リンゼス錠 0.25mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 開発の経緯 8
1.5.3 海外における開発状況 16
1.5.4 有用性及び特徴 18
1.5.5 国内における本剤の臨床的位置付け 18
1.5.6 効能・効果（案），用法・用量（案） 19
1.5.7 参考文献 19

表

表 1.5- 1 過敏性腸症候群の診断基準 3
表 1.5- 2 主な便通による IBS の型分類 4
表 1.5- 3 現在実施中の海外臨床試験 17

図

図 1.5- 1 過敏性腸症候群の病態生理学的仮説 （ROME III より引用） 3
図 1.5- 2 IBS 診断フローチャート（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）より引用） 4
図 1.5- 3 IBS 治療フローチャート（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）より引用） 6
図 1.5- 4 経緯図（1/2） 9
図 1.5- 5 経緯図（2/2） 10

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　起原

リナクロチドは，Ironwood Pharmaceuticals,Inc.（以下，Ironwood 社）が見出した 14 個のアミノ酸からなるペプチド化合物である。

Ironwood 社は，リナクロチドが腸管の管腔表面に存在するグアニル酸シクラーゼ C（GC-C）受容体を活性化し，細胞内サイクリック GMP（cGMP）濃度を増加させることを見出した。また，本薬がラット及びマウスにおいて，腸管分泌及び腸管輸送能を促進すること並びに大腸痛覚過敏を抑制することを明らかにした。

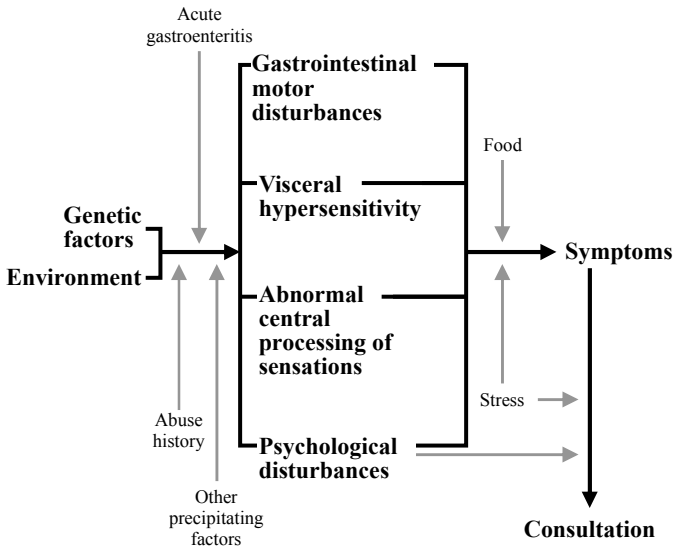
これらのことから，IBS-C 治療の新たな選択肢として本薬を開発することは十分に意義があると判断し，臨床試験を開始した。

1.5.1.2　疾患概念及び病態生理

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性疾患である［Longstreth, 2006］。また，IBS では，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，Quality of life（QOL）は著しく低下することが報告されており［Gralnek, 2000; Kaji, 2010］，末期腎臓病患者や糖尿病患者に比べても IBS 患者の QOL は低いとの報告もある［Gralnek, 2000］。さらに，QOL が障害されることで，その経済的損失も無視できない規模に生ずることが明らかになっている［心身症　診断・治療ガイドライン，2006］。

IBS の背景に特異な病態生理学的異常は認められないが，その症状発現には消化管運動性の変調，内臓知覚過敏，脳腸相関の異常，遺伝的・環境的要因，感染の後遺症，心理社会的障害等様々な要因が関与していると考えられている（図 1.5- 1）［Longstreth, 2006］。

図 1.5- 1　過敏性腸症候群の病態生理学的仮説　（ROME III より引用）



1.5.1.3　診断

IBS の診断基準は Manning の診断基準［Manning, 1978］が提唱されて以来，多くの診断基準が提唱されて来たが，1984 年に開催された国際消化器病学会での IBS のシンポジウムを契機とし，IBS に関する診断・治療ガイドラインの作成機運が高まり，国際的なワーキンググループにより 1989 年に Rome 基準［Thompson, 1989］が提唱された。その後，機能性消化管障害の全体に対する検討へと発展し，Rome II［Thompson, 1999］，Rome III［Longstreth, 2006］と改訂され機能性消化管障害の国際的な診断基準として広く利用されるようになった。

表 1.5- 1 に Rome III における IBS 診断基準を示した。

表 1.5- 1　過敏性腸症候群の診断基準 [a]

過去 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 [b] が繰り返し起こり，下記のうち 2 項目以上がある

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

a：6 カ月以上前から症状があり，最近 3 カ月間は上記の基準を満たしていること
b：腹部不快感は痛みと表現されない不快な感覚を意味する

また，Rome III では研究や臨床試験において便通に基づいた患者の型分類を提唱しており，多くの臨床試験は表 1.5- 2 の基準を参考に型分類がなされている。

表 1.5- 2　主な便通による IBS の型分類

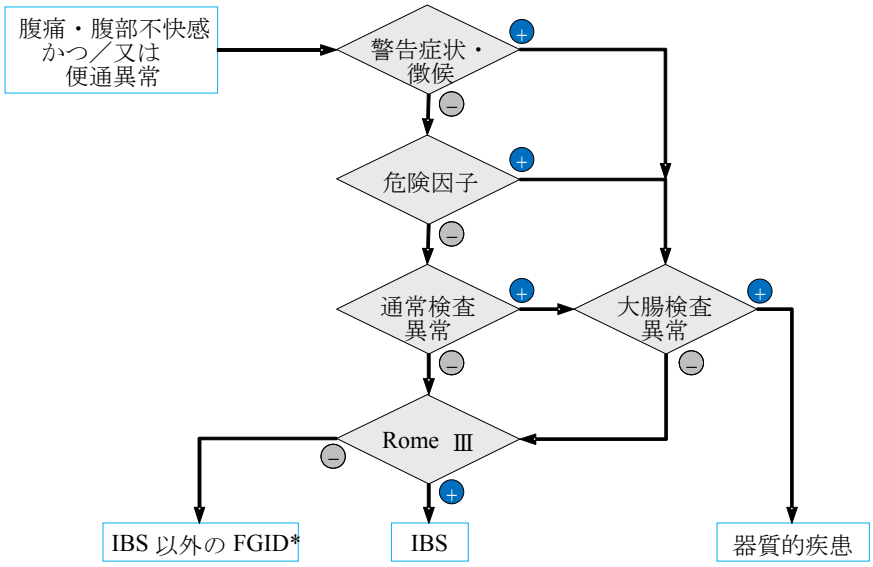
1. 便秘型 IBS（IBS-C）：硬便又は兎糞状便 [a] が 25%以上あり，軟便（泥状便）又は水様便 [b] が 25%未満のもの [c]
2. 下痢型 IBS（IBS-D）：軟便（泥状便）又は水様便 [b] が 25%以上あり，硬便又は兎糞状便 [a] が 25%未満のもの [c]
3. 混合型 IBS（IBS-M）：硬便又は兎糞状便 [a] が 25%以上あり，軟便（泥状便）又は水様便 [b] も 25%以上のもの [c]
4. 分類不能型 IBS：便形状異常の基準が IBS-C，D，M のいずれも満たさないもの [c]

a：ブリストル便形状スケール 1～2（コロコロした兎糞状の〔排便困難な〕便又はソーセージ状の硬い便）
b：ブリストル便形状スケール 6～7（境界がほぐれたふにゃふにゃの不定形の小片便，泥状の便又は水様で，固形物を含まない液体状の便）
c：止瀉薬や緩下剤を使用していない場合

国内では 2002 年に厚生労働省の研究班により「心身症　診断・治療ガイドライン」が策定され，2006 年に改訂された。IBS についても疾病各論で取り扱われており，その中で IBS の診断ガイドラインが示されている［心身症　診断・治療ガイドライン，2006］。2014 年には日本消化器病学会より「機能性消化管疾患　診療ガイドライン」が公表され，IBS 診断フローチャートが示された［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），2014］。両ガイドラインのフローチャートはほぼ一致した内容となっている。

図 1.5- 2 に日本消化器病学会が作成した IBS 診断フローチャートを示した。

図 1.5- 2　IBS 診断フローチャート（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）より引用）



*機能性消化管疾患

本ガイドラインでは，腹痛・腹部不快感と便通異常，あるいはそのいずれかが 3 カ月の間に間欠的に生じるか，若しくは持続する患者が上記アルゴリズムの適応の目安とされている。また，アルゴリズム適用患者の警告症状・徴候や危険因子については以下のとおりとされており，アルゴリズムに従い，問診，検査等により器質的疾患を適切に除外した上で，最終的に Rome III 診断基準を用いて IBS の診断を行うとされている。

1. 警告症状・徴候：発熱，関節痛，血便，6 カ月以内の予期せぬ 3 kg 以上の体重減少，異常な身体所見（腹部腫瘤の触知，腹部の波動，直腸指診による腫瘤の触知，血液の付着等）を代表とする器質的疾患を示唆する症状と徴候。
2. 危険因子：50 歳以上での発症又は患者，大腸器質的疾患の既往歴又は家族歴。また，患者が消化管精密検査を希望する場合。
3. 臨床検査：血液生化学検査（血糖を含む），末梢血球数，炎症反応，TSH，尿一般検査，便潜血検査，腹部単純 X 線写真が IBS の通常検査である。なお，IBS の診断バイオマーカーはいまだ不明である。このなかで，特に便潜血陽性，貧血，低蛋白血症，炎症反応陽性のいずれかがあれば大腸内視鏡検査若しくは大腸造影検査を行う。
4. 大腸検査：大腸内視鏡検査若しくは大腸 X 線検査を指す。個別の症状・徴候・検査値に応じて，大腸粘膜生検，上部消化管内視鏡検査若しくは上部消化管造影，腹部超音波，便虫卵検査，便細菌検査，腹部 CT，小腸内視鏡（カプセル内視鏡，バルーン内視鏡），小腸造影，腹部 MRI，乳糖負荷試験等が鑑別診断のために必要になることがある。また，便秘が重症の場合には，大腸運動が極度に低下する colonic inertia や排泄機能がおかされる直腸肛門障害との鑑別も必要である。なお，臨床上の多彩な病像に適切に対応するのは担当医の責務であり，診療ガイドラインは器質的疾患の除外を保証するものではない。

1.5.1.4　疫学

国内外の一般人口に対する調査では，Lovell らは，用いられた診断基準や居住地などにも依存するが，IBS の有病率を約 11%と報告しており［Lovell, 2012］，IBS は頻度の高い機能性消化管疾患である。また，女性の有病率が男性に比べ約 1.6 倍高く，高齢になるほど IBS の有病率は低いと報告されており［Lovell, 2012］, 都心部での有病率は地方部より高いとされている［Sperber, 2005］。

国内においては，Kanazawa らの健康診断受診者を対象とした調査では，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［Kanazawa, 2004］。また，Miwa らの 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［Kubo, 2011; Miwa, 2008］。性別で有病率を見ると Kanazawa らの健康診断受診者を対象とした調査では，女性の約 16%，男性の約 13%が IBS と診断されたと報告されている［Kanazawa, 2004］。また，一般人口を対象とした調査でも IBS の有病率は男性に比べ女性で有意に高い（1.7 倍）とされており［Kumano, 2004］，おおむね女性に有病率が高いとする諸外国のデータと合致している。Kubo らの健康診断受診者を対象とした調査報告から，成人

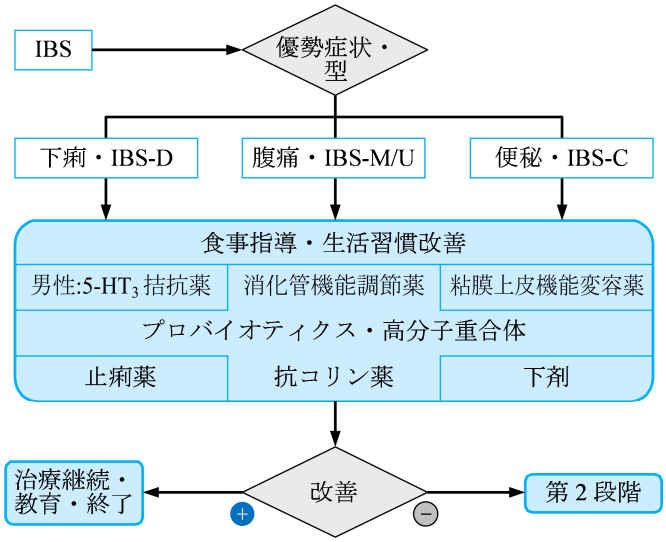
の日本人におけるそれぞれの有病率を算出すると，便秘型が 2.9%，下痢型が 3.8%，混合型が 3.3%，及び分類不能型が 3.6%であった［Kubo, 2011］。また，便秘型の患者は若年層にみられ，女性が有意に多く，BMI が低く，飲酒の頻度も低い傾向にあることも報告されている［Kubo, 2011］。

1.5.1.5　治療

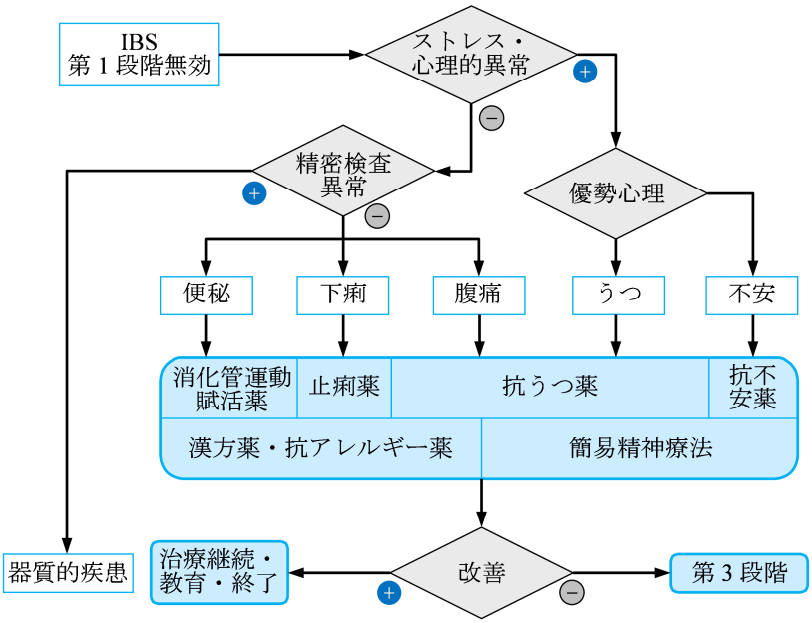
2014 年に日本消化器病学会より発表された機能性消化管疾患の診療ガイドラインでは，2002 年に厚生労働省の研究班により策定，2006 年に改訂された「心身症　診断・治療ガイドライン」の中で示された治療のガイドラインと基本的な治療の流れは類似した内容となっている［機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014 －過敏性腸症候群（IBS），2014］。図 1.5- 3 に治療のフローチャートを示した。

図 1.5- 3　IBS 治療フローチャート（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）より引用）

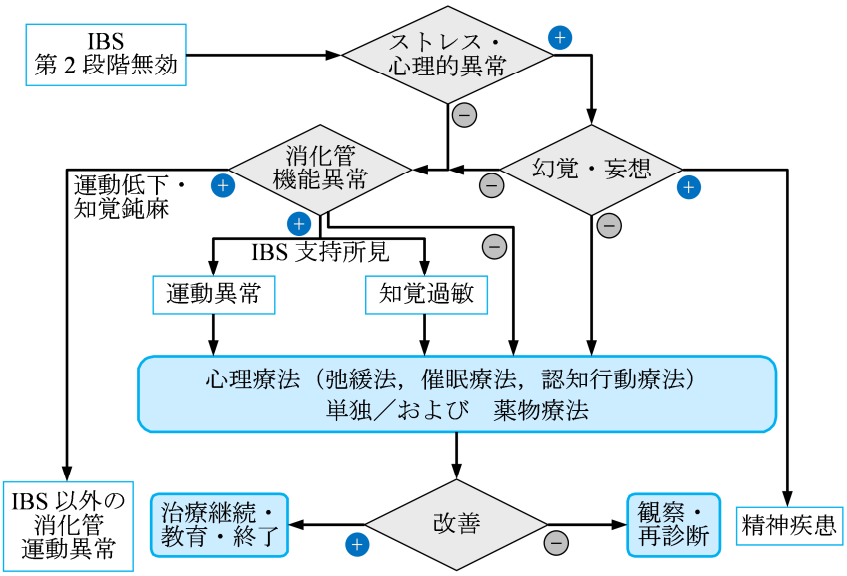
第 1 段階



第 2 段階



第 3 段階



まず初めに IBS の病態生理を患者が理解できる言葉で十分に説明し，納得を得て，ここまでの過程において良好な患者―医師関係を作っておくことが重要であり，また，治療の目標が患者自身の評価による症状改善であることが明記されている。治療においては病型を問わず，食事と生活習慣改善の指導を行った後，IBS の治療の第 1 段階では病型の分類を基に，あるいは下痢，腹痛，便秘の優勢症状に基づいて消化管主体の治療を行うとされている。まず，消化管機能調整薬

あるいはプロバイオティクス若しくは高分子重合体を投与する。便秘型には粘膜上皮機能変容薬を投与する。ここまで改善がなければ病型あるいは優勢症状に基づき薬剤を追加し，便秘型には下剤を併用するが，アントラキノン系下剤の常用は避ける。これらを薬物の用量を勘案しながら4～8 週間続け，改善がなければ第 2 段階に移る。第 2 段階では消化管主体の治療が無効であったことを踏まえ，中枢機能の調整を含む治療を行う。ただし，第 1 段階の薬物治療との併用も可能とされている。フローチャートに従い治療薬を選択し，本段階でも 4～8 週間の治療を行い改善が認められない場合, 第 3 段階に移る。第 3 段階では, 薬物療法が無効であったことを踏まえ, 心理療法を行うとされている。なお，粘膜上皮機能変容薬である type-2 クロライドイオンチャネル（ClC-2）賦活薬は海外では IBS-C に適用となっているが，国内では IBS 単独に対する保険適用はない。

また，治療に関する clinical question では,「IBS-C に粘膜上皮機能変容薬は有効か？」の問いに対して,「IBS-C の治療に粘膜上皮機能変容薬は有効である。IBS-C に粘膜上皮機能変容薬を投与することを推奨する」と記載されている。

1.5.2 開発の経緯

リナクロチドの開発の経緯を図 1.5- 4 に示す。

図 1.5- 4 経緯図（1/2）

試験項目		実施会社 A	I	F
安定性	原薬	○	○	
	製剤			
薬理	薬効薬理		○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
		○		
			○	
			○	
			○	
			○	
	副次的薬理		○	
			○	
			○	
			○	
	安全性薬理		○	
			○	
薬物動態	動物		○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
			○	
	ヒト	○	○	
				○
			○	
			○	
				○
			○	

A: Astellas Pharma Inc.
I: Ironwood Pharmaceuticals, Inc
F: Forest （現 Allergan）

図 1.5- 5 経緯図（2/2）

試験項目		実施会社 A	I	F	[redacted]
毒性	単回投与毒性		○ ○ ○ ○		[redacted]
	反復投与毒性		○ ○ ○ ○ ○ ○ ○		[redacted]
	遺伝毒性		○ ○		[redacted]
	がん原性		○ ○		[redacted]
	生殖発生毒性		○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○		[redacted]
	幼若毒性		○ ○ ○ ○ ○ ○		[redacted]
	その他の毒性		○ ○		[redacted]
臨床（国内）		○ ○ ○ ○			[redacted]
臨床（海外）			○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○	[redacted]

A: Astellas Pharma Inc.
I: Ironwood Pharmaceuticals, Inc
F: Forest（現 Allergan）

1.5.2.1　品質に関する試験

リナクロチド原薬の規格及び試験方法，並びに物理的化学的性質については，Ironwood 社にて検討を開始し，[redacted] 年よりアステラス製薬株式会社で一部の検討を実施した。

リナクロチド原薬の安定性試験については，平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」，並びに平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 442 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき，[redacted] 年 [redacted] 月より長期保存試験，加速試験及び苛酷試験（温度，光照射）を実施した。長期保存試験の結果，本原薬は 48 カ月安定であった。

リナクロチド製剤は速溶性の錠剤として開発することとし，国内申請製剤は [redacted] 年 [redacted] 月より製剤設計を開始した。製造工程最適化の検討はこれに引き続き，[redacted] 年 [redacted] 月より実施した。製剤の安定性試験については，上記の安定性試験ガイドラインに基づき，長期保存試験，加速試験及び苛酷試験（温度，湿度及び光照射）を [redacted] 年 [redacted] 月より開始した。長期保存試験は [redacted] 年 [redacted] 月現在で継続中であるが，加速試験を含め，これまで得られている試験成績において，本剤は安定であった。

1.5.2.2　非臨床に関する試験

1.5.2.2.1　薬理試験

リナクロチドの薬理学的特性を明らかにする目的で，本薬の GC-C 受容体に対する結合親和性，活性化作用及び選択性，並びに腸管分泌促進作用及び小腸輸送能促進作用，更に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に対する改善作用を評価した。その結果，本薬は，GC-C 受容体に対して高い結合親和性を示し，細胞内 cGMP 濃度を増加させた。また，GC-C 受容体以外の受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対しては明らかな親和性を示さなかった。ラット及びマウスを用いた *in vivo* 試験において，本薬は，腸管管腔内に分泌された腸液中の cGMP 濃度を増加させ，腸管分泌を促進するとともに，小腸輸送能を促進させた。更に，ラット及びマウスを用いたストレス若しくは大腸炎誘発大腸痛覚過敏モデルにおいて，本薬は痛覚過敏改善作用を示した。一方，GC-C 受容体ノックアウトマウスにおいて，本薬は cGMP 濃度増加作用，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さなかったことから，本薬の薬理作用は GC-C 受容体を介していると考えられた。

本薬の主要代謝物である MM-419447 は，本薬と同程度の薬理活性（GC-C 受容体に対する結合親和性及び活性化作用，並びに腸管分泌促進作用及び小腸輸送能促進作用）を示した。

安全性薬理試験において，心血管系及び呼吸系に対する作用は認められなかった。

1.5.2.2.2　吸収，分布，代謝，排泄の試験

リナクロチドの薬物動態を明らかにするために，[redacted] 年 [redacted] 月から非標識体を使用して種々の薬物動態試験を実施した。マウス，ラット及びカニクイザルにおいて，本薬及び活性代謝物である

脱チロシン体（MM-419447）の血清又は血漿中濃度を測定し，薬物動態の投与量依存性，反復投与による体内動態への影響及び経口投与したときの本薬の経口バイオアベイラビリティを検討した。また，本薬をラットに投与したときの本薬及び脱チロシン体の尿，糞並びに胆汁中への排泄も検討した。更に，[redacted]年[redacted]月から動物及びヒトの試料を用いた *in vitro* 代謝試験及び代謝物検索を実施して，動物とヒトの間での代謝プロファイルの類似点及び相違点を明らかにした。

その結果，マウス，ラット及びカニクイザルにおける経口バイオアベイラビリティは投与量によらず極めて低く，反復投与による蓄積も確認されなかった。また，脱チロシン体も血漿中にはほとんど検出されなかった。ラットにおいて本薬を静脈内投与したとき，血漿中から速やかに消失し，尿中に排泄されることが示された。*In vitro* の検討で本薬はカルボキシペプチダーゼ A によって脱チロシン体に代謝され，更に消化管内に存在するグルタチオン等によるジスルフィド結合の開裂，並びにキモトリプシン等の蛋白分解酵素によって小ペプチドや天然型アミノ酸に速やかに代謝された。本薬はヒト CYP 分子種の基質にはならず，阻害及び誘導作用もほとんど示さなかったことから，ヒトにおいて CYP を介した薬物間相互作用を示さないと考えられた。

1.5.2.2.3 毒性試験

[redacted]年[redacted]月より，リナクロチドの非臨床における安全性を評価するために，単回投与毒性試験（経口及び静脈内），反復経口投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験，生殖発生毒性試験，幼若毒性試験及び不純物の毒性試験を実施した。すべての重要な試験は GLP 適合試験として，医薬品毒性試験法ガイドラインあるいは日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに準拠して実施した。すなわち，第 1 相試験開始前（[redacted]年[redacted]月）には，がん原性試験，幼若毒性試験及び不純物の毒性試験を除くすべての毒性試験を実施し，臨床試験開始の妥当性を確認した。第 2 相試験開始前（[redacted]年[redacted]月）には，がん原性試験及び不純物の毒性試験を実施し，臨床試験実施の妥当性を確認した。第 3 相試験開始前（[redacted]年[redacted]月）までには，幼若毒性試験を実施した。

その結果，臨床の場で本薬による重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

1.5.2.3 国内における臨床試験の経緯

1.5.2.3.1 第 1 相試験

第 1 相単回投与試験［CL-0011］は，非高齢健康成人男性を対象に，リナクロチド内服液（0.109, 0.327, 1.09, 3.27 mg）を単回経口投与したときの安全性，忍容性，PK 及び PD について検討した。

リナクロチドやその主要代謝物である MM-419447 血漿中濃度は，すべての時点で定量下限（LLOQ）未満であった（リナクロチドの LLOQ = 0.218 ng/mL, MM-419447 の LLOQ = 2.0 ng/mL）。

便形状の評価指標であるブリストル便形状スケール（BSFS）スコアは，0.109 mg 群及び 0.327 mg 群では増加せず，プラセボ群，1.09 mg 群及び 3.27 mg 群では増加した。その増加の程度は，プラセボ群と比較して 1.09 mg 群及び 3.27 mg 群でより大きかった。

有害事象の発現割合は，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），3.27 mg 群 50.0%（3/6 例）であり，1.09 mg 群及び 3.27 mg 群では，他の投与群に比べ発現割合が高かった。有害事象は 8 例にみられ，すべて器官別大分類の胃腸障害［下痢（軟便）8 例 9 件，腹痛 1 例 1 件］であり，すべての事象が治験薬との関連性を否定されなかった。有害事象はすべて軽度であり，投与 4 日目までに回復が確認された。本治験中に死亡，重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はなかった。臨床検査値，バイタルサイン，体重及び 12 誘導心電図所見では，臨床的に問題となる変化はみられなかった。

第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］は 2 つのパートからなり，パート 1 では，非高齢健康成人男性及び女性を対象に，リナクロチドカプセルを反復経口投与（0.25，1 mg 又はプラセボ）したときの安全性，忍容性，PK 及び PD について検討した。パート 2 では，非高齢健康成人男性及び女性を対象に，本剤の投与時期について食前投与及び食後投与（0.25 mg）の 2 条件を安全性及び薬力学を指標に比較した。

血漿中未変化体及びその代謝物 MM-419447 は，すべての被験者の血漿中で LLOQ 未満であった（リナクロチドの LLOQ = 0.20 ng/mL，MM-419447 の LLOQ = 2.0 ng/mL）。

BSFS スコアでは，排便習慣観察期 5 日間と比較した排便習慣評価期 5 日間の変化量に，本剤の反復投与での薬力学的な変化が認められた。また，排便習慣観察期 5 日間から排便習慣評価期 5 日間の BSFS 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て算出した。BSFS スコアの調整済み平均値の差（食後投与－食前投与）（90% CI）は，0.68（0.33-1.02）であり，食前投与に比べて食後投与で，統計的に有意な BSFS スコアの上昇が認められた。自然排便（SBM）頻度，完全自然排便（CSBM）頻度及びいきみの重症度スコアでも，本剤の反復投与での薬力学的な変化が認められ，投与条件別では，食前投与に比べて食後投与で，変化量が大きかった。初回排便までの時間は，本剤の反復投与で短縮した。

有害事象の発現割合は，パート 1 では，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）であり，パート 2 では 0.25 mg 投与時の食前投与で 72.2%（13/18 例），食後投与で 85.0%（17/20 例）であった。いずれの投与群，投与条件でもほぼ同様の発現割合であった。いずれかの投与群，投与条件で 2 例以上にみられた有害事象は，下痢（軟便を含む），腹痛，頭痛及び腹部膨満であった。下痢は最も発現頻度が高い有害事象であり，パート 1 での発現割合は，プラセボ群 62.5%（5/8 例），0.25 mg 群 50.0%（4/8 例），1 mg 群 75.0%（6/8 例）であった。パート 2 での発現割合は，食前投与で 61.1%（11/18 例），食後投与で 85.0%（17/20 例）であり，食後投与で高かった。有害事象の程度では，パート 2 の食後投与で下痢がみられた 1 例が中等度と判断されたが，その他はすべて軽度であった。中止に至った有害事象は，パート 1 ではみられず，パート 2 では 2 例（エプスタイン・バーウイルス感染，下痢，各 1 例）にみられた。エプスタイン・バーウイルス感染は軽度であり，治験薬との関連性は否定された。下痢は，中等度であり，治験薬との関連性は否定されなかった。臨床検査値，バイタルサイン及び体重では，治験薬投与後に明らかな変動はみられなかった。12 誘導心電図所見では，パート 2 の 1 例で食後投与時

に心室性期外収縮がみられたが，その他に「臨床的に重要な異常」はみられなかった。パート 1 で実施した QT 評価では，Bazett 式，Fridericia 式，Framingham 式で算出した QTc 間隔が 450 msec を超える被験者はみられず，ベースラインからの QTc 間隔の変化量が 30 msec を超える被験者もみられなかった。

1.5.2.3.2 医薬品[redacted]相談（P[redacted]）：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との医薬品[redacted]相談（P[redacted]）を実施し，[redacted]について相談した。相談事項に対する機構の意見を得て，第 2 相試験［CL-0021］を実施した。

1.5.2.3.3 第 2 相試験

第 2 相試験［CL-0021］では，IBS-C 患者 559 例を対象に，リナクロチド錠（0.0625，0.125，0.25，0.5 mg）又はプラセボを 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。

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ダー率では, 実薬群は, プラセボ群と比べて 11.6%～15.5%高かった（統計的に有意差なし，Fisher’s exact 検定，Hochberg 法で多重性を調整）。

副次評価項目である 12 週間における CSBM のレスポンダー率, 12 週間における SBM のレスポンダー率，12 週間における便通状態改善効果のレスポンダー率及び 12 週間における腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンダー率では, いずれの項目も, プラセボ群と比べて実薬群で高かった。CSBM のレスポンダー率ではプラセボ群と比較して, 0.25 mg 群で 11.6%, 0.5 mg 群で 19.9%高く，0.5 mg 群では統計的に有意な差がみられた。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 のレスポンダー率ではプラセボ群と比較して，実薬群で 10.7%～16.1%高く，0.125 mg 群，0.25 mg 群及び 0.5 mg 群では統計的に有意な差がみられた。便通状態改善効果のレスポンダー率ではプラセボ群と比較して，実薬群で 13.9%～20.0%高く，すべての実薬群で統計的に有意な差がみられた。腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンダー率ではプラセボ群と比較して，実薬群で 10.7%～17.3%高く，0.0625 mg 群，0.125 mg 群及び 0.5 mg 群では統計的に有意な差がみられた（いずれも Fisher’s exact 検定）。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に 0.0625 mg 群から増加傾向がみられ，0.5 mg 群で 1 以上の差がみられた。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 0.125 mg 群以上で同程度の値であった。12 週間における便形状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に用量依存的な増加傾向がみられた。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では，プラセボ群との差の調整済み平均値に用量依存的な低下傾向がみられた。

有害事象の発現割合は，プラセボ群 36.3%（41/113 例）及び 0.0625 mg 群 33.6%（39/116 例）で同程度であり，これらの投与群に比べて 0.125 mg 群 50.5%（56/111 例），0.25 mg 群 41.1%（46/112 例）及び 0.5 mg 群 46.7%（50/107 例）で高かった。程度別では，重度の有害事象が実薬群に 3 例（ノロウイルス性胃腸炎 1 例，肝機能異常 1 例，憩室炎 1 例）みられたが，その他は中等度が 29 例，軽度が 159 例であった。関連性が否定できない有害事象の発現割合も，プラセボ群に比べて実薬群で高かった。死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は実薬群の 8 例にみられた。そのうち，治験薬との関連性が否定されなかった事象は 3 例（憩室炎 1 例，肝機能異常 2 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群 4.4%（5/113 例），0.0625 mg 群で 6.0%（7/116 例），0.125 mg 群で 6.3%（7/111 例），0.25 mg 群で 2.7%（3/112 例），0.5 mg 群で 4.7%（5/107 例）で同程度であったが，休薬に至った有害事象では実薬群の 0.125 mg 群，0.25 mg 群及び 0.5 mg 群で高かった。

リナクロチド群では，下痢が最も頻度の高い有害事象であり，その発現割合は 0.0625 mg 群で 6.9%（8/116 例），0.125 mg 群で 15.3%（17/111 例），0.25 mg 群で 17.9%（20/112 例），0.5 mg 群で 14.0%（15/107 例）にみられた。なお，プラセボ群では，下痢は 2.7%（3/113 例）にみられた。重度の下痢はみられず，中等度の下痢は，0.0625 mg 群で 1/116 例（0.9%），0.125 mg 群で 3/111 例（2.7%），0.25 mg 群で 3/112 例（2.7%）にみられた。

臨床検査では，AST 及び ALT で基準値上限の 3 倍以上の上昇が 0.0625 mg 群の 1 例にみられ，AST 及び ALT で基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンで基準値上限の 2 倍以上の上昇が 0.25 mg 群の 1 例にみられた（いずれも重篤な有害事象）。いずれの事象も追跡調査にて回復が確認された。また，ALT で基準値上限の 3 倍以上の上昇が 0.25 mg 群の 1 例にみられたが，治験薬休薬後に回復が確認された。その他には，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。

バイタルサイン，12 誘導心電図，QT 評価及び体重でも臨床的に問題となる変化はみられなかった。

リナクロチドの未変化体及び主要代謝物 MM-419447 の血漿中濃度は，リナクロチドを投与されたすべての患者で定量下限未満であった。

1.5.2.3.4 医薬品[redacted]相談（P[redacted]）：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日

第 2 相試験［CL-0021］の結果を踏まえ，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（P[redacted]）を実施し，[redacted]について相談した。相談事項に対する機構の意見を得て，第 3 相試験［CL-0031］を実施した。

1.5.2.3.5 第 3 相試験

第 3 相試験［CL-0031］では，第 I 期（二重盲検期）と第 II 期（非盲検期）を設けた。第 I 期では IBS-C 患者 500 例を対象にリナクロチド錠 0.5 mg 又はプラセボを 12 週間経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。第 II 期では第 I 期を完了した IBS-C 患者 324 例を対象にリナクロ

チド 0.5 mg（0.25 mg 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し，治療期 52 週時までの成績が得られた。

本試験では，主要評価項目を 2 項目設定し，12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率は，プラセボ群で 17.5%，実薬群で 33.7%，12 週間における CSBM のレスポンダー率は，プラセボ群で 19.1%，実薬群で 34.9%であり，いずれの主要評価項目においても統計的に有意な差が確認された（Fisher's exact 検定）。また，IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率及び CSBM の週間レスポンダー率において，第 I 期実薬群では，第 II 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。

副次評価項目である 12 週間における SBM のレスポンダー率，便通状態改善効果のレスポンダー率及び腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンダー率は，プラセボ群と実薬群の比較で統計的に有意な差がみられ，実薬群のレスポンダー率はプラセボ群より高かった（Fisher's exact 検定）。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及びいきみの重症度スコアの週平均値の変化量は，すべての評価時点でプラセボ群と比較して統計的に有意な差がみられ，実薬群の変化量はプラセボ群より大きかった（共分散分析）。

第 I 期での有害事象の発現割合は，プラセボ群 25.9%（65/251 例），実薬群 31.3%（78/249 例）であった。実薬群で発生した有害事象の程度別は，重度の有害事象はなく，中等度が 8 例，軽度が 70 例であった。関連性が否定できない有害事象の発現割合は，プラセボ群に比べて実薬群で高かった。死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は実薬群の 1 例（無力症）にみられ，その事象は治験薬との関連性が否定されなかった。投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群に比べて実薬群で高かった。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。

本剤の薬理作用に基づく有害事象である下痢が最も頻度の高い有害事象であり，第 I 期での発現割合はプラセボ群で 0.4%（1/251 例），実薬群で 9.6%（24/249 例）であった。下痢の程度では，プラセボ群で 0.4%（1/251 例），実薬群で 1.2%（3/249 例）が中等度であったが，その他はすべて軽度であり，重度の下痢はみられなかった。また，52 週時までに実薬群で発生した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。

臨床検査，バイタルサイン及び体重では，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。

1.5.3　海外における開発状況

米国では，2011 年 8 月 9 日に新薬承認申請（NDA）を FDA（アメリカ食品医薬品局）に行い，「便秘型過敏性腸症候群及び慢性特発性便秘」を効能・効果，それぞれ 1 日 1 回 0.29 mg，0.145 mg を 1 日 1 回朝食前に服用を用法・用量とし，2012 年 8 月 30 日に承認を取得している。また，カナダ，メキシコにおいても同様の承認を得て，販売を開始している。

欧州では，2011 年 9 月 27 日に医薬品販売承認申請（MAA）を，EMA（欧州医薬品庁）に行い，「便秘型過敏性腸症候群」の効能・効果，1 日 1 回 0.29 mg，の承認を 2012 年 11 月 26 日に取得

した。現在，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，ポルトガルのほか，ノルウェー，オランダでも販売を開始している。

また，中国では[redacted]年[redacted]月に「便秘型過敏性腸症候群」の承認申請が行われた。

現在海外で実施中のリナクロチドに関連する海外臨床試験を表 1.5- 3 に示した。

表 1.5- 3 現在実施中の海外臨床試験

試験区分	試験番号 実施地域	試験名	デザイン等	対象集団	予定被験者数	試験の状態
I	LIN-PK-01 米国	リナクロチドの治療を受けている授乳中の女性を対象とした非盲検，反復用量，第 I 相試験	リナクロチド 0.145 mg 又は 0.29 mg 投与での母乳中のリナクロチド及び活性代謝物の量を検討	リナクロチドの治療を受けている授乳中の女性	6 – 8 例	実施中
III	MCP-103-309 米国	CC 患者を対象としたリナクロチド の 12 週間経口投与，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，第 III 相試験	リナクロチド 0.072 mg，0.145 mg 又はプラセボ投与での安全性及び有効性を検討	CC 患者	1200 例	終了 [a]
II	LIN-MD-40 米国	非癌性疼痛によりオピオイド治療を受けている OIC 患者を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，第 II 相試験	リナクロチド 0.145 mg 又はプラセボ投与での安全性及び有効性を検討	OIC 患者	240 例	終了 [a]
IV	LIN-MD-10 米国	成人の IBS-C 患者または CIC 患者にリナクロチドを経口投与した時の免疫原性を確認するための非盲検・長期安全性試験	0.29 mg 又は 0.145 mg を 52 週間経口投与し，抗リナクロチド抗体の産生を誘導する可能性を検討	IBS-C 又は CIC 患者	800 例	実施中
IIb	LIN-MD-62 米国・カナダ	6 歳から 17 歳までの小児の機能性便秘症患者を対象とした有効性・安全性を検討するための無作為化，二重盲検，プラセボ対照並行群間試験	4 週間の経口投与によるリナクロチドの用量反応性，及び有効性・安全性を検討	機能性便秘症患者	160 例	実施中
IIb	LIN-MD-63 米国・カナダ	7 歳から 17 歳までの小児の IBS-C 患者を対象とした有効性・安全性を検討するための無作為化，二重盲検，プラセボ対照並行群間試験	4 週間の経口投与によるリナクロチドの用量反応性，及び有効性・安全性を検討	IBS-C 患者	260 例	実施中

a: 総括報告書作成中

1.5.4　有用性及び特徴

これまでに得られた臨床試験成績から，本剤の特徴は 1.5.4.1 ベネフィット，1.5.4.2 リスクのとおりであり，ベネフィットリスクバランスは良好と考えられ，本剤の有用性が確認された。なお，これらの特徴及び有用性の根拠については 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論に示した。

1.5.4.1　ベネフィット

- 包括的な自覚症状の改善効果が期待される。
- IBS-C の主な症状である排便頻度及び残便感の改善効果が期待される。
- IBS-C に伴う腹部症状及び排便に伴う症状の改善効果が期待される。
- 早期に排便頻度及び残便感の改善効果が期待される。
- 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。
- 本剤がほぼ吸収されないという薬物特性から全身曝露に基づく毒性の懸念は少ないことが期待される。
- IBS-C 患者の QOL を改善することが期待される。

1.5.4.2　リスク

- 薬理作用に基づく下痢の発現が認められる。

1.5.5　国内における本剤の臨床的位置付け

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）［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），2014］における IBS の治療フローチャートでは粘膜上皮機能変容薬は IBS-C の治療の第一選択薬の一つとされ, 同ガイドラインの Clinical Question でも IBS-C の治療において粘膜上皮機能変容薬を投与することが推奨されている。本剤は粘膜上皮機能変容薬であり，IBS-C 患者に対する有効性，安全性が国内臨床試験によって確認されている。主な有害事象は下痢である。

一方，粘膜上皮機能変容薬であるルビプロストンでは，国内での適応症は慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）であり，承認時までに実施された国内臨床試験における IBS-C に該当する患者の症例数の組み入れも限られている。なお，米国において，IBS-C 患者におけるルビプロストンの承認用量は慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）よりも低い用量で承認されている。また，ルビプロストンにおける主な有害事象は下痢と悪心である。

したがって，リナクロチドは承認されれば国内初の IBS-C 治療薬の第一選択薬としての位置付けを確立されていくものと考える。

1.5.6　効能・効果（案），用法・用量（案）

これまでに得られた試験成績から，以下の効能・効果（案）及び用法・用量（案）で医薬品製造販売承認申請を行う。

効能・効果（案）

便秘型過敏性腸症候群

用法・用量（案）

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。

1.5.7　参考文献

Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. Gastroenterol. 2000;119:654-60.

Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:1151-6.

Kanazawa M, Endo Y, Whitehead WE, Kano M, Hongo M, Fukudo S. Patients and nonconsulters with irritable bowel syndrome reporting a parental history of bowel problems have more impaired psychological distress. Dig Dis Sci. 2004;49:1046-53.

Kubo M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, et al. Differences between risk factors among irritable bowel syndrome subtypes in Japanese adults. Neurogastroenterol Motil. 2011;23:249-54.

小牧元, 久保千春, 福土審 編. 心身症 診断・治療ガイドライン 2006. 株式会社協和企画; 2006;12-40.

Kumano H, Kaiya H, Yoshiuchi K, Yamanaka G, Sasaki T, Kuboki T. Comorbidity of irritable bowel syndrome, panic disorder, and agoraphobia in a Japanese representative sample. Am J Gastroenterol. 2004;99:370-6.

Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. In: Drossman DA, senior editor. ROME III: The Functional Gastrointestinal Disorders. 3rd ed. McLean: Degnon Associates; 2006:487-555.

Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome:a meta-analysis.Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10:712-21.

Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. Br Med J. 1978;2:653-4.

Miwa H. Prevalence of irritable bowel syndrome in Japan: Internet survey using Rome III criteria. Patient Prefer Adherence. 2008;2:143-7.

日本消化器病学会. 機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014 ー過敏性腸症候群（IBS）.株式会社南江堂; 2014.

Sperber AD, Friger M, Shvartzman P, Abu-Rabia M, Abu-Rabia R, Abu-Rashid M, et al. Rates of functional bowel disorders among Israeli Bedouins in rural areas compared with those who moved to permanent towns. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3:342-8.

Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA, Heaton KW, Kruis W. Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. Gastroenterol Int. 1989;2:92-5.

Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut. 1999;45 (Suppl 2):II43-7.

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況

本剤は，米国，欧州連合（EU），スイス，カナダ，メキシコ，香港の 6 つの国と地域で既に承認を受けている（平成 28 年 8 月現在）。主要国における承認状況を表 1.6- 1 に示す。また，中国においては，2015 年 12 月に承認取得申請が提出されている。

表 1.6- 1　主要国における承認状況

国名	販売名	承認許可日	剤形・含量	効能・効果，及び用法・用量
米国	LINZESS	2012 年 8 月	145 μg, 290 μg カプセル	IBS-C: 290 μg (1 日 1 回・経口) CIC: 145 μg (1 日 1 回・経口)
EU	Constella	2012 年 11 月	290 μg カプセル	IBS-C: 290 μg (1 日 1 回・経口)
スイス	Constella	2013 年 6 月	145 μg カプセル	IBS-C: 290 μg (1 日 1 回・経口)
スイス	Axulta	2015 年 10 月	145 μg カプセル	IBS-C: 290 μg (1 日 1 回・経口)
カナダ	Constella	2013 年 12 月	145 μg, 290 μg カプセル	IBS-C: 290 μg (1 日 1 回・経口) CIC: 145 μg (1 日 1 回・経口)
メキシコ	Constella	2014 年 2 月	145 μg, 290 μg カプセル	IBS-C: 290 μg (1 日 1 回・経口) CIC: 145 μg (1 日 1 回・経口)
香港	LINZESS	2015 年 11 月	145 μg カプセル	IBS-C: 290 μg (1 日 1 回・経口

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。

1.6.1.1　米国における承認状況

米国では，Forest 社（Allergan 社のグループ会社）が Ironwood 社（米国）とともに 2011 年 8 月 9 日に本剤に対する「成人における便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）及び慢性特発性便秘（CIC）の治療」の承認取得を目的として FDA に対して NDA を行った。2012 年 8 月 30 日，両適応症に対して承認を取得し，米国においては 2012 年 12 月より販売名 LINZESS として販売を開始した。

1.6.1.2　EU における承認状況

EU では, 2011 年 9 月 27 日に Almirall 社（スペイン）により, 本剤に対する「成人における IBS-C の治療」の承認取得を目的として，EMA に対して MAA が行われた。中央審査方式により 2012 年 11 月 26 日に承認を取得し，2013 年 2 月に Constella として販売を開始した。現在は Allergan により販売されている。

1.6.2　外国の添付文書

米国における添付文書（US-PI）の原文及び翻訳，欧州連合における製品情報概要（SmPC）の原文及び翻訳を以下に示した。

1.6.3　企業中核安全性情報（CCSI）

企業中核安全性情報（CCSI）の原文を以下に示した。

米国添付文書（PI）

－原文－

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use LINZESS safely and effectively. See full prescribing information for LINZESS.

LINZESS (linaclotide) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2012

WARNING: PEDIATRIC RISK
See full prescribing information for complete boxed warning.

LINZESS is contraindicated in pediatric patients up to 6 years of age; linaclotide caused deaths due to dehydration in young juvenile mice. Avoid use of LINZESS in pediatric patients 6 through 17 years of age. The safety and efficacy of LINZESS has not been established in pediatric patients under 18 years of age (4, 5.1, 8.4, 13.2).

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Dosage and Administration (2.3) 11/2015

----------INDICATIONS AND USAGE----------

LINZESS is a guanylate cyclase-C agonist indicated in adults for treatment of:
- Irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) (1.1)
- Chronic idiopathic constipation (CIC) (1.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- IBS-C: Take 290 mcg orally once daily (2.1)
- CIC: Take 145 mcg orally once daily (2.2)
- Take on empty stomach at least 30 minutes prior to first meal of the day (2.1, 2.2)
- For patients who have difficulty swallowing capsules or those with a nasogastric or gastrostomy tube, see full prescribing information for instructions for opening the capsule and administering with applesauce or water.

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Capsules: 145 mcg and 290 mcg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- Pediatric patients under 6 years of age (4)
- Patients with known or suspected mechanical gastrointestinal obstruction (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- *Diarrhea:* Patients may experience severe diarrhea. Hold or stop LINZESS (5.2)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (incidence of at least 2%) reported in IBS-C or CIC patients are diarrhea, abdominal pain, flatulence and abdominal distension. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Allergan at 1-800-433-8871 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 08/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: PEDIATRIC RISK
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C)
1.2 Chronic Idiopathic Constipation (CIC)
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C)
2.2 Chronic Idiopathic Constipation (CIC)
2.3 Important Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Pediatric Risk
5.2 Diarrhea
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic or Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C)
14.2 Chronic Idiopathic Constipation (CIC)
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: PEDIATRIC RISK

LINZESS is contraindicated in pediatric patients up to 6 years of age; in nonclinical studies, administration of a single, clinically relevant adult oral dose of linaclotide caused deaths due to dehydration in young juvenile mice. Avoid use of LINZESS in pediatric patients 6 through 17 years of age. The safety and efficacy of LINZESS has not been established in pediatric patients under 18 years of age *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), Use in Specific Populations (8.4) and Nonclinical Toxicology (13.2)].*

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C)

LINZESS (linaclotide) is indicated in adults for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C).

1.2 Chronic Idiopathic Constipation (CIC)

LINZESS is indicated in adults for the treatment of chronic idiopathic constipation (CIC).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C)

The recommended dose of LINZESS is 290 mcg taken orally once daily on an empty stomach, at least 30 minutes prior to the first meal of the day.

2.2 Chronic Idiopathic Constipation (CIC)

The recommended dose of LINZESS is 145 mcg taken orally once daily on an empty stomach, at least 30 minutes prior to the first meal of the day.

2.3 Important Administration Instructions

Do not crush or chew capsule or capsule contents. Swallow LINZESS capsule whole, or for adult patients with swallowing difficulties, follow the instructions below for administration with applesauce or water. Sprinkling of LINZESS beads on other soft foods or in other liquids has not been tested.

For administration in applesauce:
1. Place one teaspoonful of applesauce at room temperature into a clean container.
2. Open the capsule.
3. Sprinkle entire contents (beads) on applesauce.
4. Consume the entire contents immediately. Do not chew the beads. Do not store the applesauce and beads for later use.

For administration in water:
1. Pour approximately 1 ounce (30 mL) of bottled water at room-temperature into a clean cup.
2. Open the capsule
3. Sprinkle entire contents (beads) into the water
4. Gently swirl beads and water for at least 10 seconds.
5. Swallow the entire mixture of beads and water immediately.
6. Add another 1 ounce of water to any beads remaining in cup, swirl for 10 seconds, and swallow immediately.
7. Do not store the bead-water mixture for future use.

Note: The drug is coated on the surface of the beads and will dissolve off the beads into the water. The beads will remain visible and will not dissolve. Therefore, it is not necessary to consume all the beads to deliver the complete dose.

For nasogastric or gastric feeding tube administration in water:

1. Open the capsule and empty the beads into a clean container with 1 ounce (30 mL) of room-temperature bottled water.
2. Mix by gently swirling beads for at least 10 seconds
3. Draw-up the beads and water mixture to an appropriately sized catheter-tipped syringe and apply rapid and steady pressure (10 mL/10 seconds) to dispense the syringe contents into the tube.
4. After administering the bead-water mixture, flush nasogastric/gastric tube with a minimum of 10 mL of water.

Note: It is not necessary to flush all the beads through to deliver the complete dose.

After dosing of linaclotide in either applesauce or water, the first meal of the day can be consumed 30 minutes later.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 145 mcg capsules are white to off-white opaque with gray imprint “FL 145”
- 290 mcg capsules are white to off-white opaque with gray imprint “FL 290”

4 CONTRAINDICATIONS

LINZESS is contraindicated in:

- Pediatric patients under 6 years of age *[see Warnings and Precautions (5.1), Use in Specific Populations (8.4) and Nonclinical Toxicology (13.2)]*
- Patients with known or suspected mechanical gastrointestinal obstruction

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Pediatric Risk

LINZESS is contraindicated in children under 6 years of age. The safety and effectiveness of LINZESS in pediatric patients under 18 years of age have not been established. In neonatal mice, increased fluid secretion as a consequence of GC-C agonism resulted in mortality within the first 24 hours due to dehydration. Due to increased intestinal expression of GC-C, children under 6 years of age may be more likely than older children and adults to develop significant diarrhea and its potentially serious consequences.

Avoid use of LINZESS in pediatric patients 6 through 17 years of age. Although there were no deaths in older juvenile mice, given the deaths in young juvenile mice and the lack of clinical safety and efficacy data in pediatric patients, avoid the use of LINZESS in pediatric patients 6 through 17 years of age *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.2), Use in Specific Populations (8.4) and Nonclinical Toxicology (13.2)]*.

5.2 Diarrhea

Diarrhea was the most common adverse reaction of LINZESS-treated patients in the pooled IBS-C and CIC double-blind placebo-controlled trials. Severe diarrhea was reported in 2% of the LINZESS-treated patients. The incidence of diarrhea was similar between the IBS-C and CIC populations *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In post-marketing experience, severe diarrhea associated with dizziness, syncope, hypotension and electrolyte abnormalities (hypokalemia and hyponatremia) requiring hospitalization or intravenous fluid administration have been reported in patients treated with LINZESS.

If severe diarrhea occurs consider dose suspension and rehydration.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

During clinical development, approximately 2570, 2040, and 1220 patients with either IBS-C or CIC were treated with LINZESS for 6 months or longer, 1 year or longer, and 18 months or longer, respectively (not mutually exclusive).

Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C)

Most Common Adverse Reactions
The data described below reflect exposure to LINZESS in the two placebo-controlled clinical trials involving 1605 adult patients with IBS-C (Trials 1 and 2). Patients were randomized to receive placebo or 290 mcg LINZESS once daily on an empty stomach for up to 26 weeks. Demographic characteristics were comparable between treatment groups *[see Clinical Studies (14.1)]*. **Table 1** provides the incidence of adverse reactions reported in at least 2% of IBS-C patients in the LINZESS treatment group and at an incidence that was greater than in the placebo group.

Table 1: Adverse Reactions Reported in at least 2% of LINZESS-treated Patients and at an Incidence Greater than in Placebo Group Patients in the Two Phase 3 Placebo-controlled Trials (1 and 2) in IBS-C

Adverse Reactions	LINZESS 290 mcg [N=807] %	Placebo [N=798] %
Gastrointestinal		
Diarrhea	20	3
Abdominal pain[a]	7	5
Flatulence	4	2
Abdominal distension	2	1
Infections and Infestations		
Viral Gastroenteritis	3	1
Nervous System Disorders		
Headache	4	3

a: “Abdominal pain” term includes abdominal pain, upper abdominal pain, and lower abdominal pain.

Diarrhea
Diarrhea was the most commonly reported adverse reaction of the LINZESS-treated patients in the pooled IBS-C pivotal placebo-controlled trials. In these trials, 20% of LINZESS-treated patients reported diarrhea compared to 3% of placebo-treated patients. Severe diarrhea was reported in 2% of the LINZESS-treated patients versus less than 1% of the placebo-treated patients, and 5% of LINZESS-treated patients discontinued due to diarrhea vs less than 1% of placebo-treated patients. The majority of reported cases of diarrhea started within the first 2 weeks of LINZESS treatment. Fecal incontinence and

dehydration were each reported in less than or equal to 1% of patients in the LINZESS treatment group *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Adverse Reactions Leading to Discontinuation
In placebo-controlled trials in patients with IBS-C, 9% of patients treated with LINZESS and 3% of patients treated with placebo discontinued prematurely due to adverse reactions. In the LINZESS treatment group, the most common reasons for discontinuation due to adverse reactions were diarrhea (5%) and abdominal pain (1%). In comparison, less than 1% of patients in the placebo group withdrew due to diarrhea or abdominal pain.

Adverse Reactions Leading to Dose Reductions
In the open-label, long-term trials, 2147 patients with IBS-C received 290 mcg of LINZESS daily for up to 18 months. In these trials, 29% of patients had their dose reduced or suspended secondary to adverse reactions, the majority of which were diarrhea or other GI adverse reactions.

Other Adverse Reactions
Adverse reactions that were reported in at least 1% and less than 2% of IBS-C patients in the LINZESS treatment group and at an incidence greater than in the placebo treatment group are listed below by body system:

Gastrointestinal Disorders: gastroesophageal reflux disease, vomiting
General Disorders and Administration Site Conditions: fatigue

Other Adverse Events
In placebo-controlled trials in patients with IBS-C, less than 1% LINZESS-treated patients and no placebo-treated patients reported hematochezia; no patient in either treatment group reported melena. Less than 1% of LINZESS-treated and placebo-treated patients reported allergic reactions, urticaria, or hives as adverse events.

Chronic Idiopathic Constipation (CIC)

Most Common Adverse Reactions
The data described below reflect exposure to LINZESS in the two double-blind placebo-controlled clinical trials of 1275 adult patients with CIC (Trials 3 and 4). Patients were randomized to receive placebo or 145 mcg LINZESS or 290 mcg LINZESS once daily on an empty stomach, for at least 12 weeks. Demographic characteristics were comparable between both LINZESS treatment groups and placebo *[see Clinical Studies (14.2)]*. Only data for the recommended LINZESS 145 mcg dose and placebo are presented. **Table 2** provides the incidence of adverse reactions reported in at least 2% of CIC patients in the 145 mcg LINZESS treatment group and at an incidence that was greater than in the placebo treatment group.

Table 2: Adverse Reactions Reported in at least 2% of 145 mcg LINZESS-treated Patients and at an Incidence Greater than in Placebo Group Patients in the Two Phase 3 Placebo-controlled Trials (3 and 4) in CIC

Adverse Reactions	LINZESS 145 mcg [N=430] %	Placebo [N=423] %
Gastrointestinal		
Diarrhea	16	5
Abdominal pain[a]	7	6
Flatulence	6	5
Abdominal distension	3	2
Infections and Infestations		
Upper respiratory tract infection	5	4
Sinusitis	3	2

a: "Abdominal pain" term includes abdominal pain, upper abdominal pain, and lower abdominal pain.

Diarrhea

Diarrhea was the most commonly reported adverse reaction of the LINZESS-treated patients in the pooled CIC placebo-controlled trials. In these trials, 16% of LINZESS-treated patients reported diarrhea compared to 5% of placebo-treated patients. Severe diarrhea was reported in 2% of the 145 mcg LINZESS-treated patients versus less than 1% of the placebo-treated patients, and 5% of LINZESS-treated patients discontinued due to diarrhea vs less than 1% of placebo-treated patients. The majority of reported cases of diarrhea started within the first 2 weeks of LINZESS treatment. Fecal incontinence was reported in 1% of patients in the LINZESS treatment group, compared with less than 1% in the placebo group. Dehydration was reported in less than 1% of patients in the LINZESS treatment group *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Adverse Reactions Leading to Discontinuation

In placebo-controlled trials in patients with CIC, 8% of patients treated with LINZESS and 4% of patients treated with placebo discontinued prematurely due to adverse reactions. In the 145 mcg LINZESS treatment group, the most common reasons for discontinuation due to adverse reactions were diarrhea (5%) and abdominal pain (1%). In comparison, less than 1% of patients in the placebo group withdrew due to diarrhea or abdominal pain.

Adverse Reactions Leading to Dose Reductions

In the open-label, long-term trials, 1129 patients with CIC received 290 mcg of LINZESS daily for up to 18 months. In these trials, 27% of patients had their dose reduced or suspended secondary to adverse reactions, the majority of which were diarrhea or other GI adverse reactions.

Other Adverse Reactions

Adverse reactions that were reported in at least 1% of and less than 2% of CIC patients in the 145 mcg LINZESS treatment group and at an incidence greater than in the placebo treatment group are listed below by body system:

Gastrointestinal Disorders: dyspepsia, fecal incontinence
Infections and Infestations: viral gastroenteritis

Other Adverse Events

In placebo-controlled trials in patients with CIC, less than 1% of both LINZESS-treated and placebo-treated patients reported rectal hemorrhage, hematochezia or melena. Less than 1% of LINZESS-treated and placebo-treated patients reported allergic reactions, urticaria, or hives as adverse events.

7 DRUG INTERACTIONS

No drug-drug interaction studies have been conducted with LINZESS. Linaclotide and its active metabolite are not measurable in plasma following administration of the recommended clinical doses; hence, no systemic drug-drug interactions or drug interactions mediated by plasma protein binding of linaclotide or its metabolite are anticipated *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Linaclotide does not interact with the cytochrome P450 enzyme system based on the results of *in vitro* studies. In addition, linaclotide is neither a substrate nor an inhibitor of the efflux transporter P-glycoprotein (P-gp).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

Risk Summary
There are no adequate and well-controlled studies with LINZESS in pregnant women. In animal developmental studies, adverse fetal effects were observed only with maternal toxicity and at doses of linaclotide much higher than the maximum recommended human dose. LINZESS should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Animal Data
The potential for linaclotide to cause teratogenic effects was studied in rats, rabbits and mice. Oral administration of up to 100,000 mcg/kg/day in rats and 40,000 mcg/kg/day in rabbits produced no maternal toxicity and no effects on embryo-fetal development. In mice, oral dose levels of at least 40,000 mcg/kg/day produced severe maternal toxicity including death, reduction of gravid uterine and fetal weights, and effects on fetal morphology. Oral doses of 5000 mcg/kg/day did not produce maternal toxicity or any adverse effects on embryo-fetal development in mice.

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 at the tested dose levels in animals (AUC = 40, 640, and 25 ng•hr/mL in rats, rabbits, and mice, respectively, at the highest dose levels), whereas no detectable exposure occurred in humans. Therefore, animal and human doses should not be compared directly for evaluating relative exposure.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether linaclotide is excreted in human milk; however, linaclotide and its active metabolite are not measurable in plasma following administration of the recommended clinical doses *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Caution should be exercised when LINZESS is administered to nursing women *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.4)].*

8.4 Pediatric Use

LINZESS is contraindicated in children under 6 years of age. The safety and effectiveness of LINZESS in pediatric patients under 18 years of age have not been established. In neonatal mice, increased fluid secretion as a consequence of GC-C agonism resulted in mortality due to dehydration. Due to increased intestinal expression of GC-C, children under 6 years of age may be more likely than older children and adults to develop diarrhea and its potentially serious consequences.

Avoid use of LINZESS in pediatric patients 6 through 17 years of age. Although there were no deaths in older juvenile mice, given the deaths in young juvenile mice and the lack of clinical safety and efficacy

data in pediatric patients, avoid the use of LINZESS in pediatric patients 6 through 17 years of age *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1, 5.2) and Nonclinical Toxicology (13.2)]*.

8.5 Geriatric Use

Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C)
Of 1605 IBS-C patients in the placebo-controlled clinical studies of LINZESS, 85 (5%) were at least 65 years of age, while 20 (1%) were at least 75 years old. Clinical studies of LINZESS did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

Chronic Idiopathic Constipation (CIC)
Of 1275 CIC patients in the placebo-controlled clinical studies of LINZESS, 155 (12%) were at least 65 years of age, while 30 (2%) were at least 75 years old. Clinical trials of LINZESS did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

8.6 Hepatic or Renal Impairment

No dose adjustment is necessary based on hepatic or renal function *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

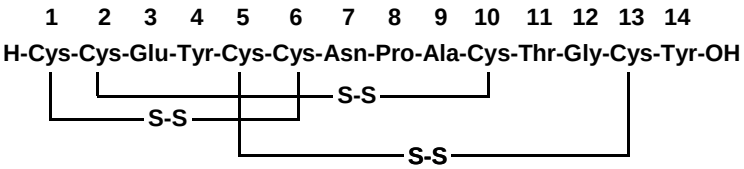
10 OVERDOSAGE

There is limited experience with overdose of LINZESS. During the clinical development program of LINZESS, single doses of 2897 mcg were administered to 22 healthy volunteers; the safety profile in these subjects was consistent with that in the overall LINZESS-treated population, with diarrhea being the most commonly reported adverse reaction.

11 DESCRIPTION

LINZESS (linaclotide) is a guanylate cyclase-C agonist. Linaclotide is a 14-amino acid peptide with the following chemical name: L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-glutamyl-L-tyrosyl-L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-asparaginyl-L-prolyl-L-alanyl-L-cysteinyl-L-threonyl-glycyl-L-cysteinyl-L-tyrosine, cyclic (1-6), (2-10), (5-13)-tris (disulfide).

The molecular formula of linaclotide is $C_{59}H_{79}N_{15}O_{21}S_6$ and its molecular weight is 1526.8. The amino acid sequence for linaclotide is shown below:



Linaclotide is an amorphous, white to off-white powder. It is slightly soluble in water and aqueous sodium chloride (0.9%). LINZESS contains linaclotide-coated beads in hard gelatin capsules. LINZESS is available as 145 mcg and 290 mcg capsules for oral administration.

The inactive ingredients of LINZESS capsules include: calcium chloride dihydrate, L-leucine, hypromellose, microcrystalline cellulose, gelatin, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Linaclotide is a guanylate cyclase-C (GC-C) agonist. Both linaclotide and its active metabolite bind to GC-C and act locally on the luminal surface of the intestinal epithelium. Activation of GC-C results in an increase in both intracellular and extracellular concentrations of cyclic guanosine monophosphate (cGMP). Elevation in intracellular cGMP stimulates secretion of chloride and bicarbonate into the intestinal lumen, mainly through activation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) ion channel, resulting in increased intestinal fluid and accelerated transit. In animal models, linaclotide has been shown to both accelerate GI transit and reduce intestinal pain. The linaclotide-induced reduction in visceral pain in animals is thought to be mediated by increased extracellular cGMP, which was shown to decrease the activity of pain-sensing nerves.

12.2 Pharmacodynamics

Although the pharmacologic effects of LINZESS in humans have not been fully evaluated, in clinical studies, LINZESS has been shown to change stool consistency as measured by the Bristol Stool Form Scale (BSFS) and increase stool frequency.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption
LINZESS is minimally absorbed with low systemic availability following oral administration. Concentrations of linaclotide and its active metabolite in plasma are below the limit of quantitation after oral doses of 145 mcg or 290 mcg were administered. Therefore, standard pharmacokinetic parameters such as area under the curve (AUC), maximum concentration (C_{max}), and half-life ($t_{½}$) cannot be calculated.

Distribution
Given that linaclotide plasma concentrations following therapeutic oral doses are not measurable, linaclotide is expected to be minimally distributed to tissues.

Metabolism
Linaclotide is metabolized within the gastrointestinal tract to its principal, active metabolite by loss of the terminal tyrosine moiety. Both linaclotide and the metabolite are proteolytically degraded within the intestinal lumen to smaller peptides and naturally occurring amino acids.

Elimination
Active peptide recovery in the stool samples of fed and fasted subjects following the daily administration of 290 mcg of LINZESS for seven days averaged about 5% (fasted) and about 3% (fed) and virtually all as the active metabolite.

Food Effect
In a cross-over study, 18 healthy subjects were given LINZESS 290 mcg for 7 days both in the non-fed and fed state. Neither linaclotide nor its active metabolite was detected in the plasma. Taking LINZESS immediately after the high fat breakfast resulted in looser stools and a higher stool frequency compared with taking it in the fasted state *[see Dosage and Administration (2.1, 2.2)].* In clinical trials, LINZESS was administered on an empty stomach, at least 30 minutes before breakfast.

Specific Populations

Age and Gender
Clinical studies to determine the impact of age and gender on the pharmacokinetics of LINZESS have not been conducted. See *Use in Specific Populations (8.5)* for information regarding patients aged 65 years and older.

Hepatic Impairment
LINZESS has not been specifically studied in patients who have hepatic impairment. Hepatic impairment is not expected to affect the metabolism or clearance of the parent drug or its metabolite because linaclotide is metabolized within the gastrointestinal tract *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Renal Impairment
LINZESS has not been specifically studied in patients who have renal impairment. Renal impairment is not expected to affect clearance of the parent drug or its metabolite because linaclotide has low systemic availability following oral administration and is metabolized within the gastrointestinal tract *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Carcinogenesis
In 2-year carcinogenicity studies, linaclotide was not tumorigenic in rats at doses up to 3500 mcg/kg/day or in mice at doses up to 6000 mcg/kg/day. The maximum recommended human dose is approximately 5 mcg/kg/day based on a 60-kg bodyweight. Limited systemic exposure to linaclotide was achieved at the tested dose levels in animals, whereas no detectable exposure occurred in humans. Therefore, animal and human doses should not be compared directly for evaluating relative exposure.

Mutagenesis
Linaclotide was not genotoxic in an *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) assay or in the *in vitro* chromosomal aberration assay in cultured human peripheral blood lymphocytes.

Impairment of Fertility
Linaclotide had no effect on fertility or reproductive function in male and female rats at oral doses of up to 100,000 mcg/kg/day.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In toxicology studies in neonatal mice, linaclotide caused deaths at 10 mcg/kg/day after oral administration of 1 or 2 daily doses on post-natal day 7. 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. Supplemental subcutaneous fluid administration prevented death after linaclotide administration in neonatal mice *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

In studies conducted without supplemental fluid administration, 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. Linaclotide was well tolerated and did not cause death in 4-week-old juvenile mice at a dose of 1,000 mcg/kg/day for 7 days and in 6-week-old juvenile mice at a dose of 20,000 mcg/kg/day for 28 days

Linaclotide did not cause death in adult mice, rats, rabbits and monkeys at dose levels up to 5,000 mcg/kg/day. The maximum recommended dose in adults is approximately 5 mcg/kg/day, based on a 60-kg body weight. Animal and human doses of linaclotide should not be compared directly for evaluating relative exposure *[see Nonclinical Toxicology (13.1)].*

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C)

The efficacy of LINZESS for the management of symptoms of IBS-C was established in two double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter trials in adult patients (Trials 1 and 2). A total of 800 patients in Trial 1 and 804 patients in Trial 2 [overall mean age of 44 years (range 18 - 87 years with 5% at least 65 years of age), 90% female, 77% white, 19% black, and 12% Hispanic] received treatment with LINZESS 290 mcg or placebo once daily and were evaluated for efficacy. All patients met Rome II criteria for IBS and were required, during the 2-week baseline period, to meet the following criteria:

- a mean abdominal pain score of at least 3 on a 0-to-10-point numeric rating scale
- less than 3 complete spontaneous bowel movements (CSBMs) per week [a CSBM is a spontaneous bowel movement (SBM) that is associated with a sense of complete evacuation; a SBM is a bowel movement occurring in the absence of laxative use], and
- less than or equal to 5 SBMs per week.

The trial designs were identical through the first 12 weeks, and thereafter differed only in that Trial 1 included a 4-week randomized withdrawal (RW) period, and Trial 2 continued for 14 additional weeks (total of 26 weeks) of double-blind treatment. During the trials, patients were allowed to continue stable doses of bulk laxatives or stool softeners but were not allowed to take laxatives, bismuth, prokinetic agents, or other drugs to treat IBS-C or chronic constipation.

Efficacy of LINZESS was assessed using overall responder analyses and change-from-baseline endpoints. Results for endpoints were based on information provided daily by patients in diaries.

The 4 primary efficacy responder endpoints were based on a patient being a weekly responder for either at least 9 out of the first 12 weeks of treatment or at least 6 out of the first 12 weeks of treatment. For the 9 out of 12 weeks combined primary responder endpoint, a patient had to have at least a 30% reduction from baseline in mean abdominal pain, at least 3 CSBMs and an increase of at least 1 CSBM from baseline, all in the same week, for at least 9 out of the first 12 weeks of treatment. Each of the 2 components of the 9 out of 12 weeks combined responder endpoint, abdominal pain and CSBMs, was also a primary endpoint.

For the 6 out of 12 weeks combined primary responder endpoint, a patient had to have at least a 30% reduction from baseline in mean abdominal pain and an increase of at least 1 CSBM from baseline, all in the same week, for at least 6 out of the first 12 weeks of treatment. To be considered a responder for this analysis, patients did not have to have at least 3 CSBMs per week.

The efficacy results for the 9 out of 12 weeks and the 6 out of 12 weeks responder endpoints are shown in **Tables 3 and 4**, respectively. In both trials, the proportion of patients who were responders to LINZESS 290 mcg was statistically significantly higher than with placebo.

Table 3: Efficacy Responder Rates in the Two Placebo-controlled IBS-C Trials: at Least 9 Out of 12 Weeks

	Trial 1			Trial 2		
	LINZESS 290 mcg (N=405)	**Placebo (N=395)**	**Treatment Difference [95% CI]**	**LINZESS 290 mcg (N=401)**	**Placebo (N=403)**	**Treatment Difference [95% CI]**
Combined Responder* (Abdominal Pain and CSBM Responder)	12.1%	5.1%	7.0% [3.2%, 10.9%]	12.7%	3.0%	9.7% [6.1%, 13.4%]
Abdominal Pain Responder* (≥ 30% Abdominal Pain Reduction)	34.3%	27.1%	7.2% [0.9%, 13.6%]	38.9%	19.6%	19.3% [13.2%, 25.4%]
CSBM Responder* (≥ 3 CSBMs and Increase ≥1 CSBM from Baseline)	19.5%	6.3%	13.2% [8.6%, 17.7%]	18.0%	5.0%	13.0% [8.7%, 17.3%]

* Primary Endpoints
Note: Analyses based on first 12 weeks of treatment for both Trials 1 and 2
CI =Confidence Interval

Table 4: Efficacy Responder Rates in the Two Placebo-controlled IBS-C Trials: at Least 6 Out of 12 Weeks

	Trial 1			Trial 2		
	LINZESS 290 mcg (N=405)	**Placebo (N=395)**	**Treatment Difference [95% CI]**	**LINZESS 290 mcg (N=401)**	**Placebo (N=403)**	**Treatment Difference [95% CI]**
Combined Responder* (Abdominal Pain and CSBM Responder)	33.6%	21.0%	12.6% [6.5%, 18.7%]	33.7%	13.9%	19.8% [14.0%, 25.5%]
Abdominal Pain Responder** (≥ 30% Abdominal Pain Reduction)	50.1%	37.5%	12.7% [5.8%, 19.5%]	48.9%	34.5%	14.4% [7.6%, 21.1%]
CSBM Responder** (Increase ≥ 1 CSBM from Baseline)	48.6%	29.6%	19.0% [12.4%, 25.7%]	47.6%	22.6%	25.1% [18.7%, 31.4%]

* Primary Endpoint, ** Secondary Endpoints
Note: Analyses based on first 12 weeks of treatment for both Trials 1 and 2
CI =Confidence Interval

In each trial, improvement from baseline in abdominal pain and CSBM frequency was seen over the first 12-weeks of the treatment periods. For change from baseline in the 11-point abdominal pain scale, LINZESS 290 mcg began to separate from placebo in the first week. Maximum effects were seen at weeks 6 - 9 and were maintained until the end of the study. The mean treatment difference from placebo at week 12 was a decrease in pain score of approximately 1.0 point in both trials (using an 11-point scale). Maximum effect on CSBM frequency occurred within the first week, and for change from baseline in CSBM frequency at week 12, the difference between placebo and LINZESS was approximately 1.5 CSBMs per week in both trials.

In each trial, in addition to improvements in abdominal pain and CSBM frequency over the first 12 weeks of the treatment period, improvements were observed in the following when LINZESS was compared to placebo: SBM frequency [SBMs/week], stool consistency [as measured by the Bristol Stool Form Scale (BSFS)], and amount of straining with bowel movements [amount of time pushing or physical effort to pass stool].

During the 4-week randomized withdrawal period in Trial 1, patients who received LINZESS during the 12-week treatment period were re-randomized to receive placebo or continue treatment on LINZESS 290 mcg. In LINZESS-treated patients re-randomized to placebo, CSBM frequency and abdominal-pain severity returned toward baseline within 1 week and did not result in worsening compared to baseline. Patients who continued on LINZESS maintained their response to therapy over the additional 4 weeks. Patients on placebo who were allocated to LINZESS had an increase in CSBM frequency and a decrease in abdominal pain levels that were similar to the levels observed in patients taking LINZESS during the treatment period.

14.2 Chronic Idiopathic Constipation (CIC)

The efficacy of LINZESS for the management of symptoms of CIC was established in two double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter clinical trials in adult patients (Trials 3 and 4). A total of 642 patients in Trial 3 and 630 patients in Trial 4 [overall mean age of 48 years (range 18 - 85 years with 12% at least 65 years of age), 89% female, 76% white, 22% black, 10% Hispanic] received treatment with LINZESS 145 mcg, 290 mcg, or placebo once daily and were evaluated for efficacy. All patients met modified Rome II criteria for functional constipation. Modified Rome II criteria were less than 3 Spontaneous Bowel Movements (SBMs) per week and 1 of the following symptoms for at least 12 weeks, which need not be consecutive, in the preceding 12 months:

- Straining during greater than 25% of bowel movements
- Lumpy or hard stools during greater than 25% of bowel movements
- Sensation of incomplete evacuation during greater than 25% of bowel movements

Patients were also required to have less than 3 CSBMs per week and less than or equal to 6 SBMs per week during a 2-week baseline period. Patients were excluded if they met criteria for IBS-C or had fecal impaction that required emergency room treatment.

