経験がなく安全性は確立されておらず、また、動物実験(マウス⁷¹⁾)で胎児毒性(胎児体重の低値及び胎児の形態異常)が報告されていることから設定した。

(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。

(解説)

国内においては、授乳婦に対する使用経験がなく安全性は確立されていないことから設定した。(「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有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。2歳以下の乳幼児では成人に比べグアニル酸シクラーゼC受容体発現量が多いという報告⁷²⁾があり、本剤の薬理作用の過剰発現によって重度な下痢のリスクが高まるおそれがある。動物実験(幼若マウス⁷³⁾)で、重度の脱水による死亡例が報告されている。

(解説)

本剤は、成人への使用を対象としており、小児等への使用経験がなく、安全性は確立していない。2歳以下の乳幼児では成人に比べグアニル酸シクラーゼC(GC-C)受容体発現量が多いという報告⁷²⁾があること、動物実験(幼若マウス⁷³⁾)では成獣よりも低用量から死亡が発生しており、重度の脱水が原因であることが報告されていることから、小児等、特に乳幼児に対しての注意喚起が必要であると考えられたため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

副作用の発現に注意すること。一般に高齢者は生理機能が低下している。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、副作用の発現の注意喚起のために設定した。

7. 相互作用

(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

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢(頻度不明)

[8.参照]

(解説)

海外の臨床試験及び市販後においては、便意切迫、便失禁や、入院又は静脈内輸液投与の治療を要しためまい、失神、電解質の異常(低カリウム血症、低ナトリウム血症等)、脱水及び脱水に起因する起立性低血圧等を伴う重度の下痢が報告されており、一部の患者における下痢の重症化にも注意が必要であると考え設定した。症状の経過を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤を減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。

(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
血液及びリンパ系障害			貧血
胃腸障害	下痢(11.6%)	腹痛	腹部不快感、腹部膨満、上腹部痛、便意切迫、放屁、便秘型過敏性腸症候群の悪化、悪心、軟便
一般・全身障害及び投与部位の状態			発熱、口渇
肝胆道系障害			肝機能異常
臨床検査			ALT 上昇、AST 上昇、血中ビリルビン上昇、血中カリウム上昇、血中トリグリセリド上昇、 γ -GTP 上昇、白血球数減少、血中リン上昇、血小板数増加、尿中蛋白陽性
神経系障害			頭痛
腎及び尿路障害			尿閉
皮膚及び皮下組織障害			発疹、蕁麻疹

(解説)

便秘型過敏性腸症候群患者対象(承認時)及び慢性便秘症患者対象(効能又は効果追加時)の国内臨床試験を併合解析し、2例(0.2%)以上で認められた副作用(臨床検査値異常も含む)を記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

便秘型過敏性腸症候群患者及び慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）患者を対象とした

国内臨床試験における副作用

	便秘型過敏性腸症候群 適応承認時*1	慢性便秘症 （器質的疾患による） 便秘を除く 適応追加時*2	合計
安全性解析対象例数	855	478	1333
副作用発現例数(%)	184(21.5)	66(13.8)	250(18.8)

