

## 審議結果報告書

平成 28 年 12 月 2 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名]       リンゼス錠0.25mg  
[一般名]       リナクロチド  
[申請者名]     アステラス製薬株式会社  
[申請年月日]   平成 28 年 2 月 24 日

### [審議結果]

平成 28 年 11 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### [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。

## 審査報告書

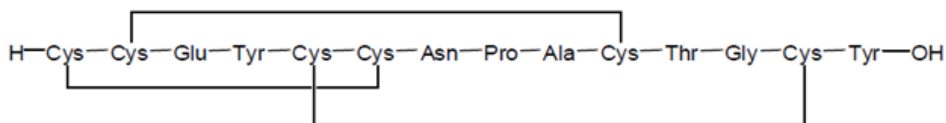
平成 28 年 11 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] リンゼス錠 0.25 mg  
[一 般 名] リナクロチド  
[申 請 者] アステラス製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 28 年 2 月 24 日  
[剤形・含量] 1 錠中にリナクロチド 0.25 mg を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式：  $C_{59}H_{79}N_{15}O_{21}S_6$

分子量： 1,526.74

化学名：

(日 本 名) L-システイニル-L-システイニル-L- $\alpha$ -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) L-Cysteinyl-L-cysteinyl-L- $\alpha$ -glutamyl-L-tyrosyl-L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-asparaginyll-L-prolyl-L-alanyl-L-cysteinyl-L-threonylglycyl-L-cysteinyl-L-tyrosine cyclic(1 → 6),(2 → 10),(5 → 13)-tris(disulfide)

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の便秘型過敏性腸症候群に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

便秘型過敏性腸症候群

[用法及び用量]

通常、成人にはリナクロチドとして 0.5 mg を 1 日 1 回、食前に経口投与する。  
なお、症状により 0.25 mg に減量する。

[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。

## 審査報告(1)

平成28年9月27日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] リンゼス錠 0.25 mg  
 [一般名] リナクロチド  
 [申請者] アステラス製薬株式会社  
 [申請年月日] 平成28年2月24日  
 [剤形・含量] 1錠中にリナクロチド 0.25 mg を含有する錠剤  
 [申請時の効能又は効果] 便秘型過敏性腸症候群  
 [申請時の用法及び用量] 通常、成人にはリナクロチドとして 0.5 mg を 1 日 1 回、食前に経口投与する。  
 なお、症状により 0.25 mg に減量する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 ..... 4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略  
23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 27
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 ..... 45
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 ..... 45

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP to BL	—	頂端膜側から基底膜側
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積

AUC <sub>inf</sub>	Area under the concentration-time curve, extrapolated to infinity	時間を無限大に外挿した濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BSFS	Bristol Stool Form Scale	ブリistol便形状スケール
Caco-2 細胞株	Human colon carcinoma cell line Caco-2	ヒト結腸がん細胞株 Caco-2 (ヒト結腸上皮細胞 Caco-2)
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	嚢胞性線維症膜貫通調節因子
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシンーリン酸
CL-0011 試験	—	国内第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 試験番号 0456-CL-0011)
CL-0012 試験	—	国内第 I 相反復投与試験 (CTD 5.3.3.1-2 : 試験番号 0456-CL-0012)
CL-0021 試験	—	国内第 II 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : 試験番号 0456-CL-0021)
CL-0031 試験	—	国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-2 : 試験番号 0456-CL-0031)
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高濃度
CQA	Critical quality attributes	重要品質特性
CSBM	Complete spontaneous bowel movement	完全自然排便
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DTT	Dithiothreitol	ジチオトレイトール
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
■	■	■
FAS	Full Analysis Set	—
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GC-C	Guanylate cyclase C	グアニル酸シクラーゼ C
GC-C KO	GC-C receptor knockout	GC-C 受容体ノックアウト
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性試験の実施に関する基準
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎細胞由来株化細胞
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid	—
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IBS	Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群
IBS-C	Irritable bowel syndrome with constipation	便秘型過敏性腸症候群
■	■	■
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration	50 % 阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」 (平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号)
Ki	Inhibition constant	阻害定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析

LC-TOF/MS	Liquid chromatography - Time-of-flight mass spectrometry	液体クロマトグラフィーー飛行時間型質量分析
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MM-419447	—	リナクロチドの活性一次代謝物 Des-Tyr <sup>14</sup>
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性タンパク質
MS/MS	Tandem mass spectrometry	タンデム質量分析
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCTN	Organic cation/carnitine transporter	有機カチオン/カルニチントランスポーター
P <sub>app</sub>	—	膜透過係数
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PEPT	Peptide transporter	ペプチドトランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク質
PKA	Protein kinase A	プロテインキナーゼ A
PKG	Protein kinase G	プロテインキナーゼ G
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RH	Relative humidity	相対湿度
SBM	Spontaneous bowel movement	自然排便
SP 包装	Strip package	ストリップ包装
t <sub>1/2</sub>	Half-life	半減期
T84 細胞株	Human colon carcinoma cell line T84	ヒト結腸がん細胞株 T84 (ヒト結腸上皮細胞 T84)
T-Bil	Total bilirubin	総ビリルビン
t <sub>max</sub>	Time of first maximum concentration	最高濃度到達時間
TNBS	Trinitrobenzenesulfonic acid	トリニトロベンゼンスルホン酸
Tris-HCl	Tris (hydroxymethyl) aminomethane hydrochloride	トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン塩酸塩
γ-GTP	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
診療ガイドライン	—	「機能的消化管疾患診療ガイドライン 2014ー過敏性腸症候群 (IBS)」 (日本消化器病学会編、南江堂、2014 年)
副作用	—	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	—	リンゼス錠 0.25 mg
本薬	—	リナクロチド

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

過敏性腸症候群（以下、「IBS」：Irritable bowel syndrome）は、症状の原因となる器質的疾患を伴わず、腹痛あるいは腹部不快感とそれに関連する便通異常が慢性若しくは再発性に持続する機能的疾患であり、その症状により行動が制限され、社会的活動に支障をきたすことが問題となっている。機能的消化管障害に関する国際的なワーキンググループである Rome 委員会が提唱する Rome IV 基準において、IBS は便形状に基づき、便秘型、下痢型、混合型及び分類不能型に分類されている（Gastroenterology 150: 1393-1407, 2016）。

IBS の治療について、本邦では「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）」（日本消化器病学会編、南江堂、2014 年）（以下、「診療ガイドライン」）において、段階的に行うことが推奨されている。便秘型 IBS（以下、「IBS-C」：IBS with constipation）に対しては、まずは食事と生活習慣改善の指導を行い、必要に応じてトリメブチンマレイン酸塩等の消化管機能調節薬、乳酸菌製剤等のプロバイオティクス、ポリカルボフィルカルシウム等の高分子重合体や粘膜上皮機能変容薬のルビプロストンを単剤あるいは併用で投与し、改善がなければ下剤を併用するとされている。無効な場合には、ストレスや心理的異常の関与を判断し、抗うつ薬や抗不安薬による中枢機能の調整を含む治療や漢方薬等の投与を、さらに改善を認めない場合には心理療法を行うとされている。

リンセス錠 0.25 mg（以下、「本剤」）は、米国 Ironwood 社が見出したリナクロチド（以下、「本薬」）を有効成分とする錠剤である。本薬はグアニル酸シクラーゼ C（以下、「GC-C」）受容体作動薬であり、非臨床試験において、腸管管腔表面の GC-C 受容体を活性化して細胞内の cGMP 濃度を増加させ、腸管分泌及び腸管輸送能の促進並びに大腸痛覚過敏の抑制作用が認められたことから、IBS-C に対する新たな治療選択肢として本薬の開発が行われた。

今般、申請者は国内臨床試験を実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

本薬は 2012 年 8 月に米国で承認され、2016 年 8 月現在、米国及び欧州を含む 17 カ国において、IBS-C を適応として承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、pH、酸乖離定数、旋光度、溶解性、吸湿性、結晶性、熱挙動（示差走査熱量測定）について検討されている。

原薬は、14 個のアミノ酸残基からなる分子内にジスルフィド結合を有する合成ペプチドであり、その構造は ESI-MS、MS/MS、アミノ酸配列解析（エドマン分解）、NMR スペクトル、赤外吸収スペクトル、紫外吸収スペクトル及びアミノ酸組成分析により確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は、以下の [REDACTED] アミノ酸を出発物質として合成される。

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- CQA として純度 ( [REDACTED] ( [REDACTED] )、その他個々の類縁物質、類縁物質総量、 [REDACTED]、 [REDACTED] ) 及び [REDACTED] の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定  
重要工程として、 [REDACTED] からの [REDACTED]、 [REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED] の [REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED] [REDACTED] による [REDACTED] 並びに [REDACTED] 及び [REDACTED] を行う工程が設定されている。

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 ( 質量分析法\*、HPLC [REDACTED] 法 )、構成アミノ酸 (たん白質のアミノ酸分析法)、旋光度、純度試験 (類縁物質 (HPLC [REDACTED] 法] 及び HPLC [REDACTED] 法] )、類縁物質1\*(HPLC [REDACTED] 法] )、溶媒1\*及び 溶媒2\* (HPLC [REDACTED] 法] )、溶媒3\* 及び 溶媒4\* (GC) )、水分並びに定量法 (HPLC [REDACTED] 法] ) が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	-20℃	褐色ガラス瓶・	48 カ月
加速試験	3 ロット	[REDACTED]℃	ポリプロピレン製キャップ	[REDACTED] カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリプロピレン製キャップ付き褐色ガラス瓶に入れ、-20℃±5℃で保存するとき、4年と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 0.25 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、 [REDACTED] セルロース [REDACTED]、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、塩化カルシウム [REDACTED]、L-ロイシン、D-マンニトール、イソマル [REDACTED]、 [REDACTED] セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール [REDACTED]、タルク、黄色三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は [REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED]、充てん、包装・表示・保管、試験からなる工程により製造される。なお、 [REDACTED] 工程及び [REDACTED] [REDACTED] 工程が重要工程とされ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- CQA として、 [REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED] 及び [REDACTED] を特定



- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく製造パラメータの重大性評価
- デザインスペースの検討

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、HPLC [ ]）、純度試験（類縁物質（HPLC [ ]））、製剤均一性、溶出性、微生物限度、水分及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット	25℃	60 %RH	SP 包装	18 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75 %RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、SP 包装（ ）（ ）多層フィルム）し室温保存するとき 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 〇 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、安定性試験用製剤に認められた SP 包装の破断の改善策及び品質に及ぼす影響について申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

〇 多層フィルムからなる SP 包装について、表 2 の安定性試験用製剤と同条件で製造した SP 包装開封後に目視検査（ ）を行った。その結果、検査した全ての SP 包装の〇において、600 μm 未満の破断が認められた（〇 個、〇 ）。

SP 包装の破断を減少するための改善策として、〇を〇した多層フィルムを用い、〇条件設定を検討した結果、破断は 0.29 %（〇 個/〇 ）以下まで減少したことから、〇の〇及び〇条件設定により包装工程における SP 包装の破断は管理可能と考えた。

安定性試験成績においては、SP 包装の破断が認められた製剤を用いた加速試験でわずかに水分が上昇傾向（〇%から〇%へ上昇）を示したが、規格値（〇%）の範囲内であった。また、類縁物質を含む他の試験項目に品質の変化は認められなかった。

以上より、安定性試験用製剤では SP 包装の破断が認められたものの、本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響はないと考える。

機構は、以上について了承し、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、GC-C 受容体に対する結合親和性及び選択性、cGMP 濃度増加作用、腸液分泌促進作用、小腸輸送能促進作用並びに大腸痛覚過敏改善作用が主に検討された。副次的薬理試験と

して、代謝物及び不純物の薬理作用が検討された。安全性薬理試験として、心血管系及び呼吸系が検討された。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 GC-C 受容体に対する結合親和性及び選択性

##### 3.1.1.1 ヒト GC-C 受容体に対する結合親和性及び pH の影響 (CTD 4.2.1.1-1 及び 4.2.1.1-2 : 試験番号 MDP-103-060-PHR-01 及び MDP-103-067-PHR-01)

GC-C 受容体を恒常発現しているヒト結腸上皮由来 T84 細胞株に本薬及び活性代謝物 MM-419447 を 0.01~1,000 nmol/L 添加した際の、GC-C 受容体の標識リガンド結合に対する阻害活性が検討された。本薬及び MM-419447 の阻害定数 (Ki 値) は 1.69 及び 2.82 nmol/L であった。

また、T84 細胞株に、酸性 (pH 5)、中性 (pH 7) 及びアルカリ性 (pH 8) 条件下で本薬を 0.003~3,000 nmol/L 添加した際の Ki 値は 1.7、3.1 及び 1.5 nmol/L であった。同様に MM-419447 を添加した際の Ki 値は 0.95、1.8 及び 1.6 nmol/L であり、本薬及び MM-419447 いずれも pH の影響は認められなかった。

##### 3.1.1.2 GC-C 受容体選択性 (CTD 4.2.1.1-6 : 試験番号 MDP-103-019-PHR-01)

GC-C 受容体を除く 50 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターの標識リガンド結合に対する本薬 10 µmol/L による阻害作用が検討された。本薬が 50 % 以上の阻害作用を示す標的はなかった。

#### 3.1.2 cGMP 濃度増加作用 (CTD 4.2.1.1-7、8 及び 9 : 試験番号 MDP-103-001-PHR-01、0456-PH-0002 及び MDP-103-053-PHR-01)

T84 細胞に本薬及び MM-419447 を 0.03~1,000 nmol/L 添加した際の細胞内 cGMP 濃度を測定した結果、本薬及び MM-419447 は濃度依存的に cGMP 濃度を増加させ、本薬 100 nmol/L 以上の群及び MM-419447 10 nmol/L 以上の群では無処置群と比較し cGMP 濃度の有意な増加が認められた。

また、GC-C 受容体を恒常発現しているヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞単層培養系に、本薬を 0.01~1 µmol/L 添加した際の細胞内並びに細胞外の頂端膜側及び側底膜側の cGMP 濃度を測定した結果、いずれにおいても本薬は濃度依存的に cGMP 濃度を増加させた。

#### 3.1.3 腸液分泌促進作用 (CTD 4.2.1.1-12 : 試験番号 MDP-103-024-PHR-01)

雌性ラットの小腸 (近位、中位、遠位) 及び大腸に作製したループ内に本薬 5 µg 又は溶媒 (10 mmol/L グルコース、10 mmol/L HEPES 含有クレブス・リンゲル液 (pH 7.0)) を直接投与したときの、投与 90 分後のループ内に貯留した腸液重量及び腸液中の cGMP 濃度は表 3 のとおりであった。

腸液重量について、本薬群では溶媒対照群と比較して小腸近位及び中位並びに大腸において有意な増加、小腸遠位において増加傾向が認められた。また、cGMP 濃度について、本薬群では溶媒対照群と比較していずれの部位においても有意な増加が認められた。

表 3 ラットにおける投与 90 分後の小腸及び大腸ループ内に貯留した腸液重量及び cGMP 濃度

		小腸近位	小腸中位	小腸遠位	大腸
単位長あたりの腸液重量 (g/cm)	溶媒対照群	0.011±0.002	0.030±0.011	0.082±0.016	0.099±0.016
	本薬群	0.103±0.011***	0.138±0.014***	0.143±0.024	0.169±0.028*
cGMP 濃度 (pmol/mL)	溶媒対照群	1.37±0.45	8.65±3.27	4.25±1.01	1.86±0.38
	本薬群	317.79±53.19***	139.64±19.89***	82.10±21.98**	7.66±1.80**

平均値±標準誤差、n=10~11\* : p<0.05、\*\* : p<0.01、\*\*\* : p<0.001 (vs.溶媒対照群、Student t 検定)

### 3.1.4 小腸輸送能促進作用

#### 3.1.4.1 マウスにおける小腸輸送能促進作用 (CTD 4.2.1.1-14 及び 15 : 試験番号 MDP-103-016-PHR-01 及び 0456-PH-0006)

絶食下の雌雄マウスに、本薬 6、12.5、25、50 及び 100 µg/kg 又は溶媒 (20 mmol/L Tris-HCl 溶液 (pH 7.5)) を経口投与した 7 分後に活性炭末を経口投与し、その 15 分後の活性炭末の小腸内移動距離を算出した結果、表 4 のとおりであった。雌性マウスの本薬 25 µg/kg 以上の群及び雄性マウスの本薬 100 µg/kg 群において、溶媒対照群と比較して移動距離の有意な増加が認められた。なお、本薬 25 µg/kg 群の活性炭末の移動距離の溶媒対照群との差は、雌性マウスで 11.3%、雄性マウスで 13.9%と同程度であり、雌雄間で有意差が認められる用量に違いが出た理由としては、ばらつき及び例数の違いが一因と考えられると申請者は説明している。

表 4 マウスにおける小腸全長に対する活性炭末の移動距離の割合

投与群	小腸全長に対する活性炭末の移動距離の割合 (%)	
	雌性マウス	雄性マウス
溶媒対照群	49.9±3.6	51.2±4.1
本薬群 (µg/kg)	6	49.9±3.1
	12.5	57.6±3.0
	25	61.3±2.9*
	50	70.9±2.2***
	100	72.1±1.7***
		56.3±4.9
		62.0±4.3
		65.1±5.1
		64.9±3.0
		70.8±3.4**

平均値±標準誤差

雌 n=19~21、雄 n=10~11 (溶媒対照群は雌雄ともに n=20)

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01、\*\*\* : p<0.001 (vs.溶媒対照群、Dunnett 検定)

#### 3.1.4.2 ラットにおける小腸輸送能促進作用 (CTD 4.2.1.1-18 及び 19 : 試験番号 MDP-103-013-PHR-01 及び 0456-PH-0003)

絶食下の雌雄ラットに、本薬 1.25、2.5、5、10 及び 20 µg/kg 又は溶媒 (20 mmol/L Tris-HCl 溶液 (pH 7.5)) を経口投与した直後に活性炭末を経口投与し、その 10 分後の活性炭末の小腸内移動距離を算出した結果、表 5 のとおりであった。雌雄ラットにおいて本薬 10 µg/kg 以上の用量群で溶媒対照群と比較して、移動距離の有意な増加が認められた。

表 5 ラットにおける小腸全長に対する活性炭末の移動距離の割合

投与群	小腸全長に対する活性炭末の移動距離の割合 (%)	
	雌性マウス	雄性マウス
溶媒対照群	54.3±3.7	53.2±2.9
本薬群 (µg/kg)	1.25	55.2±2.5
	2.5	60.4±3.3
	5	67.2±3.7
	10	70.8±4.3*
	20	71.0±4.8*
		56.0±2.6
		60.0±3.5
		63.9±1.1
		72.3±2.0***
		76.2±4.7***