The trial designs were identical through the first 12 weeks. Trial 3 also included an additional 4-week randomized withdrawal (RW) period. During the trials, patients were allowed to continue stable doses of bulk laxatives or stool softeners but were not allowed to take laxatives, bismuth, prokinetic agents, or other drugs to treat chronic constipation.

Efficacy of LINZESS was assessed using overall responder analysis and change-from-baseline endpoints. Results for endpoints were based on information provided daily by patients in diaries.

A CSBM overall responder in the CIC trials was defined as a patient who had at least 3 CSBMs and an increase of at least 1 CSBM from baseline in a given week for at least 9 weeks out of the 12-week treatment period. The CSBM responder rates are shown in **Table 5**. During the individual double-blind placebo-controlled trials, LINZESS 290 mcg did not consistently offer additional clinically meaningful treatment benefit over placebo than that observed with the LINZESS 145 mcg dose. Therefore, the 145 mcg dose is the recommended dose. Only the data for the approved 145 mcg dose of LINZESS are presented in **Table 5**.

In Trials 3 and 4, the proportion of patients who were CSBM responders was statistically significantly greater with the LINZESS 145 mcg dose than with placebo.

Table 5: Efficacy Responder Rates in the Two Placebo-controlled CIC Trials: at Least 9 Out of 12 Weeks

	Trial 3			Trial 4		
	LINZESS 145 mcg (N=217)	**Placebo (N=209)**	**Treatment Difference [95% CI]**	**LINZESS 145 mcg (N=213)**	**Placebo (N=215)**	**Treatment Difference [95% CI]**
CSBM Overall Responder* (≥ 3 CSBMs and Increase ≥ 1 CSBM from Baseline)	20.3%	3.3%	16.9% [11.0%, 22.8%]	15.5%	5.6%	9.9% [4.2%, 15.7%]
*Primary Endpoint CI=Confidence Interval						

CSBM frequency reached maximum level during week 1 and was also demonstrated over the remainder of the 12-week treatment period in Trial 3 and Trial 4. For the mean change from baseline in CSBM frequency at week 12, the difference between placebo and LINZESS was approximately 1.5 CSBMs.

On average, patients who received LINZESS across the 2 trials had significantly greater improvements compared with patients receiving placebo in stool frequency (CSBMs/week and SBMs/week), and stool consistency (as measured by the BSFS).

In each trial, in addition to improvements in CSBM frequency over the first 12 weeks of the treatment period, improvements were observed in each of the following when LINZESS was compared to placebo: SBM frequency [SBMs/week], stool consistency [as measured by the BSFS], and amount of straining with bowel movements [amount of time pushing or physical effort to pass stool].

During the 4-week randomized withdrawal period in Trial 3, patients who received LINZESS during the 12-week treatment period were re-randomized to receive placebo or continue treatment on the same dose of LINZESS taken during the treatment period. In LINZESS-treated patients re-randomized to placebo, CSBM and SBM frequency returned toward baseline within 1 week and did not result in worsening compared to baseline. Patients who continued on LINZESS maintained their response to therapy over the additional 4 weeks. Patients on placebo who were allocated to LINZESS had an increase in CSBM and SBM frequency similar to the levels observed in patients taking LINZESS during the treatment period.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

- **145 mcg Capsules**: White to off-white opaque hard gelatin capsules with gray imprint "FL 145" Bottle of 30: NDC 0456-1201-30

- **290 mcg Capsules**: White to off-white opaque hard gelatin capsules with gray imprint "FL 290" Bottle of 30: NDC 0456-1202-30

Storage
Store at 25°C (77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Keep LINZESS in the original container. Do not subdivide or repackage. Protect from moisture. Do not remove desiccant from the container. Keep bottles tightly closed in a dry place.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Patients should be instructed as follows:

- **Do not give LINZESS to children who are under 6 years of age. It may harm them. You should not give LINZESS to children 6 to 17 years of age. It may harm them** *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), Use in Specific Populations (8.4) and Nonclinical Toxicology (13.2)].*

- Keep LINZESS in the original container. Do not subdivide or repackage. Protect from moisture. Do not remove desiccant from the container. Keep bottles closed tightly in a dry place *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]***.**

- Take LINZESS once daily on an empty stomach as prescribed. The first meal of the day can be consumed 30 minutes after taking LINZESS*. [see Dosage and Administration (2.1 and 2.2)].*
- If you miss a dose, skip the missed dose. Just take the next dose at your regular time. Do not take 2 doses at the same time.

- Do not crush or chew capsules or capsule contents. Swallow the capsule whole or, for adult patients with swallowing difficulties, the contents of LINZESS capsules, may be given with applesauce or in water. Sprinkling of LINZESS beads on other soft foods or in other liquids has not been tested.

For administration in applesauce:
1. Place one teaspoonful of applesauce at room temperature into a clean container.
2. Open the capsule
3. Sprinkle entire contents (beads) onto applesauce.
4. Consume all of the beads and applesauce immediately. Do not chew the beads.
5. Do not store the mixture of beads and applesauce for future use.

For administration in water:
1. Pour approximately 1 ounce (or 30 mL) of room-temperature bottled water into a clean cup.
2. Open the capsule
3. Sprinkle entire contents (beads) into the water
4. Gently swirl beads and water for at least 10 seconds.
5. Swallow the entire mixture of beads and water immediately.
6. Add another 1 ounce of water to any beads remaining in cup, swirl for 10 seconds, and swallow immediately.
7. Do not store the bead-water mixture for future use.

For nasogastric or gastric feeding tube administration:
1. Open the capsule and empty the beads into a clean container with 1 ounce (30 mL) of room-temperature bottled water.
2. Mix by gently swirling beads for at least 10 seconds
3. Draw-up the mixture of beads and water to an appropriately sized catheter-tipped syringe and apply rapid and steady pressure (10 mL/10 seconds) to dispense the syringe contents into the tube.
4. After administering the bead-water mixture, flush nasogastric/gastric tube with a minimum of 10 mL of water.

- Stop LINZESS and contact your physician if you experience severe diarrhea *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

- Seek immediate medical attention if you develop unusual or severe abdominal pain, and /or severe diarrhea, especially if in combination with hematochezia or melena *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

LINZESS® is a registered trademark of Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Distributed by:
Allergan USA, Inc.
Irvine, CA 92612

Marketed by:

Allergan USA, Inc.	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.
Irvine, CA 92612	Cambridge, MA, 02142

© 2016 Allergan and Ironwood Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved.

MEDICATION GUIDE
LINZESS® (lin-ZESS)
(linaclotide) capsules

Read this Medication Guide before you start taking LINZESS and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or your treatment.

What is the most important information I should know about LINZESS?

- **Do not give LINZESS to children who are under 6 years of age. It may harm them.**
- **You should not give LINZESS to children 6 to 17 years of age. It may harm them.**

See the section "**What are the possible side effects of LINZESS?"** for more information about side effects.

What is LINZESS?

LINZESS is a prescription medication used in adults to treat

- irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C)
- a type of constipation called chronic idiopathic constipation (CIC). "Idiopathic" means the cause of the constipation is unknown.

It is not known if LINZESS is safe and effective in children.

Who should not take LINZESS?

- **Do not give LINZESS to children who are under 6 years of age.**
- Do not take LINZESS if a doctor has told you that you have a bowel blockage (intestinal obstruction).

What should I tell my doctor before taking LINZESS?

Before you take LINZESS, tell your doctor if you:

- have any other medical conditions
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if LINZESS will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if LINZESS passes into your breast milk. Talk with your doctor about the best way to feed your baby, if you take LINZESS.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements.

How should I take LINZESS?

- Take LINZESS exactly as your doctor tells you to take it.
- Take LINZESS 1 time each day on an empty stomach, at least 30 minutes before your first meal of the day. You should also wait 30 minutes before eating a meal if you take LINZESS with applesauce or mixed with water.
- If you miss a dose, skip the missed dose. Just take the next dose at your regular time. Do not take 2 doses at the same time.
- LINZESS capsule should be swallowed whole. Do not crush or chew LINZESS.
  - Adults who cannot swallow LINZESS capsules whole may open the LINZESS capsule and sprinkle over applesauce or mix LINZESS with bottled water before swallowing.

It is not known if LINZESS is safe and effective when sprinkled on other foods or mixed with other liquids.

Taking LINZESS in applesauce:

- Open the LINZESS capsule and sprinkle all of the LINZESS beads onto 1 teaspoon of room temperature applesauce.
- Swallow all of the LINZESS beads and applesauce right away. Do not keep the applesauce for future use.
- Do not chew the LINZESS beads.

Taking LINZESS in water:

- Open the LINZESS capsule and pour all of the LINZESS beads into a cup with 1 ounce (30 mL) of room temperature bottled water.
- Gently swirl the beads and water for at least 10 seconds.
- Swallow all of the LINZESS beads and water mixture right away. Do not keep the mixture for future use.
- If you see any LINZESS beads left in the cup, add another 1 ounce (30mL) of water to the beads in the cup, swirl for at least 10 seconds, and swallow right away.

Taking LINZESS in a nasogastric or gastric feeding tube:

Gather the supplies you will need to take your LINZESS dose. Your doctor should tell you what size catheter tipped syringe you will need for your dose. Ask your doctor if you have any questions about how to give LINZESS the right way.

- Open the LINZESS capsule and pour all the LINZESS beads into a cup with 1 ounce (30 mL) room temperature bottled water.
- Gently swirl the beads and water for at least 10 seconds.
- Remove the plunger from the catheter tipped syringe, and then pour the LINZESS bead and water mixture into the syringe and replace the plunger.
- Remove the cap from the syringe, insert the tip of the syringe into the nasogastric or gastric feeding tube and push the plunger all the way in to give the dose.

After giving the LINZESS dose, flush the nasogastric or gastric tube with at least 10 mL of water.

What are the possible side effects of LINZESS?

LINZESS can cause serious side effects, including:

- **See “What is the most important information I should know about LINZESS?”**
- **Diarrhea is the most common side effect of LINZESS, and it can sometimes be severe.**
  - Diarrhea often begins within the first 2 weeks of LINZESS treatment.
  - **Stop taking LINZESS and call your doctor right away if you get severe diarrhea during treatment with LINZESS.**

Other common side effects of LINZESS include:

- gas

- stomach-area (abdomen) pain
- swelling, or a feeling of fullness or pressure in your abdomen (distention)

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of LINZESS. For more information, ask your doctor or pharmacist.

In addition, **call your doctor or go to the nearest hospital emergency room right away, if you develop unusual or severe stomach-area (abdomen) pain, especially if you also have bright red, bloody stools or black stools that look like tar**.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store LINZESS?

- Store LINZESS at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Keep LINZESS in the bottle that it comes in.
- The LINZESS bottle contains a desiccant packet to help keep your medicine dry (protect it from moisture). Do not remove the desiccant packet from the bottle.
- Keep the container of LINZESS tightly closed and in a dry place.

Keep LINZESS and all medicines out of the reach of children.

General information about LINZESS

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use LINZESS for a condition for which it was not prescribed. Do not give LINZESS to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about LINZESS. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about LINZESS that is written for health professionals. For more information, go to www.LINZESS.com or call 1-800-678-1605.

What are the ingredients in LINZESS?

Active ingredient: linaclotide

Inactive ingredients: calcium chloride dihydrate, L-leucine, hypromellose, microcrystalline cellulose, gelatin, and titanium dioxide

LINZESS® is a registered trademark of Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Distributed by:

Allergan USA, Inc.
Irvine, CA 92612
Marketed by:

Allergan USA, Inc.
Irvine, CA 92612

Ironwood Pharmaceuticals, Inc.
Cambridge, MA, 02142

© 2016 Allergan and Ironwood Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: 08/2016

米国添付文書（PI）

ー翻訳ー

処方情報のハイライト
本ハイライトでは、本剤を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報を網羅していない。本剤の全処方情報を参照すること。

LINZESS（リナクロチド）経口投与カプセル
米国での初回承認：2012 年

警告：小児に対するリスク
詳細な枠組み警告については全処方情報を参照のこと。

本剤は、6 歳までの小児患者には投与しないこと。リナクロチドは幼若マウスにおいて脱水により死亡を引き起こした。6 歳～17 歳までの小児患者に対する本剤の使用は避けること。18 歳未満の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない（4、5.1、8.4、13.2）。

----------最近の主な変更点 ----------

用法・用量（2.3）　2015 年 11 月

---------- 効能・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）（1.1）
- 慢性特発性便秘（CIC）（1.2）

---------- 用法・用量----------

- IBS-C：290 mcg を 1 日 1 回経口投与する（2.1）
- CIC：145 mcg を 1 日 1 回経口投与する（2.2）
- 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（2.1、2.2）
- 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。

---------- 剤形及び含量----------

カプセル：145 mcg 及び 290 mcg（3）

---------- 禁忌 ----------

- 6 歳未満の小児患者（4）
- 既知の機械的消化管閉塞又はその疑いのある患者（4）

---------- 警告及び使用上の注意----------

- *下痢*: 重度の下痢が発現することがある。本剤の投与を中断又は中止すること（5.2）

----------副作用 ----------

IBS-C 又は CIC 患者で最も多く報告されている副作用（発現率 2%以上）は下痢、腹痛、鼓腸及び腹部膨満である（6.1）。

副作用の疑いを報告するには、Allergan（1-800-433-8871）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

17 項の患者カウンセリング情報及び患者向け医薬品ガイドを参照のこと。

2016 年 8 月改訂

全処方情報：目次*

警告：小児に対するリスク
1 効能・効果
1.1 便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）
1.2 慢性特発性便秘（CIC）
2 用法・用量
2.1 便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）
2.2 慢性特発性便秘（CIC）
2.3 投与に関する重要な指示事項
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 小児に対するリスク
5.2 下痢
6 副作用
6.1 臨床試験での経験
7 薬物相互作用
8 特別な患者集団への投与
8.1 妊婦
8.3 授乳婦
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 肝機能障害又は腎機能障害
10 過量投与
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 発癌性、変異原性、生殖毒性
13.2 非臨床毒性及び／又は薬理
14 臨床試験
14.1 便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）
14.2 慢性特発性便秘（CIC）
16 包装／貯法
17 患者カウンセリング情報

*全処方情報から省略されたセクション又はサブセクションは記載していない。

全処方情報

警告：小児に対するリスク
本剤は，**6** 歳までの小児患者には投与しないこと。非臨床試験において，成熟動物への臨床的に関連する用量を単回経口投与したところ，リナクロチドは幼若マウスにおいて脱水により死亡を引き起こした。**6** 歳～**17** 歳までの小児患者に対する本剤の使用は避けること。**18** 歳未満の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない［禁忌（**4**），警告及び使用上の注意（**5.1**），特別な患者集団への投与（**8.4**）及び非臨床毒性（**13.2**）参照］。

1　効能・効果

1.1　便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）

LINZESS（リナクロチド）は，便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）を治療する目的で成人に処方される。

1.2　慢性特発性便秘（CIC）

本剤は，慢性特発性便秘（CIC）を治療する目的で成人に処方される。

2　用法・用量

2.1　便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）

推奨用量として本剤 290 mcg を 1 日 1 回，1 日の最初の食事の少なくとも 30 分前の空腹時に経口投与する。

2.2　慢性特発性便秘（CIC）

推奨用量として本剤 145 mcg を 1 日 1 回，1 日の最初の食事の少なくとも 30 分前の空腹時に経口投与する。

2.3　投与に関する重要な指示事項

カプセル又はカプセルの中身を割ったり噛んだりせず，そのまま服用する。LINZESS カプセルを服用する，又は飲み込むのが難しい成人患者は，アップルソース又は水と共に投与するため以下の指示に従う。その他の軟弱食品又は液体にビーズを振りかけて投与を行う試験は実施されていない。

アップルソース投与：

1. 清潔な容器に常温のスプーン 1 杯のアップルソースを入れる。
2. カプセルを開ける。

3. アップルソースに中身（ビーズ）を全て振りかける。
4. ビーズとアップルソース全量を速やかに摂取する。ビーズを噛まないこと。後日使用するために，ビーズ及びアップルソースを保存しないこと。

水での投与：
1. 清潔なカップに，常温のボトル入り飲料水約 1 オンス（30 mL）を注ぐ。
2. カプセルを開ける。
3. 水に中身（ビーズ）を全て振りかける。
4. 10 秒以上ビーズと水をゆっくりかき混ぜる。
5. 混ぜ合わせたビーズと水の全量を速やかに摂取する。
6. カップに残ったビーズにもう一度水を 1 オンス加え, 10 秒かき混ぜて速やかに摂取する。
7. 今後使用するために混ぜ合わせたビーズと水を保存しておかないこと。

注記：本剤はビーズの表面に上塗りされており，水中で溶解してビーズから剥がれる。ビーズは目に見える状態を保ち，溶解しない。ゆえに，全量を投与しようとすべてのビーズを摂取する必要はない。

水での経鼻胃又は経胃栄養チューブ投与：
1. カプセルを開けて，常温の 1 オンス（30 mL）のボトル入り飲料水を入れた清潔な容器にビーズを入れる。
2. 10 秒以上ビーズをゆっくりかき混ぜて水と混ぜる。
3. 混ぜ合わせたビーズと水を，先端にカテーテルが付いた適切な大きさの注射器で吸い上げ，素早く定常圧力（10 mL/10 秒）でチューブに注射器の中身を投薬する。
4. ビーズと水の混合物を投与後，最低 10 mL の水を経鼻胃/胃チューブに流し込む。

注記：全量を投与するためにビーズすべてを摂取する必要はない。

アップルソース又は水のいずれかでリナクロチドを投与して 30 分経過後から，投与日最初の食事をとることができる。

3 剤形及び含量

- 145 mcg カプセルは白色～微帯黄白色の不透明なカプセルに灰色で「FL 145」と印字
- 290 mcg カプセルは白色～微帯黄白色の不透明なカプセルに灰色で「FL 290」と印字

4 禁忌

本剤は以下の患者には投与しないこと：

- 6 歳未満の小児患者［警告及び使用上の注意（5.1），特別な患者集団への投与（8.4）及び非臨床毒性（13.2）参照］
- 既知の機械的消化管閉塞又はその疑いのある患者

5　警告及び使用上の注意

5.1　小児に対するリスク

本剤は，6 歳未満の小児には投与しないこと。18 歳未満の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。新生仔マウスでは，GC-C 作動薬の作用で体液分泌が増加したことにより脱水が生じ，24 時間以内に死亡した。GC-C の消化管での発現が増加することにより，6 歳未満の小児では，6 歳以上の小児及び成人よりも著明な下痢及びそれに伴い重篤化する可能性のある症状が発現しやすいと考えられる。

6 歳～17 歳までの小児患者に対する本剤の使用は避けること。若齢マウスでは死亡は認められていないが，幼若マウスでの死亡並びに小児患者における臨床的安全性及び有効性データが得られていないことを踏まえ, 6 歳～17 歳までの小児患者に対する本剤の使用は避けること［禁忌（4），警告及び使用上の注意（5.2），特別な患者集団への投与（8.4）及び非臨床毒性（13.2）参照］。

5.2　下痢

下痢は，IBS-C 及び CIC の併合二重盲検プラセボ対照試験において本剤投与患者で最も多く認められた副作用であった。重度の下痢は本剤投与患者の 2%で報告された。下痢の発現率は, IBS-C 及び CIC 集団間で同程度であった［副作用（6.1）参照］。

市販後の使用調査で，本剤の使用により，めまい，失神，低血圧症および電解質異常（低カリウム血症，低ナトリウム血症）を伴う入院や点滴による補水が必要となった重度の下痢の発現が報告されている。

重度の下痢が発現する場合は本剤の投与を中止し，水分補給を検討すること。

6　副作用

6.1　臨床試験での経験

臨床試験は多種多様な条件下で実施していることから，ある薬剤の臨床試験で認められる副作用の発現率は別の薬剤の臨床試験の発現率と直接比較することはできず，臨床現場で認められる発現率を反映しているとは限らない。

臨床試験では，IBS-C 又は CIC に罹患している約 2570 例，2040 例及び 1220 例の患者に対し，それぞれ 6 ヵ月以上，1 年以上及び 18 ヵ月以上本剤を投与した（相互に排他的ではない）。

便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）

最も多く認められた副作用

以下に示すデータは，IBS-C の成人患者 1605 例を対象とした 2 件のプラセボ対照試験（試験 1 及び 2）における本剤の曝露を示す。空腹時に最長 26 週間プラセボ又は本剤 290 mcg を 1 日 1 回投与する群に患者を無作為に割り付けた。人口統計学的特性は投与群間で同程度であった［臨床試験（14.1）参照］。表 1 に本剤投与群の IBS-C 患者の 2%以上で，プラセボ群よりも多く報告された副作用の発現率を示す。

表 1： IBS-C 患者を対象とした 2 件の第 3 相プラセボ対照試験（試験 1 及び 2）において本剤投与群の 2%以上で，プラセボ群よりも多く報告された副作用

副作用	**本剤 290 mcg ［N=807］ %**	**プラセボ ［N=798］ %**
胃腸障害		
下痢	20	3
腹痛 [a]	7	5
鼓腸	4	2
腹部膨満	2	1
感染症および寄生虫症		
ウイルス性胃腸炎	3	1
神経系障害		
頭痛	4	3

a :「腹痛」には腹痛，上腹部痛，及び下腹部痛が含まれる。

下痢

下痢は，IBS-C の併合主要プラセボ対照試験において本剤投与患者で最も多く認められた副作用であった。これらの試験で下痢を報告した患者の割合は，本剤投与群では 20%であったのに対し，プラセボ群では 3%であった。重度の下痢は本剤投与患者の 2%で報告されたのに対し，プラセボ群では 1%未満であった。下痢により中止した患者の割合は，本剤投与群では 5%であったのに対し，プラセボ群では 1%未満であった。報告された下痢の大多数が本剤投与開始後 2 週間以内に発現した。便失禁及び脱水は，それぞれ本剤投与群の 1%以下で報告された［警告及び使用上の注意（5.2）参照］。

中止に至った副作用

IBS-C 患者を対象としたプラセボ対照試験では，本剤投与群の 9%及びプラセボ群の 3%が副作用により早期に中止した。本剤投与群で最も多く認められた中止に至った副作用は下痢（5%）及び腹痛（1%）であった。それに対し，プラセボ群で下痢又は腹痛により中止した患者の割合は 1%未満であった。

減量に至った副作用

長期の非盲検試験では，IBS-C 患者 2147 例に最長 18 ヵ月間本剤 290 mcg/日を投与した。これらの試験では，患者の 29%で副作用により減量又は投与を中断し，副作用の大多数が下痢又はその他の消化管副作用であった。

その他の副作用

本剤投与群の IBS-C 患者の 1%以上 2%未満で，プラセボ群よりも多く報告された副作用を器官別に以下に示す：

胃腸障害：胃食道逆流性疾患，嘔吐

全身障害および投与部位の状態：疲労

その他の有害事象

IBS-C 患者を対象としたプラセボ対照試験では，本剤投与群の 1%未満で血便が報告されたのに対し，プラセボ群では 0 例であった。いずれの投与群でも，メレナの報告はなかった。本剤投与群及びプラセボ群の 1%未満でアレルギー反応，蕁麻疹が有害事象として報告された。

慢性特発性便秘（CIC）

最も多く認められた副作用

以下に示すデータは，CIC の成人患者 1275 例を対象とした 2 件の二重盲検プラセボ対照試験（試験 3 及び 4）における本剤の曝露を示す。空腹時に少なくとも 12 週間プラセボ又は本剤 145 mcg 又は 290 mcg を 1 日 1 回投与する群に患者を無作為に割り付けた。人口統計学的特性は投与群間で同程度であった［臨床試験（14.2）参照］。推奨用量である本剤 145 mcg 及びプラセボのデータのみを示す。表 2 に本剤 145 mcg 投与群の CIC 患者の 2%以上で，プラセボ群よりも多く報告された副作用の発現率を示す。

表 2： CIC 患者を対象とした 2 件の第 3 相プラセボ対照試験（試験 3 及び 4）において本剤 145mcg 投与群の 2%以上で，プラセボ群よりも多く報告された副作用

副作用	本剤 145 mcg ［N=430］ %	プラセボ ［N=423］ %
胃腸障害		
下痢	16	5
腹痛 [a]	7	6
鼓腸	6	5
腹部膨満	3	2
感染症および寄生虫症		
上気道感染	5	4
副鼻腔炎	3	2

a：「腹痛」には腹痛，上腹部痛，及び下腹部痛が含まれる。

下痢

下痢は，CIC の併合プラセボ対照試験において本剤投与患者で最も多く認められた副作用であった。これらの試験で下痢を報告した患者の割合は，本剤投与群では 16%であったのに対し，プラセボ群では 5%であった。重度の下痢は本剤 145 mcg 投与患者の 2%で報告されたのに対し，プラセボ群では 1%未満であった。下痢により中止した患者の割合は，本剤投与群では 5%であっ

たのに対し，プラセボ群では 1%未満であった。報告された下痢の大多数が本剤投与開始後 2 週間以内に発現した。便失禁は，本剤投与群の 1%で報告されたのに対し，プラセボ群では 1%未満であった。脱水は本剤投与群の 1%未満で報告された［警告及び使用上の注意（5.2）参照］。

中止に至った副作用

CIC 患者を対象としたプラセボ対照試験では，本剤投与群の 8%及びプラセボ群の 4%が副作用により早期に中止した。本剤 145 mcg 投与群で最も多く認められた中止に至った副作用は下痢（5%）及び腹痛（1%）であった。それに対し，プラセボ群で下痢又は腹痛により中止した患者の割合は 1%未満であった。

減量に至った副作用

長期の非盲検試験では，CIC 患者 1129 例に最長 18 ヵ月間本剤 290 mcg/日を投与した。これらの試験では，患者の 27%で副作用により減量又は投与を中断し，副作用の大多数が下痢又はその他の消化管副作用であった。

その他の副作用

本剤 145 mcg 投与群の CIC 患者の 1%以上 2%未満で, プラセボ群よりも多く報告された副作用を器官別に以下に示す：

胃腸障害：消化不良，便失禁

感染症および寄生虫症：ウイルス性胃腸炎

その他の有害事象

CIC 患者を対象としたプラセボ対照試験では, 本剤投与群及びプラセボ群の 1%未満で直腸出血, 血便又はメレナが報告された。本剤投与群及びプラセボ群の 1%未満でアレルギー反応，蕁麻疹が有害事象として報告された。

7　薬物相互作用

本剤の薬物相互作用試験は実施していない。臨床推奨用量を投与した後，リナクロチド及びその活性代謝物は血漿中で測定できないことから，全身薬物相互作用あるいはリナクロチド又はその代謝物の血漿蛋白結合を介した薬物相互作用は生じないと考えられる［臨床薬理（12.3）参照］。

In vitro 試験の結果に基づき，リナクロチドとシトクロム P450 酵素系の相互作用は認められない。また，リナクロチドは排出輸送体である P-糖蛋白（P-gp）の基質又は阻害剤とはならない。

8　特別な患者集団への投与

8.1　妊婦

妊娠カテゴリーC

リスクの要約

妊婦を対象として適切な対照をおいた本剤の比較試験は実施されていない。非臨床発生試験では，リナクロチドの最高臨床推奨用量を大幅に上回る用量で，母動物への毒性を伴う場合に限り

胎児毒性が認められた。本剤の妊婦への投与は，胎児への潜在的ベネフィットが潜在的リスクを上回ると判断される場合に限り行うこと。

非臨床データ

リナクロチドの催奇形性作用はラット，ウサギ及びマウスで検討した。ラットに最高 100,000 mcg/kg/日，ウサギに 40,000 mcg/kg/日を経口投与したところ，母動物への毒性や胚胎児発生に及ぼす影響は認められなかった。マウスでは，40,000 mcg/kg/日以上の用量での経口投与で母動物への重度の毒性（死亡を含む），妊娠時の子宮重量及び胎児重量の減少，胎児形態への影響が認められた。マウスに 5,000 mcg/kg/日を経口投与したところ，母動物への毒性や胚胎児発生に及ぼす悪影響は認められなかった。

推奨される臨床最高用量は，約 5 mcg/kg/日である（体重 60 kg で換算）。動物で検討した用量ではわずかな全身曝露量が検出された（最高用量レベルでのラット，ウサギ及びマウスの AUC＝40, 640 及び 25 ng□hr/mL）に対し，ヒトでの曝露は検出されなかった。したがって，相対的曝露の評価では，非臨床及び臨床用量を直接比較するべきではない。

8.3　授乳婦

リナクロチドが母乳中に移行するかどうかは明らかにされていないが，臨床推奨用量を投与した後，リナクロチド及びその活性代謝物は血漿中で測定できない［臨床薬理（12.3）参照］。

本剤を授乳婦に投与する場合は，慎重に投与すること［禁忌（4），警告及び使用上の注意（5.1）及び特別な患者集団への投与（8.4）参照］。

8.4　小児への投与

本剤は，6 歳未満の小児には投与しないこと。18 歳未満の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。新生仔マウスでは，GC-C 作動薬の作用で体液分泌が増加したことにより脱水が生じ，死亡に至った。GC-C の消化管での発現が増加することにより，6 歳未満の小児では，6 歳以上の小児及び成人よりも下痢及びそれに伴い重篤化する可能性のある症状が発現しやすいと考えられる。

6 歳～17 歳までの小児患者に対する本剤の使用は避けること。若齢マウスでは死亡は認められていないが，幼若マウスでの死亡並びに小児患者における臨床的安全性及び有効性データが得られていないことを踏まえ，6 歳～17 歳までの小児患者に対する本剤の使用は避けること［禁忌（4），警告及び使用上の注意（5.1，5.2）及び非臨床毒性（13.2）参照］。

8.5　高齢者への投与

便秘型過敏性腸症候群（**IBS-C**）

本剤のプラセボ対照試験の IBS-C 患者 1605 例中，85 例（5%）が 65 歳以上，20 例（1%）が 75 歳以上であった。本剤の臨床試験では，65 歳以上の症例数が不十分であったため，若年患者との反応の差を明らかにすることはできなかった。

慢性特発性便秘（**CIC**）

本剤のプラセボ対照試験の CIC 患者 1275 例中，155 例（12%）が 65 歳以上，30 例（2%）が 75 歳以上であった。本剤の臨床試験では，65 歳以上の症例数が不十分であったため，若年患者との反応の差を明らかにすることはできなかった。

8.6　肝機能障害又は腎機能障害

肝機能又は腎機能に基づく用量調節は不要である［臨床薬理（12.3）参照］。

10　過量投与

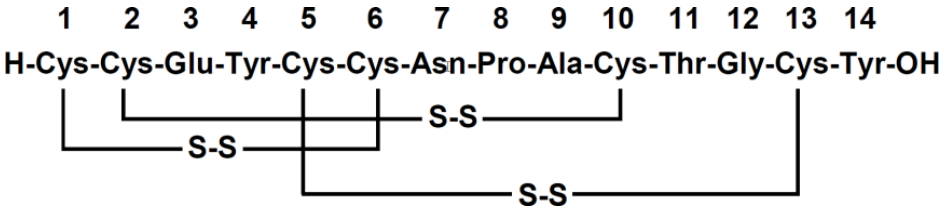
本剤の過量投与に関するデータは限られている。本剤の臨床試験において，健康被験者 22 例に 2897 mcg を単回投与したところ, 安全性プロファイルは本剤を投与した集団全体と一致しており，下痢が最も多く認められた副作用であった。

11　性状

LINZESS（リナクロチド）はグアニル酸シクラーゼ C 作動薬である。リナクロチドは，14 個のアミノ酸から成るペプチドである。化学名は以下の通り：

L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-glutamyl-L-tyrosyl-L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-asparaginyl-L-prolyl-L-alanyl-L-cysteinyl-L-threonylglycyl-L-cysteinyl-L-tyrosine, cyclic (1-6),(2-10),(5-13)-tris (disulfide)

リナクロチドの分子式は C59H79N15O21S6，分子量は 1526.8 である。リナクロチドのアミノ酸配列を以下に示す：



リナクロチドは非晶質で白色～微帯黄白色の粉末であり，水及び含水塩化ナトリウム（0.9%）に溶けにくい。本剤は硬ゼラチンカプセル内にリナクロチドでコーティングしたビーズを含有する。145 mcg 及び 290 mcg カプセルとして経口投与する。

本剤カプセルの添加物は塩化カルシウム二水和物，L-ロイシン，ヒプロメロース，微結晶セルロース，ゼラチン及び二酸化チタンである。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

リナクロチドはグアニル酸シクラーゼ C（GC-C）作動薬である。リナクロチドとその活性代謝物は GC-C に結合し，腸上皮の内腔表面に局所的に作用する。GC-C の活性化により，環状グアノシン一リン酸（cGMP）の細胞内及び細胞外濃度はいずれも上昇する。細胞内 cGMP の上昇によ

り，主に嚢胞性線維性膜貫通調節因子（CFTR）イオンチャネルの活性化を介して腸管腔への塩化物と重炭酸塩の分泌が刺激され，その結果腸液が増加し，消化管通過が促進される。非臨床モデルでは，リナクロチドが消化管通過を促進し，消化管痛を低減することが明らかにされている。非臨床で認められたリナクロチドによる内臓痛の低減は，細胞外 cGMP の増加（痛みを感じる神経の活性を低下させることが明らかにされた）に起因すると考えられている。

12.2　薬力学

ヒトにおける本剤の薬理作用は十分評価されていないが，臨床試験において，本剤はブリストル便形状スケール（BSFS）で評価した便形状を変化させ，排便回数を増加させることが明らかにされている。

12.3　薬物動態

吸収

本剤の経口投与後の全身アベイラビリティは低く，ほとんど吸収されない。

145 mcg 又は 295 mcg を経口投与した後のリナクロチドとその活性代謝物の血漿中濃度は定量限界未満である。したがって，血中濃度曲線下面積（AUC），最高血中濃度（Cmax），及び半減期（t1/2）等の標準的な薬物動態パラメーターを算出することはできない。

分布

治療用量を経口投与した後のリナクロチドの血漿中濃度は測定できないことから，リナクロチドは組織中にほとんど移行しないと考えられる。

代謝

リナクロチドは，末端チロシン基の欠如によって消化管内で主要活性代謝物に代謝される。リナクロチド及びその代謝物は，腸管腔内でより小さいペプチド及び天然アミノ酸に蛋白質分解される。

排泄

本剤 290 mcg を 1 日 1 回 7 日間食後及び空腹時に投与した後の便検体中の活性ペプチドの平均回収率は，約 5%（空腹時）及び 3%（食後）であり，実質的にすべて活性代謝物として回収された。

食事の影響

クロスオーバー研究において，健康被験者 18 例に本剤 290 mcg を 7 日間食後及び空腹時に投与した。血漿中でリナクロチド及びその活性代謝物は検出されなかった。朝食時に高脂肪食を摂取した直後に本剤を投与したところ，空腹時投与と比較して軟便で，排便回数が多くなった［用法・用量（2.1，2.2）参照］。臨床試験では，朝食の少なくとも 30 分前の空腹時に本剤を投与した。

特別な患者集団

年齢及び性別

年齢及び性別が本剤の薬物動態に及ぼす影響を明らかにするための臨床試験は実施されていない。65 歳以上の患者に関する情報は，特別な患者集団への投与（8.5）を参照のこと。

肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした本剤の試験は実施していない。リナクロチドは消化管内で代謝されることから，肝機能障害が未変化体又はその代謝物の代謝又は排泄に影響を及ぼすとは考えにくい［特別な患者集団への投与（8.6）参照］。

腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした本剤の試験は実施していない。リナクロチドの経口投与後の全身アベイラビリティは低く，消化管内で代謝されることから，腎機能障害が未変化体又はその代謝物の排泄に影響を及ぼすとは考えにくい［特別な患者集団への投与（8.6）参照］。

13　非臨床毒性

13.1　発癌性，変異原性，生殖毒性

発癌性

2 年間の発癌性試験では，最大 3500 mcg/kg/日を投与したラット又は最大 6000 mcg/kg/日を投与したマウスにおいて，リナクロチドは発癌性を示さなかった。推奨される臨床最高用量は，約 5 mcg/kg/日である（体重 60 kg で換算）。動物で検討した用量ではわずかな全身曝露量が検出されたのに対し，ヒトでの曝露は検出されなかった。したがって，相対的曝露の評価では，非臨床及び臨床用量を直接比較するべきではない。

変異原性

リナクロチドは，細菌を用いた in vitro 復帰突然変異（Ames）試験又は培養したヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験において，遺伝毒性を示さなかった。

生殖毒性

リナクロチドは，最大 100,000 mcg/kg/日を経口投与した雄雌ラットの生殖機能に影響を及ぼさなかった。

13.2　非臨床毒性及び／又は薬理

新生仔マウスを用いた毒性試験では，リナクロチド 10 mcg/kg/日を 1 日 1 回又は 2 回経口投与したところ，生後 7 日目に死亡した。新生仔マウスの死亡の原因は，GC-C 作動薬の作用で大量の体液が腸管腔に移動したことにより，急速に重度の脱水が生じたことであった。輸液の皮下投与により，リナクロチド投与後の新生仔マウスの死亡を防いだ［禁忌（4）並びに警告及び使用上の注意（5.1）参照］。

輸液を行わずに実施した試験では，幼若マウスのリナクロチドに対する忍容性は加齢に伴い上昇した。2 週齢のマウスでは，50 mcg/kg/日で投与したリナクロチドに対する忍容性は良好であったが，100 mcg/kg/日の単回投与後では死亡が認められた。3 週齢のマウスでは，100 mcg/kg/日で投与したリナクロチドに対する忍容性は良好であったが，600 mcg/kg の単回投与後では死亡が認

められた。1,000 mcg/kg/日を 7 日間投与した 4 週齢の幼若マウス，及び 20,000 mcg/kg/日を 28 日間投与した 6 週齢の幼若マウスにおけるリナクロチドに対する忍容性は良好で，死亡は認められなかった。

成熟ラット，マウス，ウサギ及びサルでは，5,000 mcg/kg/日までの用量で，リナクロチド投与による死亡は認められなかった。成人に推奨される臨床最高用量は，約 5 mcg/kg/日である（体重 60 kg で換算）。相対的曝露の評価では，非臨床及び臨床用量を直接比較するべきではない［非臨床毒性（13.1）参照］。