副作用の種類	便秘型過敏性腸症候群 適応承認時*1	慢性便秘症 （器質的疾患による） 便秘を除く 適応追加時*2	合計
			発現例数(%)
血液およびリンパ系障害	3(0.4)	—	3(0.2)
貧血	2(0.2)	—	2(0.2)
鉄欠乏性貧血	1(0.1)	—	1(0.1)
心臓障害	1(0.1)	—	1(0.1)
心室性期外収縮	1(0.1)	—	1(0.1)
内分泌障害	1(0.1)	—	1(0.1)
自己免疫性甲状腺炎	1(0.1)	—	1(0.1)
胃腸障害	138(16.1)	56(11.7)	194(14.6)
腹部不快感	6(0.7)	1(0.2)	7(0.5)
腹部膨満	4(0.5)	—	4(0.3)
腹痛	14(1.6)	2(0.4)	16(1.2)
上腹部痛	3(0.4)	—	3(0.2)
大腸炎	1(0.1)	—	1(0.1)
便意切迫	1(0.1)	1(0.2)	2(0.2)
下痢	111(13.0)	44(9.2)	155(11.6)
消化不良	1(0.1)	—	1(0.1)
出血性腸炎	1(0.1)	—	1(0.1)
鼓腸	3(0.4)	—	3(0.2)
胃食道逆流性疾患	1(0.1)	—	1(0.1)
血便排泄	1(0.1)	—	1(0.1)
痔核	—	1(0.2)	1(0.1)
過敏性腸症候群	3(0.4)	—	3(0.2)
悪心	4(0.5)	—	4(0.3)
嘔吐	1(0.1)	—	1(0.1)
胃腸音異常	1(0.1)	—	1(0.1)
軟便	4(0.5)	8(1.7)	12(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	7(0.8)	—	7(0.5)
無力症	1(0.1)	—	1(0.1)
発熱	2(0.2)	—	2(0.2)
口渇	4(0.5)	—	4(0.3)
肝胆道系障害	5(0.6)	—	5(0.4)
肝機能異常	5(0.6)	—	5(0.4)
感染症および寄生虫症	6(0.7)	—	6(0.5)
結膜炎	1(0.1)	—	1(0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	便秘型過敏性腸症候群 適応承認時*1	慢性便秘症 （器質的疾患による） 便秘を除く 適応追加時*2	合計
	発現例数(%)		
膀胱炎	1(0.1)	—	1(0.1)
憩室炎	1(0.1)	—	1(0.1)
歯肉炎	1(0.1)	—	1(0.1)
帯状疱疹	1(0.1)	—	1(0.1)
鼻咽頭炎	1(0.1)	—	1(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.1)	—	1(0.1)
肛門損傷	1(0.1)	—	1(0.1)
臨床検査	26(3.0)	7(1.5)	33(2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6(0.7)	—	6(0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(0.6)	—	5(0.4)
血中ビリルビン増加	2(0.2)	1(0.2)	3(0.2)
血中カルシウム減少	—	1(0.2)	1(0.1)
血中コレステロール増加	1(0.1)	—	1(0.1)
血中クレアチニン増加	1(0.1)	—	1(0.1)
血中カリウム増加	2(0.2)	3(0.6)	5(0.4)
血中トリグリセリド増加	2(0.2)	—	2(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.2)	—	2(0.2)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.1)	—	1(0.1)
総蛋白減少	1(0.1)	—	1(0.1)
体重減少	1(0.1)	—	1(0.1)
白血球数異常	1(0.1)	—	1(0.1)
白血球数減少	6(0.7)	1(0.2)	7(0.5)
血中リン増加	2(0.2)	—	2(0.2)
血小板数増加	2(0.2)	—	2(0.2)
尿中蛋白陽性	1(0.1)	1(0.2)	2(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.1)	—	1(0.1)
肝機能検査値上昇	1(0.1)	—	1(0.1)
代謝および栄養障害	1(0.1)	—	1(0.1)
代謝障害	1(0.1)	—	1(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1(0.1)	1(0.2)	2(0.2)
関節痛	1(0.1)	—	1(0.1)
筋痙縮	—	1(0.2)	1(0.1)
神経系障害	1(0.1)	1(0.2)	2(0.2)
頭痛	1(0.1)	1(0.2)	2(0.2)
精神障害	—	1(0.2)	1(0.1)
不眠症	—	1(0.2)	1(0.1)
腎および尿路障害	3(0.4)	—	3(0.2)
腎嚢胞	1(0.1)	—	1(0.1)
尿閉	2(0.2)	—	2(0.2)
生殖系および乳房障害	2(0.2)	—	2(0.2)
不規則月経	1(0.1)	—	1(0.1)
不正子宮出血	1(0.1)	—	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.1)	—	1(0.1)
上気道の炎症	1(0.1)	—	1(0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	便秘型過敏性腸症候群 適応承認時*1	慢性便秘症 （器質的疾患による） 便秘を除く 適応追加時*2	合計
	発現例数(%)		
皮膚および皮下組織障害	6(0.7)	2(0.4)	8(0.6)
肝斑	1(0.1)	—	1(0.1)
皮膚嚢腫	1(0.1)	—	1(0.1)
紅斑	1(0.1)	—	1(0.1)
毛髪成長異常	1(0.1)	—	1(0.1)
発疹	1(0.1)	1(0.2)	2(0.2)
蕁麻疹	1(0.1)	1(0.2)	2(0.2)

MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版) Version 19.1 で作成。各副作用名は PT(基本語)で示した。

*1：国内第Ⅱ相試験 [CL-0021] 及び国内第Ⅲ相試験 [CL-0031]

*2：国内第Ⅱ相試験 [CL-1021] 及び国内第Ⅲ相試験 [CL-1031]

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. 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、更には穿孔をお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)

一般的留意事項として記載した。

本剤は PTP(Press Through Package)包装の仕様となっているので、日薬連第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をお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ので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう患者へ指導すること。

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

Ⅹ. 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

1) 中枢神経系に及ぼす影響⁷⁴⁾

リナクロチドは消化管からの吸収性が極めて低く、消化管内で短鎖ペプチドやアミノ酸レベルにまで分解されるペプチドで、中枢神経系を含めた全身への曝露が想定されないこと、これまでに実施したリナクロチドのマウス、ラット又はカンクイザルにおける経口又は静脈内投与毒性試験のいずれにおいても、中枢神経系への影響を示唆する変化は認められなかったことから、中枢神経系に関する安全性薬理試験は不要と判断し、実施しなかった。

2) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

① hERG チャンネルに対する作用 (in vitro)⁷⁵⁾

リナクロチドの hERG チャンネルを介するカリウム電流(hERG 電流)に及ぼす影響を hERG チャンネルを発現させた HEK293 細胞を用いて検討した。リナクロチドは PBS に溶解した後、灌流液中でそれぞれ 10 及び 100 μ mol/L の濃度に希釈した。HEK293 細胞に灌流液を 12 分間まで曝露させたときの hERG 電流の変化をパッチクランプ法にて測定した。媒体対照として HB-PS を同様に処置した。その結果、リナクロチドの 10 及び 100 μ mol/L における hERG 電流の抑制率はそれぞれ 3.7%及び 0.9%で、媒体対照群の抑制率(0.7%)との間には統計学的な有意差は認められなかった($P>0.05$)。したがって、リナクロチドは 100 μ mol/L まで hERG 電流の抑制作用はないと判断された。

② 麻酔イヌにおける心血管系及び呼吸系に対する作用⁷⁶⁾

リナクロチドを PBS に溶解し、0.2、1 及び 5mg/kg の投与量で雌雄各 2 例の麻酔処置したビーグル犬に漸増方式で単回静脈内持続投与(15 分間)し、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を検討した。また、投与前と 5mg/kg の投与終了直後、投与終了後 15、30、60 及び 90 分に採血を行い、非 GLP 下において血中薬物濃度を測定した。その結果、いずれの用量においても、血圧、心拍数、左心室内圧の最大立ち上がり速度及び心電図パラメータ(PR、RR、QRS、QT 及び QTc 間隔)に投与に起因すると思われる変化は認められなかった。また、いずれの用量においても、呼吸系パラメータ(ピーク吸気流量、ピーク呼気流量、一回換気量、分時換気量及び呼吸数)に変化は認められなかった。なお、5mg/kg の投与終了直後における血漿中リナクロチド濃度は雄 30.8 μ g/mL、雌 24.3 μ g/mL であった。したがって、リナクロチドは 5mg/kg まで心血管系及び呼吸系に対する作用はないと判断された。