平均値±標準誤差、n=5~6

\* : p<0.05、\*\*\* : p<0.001 (vs.溶媒対照群、Dunnett 検定)

### 3.1.5 大腸痛覚過敏改善作用

#### 3.1.5.1 水回避ストレス負荷ラットにおける大腸痛覚過敏改善作用 (CTD 4.2.1.1-22 : 試験番号 MDP-103-022-PHR-02)

水回避ストレス負荷ラットに、本薬 0.3、3 及び 10 µg/kg を経口投与し、投与 1 時間前後に大腸内に挿入したバルーンにより 40 又は 60 mmHg の伸展圧を 20 秒間負荷し、腹痛反応の指標として腹筋筋電図における最大スパイク強度を測定した結果、表 6 のとおりであった。なお、水回避ストレス負荷ラット

は室温の水を満たしたタンクの中央に水面から 1 cm 以内の足場を設け、その上に雄性ラットを 1 時間置くことで作製した。

伸展圧 40 mmHg 負荷時には本薬 0.3 µg/kg 投与群、60 mmHg 負荷時には本薬 0.3 及び 3 µg/kg 投与群で本薬投与前と比較してストレス負荷により増強した最大スパイク強度の有意な抑制が認められた。

表 6 水回避ストレス負荷ラットにおける各伸展圧の最大スパイク強度

投与群		各伸展圧での最大スパイク強度 (%) <sup>a)</sup>	
		40 mmHg	60 mmHg
本薬 0.3 µg/kg 群	投与前	86.57±14.59	136.87±22.70
	投与後	72.98±12.15	118.75±16.02*
本薬 3 µg/kg 群	投与前	100.35±13.60	139.40±14.10
	投与後	59.79±9.71*	111.94±16.33*
本薬 10 µg/kg 群	投与前	83.82±18.06	133.53±19.05
	投与後	110.95±25.78	173.90±34.17

a) 水回避ストレス非負荷時の 60 mmHg 伸展圧の最大スパイク強度を 100 % としたときの値  
 平均値±標準誤差、n=7~8

\* : p<0.05 (vs. 溶媒対照群、二元配置分散分析後の Bonferroni 検定)

### 3.1.5.2 部分拘束ストレス負荷ラット及び TNBS 誘発大腸炎ラットにおける大腸痛覚過敏改善作用 (CTD 4.2.1.1-23、24 及び 25 : 試験番号 MDP-103-014-PHR-01、0456-PH-0004 及び MDP-103-030-PHR-01)

部分拘束ストレス負荷ラット及び TNBS 誘発大腸炎ラットに、本薬 0.3、3 及び 30 µg/kg 又は溶媒 (蒸留水) を経口投与し、投与 1 時間後に大腸内に挿入したバルーンにより 15 mmHg の伸展圧を 5 分間負荷し、腹筋筋電図のバースト回数を腹筋収縮回数として測定し腹痛反応について検討した結果、表 7 のとおりであった。なお、部分拘束ストレス負荷ラットは雌性ラットを伸展圧負荷 15 分前までの 2 時間、運動を妨げない程度に前肢上部及び胸部を紙テープで拘束することで作製した。TNBS 誘発大腸炎ラットは雄性ラットに本薬投与 3 日前に麻酔下で TNBS 80 mg/kg を直腸内に投与することで作製した。

部分拘束ストレス負荷ラットにおいては本薬 3 µg/kg 群、TNBS 誘発大腸炎ラットにおいては 0.3 µg/kg 群で溶媒対照群と比較してストレス負荷又は大腸炎により増強した腹筋収縮回数の有意な抑制が認められた。

表 7 部分拘束ストレス負荷ラット及び TNBS 誘発大腸炎ラットにおける腹筋収縮回数

投与群		腹筋収縮回数	
		部分拘束ストレス負荷ラット	TNBS 誘発大腸炎ラット
溶媒対照群		16.6±1.5	18.3±2.5
本薬群 (µg/kg)	0.3	13.4±3.3	9.1±1.7*
	3	4.1±0.8*	12.1±3.0
	30	15.1±3.5	17.4±2.6

平均値±標準誤差、n=8~10

\* : p<0.05 (vs. 溶媒対照群、Dunnett 検定)

また、TNBS 誘発大腸炎ラットに、本薬 0.01、0.03、0.3 及び 3 µg/kg 又は溶媒 (蒸留水) を経口投与し、上記と同様の方法で腹筋収縮回数を測定した結果、表 8 のとおりであった。本薬 0.01、0.03 及び 0.3 µg/kg 群で溶媒対照群と比較して腹筋収縮回数の有意な抑制が認められた。

表 8 ラット TNBS 誘発大腸炎モデルにおける腹筋収縮回数

投与群		腹筋収縮回数
溶媒対照群		19±1.4
本薬群 (µg/kg)	0.01	9.9±2.1*
	0.03	9.3±1.5*
	0.3	10±1.1*
	3	21±4.0

平均値±標準誤差、n=8~9

\* : p<0.05 (vs.溶媒対照群、Dunnett 検定)

### 3.1.6 便性状に対する作用 (CTD 4.2.1.1-28 : 試験番号 MDP-103-032-PHR-01)

雌雄マウス及び雌雄ラットに、本薬 50、100 及び 200 mg/kg 又は溶媒 (PBS) を単回経口投与し、軟便、無形状便又は水様便の発生頻度を検討した。雌性マウス及び雌性ラットにおいて本薬 50 mg/kg 以上の群で、雄性マウス及び雄性ラットにおいて本薬 200 mg/kg 群で、溶媒対照群と比較して軟便、無形状便又は水様便の発生頻度の増加が認められた。

雌雄マウスに、本薬 100 mg/kg を 1 日 2 回、本薬 200 mg/kg を 1 日 1 回又は溶媒 (PBS) を 1 日 2 回、5 日間反復経口投与し、軟便、無形状便又は水様便の発生頻度を検討した結果、雌雄マウスにおいていずれの本薬群でも溶媒対照群と比較して軟便、無形状便又は水様便の発生頻度の増加が認められた。

### 3.1.7 GC-C KO マウスにおける検討 (CTD 4.2.1.1-13、20、26 及び 27 : 試験番号 MDP-103-026-PHR-01、MDP-103-025-PHR-01、MDP-103-023-PHR-01 及び 0456-PH-0009)

雄性の野生型及び GC-C KO マウスの小腸に作製したループ内に本薬 5 µg 又は溶媒 (10 mmol/L グルコース、10 mmol/L HEPES 含有クレブス・リンゲル液 (pH 7.0)) を直接投与し、投与 90 分後のループ内に貯留した腸液重量及び腸液中の cGMP 濃度を測定した結果、表 9 のとおりであった。野生型マウスにおいて本薬群では溶媒対照群と比較して腸液重量の有意な増加及び cGMP 濃度の増加傾向が認められた。一方、GC-C KO マウスにおいて本薬群は溶媒対照群と比較して腸液重量はほぼ変わらず、cGMP 濃度は増加傾向であったものの、野生型マウスほど増加は示さなかった。

表 9 マウスにおける投与 90 分後の小腸ループ内に貯留した腸液重量及び cGMP 濃度

		単位長あたりの腸液重量 (g/cm)	cGMP 濃度 (pmol/mL)
野生型	溶媒対照群	0.0069±0.0032	14.34±6.81
	本薬群	0.0567±0.0075***	47.97±25.71
GC-C KO	溶媒対照群	0.0115±0.0093	1.43±0.47
	本薬群	0.0129±0.0054	8.10±1.44

平均値±標準誤差、n=4~6

\*\*\* : p<0.001 (vs.溶媒対照群、Student t 検定)

また、絶食下の雌雄野生型及び GC-C KO マウスに、本薬 100 µg/kg 又は溶媒 (20 mmol/L Tris-HCl 溶液 (pH 7.5)) を経口投与した 10 分後に活性炭末を経口投与し、その 5 分後に活性炭末の小腸内移動距離を測定した結果、表 10 のとおりであった。野生型マウスでは雌雄いずれにおいても本薬群で溶媒対照群と比較して移動距離の有意な増加が認められた。一方、GC-C KO マウスでは雌雄いずれにおいても本薬群と溶媒対照群でほぼ変わらなかった。

表 10 マウスにおける小腸全長に対する活性炭末の移動距離の割合

投与群	小腸全長に対する活性炭末の移動距離の割合 (%)			
	雌性マウス		雄性マウス	
	野生型	GC-C KO	野生型	GC-C KO
溶媒対照群	43.8±2.4	41.5±5.0	44.8±3.0	41.9±4.3
本薬 100 µg/kg	75.9±2.1***	38.0±2.8	72.4±2.9***	40.7±4.9

平均値±標準誤差

n=9~11

\*\*\* : p<0.001 (vs.溶媒対照群、Student t 検定)

さらに、TNBS により大腸炎を誘発させた雄性的野生型及び GC-C KO マウスに、本薬 0.01 µg/kg 又は溶媒（蒸留水）を経口投与し、投与 1 時間後に大腸内に挿入したバルーンの容量を 0.12 mL に伸展し 10 秒間伸展圧を負荷し、腹筋筋電図における最大スパイク強度を測定した結果、表 11 のとおりであった。なお、TNBS 誘発大腸炎モデルは伸展刺激を与える 3 日前に麻酔下で TNBS 20 mg/kg を直腸内に投与することで作製した。

TNBS により大腸炎を誘発された野生型マウスにおいて本薬 0.01 µg/kg 群では溶媒対照群と比較して大腸炎により増強した最大スパイク強度の有意な抑制が認められた一方、GC-C KO マウスでは有意な抑制は認められなかった。

表 11 TNBS 誘発大腸炎マウス（伸展容量 0.12 mL 負荷時）における最大スパイク強度

		最大スパイク強度
野生型	溶媒対照群	120.50±4.41
	本薬群	104.80±4.04*
GC-C KO	溶媒対照群	122.10±5.41
	本薬群	109.40±7.85

平均値±標準誤差、n=12~14

\* : p<0.05 (vs.溶媒対照群、Student t 検定)

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 代謝物の薬理作用（CTD 4.2.1.2-1~3 及び 4.2.2.4-7：試験番号 MDP-103-018-PHR-01、0456-PH-0008、MDP-103-085-PHR-01 及び MDP-103-039-IAR-01）

T84 細胞株を用いて、本薬をラット腸液と培養した際に検出された代謝物である MM-419447、還元型リナクロチド、MM-421202、MM-421519、MM-421524 及び MM-421522 の cGMP 濃度増加作用を検討した結果、MM-419447 以外の代謝物は T84 細胞における細胞内 cGMP 濃度の増加に影響を及ぼさなかった。

幼若マウスに、本薬又は MM-419447 を 2.5、5 及び 10 µg/kg 若しくは溶媒（20 mmol/L Tris-HCl 溶液〈pH 7.5〉）を経口投与した結果、本薬及び MM-419447 のいずれの群においても溶媒対照群と比較して有意な腸液分泌促進作用が認められた。

雌性ラットの小腸（近位、中位、遠位）に作製したループ内に本薬 5 µg、MM-419447 5 µg 又は溶媒（10 mmol/L グルコース、10 mmol/L HEPES 含有クレブス・リンゲル液〈pH 7.0〉）を直接投与したときの、投与 90 分後のループ内に貯留した腸液重量を測定した結果、本薬群及び MM-419447 群のいずれにおいても溶媒対照群と比較してすべての部位において腸液重量の有意な増加が認められた。

絶食下の雌性ラットに、本薬又は MM-419447 を 6.25、12.5、25、50 µg/kg 若しくは溶媒（20 mmol/L Tris-HCl 溶液〈pH 7.5〉）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結果、本薬 6.25 µg/kg 以上の群及び MM-419447 の 12.5 µg/kg 以上の群では溶媒対照群と比較して移動距離の有意な増加が認められた。

### 3.2.2 不純物の薬理作用 (CTD 4.2.1.2-4~6 : 試験番号 MDP-103-061-PHR-01、MDP-103-136-PHR-01 及び MDP-103-069-PHR-01)

T84 細胞株を用いて、原薬又は製剤中に含まれる不純物として、本薬の 類縁物質1\*、類縁物質2\*

類縁物質3\*、類縁物質4\* 及び 類縁物質5\* の細胞内 cGMP 濃度増加作用を検討した。本薬の 類縁物質1\* は明らかな cGMP 濃度増加作用を示さず、 類縁物質2\*、 類縁物質3\* 及び 類縁物質5\* は本薬と比較して cGMP 濃度増加作用は小さかった。類縁物質4\* は本薬と同程度の cGMP 濃度の増加作用を示した。

### 3.3 安全性薬理試験

表 12 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目	投与量	投与経路	所見	CTD (試験番号)
心血管系	HEK293 細胞 (各群 3 標本)	hERG 電流	10, 100 µmol/L	<i>in vitro</i>	最高濃度の 100 µmol/L まで影響はなかった	4.2.1.3-1 (MNP-103-024-SPR-01)
	イヌ (雌雄各群 2 例)	血圧、心拍数、左心室内圧の最大立ち上がり速度、心電図 (麻酔下)	0.2, 1, 5 mg/kg	静脈内	最高投与量の 5 mg/kg まで血圧、心拍数、左心室の最大立ち上がり速度及び心電図に対する影響を示さず、イヌにおける心血管系に対する無影響量は 5 mg/kg と判断された	4.2.1.3-2 (MNP-103-025-SPR-01)
呼吸系	イヌ (雌雄各群 2 例)	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、呼吸数)	0.2, 1, 5 mg/kg	静脈内	最高投与量の 5 mg/kg まで呼吸系パラメータに対する影響を示さず、イヌにおける呼吸系に対する無影響量は 5 mg/kg と判断された	4.2.1.3-2 (MNP-103-025-SPR-01)

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について以下のように説明している。

本薬は、腸管の管腔表面に発現する GC-C 受容体に対する作動薬である。本薬及び活性代謝物 MM-419447 は GC-C 受容体を活性化し、腸管上皮細胞において細胞内 cGMP 濃度を増加させる (Proc Natl Acad Sci USA 89: 947-951, 1992)。細胞内 cGMP が増加すると、クロライドイオンチャネルである CFTR が活性化され、腸管腔内への塩化物イオン及び重炭酸イオン分泌が増大し、腸管腔内への腸液分泌が促進され、腸管内輸送能が改善される (Proc Natl Acad Sci USA 95: 1466-1471, 1998、Mol Cell Biochem 230: 73-83, 2002 等)。また、腸管上皮細胞内で産生された cGMP はトランスポーターにより腸粘膜下組織に輸送され、PKG の活性化を介して求心性神経の発火を抑え大腸痛覚伝達を抑制すると考える (Pain 154:1820-30, 2013)。今般提出した効力を裏付ける試験において本薬の小腸輸送能促進作用及び大腸痛覚過敏改善作用が認められていること (3.1.4 及び 3.1.5) から、本薬は IBS-C に対し効果を発揮すると考える。

機構は、ラットにおける大腸痛覚過敏改善作用を検討した試験 (3.1.5) において本薬の用量反応性が認められなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

腸粘膜下組織に輸送された細胞外 cGMP は PKG を活性化する一方、PKA も活性化することが報告されている (Am J Physiol 263: C607-615, 1992、Biochim Biophys Acta 1498:32-43, 2000)。活性化した PKA は腸管由来の求心性神経の発火を亢進するとの報告があること (Gastroenterol 142: 834-843, 2012) から、

本薬の高用量群では増加した細胞外 cGMP が PKA も活性化し、大腸痛過敏改善作用に影響した可能性がある (Neurogastroenterol Motil 22: 312-e84, 2010)。

機構は、以下のように考える。

本薬は主に GC-C 受容体の活性化を介して腸内輸送能及び大腸痛覚過敏を改善し、IBS-C に対して効果を発揮する。なお、ラットにおいて高用量群で有意な大腸痛覚過敏改善作用が認められなかった理由について、PKA を介して本薬の大腸痛覚過敏改善作用が減弱する可能性があるという申請者の考察は、本薬投与時の PKA の活性化について検討した試験はないことから現時点では明確ではないものの、一定の理解はできる。

### 3.R.2 安全性薬理試験について

今般提出された安全性薬理試験には中枢神経系に関する安全性薬理試験が含まれていない。申請者は、中枢神経系に関する安全性薬理試験を実施しなかった理由を以下のように説明している。

本薬は消化管からの吸収性が極めて低く (4.1)、消化管内で短鎖ペプチドやアミノ酸に分解されることから中枢神経系を含めた全身への曝露が想定されない。また、本薬のマウス、ラット又はサルにおける経口又は静脈内投与毒性試験 (5.1 及び 5.2) 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た。

機構は、以下のように考える。

本薬の中枢神経系に及ぼす影響について、一般毒性試験における一般状態の観察のみから評価することには限界がある。しかしながら、一般毒性試験成績に加え臨床試験成績においても中枢神経系に特段問題は認められていないこと (7.1 及び 7.2)、マウス反復投与毒性試験において本薬は脳内に検出されなかったこと (4.2) を考慮すると、臨床使用時に本薬が中枢神経系に重大な薬理作用を示す可能性は低い。また、今般提出された安全性薬理試験成績から、本薬が呼吸系及び心血管系に対して重大な薬理作用を示す可能性は低い。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット及びサルに本薬を経口又は静脈内投与したときの薬物動態が検討された。

血清又は血漿中の本薬未変化体及び活性代謝物 MM-419447 の濃度は、液体クロマトグラフィーータンデム質量分析 (LC/MS/MS) で測定された。各試料の定量下限値は次のとおりであった。マウスの血清中未変化体濃度は 1.83 ng/mL (CTD 4.2.2.2-1)、血漿中未変化体濃度は 0.50 ng/mL、血漿中代謝物 MM-419447 濃度は 5.00 ng/mL であった (CTD 4.2.3.2-2)。ラット血漿中の未変化体濃度は 0.76 ng/mL (CTD 4.2.2.2-3)、3.05 ng/mL (CTD 4.2.3.1-1) 又は 3.00 ng/mL (CTD 4.2.3.2-4)、代謝物 MM-419447 濃度については 1.36 ng/mL (CTD 4.2.2.2-3) 又は 3.00 ng/mL (CTD 4.2.3.2-4) であった。サル血漿中の未変化体及び代謝物 MM-419447 濃度はいずれも 3.00 ng/mL (CTD 4.2.3.2-5) であった。ラット尿中及び胆汁中の未変化体及び代謝物 MM-419447 濃度は LC/MS/MS 法で測定され、定量下限値は、尿では未変化体は 1.00 ng/mL、代謝物 MM-419447 濃度は 2.00 ng/mL、胆汁では未変化体は 25.0 ng/mL、代謝物 MM-419447 濃度は 10.0 ng/mL (CTD 4.2.2.5-2) であった。ラット糞中の未変化体又は代謝物 MM-419447 の濃度はラジオイムノアッセイ法又は LC/MS/MS 法で測定された。in vitro における代謝物の検討では、液体クロマトグラフィー飛行時間型質量分析 (LC-TOF/MS) 法が用いられた。