14　臨床試験

14.1　便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）

成人患者を対象とした 2 件の二重盲検，プラセボ対照，無作為化，多施設共同試験（試験 1 及び 2）において，IBS-C 症状の治療における本剤の有効性が確立された。試験 1 では計 800 例，試験 2 では 804 例の患者［平均年齢 44 歳（範囲 : 18-87 歳，5%が 65 歳以上），女性 90%，白人 77%，黒人 19%，ヒスパニック系 12%］に対して本剤 290 mcg 又はプラセボを 1 日 1 回投与し，有効性を評価した。すべての患者が IBS の Rome II 基準に合致し，2 週間のベースライン期間中に以下の基準を満たすこととした：

- 腹痛評価スケール（0-10 点）での平均スコアが 3 以上
- 完全自然排便（CSBM）が週 3 回未満［CSBM は残便感を伴わない自然排便（SBM）であり，SBM は緩下剤を使用することなく生じた排便］
- SBM が週 5 回以下

2 試験のデザインは最初の 12 週までは同一であったが，試験 1 ではその後 4 週間の無作為化治療中止（RW）期間を設け，試験 2 では二重盲検下でさらに 14 週間投与を継続した（計 26 週間）。試験中，一定用量の膨張性緩下剤又は軟下剤の継続投与は認められていたが，緩下剤，ビスマス，運動促進剤，又は IBS-C や慢性便秘の治療を目的とした他剤の使用は認められなかった。

本剤の有効性は全レスポンダー解析及びベースラインからの変化量の評価項目を用いて評価した。評価項目の結果は，患者が毎日日誌に記載する情報に基づいて得た。

4 つの有効性主要評価項目では，レスポンダーを最初の投与 12 週のうち 9 週以上，又は最初の投与 12 週のうち 6 週以上のいずれかの基準に合致した患者とした。9/12 週のレスポンダーの主要評価項目では，特定の 1 週間でベースラインから平均の腹痛スコアが 30%以上減少し，CSBM が 3 回以上で，ベースラインから CSBM が 1 回以上増加し，最初の投与 12 週のうち 9 週以上，この基準に合致した患者をレスポンダーとした。9/12 週のレスポンダー評価項目のうちの 2 項目（腹痛及び CSBM）は主要評価項目とした。

6/12 週のレスポンダーの主要評価項目では，特定の 1 週間でベースラインから平均の腹痛スコアが 30%以上減少し，ベースラインから CSBM が 1 回以上増加し，最初の投与 12 週のうち 6 週

以上，この基準に合致した患者をレスポンダーとした。この解析では，CSBM が週 3 回以上であった患者はレスポンダーとみなさなかった。

9/12 週及び 6/12 週のレスポンダー評価項目の有効性結果を表 3 及び 4 にそれぞれ示す。いずれの試験でも，本剤 290 mcg 群のレスポンダーの割合はプラセボ群より統計的に有意に多かった。

表 3 : 2 件のプラセボ対照 IBS-C 試験における有効性レスポンダー率 : 投与 12 週のうち 9 週以上

	試験 1			試験 2		
	本剤 290 mcg 群 (N=405)	プラセボ群 (N=395)	プラセボ群との差 [95%CI]	本剤 290 mcg 群 (N=401)	プラセボ群 (N=403)	プラセボ群との差 [95%CI]
併合レスポンダー*（腹痛及び CSBM レスポンダー）	12.1%	5.1%	7.0% [3.2%, 10.9%]	12.7%	3.0%	9.7% [6.1%, 13.4%]
腹痛レスポンダー*（腹痛スコアが 30%以上減少）	34.3%	27.1%	7.2% [0.9%, 13.6%]	38.9%	19.6%	19.3% [13.2%, 25.4%]
CSBM レスポンダー*（CSBM が 3 回以上で、ベースラインから CSBM が 1 回以上増加）	19.5%	6.3%	13.2% [8.6%, 17.7%]	18.0%	5.0%	13.0% [8.7%, 17.3%]

*主要評価項目
注意：試験 1 及び試験 2 いずれも最初の投与 12 週に基づいて解析を実施
CI＝信頼区間

表 4 : 2 件のプラセボ対照 IBS-C 試験における有効性レスポンダー率 : 投与 12 週のうち 6 週以上

	試験 1			試験 2		
	本剤 290 mcg 群 (N=405)	プラセボ群 (N=395)	プラセボ群との差 [95%CI]	本剤 290 mcg 群 (N=401)	プラセボ群 (N=403)	プラセボ群との差 [95%CI]
併合レスポンダー*（腹痛及び CSBM レスポンダー）	33.6%	21.0%	12.6% [6.5%, 18.7%]	33.7%	13.9%	19.8% [14.0%, 25.5%]
腹痛レスポンダー*（腹痛スコアが 30%以上減少）	50.1%	37.5%	12.7% [5.8%, 19.5%]	48.9%	34.5%	14.4% [7.6%, 21.1%]
CSBM レスポンダー**(ベースラインから CSBM が 1 回以上増加)	48.6%	29.6%	19.0% [12.4%, 25.7%]	47.6%	22.6%	25.1% [18.7%, 31.4%]

*主要評価項目、**副次評価項目
注意：試験 1 及び試験 2 いずれも最初の投与 12 週に基づいて解析を実施

CI＝信頼区間

各試験で､腹痛及びCSBM頻度のベースラインからの改善が最初の投与12週間で認められた。11段階の腹痛評価スケールのベースラインからの変化量に関しては、第1週で本剤290 mcgとプラセボの差が認められはじめた。効果は6-9週目に最大となり、試験終了時まで持続した。12週目で認められたプラセボとの平均的な差は､いずれの試験でも疼痛スコアの約1.0点の低下であった（11段階のスケールを使用）。CSBM頻度に対する最大効果は第1週以内に認められ、12週目のCSBM頻度のベースラインからの変化量に関するプラセボと本剤との差はいずれの試験でも週に約1.5回であった。

それぞれの試験では，腹痛ならびに治療期間における最初の 12 週間における CSBM 頻度の改善に加えて，次の項目において本剤はプラセボ軍に対して改善を示した：SBM 頻度（SBM/週），便形状（BSFS で評価）排便時のいきみの程度（いきみの回数・度合）

試験1の4週間の無作為化治療中止期間では、12週間の治療期間中に本剤を投与された患者をプラセボ又は本剤290 mcg継続投与のいずれかに再度無作為割り付けした。プラセボに再度割り付けられた本剤投与患者では､CSBM頻度及び腹痛の重症度が1週間以内にベースライン値に戻ったが、ベースラインと比較して悪化することはなかった。本剤投与を継続した患者では、さらに4週間にわたり治療に対する反応が維持された。本剤に割り付けられたプラセボ投与患者では、CSBM頻度が増加し、腹痛のレベルが低下したが、これは治療期間中に本剤投与患者で認められたレベルと同程度であった。

14.2　慢性特発性便秘（CIC）

成人患者を対象とした2件の二重盲検、プラセボ対照、無作為化、多施設共同試験（試験3及び4）において、CIC症状の治療における本剤の有効性が確立された。試験3では計642例、試験4では630例の患者［平均年齢48歳（範囲：18-85歳、12%が65歳以上）、女性89%、白人76%、黒人22%、ヒスパニック系10%］に対して本剤145、290 mcg又はプラセボを1日1回投与し、有効性を評価した。すべての患者が機能性便秘の改訂Rome II基準に合致した。改訂したRome II基準は自然排便（SBM）が週3回未満、及び過去12ヵ月間で以下の症状のいずれかが12週間以上（連続である必要はない）認められることとした：

- 排便の25%以上の間いきみ
- 排便の25%以上の間塊状便又は硬便
- 排便の25%以上の間残便感

また、2週間のベースライン期間中にCSBMが週3回未満、SBMが週6回以下であることとした。IBS-Cの基準に合致する又は緊急治療を必要とする宿便のある患者は除外した。

2試験のデザインは最初の12週までは同一であった。試験3ではさらに4週間の無作為化治療中止（RW）期間を設けた。試験中、一定用量の膨張性緩下剤又は軟下剤の継続投与は認められて

いたが、緩下剤、ビスマス、運動促進剤、又は慢性便秘の治療を目的とした他剤の使用は認められなかった。

本剤の有効性は全レスポンダー解析及びベースラインからの変化量の評価項目を用いて評価した。評価項目の結果は、患者が毎日日誌に記載する情報に基づいて得た。

CIC 試験における全 CSBM レスポンダーは、特定の 1 週間で CSBM が 3 回以上で、ベースラインから CSBM が 1 回以上増加し、投与期間 12 週のうち 9 週以上、この基準に合致した患者と定義した。CSBM レスポンダーの割合を表 5 に示す。個々の二重盲検プラセボ対照試験において、本剤 145 mcg 投与時を上回る、本剤 290 mcg 投与時のプラセボより優れた臨床的に意味のある治療効果は一貫して認められなかったことから、145 mcg を推奨用量とした。承認用量である 145 mcg のデータのみを表 5 に示す。

試験 3 及び 4 において、本剤 145 mcg 群の CSBM レスポンダーの割合はプラセボ群より統計的に有意に多かった。

表 5： 2 件のプラセボ対照 CIC 試験における有効性レスポンダー率：投与 12 週のうち 9 週以上

	試験 3			**試験 4**		
	本剤 145 mcg 群 (N=217)	**プラセボ群 (N=209)**	**プラセボ群との差［95%CI］**	**本剤 145 mcg 群 (N=213)**	**プラセボ群 (N=215)**	**プラセボ群との差［95%CI］**
全 CSBM レスポンダー*（CSBM が 3 回以上で、ベースラインから CSBM が 1 回以上増加）	20.3%	3.3%	16.9% [11.0%, 22.8%]	15.5%	5.6%	9.9% [4.2%, 15.7%]
*主要評価項目 CI＝信頼区間						

試験 3 及び 4 において、CSBM 頻度に対する効果は第 1 週で最大となり、残りの 12 週の投与期間中も認められた。12 週目の CSBM 頻度のベースラインからの平均変化量に関するプラセボと本剤との差は約 1.5 回であった。

平均して、2 試験で本剤を投与された患者では、プラセボを投与された患者と比較して、排便回数（CSBM/週及び SBM/週）及び便性状（BSFS で評価）に関して有意に優れた改善を認めた。

それぞれの試験では，治療期間における最初の 12 週間における CSBM 頻度の改善に加えて，次の項目において本剤はプラセボ軍に対して改善を示した：SBM 頻度（SBM/週），便形状（BSFS で評価）排便時のいきみの程度（いきみの回数・度合）

試験 3 の 4 週間の無作為化治療中止期間では、12 週間の治療期間中に本剤を投与された患者をプラセボ又は本剤の同用量での継続投与のいずれかに再度無作為割り付けした。プラセボに割り付けられた本剤投与患者では、CSBM 及び SBM 頻度が 1 週間以内にベースライン値に戻ったが、ベースラインと比較して悪化することはなかった。本剤投与を継続した患者では、さらに 4 週間にわたり治療に対する反応が維持された。本剤に割り付けられたプラセボ投与患者では、CSBM

及び SBM 頻度が増加したが、これは治療期間中に本剤投与患者で認められたレベルと同程度であった。

16　包装／貯法

包装

145 mcg カプセル：白色～微帯黄白色の不透明硬ゼラチンカプセルに灰色で「FL 145」と印字

30 ボトル：NDC 0456-1201-30

290 mcg カプセル：白色～微帯黄白色の不透明硬ゼラチンカプセルに灰色で「FL 290」と印字

30 ボトル：NDC 0456-1202-30

貯法

25℃で保管（15℃～30℃まで許容可能）［USP の制御された室温参照］。

元の容器内で保管すること。分割したり再包装したりしないこと。湿気厳禁。容器から乾燥剤を取り出さないこと。ボトルを密閉し、乾燥した場所で保管すること。

17　患者カウンセリング情報

FDA が承認した患者用添付文書（患者向け医薬品ガイド）を参照のこと。

患者には以下のように指示すること：

- 悪影響を及ぼす可能性があるため、6 歳未満の小児には投与しないこと。悪影響を及ぼす可能性があるため、6 歳～17 歳の小児には投与しないこと［禁忌（4）、警告及び使用上の注意（5.1）、特別な患者集団への投与（8.4）及び非臨床毒性（13.2）参照］。

- 元の容器内で保管すること。分割したり再包装したりしないこと。湿気厳禁。容器から乾燥剤を取り出さないこと。ボトルを密閉し、乾燥した場所で保管すること［包装／貯法（16）参照］。

- 指示に従い、空腹時に 1 日 1 回服用する。リナクロチドを投与 30 分後から、投与日最初の食事をとることができる。［用法・用量（2.1 及び 2.2）参照］。

- 服用し忘れた分は飛ばして既定の時間に次回分から服用する。2 回分を 1 度に服用しないこと。

- カプセル又はカプセルの中身を割ったり噛んだりせず、そのまま服用する。カプセルの服用が困難な成人患者には、カプセルの中身をアップルソース又は水と共に投与してもよい。その他の軟弱食品又は液体に LINZESS のビーズを振りかけての投与試験は実施されていない。

アップルソース投与：

1. 清潔な容器に常温のスプーン 1 杯のアップルソースを入れる。
2. カプセルを開ける。
3. アップルソースに中身（ビーズ）を全て振りかける。
4. ビーズとアップルソース全てを速やかに摂取する。ビーズを噛まないこと。
5. 後日使用するために、混ぜ合わせたビーズ及びアップルソースを保存しないこと。

水での投与：

1. 清潔なカップに、常温のボトル入り飲料水約 1 オンス（30 mL）を注ぐ。
2. カプセルを開ける。
3. 水に中身（ビーズ）を全て振りかける。
4. 10 秒以上ビーズと水をゆっくりかき混ぜる。
5. 混ぜ合わせたビーズと水の全量を速やかに摂取する。
6. カップに残ったビーズにもう一度水を 1 オンス加え､10 秒かき混ぜて速やかに摂取する。
7. 今後使用するためにビーズと水の混合物を保存しておかないこと。

経鼻胃又は経胃栄養チューブ投与：

1. カプセルを開けて、常温の 1 オンス（30 mL）のボトル入り飲料水を入れた清潔な容器にビーズを入れる。
2. 10 秒以上ビーズをゆっくりかき混ぜて水と混ぜる。
3. 混ぜ合わせたビーズと水を先端にカテーテルが付いた適切な大きさの注射器で吸い上げ、素早く定常圧力（10 mL/10 秒）でチューブに注射器の中身を投薬する。
4. ビーズと水の混合物を投与後、最低 10 mL の水を経鼻胃/胃チューブに流し込む。

- 重度の下痢を発現した場合、本剤の服用を中止し、担当医に連絡すること［警告及び使用上の注意（5.2)）参照］。
- 異常又は重度の腹痛、及び/または重度の下痢を発現した場合、特に血便又はメレナを併発した場合、すぐに医師の診察を受けること［副作用（6.1)）参照］。

LINZESS®は、Ironwood Pharmaceuticals, Inc.の登録商標である。

製造販売元：

Allergan USA, Inc.
Irvine CA 92612

販売元：

Forest PharmaceuticalsAllergan USA, Inc.
Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Irvine, CA 92621 Cambridge, MA, 02142

©著作権 2015 Actavis 及び Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

患者向け医薬品ガイド
LINZESS®（lin-ZESS）
（リナクロチド）
カプセル

本剤の服用を開始する前、及び新たな情報が記載されている場合があるため処方されるたびに毎回、本患者向け医薬品ガイドに目を通すこと。本書はあなたの病状や治療について医師に相談する代わりとなるものではない。

本剤について知っておくべき最も重要な情報

- **悪影響を及ぼす可能性があるため、6 歳未満の小児には投与しないこと。**
- **悪影響を及ぼす可能性があるため、6 歳～17 歳の小児には投与しないこと。**

副作用に関する詳細な情報については、「本剤で起こりうる副作用」の項を参照のこと。

LINZESS とは？
LINZESS とは、以下の疾患を治療する目的で成人に処方される薬剤である：

- 便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）
- 慢性特発性便秘（CIC）。「特発性」とは便秘の原因が不明であることを意味する。

小児における本剤の安全性及び有効性は明らかにされていない。

本剤を投与してはならない患者

- 6 歳未満の小児には投与しないこと。
- 医師に腸閉塞と診断された場合、本剤を服用しないこと。
-

本剤を服用する前に主治医に伝えておくべきこと

- その他の症状を認める場合。
- 妊娠中又は妊娠する予定がある場合。本剤が胎児に悪影響を及ぼすかどうかは明らかにされていない。
- 授乳中又は授乳する予定がある場合。本剤が母乳に移行するかどうかは明らかにされていない。本剤を服用する場合は、最適な授乳方法について担当医と相談すること。

服用中のすべての薬剤（処方箋薬、市販薬、ビタミン及び漢方薬を含む）を担当医に伝えること。

本剤の服用方法

- 担当医の指示に正確に従って服用する。

- 1 日の最初の食事をとる少なくとも 30 分前の空腹時に 1 日 1 回服用する。アップルソース又は水と混ぜ合わせて本剤を服用する場合、食事をとる前にも 30 分時間をあけること。
- カプセルを割ったり噛んだりせず、そのまま服用する。
- 服用し忘れた分は飛ばして既定の時間に次回分から服用する。2 回分を 1 度に服用しないこと。
- カプセルは割ったり噛んだりせずにそのまま服用する。
  - カプセルをそのまま服用出来ない成人患者は、カプセルを開けてアップルソースに振りかけるか、本剤を飲料水に混ぜて服用する。

アップルソースでの服用：

- カプセルをあけて、常温のスプーン一杯のアップルソースにビーズをすべて振りかける。
- すぐにビーズ及びアップルソースを摂取する。今後使用するためにアップルソースを保存しておかないこと。
- ビーズを噛まないこと。

水での服用：

- カプセルをあけて、常温のボトル入り飲料水約 1 オンス（30 mL）が入ったカップにビーズを入れる。
- 10 秒以上ビーズと水をゆっくりかき混ぜる。
- 混ぜ合わせたビーズと水の全量を速やかに摂取する。今後使用するためにビーズと水の混合物を保存しておかないこと。
- カップにビーズが残っている場合、カップのビーズにもう一度水を 1 オンス（30 mL）加え、10 秒以上かき混ぜて速やかに摂取する。

経鼻胃又は経胃栄養チューブでの服用：

本剤の投与に必要な供給量を集める。先端にカテーテルが付いた、どの大きさの注射器が投与に必要か、主治医から指示を受けること。本剤の投与方法について質問があれば、すぐに主治医にたずねること。

- カプセルを開けて、常温の 1 オンス（30 mL）のボトル入り飲料水を入れたカップにビーズを入れる。
- 10 秒以上ビーズと水をゆっくりかき混ぜる。
- 先端にカテーテルが付いた注射器からプランジャーをはずし、混ぜ合わせたビーズと水を注射器に注ぎ、プランジャーを戻す。
- 注射器からキャップを取り外し、経鼻胃又は経胃栄養チューブに注射器の先端を差し込み、投与が終わるまでプランジャーを押す。

本剤を投与後、10 mL 以上の水を経鼻胃/胃チューブに流し込む。

本剤で起こりうる副作用

本剤は以下を含む重篤な副作用を引き起こすおそれがある。

- 「本剤について知っておくべき最も重要な情報」を参照のこと。
- 下痢が本剤で最も多く認められる副作用であり、重度になる場合もある。
  - 下痢は本剤投与開始後最初の 2 週間以内に発現する場合が多い。
  - 本剤投与中に重度の下痢が発現する場合、本剤の服用を中止し、速やかに医師に連絡する。

本剤で多く認められるその他の副作用：

- 屁
- 腹痛
- 腹部の膨張又は膨満感

煩わしい副作用が発現し、消失しない場合、担当医に相談すること。

上記は本剤で起こりうるすべての副作用を網羅しているとは限らないため、詳細な情報については医師又は薬剤師に問い合わせること。

異常又は重度の腹痛が発現する場合、特に鮮赤色の血便又はタール様の黒色便もみられる場合は、速やかに担当医に連絡するか、最寄りの病院の緊急治療室を受診すること。

副作用が発現したら担当医に連絡し、指示を仰ぐこと。FDA に報告することもできる（1-800-FDA-1088）。

本剤の保管方法

- 室温（20℃～25℃）で保管する。
- ボトルに入れたままの状態で保管する。
- 本剤のボトルには薬剤の乾燥状態を保つ（湿気から守る）ための乾燥剤が入っている。ボトルから乾燥剤を取り出さないこと。
- 本剤の容器を密閉し、乾燥した場所で保管する。

本剤及びすべての薬剤を子供の手の届かないところに保管する。

本剤に関する一般情報

薬剤は患者向け医薬品ガイドに記載されている以外の目的で処方される場合がある。処方されていない疾患に対しては本剤を使用しないこと。同じ症状であっても悪影響を及ぼすおそれがあるため、他の人に本剤を投与しないこと。

本患者向け医薬品ガイドでは、本剤に関する最も重要な情報を要約している。さらなる情報については、担当医に問い合わせること。本剤の医療従事者向けの情報については、医師又は薬剤

師に問い合わせること。詳細については、www.LINZESS.com にアクセスするか、1-800-678-1605 に連絡すること。

本剤の成分

有効成分：リナクロチド

添加物：塩化カルシウム二水和物、L-ロイシン、ヒプロメロース、微結晶セルロース、ゼラチン及び二酸化チタン

LINZESS®は、Ironwood Pharmaceuticals, Inc.の登録商標である。

製造販売元：
Allergan USA, Inc.
Irvine, CA 92617

販売元：
Allergan USA, Inc.
Irvine, CA 92621
Ironwood Pharmaceuticals, Inc.
Cambridge, MA, 02142

©著作権 2016 Allergan 及び Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

本患者向け医薬品ガイドはアメリカ食品医薬品局により承認済みである　2016 年 8 月改訂

欧州連合における製品情報概要
（SmPC）

－原文－

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Constella 290 micrograms hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule contains 290 micrograms of linaclotide.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

White to off-white-orange opaque capsule (18 mm x 6.35 mm) marked “290” with grey ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Constella is indicated for the symptomatic treatment of moderate to severe irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) in adults.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose is one capsule (290 micrograms) once daily.
Physicians should periodically assess the need for continued treatment. The efficacy of linaclotide has been established in double-blind placebo-controlled studies for up to 6 months. If patients have not experienced improvement in their symptoms after 4 weeks of treatment, the patient should be re-examined and the benefit and risks of continuing treatment reconsidered.

Special populations
Patients with renal or hepatic impairment
No dose adjustments are required for patients with hepatic or renal impairment (see section 5.2).

Elderly patients
For elderly patients, although no dose adjustment is required the treatment should be carefully monitored and periodically re-assessed (see section 4.4).

Paediatric population
The safety and efficacy of linaclotide in children aged 0 to18 years have not yet been established. No data are available.

Constella should not be used in children and adolescents (see sections 4.4 and 5.1).

Method of administration

Oral use. The capsule should be taken at least 30 minutes before a meal (see section 4.5).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to linaclotide or to any of the excipients listed in section 6.1.

Patients with known or suspected mechanical gastrointestinal obstruction.

4.4 Special warnings and precautions for use

Constella should be used after organic diseases have been ruled out and a diagnosis of moderate to severe IBS-C (see section 5.1) is established.

Patients should be aware of the possible occurrence of diarrhoea and lower gastrointestinal bleeding during treatment. They should be instructed to inform their physician if severe or prolonged diarrhoea or lower gastrointestinal bleeding occurs (see section 4.8).
Should prolonged (e.g. more than 1 week) or severe diarrhoea occur, medical advice should be sought and temporary discontinuation of linaclotide until diarrhoea episode is resolved may be considered. Additional caution should be exercised in patients who are prone to a disturbance of water or electrolyte balance (e.g. elderly, patients with CV diseases, diabetes, hypertension), and electrolyte control should be considered.

Linaclotide has not been studied in patients with chronic inflammatory conditions of the intestinal tract, such as Crohn’s disease and ulcerative colitis; therefore it is not recommended to use Constella in these patients.

Elderly patients
There are limited data in elderly patients (see section 5.1). Because of the higher risk of diarrhoea seen in the clinical trials (see section 4.8), special attention should be given to these patients and the treatment benefit-risk ratio should be carefully and periodically assessed.

Paediatric population
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.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No drug-drug interaction studies have been performed. Linaclotide is rarely detectable in plasma following administration of the recommended clinical doses and *in vitro* studies have shown that linaclotide is neither a substrate nor an inhibitor/inducer of the cytochrome P450 enzyme system and does not interact with a series of common efflux and uptake transporters (see section 5.2).

A food interaction clinical study in healthy subjects showed that linaclotide was not detectable in plasma either in fed or in fasted conditions at the therapeutic doses. Taking Constella in the fed condition produced more frequent and looser stools, as well as more gastrointestinal adverse events, than when taking it under fasting conditions (see section 5.1). The capsule should be taken 30 minutes before a meal (see section 4.2).

Concomitant treatment with proton pump inhibitors, laxatives or NSAIDs may increase the risk of diarrhoea.

In cases of severe or prolonged diarrhoea, absorption of other oral medicinal products may be affected. The efficacy of oral contraceptives may be reduced and the use of an additional contraceptive method is recommended to prevent possible failure of oral contraception (see the prescribing information of the oral contraceptive). Caution should be exercised when prescribing medicinal products absorbed in the intestinal tract with a narrow therapeutic index such as levothyroxine as their efficacy may be reduced.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
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 (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use during pregnancy.

Breast-feeding
As systemic exposure to linaclotide is minimal, excretion in breast milk is not likely, although it has not been evaluated. Although at therapeutic doses no effects on the breastfed newborn/infant are anticipated, in the absence of human data, the use during breast-feeding is not recommended.

Fertility
Animal studies indicate that there is no effect on male or female fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Constella has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile
Linaclotide has been given orally to 1,166 patients with IBS-C in controlled clinical studies. Of these patients, 892 patients received linaclotide at the recommended dose of 290 micrograms per day. Total exposure in the clinical development plan exceeded 1,500 patient-years. The most frequently reported adverse reaction associated with Constella therapy was diarrhoea, mainly mild to moderate in intensity, occurring in less than 20% of patients. In rare and more severe cases, this may – as a consequence – lead to the occurrence of dehydration, hypokalaemia, blood bicarbonate decrease, dizziness, and orthostatic hypotension.

Other common adverse reactions (>1%) were abdominal pain, abdominal distension and flatulence.

Tabulated list of adverse reactions
The following adverse reactions were reported in controlled clinical studies at the recommended dose of 290 micrograms per day with frequencies corresponding to: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to < 1/1,000) and very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data).

MedDRa system organ class	Very common	Common	Uncommon	Rare	Unknown
Infections and infestations		Gastroenteritis viral			
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Abdominal pain Flatulence Abdominal distension	Faecal incontinence Defecation urgency Lower gastrointestinal haemorrhage including haemorrhoidal haemorrhage and rectal haemorrhage Nausea Vomiting		
Skin and subcutaneous tissue disorders					Rash
Metabolism and nutrition disorders			Hypokalaemia Dehydration Decreased appetite		
Nervous system disorders		Dizziness			
Vascular disorders			Orthostatic hypotension		
Investigations				Blood bicarbonate decreased	

Description of selected adverse reactions
Diarrhoea is the most common adverse reaction and is consistent with the pharmacological action of the active substance. 2% of treated patients experienced severe diarrhoea and 5% of patients discontinued treatment due to diarrhoea in clinical studies.
The majority of reported cases of diarrhoea were mild (43%) to moderate (47%); 2% of treated patients experienced severe diarrhoea. Approximately half of the diarrhoea episodes started within the first week of treatment.
The diarrhoea resolved within seven days in about one third of patients, however 80 patients (50%) experienced diarrhoea with a duration of more than 28 days (representing 9.9% of all patients treated with linaclotide).
Five percent of patients discontinued treatment due to diarrhoea in clinical studies. In those patients in which diarrhoea led to discontinuation, it resolved after a few days of discontinuing treatment.

Elderly (>65 years), hypertensive and diabetic patients reported diarrhoea more frequently as compared to the overall IBS-C population included in the clinical trials.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

An overdose may result in symptoms resulting from an exaggeration of the known pharmacodynamic effects of the medicinal product, mainly diarrhoea. In a study in healthy volunteers receiving a single dose of 2,897 micrograms (up to 10-fold the recommended therapeutic dose) the safety profile in these subjects was consistent with that in the overall population, with diarrhoea being the most commonly reported adverse event.

Should an overdose occur, the patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted as required.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other drugs for constipation, ATC Code: A06AX04

Mechanism of action
Linaclotide is a Guanylate Cyclase-C receptor agonist (GCCA) with visceral analgesic and secretory activities.

Linaclotide is a 14-amino acid synthetic peptide structurally related to the endogenous guanylin peptide family. Both linaclotide and its active metabolite bind to the GC-C receptor, on the luminal surface of the intestinal epithelium. Through its action at GC-C, linaclotide has been shown to reduce visceral pain and increase GI transit in animal models and increase colonic transit in humans. Activation of GC-C results in an increase in concentrations of cyclic guanosine monophosphate (cGMP), both extracellularly and intracellularly. Extracellular cGMP decreases pain-fiber activity, resulting in reduced visceral pain in animal models. Intracellular cGMP causes secretion of chloride and bicarbonate into the intestinal lumen, through activation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), which results in increased intestinal fluid and accelerated transit.

Pharmacodynamic effects
In a cross-over food interaction study, 18 healthy subjects were administered Constella 290 micrograms for 7 days both in the fasting and fed state. Taking Constella immediately after a high fat breakfast resulted in more frequent and looser stools, as well as more gastrointestinal adverse events, compared with taking it in the fasted state.

Clinical efficacy and safety
The efficacy of linaclotide was established in two randomised, double-blind, placebo-controlled Phase 3 clinical studies in patients with IBS-C. In one clinical study (study 1), 802 patients were treated with Constella 290 micrograms or placebo once daily for 26 weeks. In the second clinical study (study 2), 800 patients were treated for 12 weeks, and then re-randomised for an additional 4 weeks treatment period. During the 2-weeks pre-treatment baseline period, patients had a mean abdominal pain score of 5.6 (0-10 scale) with 2.2% of abdominal pain-free days, a mean bloating score of 6.6 (0-10 scale), and an average of 1.8 spontaneous bowel movements (SBM)/week.

The characteristics of the patient population included in Phase 3 clinical trials were as follows: mean age of 43.9 years [range 18 - 87 years with 5.3% ≥ 65 years of age], 90.1% female. All patients met Rome II criteria for IBS-C and were required to report a mean abdominal pain score of ≥ 3 on a 0-to-10-point numeric rating scale (criteria that correspond to a moderate to severe IBS population), < 3 complete spontaneous bowel movements and ≤ 5 SBMs per week during a 2-week baseline period.

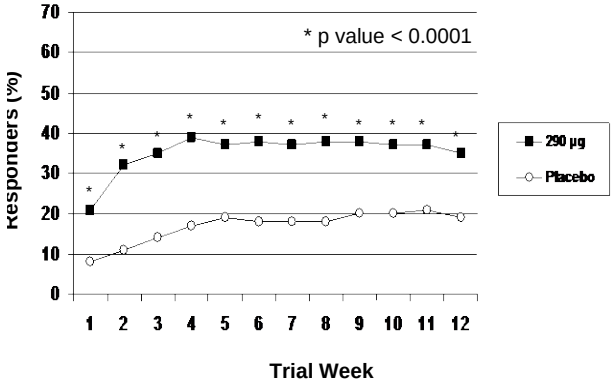
The co-primary endpoints in both clinical studies were 12-week IBS degree of relief responder rate and 12 week abdominal pain/discomfort responder rate. An IBS degree of relief responder was a patient that was considerably or completely relieved for at least 50% of the treatment period; an abdominal pain/discomfort responder was a patient that had an improvement of 30% or more for at least 50% of the treatment period.

For the 12 weeks data, study 1 shows that 39% of the patients treated with linaclotide compared with 17% of the patients treated with placebo showed response to IBS degree of relief ($p<0.0001$) and 54% of the patients treated with linaclotide compared with 39% of the patients treated with placebo showed response to abdominal pain/discomfort ($p<0.0001$). Study 2 shows that 37% of the patients treated with linaclotide compared with 19% of the patients treated with placebo showed response to IBS degree of relief ($p<0.0001$) and 55% of the patients treated with linaclotide compared with 42% of the patients treated with placebo showed response to abdominal pain/discomfort ($p=0.0002$).

For the 26 weeks data, study 1 shows that 37% and 54% of the patients treated with linaclotide compared with 17% and 36% of the patients treated with placebo showed response to IBS degree of relief (p<0.0001) and abdominal pain/discomfort (p<0.0001) respectively.

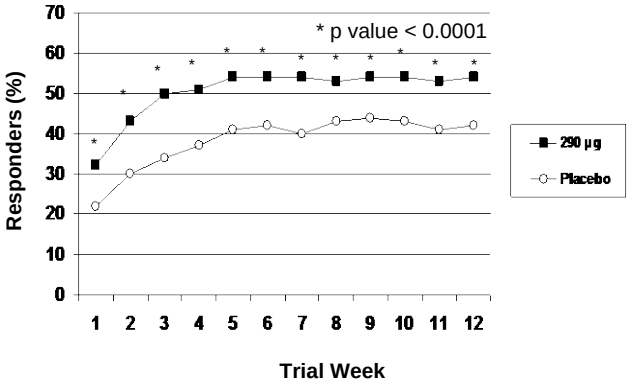
In both studies, these improvements were seen by week 1 and sustained over the entire treatment periods (Figures 1 and 2). Linaclotide has been shown not to cause rebound effect when the treatment was stopped after 3 months continuous treatment.

Fig. 1 IBS Degree of Relief Responder



Pooled Phase III Efficacy clinical studies (Study 1 and 2)
OC Approach (ITT Population)

Fig 2. Abdominal Pain/Discomfort Responder



Pooled Phase III Efficacy clinical studies (Study 1 and 2)
OC Approach (ITT Population)

Other signs and symptoms of IBS-C including bloating, complete spontaneous bowel movement (CSBM) frequency, straining, stool consistency, were improved in linaclotide treated patients vs. placebo (p<0.0001) as shown in the following table. These effects were reached at 1 week and sustained over the entire treatment periods.

Effect of Constella on IBS-C symptoms during the first 12 weeks of treatment in the pooled phase 3 efficacy clinical studies (studies 1 and 2).

Main secondary efficacy parameters	**Placebo (N =797)**			**Linaclotide (N =805)**			
	Baseline Mean	**12-weeks** Mean	**Change from baseline** Mean	**Baseline** Mean	**12-weeks** Mean	**Change from baseline** Mean	**LS Mean Difference**
Bloating (11-point NRS)	6.5	5.4	–1.0	6.7	4.6	–1.9	–0.9*
CSBM/week	0.2	1.0	0.7	0.2	2.5	2.2	1.6*
Stool consistency (BSFS Score)	2.3	3.0	0.6	2.3	4.4	2.0	1.4*
Straining (5-point ordinal scale)	3.5	2.8	– 0.6	3.6	2.2	–1.3	–0.6*

*p<0.0001, Linaclotide vs Placebo. LS: Least Square
CSBM: Complete Spontaneous Bowel Movement

Treatment with linaclotide also resulted in significant improvements in validated and disease-specific Quality of Life measure (IBS-QoL; p<0.0001), and EuroQoL (p = 0.001). Clinically meaningful response in overall IBS-QoL (> 14 points difference) was achieved in 54% of linaclotide treated patients vs. 39% in placebo treated patients.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of clinical studies with Constella in one or more subsets of the paediatric population in functional constipation. See section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
In general, linaclotide is minimally detectable in plasma following therapeutic oral doses and therefore standard pharmacokinetic parameters cannot be calculated.

Following single doses of up to 966 micrograms and multiple doses up to 290 micrograms of linaclotide, there were no detectable plasma levels of parent compound or the active metabolite (des-tyrosine). When 2,897 micrograms was administered on day 8, following a 7-day course of 290 micrograms/day, linaclotide was detectable in only 2 of 18 subjects at concentrations just above the lower limit of quantification of 0.2 ng/ml (concentrations ranged from 0.212 to 0.735 ng/ml). In the two pivotal phase 3 studies in which patients were dosed with 290 micrograms of linaclotide once daily, linaclotide was only detected in 2 out of 162 patients approximately 2 h following the initial linaclotide dose (concentrations were 0.241 ng/ml to 0.239 ng/ml) and in none of the 162 patients after 4 weeks of treatment. The active metabolite was not detected in any of the 162 patients at any time point.

Distribution
As linaclotide is rarely detectable in plasma following therapeutic doses, standard distribution studies have not been conducted. It is expected that linaclotide is negligibly or not systemically distributed.

Biotransformation
Linaclotide is metabolised locally within the gastrointestinal tract to its active primary metabolite, des-tyrosine. Both linaclotide and des-tyrosine active metabolite are reduced and enzymatically proteolyzed within the gastrointestinal tract to smaller peptides and naturally occurring amino acids.
The potential inhibitory activity of linaclotide and its active primary metabolite MM-419447 on the human efflux transporters BCRP, MRP2, MRP3, and MRP4 and the human uptake transporters OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 and OCTN1 was investigated *in vitro*. Results of this study showed that neither peptide is an inhibitor of the common efflux and uptake transporters studied at clinically relevant concentrations.

The effect of linaclotide and its metabolites to inhibit the common intestinal enzymes (CYP2C9 and CYP3A4) and liver enzymes (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4) or to induce liver enzymes (CYP1A2, 2B6, and 3A4/5) was investigated *in vitro*. Results of these studies showed that linaclotide and des-tyrosine metabolite are not inhibitors or inducers of the cytochrome P450 enzyme system.

Elimination
Following a single oral dose of 2,897 micrograms linaclotide on day 8, after a 7-day course of 290 micrograms/day in 18 healthy volunteers, approximately 3 to 5% of the dose was recovered in the faeces, virtually all of it as the des-tyrosine active metabolite.

Age and gender
Clinical studies to determine the impact of age and gender on the clinical pharmacokinetics of linaclotide have not been conducted because it is rarely detectable in plasma. Gender is not expected to have any impact on dosing. For age related information, please see sections 4.2., 4.4., and 4.8.

Renal impairment
Constella has not been studied in patients who have renal impairment. Linaclotide is rarely detectable in plasma, therefore, renal impairment would not be expected to affect clearance of the parent compound or its metabolite.