(3) その他の薬理試験

1) ラット術後小腸輸送能低下に対する作用⁷⁷⁾

ラットにおける術後小腸輸送能低下(腸閉塞)モデルを用いて、経口投与した活性炭末の小腸内移動距離を指標に、リナクロチドの小腸輸送能改善作用を検討した。開腹及び腸管の物理的な刺激により引き起こされる小腸輸送能低下に対して、リナクロチドは 10 μ g/kg(経口投与)で有意な改善効果を示した。

2) ラットオピオイド誘発小腸輸送能低下に対する作用⁷⁸⁾

ラットにおけるモルヒネ誘発小腸輸送能低下モデルを用いて、経口投与した活性炭末の小腸内移動距離を指標に、リナクロチドの小腸輸送能改善作用を検討した。モルヒネ(2.5mg/kg)を腹腔内投与することにより引き起こされる小腸輸送能低下に対して、リナクロチドは 25 μ g/kg(経口投与)以上の用量群で有意な改善効果を示した。

3) ラット結腸粘膜透過性に対する作用⁷⁹⁾

正常及び部分拘束ストレス(PRS)誘発結腸粘膜透過性亢進モデルラットを用いて、リナクロチドの粘膜透過性に対する作用を検討した。リナクロチド(0.3、1、3 及び 10 μ g/kg、経口投与)は非ストレス負荷時の結腸粘膜透過性及び PRS 負荷により増大した結腸粘膜透過性のいずれに対しても有意な影響を及ぼさなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁸⁰⁾

動物種/系統 [性別：n/群]	投与経路	投与量 (mg/kg)	主な所見
ラット/Sprague-Dawley [雌雄：各 5]	経口	0、0.5、2.5、5	最高投与量の 5mg/kg まで影響なし
ラット/Sprague-Dawley [雌雄：各 5]	静脈内投与	0、0.5、2.5、5	最高投与量の 5mg/kg まで影響なし
サル/カニクイザル [雄：各 1]	経口	0.5、1.5、3、5	1.5mg/kg 以上の用量で便性状の変化(無形状便、水様便)、腹部膨満、摂餌量の低下
サル/カニクイザル [雌雄：各 1]	静脈内投与	0.5、2.5、5、15	5mg/kg 以上の用量で便性状の変化(無形状便)

(2) 反復投与毒性試験⁸¹⁾

動物種/系統 [性別：n/群]	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見 [無毒性量]
マウス/CD-1 [0、200mg/kg/日；雌雄：各 20 20、100mg/kg/日；雌雄：各 10]	経口 13 週間	0、20、100、 200	100mg/kg/日以上投与群で死亡 [雌雄：20mg/kg/日]
マウス/CD-1 [0、100/80mg/kg/日；雌雄：各 26 5、20mg/kg/日；雌雄：各 16]	経口 26 週間	0、5、20、 100/80	100mg/kg/日群の投与初期に死亡が頻発したため、投与 6 日から投与量を 80mg/kg/日に減量した。その後、生存例を含め、影響なし [雌雄：20mg/kg/日]
ラット/Sprague-Dawley [雌雄：各 15]	経口 2 週間	0、1、5、20	影響なし [雌雄：20mg/kg/日]
ラット/Sprague-Dawley [0、100mg/kg/日；雌雄：各 16 10、50mg/kg/日；雌雄：各 10]	経口 13 週間	0、10、50、100	影響なし [雌雄：100mg/kg/日]
サル/カニクイザル [雌雄：各 5]	経口 2 週間	0、0.5、2.5、5	すべての投与群で便性状の変化(無形状便又は水様便) [雌雄：5mg/kg/日]
サル/カニクイザル [0、50mg/kg/日；雌雄：各 7 5、10mg/kg/日；雌雄：各 4]	経口 13 週間	0、5、10、50	すべての投与群で便性状の変化(無形状便又は水様便) [雌雄：50mg/kg/日]
サル/カニクイザル [0、50mg/kg/日；雌雄：各 6 5、10mg/kg/日；雌雄：各 4]	経口 39 週間	0、5、10、50	すべての投与群で便性状の変化(水様便)があったが、休薬により回復。10mg/kg/日群の雄 1 例及び 50mg/kg/日群の雌 1 例は水様便(下痢等)の長期持続並びに進行性の脱水により瀕死状態となり、それぞれ投与 76 日及び 106 日に途中剖検。病理組織学的検査では、盲腸、結腸及び直腸の大腸腺及び表層上皮の変性・壊死あるいは粘膜の出血・炎症性変化が認められた。 [雌雄：5mg/kg/日]

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

動物種/系統等	投与方法等	投与量又は 処置濃度	結果
復帰突然変異試験 ⁸²⁾			
ネズミチフス菌 大腸菌	in vitro	33.3～5000μg/ プレート	遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。
染色体異常試験 ⁸²⁾			
ヒト末梢血リンパ球	in vitro	343～ 1000μg/mL	染色体異常誘発性は認められなかった。

(4) がん原性試験

動物種/系統等 [性別：n/群]	投与経路 投与期間	投与量	結果
がん原性試験 ⁸³⁾			
マウス/CD-1 [0mg/kg/日；雌雄：各 140 0.6、2、6mg/kg/日；雌雄：各 70]	経口 104 週間	0、0.6、2、 6mg/kg/日	がん原性は認められなかった。 [非発がん量：雌雄ともに 6mg/kg/日]
ラット [0mg/kg/日；雌雄：各 140 0.3、1、3.5mg/kg/日；雌雄：各 70]	経口 104 週間	0、0.3、1、 3.5mg/kg/日	がん原性は認められなかった。 [非発がん量：雌雄ともに 3.5mg/kg/日]