以下に主な試験の成績を記述する。

## 4.1 吸収

### 4.1.1 単回投与

#### 4.1.1.1 マウス単回経口及び静脈内投与試験 (CTD 4.2.2.2-1 : 試験番号 MDP-103-003-PKR-02)

雌性マウス (3 例/時点) に本薬 8 mg/kg を単回経口投与したときの血清中の未変化体濃度は、多くの測定時点で定量下限値未満であり、検出されたのは、投与後 0.33 時間に 2 例 (24.5 ng/mL 及び 1.9 ng/mL)、投与後 3 時間に 1 例 (7.0 ng/mL) であった。

なお、雌性マウス (3 例/時点) に本薬 8 mg/kg を単回静脈内投与したときの血清中の未変化体の  $AUC_{0-\infty}$  は 8,170 ng·h/mL、 $t_{1/2}$  は 0.61 時間であった。

#### 4.1.1.2 ラット単回経口又は静脈内投与試験 (CTD 4.2.3.1-1、4.2.2.2-3 : 試験番号 MNP-103-016-TXR-01、MDP-103-010-PKR-02)

雌雄ラット (3 例/時点) に本薬 0.5、2.5 又は 5.0 mg/kg を単回経口投与したときの本薬の薬物動態がトキシコキネティクスのデータを用いて検討され、血漿中の未変化体濃度はいずれの時点でも定量下限値未満であった。

雌性ラット (6 例/時点) に本薬 10 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中の未変化体の  $C_{max}$  は 19.0 ng/mL 及び  $AUC_{0-6h}$  は 19.8 ng·h/mL、代謝物 MM-419447 の  $C_{max}$  は 1.7 ng/mL 及び  $AUC_{0-6h}$  は 4.9 ng·h/mL であった。

なお、雌性ラット (6 例/時点) に本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中の未変化体の  $AUC_{0-6h}$  は 18,800 ng·h/mL、代謝物 MM-419447 の  $AUC_{0-6h}$  は 81.4 ng·h/mL であった。

### 4.1.2 反復投与

#### 4.1.2.1 マウス反復経口投与試験 (CTD 4.2.3.2-2 : 試験番号 MNP-103-027-TXR-01)

雌雄マウス (雌雄各 3 例) に本薬を 6 カ月間反復経口投与したときの薬物動態がトキシコキネティクスのデータを用いて検討された。血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13 マウス反復経口投与時の未変化体の血漿中薬物動態パラメータ<sup>a)</sup>

		投与量	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)	$t_{max}$ (h)
1 日目	雄	5 mg/kg	1.15	1.14	1.0
		20 mg/kg	6.78	8.38	1.0
		100 mg/kg <sup>b)</sup>	28.2	99.3	0.5
	雌	5 mg/kg	3.02	3.00	1.0
		20 mg/kg	7.7	11.5	1.0
		100 mg/kg <sup>b)</sup>	86.9	432.6	2.0
180 日目	雄	5 mg/kg	1.00	0.69	0.5
		20 mg/kg	5.91	7.15	0.5
		80 mg/kg <sup>b)</sup>	197.0	163.4	1.0
	雌	5 mg/kg	0.48	0.91	0.5
		20 mg/kg	19.4	63.8	4.0
		80 mg/kg <sup>b)</sup>	16.8	48.6	2.0

a) 3 例の平均値から算出

b) 100 mg/kg の投与群は投与 1~5 日に死亡例が認められたため、投与 6 日以降の投与量は 80 mg/kg とされた。

#### 4.1.2.2 ラット反復経口投与試験 (CTD 4.2.3.2-4 : 試験番号 MNP-103-005-TXR-01)

雌雄ラット（雌雄各 3 例／時点）に本薬を 13 週間反復経口投与したときの薬物動態がトキシコキネティクスのデータを用いて検討された。血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。なお、10 mg/kg 群はいずれの時点でも全例で定量下限値未満であった。

表 14 ラット反復経口投与時の未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

	投与量	性別	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-4h</sub> (ng・h/mL)	t <sub>max</sub> (h)
1 日目	50 mg/kg	雄	9.4	11.3	0.5
		雌	7.0	11.6	0.5
	100 mg/kg	雄	24.0	36.0	0.5
		雌	300 <sup>a)</sup>	174 <sup>a)</sup>	0.5
85 日目	50 mg/kg	雄	4.5	4.2	0.5
		雌	15.2	12.3	0.5
	100 mg/kg	雄	23.2	38.8	0.5
		雌	33.5	72.3	0.5

a) 投与後 0.5 時間において 1 例の血漿中本薬濃度が高値であった（投与後 0.5 時間の各例の血漿中本薬未変化体濃度は 859 ng/mL、22.5 ng/mL 及び 18.8 ng/mL）

#### 4.1.2.2 サル反復経口投与試験（CTD 4.2.3.2-5 : MNP-103-021-TXR-01）

雌雄サル（雌雄各 5 例）に本薬を 14 日間反復経口投与したときの血漿中の未変化体及び代謝物 MM-419447 の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。なお、0.5 mg/kg 群では、血漿中の未変化体濃度は 1 日目及び 14 日も全例で定量下限値未満であった。また、0.5 mg/kg 群の血漿中代謝物 MM-419447 濃度は、1 日目は全例で定量下限値未満であった。14 日目の血漿中の代謝物 MM-419447 濃度は、雌は全例で定量下限値未満であり、雄では 2 例でのみ投与後 2 及び 4 時間後に検出され、その濃度は 3.5～4.2 ng/mL であった。

表 15 サル反復経口投与時の未変化体及び代謝物 MM-419447 の血漿中薬物動態パラメータ<sup>a)</sup>

	投与量	被験物質	性別	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)	t <sub>max</sub> (h)
1 日目	2.5 mg/kg	未変化体	雄	3	7.9±1.8	26.1±11.9	1.3±0.6
			雌	2	7.2、4.2	27.6、4.8	1.0、1.0
		代謝物	雄	3	7.5±1.2	30.5±7.8	2.0±0.0
			雌	1	5.1	13.4	0.5
	5 mg/kg	未変化体	雄	3	10.7±6.2	30.4±27.6	0.8±0.3
			雌	5	11.9±6.1	37.1±22.3 <sup>b)</sup>	0.9±0.7
代謝物		雄	5	29.7±54.4	105.1±192.5	2.2±1.1	
		雌	5	12.5±10.0	93.5±94.0	1.8±1.3	
14 日目	2.5mg/kg	未変化体	雄	3	7.8±5.7	14.7±12.1	0.5±0.0
			雌	3	4.7±0.8	6.8±3.0	0.5±0.0
		代謝物	雄	4	6.4±1.5	20.6±12.1 <sup>c)</sup>	2.5±1.0
			雌	4	4.3±1.5	12.3±4.5 <sup>c)</sup>	1.3±0.5
	5 mg/kg <sup>d)</sup>	未変化体	雄	5	6.9±4.8	18.2±23.5	1.0±0.6
			雌	5	10.7±5.9	21.8±20.3 <sup>b)</sup>	0.6±0.2

平均値±標準偏差、若しくは 2 例又は 1 例の個別値

a) 5 例のうち血漿中濃度が検出された例についてパラメータが算出された

b) 4 例

c) 3 例

d) 5 mg/kg 群の血漿中代謝物 MM-419447 濃度はサンプル採取量が不十分であったため測定できなかった

## 4.2 分布

本薬は天然型アミノ酸から構成されるペプチドであり、経口投与後は大部分が消化管で低分子ペプチド及びアミノ酸に代謝されることから、分布に関する薬物動態試験は行われていない。

なお、雌雄マウスを用いた 26 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.2.3-1: 試験番号 MDP-103-065-BAR-02）において、本薬 5、20、100/80 mg/kg<sup>1)</sup> を 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 1、90 及び 180 日後の

<sup>1)</sup> 100 mg/kg/日群で投与初期（投与 1～5 日目）に死亡が発生したため、投与 6 日目から投与量が 80 mg/kg/日に減量された

脳、肝臓及び腎周囲脂肪組織中に本薬未変化体は検出されなかった。また、代謝物 MM-419447 は脳及び腎周囲脂肪組織中に検出されなかった<sup>2)</sup>。

#### 4.3 代謝 (CTD 4.2.2.4-3～4.2.2.4-6 : 試験番号 MDP-103-037-IAR-01、MDP-103-052-IAR-01、MDP-103-035-IAR-01 及び MDP-103-036-IAR-01)

本薬 0.1 mg/mL 又は 40 µg/mL を 37°C のマウスあるいはラット腸液中でインキュベートしたとき、本薬は 30 分以内に消失した。また、代謝物 MM-419447 はインキュベート開始後 10～15 分で最高濃度に達した後、経時的に減少し、60～120 分で大部分が消失した。

本薬 5 µg/mL に DTT 又はグルタチオンを 0.005～5 mmol/L 添加したときの安定性が検討された。DTT 存在下では本薬に存在する 3 カ所のジスルフィド結合はすべて還元され、グルタチオン存在下では本薬の一部のジスルフィド結合が還元された。除タンパク処理したラット腸液中では本薬 100 µg/mL は還元されなかったが、グルタチオン 2 mmol/L、グルタチオン還元酵素、グルタレドキシシン及び NADPH を含むグルタレドキシシン系の存在下では本薬は還元されたことから、本薬の代謝には酵素が関与していると考えられた。ラット腸液においてもグルタチオン還元酵素及びグルタレドキシシン活性が検出されたことから、ラット腸液中の本薬の代謝にはグルタレドキシシン系酵素群が関与していると考えられると申請者は説明している。

#### 4.4 排泄 (4.2.2.5-1 及び 4.2.2.5-2 : 試験番号 MDP-103-033-BAR-02 及び MNP-103-042-PKR-02)

雌性ラット (3 例) に本薬 10 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 55 時間までの投与量に対する本薬未変化体の糞中排泄率は  $0.04 \pm 0.02$  % であった (ラジオイムノアッセイ法)。また雌性ラット (1 例) に本薬 10 mg/kg を単回経口投与したときの本薬未変化体及び代謝物 MM-419447 の投与量に対する糞中排泄率はそれぞれ 0.03 % 及び 0.95 % であった (LC/MS/MS 法)。

正常ラット (10 例) に本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 24 時間までに本薬未変化体は投与量の 21 %、代謝物 MM-419447 は投与量の 0.173 % が尿中に排泄され、全身クリアランスは 627 mL/h/kg であった。腎結紮ラット (10 例) に本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの全身クリアランスは 28 mL/h/kg に減少した。また、胆管カニューレを施したラット (5 例/時点) に本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの胆汁中の本薬未変化体及び代謝物 MM-419447 濃度は、投与後 0.5 時間後に最高値を示し、それぞれ 1140 ng/mL 及び 48 ng/mL であった。

以上から、本薬は経口投与後、大部分が消化管内で低分子ペプチド及びアミノ酸に代謝され、生体内で再利用されると考えられるが、代謝されなかった一部の本薬未変化体は糞中に排泄されることが考えられた。また、本薬が全身循環に移行した場合は、尿中に排泄され、一部胆汁中にも排泄されることが考えられた。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、マウス反復経口投与試験 (4.1.2.1) において、用量比以上に曝露量が増加する傾向が認められた理由を説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように説明した。

<sup>2)</sup> MM-419447 の肝臓中濃度はブランク試料に検出された妨害ピークのため測定できなかった

マウス反復経口投与試験の血漿中薬物濃度には大きな個体差が認められている。本薬の経口吸収性が低いことが一因として考えられる。5 mg/kg 群は定量下限値未満のサンプルが多く、本薬の薬物動態パラメータが正確に算出されていないと考えられ、用量比例の検討には 5 mg/kg 群ではなく、20 mg/kg 群を基準にする方が適切と考える。20 mg/kg 投与群を基準として 100 mg/kg (180 日目は 80 mg/kg) 投与群を比較すると、雄では 180 日目、雌では 1 日目に用量比以上の増加が認められているが、雄では 1 日目、雌では 180 日目にその傾向は認められておらず、一定の傾向は認められていないと考える。

機構は、臨床薬理試験においてヒトに臨床推奨用量を投与した時に、血漿中に本薬が吸収される傾向は認められなかったことを踏まえ、申請者の回答を了承し、本薬の非臨床薬物動態について、特に問題はないと考える。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（幼若動物毒性試験、不純物に関する毒性試験等）が実施された。

### 5.1 単回投与毒性試験

#### 5.1.1 ラット単回経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-1：試験番号 MNP-103-016-TXR-01）

雌雄ラットに本薬 0.5、2.5 及び 5 mg/kg 又は溶媒（PBS）を単回経口投与した。いずれの投与群でも死亡や本薬投与の影響は認められず、ラットに単回経口投与した際の概略の致死量は 5 mg/kg 超と判断された。

#### 5.1.2 ラット単回静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-2：試験番号 MNP-103-018-TXR-01）

雌雄ラットに本薬 0.5、2.5 及び 5 mg/kg 又は溶媒（PBS）を単回静脈内投与した。いずれの投与群でも死亡や本薬投与の影響は認められず、ラットに単回静脈内投与した際の概略の致死量は 5 mg/kg 超と判断された。

#### 5.1.3 サル単回及び 7 日間静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-4：試験番号 MNP-103-019-TXR-01）

雌雄サルに本薬 0.5、2.5、5 及び 15 mg/kg を、それぞれ 1、4、7 及び 10 日に漸増法により単回静脈内投与した。また、本薬 15 mg/kg/日を 7 日間静脈内投与した。単回及び反復投与ともに死亡は認められなかったが、投与後一過性の便性状の変化（無形状便、水様便）が認められ、この変化は過剰な薬理学的作用に関連すると申請者は説明している。以上より、サルに単回静脈内投与した際の概略の致死量は 15 mg/kg 超と判断された。

### 5.2 反復投与毒性試験

マウス（13 及び 26 週間）、ラット（2 及び 13 週間）及びサル（2、13 及び 39 週間）における経口投与毒性試験が実施された。主な毒性所見は消化管に関する変化で、特にマウスでは顕著であった。これらの変化は本薬の過剰な薬理作用に起因すると考えられた。マウス 26 週間及びサル 39 週間経口投与毒性試験における無毒性量（マウス：20 mg/kg/日、サル：5 mg/kg/日）は、臨床最大用量（0.5 mg/日〈ヒト体重を 50 kg として換算した場合 0.01 mg/kg/日〉）の 2,000 倍（マウス）及び 500 倍（サル）であった。

### 5.2.1 マウス 13 週間経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-1 : 試験番号 MNP-103-007-TXR-01)

雌雄マウスに本薬 20、100 及び 200 mg/kg/日又は溶媒 (0.5 %メチルセルロース水溶液) を 13 週間経口投与し、対照群及び 200 mg/kg/日群について、2 週間休薬後の回復性が検討された。100 mg/kg/日群で雄 3/10 例及び雌 5/10 例、200 mg/kg/日群では雌雄各 6/20 例が死亡した。死亡例では自発運動減少、無便又は乏便、眼瞼閉鎖、低体温 (触診)、振戦及びけいれん等並びに胃のびらん/潰瘍、盲腸の潰瘍、心臓の石灰化を伴う変性及び壊死、腎尿細管壊死、脾臓のリンパ球の枯渇及び壊死、胸腺皮質の萎縮又は皮質リンパ球の壊死/過形成が認められた。なお、申請者は、病理組織学的所見から死因は特定できなかったものの、認められた所見の程度から、これらの所見が直接的な死因となった可能性は低いと考えられると説明している。雄の生存剖検例では異常は認められなかったため、休薬期間後の病理組織学的検査は実施されなかった。雌で認められた毒性所見については休薬により回復傾向が認められた。

100 mg/kg/日以上群で死亡等が認められたことから、無毒性量は 20 mg/kg/日と判断された。

### 5.2.2 マウス 26 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-2 : 試験番号 MNP-103-027-TXR-01)

雌雄マウスに本薬 5、20 及び 100/80 mg/kg/日<sup>3)</sup> 又は溶媒 (0.5 %メチルセルロース水溶液) を 26 週間経口投与し、対照群及び 100/80 mg/kg/日群について、4 週間休薬後の回復性が検討された。死亡は投与 1 週以降も対照群を含む各群で散見された。申請者は、100/80 mg/kg/日群の一部の動物では病理組織学的所見から死因を特定できなかったが、それ以外の死亡例には食道や気管支の炎症・出血等が認められたことから、投与過誤によるものと考えられると説明している。なお、各投与群において甲状腺/上皮小体重量の低値並びに 100/80 mg/kg/日群で下垂体重量の低値が認められたが、病理組織学的検査では異常は認められなかったこと等から、毒性学的意義に乏しい変化と判断された。休薬終了時には異常は認められなかった。

100/80 mg/kg/日群で死亡が認められたことから、無毒性量は 20 mg/kg/日と判断された。

### 5.2.3 ラット 2 週間経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-3 : 試験番号 MNP-103-020-TXR-01)

雌雄ラットに本薬 1、5 及び 20 mg/kg/日又は溶媒 (PBS) を 2 週間経口投与し、2 週間休薬後の回復性が検討された。いずれの投与群でも投与の影響は認められず、無毒性量は 20 mg/kg/日と判断された。

### 5.2.4 ラット 13 週間経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-4 : 試験番号 MNP-103-005-TXR-01)

雌雄ラットに本薬 10、50 及び 100 mg/kg/日又は溶媒 (0.5 %メチルセルロース水溶液) を 13 週間経口投与し、対照群及び 100 mg/kg/日群について、2 週間休薬後の回復性が検討された。いずれの投与群でも投与の影響は認められず、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

### 5.2.5 サル 2 週間経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-5 : 試験番号 MNP-103-021-TXR-01)

---

<sup>3)</sup> 100 mg/kg/日群は投与 1~5 日に死亡が発生し、投与 6 日から投与量を 80 mg/kg/日に減量したため、「100/80 mg/kg/日群」と表記した

雌雄サルに本薬 0.5、2.5 及び 5 mg/kg/日又は溶媒 (PBS) を 2 週間経口投与し、2 週間休薬後の回復性が検討された。いずれの投与群でも便性状の変化 (無形状便又は水様便) が認められ、この変化は過剰な薬理学的作用に関連すると申請者は説明している。休薬によりこれらの変化は回復が認められた。以上より、無毒性量は 5 mg/kg/日と判断された。