Hepatic impairment

Constella has not been studied in patients who have hepatic impairment. Linaclotide is rarely detectable in plasma and is not metabolised by liver cytochrome P450 enzymes, therefore, hepatic impairment would not be expected to affect the metabolism or clearance of the parent drug or its metabolite.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and toxicity to reproduction and development.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule contents
Cellulose, microcrystalline
Hypromellose
Calcium chloride dihydrate
Leucine

Capsule shell
Titanium dioxide (E 171)
Gelatin
Red iron oxide (E172)
Yellow iron oxide (E172)

Capsule ink
Shellac
Propylene glycol
Ammonia solution, concentrated
Potassium hydroxide
Titanium dioxide (E 171)
Black iron oxide (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Unopened bottle: 3 years.
Once the bottle is opened, the capsules should be used within 18 weeks.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30ºC. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

The bottle contains one or more sealed canisters containing silica gel to keep the capsules dry. Keep the canisters in the bottle.

6.5 Nature and contents of container

White, high density polyethylene (HDPE) bottle with a tamper evident seal and a child-resistant screw cap, together with one or more desiccant canisters containing silica gel.

Pack sizes: 10, 28, 60 and 90 capsules. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/801/001
EU/1/12/801/002
EU/1/12/801/003
EU/1/12/801/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 26 November 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

欧州連合における製品情報概要
（SmPC）

ー翻訳ー

付録 1

製品概要

▼新たな安全性情報の迅速な特定をするため，本剤は追加モニタリングの対象となる。医療従事者には副作用が疑われる全ての事象を報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1　医薬品の名称

Constella 290 mcg 硬カプセル

2　定性的及び定量的組成

各カプセルにリナクロチド 290 mcg を含有。
添加物の詳細な一覧については，6.1 項を参照のこと。

3　剤形

硬カプセル
白色～微帯黄白色の不透明カプセル（18 mm×6.35 mm）に灰色で「290」と印字。

4　臨床的特性

4.1　治療適応症

本剤は中等度～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。

4.2　用法・用量

用量
推奨される投与量は，1 カプセル（290 mcg）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 ヵ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。

特別な患者集団
腎機能障害又は肝機能障害患者
肝機能障害又は腎機能障害患者に対する用量調節は不要である（5.2 項参照）。

高齢患者
高齢患者に対する用量調節は不要であるが，治療に関しては慎重に観察し定期的に再評価をすること（4.4 項参照）。

小児患者
0～18 歳の小児におけるリナクロチドの安全性及び有効性は確立されておらず，データは入手できていない。
本剤を小児及び青少年に投与してはならない（4.4 及び 5.1 項参照）。

投与方法
食事の少なくとも 30 分前にカプセルを経口投与する（4.5 項参照）。

4.3　禁忌

リナクロチド又は 6.1 項に記載される添加物に対する過敏症を有する者。
既知の機械的消化管閉塞又はその疑いがある患者。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

本剤は，器質性疾患が否定され，中等度～重度の IBS-C の診断（5.1 項参照）が確定した後に使用すること。
患者には投与中に下痢が起こりうることを説明すること。また，重度又は持続性の下痢が発現する場合，担当医に報告するよう指示すること（4.8 項参照）。
持続性（例：1 週間以上）又は重度の下痢が発現する場合，医療機関を受診し，下痢が解消するまでリナクロチド投与の一時中断を検討する。水・電解質平衡が乱れやすい患者（例：高齢，心血管系疾患，糖尿病，高血圧患者）では，一層の注意を払い，電解質のコントロールを検討すること。
腸管の慢性炎症性疾患（例：クローン病及び潰瘍性大腸炎）を有する患者を対象とした本剤の試験は実施されていないことから，これらの患者への本剤の投与は推奨されない。
高齢患者
高齢患者のデータは限られている（5.1 項参照）。臨床試験では高リスクで下痢が認められていることから（4.8 項参照），高齢患者には特に注意を払い，治療によるベネフィット／リスク比を慎重かつ定期的に評価すること。
小児患者集団
小児及び未成年を対象とした本剤の試験は実施されていないことから，これらの患者に本剤を投与してはならない。GC-C 受容体は若年齢で過剰発現することが知られており，2 歳未満の小児は特にリナクロチドの影響を受けやすいと考えられる。

4.5　他剤との相互作用及びその他の相互作用

薬物相互作用試験は実施していない。臨床推奨用量投与後，リナクロチドは血漿中にほとんど検出されず, *in vitro* 試験においてはチトクローム P450 酵素系の基質又は阻害剤／誘導剤とはならず, その他一般的な排出及び取り込みトランスポーターとの相互作用も認められないことが明らかにされた（5.2 項参照）。
健康被験者を対象とした食物相互作用試験では，食後・空腹時投与群とも治療用量のリナクロチドは血漿中に検出されなかった。食後投与群では，空腹時投与群との比較において排便頻度と軟便の増加に加え，消化管系有害事象数の増加が見られた（5.1 項参照）。カプセルは食事の 30 分前に服用すること（4.2 項参照）。
プロトンポンプ阻害剤，緩下剤又は NSAIDs との併用投与により下痢のリスクが上昇するおそれがある。
重度又は持続性の下痢の場合，他の経口薬の吸収に影響を及ぼすおそれがある。経口避妊薬の効果が減弱するおそれがあることから，経口避妊の失敗防止に追加の避妊法を実施することが推奨される（経口避妊薬の処方情報を参照のこと）。腸管吸収性で治療指数の低い薬剤（レボフロキサシン等）を処方する場合は，効果が減弱するおそれがあるため慎重に行うこと。

4.6　受胎能，妊娠及び授乳

妊娠
妊婦におけるリナクロチド投与のデータは限られている。非臨床試験では，生殖毒性に関する直接的又は間接的な悪影響は認められていない（5.3 項参照）。予防措置として，妊娠中の投与は避けるのが望ましい。
授乳

これまでに評価はされていないものの，リナクロチドの全身曝露量はごくわずかであることから，母乳に移行する可能性は低い。治療用量では，母乳保育の新生児／乳児への影響はないと予想されているが，臨床データがないことから，授乳中の投与は推奨されない。
受胎能
非臨床試験では，雌雄の受胎能に及ぼす影響は認められていない。

4.7　自動車の運転及び機械の操作に及ぼす影響

本剤が自動車の運転及び機械の操作に及ぼす影響はほとんど又は全く認められていない。

4.8　望ましくない作用

安全性プロファイルの要約
リナクロチドは, 比較対照臨床試験においてIBS-C患者1166例に経口投与されている。このうち，892 例が推奨用量である 290 mcg/日のリナクロチドを投与された。臨床開発計画における総曝露患者数は1500人年超であった。本剤投与に関連して最も多く報告された副作用は主に軽度～中等度の下痢であり，20%未満の患者で発現した。まれに，より重度の下痢が発現する場合があるが，その結果脱水，低カリウム血症，血中重炭酸塩減少，浮動性めまい及び起立性低血圧が生じるおそれがある。
その他に多く認められた副作用（＞1%）は腹痛，腹部膨満及び鼓腸であった。
副作用の一覧表
推奨用量である 290 mcg/日を投与した比較対照試験において，以下の副作用が報告された。発現頻度は, 1/10以上を高頻度, 1/100以上1/10未満を中頻度, 1/1,000以上1/100未満を低頻度, 1/10,000以上1/1,000未満をまれ，1/10,000未満を非常にまれ，及び入手データより推定不可能なものについては不明とした。

MedDRA 器官別大分類	高頻度	中頻度	低頻度	まれ	非常にまれ
感染症および寄生虫症		ウイルス性胃腸炎			
胃腸障害	下痢	腹痛 鼓腸 腹部膨満	便失禁 便意切迫 直腸出血・痔出血を含む下部消化管出血 悪心 嘔吐		
皮膚および皮下組織障害					発疹
代謝および栄養障害			低カリウム血症 脱水 食欲減退		
神経系障害		浮動性めまい			
血管障害			起立性低血圧		
臨床検査				血中重炭酸塩減少	

特定の副作用の説明
下痢が最も多く認められた副作用であり，有効成分の薬理作用と一致している。臨床試験で投与を受けた患者の 2%で重度の下痢が発現し，5%が下痢のため投与を中止した。
下痢が報告された症例の大多数が軽度（43%）～中等度（47%）であり，投与を受けた患者の 2%で重度の下痢が発現した。下痢の約半数は投与開始後 1 週間以内に発現した。
約 3 分の 1 の患者では 7 日以内に下痢が解消したが，80 例（50%）では 28 日以上下痢が継続した（リナクロチドを投与された全患者の 9.9%に相当）。
臨床試験では，患者の 5%が下痢のため投与を中止した。下痢のため中止した患者では，投与中止から数日後に下痢が解消した。
高齢患者（65 歳超），高血圧及び糖尿病の患者では，臨床試験に組み入れられた全 IBS-C 集団と比較して下痢の報告頻度が多かった。
副作用が疑われる事象の報告
医薬品としての承認後，副作用が疑われる事象を報告することは重要である。そうすることで，医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者には，付録 V に記載される全国的な報告システムによって副作用が疑われる全ての事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

過量投与により，医薬品の既知の薬力学的作用の過剰発現により主に下痢の症状が現れるおそれがある。健康被験者を対象に 2897 mcg（推奨治療用量の 10 倍程度の上限）を単回投与した試験では，被験者における安全性プロファイルは母集団全体と一致しており，下痢が最も多く報告された有害事象であった。

過量投与が発生した場合，必要に応じて対症療法を実施すること。

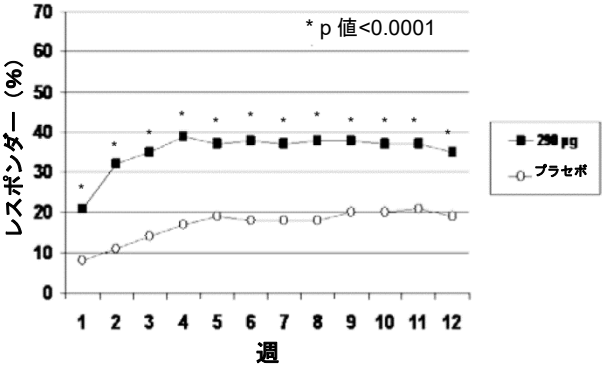
5　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

医薬品の分類：その他の便秘薬，ATC コード：A06AX04
作用機序
リナクロチドは, 内臓の鎮痛及び分泌作用を有するグアニル酸シクラーゼ C 受容体作動薬（GCCA）である。
リナクロチドは，14 個のアミノ酸から成る合成ペプチドであり，構造的には内生のグアニリンペプチドファミリーの類縁物質である。リナクロチドとその活性代謝物は，腸上皮の内腔表面上で GC-C 受容体に結合する。リナクロチドの GC-C への作用により，非臨床モデルにおいて内臓痛の低減及び消化管通過の促進，ヒトでは結腸通過を促進することが明らかにされている。GC-C の活性化により，サイクリック GMP（cGMP）の細胞内及び細胞外濃度はいずれも上昇する。細胞外 cGMP は痛みを感じる神経線維の活性を低下させるため，非臨床モデルでは内臓痛の低減が確認された。細胞内 cGMP は，嚢胞性線維性膜貫通調節因子（CFTR）の活性化を介して腸管腔への塩化物と重炭酸塩の分泌を引き起こし，その結果腸液が増加し，消化管通過が促進される。
薬力学的作用
食事との相互作用を検討するクロスオーバー試験では，18 例の健康被験者に対して空腹時及び食後に本剤 290 mcg を 7 日間投与した。朝食時に高脂肪食を摂取した直後に本剤を投与したところ，空腹時投与と比較して排便頻度と軟便の増加に加え，消化管系有害事象数の増加が見られた。
臨床的有効性及び安全性
リナクロチドの有効性は，IBS-C 患者を対象とした 2 本の無作為化，二重盲検，プラセボ対照，第 3 相試験で確立された。1 本目の臨床試験（試験 1）では，802 例の患者に本剤 290 mcg 又はプラセボを 1 日 1 回 26 週間投与した。2 本目の臨床試験（試験 2）では，800 例の患者に 12 週間投与した後再度無作為割り付けしたうえで 4 週間の追加投与を行った。2 週間の治療前ベースライン期間中の平均腹痛スコアは 5.6（0-10 点中）うち無腹痛日は 2.2%，平均膨満スコアは 6.6（0-10 点中），平均自然排便（SBM）回数は 1.8／週であった。
第 3 相臨床試験に組み入れられた患者集団の特性は以下の通り : 平均年齢 43.9 歳（範囲 18-87 歳，うち 5.3%が 65 歳以上），90.1%が女性。すべての患者が IBS-C の Rome II 基準に合致し，2 週間のベースライン期間中に以下の基準を満たすこととした：腹痛評価スケール（0-10 点）での平均腹痛スコアが 3 以上（中等度～重度の IBS 集団に相当する基準），完全自然排便が週 3 回未満，SBM が週 5 回以下。
両臨床試験で共通する主要評価項目は, 12 週間における IBS の程度緩和のレスポンダー率及び 12 週間における腹痛／腹部不快感のレスポンダー率であった。IBS の程度緩和のレスポンダーは，投与期間の 50%以上の間著明に又は完全に回復した患者とし，腹痛／腹部不快感のレスポンダーは，投与期間の 50%以上の間 30%以上の改善が認められた患者とした。
12 週間のデータに関して，試験 1 で IBS の程度が緩和されたとしたレスポンダー率はリナクロチド群では 39%であったのに対し，プラセボ群では 17%であった（p<0.0001）。腹痛／腹部不快感のレスポンダー率はリナクロチド群では 54%であったのに対し，プラセボ群では 39%であった（p<0.0001）。試験 2 で IBS の程度が緩和されたとしたレスポンダー率はリナクロチド群では 37%であったのに対し，プラセボ群では 19%であった（p<0.0001）。腹痛／腹部不快感のレスポンダー率はリナクロチド群では 55%であったのに対し，プラセボ群では 42%であった（p=0.0002）。
26 週間のデータに関して，試験 1 で IBS の程度緩和レスポンダー率及び腹痛／腹部不快感レスポンダー率はリナクロチド群では 37%及び 54%であったのに対し，プラセボ群では 17%及び 36%で

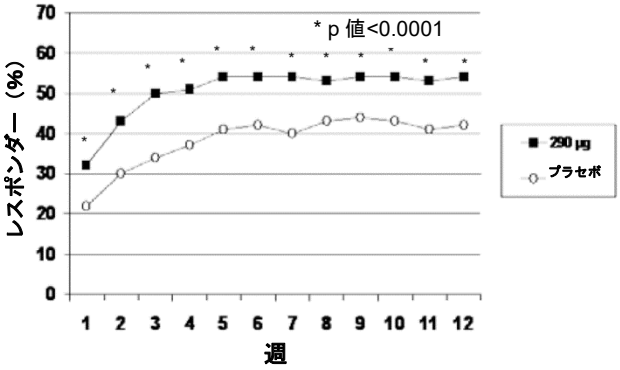
あった（いずれも p<0.0001）。
いずれの試験においても，改善効果は 1 週目までに認められ，投与期間全体を通して持続した（図 1 及び図 2）。リナクロチドは，3 ヵ月間の継続投与終了後もリバウンド効果を示さないことが明らかにされている。

図 1．IBS 程度緩和のレスポンダー



併合第Ⅲ相有効性臨床試験（試験 1 及び 2）
OC 法（ITT 集団）

図 2．腹痛／腹部不快感のレスポンダー



併合第Ⅲ相有効性臨床試験（試験 1 及び 2）
OC 法（ITT 集団）

以下の表に示すように，IBS-C のその他の徴候及び症状［膨満，完全自然排便（CSBM）頻度，いきみ，便形状を含む］は，プラセボ群と比較してリナクロチド群で改善が認められた（p<0.0001）。改善効果は 1 週目に認められ，投与期間全体を通して持続した。

併合第 III 相有効性臨床試験（試験 1 及び 2）の投与 12 週目までにおける IBS-C 症状に対する Constella の効果。

有効性の主な副次パラメーター	プラセボ群（N=797）			リナクロチド群（N=805）			
	ベースライン時の平均	12 週時の平均	ベースラインからの変化量の平均	ベースライン時の平均	12 週時の平均	ベースラインからの変化量の平均	LS 平均の差
膨満（11 点の NRS）	6.5	5.4	–1.0	6.7	4.6	–1.9	–0.9*
CSBM/週	0.2	1.0	0.7	0.2	2.5	2.2	1.6*
便の形状（BSFS スコア）	2.3	3.0	0.6	2.3	4.4	2.0	1.4*
いきみ（5 点の順序尺度）	3.5	2.8	–0.6	3.6	2.2	–1.3	–0.6*

*p<0.0001，リナクロチドとプラセボの比較。LS：最小二乗
CSBM：完全自然排便

また，リナクロチド投与による有意な改善は，検証された疾患特異的 QOL の指標（IBS-QoL，p<0.0001）及び EuroQoL（p=0.001）にも認められた。全 IBS-QoL に関する臨床的に意味のある効果（14 点超の差）は，リナクロチド群では 54%で認められたのに対し，プラセボ群では 39%であった。

小児患者

1 サブセット以上の小児機能性便秘患者集団に対する本剤の臨床試験結果提出義務については，欧州医薬品庁により延期された。小児への投与に関する情報については 4.2 項を参照のこと。

5.2 薬物動態的特性

吸収
一般的に，治療用量のリナクロチドは経口投与後血漿中にほとんど検出されないことから，標準的な薬物動態パラメーターを算出することはできない。
リナクロチド最大 966 mcg の単回投与及び最大 290 mcg の反復投与後，親化合物又は活性代謝物（des-tyrosine）は血漿中に検出されなかった。290 mcg/日を 7 日間投与した後，8 日目に 2897 mcg を投与したところ，リナクロチドが検出されたのは 18 例中 2 例のみであり，検出量は定量下限の 0.2 ng/mL を若干上回る濃度（範囲：0.212～0.735 ng/mL）であった。リナクロチド 290 mcg を 1 日 1 回投与した 2 本のピボタル第 3 相試験では，162 例中 2 例のみ，初回投与から約 2 時間後にリナクロチドが検出され（濃度は 0.241 ng/mL～0.239 ng/mL），投与 4 週後では 0 例であった。162 例中，いずれの時点においても活性代謝物が検出された患者はいなかった。
分布
治療用量のリナクロチド投与後に血漿中に検出されるのはまれであることから，標準的な分布に関する試験は実施していない。リナクロチドの全身分布はほとんど，又は全くないと考えられる。
生体内変化
リナクロチドは消化管内で局所的にその主要活性代謝物である des-tyrosine に代謝される。リナクロチドと活性代謝物である des-tyrosine はいずれも消化管内でより小さいペプチド及び天然アミノ酸に還元及び酵素的に蛋白質分解される
リナクロチド及びその主要活性代謝物である MM-419447 がヒト排出トランスポーターである BCRP, MRP2, MRP3, 及び MRP4 並びにヒト取り込みトランスポーターである OATP1B1, OATP1B3, OATP1B2，PEPT1 及び OCTN1 に及ぼす潜在的な阻害作用について *in vitro* で検討した。この試験の結果，臨床的に適切な用量においてはいずれのペプチドも一般的な排出及び取り込みトランスポーターを阻害しないことが判明した。
リナクロチド及びその代謝物が一般的な腸内酵素（CYP2C9 及び CYP3A4）及び肝酵素（CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 及び 3A4）に及ぼす阻害作用又は肝酵素（CYP1A2，2B6，及び 3A4/5）に及ぼす誘導作用について *in vitro* で検討した。これらの試験の結果，リナクロチド及びその代謝物である des-tyrosine はチトクローム P450 酵素系を阻害又は誘導しないことが判明した。
排泄
健康被験者 18 例にリナクロチド 290 mcg/日を 7 日間投与後，8 日目に 2897 mcg を単回経口投与したところ，投与量の約 3～5%が実質的にすべて活性代謝物 des-tyrosine として糞便中に回収された。
年齢及び性別
血漿中に検出されることはまれであることから，年齢及び性別がリナクロチドの臨床薬物動態に及ぼす影響を明らかにするための臨床試験は実施していない。性別が投与に影響を及ぼすことはないと考えられる。年齢に関連する情報については，4.2 項，4.4 項及び 4.8 項を参照のこと。
腎機能障害
腎機能障害患者を対象とした本剤の試験は実施していない。リナクロチドが血漿中に検出されることはまれであることから，腎機能障害が親化合物又はその代謝物のクリアランスに影響を及ぼすことはないと考えられる。
肝機能障害
肝機能障害患者を対象とした本剤の試験は実施していない。リナクロチドが血漿中に検出されることはまれであり，肝チトクローム P450 酵素によって代謝されないことから，肝機能障害が親化合物又はその代謝物の代謝又はクリアランスに影響を及ぼすことはないと考えられる。

5.3　前臨床安全性データ

非臨床データでは，安全性薬理，反復投与毒性，遺伝毒性，発癌性，生殖発生毒性に関する従来の試験に基づき，ヒトに対する特別な危険性は認められていない。

6　製剤学的特性

6.1　添加物の一覧

カプセルの内容物
微結晶セルロース
ヒプロメロース
塩化カルシウム二水和物
ロイシン
カプセルのシェル
二酸化チタン（E 171）
ゼラチン
ベンガラ（E 172）
鉄黄（E 172）
カプセルのインク
セラック
プロピレングリコール
濃縮アンモニア溶液
水酸化カリウム
二酸化チタン（E 171）
黒色酸化鉄（E 172）

6.2　配合禁忌

該当なし。

6.3　有効期限

未開封のボトル：3 年
一度開封したボトルに含まれるカプセルは 18 週以内に使用すること。

6.4　保管に関する特別な注意事項

30°C 以下で保管すること。湿気から守るため，ボトルを密閉すること。
ボトルにはカプセルの乾燥状態を保つため単数又は複数のシリカゲル入り密封キャニスターが含まれている。キャニスターはボトル内に入れておくこと。

6.5　容器の性質及び内容物

開封明示シールと小児用安全スクリューキャップ付き白色の高密度ポリエチレン（HDPE）ボトルにシリカゲルを含む複数の乾燥剤キャニスターを含有。
包装サイズ：10，28，60 及び 90 カプセル。すべての包装サイズが市販されるわけではない。

6.6　廃棄に関する特別な注意事項

未使用の医薬品又は廃棄物は地域の規制要件に従って廃棄すること。

7　医薬品市販承認取得者

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Ireland

8　医薬品市販承認番号

EU/1/12/801/001
EU/1/12/801/002
EU/1/12/801/003
EU/1/12/801/004

9　初回承認取得日／承認更新日

初回承認取得日：2012 年 11 月 26 日

10　本書の改訂日

本医薬品に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu.に掲載されている。

企業中核安全性情報
（CCSI）

ー原文ー

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

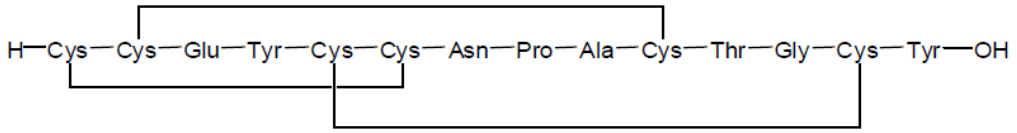
[redacted]

[redacted]

1.7　同種同効品一覧表

申請する薬剤を表 1.7-1 に示す。また，現在国内で使用されている主な同種同効品の一覧表を表 1.7-2，表 1.7-3，表 1.7-4，表 1.7-5，表 1.7-6，表 1.7-7，表 1.7-8 に示す。

表 1.7-1　申請する薬剤 1（その 1）

一般的名称	リナクロチド（Linaclotide）
販売名	リンゼス錠 0.25 mg
会社名	アステラス製薬株式会社
承認年月日	―
再評価年月日 再審査年月日	― ―
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	リンゼス錠 0.25 mg／フィルムコーティング錠 1 錠中リナクロチド 0.25 mg
効能・効果	便秘型過敏性腸症候群
効能・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・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・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）
警告	なし
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） （1）　機械的消化管閉塞又はその疑いがある患者 （2）　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

使用上の注意

1. 副作用

承認時までの国内臨床試験で便秘型過敏性腸症候群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：●年●月）

（1） 重大な副作用

重度の下痢（頻度不明[注)]）：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，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。

注）国内臨床試験ではみられていないが，海外の臨床試験，海外の市販後の使用経験により報告されている副作用のため，頻度不明。

（2） その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には症状に応じて，減量又は中止するなど，適切な処置を行うこと。

	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（13.0%）	腹痛	腹部不快感，腹部膨満，上腹部痛，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（GPT）上昇，AST（GOT）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 増加，白血球数減少，血中リン上昇，血小板数増加
腎及び尿路障害			尿閉

発現頻度は，承認時までの国内臨床試験の結果に基づいている。

表 1.7-1　申請する薬剤 1（その 2）

	2.　高齢者への投与 一般に高齢者は生理機能が低下しているので，副作用の発現に注意すること。 3.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与 （1）妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（マウス）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。］ （2）授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］ 4.　小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。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）で，重度の脱水による死亡例が報告されている。］
添付文書の作成日	
備考	

表 1.7-2　同種同効品一覧 1（その 1）

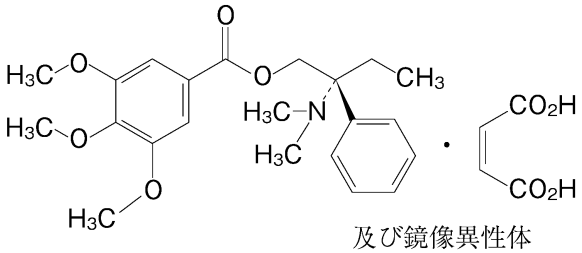
一般的名称	トリメブチンマレイン酸塩（Trimebutine Maleate）
販売名	セレキノン®錠 100 mg セレキノン®細粒 20%
会社名	田辺三菱製薬株式会社
承認年月日	セレキノン錠（旧販売名）　1984 年 2 月 15 日 セレキノン細粒（旧販売名）　1986 年 6 月 25 日 セレキノン錠，セレキノン細粒　1988 年 5 月 31 日（過敏性腸症候群 効能追加） セレキノン錠 100 mg　2007 年 3 月 22 日 セレキノン細粒 20%　2007 年 3 月 22 日
再評価年月日 再審査年月日	— 1991 年 3 月 6 日
規制区分	—
化学構造式	 及び鏡像異性体
剤形・含量	セレキノン錠 100 mg／フィルムコーティング錠 1 錠中トリメブチンマレイン酸塩 100 mg セレキノン細粒 20%／マイクロカプセル化した細粒剤 1 g 中トリメブチンマレイン酸塩 200 mg
効能・効果	慢性胃炎における消化器症状（腹部疼痛，悪心，嗳気，腹部膨満感） 過敏性腸症候群
効能・効果に関連する使用上の注意	なし
用法・用量	慢性胃炎における消化器症状に使用する場合 トリメブチンマレイン酸塩として，通常成人 1 日量 300 mg（錠：3 錠，細粒：1.5 g）を 3 回に分けて経口投与する。 年齢，症状により適宜増減する。 過敏性腸症候群に使用する場合 トリメブチンマレイン酸塩として，通常成人 1 日量 300～600 mg（錠：3～6 錠，細粒：1.5～3.0 g）を 3 回に分けて経口投与する。
用法・用量に関連する使用上の注意	なし
警告	なし
禁忌	なし
使用上の注意	1.　副作用 臨床試験（治験）：総症例 1,515 例中，副作用が報告されたのは 74 例（4.88%）で，主な副作用は便秘 20 件（1.32%），口渇 10 件（0.66%），下痢 8 件（0.53%）等であった。 使用成績調査（承認時～再審査終了時）：総症例 61,246 例中，副作用が報告されたのは 198 例（0.32%）で，主な副作用は発疹 51 件（0.08%），下痢 32 件（0.05%），便秘 22 件（0.04%），そう痒感 18 件（0.03%），口渇 14 件（0.02%）等であった。 （1）　重大な副作用 肝機能障害（0.1%未満），黄疸（頻度不明）：AST(GOT)，ALT(GPT)，Al-P，LDH，γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害，黄疸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し，適切な処置を行うこと。 （2）　その他の副作用 副作用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。

表 1.7-2　同種同効品一覧 1（その 2）

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>頻度
種類</td><td>0.1%未満</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>便秘，下痢，腹鳴，口渇，口内しびれ感，悪心，嘔吐</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>心悸亢進</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>眠気，めまい，倦怠感，頭痛</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>発疹，蕁麻疹，そう痒感</td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td>排尿障害，尿閉</td></tr>
</table>
2. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。
3. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
1） 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］
2） 授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］
4. 小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない（なお，再審査時の 15 歳未満の調査例数 381 例で副作用は認められなかった）。
5. 適用上の注意
薬剤交付時：
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報告されている。］</td></tr>
<tr><td>添付文書の作成日</td><td>2015 年 4 月改訂（第 9 版）</td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
</table>

表 1.7-3　同種同効品一覧 2（その 1）

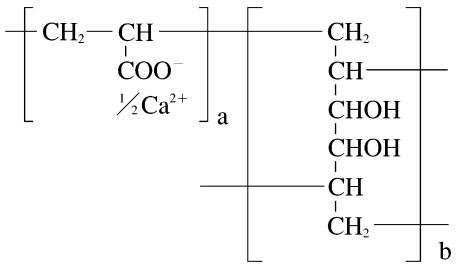
一般的名称	ポリカルボフィルカルシウム（Polycarbophil Calcium）
販売名	コロネル®錠 500 mg，コロネル®細粒 83.3%
会社名	アステラス製薬株式会社
承認年月日	コロネル錠 500 mg/コロネル細粒（旧販売名）　2000 年 7 月 3 日 コロネル細粒 83.3%　2008 年 3 月 27 日
再評価年月日 再審査年月日	— 2009 年 3 月 30 日
規制区分	—
化学構造式	
剤形・含量	コロネル錠 500 mg／フィルムコーティング錠 1 錠中ポリカルボフィルカルシウム乾燥物として 500 mg コロネル細粒 83.3%／細粒 1 g 中ポリカルボフィルカルシウム乾燥物として 833 mg 分包：1 包（0.6 g）中　ポリカルボフィルカルシウム乾燥物として 500 mg 1 包（1.2 g）中　ポリカルボフィルカルシウム乾燥物として 1000 mg
効能・効果	過敏性腸症候群における便通異常（下痢，便秘）及び消化器症状
効能・効果に関連する使用上の注意	なし
用法・用量	通常，成人にはポリカルボフィルカルシウムとして 1 日量 1.5～3.0 g（錠：3～6 錠，細粒：1.8～3.6 g）を 3 回に分けて，食後に水とともに経口投与する。
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 下痢状態では 1 日 1.5 g でも効果が得られているので，下痢状態の場合には 1 日 1.5 g から投与を開始することが望ましい。 (2) 本剤は，服用後に途中でつかえた場合に，膨張して喉や食道を閉塞する可能性があるので，十分量（コップ 1 杯程度）の水とともに服用させること。
警告	なし
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） (1) 急性腹部疾患（虫垂炎，腸出血，潰瘍性結腸炎等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］ (2) 術後イレウス等の胃腸閉塞を引き起こすおそれのある患者［症状を悪化させるおそれがある。］ (3) 高カルシウム血症の患者［高カルシウム血症を助長するおそれがある。］ (4) 腎結石のある患者［腎結石を助長するおそれがある。］ (5) 腎不全（軽度及び透析中を除く）のある患者［組織への石灰沈着を助長するおそれがある。］ (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 活性型ビタミン D 製剤を服用中の患者［高カルシウム血症があらわれやすい。］ (2) 強心配糖体の投与を受けている患者［強心配糖体の作用を増強するおそれがある。］ (3) 高カルシウム血症があらわれやすい患者［高カルシウム血症を起こすおそれがある。］ (4) 無酸症・低酸症が推定される患者及び胃全切除術の既往のある患者［本剤の薬効が十分に発揮されない可能性がある。］ (5) 透析中の患者及び軽度の腎不全のある患者［組織への石灰沈着を助長するおそれがある。］

表 1.7-3　同種同効品一覧 2（その 2）

2.　重要な基本的注意
（1）本剤による治療は対症療法である。
（2）症状の改善が認められない場合，長期にわたって漫然と使用しないこと。（通常 2 週間）

3.　相互作用
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
活性型ビタミン D 製剤 アルファカルシドール カルシトリオール 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	これらの薬剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
カルシウム剤 L-アスパラギン酸カルシウム 乳酸カルシウム 等	(1) 高カルシウム血症があらわれるおそれがある。 (2) 本剤の作用が減弱するおそれがある。	(1) 本剤はカルシウムを含有（ポリカルボフィルカルシウム 1.0 g 中にカルシウムとして約 200 mg 含有）するため，これらの薬剤と併用するとカルシウムの過剰摂取となる。 (2) 本剤はカルシウムが脱離して薬効を発揮するが，カルシウムとの共存下では再結合により薬効が減弱する。
強心配糖体 ジゴキシン 等	これらの薬剤の作用を増強し，不整脈等を誘発するおそれがある。	カルシウムは強心配糖体の心筋収縮力増強作用を強める。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ミノサイクリン 等 ニューキノロン系抗菌剤 ノルフロキサシン 塩酸シプロフロキサシン トスフロキサシントシル酸塩水和物 等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	カルシウムイオンはこれらの薬剤とキレートを形成し，吸収を阻害する。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール 等 H_2 受容体拮抗剤 ファモチジン ラニチジン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤は酸性条件下でカルシウムが脱離して薬効を発揮するが，これらの薬剤の胃内 pH 上昇作用によりカルシウムの脱離が抑制される。

表 1.7-3　同種同効品一覧 2（その 3）

等 制酸剤 水酸化アルミニウムゲル ・水酸化マグネシウム 乾燥水酸化アルミニウムゲル 等			

4. 副作用
承認時までの臨床試験では，751 例中 66 例（8.79%）に，市販後の使用成績調査では，3,096 例中 68 例（2.20%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。（再審査結果通知：2009 年 3 月）

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症[注)]	発疹，そう痒感		
血液		白血球減少	
消化器	嘔気・嘔吐，口渇，腹部膨満感，下痢，便秘，腹痛	腹鳴	
肝臓	AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇，γ-GTP 上昇，ALP 上昇	総ビリルビン上昇	LDH 上昇
その他	浮腫	頭痛，尿潜血陽性，尿蛋白陽性	

注）症状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。

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では腎機能が低下していることが多く，高カルシウム血症があらわれやすいので，減量するなど用量に留意すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

7. 小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）

8. 適用上の注意
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

添付文書の作成日	2014 年 4 月改訂（第 12 版）
備考	

表 1.7-4　同種同効品一覧 3（その 1）

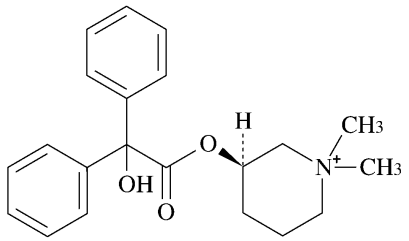
一般的名称	メペンゾラート臭化物（Mepenzolate Bromide）
販売名	トランコロン®錠 7.5 mg
会社名	アステラス製薬株式会社
承認年月日	トランコロン錠（旧販売名）　1966 年 8 月 18 日 トランコロン錠 7.5 mg　2006 年 7 月 24 日
再評価年月日 再審査年月日	1976 年 7 月 23 日 —
規制区分	—
化学構造式	 及び鏡像異性体
剤形・含量	トランコロン錠 7.5 mg／フィルムコーティング錠 1 錠中メペンゾラート臭化物 7.5 mg
効能・効果	過敏大腸症（イリタブルコロン）
効能・効果に関連する使用上の注意	なし
用法・用量	メペンゾラート臭化物として，通常成人 1 回 15 mg（2 錠）を 1 日 3 回経口投与する。 なお年齢，症状により適宜増減する。
用法・用量に関連する使用上の注意	なし
警告	なし
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） （1）緑内障のある患者［眼圧亢進を助長し，症状を悪化させるおそれがある。］ （2）前立腺肥大による排尿障害のある患者［排尿筋の弛緩と膀胱括約筋の収縮を起こし，排尿障害を悪化させるおそれがある。］ （3）重篤な心疾患のある患者［心臓の運動を促進させ，症状を悪化させるおそれがある。］ （4）麻痺性イレウスのある患者［消化管運動を低下させるため，症状を悪化させるおそれがある。］ （5）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）前立腺肥大のある患者［排尿障害を起こすおそれがある。］ （2）甲状腺機能亢進症のある患者［甲状腺機能亢進症の患者では心悸亢進や頻脈がみられるが，本剤は心臓の運動を促進させ，これらの症状を悪化させるおそれがある。］ （3）うっ血性心不全又は不整脈のある患者［心臓の運動を促進させ，症状を悪化させるおそれがある。］ （4）潰瘍性大腸炎のある患者［中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。］ （5）高温環境にある患者［汗腺等の分泌機能を抑制するので，体温調節が障害され高熱になるおそれがある。］ （6）高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2.　重要な基本的注意 視調節障害を起こすことがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意させること。 3.　相互作用 併用注意（併用に注意すること）

表 1.7-4　同種同効品一覧 3（その 2）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 イミプラミン アミトリプチリン 等 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン 等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン 等	抗コリン作用に基づく副作用（視調節障害，口渇，排尿障害等）があらわれるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はともに抗コリン作用を有するため相加的に抗コリン作用が増強されることがある。
モノアミン酸化酵素阻害剤	抗コリン作用に基づく副作用（視調節障害，口渇，排尿障害等）があらわれるおそれがある。	本剤の代謝が阻害され，抗コリン作用が増強されることがある。

4. 副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

	頻度不明
眼	視調節障害
消化器	口渇，便秘，悪心・嘔吐，食欲不振
泌尿器	排尿障害
精神神経系	めまい，頭痛・頭重
過敏症[注)]	発疹

注）このような症状があらわれた場合には，投与を中止すること。

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では抗コリン作用による視調節障害，口渇，排尿障害等があらわれやすいので，慎重に投与すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

7. 小児等への投与
小児等に対する有効性及び安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）

8. 適用上の注意
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
［PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