(5) 生殖発生毒性試験⁷¹⁾

動物種/系統 [性別：n/群]	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果 [無毒性量]
受胎能及び着床までの初期胚発生に対する試験			
ラット/Sprague-Dawley [雌雄：各 22]	経口 雄：交配前 29 日～ 交配～剖検 雌：交配前 14 日～ 交配～妊娠 7 日後	0、10、50、100	影響なし [雌雄親動物及び初期胚発生：100mg/kg/日]
胚・胎児発生に対する影響に関する試験			
マウス/CD-1 [雌(妊娠)；0、5、100/40mg/kg/ 日；各 25、40mg/kg/日；32]	経口 妊娠 6～15 日	0、5、40、100/40	40mg/kg/日以上で母動物の死亡が発生したため、40mg/kg 群には動物を追加し、100mg/kg 群の用量は妊娠 6～11 日に 40mg/kg に減量。 40mg/kg/日以上の用量で、胎児体重の低値、椎骨異常の発現率の増加、加えて 40mg/kg/日群では眼瞼開存発現率の増加が認められた。椎骨異常の発現率は、主に低体重の胎児において認められた。 [母動物及び胚・胎児発生：5mg/kg/日]
ラット/Sprague-Dawley [雌(妊娠)：各 22]	経口 妊娠 6～17 日	0、10、50、100	影響なし [母動物及び胚・胎児発生：100mg/kg/日]
ウサギ/New Zealand White [雌(妊娠)：各 22]	経口 妊娠 7～19 日	0、5、10、40	母動物：すべての投与群で便性状の変化(水様便又は軟便) 胚・胎児発生：影響なし [母動物及び胚・胎児発生：40mg/kg/日]
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			
ラット/Sprague-Dawley [雌(妊娠)：各 24]	経口 妊娠6～出産後21日	0、10、50、100	影響なし [母動物及び出生前及び出生後の発生：100mg/kg/日]

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

動物種/系統等 [性別：n/群]	投与経路 投与期間	投与量	結果
幼若毒性試験 ⁷³⁾			
マウス/CD-1 (7、14、21日齢) [雌雄：各8]	経口 5日間	0.1、10、50、 100、600 μ g/kg/日	7日齢のマウスは50 μ g/kg/日以上、14日齢のマウスは100 μ g/kg/日、21日齢のマウスは600 μ g/kg/日の用量で、初回投与後24時間以内に死亡した。 [7、14及び21日齢マウスに対する5日間経口投与の最大耐量：それぞれ10、50及び100 μ g/kg/日]
マウス/CD-1 (7日齢) [雌雄：各20]	経口 9週間	0、1、3、 10 μ g/kg/日	10 μ g/kg/日群では初回又は2回投与後に雄2例、雌3例(8日又は9日齢)が死亡。3回投与以降には影響なし。 [7日齢マウスに対する9週間経口投与の無毒性量：3 μ g/kg/日]
マウス/CD-1 (7日齢) [雌雄：各10]	経口 単回	0、20 μ g/kg/日	0.45%塩化ナトリウム水溶液の皮下投与による水分補給を行ったところ、非水分補給群では投与後3時間から水様便、脱水兆候、衰弱等がみられ、投与後5～24時間に約半数の動物が死亡あるいは瀕死剖検されたが、水分補給群では、水様便は観察されたものの、全例が生存した。したがって、幼若マウスの死亡は過度の薬理学的作用による重度の脱水によって生じたと考えられた。
マウス/CD-1 (4週齢) [雌雄：各9～10]	経口 7日間	100、500、 1000 μ g/kg/日	いずれの用量においても薬物投与の影響は認められず、1000 μ g/kgまでの忍容性が確認された。
ウサギ/NZW (14日齢) [雌雄：各1]	経口 単回	2、10、40mg/kg/ 日	10mg/kg以上の用量で盲腸の暗色変化、40mg/kgではそれに加えて盲腸に水分の多い消化物が認められた。
ウサギ/NZW (14日齢) [雌雄：各3～5]	経口 5日間	0.6、2、10、 40mg/kg/日	10mg/kg以上の用量で盲腸及び結腸に水分の多い消化物が認められ、盲腸の拡張がみられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：リンゼス錠 0.25mg
処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：リナクロチド
該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本品はアルミ包装で品質保持をはかっているため、服用直前に錠剤を取り出すこととし、無包装状態、あるいは別容器に移しての保存はしないこと。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：セレキノン錠 100mg、コロネル錠 500mg／コロネル細粒 83.3%、トランコロン P 配合錠、トランコロン錠 7.5mg、プルゼニド錠 12mg、ラキソベロン内用液 0.75%、ラキソベロン錠 2.5mg、酸化マグネシウム、アミティーザカプセル 12 μ g／アミティーザカプセル 24 μ g、グーフイス錠 5mg、モビコール配合内用剤 LD／モビコール配合内用剤 HD、ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g

7. 国際誕生年月日

2012年8月30日(米国)

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

履歴	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
製造販売一部変更 錠剤の小型化	2020年3月4日	22800AMX00726	2017年2月15日	2017年3月22日
製造販売一部変更 効能又は効果 慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)の追加	2018年8月21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

2018年8月21日
効能又は効果追加
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

X. 管理的事項に関する項目

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

便秘型過敏性腸症候群：2016年12月19日～2024年12月18日(8年)

慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)：2018年8月21日～2024年12月18日(残余期間)

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揭示事項等(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	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
リンゼス錠 0.25mg	2399017F1020	2399017F1020	125328301	622532801

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(平成30年11月27日付け保医発1127第2号)抜粋

4 関係通知の一部改正について

(1)「医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について」(平成30年8月21日付け保医発0821第1号)の記の1を次のように改める。