#### 5.2.6 サル 13 週間経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-6 : 試験番号 MNP-103-006-TXR-02)

雌雄サルに本薬 5、10 及び 50 mg/kg/日又は溶媒 (0.5%メチルセルロース水溶液) を 13 週間経口投与し、対照群及び 50 mg/kg/日群について、2 週間休薬後の回復性が検討された。10 mg/kg/日群の雄 4 例中 1 例が、投与 1 週から体重及び摂餌量が徐々に減少し、29 日以降には一般状態が悪化したため、投与 32 日に切迫剖検された。病理組織学的検査では、細菌及び真菌コロニー形成を伴った食道粘膜剥離並びに脾臓、下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節におけるリンパ球の枯渇、胸腺皮質の萎縮が認められたことから、一般状態の悪化はこの個体が免疫低下に陥り、食道への細菌及び真菌感染により引き起こされたものと判断された。同群の他の動物及び高用量群あるいは他のいずれの試験においても同様の所見は認められなかったことから、自然発生性の免疫低下症と判断された。また、いずれの投与群でも水様便が認められ、この変化は過剰な薬理学的作用に関連すると説明されている。休薬によりこの変化は回復が認められた。

以上より、無毒性量は 50 mg/kg/日と判断された。

#### 5.2.7 サル 39 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-7 : 試験番号 MNP-103-028-TXR-01)

雌雄サルに本薬 5、10 及び 50 mg/kg/日又は溶媒 (0.5%メチルセルロース水溶液) を 39 週間経口投与し、対照群及び 50 mg/kg/日群について、4 週間休薬後の回復性が検討された。10 mg/kg/日群の雄 4 例中 1 例及び 50 mg/kg/日群の雌 4 例中 1 例では、重度の下痢、投与 3 又は 6 週から体重減少が認められ、脱水、自発運動減少及び摂餌量減少等が認められた後に、それぞれ投与 76 日及び 106 日に切迫剖検された。このうち 50 mg/kg/日群の雌 1 例については、投与 93~99 日の 1 週間休薬したところ、一般状態の改善が認められたが、再投与すると瀕死状態となったため安楽死させた。切迫剖検例では赤血球数及び好中球数の増加、血清蛋白、ナトリウム及びクロライドの低下、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。また、いずれの投与群でも水様便が認められ、この変化は過剰な薬理学的作用に関連すると申請者は説明している。休薬によりこの変化は回復が認められた。

以上より、無毒性量は 5 mg/kg/日と判断された。

#### 5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1-1 及び 4.2.3.3.1-2 : 試験番号 MNP-103-022-GTR-01 及び MNP-103-023-GTR-01)

細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の結果は、いずれも陰性であった。なお、本薬は天然型アミノ酸のみから構成されるペプチドで、細胞に取り込まれて DNA に作用する可能性は小さいと考えられること、消化管からの吸収性が極めて低く (4.1)、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と考えられること等から、*in vivo* 遺伝毒性試験は実施されなかった。

## 5.4 がん原性試験

マウス及びラットにおける2年間経口投与がん原性試験が実施され、いずれもがん原性は示さなかった。マウス及びラットにおいて腫瘍が認められなかった用量（マウス：6 mg/kg/日、ラット：3.5 mg/kg/日）は、臨床最大用量（0.5 mg/日〈ヒト体重を50 kgとして換算した場合0.01 mg/kg/日〉）の600倍（マウス）及び350倍（ラット）であった。

### 5.4.1 マウス2年間経口投与がん原性試験（CTD 4.2.3.4.1-1：試験番号 MNP-103-030-CAR-01）

雌雄マウスに本薬0.6、2及び6 mg/kg/日又は溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）を2年間経口投与した。6 mg/kg/日群の雌で肺の細気管支肺胞腺腫の発生率が対照群（8.57%）と比較して高かった（21.43%）。細気管支肺胞腺腫は試験で用いたマウスに好発し、6 mg/kg/日群の発生率はこの試験を実施した試験施設の雌の背景データ（対照群データの範囲：4.0%～20.0%）の上限値と同程度であった。本試験の雌の2つの対照群における細気管支肺胞腺腫の発生率は10.00%及び7.14%と施設背景値の平均値（13.5%）よりともに低く、両対照群データが低値に偏ったことにより、統計学的な有意差を生じたと判断された。雄性マウスでは細気管支肺胞腺腫の発生率の増加は認められなかった。

したがって、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断された。

### 5.4.2 ラット2年間経口投与がん原性試験（CTD 4.2.3.4.1-2：試験番号 MNP-103-029-CAR-01）

雌雄ラットに本薬0.3、1及び3.5 mg/kg/日又は溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）を2年間経口投与した。0.3 mg/kg/日群の雌に上皮小体腺腫、3.5 mg/kg/日群の雄に下垂体腺腫及び精巣の間細胞腺腫、雌に卵巣莢膜細胞腫が認められた。しかし、上皮小体腺腫については、発生率には用量依存性が認められないこと、卵巣莢膜細胞腫については、3.5 mg/kg/日群では低頻度（2/70例）であり、2つの対照群のうち片方とは差がないこと、下垂体腺腫（発生率71.43%）及び精巣の間細胞腺腫（発生率5.71%）については、いずれも試験で用いたラットに好発する自然発生性の腫瘍性病変であり、その発生率は試験施設の背景データのほぼ範囲内（対照群データの範囲：下垂体腺腫32.9%～75.0%（雄）及び間細胞腺腫0.0%～5.7%）であった。

したがって、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断された。

## 5.5 生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける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が実施された。胚・胎児発生に対する無毒性量（マウス：5 mg/kg/日、ラット：100 mg/kg/日、ウサギ：40 mg/kg/日）は、臨床最大用量（0.5 mg/日〈ヒト体重を50 kgとして換算した場合0.01 mg/kg/日〉）の500倍（マウス）、10,000倍（ラット）、4,000倍（ウサギ）であった。

### 5.5.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.1-1：試験番号 MNP-103-026-RTR-01）

雌雄ラットに本薬10、50及び100 mg/kg/日又は溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）を、雄には交配前29日から剖検前日まで、雌には交配前14日から妊娠7日まで経口投与した。いずれの投与群でも

親動物の一般毒性及び受胎能、初期胚発生に投与の影響は認められず、親動物の一般毒性及び受胎能、初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 100 mg/kg/日と判断された。

#### 5.5.2 マウス胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-2 : 試験番号 MNP-103-033-RTR-01)

妊娠マウスに本薬 5、40 及び 100 mg/kg/日又は溶媒 (0.5 %メチルセルロース水溶液) を妊娠 6~15 日に経口投与した。40 及び 100 mg/kg/日群では投与初期にそれぞれ 5/25 例の死亡及び瀕死剖検例が発生したため、40 mg/kg/日群には動物 7 例を追加し、100 mg/kg/日群では生存例の投与量を妊娠 6~11 日から 40 mg/kg/日に減量した。100 mg/kg/日群の母動物 5 例が妊娠 7~10 日に死亡し、40 mg/kg/日に減量した後も 1 例が妊娠 13 日に死亡した。40 mg/kg/日群の母動物 5 例が妊娠 7~16 日に死亡あるいは切迫剖検された。40 及び 100/40 mg/kg/日群で母動物に自発運動減少、腹臥、振戦、低体温 (触診) 及び半眼、体重増加抑制及び妊娠子宮重量の低値、同群の胚・胎児に体重の低値、椎骨異常の増加が認められ、更に 40 mg/kg/日群の胚・胎児に眼瞼開存の増加が認められた。以上より、母動物の一般毒性及び胎児の無毒性量はいずれも 5 mg/kg/日と判断された。

#### 5.5.3 ラット胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-4 : 試験番号 MNP-103-014-RTR-01)

妊娠ラットに本薬 10、50 及び 100 mg/kg/日又は溶媒 (0.5 %メチルセルロース水溶液) を妊娠 6~17 日に経口投与した。いずれの投与群でも母動物及び胚・胎児に投与の影響は認められず、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 100 mg/kg/日と判断された。

#### 5.5.4 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-7 : 試験番号 MNP-103-015-RTR-01)

妊娠ウサギに本薬 5、10 及び 40 mg/kg/日又は溶媒 (0.5 %メチルセルロース水溶液) を妊娠 7~19 日に経口投与した。いずれの投与群でも母動物に水様便又は軟便が認められ、その変化は過剰な薬理学的作用によるものと説明されている。各投与群で胚・胎児に投与の影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 40 mg/kg/日と判断された。

#### 5.5.5 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-1 : 試験番号 MNP-103-041-RTR-01)

雌性ラットに本薬 10、50 及び 100 mg/kg/日又は溶媒 (0.5 %メチルセルロース水溶液) を妊娠 6 日から分娩後 21 日まで経口投与した。いずれの投与群でも母動物の一般毒性及び生殖機能並びに出生児 (F1 及び F2 世代) に投与の影響は認められず、母動物の一般毒性及び生殖機能並びに出生児 (F1 及び F2 世代) に対する無毒性量はいずれも 100 mg/kg/日と判断された。

### 5.6 幼若動物毒性試験

#### 5.6.1 7 日齢マウス 9 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-3 : 試験番号 MNP-103-054-TXR-01)

7 日齢の雌雄マウスに本薬 1、3 及び 10 µg/kg/日又は溶媒 (イソマルト粉末、L-ロイシン、塩化カルシウム二水和物及びポリビニルアルコールの水溶液) を 9 週間経口投与し、4 週間休薬後の回復性が検討された。10 µg/kg/日群では初回又は 2 回投与後に雄 2/20 例及び雌 3/20 例が死亡したが、剖検あるいは病理組織学的検査では特記すべき所見は認められなかった。3 回投与以降は投与の影響は認められず、休薬期間中も特記すべき所見は認められなかった。以上より、無毒性量は 3 µg/kg/日と判断された。



## 5.6.2 7日齢マウス単回経口投与時の水分補給の影響検討試験（CTD 4.2.3.5.4-5：試験番号 MNP-103-089-PHR-01）

7日齢の雌雄マウスに本薬 20 µg/kg（第2及び4群）又は超純水（第1及び3群）を単回経口投与し、第3及び4群には補液として0.45%塩化ナトリウム水溶液 100 µLを投与後5分以内に1回、投与後8時間までは1時間ごとに1回皮下投与した。本薬単独群では投与後3時間から、水様便、自発運動減少、低体温（触診）、脱水兆候及び衰弱等が認められ、投与後5～24時間に雄4/10例及び雌5/10例が死亡あるいは切迫剖検された。本薬・補液併用群では水様便が投与後3～10時間に認められたが、その他特記すべき所見は認められなかった。水分補給によりマウスの死亡が抑制されたことから、死亡は本薬の過剰な薬理作用により生じた重度の脱水によるものと判断された。

## 5.7 その他の毒性試験

### 5.7.1 不純物の安全性評価

#### 5.7.1.1 不純物 MM-448623 及び MM-447619 のマウス4週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.7.6-2：試験番号 MNP-103-061-TXR-01）

雌雄マウスに、本薬 20 mg/kg/日に対し、製剤に含まれる可能性のある不純物 MM-448623（類縁物質5\*）及び MM-447619（類縁物質4\*）をそれぞれ 0.08 及び 0.04 mg/kg/日の用量で添加して、4週間経口投与した。対照として不純物非添加の本薬 20 mg/kg/日又は溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）を4週間経口投与した。更に2週間休薬後の回復性が検討された。不純物添加及び非添加両群で脱水が認められたが、両群に毒性学的な差は認められなかった。以上より、不純物 MM-448623 及び MM-447619 は本薬の毒性を増強しないと判断された。

#### 5.7.1.2 MM-448623 及び MM-447619 の遺伝子突然変異試験（CTD 4.2.3.7.6-1：試験番号 MNP-103-068-GTR-01）

製剤の不純物 MM-448623 及び MM-447619 の細菌を用いる復帰突然変異試験が実施された。MM-448623 及び MM-447619 は遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。

### 5.8.2 免疫毒性試験

免疫毒性試験は実施されなかった。なお、ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、白血球の増減などの血液学的変化は認められておらず、免疫系器官の重量又は組織像の変化に関しては、マウス13週間経口投与毒性試験及びカニクイザル39週間経口投与毒性試験において、最大耐量あるいはそれに近い用量で瀕死状態となった動物でみられたストレスによる免疫系への影響を除き、特に変化は認められなかった。また、マウス及びラットの2年間経口投与がん原性試験において、免疫低下を示唆するような本薬投与に関連する所見あるいは腫瘍発生の増加はみられなかった。反復投与後の本薬血漿中濃度の低下、薬理作用の減弱又は免疫系の賦活化等の抗薬物抗体の産生を示唆する所見は認められなかった。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、マウス反復投与毒性試験及び幼若マウス毒性試験で死亡、下痢を含む消化管障害が認められたことから、これらの毒性所見について臨床使用時における安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

マウス反復経口投与毒性試験 (5.2.1 及び 5.2.2) における主な毒性学的標的器官は消化管であり、これらの所見は本薬の過剰な薬理作用 (GC-C 受容体刺激) に基づく腸液分泌促進による脱水に起因した二次的な変化の可能性が高いと考える。幼若マウス毒性試験 (5.6.1) で発生した死亡における死因を検討するために実施された腸液分泌及び脱水マーカーへの影響に関する検討 (GLP 非適用試験、参考資料) においては、下痢、腸液量及び腸管重量/体重の比の増加、腸液 pH 及び浸透圧の上昇、ヘマトクリット値並びに血漿蛋白の上昇及び血漿ナトリウムの低下傾向が認められた。また、7 日齢マウス単回経口投与時の水分補給の影響検討試験 (5.6.2) において、皮下への水分補給によりマウスの死亡が回避された。以上より、幼若マウスの死亡は脱水が原因と考える。

ヒトの臨床使用時における安全性については、マウス 26 週間経口投与試験において、マウスの無毒性量とヒト最大臨床推奨用量 (0.5 mg) との間には 2000 倍超 (用量換算) 及び 160 倍超 (体表面積換算) の乖離幅が確保されていること (5.2.2)、国内臨床試験では重篤な下痢は認められなかったこと (7.R.2.2) 等を踏まえると、現時点では、患者の状態を十分に観察し、下痢が認められた場合は、減量や休薬、電解質の補給等の適切な処置を行うことで許容可能と考える。

なお、ヒトの乳幼児に対する下痢のリスクについては次のように考える。幼若マウスにおいて GC-C 受容体の発現は生後 1 週間が最も高いという報告 (Lab Anim Sci 49: 254-9, 1999) がある。一般的にげっ歯類とヒトを比較すると胎児期及び乳幼児期の消化管形成時期の相関性は高くなく、妊娠期間の長いヒトは機能的及び形態的により成体に近い成熟した消化管で生まれてくることから (Regul Toxicol Pharmacol 39: 282-309, 2004、Physiol Rev 80: 1633-1667, 2000)、幼若マウスの成績がそのまま乳幼児へ外挿される可能性は低いと考える。しかし、ヒトでも GC-C 受容体の発現は生後から 2 歳齢まで比較的高いという報告 (Gastroenterology 94: 367-373, 1988) があることから、添付文書等で小児に対する使用について、幼若マウス毒性試験で見られた所見や上記の公表文献等について情報提供し、注意喚起する予定である。

機構は、以上の回答を了承した。なお、ヒトにおける下痢の発現状況及び小児への投与については、7.R.2 で引き続き議論する。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.3.1-1) では内用液剤、国内第 I 相反復投与試験 (CTD 5.3.3.1-2) ではカプセル剤、国内第 II 相試験ではフィルムコーティング錠が用いられた。また、国内第 III 相試験では申請製剤と同一処方フィルムコーティング錠が用いられた。本薬の未変化体及び代謝物 MM-419447 の血漿中濃度は LC/MS/MS 法で測定された。本薬未変化体の定量下限値は、国内第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.3.1-1) では 0.218 ng/mL、国内第 I 相反復投与試験 (CTD 5.3.3.1-2) では 0.200 ng/mL であった。代謝物 MM-419447 の定量下限値は 2.00 ng/mL であった。

#### 6.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

##### 6.1.1.1 本薬及び代謝物 MM-419447 の人工胃液及び各タンパク質分解酵素に対する安定性 (CTD 4.2.2.4-1 及び 4.2.2.4-2 : MDP-103-049-IAR-01 及び MDP-103-038-IAR-01)

本薬又は代謝物 MM-419447 を人工胃液及び各タンパク質分解酵素 (カルボキシペプチダーゼ A、ペプシン、アミノペプチダーゼ、トリプシン、キモトリプシン及びパンクレアチン) と 37°C でインキュベ

ートした。本薬は人工胃液に安定であった。本薬は各タンパク質分解酵素のうちカルボキシペプチダーゼ A 及びパンクレアチンで代謝され、C 末端のチロシン残基が脱離した代謝物 MM-419447 が生成した。代謝物 MM-419447 は人工胃液及びいずれのタンパク質分解酵素に対しても安定であった。

また、還元型の本薬の各タンパク質分解酵素に対する安定性を検討するために、DTT 存在下で本薬をキモトリプシン、カルボキシペプチダーゼ A 及びパンクレアチンと 37°C でインキュベートした。DTT 存在下では本薬中のすべてのジスルフィド結合が還元された。還元型の本薬は、キモトリプシン及びカルボキシペプチダーゼ A によってペプチド結合が 1 カ所代謝され、パンクレアチンによって低分子ペプチドに代謝された。

#### 6.1.1.2 ヒト腸液中での安定性 (CTD 5.3.2.3-2 : MDP-103-041-IAR-01)

100 µg/mL の本薬をヒト腸液中で 37°C でインキュベーションしたとき、本薬は時間依存的に消失するとともに、MM-419447 が生成し、その後、本薬及び生成した代謝物 MM-419447 は完全に消失した。本薬の  $t_{1/2}$  は  $1.89 \pm 0.29$  時間であった (n=3、平均値±標準偏差)。なお、代謝物 MM-419447 のほかに検出された代謝物は 4~9 個のアミノ酸から成るペプチドであった。

また、ヒト腸液中には、3~8 mmol/L のチオールが検出され、グルタレドキシシン及びグルタチオン還元酵素の酵素活性が検出されたことから、ヒト腸液中における本薬の代謝にはグルタレドキシシン系酵素群が関与していると考えられると申請者は説明している。

#### 6.1.1.3 ヒト腸マイクロソームにおける代謝 (CTD 5.3.2.3-3 : MDP-103-056-IAR-02)

ヒト腸マイクロソームと本薬 12 µg/mL を NADPH 存在下 37°C でインキュベートしたとき、本薬の代謝は認められず、本薬は腸の CYP 分子種の基質にはならないと考えられた。

#### 6.1.1.4 本薬及び代謝物 MM-419447 の CYP 誘導及び阻害作用 (4.2.2.4-10~4.2.2.4-12 : MDP-103-088-IAR-01、MDP-103-066-IAR-01 及び █████/21)