添付文書の作成日	2014 年 4 月改訂（第 7 版）
備考	

表 1.7-5　同種同効品一覧 4（その 1）

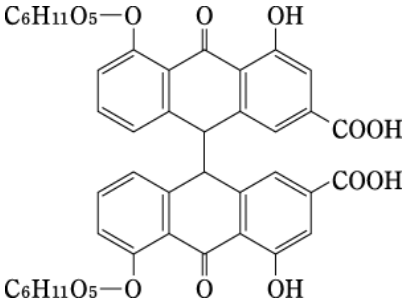
一般的名称	センノシド A・B（SennosideA・B）
販売名	プルゼニド®錠 12 mg
会社名	ノバルティスファーマ株式会社
承認年月日	プルゼニド錠（旧販売名）　1961 年 5 月 8 日 プルゼニド錠 12 mg　2009 年 6 月 26 日
再評価年月日 再審査年月日	1981 年 8 月 7 日 —
規制区分	—
化学構造式	
剤形・含量	プルゼニド錠 12 mg／1 錠中プルゼニド（センナ配糖体のカルシウム塩）をセンノシド A・B として 12 mg
効能・効果	便秘症
効能・効果に関連する使用上の注意	なし
用法・用量	センノシド A・B として，通常成人 1 日 1 回 12～24 mg を就寝前に経口投与する。 高度の便秘には，1 回 48 mg まで増量することができる。なお，年齢，症状により適宜増減する。
用法・用量に関連する使用上の注意	なし
警告	なし
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） （1）本剤の成分又はセンノシド製剤に過敏症の既往歴のある患者 （2）急性腹症が疑われる患者，痙攣性便秘の患者［蠕動運動亢進作用により腹痛等の症状を増悪するおそれがある。］ （3）重症の硬結便のある患者［下剤の経口投与では十分な効果が得られず，腹痛等の症状を増悪するおそれがある。］ （4）電解質失調（特に低カリウム血症）のある患者には大量投与を避けること［下痢が起こると電解質を喪失し，状態を悪化するおそれがある。］ 原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること） 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「5．妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
使用上の注意	1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 腹部手術後の患者［腸管蠕動運動亢進作用により腹痛等がみられるので，消化管の手術後は特に注意すること。］ 2.　重要な基本的注意 連用による耐性の増大等のため効果が減弱し，薬剤に頼りがちになることがあるので長期連用を避けること。 3.　副作用 総症例 638 例中，96 例（15.0%）に副作用が認められた。主な副作用は腹痛（11.9%），下痢（1.1%），腹鳴（0.8%），悪心・嘔吐（0.8%）であった（再評価結果）。

表 1.7-5　同種同効品一覧 4（その 2）

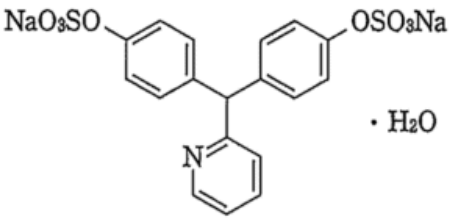
	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満
過敏症[注1)]	発疹等		
代謝・栄養	低カリウム血症，低ナトリウム血症，脱水		
心血管系	血圧低下		
消化器	腹部不快感，大腸メラノーシス[注2)]	腹痛	下痢，悪心・嘔吐，腹鳴
肝臓	ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，γ-GTP 上昇，血中ビリルビン上昇		
腎臓・泌尿器	腎障害，着色尿[注3)]		
全身症状	疲労		

注1)　投与を中止し，適切な処置を行うこと。
注2)　長期連用により発現することがある。
注3)　黄褐色又は赤色を呈することがある。

4.　高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。
5.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与
（1）　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］
なお，投与した場合，子宮収縮を誘発して，流早産の危険性があるので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には大量に服用しないよう指導すること。
（2）　授乳中の婦人には，授乳を避けさせることが望ましい。［授乳中の婦人にセンノシド製剤を投与した場合，乳児に下痢がみられたとの報告がある。］
6.　小児等への投与
低出生体重児，新生児，乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
7.　適用上の注意
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

添付文書の作成日	2016 年 9 月改訂（第 10 版）
備考	

表 1.7-6　同種同効品一覧 5（その 1）

一般的名称	ピコスルファートナトリウム水和物（Sodium Picosulfate Hydrate）
販売名	ラキソベロン®錠 2.5 mg ラキソベロン®内用液 0.75%
会社名	帝人ファーマ株式会社
承認年月日	ラキソベロン液（旧販売名）　1979 年 8 月 27 日 ラキソベロン錠（旧販売名）　1990 年 3 月 9 日 ラキソベロン内用液 0.75%　2009 年 6 月 26 日 ラキソベロン錠 2.5 mg　2009 年 6 月 26 日
再評価年月日 再審査年月日	— （大腸検査前処置における腸管内容物の排除）：1999 年 3 月 3 日
規制区分	—
化学構造式	
剤形・含量	ラキソベロン錠 2.5 mg／フィルムコーティング錠 1 錠中ピコスルファートナトリウム水和物 2.5 mg ラキソベロン内用液 0.75%／液剤 1 mL 中ピコスルファートナトリウム水和物 7.5 mg
効能・効果	＜ラキソベロン錠 2.5 mg＞ 各種便秘症 術後排便補助 造影剤（硫酸バリウム）投与後の排便促進 ＜ラキソベロン内用液 0.75%＞ 各種便秘症 術後排便補助 造影剤（硫酸バリウム）投与後の排便促進 手術前における腸管内容物の排除 大腸検査（X 線・内視鏡）前処置における腸管内容物の排除
効能・効果に関連する使用上の注意	なし
用法・用量	＜ラキソベロン錠 2.5 mg＞ 各種便秘症には，通常，成人に対して 1 日 1 回 2～3 錠を経口投与する。7～15 才の小児に対して，1 日 1 回 2 錠を経口投与する。 術後排便補助，造影剤（硫酸バリウム）投与後の排便促進には，通常，成人に対して 1 日 1 回 2～3 錠を経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。 ＜ラキソベロン内用液 0.75%＞ 各種便秘症の場合，通常，成人に対して 1 日 1 回 10～15 滴（0.67～1.0 mL）を経口投与する。 小児に対しては 1 日 1 回，次の基準で経口投与する。

年齢／用量	6 ヵ月以下	7～12 ヵ月	1～3 才	4～6 才	7～15 才
滴数 （mL）	2 （0.13）	3 （0.20）	6 （0.40）	7 （0.46）	10 （0.67）

表 1.7-6　同種同効品一覧 5（その 2）

<table>
<tr><td></td><td>術後排便補助の場合，通常，成人に対して 1 日 1 回 10～15 滴（0.67～1.0 mL）を経口投与する。
造影剤（硫酸バリウム）投与後の排便促進の場合，通常，成人に対して 6～15 滴（0.40～1.0 mL）を経口投与する。
手術前における腸管内容物の排除の場合，通常，成人に対して 14 滴（0.93 mL）を経口投与する。
大腸検査（X 線・内視鏡）前処置における腸管内容物の排除の場合，通常，成人に対して検査予定時間の 10～15 時間前に 20 mL を経口投与する。
なお，年齢，症状により適宜増減する。</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>＜ラキソベロン錠 2.5 mg＞
禁忌（次の患者には投与しないこと）
（1）急性腹症が疑われる患者［腸管蠕動運動の亢進により，症状が増悪するおそれがある。］
（2）本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
＜ラキソベロン内用液 0.75%＞
禁忌（次の患者には投与しないこと）
（1）急性腹症が疑われる患者［腸管蠕動運動の亢進により，症状が増悪するおそれがある。］
（2）本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
（3）腸管に閉塞のある患者又はその疑いのある患者（大腸検査前処置に用いる場合）
［腸管蠕動運動の亢進により腸管の閉塞による症状が増悪し，腸管穿孔に至るおそれがある。］</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>＜ラキソベロン錠 2.5 mg＞
1.　副作用
ラキソベロン錠の承認時における安全性評価対象 85 例において，副作用は認められなかった。また，副作用とされた臨床検査値の変動はなかった。
ラキソベロン液の各種便秘症，術後排便補助，造影剤（硫酸バリウム）投与後の排便促進の効能・効果での承認時及び使用成績調査における安全性評価対象 7,561 例中 92 例（1.2%）に 112 件の副作用が認められ，主なものは腹痛 57 件（0.8%），腹鳴 15 件（0.2%），悪心・嘔吐 12 件（0.2%）等の消化器症状であった。また，副作用とされた臨床検査値の変動はなかった。（使用成績調査終了時）
以下のような副作用があらわれた場合には投与を中止する等，適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><td>頻度
種類</td><td>頻度不明</td><td>0.1～5%未満</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>腹部不快感</td><td>腹痛，悪心，嘔吐，腹鳴，腹部膨満感，下痢等</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>蕁麻疹，発疹等</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇等</td><td></td></tr>
</table>
2.　高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。
3.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］
4.　適用上の注意
薬剤交付時：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</td></tr>
</table>

表 1.7-6　同種同効品一覧 5（その 3）

洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

＜ラキソベロン内用液 0.75%＞

1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

＜大腸検査前処置に用いる場合＞

（1）腸管狭窄及び重度な便秘の患者［腸管蠕動運動の亢進により虚血性大腸炎又は腸閉塞を生じることがある。また，腸閉塞を生じた場合には腸管穿孔に至るおそれがある。］

（2）腸管憩室のある患者［腸管蠕動運動の亢進により病態が増悪するおそれがある。］

（3）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2.　重要な基本的注意

（1）本剤を大腸検査前処置に用いた場合，腸管蠕動運動の亢進により腸管内圧の上昇を来し，虚血性大腸炎を生じることがある。また，腸管に狭窄のある患者では，腸閉塞を生じて腸管穿孔に至るおそれがあるので，投与に際しては次の点を留意すること。（「重大な副作用」の項参照）

1）患者の日常の排便状況を確認し，本剤投与前日あるいは投与前に通常程度の排便があったことを確認してから投与すること。

2）本剤投与後に腹痛等の異常が認められた場合には，腹部の診察や画像検査（単純 X 線，超音波，CT 等）を行い，適切な処置を行うこと。

（2）自宅で本剤を用いて大腸検査前処置を行う際には，副作用があらわれた場合に対応が困難なことがあるので，ひとりでの服用は避けるよう指導すること。

（3）本剤を大腸検査前処置に用いる場合は，水を十分に摂取させること。

（4）本剤を手術前における腸管内容物の排除に使用する場合は，必要に応じて浣腸を併用すること。

3.　副作用

各種便秘症，術後排便補助，造影剤（硫酸バリウム）投与後の排便促進

ラキソベロン液の承認時及び使用成績調査における安全性評価対象 7,561 例中 92 例（1.2%）に 112 件の副作用が認められ，主なものは腹痛 57 件（0.8%），腹鳴 15 件（0.2%），悪心・嘔吐 12 件（0.2%）等の消化器症状であった。また，副作用とされた臨床検査値の変動はなかった。（使用成績調査終了時）

ラキソベロン錠の承認時における安全性評価対象 85 例において，副作用は認められなかった。また，副作用とされた臨床検査値の変動はなかった。

大腸検査（X 線・内視鏡）前処置における腸管内容物の排除

承認時及びその後の使用成績調査における安全性評価対象 1,920 例中 97 例（5.1%）に 120 件の副作用が認められ，主なものは腹痛 50 件（2.6%），腹部膨満感 26 件（1.4%），悪心 17 件（0.9%）等の消化器症状であった。（再審査終了時）

（1）重大な副作用

1）腸閉塞，腸管穿孔（頻度不明）：大腸検査前処置に用いた場合，腸管に狭窄のある患者において腸閉塞を生じ，腸管穿孔に至るおそれがあるので，観察を十分に行い，腹痛等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

2）虚血性大腸炎（頻度不明）：大腸検査前処置に用いた場合，虚血性大腸炎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適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

（2）その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には投与を中止する等，適切な処置を行うこと。

頻度／種類	頻度不明	0.1～5%未満
消化器	腹部不快感	腹痛，悪心，嘔吐，腹鳴，腹部膨満感，下痢等
皮膚	蕁麻疹，発疹等	
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）	

表 1.7-6　同種同効品一覧 5（その 4）

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>上昇等</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>めまい[注)], 一過性の意識消失[注)]</td><td></td></tr>
</table>
注）　大腸検査前処置に用いた場合，排便や腹痛による血管迷走神経反射に伴い症状があらわれることがある。
4.　高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。
5.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］
6.　適用上の注意
投与経路：眼科用（点眼）として使用しないこと。</td></tr>
<tr><td>添付文書の作成日</td><td>ラキソベロン錠 2.5 mg：2009 年 9 月改訂（第 7 版）
ラキソベロン内用液 0.75%：2016 年 10 月改訂（第 9 版）</td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
</table>

表 1.7-7　同種同効品一覧 6（その 1）

一般的名称	酸化マグネシウム（Magnesium Oxide）
販売名	マグラックス®錠 200 mg マグラックス®錠 250 mg マグラックス®錠 300 mg マグラックス®錠 330 mg マグラックス®錠 400 mg マグラックス®錠 500 mg マグラックス®細粒 83%
会社名	吉田製薬株式会社
承認年月日	マグラックス錠 200 mg　2001 年 1 月 12 日 マグラックス錠 250 mg　1999 年 2 月 23 日 マグラックス錠 300 mg　2007 年 2 月 28 日 マグラックス錠 330 mg　1999 年 1 月 20 日 マグラックス錠 400 mg　2007 年 2 月 28 日 マグラックス錠 500 mg　2004 年 2 月 24 日 マグラックス細粒 83%　2005 年 10 月 3 日
再評価年月日 再審査年月日	1982 年 1 月（酸化マグネシウムとして） —
規制区分	—
化学構造式	MgO
剤形・含量	マグラックス錠 200 mg／素錠 1 錠中酸化マグネシウム 200 mg マグラックス錠 250 mg／素錠 1 錠中酸化マグネシウム 250 mg マグラックス錠 300 mg／素錠 1 錠中酸化マグネシウム 300 mg マグラックス錠 330 mg／素錠 1 錠中酸化マグネシウム 330 mg マグラックス錠 400 mg／素錠 1 錠中酸化マグネシウム 400 mg マグラックス錠 500 mg／素錠 1 錠中酸化マグネシウム 500 mg マグラックス細粒 83%／細粒 1g 中酸化マグネシウム 833 mg 分包：1 包（0.24 g）中　酸化マグネシウム 0.2 g 分包：1 包（0.36 g）中　酸化マグネシウム 0.3 g 分包：1 包（0.4 g）中　酸化マグネシウム 0.33 g 分包：1 包（0.48 g）中　酸化マグネシウム 0.4 g 分包：1 包（0.6 g）中　酸化マグネシウム 0.5 g 分包：1 包（0.8 g）中　酸化マグネシウム 0.67 g 分包：1 包（1.2 g）中　酸化マグネシウム 1 g
効能・効果	下記疾患における制酸作用と症状の改善 胃・十二指腸潰瘍，胃炎（急・慢性胃炎，薬剤性胃炎を含む），上部消化管機能異常（神経性食思不振，いわゆる胃下垂症，胃酸過多症を含む） 便秘症 尿路蓚酸カルシウム結石の発生予防
効能・効果に関連する使用上の注意	なし
用法・用量	制酸剤として使用する場合 酸化マグネシウムとして，通常成人 1 日 0.5～1.0 g を数回に分割経口投与する。 緩下剤として使用する場合 酸化マグネシウムとして，通常成人 1 日 2 g を食前又は食後の 3 回に分割経口投与するか，又は就寝前に 1 回投与する。 尿路蓚酸カルシウム結石の発生予防に使用する場合 酸化マグネシウムとして，通常成人 1 日 0.2～0.6 g を多量の水とともに経口投与する。 なお，いずれの場合も年齢，症状により適宜増減する。

表 1.7-7　同種同効品一覧 6（その 2）

<table>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）　腎障害のある患者［高マグネシウム血症を引き起こすおそれがある。］（「4.副作用（1）重大な副作用」の項参照）
（2）　心機能障害のある患者［除脈を起こし，症状が悪化するおそれがある。］
（3）　下痢のある患者［下痢を悪化させるおそれがある。］
（4）　高マグネシウム血症の患者［高マグネシウム血症の症状を増悪させるおそれがある。］
（5）　高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）
2.　重要な基本的注意
本剤の投与により，高マグネシウム血症があらわれることがある。特に，便秘症の患者では，腎機能が正常な場合や通常用量以下の投与であっても，重篤な転帰をたどる例が報告されているので，以下の点に留意すること。（「4.副作用（1）重大な副作用」の項参照）
（1）必要最小限の使用にとどめること。
（2）長期投与又は高齢者へ投与する場合には定期的に血清マグネシウム濃度を測定するなど特に注意すること。
（3）嘔吐，徐脈，筋力低下，傾眠等の症状があらわれた場合には，服用を中止し，直ちに受診するよう患者に指導すること。
3.　相互作用
併用注意（併用に注意すること）
本剤は吸着作用，制酸作用等を有しているので，ほかの薬剤の吸収・排泄に影響を与えることがある。
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>テトラサイクリン系抗生物質
（テトラサイクリン，ミノサイクリン等）
ニューキノロン系抗菌剤
（シプロフロキサシン，トスフロキサシン等）
ビスホスホン酸塩系骨代謝改善剤
（エチドロン酸二ナトリウム，リセドロン酸ナトリウム等）</td><td rowspan="2">これらの薬剤の吸収が低下し，効果が減弱するおそれがあるので，同時に服用させないなど注意すること。</td><td>マグネシウムと難溶性のキレートを形成し，薬剤の吸収が阻害される。</td></tr>
<tr><td>セフジニル
セフポドキシムプロキセチル
ミコフェノール酸モフェチル
デラビルジン
ザルシタビン
ペニシラミン</td><td rowspan="2">機序不明</td></tr>
<tr><td>アジスロマイシン
セレコキシブ</td><td>これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1.7-7　同種同効品一覧 6（その 3）

ロスバスタチン ラベプラゾール ガバペンチン		
ジギタリス製剤 （ジゴキシン，ジギトキシン等） 鉄剤 フェキソフェナジン	これらの薬剤の吸収・排泄に影響を与えることがあるので，服用間隔をあけるなど注意すること。	マグネシウムの吸着作用または消化管内・体液の pH 上昇によると考えられる。
ポリカルボフィルカルシウム	ポリカルボフィルカルシウムの作用が減弱するおそれがある。	ポリカルボフィルカルシウムは酸性条件下でカルシウムが脱離して薬効を発揮するが，本剤の胃内 pH 上昇作用によりカルシウムの脱離が抑制される。
高カリウム血症改善イオン交換樹脂製剤 （ポリスチレンスルホン酸カルシウム，ポリスチレンスルホン酸ナトリウム）	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。 また，併用によりアルカローシスがあらわれたとの報告がある。	マグネシウムがこれらの薬剤の陽イオンと交換するためと考えられる。
活性型ビタミン D_3 製剤 （アルファカルシドール，カルシトリオール）	高マグネシウム血症を起こすおそれがある。	マグネシウムの消化管吸収及び腎尿細管からの再吸収が促進するためと考えられる。
大量の牛乳，カルシウム製剤	milk-alkali syndrome（高カルシウム血症，高窒素尿症，アルカローシス等）があらわれるおそれがあるので，観察を十分に行い，このような症状が現れた場合には投与を中止すること。	機序：代謝性アルカローシスが持続することにより，尿細管でのカルシウム再吸収が増大する。 危険因子：高カルシウム血症，代謝性アルカローシス，腎機能障害のある患者。
ミソプロストール	下痢が発現しやすくなる。	ミソプロストールは小腸の蠕動運動を亢進させ，小腸からの水・Na の吸収を阻害し，下痢を生じさせる。本剤には緩下作用があるので，両者の併用で下痢が発現しやすくなる。

4. 副作用（次の患者には慎重に投与すること）
マグラックス錠 250 mg・330 mg の承認時の常習性便秘を対象とした 95 例の臨床試験において，腹痛 1 例（1.1%），軽度の下痢 1 例（1.1%）が認められ，9%（9.5%）に血漿中マグネシウム濃度の軽微な上昇が認められた。
(1) 重大な副作用
高マグネシウム血症（頻度不明）：本剤の投与により，高マグネシウム血症があらわれ，呼吸抑制，意識障害，不整脈，心停止に至ることがある。悪心・嘔吐，口渇，血圧低下，除脈，皮膚潮紅，筋力低下，傾眠等の症状の発現に注意するとともに，血清マグネシウムの濃度の測定を行うなど十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。（処置法は「6.過量投与」の項参照）

表 1.7-7　同種同効品一覧 6（その 4）

(2) その他の副作用

種類＼頻度	頻度不明
消化器	下痢
電解質	血症マグネシウムの上昇

注）観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量または休薬等の適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与
高齢者では，高マグネシウム血症を起こし，重篤な転帰をたどる例が報告されているので，投与量を減量するとともに定期的に血清マグネシウム濃度を測定するなど観察を十分に行い，慎重に投与すること。

6. 過量投与
徴候，症状：血清マグネシウム濃度が高値になるにつれ，深部腱反射の消失，呼吸抑制，意識障害，房室ブロックや伝導障害等の不整脈，心停止等があらわれることがある。（初期症状は「4.副作用（1）重大な副作用」の項参照）
処置：大量服用後の間もない場合には，催吐並びに胃洗浄を行う。中毒症状があらわれた場合には，心電図並びに血清マグネシウム濃度の測定等により患者の状態を十分に観察し，症状に応じて適切な処置を行うこと（治療にはグルコン酸カルシウム静注が有効であるとの報告がある）。
なお，マグネシウムを除去するために血液透析が有効である。

7. 適用上の注意（マグラックス錠のみの記載）
薬剤交付時：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報告されている。）

8. その他の注意
長期・大量投与により胃・腸管内に結石を形成し，腸閉塞を起こしたとの報告がある。

添付文書の作成日		
	マグラックス錠 200 mg	2015 年 10 月改訂（第 5 版）
	マグラックス錠 250 mg	2015 年 10 月改訂（第 7 版）
	マグラックス錠 300 mg	2015 年 10 月改訂（第 4 版）
	マグラックス錠 330 mg	2015 年 10 月改訂（第 7 版）
	マグラックス錠 400 mg	2015 年 10 月改訂（第 4 版）
	マグラックス錠 500 mg	2015 年 10 月改訂（第 5 版）
	マグラックス細粒 83%	2015 年 10 月改訂（第 6 版）
備考		

表 1.7-8　同種同効品一覧 7（その 1）

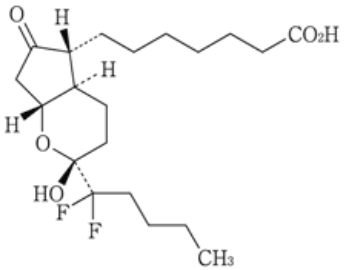
一般的名称	ルビプロストン（Lubiprostone）
販売名	アミティーザ®カプセル 24 μg
会社名	スキャンポファーマ合同会社
承認年月日	2012 年 6 月 29 日
再評価年月日 再審査年月日	— —
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	アミティーザカプセル 24 μg／軟カプセル 1 カプセル中ルビプロストン 24 μg
効能・効果	慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）
効能・効果に関連する使用上の注意	薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はなく，有効性及び安全性は確立されていない。
用法・用量	通常，成人にはルビプロストンとして 1 回 24 μg を 1 日 2 回，朝食後及び夕食後に経口投与する。なお，症状により適宜減量する。
用法・用量に関連する使用上の注意	（1）本剤による治療により継続的な症状の改善が得られた場合，又は副作用が認められた場合には，症状に応じて減量，休薬又は中止を考慮し，本剤を漫然と継続投与することのないよう注意すること（「臨床成績」の項参照）。 （2）中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B 又は C）のある患者では，1 回 24 μg を 1 日 1 回から開始するなど，慎重に投与すること（「慎重投与」，「薬物動態」の項参照）。 （3）重度の腎機能障害のある患者では，患者の状態や症状により 1 回 24 μg を 1 日 1 回から開始するなど，慎重に投与すること（「慎重投与」，「薬物動態」の項参照）。
警告	なし
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） （1）腫瘍，ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者［腸閉塞を悪化させるおそれがある。］ （2）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 （3）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］
使用上の注意	1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）中等度又は重度の肝機能障害のある患者［本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照）。］ （2）重度の腎機能障害のある患者［本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照）。］ 2.　重要な基本的注意 動物実験で胎児喪失が報告されているので，妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には妊娠検査を行うなど妊娠中でないことを確認すること。また，本剤の妊娠に及ぼす危険性について患者に十分に説明し，服薬中は避妊させること。なお，本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には，直ちに医師に連絡するよう，指導すること。 3.　副作用 承認時における安全性評価対象例（1 日 48 μg 投与例）315 例中，196 例（62%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢 95 例（30%），悪心 73 例（23%）等であった。

表 1.7-8　同種同効品一覧 7（その 2）

その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合には症状に応じて，減量又は中止するなど，適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
血液及び リンパ系障害			貧血	
免疫系障害			気道過敏症	
代謝及び 栄養障害				食欲減退
神経系障害		頭痛	浮動性めまい, 体位性めまい，感覚鈍麻，傾眠，失神	
耳及び 迷路障害			回転性めまい	
心臓障害		動悸	頻脈	
血管障害			ほてり	低血圧
呼吸器，胸郭 及び縦隔障害		呼吸困難		咳嗽
胃腸障害	下痢（30%），悪心（23%），腹痛（6%）	腹部不快感，腹部膨満，嘔吐	消化不良，排便回数増加，出血性胃炎，痔核，逆流性食道炎, 心窩部不快感，痔出血	
皮膚及び 皮下組織障害			湿疹，紅斑	発疹
筋骨格系及び 結合組織障害			背部痛，筋骨格硬直，四肢不快感	
全身障害及び 局所様態	胸部不快感（5%）		胸痛, 不快感, 異常感(気分不良)，倦怠感，浮腫，口渇	
臨床検査			血中ビリルビン増加, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 血中ブドウ糖増加, 血中トリグリセリド増加，血中尿素増加, 血中 γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, 尿中ブドウ糖陽性, ヘモグロビン減少，体重増加，白血球数増加，血中リン増加	血圧低下

※自発報告において認められている副作用のため頻度不明

表 1.7-8　同種同効品一覧 7（その 3）

	4.　高齢者への投与 一般に高齢者は生理機能（肝機能，腎機能等）が低下しているので，副作用の発現に留意し，十分な観察を行うこと。 5.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［［^{3}H］で標識した本剤を用いた動物実験（ラット）で，放射能の胎児への移行が認められている。また，動物実験（モルモット）で胎児喪失が報告されている。(「禁忌」，「その他の注意」の項参照)］ （2）授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［［^{3}H］で標識した本剤を用いた動物実験（ラット）で，放射能の乳汁中への移行が報告されている。］ 6.　小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない)。 7.　適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ 8.　その他の注意 （1）ラットに本剤 20，100 及び 400 μg/kg/日投与（体表面積換算で臨床用量の 4，20 及び 81 倍）を 2 年間投与したがん原性試験において，400 μg/kg/日を投与した雄ラットで精巣の間質細胞腺腫の発生率が有意に増加した。雌ラットでは肝細胞腺腫の用量依存的な発生頻度増加がみられた。 （2）ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において，対照群に対し，本剤 1000 μg/kg/日投与（体表面積換算で臨床用量の約 166 倍）で着床数及び生存胎児数の有意な減少がみられた。
添付文書の作成日	2016 年 9 月改訂（第 8 版）
備考	

目次

1.8.1　添付文書（案）.....2
1.8.2　効能・効果，用法・用量及びその設定根拠.....6
1.8.3　使用上の注意及びその設定根拠.....10
1.8.4　参考文献.....14

1.8.1　添付文書（案）

本剤の添付文書（案）を次頁以降に示す。

astellas

日本標準商品分類番号
●●●●●●

承認番号	●●●●
薬価収載	●●年●月
販売開始	●●年●月
国際誕生	●●年●月

グアニル酸シクラーゼ C 受容体アゴニスト

リンゼス™錠0.25mg

リナクロチド錠

貯　　法：室温保存
使用期限：ケース等に表示（製造後○年）
注　　意：【取扱い上の注意】の項参照

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】
(1) 機械的消化管閉塞又はその疑いがある患者
(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

有効成分（1 錠中）	添加物
リナクロチド 0.25 mg	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、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、L－ロイシン、黄色三二酸化鉄

2. 製剤の性状

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 9.6mm	約 4.5mm	約 340mg	

【効能・効果】

便秘型過敏性腸症候群

〈効能・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・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・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）

【使用上の注意】

1. 副作用

承認時までの国内臨床試験で便秘型過敏性腸症候群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：●年●月）

(1) 重大な副作用
重度の下痢（頻度不明[注)]）：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、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。
注）国内臨床試験ではみられていないが，海外の臨床試験，海外の市販後の使用経験により報告されている副作用のため，頻度不明。

(2) その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合には症状に応じて、減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。

	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（13.0%）	腹痛	腹部不快感、腹部膨満、上腹部痛、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（GPT）上昇、AST（GOT）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
腎及び尿路障害			尿閉

発現頻度は、承認時までの国内臨床試験の結果に基づいている。

2. 高齢者への投与

一般に高齢者は生理機能が低下しているので、副作用の発現に注意すること。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) **妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(マウス[1])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。］

(2) **授乳婦**：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］

4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。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[2)]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[3)]）で、重度の脱水による死亡例が報告されている。］

【薬物動態】

1. 吸収

健康成人24例に本剤 0.109～3.27 mgを単回経口投与及び健康成人36例に本剤 0.25～1 mgを1日1回7日間反復経口投与した結果、本剤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[4)5)]。更に、便秘型過敏性腸症候群患者446例に本剤 0.0625～0.5 mgを1日1回4週間または8週間投与したときの本剤及び脱チロシン体血漿中濃度は、すべての時点で定量下限未満であった[6)]。この結果より、本剤の吸収性は非常に低いと推察された。

（注）本剤の承認された1日通常用量は0.5 mgである。

2. 代謝

本剤は腸液において、タンパク質分解酵素により、活性代謝物である脱チロシン体に代謝され、更に小ペプチドや天然型アミノ酸に代謝された（*in vitro*試験）[7)]。

3. 相互作用

本剤はCYPの基質にはならず[8)]、また、本剤並びに活性代謝物である脱チロシン体は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[9)~11)]（*in vitro*試験）。

本剤はP-gpの基質にはならず、排出又は取り込みトランスポーターのうち、OATP2B1に対して阻害作用（10μmol/Lにて55%の阻害）を示したが、P-gp、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（IC_{50}値 >10μmol/L）[12)13)]。また、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（IC_{50} 値 >10μmol/L）[13)]（*in vitro*試験）。

【臨床成績】

国内で実施された便秘型過敏性腸症候群患者を対象とした第III相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における成績は以下のとおりであった[14)]。

1. 第III相プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験[14)]

本剤0.5 mgもしくはプラセボを1日1回12週間、朝食前に経口投与したときの結果は、2つの主要評価項目である12週間における過敏性腸症候群症状の全般改善効果のレスポンダー率及び12週間における完全自然排便のレスポンダー率に関して、本剤0.5 mg群はプラセボ群を上回り有意な差が認められた。

12 週間における過敏性腸症候群症状の全般改善効果のレスポンダー率

投与群	症例数	レスポンダー率	両側 95% 信頼区間		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 0.5 mg	249	33.7%	27.9	40.0		

※：Fisher's exact 検定（有意水準：0.05）

12 週間における完全自然排便のレスポンダー率

投与群	症例数	レスポンダー率	両側 95% 信頼区間		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 0.5 mg	249	34.9%	29.0	41.2		

※：Fisher's exact検定（有意水準：0.05）

2. 長期投与試験[14)]

上記の第III相プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を完了した被験者のうち、移行基準を満たした症例を対象として、本剤0.5 mgを1日1回朝食前に、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を含めて52週間経口投与した。本剤が52週間投与された164例における過敏性腸症候群症状の全般改善効果の週間レスポンダー率及び完全自然排便の週間レスポンダー率は、本剤投与開始後、経時的に上昇し、その後、概ね一定に推移した。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

（1）グアニル酸シクラーゼ C（GC-C）受容体親和性
本剤は、受容体結合実験において、ヒト GC-C 受容体に高い親和性を示した[15)]。

（2）GC-C 受容体刺激作用
本剤は、ヒト結腸上皮細胞において、細胞内サイクリック GMP 濃度を増加させた[16)]。

（3）腸管分泌及び腸管輸送能に対する作用
本剤は、ラット及びマウスにおいて、腸管分泌を促進するとともに、小腸輸送能を促進させた[17)~20)]。

（4）大腸痛覚過敏に対する作用
本剤は、ラット及びマウスにおいて、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した[21)~23)]。

2. 作用機序

本剤の腸管分泌及び腸管輸送能促進作用並びに大腸痛覚過敏改善作用が、便秘型過敏性腸症候群における排便異常及び腹痛・腹部不快感の改善に寄与すると考えられる。

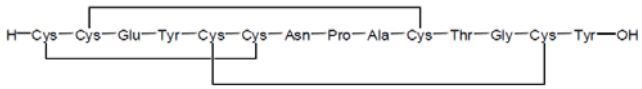
【有効成分に関する理化学的知見】

一 般 名：リナクロチド（Linaclotide）

本　　質：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-Cysteinyl-L-cysteinyl-L-α-glutamyl-L-tyrosyl-L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-asparaginyl-L-prolyl-L-alanyl-L-cysteinyl-L-threonylglycyl-L-cysteinyl-L-tyrosine cyclic (1→6),(2→10),(5→13)-tris(disulfide)

構 造 式：



分 子 式：$C_{59}H_{79}N_{15}O_{21}S_6$

分 子 量：1526.74

性　　状：リナクロチドは白色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水及びエタノール (99.5) に溶けにくい。

【取扱い上の注意】

注　意：錠剤は防湿及び乾燥機能を有するアルミ包装により品質保持をはかっている。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。

【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。

【包装】

100 錠（10 錠×10）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1) 社内報告書（マウス・生殖発生毒性試験）（DIRXXXXX）
2) Cohen MB. et al. : Gastroenterology 94(2): 367, 1988（文献登録番号）
3) 社内報告書（マウス・幼若毒性試験）（DIRXXXXX）
4) 社内報告書（健康成人・第I相単回投与試験）（DIRXXXXX）
5) 社内報告書（健康成人・第I相反復投与試験）（DIRXXXXX）
6) 社内報告書（便秘型過敏性腸症候群患者・第II相試験）（DIRXXXXX）
7) 社内報告書（ヒト腸液中安定性・薬物動態）（DIRXXXXX）
8) 社内報告書（ヒト小腸ミクロソーム中安定性・薬物動態）（DIRXXXXX）
9) 社内報告書（ヒト肝臓CYP阻害・薬物動態）（DIRXXXXX）
10) 社内報告書（ヒト小腸CYP阻害・薬物動態）（DIRXXXXX）
11) 社内報告書（ヒト肝臓CYP誘導・薬物動態）（DIRXXXXX）
12) 社内報告書（ヒトP-gp基質・阻害・薬物動態）（DIRXXXXX）
13) 社内報告書（ヒトトランスポーター阻害・薬物動態）（DIRXXXXX）
14) 社内報告書（便秘型過敏性腸症候群患者・第III相試験）（DIRXXXXX）
15) 社内報告書（ヒトGC-C受容体親和性・薬理作用）（DIRXXXXX）
16) 社内報告書（ヒトGC-C受容体刺激・薬理作用）（DIRXXXXX）
17) 社内報告書（マウス腸管分泌・薬理作用）（DIRXXXXX）
18) 社内報告書（ラット腸管分泌・薬理作用）（DIRXXXXX）
19) 社内報告書（マウス腸管輸送能・薬理作用）（DIRXXXXX）
20) 社内報告書（ラット腸管輸送能・薬理作用）（DIRXXXXX）
21) 社内報告書（ラットストレス誘発大腸痛覚過敏・薬理作用）（DIRXXXXX）
22) 社内報告書（ラット大腸炎誘発大腸痛覚過敏・薬理作用）（DIRXXXXX）
23) 社内報告書（マウス大腸炎誘発大腸痛覚過敏・薬理作用）（DIRXXXXX）

2. 文献請求先・製品お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

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
〒103-8411東京都中央区日本橋本町２丁目５番１号
0120-189-371

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®

1.8.2　効能・効果，用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果および用法・用量

効能・効果

便秘型過敏性腸症候群

用法・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。

1.8.2.2　効能・効果および用法・用量の設定根拠

1.8.2.2.1　第 1 相試験［CL-0012］の臨床試験成績

第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］は 2 つのパートからなり，パート 1 では，非高齢健康成人男性及び女性を対象に，リナクロチドカプセルを反復経口投与（0.25，1 mg 又はプラセボ）したときの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学について検討した。パート 2 では，非高齢健康成人男性及び女性を対象に，本剤の投与時期について食前投与及び食後投与（0.25 mg）の 2 条件を安全性及び薬力学を指標に比較した。血漿中未変化体及びその代謝物 MM-419447 の濃度は，すべての被験者において定量下限（LLOQ）未満であった（未変化体の LLOQ = 0.20 ng/mL，MM-419447 の LLOQ = 2.0 ng/mL）。

排便習慣観察期 5 日間から排便習慣評価期 5 日間のブリストル便形状スケール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て算出した。ブリストル便形状スケールスコアの調整済み平均値の差（食後投与－食前投与）（90% CI）は，0.68（0.33-1.02）であり，食前投与に比べて食後投与で，統計的に有意なブリストル便形状スケールスコアの上昇が認められた。自然排便（SBM）頻度，完全自然排便（CSBM）頻度及びいきみの重症度スコアでも，本剤の反復投与での薬力学的な変化が認められ，投与条件別では，食前投与に比べて食後投与で，変化量が大きかった。初回排便までの時間は，本剤の反復投与で短縮した。

有害事象発現割合は，0.25 mg 投与時の食前投与で 72.2%（13/18 例），食後投与で 85.0%（17/20 例）であった。いずれの投与条件でもほぼ同様の発現率であった。いずれかの投与条件で 2 例以上にみられた有害事象は，下痢（軟便を含む），腹痛，頭痛及び腹部膨満であった。下痢は最も発現頻度が高い有害事象であり，発現率は，食前投与で 61.1%（11/18 例），食後投与で 85.0%（17/20 例）であり，食後投与で高かった。有害事象の程度では，食後投与で下痢がみられた 1 例が中等度と判断されたが，その他はすべて軽度であった。