1 効能・効果等の一部変更承認に伴う留意事項について

リンゼス錠 0.25mg

本剤の器質的疾患による便秘を除く慢性便秘症への使用に当たっては、他の便秘症治療薬(ルビプロストン製剤、エロビキシバット水和物製剤、マクロゴール4000配合製剤及びラクツロース製剤を除く。)で効果不十分な場合に使用すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Longstreth, G.F. et al. : Gastroenterology 2006 ; 130(5) : 1480-1491 (PMID : 16678561)[R-04561]
- 2) Gralnek, I.M. et al. : Gastroenterology 2000 ; 119(3) : 654-660 (PMID : 10982758)[R-04570]
- 3) Kaji, M. et al. : J. Gastroenterol. Hepatol. 2010 ; 25(6) : 1151-1156 (PMID : 20594232)[R-06222]
- 4) Lovell, R.M. et al. : Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012 ; 10(7) : 712-721 (PMID : 22426087)[R-07341]
- 5) Kanazawa, M. et al. : Dig. Dis. Sci. 2004 ; 49(6) : 1046-1053 (PMID : 15309899)[R-07342]
- 6) Kubo, M. et al. : Neurogastroenterol. Motil. 2011 ; 23(3) : 249-254 (PMID : 21122032)[R-07343]
- 7) Miwa, H. : Patient Prefer Adherence 2008 ; 2 : 143-147 (PMID : 19920955)
- 8) 大久保秀他 : II. 代表的疾患の診療と現況と将来展望 6. 難治性便秘 日本内科学会雑誌 2013 ; 102 : 83-89
- 9) 厚生労働省 : 平成25年国民生活基礎調査の概況 2014
- 10) 木下芳一他 : 治療の総論. 臨床医のための慢性便秘マネジメントの必須知識 医薬ジャーナル 2015 ; 108-120
- 11) 中島淳 : 内科的薬物療法の基本戦略 患者満足度の高い治療戦略とは? 臨床医のための慢性便秘マネジメントの必須知識 医薬ジャーナル 2015 : 130-140
- 12) 富田寿彦他 : Medicina 2016 ; 53 : 1374-1377
- 13) 日本消化器病学会 : 機能的消化管疾患診療ガイドライン2014 -過敏性腸症候群(IBS) 南江堂 2014
- 14) 社内報告書 : 健康成人・第 I 相単回投与試験(2016年12月19日承認 CTD2.7.6.2)(DIR160072)
- 15) 社内報告書 : 健康成人・第 I 相反復投与試験(2016年12月19日承認 CTD2.7.6.3)(DIR160073)
- 16) 社内報告書 : 健康成人・海外第 I 相単回投与試験(2016年12月19日承認 CTD2.7.6.4)(DIR160074)
- 17) 社内報告書 : 健康成人・海外第 I 相反復投与試験(2016年12月19日承認 CTD2.7.6.5)(DIR160075)
- 18) 社内報告書 : 健康成人・海外食事の影響試験(2016年12月19日承認 CTD2.7.6.1)(DIR160076)
- 19) 社内報告書 : 便秘型過敏性腸症候群患者・海外第 II 相試験(2016年12月19日承認 CTD2.7.6.8)(DIR160077)
- 20) Andreson, V. et al. : Gastroenterology 2007 ; 133(3) : 761-768 (PMID : 17854590)(LNZ-00022)
- 21) 社内報告書 : 便秘型過敏性腸症候群患者・第 II 相試験(2016年12月19日承認 CTD2.7.6.6)(DIR160078)
- 22) 社内報告書 : 便秘型過敏性腸症候群患者・海外第 III 相試験(2016年12月19日承認 CTD2.7.6.10)(DIR160079)
- 23) 社内報告書 : 便秘型過敏性腸症候群患者・海外第 III 相試験(2016年12月19日承認 CTD2.7.6.11)(DIR160080)
- 24) 社内報告書 : 慢性便秘症患者・第 II 相試験(2018年8月21日承認)(DIR170079)
- 25) 社内報告書 : 慢性便秘症患者・副次評価項目(2018年8月21日承認)(DIR180007)
- 26) 社内報告書 : 便秘型過敏性腸症候群患者・第 III 相試験(2016年12月19日承認 CTD2.7.6.7)(DIR160071)
- 27) 社内報告書 : 便秘型過敏性腸症候群患者・副次評価項目(2016年12月19日承認 CTD2.7.3.3.2.2)(DIR160132)
- 28) 社内報告書 : 慢性便秘症患者・第 III 相試験(2018年8月21日承認 CTD2.7.6.2)(DIR170080)
- 29) Layer, P. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 2014 ; 39(4) : 371-384 (PMID : 24433216)(LNZ-00006)
- 30) 社内報告書 : ヒト GC-C 受容体親和性・薬理作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.2.1.1~CTD2.6.2.2.1.2)(DIR160081)
- 31) 社内報告書 : ラット・マウス GC-C 受容体親和性・薬理作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.2.1.3~CTD2.6.2.2.1.5)(DIR160082)
- 32) 社内報告書 : ヒト GC-C 受容体刺激・薬理作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.2.3.1)(DIR160083)
- 33) 社内報告書 : cGMP 濃度増加作用(in vitro)(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.1)(DIR200072)
- 34) 社内報告書 : マウス腸管分泌・薬理作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.2.4.1)(DIR160084)
- 35) 社内報告書 : ラット腸管分泌・薬理作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.2.4.2)(DIR160085)
- 36) 社内報告書 : マウス腸管輸送能・薬理作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.2.5.1)(DIR160086)
- 37) 社内報告書 : ラット腸管輸送能・薬理作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.2.5.2)(DIR160087)
- 38) 社内報告書 : ラット大腸痛覚反応・薬理作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.2.6.1)(DIR160088)
- 39) 社内報告書 : ラットストレス誘発大腸痛覚過敏・薬理作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.2.6.2)(DIR160089)
- 40) 社内報告書 : ストレス誘発大腸痛覚過敏に対する改善作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.1)(DIR200072)
- 41) 社内報告書 : ラット大腸炎誘発大腸痛覚過敏・薬理作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.2.6.4)(DIR160090)
- 42) 社内報告書 : ラット部分拘束ストレス負荷モデル及び TNBS 誘発大腸炎モデルにおける大腸痛覚過敏改善作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.2.6.3)(DIR200073)
- 43) 社内報告書 : マウス大腸炎誘発大腸痛覚過敏・薬理作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.2.6.5)(DIR160091)
- 44) 社内報告書 : 健康成人における薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.7.2.2.1)(DIR200074)