ヒト肝細胞を用いて本薬及び代謝物 MM-419447 (0.25~50 ng/mL (CYP1A2 及び 2B6)、0.25~5000 ng/mL (CYP3A4/5)) の CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4/5) に対する誘導作用が検討された。本薬及び代謝物 MM-419447 は、CYP1A2 及び CYP2B6 に対しては 50 ng/mL まで誘導作用を示さなかった。CYP3A4/5 に対しては 5000 ng/mL まで誘導作用を示さなかった。

ヒト肝マイクロソームを用いて本薬及び代謝物 MM-419447 (0.05~50 ng/mL) の CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) に対する阻害作用が検討され、いずれの CYP 分子種に対しても本薬及び代謝物 MM-419447 の  $IC_{50}$  は 50 ng/mL 超であり、阻害作用はほとんど認められなかった。

ヒト腸マイクロソームを用いて本薬 (0.16~5.2 µg/mL) の腸の CYP 分子種 (CYP2C9 及び 3A4/5) に対する阻害作用が検討され、本薬はいずれの CYP 分子種に対しても阻害作用は示さなかった。

#### 6.1.1.5 腸管上皮細胞における膜透過性 (CTD 5.3.2.3-1 : PRD-RPT-EXP-00031)

Caco-2 細胞膜を用いて、本薬 0.24~24 µg/mL における膜透過性が検討された。本薬 24 µg/mL における頂端膜側から基底膜側への膜透過係数 ( $P_{app\ AP\ to\ BL}$ ) は  $0.32 \times 10^{-7}$  cm/秒であり、低透過性の対照物質として用いたマンニトールの  $P_{app\ AP\ to\ BL}$  ( $6.41 \times 10^{-7}$  cm/秒) と比較しても小さく、本薬の膜透過性は低かった。

#### 6.1.1.6 P-gp を介した輸送に関する検討 (CTD 5.3.2.3-4 : MDP-103-057-IAR-01)

Caco-2 細胞を用いて本薬 (0.12~12 µg/mL) の P-gp を介した輸送に関する検討が行われた結果、本薬は P-gp の基質ではないと考えられた。また、P-gp の特異的基質を用い、本薬 (0.24~24 µg/mL) の P-gp 阻害作用が検討された結果、本薬には P-gp 阻害作用は認められないと考えられた。

#### 6.1.1.7 BCRP、MRP2、MRP3、MRP4 並びに OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、PEPT1 及び OCTN1 輸送に関する検討 (CTD 5.3.2.3-5 : ██████████-03-██████20██)

各種トランスポーター発現細胞を用い、本薬 (0.153~15.3 µg/mL) 及び代謝物 MM-419447 (0.136~13.6 µg/mL) のヒト排出トランスポーターである BCRP、MRP2、MRP3、MRP4 並びにヒト取込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、PEPT1 及び OCTN1 の阻害作用が検討された。本薬 (未変化体) は、すべての排出トランスポーターに対して、阻害作用は示さなかった。取込みトランスポーターに対しては、本薬 (未変化体) は最高濃度の 15.3 µg/mL において OATP2B1 の基質の取込みを 55% 阻害したが、臨床推奨用量である 0.5 mg を投与したときの消化管内の予想最高濃度 (2 µg/mL <消化管容量を 250 mL として算出>) に比べて高いこと等から、申請者は臨床使用時に影響を及ぼす可能性は小さいと考えられると説明している。それ以外の取込みトランスポーターに対しては、阻害作用は示さなかった。代謝物 MM-419447 については、いずれの排出トランスポーター及び取込みトランスポーターに対しても阻害作用は認められなかった。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 国内第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 試験番号 0456-CL-0011<2010 年 10 月~2010 年 12 月>、以下、「CL-0011 試験」)

20 歳以上 45 歳未満の日本人健康成人男性 (目標症例数 32 例 : 各ステップ本薬群 6 例及びプラセボ群 2 例) を対象に、本薬を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.109 mg、0.327 mg、1.09 mg、3.27 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与することとされた。

ランダム化された 32 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、プラセボ群 0% (0/8 例)、0.109 mg 群 0% (0/6 例)、0.327 mg 群 16.7% (1/6 例)、1.09 mg 群 66.7% (4/6 例) 及び 3.27 mg 群 50.0% (3/6 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は下痢であり、0.327 mg 群 16.7% (1/6 例)、1.09 mg 群 66.7% (4/6 例) 及び 3.27 mg 群 50.0% (3/6 例) に認められ、いずれも副作用と判断された。

薬物動態について、血漿中の本薬未変化体濃度及び代謝物 MM-419447 濃度は、すべての被験者の全採血点で定量下限値未満であった。

### 6.2.2 国内第 I 相反復投与試験 (CTD 5.3.3.1-2 : 試験番号 0456-CL-0012<2011 年 6 月~2011 年 9 月>、以下、「CL-0012 試験」)

20 歳以上 45 歳未満の日本人健康成人男女 (目標症例数 44 例 : パート 1 24 例 <各ステップ本薬群 4 例及びプラセボ群 2 例>、パート 2 20 例) を対象に、本薬を反復経口投与したときの安全性、薬物動

態及び薬力学的効果に及ぼす食事の影響等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が国内1施設で実施された。なお、パート2は2群2期クロスオーバー試験として実施された。

用法・用量は、パート1では、本薬0.25 mg及び1 mg又はプラセボを空腹時に7日間反復経口投与することとされた。パート2では、本薬0.25 mg又はプラセボを食前又は食後に投与することとされ、各期の間の休薬期間は14～21日間とされた。

パート1でランダム化された24例及びパート2でランダム化された20例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、パート1では、有害事象はプラセボ群87.5% (7/8例)、0.25 mg群75.0% (6/8例)、1 mg群75.0% (6/8例)、副作用はプラセボ群75.0% (6/8例)、0.25 mg群62.5% (5/8例)、1 mg群75.0% (6/8例)に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、腹痛(プラセボ群25.0% (2/8例)、0.25 mg群12.5% (1/8例)及び1 mg群12.5% (1/8例))、下痢(プラセボ群62.5% (5/8例)、0.25 mg群50.0% (4/8例)及び1 mg群75.0% (6/8例))及び頭痛(プラセボ群12.5% (1/8例)、0.25 mg群25.0% (2/8例)及び1 mg群0% (0/8例))であり、いずれも副作用とされた。パート2では、有害事象及び副作用は食前投与期で72.2% (13/18例)及び食後投与期で85.0% (17/20例)に認められた。いずれかの投与期に2例以上認められた有害事象は下痢(食前投与期61.1% (11/18例)、食後投与期85.0% (17/20例))、腹痛(食前投与期22.2% (4/18例)、食後投与期15.0% (3/20例))及び腹部膨満(食前投与期0% (0/18例)、食後投与期10.0% (2/20例))であり、いずれも副作用とされた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、パート2において、2例が有害事象(「下痢」及び「エプスタイン・バーウイルス感染」)のため、食前投与期を開始する前に投与中止された。

薬物動態について、血漿中の本薬未変化体濃度及び代謝物MM-419447濃度は、パート1及びパート2のすべての被験者の全採血点で定量下限値未満であった。

食事の影響について、パート2における食前又は食後投与期の排便習慣パラメータスコアの変化量は表16のとおりであった。

表16 排便習慣パラメータスコア<sup>a)</sup>の変化量

	排便習慣パラメータスコア変化量 <sup>b)</sup>		食後投与-食前投与
	食後投与期	食前投与期	調整済み平均値の差 [95%信頼区間]
BSFSスコア	1.57±0.94	0.89±0.74	0.68 [0.33, 1.02]
排便頻度 (SBM)	0.60±0.60	0.04±0.44	0.52 [0.26, 0.77]
排便頻度 (CSBM)	0.61±0.62	-0.03±0.59	0.58 [0.37, 0.80]
いきみの重症度スコア	-0.34±0.73	-0.10±0.45	

a) 各スコアの定義については臨床の項の表17参照

b) 排便習慣観察期5日間と比較した排便習慣評価期5日間の排便習慣パラメータスコア変化量の平均値

### 6.2.3 国内第II相試験 (CTD5.3.5.1-1 : 試験番号 0456-CL-0021 <2012年8月～2013年12月>、以下、「CL-0021試験」)

20歳以上65歳未満のIBS-C患者(目標症例数525例(各群105例))を対象に、本薬又はプラセボを経口投与したときの有効性及び安全性、薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検群間比較試験が国内66施設で実施された。有効性及び安全性については7.1に記載した。

用法・用量は、プラセボ又は本薬0.0625、0.125、0.25及び0.5 mgを1日1回朝食前に12週間経口投与することとされた。

ランダム化された559例(プラセボ群113例、0.0625 mg群116例、0.125 mg群111例、0.25 mg群112例、0.5 mg群107例)全例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、血漿中の本薬未変化体濃度及び代謝物 MM-419447 濃度は、すべての被験者の全採血点で定量下限値未満であった。

## 6.R 機構における審査の概略

申請者は本薬のヒトにおける薬物動態について以下のように説明した。

国内第 I 相試験及び第 II 相試験（CL-0011 試験、CL-0012 試験及び CL-0021 試験）において、本薬を国内健康成人に 3.27 mg まで投与したとき、及び IBS-C 患者に 0.5 mg まで投与したときの血漿中の本薬未変化体及び代謝物 MM-419447 の濃度は全例で定量下限値未満であった。なお、海外試験では、健康成人を対象とした第 I 相試験（MCP-103-103 試験：参考資料）において、臨床推奨用量を超える 2.897 mg を投与された 18 例中 2 例（ $C_{max}$  は 0.21 及び 0.74 ng/mL）及び IBS-C 患者を対象とした第 III 相試験（MCP-103-302 試験：参考資料）において 0.29 mg を投与された 98 例中 2 例（ $C_{max}$  はともに 0.24 ng/mL）で血漿中に本薬未変化体が検出されたが、いずれも低い値であり、本薬の臨床推奨用量をヒトに経口投与したときの全身曝露は極めて低いと考えられた。

経口投与後は、腸管内において、本薬中のジスルフィド結合の還元を経て、タンパク分解酵素によって低分子ペプチドに代謝され（6.1.1.1 及び 6.1.1.2）、一般的な低分子ペプチドの代謝経路と同様にアミノ酸まで代謝されると考えられた。

なお、海外臨床薬理試験（CTD 5.3.1.1-1：試験番号 MCP-103-103＜参考資料＞）では、健康成人に対し本薬 0.29 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの投与後 24 時間までの糞中排泄が検討され、投与量の 3～5 % の未変化体及び代謝物 MM-419447 が糞中に排泄されたことから、消化管内で代謝されなかった一部の本薬は糞中に排泄されると考えられた。

機構は、本薬のヒトにおける薬物動態について、現時点では特段の問題はないと考える。なお、食事のタイミングが本薬の薬力学的効果に及ぼす影響については、7.R.4.2 で議論する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

国内第 I 相試験 2 試験、国内第 II 相試験 1 試験、国内第 III 相試験 1 試験の試験成績が評価資料として提出された（国内第 I 相試験については 6.2 参照）。国内第 II 相及び第 III 相試験における主な評価項目の定義及びブリストル便形状スケール（BSFS）について、それぞれ表 17、18 に示した。また、国内臨床試験では、試験立案当時に公表されていた Rome III 基準に準じ、主に表 19 の基準により便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）の患者が選択された。

表 17 国内臨床試験における主な評価項目

IBS 症状の全般改善効果	治療期に 1 週間毎に被験者が患者日誌に記録する。 排便習慣観察期と比べた 1 週間の IBS 症状の変化を 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、の 7 段階で評価
IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンス	IBS 症状の全般改善効果のスコア（7 段階スコア）が 1 あるいは 2 である
12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンス	12 週のうち 6 週以上において、IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンスを満たす
SBM (Spontaneous bowel movement : 自然排便)	排便の当日又は前日に下剤、坐薬、浣腸又は排便の処置がない排便
CSBM (Complete spontaneous bowel movement : 完全自然排便)	SBM のうち残便感がない排便
CSBM の週間レスポンス	CSBM 頻度の週平均値が 3 回以上であり、かつ排便習慣観察期における CSBM 頻度の週平均値から 1 回以上増加する
12 週間における CSBM のレスポンス	12 週のうち 6 週以上において、CSBM の週間レスポンスを満たす

表 18 プリストル便形状スケール (BSFS) <sup>a)</sup>

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

a) Rome III 基準 (Gastroenterology 130 : 1480-1491, 2006) や本邦の診療ガイドラインでも便形状を表す指標として使用されている

表 19 国内臨床試験における IBS-C の主な選択基準 (Rome III 診断基準に準じる)

<p>①仮登録基準</p> <p>1. 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、かつ仮登録前 6 カ月以上前から上記症状 (IBS 症状) があった患者</p> <p>① 排便によって症状が改善する</p> <p>② 有症状時に排便頻度の変化がある</p> <p>③ 有症状時に便形状 (外観) の変化がある</p> <p>2. 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、塊状便又は硬便 (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</p> <p>3. 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、同意取得時年齢が 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>
<p>②本登録基準</p> <p>排便習慣観察期の患者日誌において、以下を満たした患者</p> <p>1. SBM 頻度のうち塊状便又は硬便 (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)</p> <p>2. 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</p> <p>3. 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</p> <p>4. 腹痛・腹部不快感の重症度スコア (5 段階: 1=なし、2=弱い、3=中程度、4=強い、5=非常に強い) の週平均値 (-14~-1 日目における週平均値とし、下剤、坐薬、浣腸又は排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> <p>5. 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>

## 7.1 国内第 II 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : 試験番号 0456-CL-0021 <2012 年 8 月~2013 年 12 月>、以下、「CL-0021 試験」)

20 歳以上 65 歳未満の IBS-C 患者 (目標症例数 525 例 (各群 105 例)) を対象に、本薬又はプラセボを経口投与したときの有効性及び安全性、薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検群間比較試験が国内 66 施設で実施された。薬物動態については 6.2.3 に記載した。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 0.0625、0.125、0.25 及び 0.5 mg を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与することとされた。

ランダム化された 559 例（プラセボ群 113 例、0.0625 mg 群 116 例、0.125 mg 群 111 例、0.25 mg 群 112 例、0.5 mg 群 107 例）全例が安全性解析対象とされた。また、治験薬投与開始後の有効性に関するデータが無かったプラセボ群の 1 例を除く 558 例が FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。

有効性について、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ンド率」は、表 20 のとおりであった。各本薬群では、プラセボ群と比較してレスポンド率が高い傾向であったが、有意差は見られなかった（Fisher's exact 検定、Hochberg 法で多重性を調整）。

表 20 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率 (FAS)

	プラセボ群 (112 例)	本薬群			
		0.0625 mg 群 (116 例)	0.125 mg 群 (111 例)	0.25 mg 群 (112 例)	0.5 mg 群 (107 例)
レスポンド率	23.2 (26)	36.2 (42)	38.7 (43)	34.8 (39)	38.3 (41)
95%信頼区間	[15.8, 32.1]	[27.5, 45.6]	[29.6, 48.5]	[26.1, 44.4]	[29.1, 48.2]
p 値 <sup>a)</sup>	—	0.077	0.056	0.077	0.057

割合% (例数)

a) Fisher's exact 検定、Hochberg 法で検定の多重性を調整、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 36.3% (41/113 例)、本薬 0.0625 mg 群 33.6% (39/116 例)、0.125 mg 群 50.5% (56/111 例)、0.25 mg 群 41.1% (46/112 例)、0.5 mg 群 46.7% (50/107 例) に認められ、副作用はプラセボ群 10.6% (12/113 例)、本薬 0.0625 mg 群 16.4% (19/116 例)、0.125 mg 群 23.4% (26/111 例)、0.25 mg 群 26.8% (30/112 例)、0.5 mg 群 19.6% (21/107 例) に認められた。いずれかの群で 2.0% 以上に認められた有害事象及び副作用は表 21 及び表 22 のとおりであった。

表 21 いずれかの群で 2.0% 以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (113 例)	本薬群			
		0.0625 mg 群 (116 例)	0.125 mg 群 (111 例)	0.25 mg 群 (112 例)	0.5 mg 群 (107 例)
全有害事象	36.3 (41)	33.6 (39)	50.5 (56)	41.1 (46)	46.7 (50)
鼻咽頭炎	15.9 (18)	7.8 (9)	11.7 (13)	8.9 (10)	15.9 (17)
下痢	2.7 (3)	6.9 (8)	15.3 (17)	17.9 (20)	14.0 (15)
インフルエンザ	0.9 (1)	0.9 (1)	0.9 (1)	1.8 (2)	3.7 (4)
腹痛	0.9 (1)	1.7 (2)	3.6 (4)	1.8 (2)	1.9 (2)
血中トリグリセリド増加	0.9 (1)	0.0 (0)	3.6 (4)	1.8 (2)	0.9 (1)
白血球数減少	0.0 (0)	2.6 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
頭痛	2.7 (3)	0.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

MedDRA/J ver.12.1 発現割合% (発現例数)

表 22 いずれかの群で 2.0% 以上に認められた副作用

	プラセボ群 (113 例)	本薬群			
		0.0625 mg 群 (116 例)	0.125 mg 群 (111 例)	0.25 mg 群 (112 例)	0.5 mg 群 (107 例)
全副作用	10.6 (12)	16.4 (19)	23.4 (26)	26.8 (30)	19.6 (21)
下痢	2.7 (3)	6.0 (7)	14.4 (16)	17.9 (20)	12.1 (13)
腹痛	0.9 (1)	1.7 (2)	3.6 (4)	1.8 (2)	0.9 (1)
白血球数減少	0.0 (0)	2.6 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

MedDRA/J ver.12.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は「肝機能異常」が本薬 0.0625 mg 群及び 0.25 mg 群で各 1 例、「喘息」及び「自然流産」が 0.0625 mg 群で各 1 例、「耳帯状疱疹」及び「ノロウイルス性胃腸炎」が 0.125 mg 群で各 1 例、「意識消失」が 0.25 mg 群で 1 例、「憩室炎」が 0.5 mg 群で 1 例に認められ



た。「肝機能異常」2例及び「憩室炎」1例は副作用とされた。「肝機能異常」のうち、0.0625mg群の1例は投与2週時（15日目）の評価でAST、ALT、 $\gamma$ -GTP値が上昇していたため治験薬の投与中止となったが、経過観察で38日目に回復した。0.25mg群の1例については、治験薬投与終了後の12週時（91日目）評価で、AST、ALT、LDH、 $\gamma$ -GTP、ALP、T-Bil値が上昇していたが、倦怠感及び食欲低下の自覚症状以外の身体所見がなく経過観察で159日目に回復した。「憩室炎」については投与39日目に腹痛で発症し治験薬の投与中止となったが、保存的治療で57日目に回復した。