上記のとおり，第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］では，食前投与した時に比べ食後投与した時には薬力学的作用が大きく，下痢の発現率も高かったが，本試験でみられた有害事象の程度はほとんどが軽度であり，いずれの用法においても安全性，忍容性に問題はないことが確認されている。また，海外食事の影響試験［MCP-103-103］にて，食後投与は，空腹時投与と比べて，より頻回で軟性の便の排泄をもたらすことが示されている。更に，医学専門家より，便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）患者においては，食事を摂取することによって腹痛・腹部不快感が増悪することも考えられるため，本剤を食前に投与することにより，腹痛・腹部不快感の増悪やそれに伴う不安感を払拭することができる可能性があることから，本剤の用法を食前投与とすることが妥当であり，また望ましいとの見解を得ている。

以上のことより，第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］における用法は，海外での用法と同様，朝食前投与に設定した。

1.8.2.2.2　第 2 相試験［CL-0021］の臨床試験成績

第 2 相試験において，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ダー率」は，プラセボ群で 23.2%，0.0625 mg 群で 36.2%，0.125 mg 群で 38.7%，0.25 mg 群で 34.8%，0.5 mg 群で 38.3%であり，いずれの用量でもプラセボ群より 10%以上上回り，一定の効果が認められた。更に第 3 相試験［CL-0031］で主要評価項目として新たに設定する，「12 週間における CSBM のレスポンダー率」では，用量依存的に増加する傾向があり，プラセボ群と比較して，0.0625 mg 群で 8.6%，0.125 mg 群で 6.5%，0.25 mg 群で 11.6%，0.5 mg 群で 19.9%高く，0.5 mg 群では統計的に有意な差が確認された（Fisher’s exact 検定，多重性は調整せず）。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に 0.0625 mg 群から増加傾向がみられ，0.5 mg 群で 1 以上の差がみられた。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 0.125 mg 群以上で同程度の値であった。便形状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に用量依存的な増加傾向がみられた。また，12 週間における便形状の週平均値では，用量依存的に改善効果が認められ，0.25 mg 群と 0.5 mg 群において正常便と考えられる水準に達した。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に用量依存的な低下傾向がみられた。

また，リナクロチドの薬理作用に基づく有害事象である下痢が最も頻度の高い有害事象であり，その発現割合はプラセボ群で 2.7%（3/113 例），0.0625 mg 群で 6.9%（8/116 例），0.125 mg 群で 15.3%（17/111 例），0.25 mg 群で 17.9%（20/112 例），0.5 mg 群で 14.0%（15/107 例）であった。下痢の程度では，0.0625 mg 群で 0.9%（1/116 例），0.125 mg 群で 2.7%（3/111 例），0.25 mg 群で 2.7%（3/112 例）が中等度であったが，0.5 mg 群での 15 例を含めその他はすべて軽度であった。

以上のとおり，0.5 mg 群での「12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率」及び「12 週間における CSBM のレスポンダー率」における十分な有効性とともに安全性が確認された。なお，便形状のデータでは，0.5 mg 群の第 1 四分位点は正常便下限である 3 を超えており，かつ第 3 四分位点は用量依存的に単調に増加し正常便上限である 5 をわずかに超えていた。更に

高用量では，正常便の域を超え下痢の発現率が増加すると予想されること，それにより患者に対する安全性のリスクが増大すると考えられることから，0.5 mg より高い用量を投与する必要性はないと考えられた。一方，0.25 mg 群では，「12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率」及び「12 週間における CSBM のレスポンダー率」でプラセボ群よりも 10%以上上回っているものの，便通状態に対して 0.5 mg よりも作用が弱いと考えられ，下痢の発現では 0.25 mg と 0.5 mg はほぼ変わらなかった。

よって，リナクロチド錠 0.5 mg が推奨用量と考えられた。

1.8.2.2.3　第 3 相試験［CL-0031］の臨床試験成績

第 3 相プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

第 3 相試験では，主要評価項目を 2 項目設定し，「12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率」は，プラセボ群で 17.5%，0.5 mg 群で 33.7%，「12 週間における CSBM のレスポンダー率」は，プラセボ群で 19.1%，0.5 mg 群で 34.9%であり，いずれの主要評価項目においても統計的に有意な差が確認された（Fisher’s exact 検定）。

副次評価項目である初回投与開始 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%，0.5 mg 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%，0.5 mg 群 72.3%であった。いずれの項目も，プラセボ群と 0.5 mg 群の比較で統計的に有意な差がみられ，0.5 mg 群の初回投与開始 24 時間以内に CSBM 又は SBM があった被験者の割合は，プラセボ群より高かった（Fisher’s exact 検定）。12 週間における SBM のレスポンダー率，便通状態改善効果のレスポンダー率及び腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンダー率では，プラセボ群と 0.5 mg 群の比較で統計的に有意な差がみられ，0.5 mg 群のレスポンダー率はプラセボ群より高かった（Fisher’s exact 検定）。CSBM 頻度，SBM 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では，プラセボ群と 0.5 mg 群の比較で，すべての評価時点で統計的に有意な差がみられ，0.5 mg 群の変化量はプラセボ群より大きかった（共分散分析）。IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量では，全体得点及び他の項目では統計的に有意な差はみられなかったが，二重盲検期最終時点の下位尺度得点のボディ・イメージ及び社会生活でプラセボ群と 0.5 mg 群の比較で統計的に有意な差がみられた（共分散分析）。

また，本剤の薬理作用に基づく有害事象である下痢が最も頻度の高い有害事象であり，その発現割合はプラセボ群で 0.4%（1/251 例），0.5 mg 群で 9.6%（24/249 例）であった。下痢の程度では，プラセボ群で 0.4%（1/251 例），0.5 mg 群で 1.2%（3/249 例）が中等度であったが，その他はすべて軽度であった。

以上のとおり，0.5 mg 群により「12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率」及び「12 週間における CSBM のレスポンダー率」において十分な有効性が確認された。また，安全性に関しては 0.5 mg を 12 週間経口投与したときに大きな問題はないと考えられた。

長期投与試験

上記の第 3 相プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を完了した被験者のうち，移行基準を満たした症例を対象として，本剤 0.5 mg を 1 日 1 回朝食前に，プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を含めて 52 週間経口投与した。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ダー率及び CSBM の週間レスポンダー率は，本剤投与開始後，継時的に上昇し，その後，概ね一定に推移した。また，副作用の下痢によって，164 例中 6 例（3.7%）が減量し，164 例中 16 例（9.8%）が休薬したが事象の転帰の多くは回復した。

以上のとおり，0.5 mg 群により「IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率」及び「CSBM の週間レスポンダー率」において投与初期より改善効果が確認され，52 週時まで効果は減弱することなく持続した。また，安全性に関しては 0.5 mg を 52 週間経口投与したときに大きな問題はないと考えられた。

1.8.2.2.4　臨床試験成績から導かれた結論

上記のとおり，第 2 相試験［CL-0021］の臨床試験成績より本剤 0.5 mg が推奨用量と考えられた。本剤 0.5 mg あるいはプラセボを 12 週間経口投与した第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期の臨床成績より, 0.5 mg 群により IBS-C 患者に対する有効性が検証された。安全性に関しては 0.5 mg を 12 週間経口投与したときに大きな問題はないと考えられた。一方，本剤 0.5 mg（0.25 mg への減量も可能）を 52 週間投与した第 3 相試験［CL-0031］の臨床成績より，本剤 0.5 mg を長期投与した際の安全性とともに有効性が確認された。安全性に関しては 0.5 mg を 52 週間経口投与したときに大きな問題はなく，本剤の薬理作用に起因すると考えられる下痢，軟便について，その症状に応じて適宜減量・休薬を行うことで忍容可能と考えた。

また，第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］では，朝食前以外の治験薬投与も許容していたが，有効性及び安全性に特段問題は認められなかった。

以上のとおり，IBS-C 患者に対して有効性，安全性が確認されたことから，効能・効果及び用法・用量を以下のとおり設定した。

【効能・効果】

便秘型過敏性腸症候群

【用法・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。

1.8.3　使用上の注意及びその設定根拠

1.8.3.1　使用上の注意（案）

禁忌（次の患者には投与しないこと）
(1) 機械的消化管閉塞又はその疑いがある患者
(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈効能・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・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.　副作用
承認時までの国内臨床試験で便秘型過敏性腸症候群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：●年●月）
(1) 重大な副作用
重度の下痢（頻度不明注））：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，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。
注）国内臨床試験ではみられていないが，海外の臨床試験，海外の市販後の使用経験により報告されている副作用のため，頻度不明。
(2) その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合には症状に応じて，減量又は中止するなど，適切な処置を行うこと。

	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（13.0%）	腹痛	腹部不快感，腹部膨満，上腹部痛，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（GPT）上昇，AST（GOT）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
腎及び尿路障害			尿閉

発現頻度は，承認時までの国内臨床試験の結果に基づいている。

2. 高齢者への投与

一般に高齢者は生理機能が低下しているので，副作用の発現に注意すること。

3. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(マウス)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。］

(2) 授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］

4. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。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）で，重度の脱水による死亡例が報告されている。］

1.8.3.2 使用上の注意（案）の設定根拠

禁忌について

(1) 腸管からの水分分泌を促進することにより，機械的消化管閉塞を悪化させるおそれがあり設定した。

(2) 薬剤の一般的注意事項として設定した。

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉について

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）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ことから設定した。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉について

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。

1.　副作用について

(1)　重大な副作用について

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。

(2)　その他の副作用について

承認時までの国内臨床試験の副作用（臨床検査値異常も含む）の結果を記載した。

2.　高齢者への投与について

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。

3.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与について

(1)　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）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。

(2)　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。

4.　小児等への投与について

本剤は，成人への使用を対象としており，小児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があること[Cohen, 1988]，動物実験（幼若マウス）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，特に乳幼児への使用に際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。

米国・EU における添付文書の記載について，表 1.8- 1 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を鑑みながら，本邦の添付文書では，年齢を問わず重度な下痢が起こる可能性を使用上の注意の項に記載し，注意喚起を行いながら，小児への使用に関しては，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。

表 1.8- 1 米国・EU における添付文書上の小児の記載

	米国	EU
記載箇所 及び 記載内容 （日本語訳）	**Boxed Warning** 本剤は，6 歳までの小児患者には投与しないこと。リナクロチドは幼若マウスにおいて脱水により死亡を引き起こした。6 歳～17 歳の小児患者に対する本剤の使用は避けること。18 歳未満の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。	**4.2 用法・用量** 0 歳～18 歳の小児におけるリナクロチドの安全性及び有効性はまだ確立されていない。データはない。 本剤を小児及び青少年に投与しないこと。 **4.4 特別な警告及び使用上の注意** 小児及び青少年を対象とした本剤の試験は実施されていないことから，これらの患者に本剤を投与しないこと。GC-C 受容体は若年齢で過剰発現することが知られており，2 歳未満の小児は特にリナクロチドの影響を受けやすいと考えられる。
記載内容 （原文）	**Boxed Warning** LINZESS is contraindicated in pediatric patients up to 6 years of age; linaclotide caused death due to dehydration in young juvenile mice. Avoid use of LINZESS in pediatric patients 6 through 17 years of age. The safety and efficacy of Linzess has not been established in pediatric patients under 18 years of age.	**4.2 Posology and method of administration** The safety and efficacy of linaclotide in children aged 0 to18 years have not yet been established. No data are available. Constella should not be used in children and adolescents. **4.4 Special warnings and precautions for use** 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.

なお, 米国では 2015 年 11 月より, 7 歳以上の小児を対象とした臨床試験が進行中である。

1.8.4　参考文献

日本消化器病学会. 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）. 株式会社南江堂; 2014.

Cohen MB, Guarino A, Shukla R, Giannella RA (1988). Age-related differences in receptors for Escherichia coli heat-stable enterotoxin in the small and large intestine of children. Gastroenterology 94: 367-373.

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

平成 26 年 12 月 5 日開催の医薬品名称専門協議において医薬品一般的名称届出事項として審議され，平成 27 年 2 月 24 日付薬食審査発 0224 第 1 号にて通知された。次頁に本通知を示す。

JAN：

（日本名）　リナクロチド

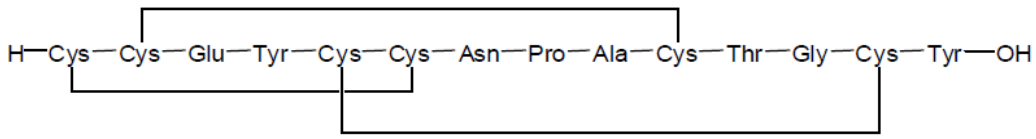
（英　名）　Linaclotide

本質記載：

（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-Cysteinyl-L-cysteinyl-L-α-glutamyl-L-tyrosyl-L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-asparaginyl-L-prolyl-L-alanyl-L-cysteinyl-L-threonylglycyl-L-cysteinyl-L-tyrosine cyclic (1→6),(2→10),(5→13)-tris(disulfide)

構造式：



1.9.2　INN

r-INN：linaclotide

本薬は，WHO Drug Information 2007 年 21 巻 3 号，r-INN List: 58 に掲載されている。

薬食審査発 0224 第 1 号
平成 27 年 2 月 24 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

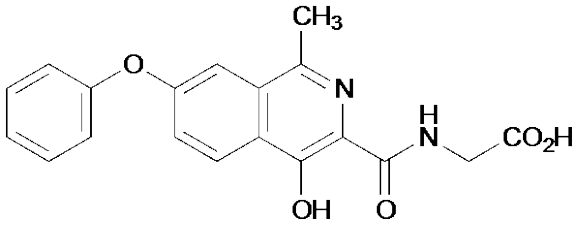
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

（別表）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　25-1-B24
JAN（日本名）：ロキサデュスタット
JAN（英　名）：Roxadustat



$C_{19}H_{16}N_2O_5$

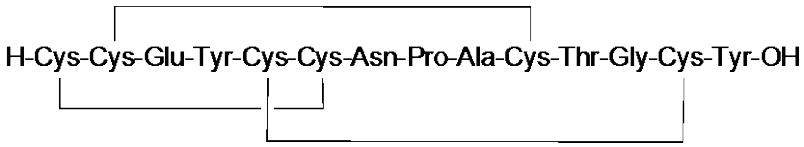
N-[(4-ヒドロキシ-1-メチル-7-フェノキシイソキノリン-3-イル)カルボニル]グリシン

N-[(4-Hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinolin-3-yl)carbonyl]glycine

登録番号　25-1-B26

JAN（日本名）：リナクロチド

JAN（英　名）：Linaclotide



$C_{59}H_{79}N_{15}O_{21}S_6$

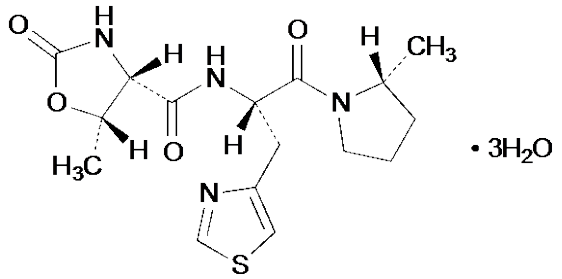
リナクロチドは，グアニル酸シクラーゼ C 受容体アゴニストであり，14 個のアミノ酸残基からなる合成ペプチドである．化学名は以下のとおりである．
L-システイニル-L-システイニル-L-α-グルタミル-L-チロシル-L-システイニル-L-システイニル-L-アスパラギニル-L-プロリル-L-アラニル-L-システイニル-L-トレオニルグリシル-L-システイニル-L-チロシン　環状(1→6),(2→10),(5→13)-トリス(ジスルフィド)

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-Cysteinyl-L-cysteinyl-L-α-glutamyl-L-tyrosyl-L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-asparaginyl-L-prolyl-L-alanyl-L-cysteinyl-L-threonylglycyl-L-cysteinyl-L-tyrosine cyclic (1→6),(2→10),(5→13)-tris(disulfide)

登録番号　25-1-B28

JAN（日本名）：ロバチレリン水和物

JAN（英　名）：Rovatirelin Hydrate



$C_{16}H_{22}N_4O_4S \cdot 3H_2O$

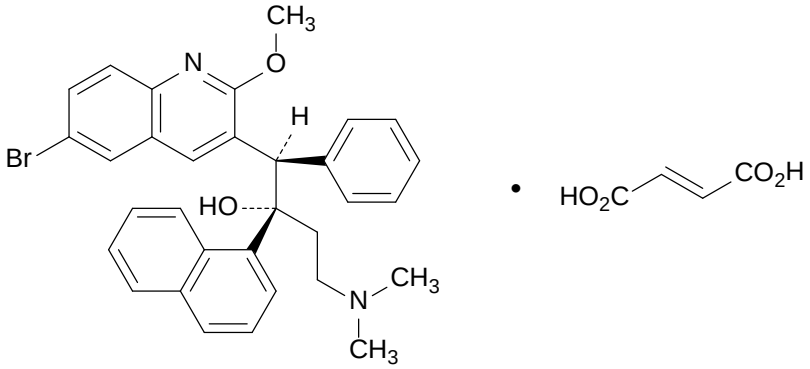
(4*S*,5*S*)-5-メチル-*N*-{(2*S*)-1-[(2*R*)-2-メチルピロリジン-1-イル]-1-オキソ-3-(1,3-チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル}-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-カルボキサミド　三水和物

(4*S*,5*S*)-5-Methyl-*N*-{(2*S*)-1-[(2*R*)-2-methylpyrrolidin-1-yl]-1-oxo-3-(1,3-thiazol-4-yl)propan-2-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidine-4-carboxamide trihydrate

登録番号　25-1-B29

JAN（日本名）：ベダキリンフマル酸塩

JAN（英　名）：Bedaquiline Fumarate



$C_{32}H_{31}BrN_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$

(1*R*,2*S*)-1-(6-ブロモ-2-メトキシキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)-2-(ナフタレン-1-イル)-1-フェニルブタン-2-オール　一フマル酸塩

(1*R*,2*S*)-1-(6-Bromo-2-methoxyquinolin-3-yl)-4-(dimethylamino)-2-(naphthalen-1-yl)-1-phenylbutan-2-ol monofumarate

登録番号　25-1-B31

JAN（日本名）：イキセキズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Ixekizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

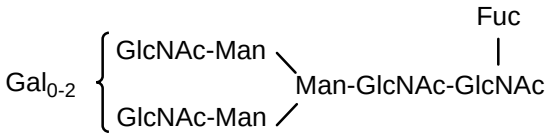
```
DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCRSSRSLV HSRGNTYLHW YLQKPGQSPQ
LLIYKVSNRF IGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCSQSTHLP
FTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
```

H 鎖

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYSFT DYHIHWVRQA PGQGLEWMGV
INPMYGTTDY NQRFKGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARYD
YFTGTGVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTKTY
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL
MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD
GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；　H 鎖 N296：糖鎖結合；　H 鎖 G445：部分的プロセシング
L 鎖 C219－H 鎖 C133，H 鎖 C225－H 鎖 C225，H 鎖 C228－H 鎖 C228：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6492}H_{10012}N_{1728}O_{2028}S_{46}$（タンパク質部分，４本鎖）

H 鎖 $C_{2182}H_{3349}N_{573}O_{678}S_{17}$

L 鎖 $C_{1064}H_{1661}N_{291}O_{336}S_{6}$

イキセキズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトインターロイキン-17 抗体の相補鎖決定部，並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり，H 鎖の 227 番目の Ser 残基が Pro に置換され，C 末端の Lys は除去されている．イキセキズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．イキセキズマブは，445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Ixekizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-17 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG4, and Ser residue at position 227 is substituted by Pro residue and C-terminus Lys residue is deleted in the H-chains. Ixekizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ixekizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.149,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

登録番号　25-1-B32

JAN（日本名）：アスホターゼ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Asfotase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

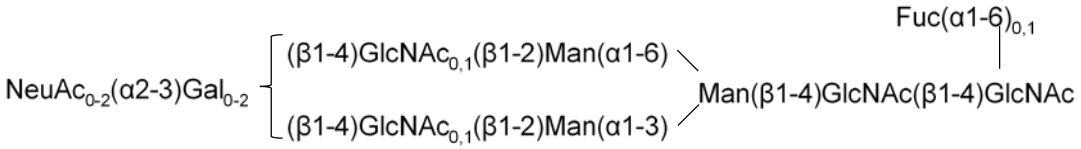
```
LVPEKEKDPK YWRDQAQETL KYALELQKLN TNVAKNVIMF LGDGMGVSTV
TAARILKGQL HHNPGEETRL EMDKFPFVAL SKTYNTNAQV PDSAGTATAY
LCGVKANEGT VGVSAATERS RCNTTQGNEV TSILRWAKDA GKSVGIVTTT
RVNHATPSAA YAHSADRDWY SDNEMPPEAL SQGCKDIAYQ LMHNIRDIDV
IMGGGRKYMY PKNKTDVEYE SDEKARGTRL DGLDLVDTWK SFKPRYKHSH
FIWNRTELLT LDPHNVDYLL GLFEPGDMQY ELNRNNVTDP SLSEMVVVAI
QILRKNPKGF FLLVEGGRID HGHHEGKAKQ ALHEAVEMDR AIGQAGSLTS
SEDTLTVVTA DHSHVFTFGG YTPRGNSIFG LAPMLSDTDK KPFTAILYGN
GPGYKVVGGE RENVSMVDYA HNNYQAQSAV PLRHETHGGE DVAVFSKGPM
AHLLHGVHEQ NYVPHVMAYA ACIGANLGHC APASSLKDKT HTCPPCPAPE
LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE
VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE
KTISKAKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES
NGQPENNYKT TTPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH
NHYTQKSLSL SPGKDIDDDD DDDDDD
```

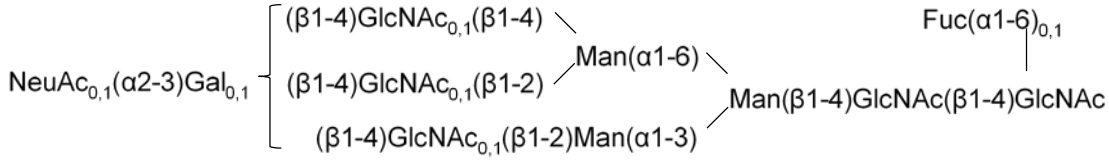
2

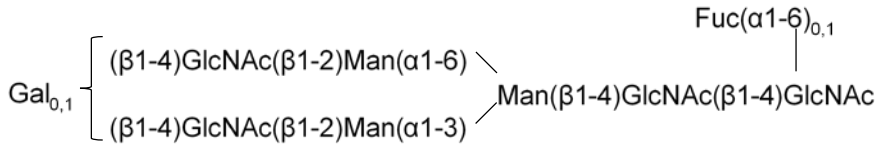
C493 – C493，C496 – C496：サブユニット間ジスルフィド結合

N123，N213，N254，N286，N413，N564：糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造







$C_{7108}H_{11008}N_{1968}O_{2206}S_{56}$（タンパク質部分，2 量体）
単量体　$C_{3554}H_{5506}N_{984}O_{1103}S_{28}$

アスホターゼ　アルファは，遺伝子組換え融合糖タンパク質であり，1～485 番目はヒト組織非特異型アルカリホスファターゼの触媒ドメイン，488～714 番目はヒト IgG1 の Fc ドメインに相当し，C 末端に 10 個のアスパラギン酸残基が結合している．アスホターゼ　アルファは，チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される．アスホターゼ　アルファは，726 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 180,000）である．

Asfotase alfa is a recombinant fusion glycoprotein corresponding to a catalytic domain of human tissue non-specific alkaline phosphatase at positions 1 - 485, Fc domain of human Ig G1 at positions 488 - 714, and 10 residues of Asp are attached to the C-terminus. Asfotase alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Asfotase alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 180,000) composed of 2 subunits consisting of 726 amino acid residues each.

登録番号　25-2-B2

JAN（日本名）：オクリプラスミン（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Ocriplasmin (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

A 鎖

```
APSFDCGKPQ  VEPKKCPGR
```

B 鎖

```
VVGGCVAHPH  SWPWQVSLRT  RFGMHFCGGT  LISPEWVLTA  AHCLEKSPRP

SSYKVILGAH  QEVNLEPHVQ  EIEVSRLFLE  PTRKDIALLK  LSSPAVITDK

VIPACLPSPN  YVVADRTECF  ITGWGETQGT  FGAGLLKEAQ  LPVIENKVCN

RYEFLNGRVQ  STELCAGHLA  GGTDSCQGDS  GGPLVCGEKD  KYILQGVTSW

GLGCARPNKP  GVYVRVSRFV  TWIEGVMRNN
```

A 鎖 C6 – B 鎖 C105，A 鎖 C16 – B 鎖 C5：ジスルフィド結合

$C_{1214}H_{1890}N_{338}O_{348}S_{14}$（２本鎖）

A 鎖　$C_{88}H_{142}N_{26}O_{26}S_{2}$

B 鎖　$C_{1126}H_{1752}N_{312}O_{322}S_{12}$

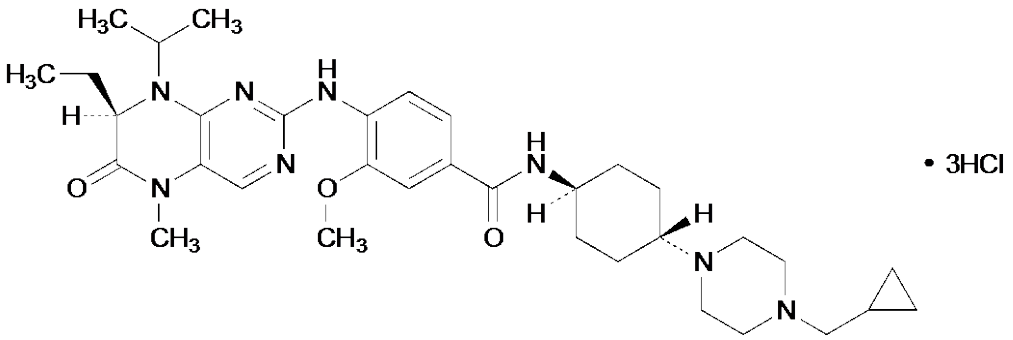
オクリプラスミンは，遺伝子組換えヒトプラスミン類縁体であり，ヒトプラスミンの 543～791 番目のアミノ酸配列に相当する．オクリプラスミンは，19 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 230 個のアミノ酸残基からなる B 鎖から構成されるタンパク質である．

Ocriplasmin is a recombinant human plasmin analog corresponding to amino acid sequence 543 - 791 of human plasmin. Ocriplasmin is a protein composed of an A-chain consisting of 19 amino acid residues and a B-chain consisting of 230 amino acid residues.

登録番号　25-2-B4

JAN（日本名）：ボラセルチブ塩酸塩

JAN（英　名）：Volasertib Hydrochloride



$C_{34}H_{50}N_8O_3$・3HCl

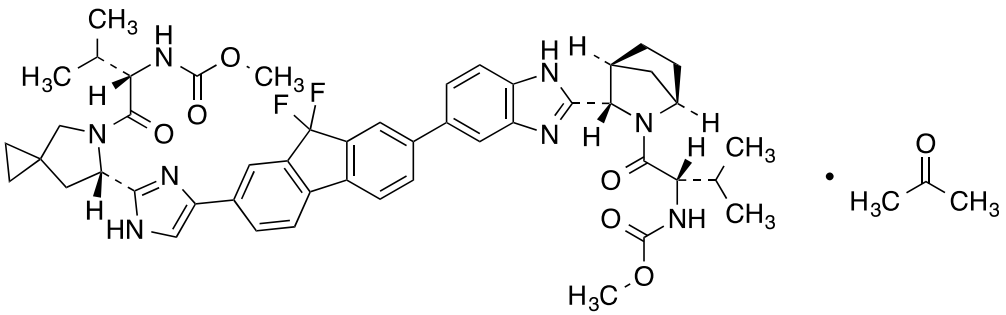
N-{*trans*-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-4-{[(7*R*)-7-エチル-5-メチル-8-(1-メチルエチル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン-2-イル]アミノ}-3-メトキシベンズアミド　三塩酸塩

N-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[(7*R*)-7-ethyl-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropteridin-2-yl]amino}-3-methoxybenzamide trihydrochloride

登録番号　26-1-B1

JAN（日本名）：レジパスビル　アセトン付加物

JAN（英　名）：Ledipasvir Acetonate



$C_{49}H_{54}F_2N_8O_6 \cdot C_3H_6O$

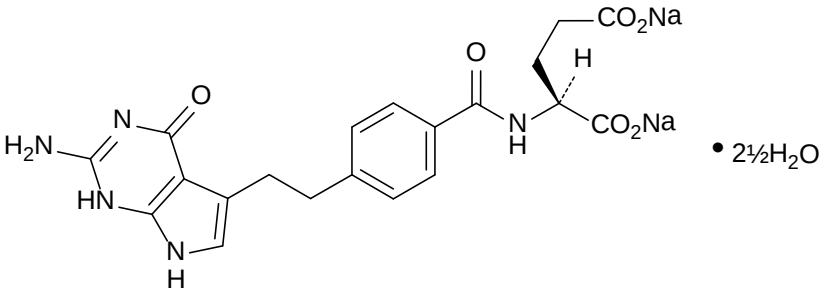
{(1*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(5-{9,9-ジフルオロ-7-[2-((6*S*)-5-{(2*S*)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル]-9*H*-フルオレン-2-イル}-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル]-2-メチルプロピル}カルバミン酸メチル　一アセトン付加物

Methyl{(1*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(5-{9,9-difluoro-7-[2-((6*S*)-5-{(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-5-azaspiro[2.4]hept-6-yl)-1*H*-imidazol-4-yl]-9*H*-fluoren-2-yl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl]-2-methylpropyl}carbamate monoacetonate

登録番号　26-1-B7，26-1-B19

JAN（日本名）：ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物

JAN（英　名）：Pemetrexed Sodium Hemipentahydrate



$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6$・2½H_2O

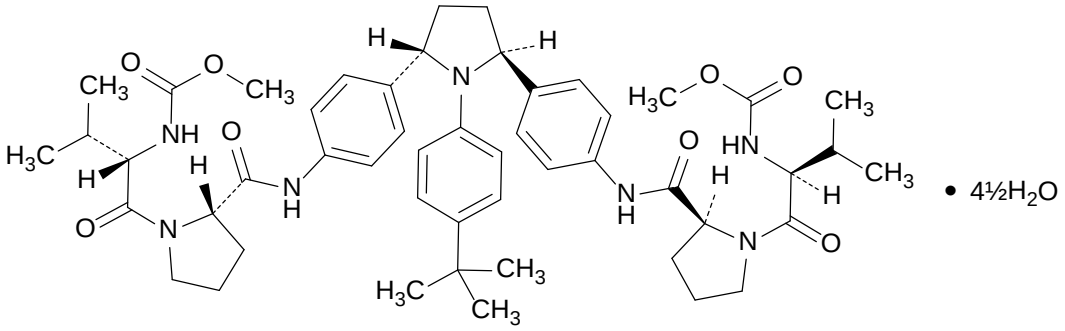
N-{4-[2-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル}-L-グルタミン酸二ナトリウム　ヘミペンタ水和物

Disodium *N*-{4-[2-(2-amino-4-oxo-4,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl}-L-glutamate hemipentahydrate

登録番号　26-1-B16

JAN（日本名）：オムビタスビル水和物

JAN（英　名）：Ombitasvir Hydrate



$C_{50}H_{67}N_7O_8$・4½H_2O

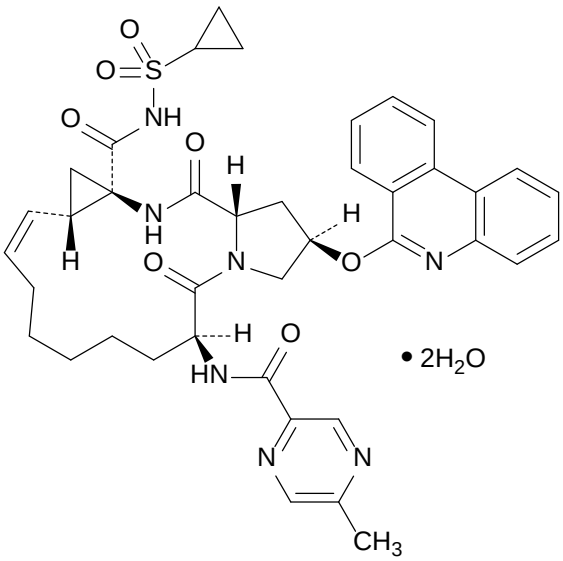
N,*N*′{(2*S*,5*S*)-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジイル}ビス{[(4,1-フェニレンアザンジイル)カルボニル][(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル][(2*S*)-3-メチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル]}ビスカルバミン酸ジメチル　ヘミノナ水和物

Dimethyl *N*,*N*′{(2*S*,5*S*)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]pyrrolidine-2,5-diyl}bis{[(4,1-phenyleneazanediyl)carbonyl][(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]}biscarbamate heminonahydrate

登録番号　26-1-B20

JAN（日本名）：パリタプレビル水和物

JAN（英　名）：Paritaprevir Hydrate



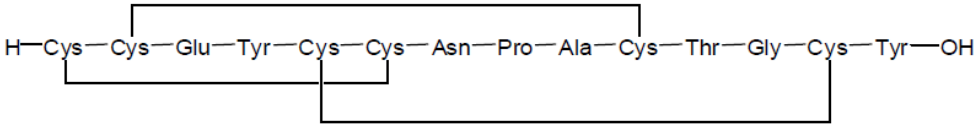
$C_{40}H_{43}N_7O_7S \cdot 2H_2O$

(2*R*,6*S*,12*Z*,13a*S*,14a*R*,16a*S*)-*N*-(シクロプロピルスルホニル)-6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)-5,16-ジオキソ-2-(フェナントリジン-6-イルオキシ)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-テトラデカヒドロシクロプロパ[*e*]ピロロ[1,2-*a*][1,4]ジアザシクロペンタデシン-14a(5*H*)-カルボキサミド　二水和物

(2*R*,6*S*,12*Z*,13a*S*,14a*R*,16a*S*)-*N*-(Cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetradecahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecine-14a(5*H*)-carboxamide dihydrate

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>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-Cysteinyl-L-cysteinyl-L-α-glutamyl-L-tyrosyl-L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-asparaginyl-L-prolyl-L-alanyl-L-cysteinyl-L-threonylglycyl-L-cysteinyl-L-tyrosine cyclic (1→6),(2→10),(5→13)-tris(disulfide)　（別名：リナクロチド）
及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td> 
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>便秘型過敏性腸症候群</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分･分量</td><td>原体：リナクロチド
製剤：リンゼス錠 0.25 mg　（1 錠中にリナクロチドとして 0.25 mg を含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与
経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>概略の致死量
(mg/kg)</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>雄
雌</td><td>経口</td><td>0.5，2.5，5</td><td>>5
>5</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>雄
雌</td><td>静脈内</td><td>0.5，2.5，5</td><td>>5
>5</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>雄</td><td>経口</td><td>0.5，1.5，3，5</td><td>>5</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>雄
雌</td><td>静脈内</td><td>0.5，2.5，5，15</td><td>>15
>15</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与
期間</th><th>投与
経路</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>20，100，200</td><td>20</td><td>≥100 mg/kg/日：死亡，活動性の低下，無便又は乏便，眼瞼閉鎖，被毛の変色，低体温（触診），振戦，けいれん，呼吸緩徐，半眼，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あるいは過形成</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

マウス	26 週	経口	5，20，80/100	20	80/100 mg/kg/日：死亡
ラット	2 週	経口	1，5，20	20	特記すべき所見なし
ラット	13 週	経口	10, 50, 100	100	特記すべき所見なし
カニクイザル	2 週	経口	0.5，2.5，5	5	≥0.5 mg/kg/日：便性状の変化（無形状便又は水様便）
カニクイザル	13 週	経口	5，10，50	50	≥5 mg/kg/日：便性状の変化（水様便） 10 mg/kg/日：死亡（雄 1/7 例，自然発生性の免疫不全）
カニクイザル	39 週	経口	5，10，50	5	≥5 mg/kg/日：便性状の変化（水様便） 10 mg/kg/日：死亡（雄 1/6 例，下痢，脱水，摂餌低下，活動性低下，円背位，好中球の増加，血清蛋白，ナトリウム及びクロライドの低下，結腸，盲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） 50 mg/kg/日：死亡（雌 1/6 例，下痢，脱水，摂餌低下，活動性低下，円背位，好中球の増加，血清蛋白，ナトリウム及びクロライドの低下，結腸，盲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）

副作用	・便秘型過敏性腸症候群 副作用（臨床検査異常も含む）発現率　184/855=21.5% 副作用の種類　例数 下痢　111 腹痛　14 腹部不快感　6 ALT（GPT）上昇　6 白血球数減少　6 AST（GOT）上昇　5 肝機能異常　5　等
会社	アステラス製薬株式会社　原体：輸入，製剤：製造

リナクロチド

添付資料一覧

アステラス製薬株式会社

第3部　品質に関する文書
3.2 データ又は報告書
3.2.S　原薬

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 （国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.1.1	－	リナクロチド原薬 一般情報 名称	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.1.2	－	リナクロチド原薬 一般情報 構造	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.1.3	－	リナクロチド原薬 一般情報 一般特性	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社 Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	国内，海外	－	評価資料
3.2.S.2.1	－	リナクロチド原薬 製造 製造業者	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.2.2	－	リナクロチド原薬 製造 製造方法及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.2.3	－	リナクロチド原薬 製造 原材料の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.2.4	－	リナクロチド原薬 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.2.5	－	リナクロチド原薬 製造 プロセス・バリデーション／プロセス評価	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	－	海外	－	評価資料
3.2.S.2.6	－	リナクロチド原薬 製造 製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.3.1	－	リナクロチド原薬 特性 構造その他の特性の解明	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社 Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	国内，海外	－	評価資料

3.2.S.3.2	－	リナクロチド原薬 特性 不純物	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社 Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	国内，海外	－	評価資料
3.2.S.4.1	－	リナクロチド原薬 原薬の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.2	－	リナクロチド原薬 原薬の管理 試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.4.3	－	リナクロチド原薬 原薬の管理 試験方法（分析方法）のバリデーション	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.4.4	－	リナクロチド原薬 原薬の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.4.5	－	リナクロチド原薬 原薬の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社 Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	国内，海外	－	評価資料
3.2.S.5	－	リナクロチド原薬 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.6	－	リナクロチド原薬 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.7.1	－	リナクロチド原薬 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.7.2	－	リナクロチド原薬 安定性 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.7.3	－	リナクロチド原薬 安定性 安定性データ	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	[redacted] Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料

3.2.P　製剤

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 （国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.1	－	リナクロチド錠0.25 mg 製剤及び処方	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.1	－	リナクロチド錠0.25 mg 製剤開発の経緯 製剤成分	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.2	－	リナクロチド0.25 mg 錠 製剤開発の経緯 製剤	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.3	－	リナクロチド錠0.25 mg 製剤開発の経緯 製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.4	－	リナクロチド錠0.25 mg 製剤開発の経緯 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.5	－	リナクロチド錠 0.25 mg 製剤開発の経緯 微生物学的観点からみた特徴	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.6	－	リナクロチド錠 0.25 mg 製剤開発の経緯 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.1	－	リナクロチド錠0.25 mg 製造 製造者	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.2	－	リナクロチド錠0.25 mg 製造 製造処方	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料

3.2.P.3.3	－	リナクロチド錠0.25 mg 製造 製造工程及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.4	－	リナクロチド錠0.25 mg 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.5	－	リナクロチド錠0.25 mg 製造 プロセス・バリデーション／プロセス評価	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.1	－	リナクロチド錠 0.25 mg 添加剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.2	－	リナクロチド錠 0.25 mg 添加剤の管理 試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.3	－	リナクロチド錠 0.25 mg 添加剤の管理 試験方法（分析方法）のバリデーション	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.4	－	リナクロチド錠 0.25 mg 添加剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.5	－	リナクロチド錠 0.25 mg 添加剤の管理 ヒト又は動物起源の添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.6	－	リナクロチド錠 0.25 mg 添加剤の管理 新規添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.1	－	リナクロチド錠 0.25 mg 製剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2	－	リナクロチド錠 0.25 mg 製剤の管理 試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料

3.2.P.5.3	－	リナクロチド錠 0.25 mg 製剤の管理 試験方法（分析方法）のバリデーション	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社 アステラス ファーマ テック株式会社 [redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.5.4	－	リナクロチド錠 0.25 mg 製剤の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス ファーマ テック株式会社 [redacted]	国内，海外	－	評価資料
3.2.P.5.5	－	リナクロチド錠 0.25 mg 製剤の管理 不純物の特性	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社 Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	国内，海外	－	評価資料
3.2.P.5.6	－	リナクロチド錠 0.25 mg 製剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.6	－	リナクロチド錠 0.25 mg 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.7	－	リナクロチド錠0.25 mg 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.1	－	リナクロチド錠 0.25 mg 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.2	－	リナクロチド錠 0.25 mg 安定性 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-1	－	リナクロチド錠 0.25 mg 安定性 安定性データ	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社 アステラス ファーマ テック株式会社 [redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-2	－	中間報告書 ASP0456 錠 0.25 mgの申請用安定性試験 （長期保存試験）	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

3.2.P.8.3-2.1	－	中間報告書 ASP0456 錠 0.25 mgの申請用安定性試験 （長期保存試験）	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-3	－	最終報告書 ASP0456 錠 0.25 mgの申請用安定性試験 （加速試験）	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-4	－	最終報告書 ASP0456 錠 0.25 mgの申請用安定性試験 （苛酷試験（温度，湿度，光））	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-5	－	中間報告書 ASP0456 錠 0.25 mgの申請用安定性試験（追加3ロット） （長期保存試験）	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-5.1	－	中間報告書 ASP0456 錠 0.25 mgの申請用安定性試験（追加3ロット） （長期保存試験）	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-6	－	中間報告書 ASP0456 錠 0.25 mgの申請用安定性試験（追加3ロット） （加速試験）	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-6.1	－	最終報告書 ASP0456 錠 0.25 mgの申請用安定性試験（追加3ロット） （加速試験）	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

3.3 参考文献

著者，文献名，発行年，巻，頁
Carugo, O.; Cemezar, M.; Zahariev, S.; Hudaky, I.; Gaspari, Z.; Perczel, A.; Pongor, S. Vicinal disulfide turns. Protein Eng. 2003. 16, 637-639.
Gongora-Benitez, M.; Tulla-Puche, J.; Paradis-Bas, M.; Werbitzky, O.; Giraud, M.; Albericio, F. Optimized Fmoc Solid-Phase Synthesis of the Cysteine-Rich Peptide Linaclotide. Peptide Science 2010, 96, 69-80.
Meddings JB, Scott RB, and Fick GH (1989). Analysis and comparison of sigmoidal curves: application to dose-response data. Am J Physiol Gastrintes Liver Physiol 257: G982-G989.
Thompson MR, Luttrell M, Overmann G, and Giannella RA (1985). Biological and immunological characteristics of 125I-4Tyr and -18Tyr Escherichia coli heat-stable enterotoxin species purified by high-performance liquid chromatography. Anal Biochem 148: 26-36.
Visweswariah SS, Ramachandran V, Ramamohan S, Das G, and Ramachandran J (1994). Characterization and partial purification of the human receptor for the heat-stable enterotoxin. Eur J Biochem 219: 727-736.