X I. 文献

- 45) 社内報告書：患者における薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.7.2.2.2.2)(DIR200076)
- 46) 社内報告書：慢性便秘症患者・海外第Ⅲ相試験(2018年8月21日承認)(DIR180038)
- 47) 社内報告書：慢性便秘症患者・海外第Ⅲ相試験(2018年8月21日承認)(DIR180039)
- 48) 社内報告書：海外第Ⅲ相試験 [MCP-103-303, LIN-MD-01] における血漿中濃度(2018年8月21日承認)(DIR200077)
- 49) 社内報告書：ヒト小腸マイクロソーム中安定性・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.7.2.2.1.3)(DIR160092)
- 50) 社内報告書：ヒト肝臓CYP阻害・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.6.4.5.2.3)(DIR160093)
- 51) 社内報告書：ヒト小腸CYP阻害・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.6.4.5.2.2)(DIR160094)
- 52) 社内報告書：ヒト肝臓CYP誘導・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.6.4.5.2.1)(DIR160095)
- 53) 社内報告書：ヒトP-gp基質・阻害・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.7.2.2.1.4)(DIR160096)
- 54) 社内報告書：ヒトトランスポーター阻害・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.7.2.2.1.5)(DIR160097)
- 55) 社内報告書：マウス単回静脈内及び経口投与血中濃度・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.6.4.3.1.1)(DIR160098)
- 56) 社内報告書：ラット単回静脈内及び経口投与血中濃度・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.6.4.3.1.2.1)(DIR160099)
- 57) 社内報告書：サル単回静脈内及び経口投与血漿中濃度・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.6.4.3.1.3)(DIR160100)
- 58) 社内報告書：便秘型過敏性腸症候群患者・海外第Ⅲ相試験(2016年12月19日承認 CTD2.7.6.12)(DIR160124)
- 59) 社内報告書：マウス反復経口投与脳、肝臓及び脂肪組織中濃度・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.6.4.4.1)(DIR160101)
- 60) 社内報告書：CLINICAL STUDY REPORT : An Open-Label, Multiple-Dose, Milk-Only Lactation Study in Lactating Women: Receiving Linaclotide Therapeutically (LIN-PK-01)(DIR210141)
- 61) 社内報告書：蛋白分解酵素安定性・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.6.4.5.1.1)(DIR160105)
- 62) 社内報告書：マウス腸液安定性・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.6.4.5.1.4)(DIR160102)
- 63) 社内報告書：ラット腸液安定性・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.6.4.5.1.5)(DIR160103)
- 64) 社内報告書：ヒト腸液中安定性・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.7.2.2.1.2)(DIR160104)
- 65) 社内報告書：ラット腸液チオール安定性・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.6.4.5.1.3)(DIR160106)
- 66) 社内報告書：ラット腸液代謝物同定・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.6.4.5.1.7)(DIR160107)
- 67) 社内報告書：消化管内代謝経路・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.7.2.3.1.2)(DIR160108)
- 68) 社内報告書：代謝物薬理作用・薬理作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.3.1)(DIR160109)
- 69) 社内報告書：ラット単回経口投与糞中排泄・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.6.4.6.1.1)(DIR160110)
- 70) 社内報告書：腎結紮ラット単回静脈内投与薬物動態及び排泄・薬物動態(2016年12月19日承認 CTD2.6.4.6.1.2)(DIR160111)
- 71) 社内報告書：マウス・生殖発生毒性試験(2016年12月19日承認 CTD2.6.6.6、CTD2.6.7.12～CTD2.6.7.14)(DIR160112)
- 72) Cohen, M.B. et al. : Gastroenterology 1988 ; 94(2) : 367-373 (PMID : 2891585)[R-07344]
- 73) 社内報告書：マウス・幼若毒性試験(2016年12月19日承認 CTD2.6.6.6.6、CTD2.6.7.15)(DIR160113)
- 74) 社内報告書：中枢神経系に及ぼす影響(2016年12月19日承認 CTD 2.6.2.4.1.1)(DIR200075)
- 75) 社内報告書：hERGチャネル・安全性薬理(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.4.1.2.1)(DIR160117)
- 76) 社内報告書：麻酔イヌ心血管系及び呼吸系・安全性薬理(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.4.1.2.2)(DIR160118)
- 77) 社内報告書：ラット術後腸閉塞・薬理作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.3.3)(DIR160114)
- 78) 社内報告書：ラットオピオイド誘発小腸輸送能低下・薬理作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.3.4)(DIR160115)
- 79) 社内報告書：ラット結腸粘膜透過性・薬理作用(2016年12月19日承認 CTD2.6.2.3.5)(DIR160116)
- 80) 社内報告書：単回投与毒性試験・毒性(2016年12月19日承認 CTD2.6.6.2)(DIR160119)
- 81) 社内報告書：反復投与毒性試験・毒性(2016年12月19日承認 CTD2.6.6.3)(DIR160120)
- 82) 社内報告書：in vitro遺伝毒性試験・毒性(2016年12月19日承認 CTD2.6.6.4)(DIR160121)
- 83) 社内報告書：がん原性試験・毒性(2016年12月19日承認 CTD2.6.6.5)(DIR160122)