投与中止に至った有害事象はプラセボ群4.4%（5/113例）、本薬0.0625mg群6.0%（7/116例）、0.125mg群6.3%（7/111例）、0.25mg群2.7%（3/112例）、0.5mg群4.7%（5/107例）に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、「下痢」（プラセボ群0%〈0/113例〉、0.0625mg群0.9%〈1/116例〉、0.125mg群3.6%〈4/111例〉、0.25mg群1.8%〈2/112例〉、0.5mg群0%〈0/107例〉）、及び「腹部不快感」（プラセボ群0%〈0/113例〉、0.0625mg群0%〈0/116例〉、0.125mg群1.8%〈2/111例〉、0.25mg群0%〈0/112例〉、0.5mg群0.9%〈1/107例〉）であった。

## 7.2 国内第III相試験（CTD5.3.5.1-2：試験番号0456-CL-0031〈2014年10月～2016年3月〉、以下、「CL-0031試験」）

20歳以上80歳未満のIBS-C患者（目標症例数：第I期〈二重盲検期〉480例〈各群240例〉、第II期〈非盲検期〉本薬52週投与完了例数として第I期と合わせ100例）を対象に、本薬又はプラセボを経口投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で、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が国内60施設で実施された。

用法・用量は、第I期はプラセボ又は本薬0.5mgを1日1回朝食前に12週間経口投与することとされた。第II期は、第I期終了後に表23に示す移行基準を満たした被験者に対して、本薬0.5mgを1日1回朝食前に40週間経口投与することとされた。また、第II期には、治療開始後12週時の来院日翌日以降で24週時の来院時までの期間に減量基準に合致した場合は0.25mgへの減量、再増量基準に合致した場合は0.5mgへの再増量が可能とされた（表24）。

表23 第II期への主な移行基準

<p>治療期12週時の来院時に以下の基準をすべて満たす場合</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 中止基準に該当していない患者</li> <li>2. 評価スケジュールに従い治療期12週時の来院時の評価をすべて実施した患者</li> <li>3. 治療期12週時の来院時までに記載すべき患者日誌、IBS-QOL日本語版をすべて回収された患者</li> <li>4. 治験責任医師又は治験分担医師により安全性（来院時までの症状及び兆候）に問題がないと判断された患者</li> <li>5. 第I期後に第II期へ移行することに対する意思確認において、被験者本人から文書による同意が得られている患者</li> </ol>
--

表24 第II期における減量・再増量基準

<p><b>減量基準</b></p> <p>治療期12週時の来院日翌日以降で治療期24週時の来院までの期間、以下の基準を全て満たす場合</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 第II期以降の治療期に本薬の薬理作用に基づく有害事象として下痢（軟便含む）が発現した患者（休業基準に合致している場合は、治験薬休業後の服薬再開以降の来院時に減量を検討する）</li> <li>2. 治験責任医師又は治験分担医師により減量が必要と判断された患者</li> <li>3. 減量を希望する者</li> </ol>
<p><b>再増量基準</b></p> <p>減量後、最終観察時まで減量時用量を維持して治験を継続する。ただし、治療期24週時の来院時までの期間、以下の基準を全て満たす場合、来院時に通常時用量への増量を可能とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 減量翌日以降に無排便状態が3日以上続いた患者、あるいは減量後1週間以上経過した後に評価された、IBS症状の全般改善効果のスコア（7段階スコア：1～7）が4～7であった患者</li> <li>2. 治験責任医師又は治験分担医師により通常時用量への増量が必要と判断された患者</li> <li>3. 治験責任医師又は治験分担医師により安全性（来院時までの症状及び兆候）に問題がないと判断された患者</li> <li>4. 通常時用量への増量を希望する患者</li> </ol>

第Ⅰ期では、ランダム化された 500 例（プラセボ群 251 例、本薬 0.5 mg 群 249 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主たる解析集団とされた。また、第Ⅱ期には 324 例（第Ⅰ期プラセボ群からの移行例〈本薬 40 週間投与群〉160 例、第Ⅰ期 0.5 mg 群からの移行例〈本薬 52 週間投与群〉164 例）が移行し、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。

有効性について、主要評価項目（Co-primary endpoints）である「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」は、表 25 のとおりであり、いずれの項目についても 0.5 mg 群はプラセボ群に対し統計学的に有意な差が認められた（Fisher's exact 検定）。

表 25 12 週間におけるレスポンド率（FAS）

	プラセボ群 (251 例)	本薬 0.5 mg 群 (249 例)	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] <sup>a)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
IBS 症状の全般改善効果の レスポンド率	17.5 (44)	33.7 (84)	16.2 [8.3, 24.1]	p<0.001
CSBM のレスポンド率	19.1 (48)	34.9 (87)	15.8 [7.8, 23.9]	p<0.001

割合% (例数)

a) 連続修正した正規近似

b) Fisher's exact 検定、有意水準両側 5 %

安全性について、第Ⅰ期（二重盲検期）では、有害事象はプラセボ群 25.9 %（65/251 例）、本薬 0.5 mg 群 31.3 %（78/249 例）、副作用はプラセボ群 5.2 %（13/251 例）、0.5 mg 群 14.1 %（35/249 例）に認められた。第Ⅰ期（二重盲検期）において、いずれかの群で 2.0 %以上に認められた有害事象は表 26 のとおりであった。また、いずれかの群で 2.0 %以上に認められた副作用は「下痢」（プラセボ群 0.4 %〈1/251 例〉、0.5 mg 群 9.2 %〈23/249 例〉）であった。

表 26 第Ⅰ期にいずれかの群で 2.0 %以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (251 例)	本薬 0.5mg 群 (249 例)
全有害事象	25.9 (65)	31.3 (78)
鼻咽頭炎	9.6 (24)	10.0 (25)
下痢	0.4 (1)	9.6 (24)

MedDRA/J ver.17.0、発現割合% (発現例数)

第Ⅱ期では、有害事象は、第Ⅰ期 0.5 mg 群からの移行例（本薬 52 週間投与群）で 59.8 %（98/164 例）、第Ⅰ期プラセボ群からの移行例（本薬 40 週間投与群）で 50.6 %（81/160 例）に認められた。副作用は、第Ⅰ期 0.5 mg 群からの移行例（本薬 52 週間投与群）で 23.2 %（38/164 例）、第Ⅰ期プラセボ群からの移行例（本薬 40 週間投与群）で 20.0 %（32/160 例）に認められた。第Ⅱ期において、いずれかの群で 2.0 %以上に認められた有害事象は表 27 のとおりであった。また、いずれかの群で 2.0 %以上に認められた副作用は「下痢」（第Ⅰ期 0.5 mg 群からの移行例〈本薬 52 週間投与群〉で 11.6 %〈19/164 例〉、第Ⅰ期プラセボ群からの移行例〈本薬 40 週間投与群〉で 15.6 %〈25/160 例〉）であった。

表 27 第 II 期にいずれかの群で 2.0 %以上に認められた有害事象

	第 I 期 0.5 mg 群からの移行例 (本薬 52 週間投与群) (164 例)	第 I 期プラセボ群からの移行例 (本薬 40 週間投与群) (160 例)
全有害事象	59.8 (98)	50.6 (81)
鼻咽頭炎	24.4 (40)	14.4 (23)
下痢	13.4 (22)	15.6 (25)
背部痛	3.0 (5)	1.9 (3)
発熱	2.4 (4)	2.5 (4)
膀胱炎	2.4 (4)	1.3 (2)
咽頭炎	2.4 (4)	1.3 (2)
インフルエンザ	1.8 (3)	2.5 (4)
頭痛	1.2 (2)	2.5 (4)

MedDRA/J ver.17.0、発現割合% (発現例数)

第 I 期及び第 II 期とも死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、第 I 期で「白血球数減少」がプラセボ群 0.4 % (1/251 例)、「無力症」が本薬 0.5 mg 群 0.4 % (1/249 例)に、第 II 期で「熱中症」、「大腸炎」及び「頸椎骨折」が第 I 期プラセボ群からの移行例 (本薬 40 週間投与群) で各 0.6 % (1/160 例)に認められた。「白血球減少」、「無力症」及び「大腸炎」は副作用とされ、転帰は、「白血球減少」及び「大腸炎」は回復、及び「無力症」は未回復であった。

投与中止に至った有害事象は、第 I 期ではプラセボ群 1.2 % (3/251 例)、本薬 0.5 mg 群 3.2 % (8/249 例)に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は「下痢」で 0.5 mg 群 1.6 % (4/249 例)に認められた。第 II 期で投与中止に至った有害事象は、第 I 期 0.5mg 群からの移行例 (本薬 52 週間投与群) で 1.8 % (3/164 例)、第 I 期プラセボ群からの移行例 (本薬 40 週間投与群) で 6.3 % (10/160 例)に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下の 7.R.1.1~7.R.1.3 の検討から、IBS-C に対する本薬の有効性は示されたと考えるが、本薬の有効性については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.1.1 国内第 III 相試験 (CL-0031 試験) の評価項目及び試験成績について

申請者は国内第 III 相試験 (CL-0031 試験) の評価項目の設定根拠及び試験成績について、以下のよう

に説明した。  
IBS-C は、症状の原因となるような器質的な疾患がなく、患者の症状に基づいて診断される疾患であることから、患者が有する様々な症状の改善効果を患者自身が包括的に評価する評価指標が妥当と考え、第 II 相試験 (CL-0021 試験) では「IBS 症状の全般改善効果」を主要評価項目とした。さらに、第 III 相試験 (CL-0031 試験) では、IBS-C の主な症状の改善効果を定量的に検討できる評価項目として CSBM も主要評価項目として追加し、「IBS 症状の全般改善効果」と CSBM を主要評価項目 (Co-primary endpoints) として設定した。

評価期間については、Rome III 基準 (Longstreth GF, et al. editors. Rome III: The functional gastrointestinal disorders. 3rd ed. McLean: Degnon Associates; 487-555, 2006)<sup>4)</sup> においては、IBS-C を含む機能性消化管障害の治療薬の臨床評価では、IBS 症状の周期性を踏まえ、4~12 週間の治療期間を設定することが推奨

<sup>4)</sup> 試験立案当時は Rome III 基準が公表されていた

されていたこと、本薬の海外第 III 相試験 (MCP-103-302 試験及び LIN-MD-31 試験:いずれも参考資料) では主要評価項目を評価するための治療期間を 12 週間として検討されたことから、12 週間と設定した。

また、レスポnderの定義については、米国食品医薬品局 (FDA) 及び欧州医薬品庁 (EMA) による IBS の臨床評価に関するガイドライン<sup>5) 6)</sup> において、ある評価項目について治療期間の 50 %以上の期間で改善を認めた患者をレスポnderとすることが推奨されており、Rome III 基準においても言及されていること等から「12 週のうち 6 週以上において週間レスポnderを満たす患者」と設定した。なお、「週間レスポnder」の定義 (表 17) は海外第 III 相試験 (MCP-103-302 試験及び LIN-MD-31 試験) を参考に設定した。

国内第 III 相試験 (CL-0031 試験) の結果、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nder率」及び「12 週間における CSBM のレスポnder率」 (Co-primary endpoints) について、いずれも本薬 0.5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された (表 25)。

また、国内第 III 相試験 (CL-0031 試験) で、副次評価項目として検討した IBS-C の症状に関する他の評価項目の結果は表 28 のとおりであり、いずれの評価項目についても、プラセボ群に比べて本薬群でレスポnder率が高い傾向が認められた。

以上より、本薬の IBS-C 患者に対する有効性は示されたと考える。

表 28 副次評価項目の 12 週間におけるレスポnder率 (FAS)

	プラセボ群 (251 例)	本薬 0.5 mg 群 (249 例)	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] <sup>d)</sup>
SBM のレスポnder率 <sup>a)</sup>	57.8 (145)	80.7 (201)	23.0 [14.7, 31.2]
便通状態改善効果のレスポnder率 <sup>b)</sup>	18.3 (46)	36.5 (91)	18.2 [10.2, 26.3]
腹痛・腹部不快感改善効果レスポnder率 <sup>c)</sup>	15.5 (39)	29.3 (73)	13.8 [6.2, 21.4]

割合% (例数)

- a) SBM の週間レスポnder: SBM 頻度の週平均値が 3 回以上であり、かつ排便習慣観察期における SBM 頻度の週平均値から 1 回以上増加する。
- b) 便通状態改善効果の週間レスポnder: 便通状態改善効果のスコア (7 段階スコア: 1=非常に良くなった~7=非常に悪くなった) が 1 あるいは 2 である。
- c) 腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポnder: 腹痛・腹部不快感改善効果のスコア (7 段階スコア: 1=非常に良くなった~7=非常に悪くなった) が 1 あるいは 2 である。
- d) 連続修正した正規近似

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験 (CL-0031 試験) の主要評価項目の一つとして、患者自身が症状の改善を評価する「IBS 症状の全般改善効果」を用いたことについて、IBS-C は、器質的な病変が疾患の原因ではなく、腹痛や便通異常等の自覚症状に基づいて診断される疾患であることから理解できる。

国内第 III 相試験 (CL-0031 試験) の結果、「12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポnder率」及び「12 週間における CSBM のレスポnder率」 (Co-primary endpoints) について、いずれも 0.5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、副次評価項目として検討した IBS-C の症状に関する他の評価項目の結果についても、プラセボ群に比べて本薬群でレスポnder率が高い傾向が認められたことから、本薬の IBS-C 患者に対する有効性は示された。

<sup>5)</sup> Guidance for Industry Irritable Bowel Syndrome—Clinical Evaluation of Drugs for Treatment (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), May 2012, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM205269.pdf>)。なお、試験立案当時はドラフトガイドラインであった。

<sup>6)</sup> Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome (European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP), 25 September 2014 CPMP/EWP/785/97 Rev. 1, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/09/WC500173457.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500173457.pdf))。なお、試験立案当時は Point to consider として公表されていた。

### 7.R.1.2 長期投与時の有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について以下のように説明した。

第 III 相試験（CL-0031 試験）における投与 52 週後までの「IBS 症状の全般改善効果の週間レスポonder率」の推移は図 1 とおりであり、本薬投与開始後、レスポonder率は経時的に上昇し、12 週～52 週は概ね一定に推移することを確認した。また、「CSBM のレスポonder率」の推移も同様の傾向であった。

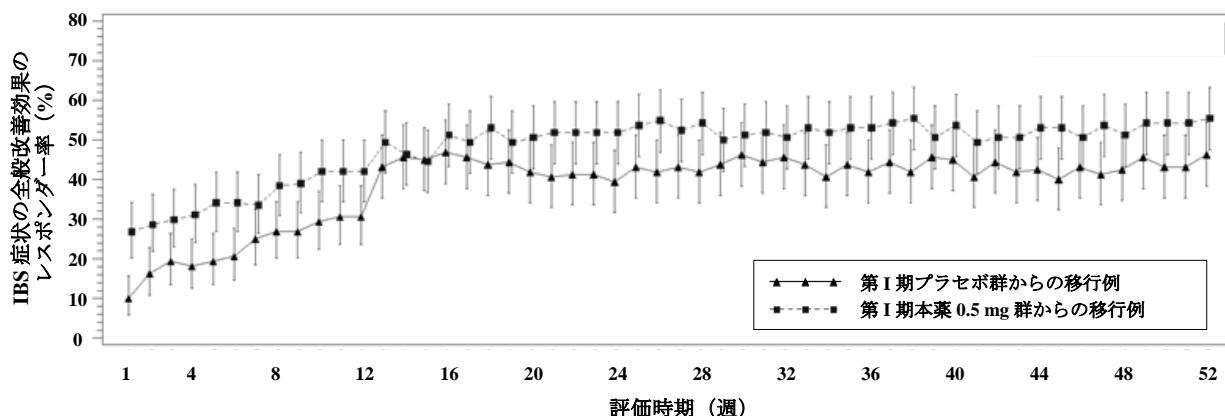


図 1 IBS 症状の全般改善効果の週間レスポonder率の推移 (FAS)

機構は、本薬投与開始後、レスポonder率は経時的に上昇し、12 週～52 週は概ね一定に推移することを確認した。

### 7.R.1.3 患者背景別の有効性について

申請者は、第 III 相試験（CL-0031 試験）における患者背景別の「12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率」（表 29）及び「12 週間における CSBM のレスポonder率」（表 30）の結果について、以下のように説明した。

表 29 第 III 相試験（CL-0031 試験）における患者背景別の「12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率」（FAS）

背景因子	区分	プラセボ群 (251 例)	本薬 0.5 mg 群 (249 例)	プラセボ群との差 (%)
性別	男性	8.3 (2/24)	40.5 (15/37)	32.2
	女性	18.5 (42/227)	32.5 (69/212)	14.0
年齢	40 歳未満	11.7 (12/103)	39.4 (41/104)	27.8
	40 歳以上	21.6 (32/148)	29.7 (43/145)	8.0
ベースラインの CSBM 頻度	0 回	18.0 (27/150)	32.3 (51/158)	14.3
	1 回以上	16.8 (17/101)	36.3 (33/91)	19.4
ベースラインの 腹痛・腹部不快感の 重症度スコア <sup>a)</sup>	3 未満	18.0 (22/122)	34.1 (42/123)	16.1
	3 以上	17.1 (22/129)	33.3 (42/126)	16.3
ベースラインの 腹部膨満感の 重症度スコア <sup>a)</sup>	3 未満	18.2 (20/110)	36.0 (41/114)	17.8
	3 以上	17.0 (24/141)	31.9 (43/135)	14.8

割合% (例数)

a) 腹痛・腹部不快感の重症度スコア及び腹部膨満感の重症度スコア：1=なし、2=弱い、3=中程度、4=強い、5=非常に強い

表 30 第 III 相試験 (CL-0031 試験) における患者背景別の「12 週間における CSBM のレスポンス率」 (FAS)

背景因子	区分	プラセボ群 (251 例)	本薬 0.5 mg 群 (249 例)	プラセボ群との差 (%)
性別	男性	25.0 (6/24)	40.5 (15/37)	15.5
	女性	18.5 (42/227)	34.0 (72/212)	15.5
年齢	40 歳未満	15.5 (16/103)	37.5 (39/104)	22.0
	40 歳以上	21.6 (32/148)	33.1 (48/145)	11.5
ベースラインの CSBM 頻度	0 回	10.0 (15/150)	23.4 (37/158)	13.4
	1 回以上	32.7 (33/101)	54.9 (50/91)	22.3
ベースラインの 腹痛・腹部不快感の 重症度スコア <sup>a)</sup>	3 未満	24.6 (30/122)	42.3 (52/123)	17.7
	3 以上	14.0 (18/129)	27.8 (35/126)	13.8
ベースラインの 腹部膨満感の 重症度スコア <sup>a)</sup>	3 未満	23.6 (26/110)	45.6 (52/114)	22.0
	3 以上	15.6 (22/141)	25.9 (35/135)	10.3

割合% (例数)

a) 腹痛・腹部不快感の重症度スコア及び腹部膨満感の重症度スコア：1=なし、2=弱い、3=中程度、4=強い、5=非常に強い

「40 歳以上」の集団ではレスポンス率のプラセボ群と本薬 0.5 mg 群の差が小さい傾向が認められた理由を考察した。

年齢の影響について、国内第 III 相試験 (CL-0031 試験) における 40 歳以上と 40 歳未満の患者背景を検討した。器質所見ありの患者の割合は 40 歳以上の患者で 47.4 % 及び 40 歳未満の患者で 32.9 %、罹患期間の平均値は 40 歳以上の患者で約 232 カ月及び 40 歳未満の患者で約 133 カ月であった。その他の背景因子については明らかな違いは認められなかった。一般的に年齢が高くなるにつれ、罹患期間や器質所見 (良性ポリープ、大腸憩室等) ありの割合は高くなると考えられるが、40 歳以上の患者と 40 歳未満の患者におけるベースラインの IBS 症状 (CSBM 頻度、SBM 頻度、便形状、腹痛・腹部不快感の重症度スコア、腹部膨満感の重症度スコア、いきみの重症度スコアの週平均値 (いずれも週平均値)) に明らかな違いは認められなかった。なお、国内第 II 相試験 (CL-0021 試験) における「12 週間における IBS 症状の全般的改善効果のレスポンス率」は、40 歳以上の患者ではプラセボ群 23.5 % (16/68 例) 及び本薬 0.5 mg 群 37.7 % (20/53 例) (プラセボ群との差 14.2 %)、40 歳未満の患者ではプラセボ群 22.7 % (10/44 例) 及び 0.5 mg 群 38.9 % (21/54 例) (プラセボ群との差 16.2 %)、「12 週間における CSBM のレスポンス率」は、40 歳以上の患者ではプラセボ群 25.0 % (17/68 例) 及び 0.5 mg 群 49.1 % (26/53 例) (プラセボ群との差 24.1 %)、40 歳未満の患者ではプラセボ群 27.3 % (12/44 例) 及び 0.5 mg 群 42.6 % (23/54 例) (プラセボ群との差 15.3 %) と、40 歳以上の患者でプラセボとの差が小さい傾向は特段認められていない。以上から、国内第 III 相試験 (CL-0031 試験) と国内第 II 相試験 (CL-0021 試験) で一定の傾向は認められていないと考える。なお、国内第 III 相試験 (CL-0031 試験) への 65 歳以上の患者の組入れは、プラセボ群 6 例及び 0.5 mg 群 1 例と少数であったため検討はできなかった。

また、性別の影響について、「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、女性の方がプラセボ群と本薬 0.5 mg 群の差が小さい傾向が認められたが、国内第 II 相試験 (CL-0021 試験) の「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、男性ではプラセボ群 33.3 % (4/12 例) 及び 0.5 mg 群 37.5 % (3/8 例) (プラセボ群との差 4.2 %)、女性ではプラセボ群 22.2 % (22/100 例) 及び 0.5 mg 群 38.4 % (38/99 例) (プラセボ群との差 16.4 %) と、女性の方がプラセボ群との差が大きい傾向が認められ、試験間で一定の傾向は認められなかった。また、「12 週間における CSBM のレスポ

ンダー率」については、特段、性別による差は認められなかった（表 30）。なお、国内第 II 相試験（CL-0021 試験）及び国内第 III 相試験（CL-0031 試験）はいずれも男性患者の組入れが少なく、評価に限界があると考ええる。

機構は以下のように考える。

現時点では、特定の集団で本薬の有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないと考えるが、国内第 III 相試験（CL-0031 試験）における男性や 65 歳以上の患者は限られていたことから、製造販売後調査等において、患者背景別の有効性について情報収集する必要がある。

## 7.R.2 安全性について

機構は以下の 7.R.2.1～7.R.2.4 の検討の結果、下痢の発現には注意し、適宜減量や休薬を行うことで本薬の安全性は許容可能と考える（用量調節については「7.R.4」参照）。

本薬の安全性については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.2.1 国内試験における有害事象の発現状況について

申請者は国内第 II 相試験（CL-0021 試験）及び第 III 相試験（CL-0031 試験）における有害事象の発現状況について以下のように説明した。

国内第 II 相試験（CL-0021 試験）及び第 III 相試験（CL-0031 試験）の第 I 期（二重盲検期）で認められた有害事象及び副作用の発現状況の併合解析結果を表 31 に示した。いずれの試験でも死亡例はなかった。投与量の増加に伴い、有害事象及び副作用が増加する傾向は認められなかった。

表 31 国内試験（比較試験併合）における有害事象及び副作用の発現状況<sup>a)</sup>

	プラセボ群 (364 例)	本薬群				合計 (695 例)
		0.0625 mg 群 (116 例)	0.125 mg 群 (111 例)	0.25 mg 群 (112 例)	0.5 mg 群 (356 例)	
有害事象	29.1 (106)	33.6 (39)	50.5 (56)	41.1 (46)	36.0 (128)	38.7 (269)
副作用	6.6 (24)	16.4 (19)	23.4 (126)	26.8 (30)	15.7 (56)	18.8 (131)
重篤な有害事象	0.3 (1)	2.6 (3)	1.8 (2)	1.8 (2)	0.6 (2)	1.3 (9)
重篤な副作用	0.3 (1)	0.9 (1)	0 (0)	0.9 (1)	0.6 (2)	0.6 (4)
投与中止に至った有害事象	2.2 (8)	6.0 (7)	6.3 (7)	2.7 (3)	3.7 (13)	4.3 (30)
投与中止に至った副作用	1.4 (5)	4.3 (5)	4.5 (5)	2.7 (3)	2.8 (10)	3.3 (23)

発現割合% (例数)

a) CL-0021 試験及び CL-0031 試験（第 I 期：二重盲検期）の併合解析

また、国内第 III 相試験（CL-0031 試験）の第 II 期に移行した長期投与例について、時期別の有害事象の発現状況を表 32 に示した。投与期間の長期化に伴い、有害事象が増加する傾向は認められなかった。

表 32 長期投与例における発現時期別の有害事象の発現割合

	第 I 期本薬 0.5 mg 群からの移行例 (本薬 52 週間投与群) (164 例)	第 I 期プラセボ群からの移行例 (本薬 40 週間投与群) (160 例)
合計	59.8 (98/164)	50.6 (81/160)
29 日目まで	17.1 (28/164)	0 (0/160)
30～57 日目まで	6.7 (11/164)	0 (0/160)
58～85 日目まで	9.8 (16/164)	3.1 (5/160)
86～113 日目まで	17.1 (28/164)	19.4 (31/160) <sup>a)</sup>
114～141 日目まで	11.0 (18/163)	12.7 (20/158)
142～169 日目まで	8.1 (13/161)	4.6 (7/151)
170～197 日目まで	12.7 (20/158)	14.1 (21/149)
198～225 日目まで	8.3 (13/156)	6.9 (10/145)
226～253 日目まで	8.4 (13/155)	9.2 (13/141)
254～281 日目まで	9.2 (14/153)	5.8 (8/137)
282～309 日目まで	6.6 (10/151)	8.2 (11/134)
310～337 日目まで	6.0 (9/151)	6.9 (9/130)
338 日目以降	8.7 (13/150)	10.2 (13/128)

発現割合% (発現例数)

a) 85 日目以降にプラセボから本薬に移行することとされた

### 7.R.2.2 下痢の発現状況について

申請者は、国内第 II 相試験 (CL-0021 試験) 及び第 III 相試験 (CL-0031 試験) で認められた有害事象のうち、高頻度で認められた「下痢」の発現状況について以下のように説明した。

国内第 II 相試験 (CL-0021 試験) 及び第 III 相試験 (CL-0031 試験) の第 I 期 (二重盲検期) で認められた下痢の有害事象の発現状況の併合解析結果を表 33 に示した。いずれの試験でも重度の下痢は認められなかった。投与量の増加に伴い、下痢が増加する傾向は認められなかった。また、下痢の発現中に休薬された本薬群の 54 例のうち、79.6% (43/54 例) が発現から 8 日以内に、14.8% (8/54 例) が 9～15 日以内に回復した。下痢の発現中に投与中止された本薬群の 11 例については、54.5% (6/11 例) が発現から 15 日以内に回復した。

表 33 国内試験 (比較試験併合) における下痢 (有害事象) の発現状況<sup>a)</sup>

	プラセボ群 (364 例)	本薬群				合計 (695 例)	
		0.0625 mg 群 (116 例)	0.125 mg 群 (111 例)	0.25 mg 群 (112 例)	0.5 mg 群 (356 例)		
下痢の発現	1.1 (4)	6.9 (8)	15.3 (17)	17.9 (20)	11.0 (39)	12.1 (84)	
治験薬の処置	休薬	0.3 (1)	1.7 (2)	10.8 (12)	10.7 (12)	7.9 (28)	7.8 (54)
	投与中止	0.0 (0)	0.9 (1)	3.6 (4)	1.8 (2)	1.1 (4)	1.6 (11)

発現割合% (例数)

a) CL-0021 試験及び CL-0031 試験 (第 I 期: 二重盲検期) の併合

国内第 III 相試験 (CL-0031 試験) の第 II 期に移行した長期投与例 (第 I 期 0.5 mg 群からの移行例 (本薬 52 週間投与群 164 例) 及び第 I 期プラセボ群からの移行例 (本薬 40 週間投与群 160 例)) について、時期別の下痢の有害事象の発現状況を表 34 に示した。下痢の多くは本薬の投与開始 15 日目まで (「本薬 40 週間投与群」では「86～113 日目まで」に該当) に発現し、投与期間の長期化に伴い、発現割合が増加する傾向は認められなかった。



表 34 長期投与例における発現時期別の下痢（有害事象）の発現割合

発現時期 (投与開始後)	第 I 期本薬 0.5 mg 群からの移行例 (本薬 52 週間投与群) (164 例)	第 I 期プラセボ群からの移行例 (本薬 40 週間投与群) (160 例)
合計	13.4 (22/164)	15.6 (25/160)
1～15 日目まで	6.7 (11/164)	0 (0/160)
16～29 日目まで	1.2 (2/164)	0 (0/160)
30～57 日目まで	1.2 (2/164)	0 (0/160)
58～85 日目まで	1.2 (2/164)	2.5 (4/160)
86～113 日目まで	3.7 (6/164)	11.3 (18/160) <sup>a)</sup>
114～141 日目まで	1.8 (3/163)	3.8 (6/158)
142～169 日目まで	1.9 (3/161)	0.7 (1/151)
170～197 日目まで	1.9 (3/158)	1.3 (2/149)
198～225 日目まで	1.3 (2/156)	1.4 (2/145)
226～253 日目まで	0.6 (1/155)	0 (0/141)
254～281 日目まで	0 (0/153)	0.7 (1/137)
282～309 日目まで	0 (0/151)	0 (0/134)
310～337 日目まで	0 (0/151)	0 (0/130)
338 日目以降	0 (0/150)	0.8 (1/128)

発現割合% (発現例数)

a) 85 日目以降にプラセボから本薬に移行することとされた

また、長期投与例（第 I 期本薬 0.5 mg 群からの移行例〈本薬 52 週間投与群 164 例〉及び第 I 期プラセボ群からの移行例〈本薬 40 週間投与群 160 例〉、計 324 例）のうち、下痢の発現中に本薬が減量された症例は 1.2 %（4/324 例）、本薬が休薬された症例は 10.8 %（35/324 例）であった。下痢の発現中に減量された 4 例のうち、75.0 %（3/4 例）は発現から 8 日以内に、25.0 %（1/4 例）は 9～15 日以内に回復した。また、下痢の発現中に休薬された 35 例のうち、82.9 %（29/35 例）は発現から 8 日以内に、14.3 %（5/35 例）は 9～15 日以内に回復した。下痢の発現中に投与中止された症例はなかった。

### 7.R.2.3 患者背景別の有害事象の発現状況について

申請者は本薬の安全性に影響する可能性がある患者背景別の有害事象の発現状況について、以下のよう

に説明した。  
全有害事象及び本薬の主な有害事象である下痢について、国内第 II 相試験（CL-0021 試験）及び第 III 相試験（CL-0031 試験）の第 I 期（二重盲検期）の併合解析における、患者背景別の有害事象の発現状況を表 35 に示した。

表 35 国内試験（比較試験併合）における患者背景別の有害事象と下痢（有害事象）の発現状況<sup>a)</sup>

背景因子		区分	プラセボ群	本薬群
性別	全体	男性	33.3 (12/36)	48.6 (36/74)
		女性	28.7 (94/328)	37.5 (233/621)
	下痢	男性	0 (0/36)	27.0 (20/74)
		女性	1.2 (4/328)	10.3 (64/621)
年齢	全体	40歳未満	31.1 (46/148)	42.8 (130/304)
		40歳以上	27.8 (60/216)	35.5 (139/391)
	下痢	40歳未満	1.4 (2/148)	13.8 (42/304)
		40歳以上	0.9 (2/216)	10.7 (42/391)
IBS-Cの併用薬・併用療法	全体	無	28.9 (104/360)	38.9 (267/687)
		有	50.0 (2/4)	25.0 (2/8)
	下痢	無	1.1 (4/360)	12.2 (84/687)
		有	0 (0/4)	0 (0/8)
IBS-Cの併用薬以外の併用薬	全体	無	14.1 (25/177)	24.5 (88/359)
		有	43.3 (81/187)	53.9 (181/336)
	下痢	無	1.7 (3/177)	14.2 (51/359)
		有	0.5 (1/187)	9.8 (33/336)

発現割合% (例数)

a) CL-0021 試験及び CL-0031 試験（第 I 期：二重盲検期）の併合

性別の影響について、比較試験併合解析における女性の下痢の発現割合は、プラセボ群 1.2 % (4/328 例) 及び本薬群 10.3 % (64/621 例) であるのに対し、男性の下痢の発現割合はプラセボ群 0 % (0/36 例) 及び本薬群 27.0 % (20/74 例) と、男性で高い傾向が認められた（表 35）。一方、長期投与例（第 I 期 0.5 mg 群からの移行例〈本薬 52 週間投与群〉及び第 I 期プラセボ群からの移行例〈本薬 40 週間投与群〉）における下痢の発現割合は、第 I 期 0.5 mg 群からの移行例（本薬 52 週間投与群）では女性 13.4 % (19/142 例) 及び男性 13.6 % (3/22 例)、第 I 期プラセボ群からの移行例（本薬 40 週間投与群）では女性 14.2 % (21/148 例) 及び男性 33.3 % (4/12 例) であり、第 I 期 0.5 mg 群からの移行例（本薬 52 週間投与群）では性別による大きな差は認められなかった。以上より、性別は本薬の安全性に大きな影響は及ぼさないと考えられた。

年齢の影響について、40 歳以上及び 40 歳未満の患者では有害事象の発現状況に差異は認められなかった。65 歳以上の患者は組入れが少なかったものの、国内第 III 相試験（CL-0031 試験）の第 I 期において本薬 0.5 mg 群の 1 例、第 II 期において第 I 期プラセボ群からの移行例（本薬 40 週間投与群）として 5 例に本薬 0.5 mg が投与された。第 I 期の 1 例では有害事象は認められず、第 II 期の 5 例中 2 例に有害事象（鼻咽頭炎の 1 例、節足動物咬傷・突発難聴・眼部単純ヘルペス・帯状疱疹・結膜炎の 1 例）が認められたが、いずれも副作用とはされなかった。

また、併用薬・併用療法の影響について、IBS-C の併用薬・併用療法を行っていた患者の組入れは少なかったため比較に限界はあるものの、IBS-C の併用薬・併用療法、IBS-C 以外の併用薬のいずれも、併用により、プラセボ群と比べて本薬群で有害事象が増加する傾向は認められなかった。

以上より、性別、年齢、併用薬・併用療法の有無いずれにおいても、本薬の安全性に大きな差異は認められないと考えられた。

#### 7.R.2.4 海外市販後情報について

申請者は、海外における本薬の市販後安全性情報等について以下のように説明した。

本薬の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査対象期間：2014年8月30日～2015年8月29日）によると、本薬は米国での2012年8月の販売開始以降、2015年8月29日までに約56万人に投与されたと推定される。

また、2016年8月26日までに、重篤な副作用は845例に報告され、10例以上に認められた重篤な副作用は、「下痢」、「血便排泄」、「腹痛」及び「直腸出血」であった。また、下痢に関連する事象として、「低カリウム血症」5例、「血中ナトリウム減少」5例、「血中カリウム減少」5例、「電解質失調」2例、「低ナトリウム血症」1例及び「血中電解質異常」1例（重複あり）といった電解質異常が報告されている。これらの事象は、電解質の補給等の処置により、概ね回復が認められているが、下痢が認められた場合には、減量や休薬するなど適切な処置を行う必要があると考える。

また、海外の添付文書では、消化管閉塞のある患者は禁忌と設定されている。海外市販後に報告された消化管閉塞関連の重篤な副作用は、「憩室炎」16例、「腸閉塞」4例、「小腸閉塞」3例、「腸管穿孔」3例、「憩室穿孔」1例、「胃腸管閉塞」、「直腸閉塞」及び「大腸穿孔」各1例であった（重複あり）。このうち「胃腸管閉塞」1例と「腸管穿孔」2例の転帰は死亡であり、「腸管穿孔」の1例は本薬投与以前から腸閉塞があった患者であった。以上から、本邦の添付文書においても、消化管閉塞のある患者を禁忌に設定する予定である。

米国における承認時には、幼若マウスを用いた毒性試験において重度の脱水による死亡例が報告されていること（5.6.1）、本薬の標的受容体であるグラニル酸シクラーゼC受容体発現量は新生児で最も多いという報告（*Gastroenterology* 94: 367-373, 1988）があること等から、米国の添付文書では6歳未満の小児患者は禁忌とされた。

米国において市販後に、米国食品医薬品局（FDA）の指示により、幼若マウスを用いた毒性試験において死亡が認められた原因を検討する追加試験が実施された結果、幼若マウスで認められた死亡は下痢による脱水が原因と考えられた（5.6.2）。また、FDAの指示により、現在、17歳以下のIBS-C患者及び機能性便秘患者を対象とした本薬の海外臨床試験（LIN-MD-63試験及びLIN-MD-62試験）が実施中である。これらの試験はプラセボ対照二重盲検試験であるため、割付けは不明であるものの、2016年6月3日時点でいずれの試験においても重篤な有害事象は認められていない。

欧州では、米国の添付文書と同様の根拠により、欧州の添付文書には小児には使用しない旨の注意喚起が記載されているが、禁忌には設定されていない。また、欧州においても、今後、米国の小児患者対象の臨床試験成績を踏まえ、小児患者を対象とした臨床試験が行われる予定である。