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

リナクロチドは、米国、EU、スイス、カナダ、メキシコ、香港、マカオの7つの国と地域で既に承認を受けている(2018年3月現在)。主要国における承認状況を以下の表に示す。

ヨーロッパでは、スイスのほか、英国、オーストリア、スウェーデン、フィンランド、デンマーク、イタリア、アイスランド、スペイン、ポルトガル、ノルウェー、オランダ及びベルギーにて販売されている。

本邦における効能又は効果並びに用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

- 便秘型過敏性腸症候群
- 慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

6. 用法及び用量

通常、成人にはリナクロチドとして0.5mgを1日1回、食前に経口投与する。

なお、症状により0.25mgに減量する。

外国における主な承認状況(2018年3月現在)

国名	販売名	承認年月	剤形・含量	効能又は効果、用法及び用量
米国	LINZESS	2012年8月	145 μ g、290 μ g カプセル	IBS-C：290 μ g(1日1回・経口) CIC：145 μ g(1日1回・経口)
		2017年1月	72 μ g カプセル	CIC：72 μ g(1日1回・経口)
EU	Constella	2012年11月	290 μ g カプセル	IBS-C：290 μ g(1日1回・経口)
スイス	Constella	2013年6月	145 μ g カプセル	IBS-C：290 μ g(1日1回・経口)
スイス	Axulta	2015年10月	145 μ g カプセル	IBS-C：290 μ g(1日1回・経口)
カナダ	Constella	2013年12月	145 μ g、290 μ g カプセル	IBS-C：290 μ g(1日1回・経口) CIC：145 μ g(1日1回・経口)
		2017年11月	72 μ g カプセル	CIC：72 μ g(1日1回・経口)
メキシコ	Constella	2014年2月	145 μ g、290 μ g カプセル	IBS-C：290 μ g(1日1回・経口) CIC：145 μ g(1日1回・経口)
香港	LINZESS	2015年11月	145 μ g カプセル	IBS-C：290 μ g(1日1回・経口)
マカオ	LINZESS	2017年12月	290 μ g カプセル	IBS-C：290 μ g(1日1回・経口)

IBS-C=便秘型過敏性腸症候群、CIC=慢性特発性便秘

米国における承認状況

国名	米国
会社名	Allergan Sales LLC Ironwood Pharmaceuticals, Inc.
販売名	LINZESS
剤形・規格	Capsules：72mcg、145mcg、290mcg
承認年月	2012年8月
効能又は効果	LINZESSとは、以下の疾患を治療する目的で成人に処方されるグアニル酸シクラーゼC作動薬である。 ・便秘型過敏性腸症候群(IBS-C) ・慢性特発性便秘(CIC)
用法及び用量	・IBS-C：290mcgを1日1回経口投与する。 ・CIC：145mcgを1日1回経口投与する、若しくは、個々の症状及び忍容性に基づき、72mcgを1日1回経口投与する。 ・1日の最初の食事の少なくとも30分前の空腹時に投与する。 ・カプセル又は内容物を砕いたり嚙んだりしてはいけない。 ・カプセルを飲みこむのが困難、又は鼻腔栄養チューブあるいは食道チューブを装着している患者については、カプセルを開封して、アップルソース又は水と共に経口投与するという説明書の処方情報を十分参照すること。

LINZESS capsules

https://media.allergan.com/actavis/actavis/media/allergan-pdf-documents/product-prescribing/Final_labeling_text_10-2018-AR-updates-LINZESS-clean.pdf (2021年9月16日アクセス)

X II. 参考資料

EUにおける承認状況

国名	EU
会社名	Allergan Pharmaceuticals International Limited
販売名	Constella 290 micrograms hard capsules
剤形・規格	Hard capsule : 290 micrograms
承認年月	2012年11月
効能又は効果	リナクロチドは中等度～重度の便秘型過敏性腸症候群(IBS-C)の症状を治療する目的で成人に適応される。
用法及び用量	推奨される投与量は、1カプセル(290mcg)1日1回である。医師は定期的に投与継続の必要性を検討すること。リナクロチドの有効性は、6カ月間にわたる二重盲検プラセボ対照試験で確立されている。投与4週以降に症状の改善が認められない患者に対しては再度診察し、投与継続のベネフィットとリスクを再検討すること。食事の少なくとも30分前にカプセルを経口投与する。

Constella 290 micrograms hard capsules

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/constella-epar-product-information_en.pdf

(2021年9月16日アクセス)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国・EUとは異なる。

本邦における使用上の注意

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(マウス⁷¹)で胎児毒性(胎児体重の低値及び胎児の形態異常)が報告されている。

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。

米国・EUにおける添付文書の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年8月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>Linaclotide and its active metabolite are negligibly absorbed systemically following oral administration, and maternal use is not expected to result in fetal exposure to the drug. The available data on LINZESS use in pregnant women are not sufficient to inform any drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. In animal developmental studies, no effects on embryo-fetal development were observed with oral administration of linaclotide in rats and rabbits during organogenesis at doses much higher than the maximum recommended human dosage. Severe maternal toxicity associated with effects on fetal morphology were observed in mice (<i>see Data</i>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the United States general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p>