以上の海外における小児への投与に対する状況等を踏まえ、現時点における本邦の添付文書では、小児を禁忌には設定せず、低年齢の小児では成人に比べ過剰な薬理作用による下痢のリスクがある旨及び幼若マウスでは重度の脱水による死亡が報告されている旨を注意喚起する予定である。

機構は、7.R.2.1～7.R.2.3を踏まえて以下のように考える。

国内臨床試験で主に認められた有害事象は下痢であった。下痢の発現状況について、用量依存性は認められず、投与期間に伴い、発現割合が上昇する傾向は認められなかった。臨床試験では重度の下痢は認められず、減量や休薬により改善した。一方、海外の市販後安全性情報等では、重篤な有害事象として、下痢や下痢に伴う電解質異常が報告されている。また、患者背景別の有害事象の発現状況について、全有害事象の発現割合は、性別、年齢、併用薬・併用療法の有無による大きな差異は認められなかったが、下痢については男性で発現割合が高い傾向が認められた（表35）。以上より、下痢の発現には注意し、下痢が認められた場合には、減量や休薬するなど適切な処置を行う必要があると考える（用量調節

については「7.R.4」参照）。また、国内第 II 相試験及び第 III 相試験（CL-0021 試験及び CL-0031 試験）における男性や 65 歳以上の患者、IBS-C の併用薬・併用療法等を用いていた患者は限られていたことから、製造販売後調査等において、患者背景別の安全性について情報収集する必要がある。

海外市販後安全性情報において、重篤な有害事象として消化管閉塞及び穿孔例が報告されており、死亡例も報告されていることから、欧米の添付文書と同様に、消化管閉塞又はその疑いがある患者は禁忌に設定するという申請者の対応は妥当と考える。

また、小児に対する投与については、現在、海外において小児患者を対象とした臨床試験で特段安全性に問題はみられていないこと等を踏まえ、本邦の添付文書では、小児を禁忌に設定せず、低年齢の小児では成人に比べ過剰な薬理作用による下痢のリスクがある旨及び幼若マウスでは重度の脱水による死亡が報告されている旨を注意喚起するという申請者の対応で差し支えないと考える。

### 7.R.3 効能又は効果について

申請者は、申請効能・効果の設定理由、既存薬との使い分けについて以下のように説明した。

国内第 II 相試験（CL-0021 試験）及び国内第 III 相試験（CL-0031 試験）では、Rome III 基準に基づき、IBS-C 患者を選択し、国内第 III 相試験（CL-0031 試験）で有効性が検証され、安全性が確認された。以上より、申請効能・効果は「便秘型過敏性腸症候群」とした<sup>7)</sup>。

また、既存薬との使い分けについては次のように考える。本邦における診療ガイドラインの治療フローチャートでは、まずは食事と生活習慣改善の指導を行い、必要に応じてトリメブチンマレイン酸塩等の消化管機能調節薬、乳酸菌製剤等のプロバイオティクス、ポリカルボフィルカルシウム等の高分子重合体や粘膜上皮機能変容薬のルビプロストンを単剤あるいは併用で投与し、改善がなければ下剤を併用するとされている。本薬は、診療ガイドラインでは粘膜上皮機能変容薬として分類されており、他の IBS-C 治療薬と併用される可能性はある。しかし、本薬と薬物トランスポーター及び薬物代謝酵素を介した相互作用は認められないこと（6.1）、併用薬・併用療法の有無による有害事象の発現状況に特段差異は認められなかったこと（7.R.2.3）等から、現時点では、診療ガイドラインで挙げられている他の IBS-C 治療薬（消化管機能調節薬、プロバイオティクス、高分子重合体及び下剤等）との併用を特に制限する必要はないと考える。

なお、添付文書では、本薬は、診療ガイドラインで基本とされている、「食事と生活習慣の改善を行ったうえで、症状の改善が得られない患者に対して投与を考慮する」旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

IBS-C 患者を対象とした国内第 III 相試験（CL-0031 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ド率」及び「12 週間における CSBM のレスポンド率」について、本薬のプラセボに対する優越性が検証されたこと、下痢の発現については適宜減量や休薬を行うことで安全性は許容可能と考えられたことから（7.R.1 及び 7.R.2）、本薬の効能・効果を「便秘型過敏性腸症候群」とすることで差し支えない。

他の IBS-C 治療のための併用薬・併用療法については、薬物相互作用の検討結果（6.1）及び併用薬・併用療法の有無による有害事象の発現状況（7.R.2.3）等から、現時点では特に制限する必要はないと考えるが、国内第 II 相試験及び第 III 相試験（CL-0021 試験及び CL-0031 試験）における IBS-C の治療薬

<sup>7)</sup> 慢性便秘症については、現在、国内外で開発中である

等を併用していた患者は限られていたことから、製造販売後調査等において併用薬・併用療法の有無による有害事象の発現状況について情報収集する必要がある。

また、添付文書において「食事と生活習慣の改善を行ったうえで、症状の改善が得られない患者に対して投与を考慮する」旨を注意喚起するという申請者の対応に特に問題はない。

本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.4 用法及び用量について

### 7.R.4.1 用量等について

申請者は、申請用量の設定理由について以下のように説明した。

国内第 II 相試験（CL-0021 試験）では、本薬 0.0625 mg～0.5 mg 群を設定し検討した結果、主要評価項目とした「12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率」（表 20）について、各本薬群のプラセボ群に対する有意差は認められなかったものの、いずれの本薬群もプラセボ群よりレスポonder率が高い傾向が認められた。0.5 mg 群の「12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率」は他の用量群と大きく変わらなかったが、副次評価項目として検討した「12 週間における CSBM（完全自然排便）のレスポonder率」の結果は表 36 のとおりであり、0.5 mg 群で最も高い傾向が認められた。

表 36 国内第 II 相試験（CL-0021 試験）：12 週間における CSBM のレスポonder率（FAS）

	プラセボ群 (112 例)	本薬群			
		0.0625 mg 群 (116 例)	0.125 mg 群 (111 例)	0.25 mg 群 (112 例)	0.5 mg 群 (107 例)
レスポonder率	25.9 (29/112)	34.5 (40)	32.4 (36)	37.5 (42)	45.8 (49)
95%信頼区間	[18.1, 35.0]	[25.9, 43.9]	[23.9, 42.0]	[28.5, 47.1]	[36.1, 55.7]

発現割合%（例数）

安全性について、国内第 II 相試験（CL-0021 試験）における全体の有害事象や副作用の発現割合、いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用である「下痢」及び「腹痛」の発現割合は、他の用量群に比べて本薬 0.5 mg 群で多い傾向は認められなかったこと（表 21 及び表 22）から、国内第 III 相試験（CL-0031 試験）の用量として 0.5 mg を選択した<sup>8)</sup>。

また、減量について、以下のように考える。

国内第 III 相試験（CL-0031 試験）の第 II 期（非盲検期）では、本薬 0.5 mg から 0.25 mg への減量規定が設定されていた（表 24）。治療期 12 週時の来院日翌日以降で治療期 21 週時の来院時までの期間に、下痢（軟便含む）が発現した 27 例（第 I 期 0.5 mg 群からの移行例〈本薬 52 週間投与群〉4.3%〈7/164 例〉、第 I 期プラセボ群からの移行例〈本薬 40 週間投与群〉12.5%〈20/160 例〉）が 0.25 mg へ減量した。第 I 期 0.5 mg 群からの移行例での減量例（7 例）ではベースラインの SBM 頻度の平均値が 3.21 回と非減量例（2.20 回）と比較してやや高値であった以外は明らかな患者背景の差異は認めなかった。減量後 24 週来院時までに 18.5%（5/27 例）の患者で新たな下痢が認められたが、その程度は軽度であった。減量した 27 例のうち 24 週来院時までに治験中止となったのは 11.1%（3/27 例）であり、多くの患

<sup>8)</sup> 海外では、海外第 II 相試験（MCP-103-202 試験〈参考資料〉）において、プラセボ、本薬 0.072、0.145、0.29、0.579 mg 群の CSBM 頻度（週あたりの CSBM 回数）は、プラセボ群で 1.01、本薬 0.072 mg 群で 2.90、0.145 mg 群で 2.49、0.29 mg 群で 3.61、0.579 mg 群で 2.68 と 0.29 mg 群で高い傾向があったことから、0.29 mg が臨床推奨用量として選択され、IBS-C に対する用量として承認された。なお、海外第 II 相試験（MCP-103-202 試験）の用量は、総ペプチド含有量として 0.075、0.15、0.3、0.6 mg が設定されたが、リナクロチド含有量としてはそれぞれ 0.072、0.145、0.29、0.579 mg となる。

者が減量により治験を継続した。なお、再増量が許容されていた 24 週時点までの期間で、減量後に 0.5 mg に再増量した例はみられなかった。

減量の開始時期は表 37 に示すとおりであり、減量の開始時期に一定の傾向は認められなかった。

表 37 長期投与例における 0.25 mg への減量時期

減量時期 <sup>a)</sup>	第 I 期本薬 0.5 mg 群からの移行例 (本薬 52 週間投与群) (164 例)	第 I 期プラセボ群からの移行例 (本薬 40 週間投与群) (160 例)
合計	4.3 (7/164)	12.5 (20/160 例)
13 週時	0 (0/7)	0 (0/20)
14 週時	14.3 (1/7)	15.0 (3/20)
15 週時	0 (0/7)	20.0 (4/20)
16 週時	28.6 (2/7)	5.0 (1/20)
17 週時	14.3 (1/7)	40.0 (8/20)
18 週時	14.3 (1/7)	0 (0/20)
19 週時	0 (0/7)	5.0 (1/20)
20 週時	14.3 (1/7)	10.0 (2/20)
21 週時	14.3 (1/7)	5.0 (1/20)
22 週時	0 (0/7)	0 (0/20)
23 週時	0 (0/7)	0 (0/20)
24 週時	0 (0/7)	0 (0/20)

割合% (発現例数)

a) 投与開始 12 週目以降から 24 週時まで 0.25 mg への減量が可能とされた

減量後の有効性について、減量した各患者の減量開始時点を 0 週時としたときの、本薬 0.25 mg への減量後の各時点における「IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンス率」は、表 38 のとおりであり、減量後も一定の有効性が維持されていると考えられた。

表 38 減量後の各時点での IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンス率

減量開始後の時期	第 I 期本薬 0.5 mg 群からの移行例 (本薬 52 週間投与群) (7 例)		第 I 期プラセボ群からの移行例 (本薬 40 週間投与群) (20 例)	
	% (例数)	95%信頼区間 (%) <sup>a)</sup>	% (例数)	95%信頼区間 (%) <sup>a)</sup>
減量開始時 (0 週時)	85.7 (6/7)	[42.1, 99.6]	30.0 (6/20)	[11.9, 54.3]
2 週時	71.4 (5/7)	[29.0, 96.3]	40.0 (8/20)	[19.1, 63.9]
4 週時	66.7 (4/6)	[22.3, 95.7]	31.6 (6/19)	[12.6, 56.6]
6 週時	80.0 (4/5)	[28.4, 99.5]	37.5 (6/16)	[15.2, 64.6]
8 週時	66.7 (2/3)	[9.4, 99.2]	25.0 (2/8)	[3.2, 65.1]
10 週時	100.0 (1/1)	[2.5, 100.0]	33.3 (1/3)	[0.8, 90.6]

a) Clopper-Pearson 法

以上より、個々の患者の下痢や軟便等の症状に応じて減量できるよう、本薬の用法・用量に「症状により 0.25 mg に減量する。」を設定することは妥当と考えた。

なお、本邦の診療ガイドラインでは、消化管機能調節薬や粘膜上皮機能変容薬等は用量を勘案しながら 4~8 週間継続し、症状が改善すれば継続または治療終了し、改善がみられなければ、抗うつ薬や抗不安薬等を含む治療に移行するとしている。IBS-C は症状の原因となるような器質的な疾患がなく、患者の症状に基づいて診断される疾患であることから、患者の症状に応じて投与量の調節や、治療継続の判断がなされているものと考えられる。本薬については、漫然と投与せず、患者の治療への反応性や下痢等の副作用の発現状況を勘案して、投与継続の判断を行うことが妥当と考える。

#### 7.R.4.2 投与タイミングについて

申請者は、本薬の投与タイミングを食前とした理由について、以下のように説明した。

国内第 I 相反復投与試験（CL-0012 試験）では食前投与と比較して食後投与では下痢の発現率が高かった（6.2.2）。また、IBS-C 患者においては、食事の摂取により、腹痛・腹部不快感が増悪することも考えられるため（Gastroenterol Hepatol. 2014; 10: 164-174）、本薬を食前に投与することにより、腹部症状の増悪やそれに伴う不安感を軽減できる可能性があると考えた。以上より、国内第 II 相試験（CL-0021 試験）及び第 III 相試験（CL-0031 試験）では、1 日 1 回朝食前投与と設定し、有効性が検証され、安全性に特段の問題は認められなかった。

なお、国内第 II 相試験（CL-0021 試験）及び第 III 相試験（CL-0031 試験）では朝食前に服用することとしたが、服薬を忘れた場合は朝食以外の食前の服用を許容していた。また、国内第 III 相試験（CL-0031）の投与開始 1 日目の投与時刻の記録から、朝食以外の時間帯に服用していたと考えられる患者も認められ、安全性及び有効性に特段問題は認められなかった（7.1 及び 7.2）。なお、欧州の承認用法における投与タイミングは食前であり、朝食前に限定されていない。

以上より、本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはリナクロチドとして 0.5 mg を 1 日 1 回、食前に経口投与する。なお、症状により 0.25 mg に減量する。」とした。

機構は、本薬の用法・用量等について、7.R.4.1～7.R.4.3 を踏まえ以下のように考える。

国内第 III 相試験（CL-0031 試験）より本薬 0.5 mg 群の有効性が検証され（7.R.1）、安全性については、下痢の発現等について適切に注意喚起を行うことで許容可能と考えられたことから（7.R.2）、本薬の成人に対する通常用量を 0.5 mg とすることは差し支えない。また、減量について、国内第 III 相試験（CL-0031 試験）では、減量の開始時期に一定の傾向は認められなかったこと（表 37）、減量後の有効性に特段問題は認められなかったこと（表 38）から、用法・用量に「症状により 0.25 mg に減量する。」を設定することは差し支えない。

投与タイミングについて、「食前」と設定するという申請者の説明に特段は問題ない。

本薬の用法・用量等については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 39 に示すような製造販売後調査を計画している。

表 39 使用成績調査の実施計画骨子（案）

目的	本薬の使用実態下における安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	3 年 9 カ月間（登録期間：3 年間）
対象患者	IBS-C 患者
予定症例数	1,000 例
予定施設数	約 250 施設（内科・消化器科・心療内科・精神科等）
観察期間	12 週間（評価時期：投与開始時、4 週後及び 12 週後（中止時又は最終来院時））
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（年齢、性別、妊娠・授乳の有無、体重、罹病期間、合併症〈肝機能・腎機能障害の程度含む〉、既往歴、前治療薬、アレルギー歴等）</li> <li>・本薬の投与量・投与方法（投与タイミング、減量、休薬の有無等）</li> <li>・併用薬の投与、併用療法の実施状況</li> <li>・安全性（有害事象〈下痢、臨床検査値異常を含む〉）</li> <li>・有効性（臨床経過、全般改善度）</li> </ul>

機構は、申請者の提示した使用成績調査の実施計画骨子（案）について、患者背景別（年齢、性別及び併用薬・併用療法の有無等）の安全性及び有効性、投与開始 12 週以降の本薬の投与状況等を検討できるような計画とすることが適切と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## **8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断**

### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## **9. 審査報告（1）作成時における総合評価**

提出された資料から、本品目の「便秘型過敏性腸症候群」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、便秘型過敏性腸症候群の治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。



## 審査報告 (2)

平成 28 年 11 月 10 日

### 申請品目

[販 売 名]	リンゼス錠 0.25 mg
[一 般 名]	リナクロチド
[申 請 者]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 2 月 24 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性、安全性、効能又は効果、用法及び用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 効能又は効果について」、「7.R.4 用法及び用量について」に関する機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 新しい作用機序を有する薬剤であり、有用な治療選択肢になると考えるが、下痢の発現には十分に注意する必要がある。下痢が発現した場合には本薬の減量や中止を行う旨の注意喚起は必要と考える。
- ・ ルビプロストンは、国内第 III 相試験（CL-0031 試験）での併用はなされていないが、下痢の副作用が比較的多い薬剤であり、製造販売後には本薬と併用される可能性があるため、製造販売後調査等で併用時の安全性・有効性に係る情報を収集する必要がある。
- ・ 便秘型過敏性腸症候群は食事指導及び生活指導により改善が認められる場合もあるので、「便秘型過敏性腸症候群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」旨の注意喚起は必要と考える。

機構は、審査報告 (1) 及び専門協議における議論を踏まえ、承認申請された以下の【効能又は効果】、【用法及び用量】を了承した。

また、機構は、審査報告 (1) 及び専門協議における議論を踏まえ、添付文書における＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞及び＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を以下のようにすることが適切と考えた。さらに、「禁忌」として「機械的消化管閉塞又はその疑いのある患者」を設定すること、「重大な副作用」として「重度の下痢」を記載し、「観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行う」旨を注意喚起することが適切と考えた。機構は、申請者に対し、添付文書（案）を整備するよう求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

## 【効能又は効果】

便秘型過敏性腸症候群

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

便秘型過敏性腸症候群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。

## 【用法及び用量】

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

なお、症状により0.25 mgに減量する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

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（「重大な副作用」の項参照）。

## 1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に示した機構の意見は専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表40に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表41に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表42に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表40 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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	・ 該当なし	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性		

表41 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査	・ 市販直後調査による情報提供

表42 特定使用成績調査の実施計画骨子（案）

目的	本薬の使用実態下における安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	4年3カ月間（登録期間：3年間）
対象患者	IBS-C患者
予定症例数	1,000例
予定施設数	約250施設（内科・消化器科・心療内科・精神科等）
観察期間	36週間（評価時期：投与開始時、4、12、24、36週後（中止時又は最終来院時））
主な調査項目	・ 患者背景（年齢、性別、妊娠・授乳の有無、体重、罹病期間、合併症〈肝機能・腎機能障害の程度含む〉、既往歴、前治療薬、アレルギー歴等） ・ 本薬の投与量・投与方法（投与タイミング、減量、休薬の有無等） ・ 併用薬の投与、併用療法の実施状況 ・ 安全性（有害事象〈下痢、臨床検査値異常を含む〉） ・ 有効性（臨床経過、全般改善度）

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

#### 実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（休薬実施後の治験薬服薬再開に係る規定の不遵守）

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

便秘型過敏性腸症候群

[用法及び用量]

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

なお、症状により 0.25 mg に減量する。

[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。

以上