X II. 参考資料

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2021年8月) (続き)</p>	<p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> The potential for linaclotide to cause harm to embryo-fetal development was studied in rats, rabbits and mice. In pregnant mice, oral dose levels of at least 40,000 mcg/kg/day given during organogenesis produced severe maternal toxicity including death, reduction of gravid uterine and fetal weights, and effects on fetal morphology. Oral doses of 5,000 mcg/kg/day did not produce maternal toxicity or any adverse effects on embryo-fetal development in mice. Oral administration of up to 100,000 mcg/kg/day in rats and 40,000 mcg/kg/day in rabbits during organogenesis produced no maternal toxicity and no effects on embryo-fetal development. Additionally, oral administration of up to 100,000 mcg/kg/day in rats during organogenesis through lactation produced no developmental abnormalities or effects on growth, learning and memory, or fertility in the offspring through maturation.</p> <p>The maximum recommended human dose is approximately 5 mcg/kg/day, based on a 60-kg body weight. Limited systemic exposure to linaclotide was achieved in animals during organogenesis (AUC = 40, 640, and 25 ng•hr/mL in rats, rabbits, and mice, respectively, at the highest dose levels). Linaclotide and its active metabolite are not measurable in human plasma following administration of the recommended clinical dosages. Therefore, animal and human doses should not be compared directly for evaluating relative exposure.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Linaclotide and its active metabolite were not detected in the milk of lactating women (<i>see Data</i>). In adults, concentrations of linaclotide and its active metabolite were below the limit of quantitation in plasma following multiple doses of LINZESS. Maternal use of LINZESS is not expected to result in exposure to linaclotide or its active metabolite in breastfed infants. There is no information on the effects of linaclotide or its active metabolite on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for LINZESS and any potential adverse effects on the breastfed infant from LINZESS or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Data</u> Following oral administration of 72 mcg, 145 mcg, or 290 mcg of LINZESS once daily for 3 days to breastfeeding mothers taking linaclotide therapeutically, the concentrations of linaclotide and its metabolite were below the limits of quantitation (<0.25 ng/mL and <1 ng/mL, respectively) in all breast milk samples collected over 24 hours.</p>
<p>EUの添付文書 (2021年5月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> There is limited amount of data from the use of linaclotide in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Constella during pregnancy.</p> <p><u>Lactation</u> Constella is minimally absorbed following oral administration. In a milk-only lactation study in seven lactating women, who were already taking linaclotide therapeutically, neither linaclotide nor its active metabolite were detected in the milk. Therefore, breastfeeding is not expected to result in exposure of the infant to linaclotide and Constella can be used during breast-feeding.</p> <p>The effect of linaclotide or its metabolite on milk production in lactating women have not been studied.</p> <p><u>Fertility</u> Animal studies indicate that there is no effect on male or female fertility.</p>

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国・EU とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。2歳以下の乳幼児では成人に比べグアニル酸シクラーゼ C 受容体発現量が多いという報告⁷²⁾があり、本剤の薬理作用の過剰発現によって重度な下痢のリスクが高まるおそれがある。動物実験(幼若マウス⁷³⁾)で、重度の脱水による死亡例が報告されている。

米国・EU における添付文書の記載について、表にまとめた。各国・地域において記載すべき要件、内容、文書の仕様が異なることに鑑みながら、本邦の添付文書では、年齢を問わず重度の下痢が起こる可能性を「8. 重要な基本的注意」の項、「11.1 重大な副作用」の項に記載し、注意喚起を行いながら、小児への使用について、使用経験がなく、安全性は確立していないことを記載することが適切と判断した。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年8月)	<p>WARNING: RISK OF SERIOUS DEHYDRATION IN PEDIATRIC PATIENTS LESS THAN 2 YEARS OF AGE</p> <p>・LINZESS is contraindicated in patients less than 2 years of age; in nonclinical studies in neonatal mice, administration of a single, clinically relevant adult oral dose of linaclotide caused deaths due to dehydration.</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>LINZESS is contraindicated in patients less than 2 years of age. In nonclinical studies, deaths occurred within 24 hours in neonatal mice (human age equivalent of approximately 0 to 28 days) following oral administration of linaclotide which increased fluid secretion as a consequence of age-dependent elevated GC-C agonism resulting in rapid and severe dehydration, as described below in Juvenile Animal Toxicity Data.</p> <p>A GC-C ontogeny study measured GC-C mRNA expression levels in duodenal and colonic mucosal tissue samples from children aged 6 months to less than 18 years (N=99) to evaluate the risk of diarrhea and severe dehydration due to GC-C agonism in children. The results showed no age-dependent trend in GC-C intestinal expression in children 2 to less than 18 years of age. However, there are insufficient data available on GC-C intestinal expression in children less than 2 years of age to assess the risk of developing diarrhea and its potentially serious consequences. The safety and effectiveness of LINZESS in patients less than 18 years of age have not been established.</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u></p> <p>In toxicology studies in neonatal mice, oral administration of linaclotide at 10 mcg/kg/day caused deaths on post-natal day 7 (human age equivalent of approximately 0 to 28 days). These deaths were due to rapid and severe dehydration produced by significant fluid shifts into the intestinal lumen resulting from GC-C agonism in neonatal mice.</p> <p>Tolerability to linaclotide increases with age in juvenile mice. In 2-week-old mice, linaclotide was well tolerated at a dose of 50 mcg/kg/day, but deaths occurred after a single oral dose of 100 mcg/kg. In 3-week-old mice, linaclotide was well tolerated at 100 mcg/kg/day, but deaths occurred after a single oral dose of 600 mcg/kg.</p>
EU の添付文書 (2021年5月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Constella in children aged 0 to 18 years have not yet been established. No data are available.</p> <p>This medicinal product should not be used in children and adolescents.</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>Constella should not be used in children and adolescents as it has not been studied in this population. As GC-C receptor is known to be overexpressed at early ages, children younger than 2 years may be particularly sensitive to linaclotide effects.</p>

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照

<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：粉碎

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照

<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：経管

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

提携
 **Ironwood[®]**