Wu, J.; Watson, J. T. Assignment of disulfide bonds in proteins by chemical cleavage and peptide mapping by mass spectrometry. Methods Mol Biol 2002, 194, 1-22.
Wu, W.; Huang, W.; Qi, J.; Chou, Y. T.; Torng, E.; Watson, J. T. 'Signature sets', minimal fragment sets for identifying protein disulfide structures with cyanylation-based mass mapping methodology. J. Proteome Res. 2004, 3, 770-777.
Anfinsen CB, Scheraga HA. Experimental and Theoretical Aspects of Protein Folding. In: Anfinsen CB, Edsall JT, Richards FM. Advances in Protein Chemistry: Academic Press;1975:205-301
Aono H, Wen D, Zang L, Houde D, Pepinsky RB, Evans DRH, Efficient on-column conversion of IgG1 trisulfide linkages to native disulfides in tandem with Protein A affinity chromatography. J Chromatogr A. 2010;1217:5225-5232
Browning JL, Mattaliano RJ, Chow EP, Liang S, Allet B, Rosa J, Smart JE. Disulfide Scrambling of Interleukin-2: HPLC Resolution of the Three Possible Isomers. Anal Biochem. 1986;155:123-128.
Burton PS, Conradi RA, Ho NFH, Hilgers AR, Borchardt RT. How Structural Features Influence the Biomembrane Permeability of Peptides. J Parm Sci. 1996;85(12):1336-1340
Fontenot JD, Ball JM, Miller MA, David CM, Montelaro RC, A Survey of Potential Problems and Quality Control in Peptide Synthesis by the Fluorenylmethoxycarbonyl Procedure. Peptide Research. 1991;4(1):19-25
Gilbert ER, Wong EA, Webb KE Jr. BOARD-INVITED REVIEW: Peptide absorption and utilization: Implications for animal nutrition and health. J Anim Sci. 2008;86:2135–2155
Hlebowicz E, Andersen AJ, Andersson L, Moss BA. Identification of Fmoc-β-Ala-OH and Fmoc-β-Ala-amino acid-OH as new impurities in Fmoc-protected amino acid derivatives. J Peptide Res. 2005;65:90-97.
Humphrey MJ. The Oral Bioavailability of Peptides and Related Drugs. In: Davis SS, Illum L, Tomlinson E, Delivery Systems for Peptide Drugs. Country: Springer;1986:139-151
Isidro-Llobet A, Just-Baringo X, Ewenson A, A´lvarez M, Albericio F. Fmoc-2-Mercaptobenzothiazole, for the Introduction of the Fmoc Moiety Free of Side-Reactions, Biopolymers (Peptide Science). 2007;88(5):733-737
Lipka E, Crison J, Amidon GL. Transmembrane transport of peptide type compounds: Prospects for oral delivery. J Controlled Release. 1996;39 (1996) 121-129
Merrifield RB. Solid Phase Peptide Synthesis I. The Synthesis of a Tetrapeptide. J Am Chem Soc. 1963;85(14):2149-54.
Parmentier B, Moutiee M, Tartar A, Sergheraert C. Preparation of Trisulfide Derivatives of Cystine and their Formation as By-products during Peptide Synthesis. Tetrahedron Lett. 1994;35(21):3531-3534
Pauletti GM, Okumu FW, Borchardt RT. Effect of Size and Charge on the Passive Diffusion of Peptides Across Caco-2 Cell Monolayers via the Paracellular Pathway. Pharm Res. 1997;14(2):164-168
Pristatsky P, Cohen SL, Krantz D, Acevedo J, Ionescu R, Vlasak J. Evidence for Trisulfide Bonds in a Recombinant Variant of a Human IgG2 Monoclonal Antibody. Anal Chem. 2009;81:6148-6155
A.M. Saillentfait, M. B. Roure, M. Ban, F. Gallissot, I. Langonné, J. P. Sabaté and P. Bonnet. Postnatal hepatic and renal consequences of in utero exposure to halothane or its oxidative metabolite trifluoroacetic acid in the rat. J Appl. Toxicol. 1996;17(1):1-8.
R.J. Lewis. Sax's dangerous properties of industrial materials eleventh edition. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.; 2004. p. 3555.

第4部　非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-1	MDP-103-060-PHR-01	Linaclotide and MM-419447 Binding to Guanylate Cyclase-C Receptors on T84 Cells	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料

4.2.1.1-2	MDP-103-067-PHR-01	The Effect of pH on the Relative Binding Affinities of Linaclotide and Other Related Peptides to the Guanylate Cyclase-C Receptor on T84 Cells	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.1-3	MDP-103-059-PHR-01	Binding Affinity of Linaclotide to Cell-Surface Receptors on Rat Intestinal Mucosa	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.1-4	MDP-103-071-PHR-01	Determination of the Relative Binding Affinities of Linaclotide and MM-419447 to Guanylate Cyclase-C Receptors on Rat Intestinal Brush Border Membranes	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.1-5	MDP-103-058-PHR-01	Linaclotide Binding to Intestinal Mucosal Cells and Brush-Border Membranes from Wild-Type and Guanylate Cyclase-C Knockout Mice	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.1-6	MDP-103-019-PHR-01	Effects of MD-1100 Acetate in a Panel of In Vitro Receptor Binding Assays	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.1.1-7	MDP-103-001-PHR-01	In vitro Stimulation of Cyclic GMP Production by MD-1100 Acetate and MM-419447 in Human Colonic Epithelial Cells	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.1-8	0456-PH-0002	Reanalysis of results in Study report MDP-103-001-PHR-01 titled ‘In vitro Stimulation of Cyclic GMP Production by MD-1100 Acetate and MM-419447 in Human Colonic Epithelial Cells’	アステラス製薬株式会社 研究本部 ドラッグリパーパシング部 [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
4.2.1.1-9	MDP-103-053-PHR-01	Linaclotide and STc peptide induced apical and basolateral cGMP efflux from a Caco-2 cell monolayer	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.1-10	MDP-103-015-PHR-01	Effects of MD-1100 Acetate and Tegaserod Maleate (Zelnorm®) on Intestinal Secretion in Suckling Mice	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.1-11	0456-PH-0005	Reanalysis of results in Study report MDP-103-015-PHR-01 titled ‘Effects of MD-1100 Acetate and Tegaserod Maleate (Zelnorm®) on Intestinal Secretion in Suckling Mice’	アステラス製薬株式会社 研究本部 ドラッグリパーパシング部 [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
4.2.1.1-12	MDP-103-024-PHR-01	Effect of MD-1100 Acetate on Gastrointestinal Secretion in Rats	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.1-13	MDP-103-026-PHR-01	Effect of MD-1100 Acetate on Intestinal Secretion in Guanylate Cyclase-C Deficient Mice	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料

4.2.1.1-14	MDP-103-016-PHR-01	Effects of MD-1100 Acetate and Tegaserod Maleate (Zelnorm®) on Gastrointestinal Transit in Mice	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.1-15	0456-PH-0006	Reanalysis of results in Study report MDP-103-016-PHR-01 titled 'Effects of MD-1100 Acetate and Tegaserod Maleate (Zelnorm®) on Gastrointestinal Transit in Mice'	アステラス製薬株式会社 研究本部 ドラッグリパーパシング部 [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
4.2.1.1-16	MDP-103-017-PHR-01	The Effects of Single and Repeated Exposure to MD-1100 Acetate and Tegaserod Maleate (Zelnorm®) on Gastrointestinal Transit in Mice	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.1-17	0456-PH-0007	Reanalysis of results in Study report MDP-103-017-PHR-01 titled 'The Effects of Single and Repeated Exposure to MD-1100 Acetate and Tegaserod Maleate (Zelnorm®) on Gastrointestinal Transit in Mice'	アステラス製薬株式会社 研究本部 ドラッグリパーパシング部 [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
4.2.1.1-18	MDP-103-013-PHR-01	Effects of MD-1100 Acetate and Tegaserod Maleate (Zelnorm®) on Gastrointestinal Transit in CD Rats	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.1-19	0456-PH-0003	Reanalysis of results in Study report MDP-103-013-PHR-01 titled 'Effects of MD-1100 Acetate and Tegaserod Maleate (Zelnorm®) on Gastrointestinal Transit in CD Rats'	アステラス製薬株式会社 研究本部 ドラッグリパーパシング部 [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
4.2.1.1-20	MDP-103-025-PHR-01	Effect of MD-1100 Acetate on Gastrointestinal Transit in Guanylate Cyclase-C Deficient Mice	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.1-21	0456-PH-0001	Effect of ASP0456 on Colorectal Distension-induced Visceral Nociceptive Responses in Rats	アステラス製薬株式会社 研究本部　薬理研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
4.2.1.1-22	MDP-103-022-PHR-02	Effect of MD-1100 in a Rat Model of Stress-Induced Visceral Hyperalgesia	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.1.1-23	MDP-103-014-PHR-01	Effect of MD-1100 Acetate on Inflammation and Stress-Induced Colorectal Hyperalgesia to Distension in Rats	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.1.1-24	0456-PH-0004	Reanalysis of results in Study report MDP-103-014-PHR-01 titled 'Effect of MD-1100 Acetate on Inflammation and Stress-Induced Colorectal Hyperalgesia to Distension in Rats'	アステラス製薬株式会社 研究本部 ドラッグリパーパシング部 [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料

4.2.1.1-25	MDP-103-030-PHR-01	Effect of MD-1100 Acetate on TNBS-induced Rectal Hyperalgesia to Distension in Rats	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.1.1-26	MDP-103-023-PHR-01	Effect of MD-1100 Acetate on TNBS-induced Visceral Hypersensitivity in WT and KO Guanylate-cyclase-C Deficient Mice	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.1.1-27	0456-PH-0009	Reanalysis of results in Study report MDP-103-023-PHR-01 titled ‘Effect of MD-1100 Acetate on TNBS-induced Visceral Hypersensitivity in WT and KO Guanylate-cyclase-C Deficient Mice’	アステラス製薬株式会社 研究本部 ドラッグリパーパシング部 [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
4.2.1.1-28	MDP-103-032-PHR-01	Effect of Linaclotide on Stool Consistency in Mice and Rats	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料

Microbia, Inc.はIronwood Pharmaceuticals, Inc.の旧社名であり，本資料中では全てIronwood Pharmaceuticals, Inc.と記載した。

4.2.1.2　副次的薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 （国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.2-1	MDP-103-018-PHR-01	Effects of MD-1100 Acetate and MM-419447 on Intestinal Secretion in Suckling Mice and Gastrointestinal Transit in Rats	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.2-2	0456-PH-0008	Reanalysis of results in Study report MDP-103-018-PHR-01 titled ‘Effects of MD-1100 Acetate and MM-419447 on Intestinal Secretion in Suckling Mice and Gastrointestinal Transit in Rats’	アステラス製薬株式会社 研究本部 ドラッグリパーパシング部 [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
4.2.1.2-3	MDP-103-085-PHR-01	Effect of MD-1100 Acetate and MM-419477 on Gastrointestinal Secretion in Rats	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.2-4	MDP-103-061-PHR-01	Pharmacological Activity of Linaclotide 類縁物質１＊ Produced During Drug Substance Manufacturing	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.2-5	MDP-103-136-PHR-01	In Vitro Cellular Pharmacological Activity of Linaclotide Drug Substance Impurities MM-448398 and MM-448775	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

4.2.1.2-6	MDP-103-069-PHR-01	In Vitro Pharmacological Guanylate Cyclase-C Agonist Activity of Linaclotide Drug Product Degradants MM-447619 and MM-448623 in T84 Cells	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.2-7	MDP-103-027-PHR-01	Effect of MD-1100 on Postoperative Ileus in Rats	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.2-8	MDP-103-043-PHR-01	Effect of Linaclotide on Opiate-Induced Delayed GI Transit in Rats	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.2-9	MDP-103-031-PHR-01	Influence of MD-1100 on Basal (Sham) and Stress-induced Increased Colonic Paracellular Permeability in Rats	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

Microbia, Inc.はIronwood Pharmaceuticals, Inc.の旧社名であり，本資料中では全てIronwood Pharmaceuticals, Inc.と記載した。

4.2.1.3　安全性薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.3-1	MNP-103-024-SPR-02	Effects of MD-1100 Acetate on Cloned hERG Channels Expressed in Mammalian Cells	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.1.3-2	MNP-103-025-SPR-01	MD-1100 acetate: Cardiovascular and Respiratory Effects in the Anaesthetised Dog Following Intravenous Administration	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-1	MDP-103-002-MQR-01	Quantitation of MD-1100 in Mouse Serum by LC/MS	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.1-2	MNP-103-013-MVR-01	Abbreviated Validation of a Method for the Determination of MD-1100 Acetate (Linaclotide) and its Metabolite, MM-419447, in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.2.1-3	MNP-103-038-MVR-03	Method Validation for the Quantitation of Linaclotide and MM-419447 in Mouse Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.2.1-4	MNP-103-058-MVR-01	Method Validation for the Quantitation of Linaclotide and MM-419447 in Mouse Plasma using a 20-µL Sample Aliquot by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.2.1-5	MDP-103-004-MQR-01	Quantification of MD-1100 in Mouse Serum and Rat Plasma by Radioimmunoassay	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.1-6	MDP-103-009-MQR-01	LCMS Method Validation For the Detection of MD-1100 and MM-419447 in Rat Plasma	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.1-7	MNP-103-012-MVR-01	Abbreviated Validation of a Method for the Determination of MD-1100 Acetate and its Metabolite, MM-419447, in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.2.1-8	MNP-103-034-MVR-01	Validation of a Method for the Determination of MD-1100 Acetate by LC/MS/MS in Rat Plasma	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.2.1-9	MNP-103-040-MVR-01	Method Validation for the Quantitation of Linaclotide and MM-419447 in Rat Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.2.1-10	MNP-103-044-MVR-01	Method Validation for the Quantitation of Linaclotide and MM-419447 in Rat Urine by LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.2.1-11	MNP-103-036-MVR-01	Validation of a Method for the Determination of MD-1100 Acetate and its Metabolite MM-419447 in Rabbit Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.2.1-12	MNP-103-035-MVR-01	Abbreviated Validation of a Method for the Determination of MD-1100 Acetate by LC/MS/MS in Cynomolgus Monkey Plasma	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.2.1-13	MNP-103-037-MVR-01	Validation of a Method for the Determination of MD-1100 Acetate and its Metabolite MM-419447 in Cynomolgus Monkey Plasma by LC/MS/MS Detection	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.2.1-14	MNP-103-039-MVR-02	Method Validation for the Quantitation of Linaclotide and MM-419447 in Cynomolgus Monkey Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

Microbia, Inc.はIronwood Pharmaceuticals, Inc.の旧社名であり，本資料中ではすべてIronwood Pharmaceuticals, Inc.と記載した。

4.2.2.2　吸収

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.2-1	MDP-103-003-PKR-02	Oral Bioavailability Study of MD-1100 Acetate in Mice Using LC/MS	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.2-2	MDP-103-006-PKR-02	Oral Bioavailability Study of MD-1100 Acetate in Rats using a Radioimmunoassay	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.2-3	MDP-103-010-PKR-02	Oral Bioavailability Study of MD-1100 Acetate in Rats Using LC/MS	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.2-4	MDP-103-087-PKR-01	Systemic and Portal Vein Concentrations of Linaclotide and MM-419447 Following Oral Administration of Linaclotide to Female Rats	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	In life: [redacted] Bioanalysis: Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.2-5	MDP-103-011-PKR-02	Oral Bioavailability Study of MM-419447 in Rats Using LC/MS	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料

Microbia, Inc.はIronwood Pharmaceuticals, Inc.の旧社名であり，本資料中ではすべてIronwood Pharmaceuticals, Inc.と記載した。

4.2.2.3　分布

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.3-1	MDP-103-065-BAR-02	Analysis of Brain, Liver, and Adipose Tissue for the Presence of Linaclotide and MM-419447 in Mice Dosed Daily with Linaclotide for up to 26 Weeks	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	In life: [redacted] Bioanalysis: [redacted], Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料

Microbia, Inc.はIronwood Pharmaceuticals, Inc.の旧社名であり，本資料中ではすべてIronwood Pharmaceuticals, Inc.と記載した。

4.2.2.4　代謝

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別

4.2.2.4-1	MDP-103-049-IAR-01	In Vitro Proteolytic Stability of Linaclotide and Its Primary Metabolite MM-419447	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.4-2	MDP-103-038-IAR-01	Susceptibility of Oxidized and Reduced Linaclotide to Protease Digestion	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.4-3	MDP-103-037-IAR-01	Effect of Thiols on Linaclotide	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.4-4	MDP-103-052-IAR-01	Metabolism and Degradation of Linaclotide in Mouse Intestinal Fluid	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.4-5	MDP-103-035-IAR-01	Kinetics of Linaclotide and MM-419447 Digestion in Rat Intestinal Fluid	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.4-6	MDP-103-036-IAR-01	Characterization of the Fluid Isolated from Rat Small Intestinal Ligated Loops	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.4-7	MDP-103-039-IAR-01	The Linaclotide Metabolism and Digestion Pathway in Rat Intestinal Fluid	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.4-8	MDP-103-040-IAR-01	Complete Digestion of Linaclotide to Single Amino Acids in Rat Intestinal Fluid	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.4-9	MDP-103-034-AMR-01	Stability of Linaclotide in Rat Small Intestine Ligated Loops	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.4-10	MDP-103-088-IAR-01	In Vitro Evaluation of Linaclotide and MM-419447 as Inducers of Cytochrome P450 Expression in Human Hepatocytes	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.2.4-11	MDP-103-066-IAR-01	In Vitro Assessment of Human Intestinal Cytochrome P450 Inhibition Potential of Linaclotide	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.2.4-12	[redacted]/21	Assessment of the potential for linaclotide and its main metabolite MM-419447 to inhibit human CYP450 enzymes in vitro	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

Microbia, Inc.はIronwood Pharmaceuticals, Inc.の旧社名であり，本資料中ではすべてIronwood Pharmaceuticals, Inc.と記載した。

4.2.2.5　排泄

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.5-1	MDP-103-033-BAR-02	Fecal Recovery of Linaclotide and the Active Metabolite MM-419447 in Rats Following Oral Dosing of Linaclotide Acetate	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料

4.2.2.5-2	MNP-103-042-PKR-02	EVALUATION OF THE PHARMACOKINETICS AND EXCRETION OF LINACLOTIDE ACETATE IN A RENAL LIGATION MODEL IN THE RAT	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Formulation Analysis: [redacted] Plasma and Urine Analysis: [redacted] Metabolite Analysis: Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Bile Analysis: [redacted] Pharmacokinetic Analysis: Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料

Microbia, Inc.はIronwood Pharmaceuticals, Inc.の旧社名であり，本資料中ではすべてIronwood Pharmaceuticals, Inc.と記載した。

4.2.2.7　その他

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 （国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.7-1	MDP-103-074-PKR-01	Absolute Oral Bioavailability Study of Linaclotide Drug Product Degradant MM-447619 in Sprague-Dawley Rats Using LC/MS/MS	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	In life: Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Bioanalysis: [redacted]	海外	－	評価資料
4.2.2.7-2	MDP-103-077-PKR-01	Absolute Oral Bioavailability Study of the Linaclotide-Related Drug Product Degradant MM-448623 in Sprague-Dawley Rats Using LC/MS/MS	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	In life: Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Bioanalysis: [redacted]	海外	－	評価資料
4.2.2.7-3	MDP-103-078-IAR-01	Stability of Linaclotide Drug Product Degradants MM-447619 and MM-448623 in Simulated Gastric Fluid	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.7-4	MDP-103-070-IAR-01	In Vitro Metabolism and Degradation of Linaclotide Drug Product Impurities in Rat Intestinal Fluid	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.7-5	MDP-103-055-IAR-01	Metabolism and Degradation of Linaclotide 類縁物質１＊ in Rat Intestinal Fluid	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料

Microbia, Inc.はIronwood Pharmaceuticals, Inc.の旧社名であり，本資料中ではすべてIronwood Pharmaceuticals, Inc.と記載した。

4.2.3　毒性試験

4.2.3.1　単回投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 （国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた。

4.2.3.1-1	MNP-103-016-TXR-01	Single-Dose Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with MD-1100 Acetate in Rats with a 14-Day Recovery Period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.1-2	MNP-103-018-TXR-01	Single-Dose Intravenous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with MD-1100 Acetate in Rats with a 14-Day Recovery Period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.1-3	MNP-103-017-TXR-01	Up-and-Down Toxicity Study with MM-416775 in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.1-4	MNP-103-019-TXR-01	Escalating Dose-Range Finding Intravenous Injection Study with MD-1100 Acetate in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.2　反復投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-1	MNP-103-007-TXR-01	13-Week Oral Toxicity Study of MD-1100 Acetate in Mice Followed by a 2-Week Recovery Period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.2-2	MNP-103-027-TXR-01	26-Week Oral Toxicity Study of MD-1100 Acetate in Mice Followed by a 4-Week Recovery Period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.2-3	MNP-103-020-TXR-01	14-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with MD-1100 Acetate in Rats with a 14-Day Recovery Period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.2-4	MNP-103-005-TXR-01	13-Week Oral Toxicity Study of MD-1100 Acetate in Rats Followed by a 2-Week Recovery Period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.2-5	MNP-103-021-TXR-01	14-Day Nasogastric Toxicity and Toxicokinetic Study with MD-1100 Acetate in Cynomolgus Monkeys with a 14-Day Recovery Period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.2-6	MNP-103-006-TXR-02	A 13-Week Toxicity Study of MD-1100 Acetate Administered by Oral (Nasogastric) Intubation to Cynomolgus Monkeys, with a 2-Week Recovery Period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.2-7	MNP-103-028-TXR-01	A 39-Week Toxicity Study of MD-1100 Acetate Administered by Oral (Nasogastric) Intubation to Cynomolgus Monkeys, with a 4-Week Recovery Period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.3　遺伝毒性試験

4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3.1-1	MNP-103-022-GTR-01	Effect of MD-1100 Acetate on the Salmonella-Escherichia coli/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.3.1-2	MNP-103-023-GTR-01	Effect Of MD-1100 Acetate on Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.4　がん原性試験

4.2.3.4.1　長期がん原性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.4.1-1	MNP-103-030-CAR-01	104-Week Oral Carcinogenicity Study of Linaclotide Acetate in Mice	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.4.1-2	MNP-103-029-CAR-01	104-Week Oral Carcinogenicity Study of Linaclotide Acetate in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5.1-1	MNP-103-026-RTR-01	An Oral Gavage Fertility Study of Linaclotide Acetate in the Rat	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5.2-1	MNP-103-032-RTR-01	A Dose Range-Finding Study of the Effects of Linaclotide Acetate on Embryo-Fetal Development in Mice	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.5.2-2	MNP-103-033-RTR-01	A Study of the Effects of Linaclotide Acetate on Embryo-Fetal Development in Mice	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.5.2-3	MNP-103-052-RTR-01	Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with MD-1100 Acetate in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.5.2-4	MNP-103-014-RTR-01	MD-1100 Acetate: An Oral (Gavage) Embryo-Fetal Development Study in the Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.5.2-5	MNP-103-053-RTR-01	Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with MD-1100 Acetate in Rabbits	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.5.2-6	MDP-103-029-RTR-01	MD-1100 Acetate: A 13-Day Oral Range Finding Toxicology Study in the Female Rabbit	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.5.2-7	MDP-103-015-RTR-01	MD-1100 Acetate: An Oral (Gavage) Embryo-Fetal Development Study in the Rabbit	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.5.3　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

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5.3-1	MNP-103-041-RTR-01	Linaclotide Acetate: An Oral Pre and Postnatal Study in the Rat	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.5.4　幼若動物を用いた試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5.4-1	MNP-103-046-TXR-01	Linaclotide: An Oral Range-finding Study in the Juvenile Mouse	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.5.4-2	MNP-103-047-TXR-01	Linaclotide: An Oral Range-finding Study in the Juvenile Rabbit	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.5.4-3	MNP-103-054-TXR-01	Linaclotide: A 9-Week Oral Gavage Toxicity Study in the Juvenile Mouse Followed by a 4-Week Recovery Period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.5.4-4	MDP-103-089-PHR-01	Exploring the Mechanism for Mortality Produced by a Single Oral Dose of Linaclotide Administered to Neonatal (Day 7 Postpartum) Mice	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.5.4-5	MNP-103-078-TXR-01	Effect of Supplemental Fluid on Survival in 7-Day Old Mice Administered a Single Oral Dose of Linaclotide	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.5.4-6	MNP-103-074-TXR-01	A 7-Day Oral Gavage Tolerability Study of Linaclotide in 4 week Old Juvenile CD-1 Mice followed by a 7-Day Recovery	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.7　その他の毒性試験
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7.6-1	MNP-103-068-GTR-01	Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.7.6-2	MNP-103-061-TXR-01	A 4-Week Oral Toxicity Study of Linaclotide in Mice with a 2-Week Recovery Period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.3 参考文献

著者，文献名，発行年，巻，頁
Akiho H, Nakamura K. Pharmacological therapy for irritable bowel syndrome. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 2014; 111:1353-8.
Al-Majali AM, Robinson JP, Asem, EK, Lamar C, Freeman MJ, Saeed AM. Characterization of the interaction of Escherichia coli heat-stable enterotoxin (STa) with its intestinal putative receptor in various age groups of mice, using flow cytometry and binding assays. Lab Anim Sci. 1999;49: 254-59.
Carrithers SL, Parkinson SJ, Goldstein SD, Park PK, Urbanski RW, Waldman SA. Escherichia Coli heat-stable enterotoxin receptors: a novel marker for colorectal tumors. Dis Colon Rectum. 1996;39:171-81.
Cash BD, Chang E, Talley NJ, Wald A. Fresh perspectives in chronic constipation and other functional bowel disorders. Rev Gastroenterol Disord. 2007;7:116-33.
Castro J, Harrington AM, Hughes PA, Martin CM, Ge P, Shea CM, et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3’,5’-monophosphate. Gastroenterol. 2013;145:1334-46.
Castro J, Martin C, Hughes PA, Silos-Santiago A, Kurtz CB, Blackshaw LA, et al. A novel role of cyclic GMP in colonic sensory neurotransmission in healthy and TNBS-treated mice. Gasteroenterol. 2011;140:S-538.
Cohen MB, Moyer MS, Luttrell M, Giannella RA. The immature rat small intestine exhibits an increased sensitivity and response to Escherichia coli heat-stable enterotoxin. Pediatr Res. 1986;20:555-60.
Cohen MB, Guarino A, Shukla R, Giannella RA. Age-related differences in receptors for Escherichia coli heat-stable enterotoxin in the small and large intestine of children. Gastroenterol. 1988;94: 367-73.
Cohen MB, Giannella RA. Jejunal toxin inactivation regulates susceptibility of the immature rat to STa. Gastroenterol. 1992;102: 1988-96.
Constella (linaclotide): EMA CHMP assessment report EMA/CHMP/60979/2012) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002490/WC500135624.pdf#search='Constella+%28linaclotide%29+EPAR'
Constella (linaclotide):EPAR – Product Information (2012) http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121126124562/anx_124562_en.pdf#search='SmPC+linaclotide'
Currie MG, Fok KF, Kato J, Moore RJ, Hamra FK, Duffin KL, et al. Guanylin: an endogenous activator of intestinal guanylate cyclase. Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89:947-51.
de Sauvage FJ, Camerato TR, Goeddel DV. Primary structure and functional expression of the human receptor for Escherichia coli heat-stable enterotoxin. J Biol Chem. 1991;266:17912-8.
Daniel H. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. Annu Rev Physiol. 2004;66:361-84.
Fukudo S, Kaneko H, Akiho H, Inamori M, Endo Y, Okumura T et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome. J Gastroenterol. 2015;50:11-30.
Giannella RA. Echerichia coli heat-stable enterotoxins, guanylins, and their receptors: What are they and what do they do? J Lab Clin Med. 1995;125:173-81.
Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. Gastroenterol. 2000;119:654-60.
Hamra FK, Forte LR, Eber SL, Pidhorodeckyj NV, Krause WJ, Freeman RH, et al. Uroguanylin: structure and activity of a second endogenous peptide that stimulates intestinal guanylate cyclase. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:10464-8.
Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:1151-6.
Khan S, Chang L. Diagnosis and management of IBS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7:565-81.
Kim YS, Birtwhistle W, Kim YW. Peptide hydrolases in the brush border and soluble fractions of small intestinal mucosa of rat and man. J Clin Invest. 1972;51:1419-30.
Krause WJ, Cullingford GL, Freeman RH, Eber SL, Richardson KC, Fok KF, et al. Distribution of heat-stable enterotoxin/guanylin receptors in the intestinal tract of man and other mammals. J Anat. 1994;184:407-17.
Krause G, Bayerl A, Heim JM, Singh S, Gerzer R. Distribution of membrane bound guanylyl cyclases in human intestine. Gut. 1994;35:1250-7.

Kubo M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T et al. Differences between risk factors among irritable bowel syndrome subtypes in Japanese adults. Neurogastroenterol Motil. 2011;23:249-54.
Linaclotide:Development Safety Update Report 2014
Linaclotide:Development Safety Update Report 2015
Linzess (linaclotide): FDA PHARMACOLOGY/TOXICOLOGY NDA REVIEW AND EVALUATION http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202811Orig1s000PharmR.pdf#search='Linaclotide+FDA+pharmacology
Linzess (linaclotide):Package insert (2014)
Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. In: Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, Spiller RC, Talley NJ, Thompson WG, et al. editors. Rome III: The functional gastrointestinal disorders. 3rd ed. McLean: Degnon Associates; 2006:487-555.
Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10:712-21.
Miwa H. Prevalence of irritable bowel syndrome in Japan: Internet survey using Rome III criteria. Patient Prefer Adherence. 2008;2:143-7.
Pacha J. Development of intestinal transport function in mammals. Physiol Rev. 2000;8:1633-67.
Pfeifer A, Aszódi A, Seidler U, Ruth P, Hofmann F, Fässler R. Intestinal secretory defects and dwarfism in mice lacking cGMP-dependent protein kinase II. Science. 1996;274:2082-6.
PMR 1915-1 (2012) A nonclinical study in neonatal and juvenile mice to determine the mechanism of death in neonatal and juvenile mice treated with linaclotide http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/202811Orig1s000ltr.pdf#search='PMR+19151+FDA'
Selvaraj NG, Prasad R, Goldstein JL, Rao MC. Evidence for the presence of cGMP-dependent protein kinase-II in human distal colon and in T84, the colonic cell line. Biochim Biophys Acta. 2000;1498:32-43.
Silos-Santiago I, Hannig G, Eutamene H, Ustinova EE, Bernier SG, Ge P, et al. Gastrointestinal pain: Unraveling a novel endogenous pathway through uroguanylin/guanylate cyclase-C/cGMP activation. Pain. 2013;154:1820-30.
Silk DB, Grimble GK, Rees RG. Protein digestion and amino acid and peptide absorption. Proc Nutr Soc. 1985;44:63-72.
Vaandrager AB, Smolenski A, Tilly BC, Houtsmuller AB, Ehlert EME, Bot AGM, et al. Membrane targeting of cGMP-dependent protein kinase is required for cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl- channel activation. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:1466-71.
Vaandrager AB. Structure and function of the heat-stable enterotoxin receptor/guanylyl cyclase C. Mol Cell Biochem. 2002;230:73-83.

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 （国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.2	－	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	評価資料

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 （国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別

5.3.1.1-1	MCP-103-103	A Randomized, Open-label, Two-period, Two-sequence, Crossover Trial of Oral Linaclotide Acetate Administered to Healthy Volunteers under Fed and Fasting Conditions	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	2007年6月～2007年8月	米国	海外	－	参考資料

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.2-1	ARR150573	ASP0456製剤の溶出[redacted]性試験　臨床試験第[redacted]相用製剤と第[redacted]相用製剤の比較評価	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted] アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.1.2-2	ARR150571	ASP0456製剤の溶出[redacted]性試験（[redacted]用[redacted]錠）の分析法バリデーション	アステラス製薬株式会社 技術本部　物性研究所 [redacted]	[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.4-1	MNP-103-004-MVR-01	Validation of a Method for the Determination of MD-1100 Acetate and its Metabolite MM-419447 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.1.4-2	MNP-103-043-MVR-03	Method Validation for the Quantitation of Linaclotide and MM-419447 in Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.1.4-3	0456-ME-0001	Validation of the Assay Method for ASP0456 (Linaclotide) and MM-419447 in Human Plasma	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.3-1	PRD-RPT-EXP-00031	EVALUATION OF LINACLOTIDE BASED ON BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM GUIDANCE	Forest Laboratories, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	Forest Laboratories, Inc.	海外	－	評価資料

5.3.2.3-2	MDP-103-041-IAR-01	Linaclotide Metabolism and Digestion in the Luminal Contents of the Human Intestine	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
5.3.2.3-3	MDP-103-056-IAR-02	Linaclotide Stability in the Presence of Human Intestinal Microsomes	Ironwood Pharmaceuticals, Inc. [redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	評価資料
5.3.2.3-4	MDP-103-057-IAR-01	INVESTIGATION OF POTENTIAL P-GLYCOPROTEIN ACTIVITY OF LINACLOTIDE USING CACO-2 CELL MONOLAYERS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
5.3.2.3-5	[redacted]-03-[redacted]20[redacted]	In vitro Interaction Studies of Linaclotide and its Main Metabolite MM-419447 with human BCRP (ABCG2), MRP2 (ABCC2), MRP3 (ABCC3) and MRP4 (ABCC4) ABC (efflux) Transporters, and with human OATP1B1 (OATP2, OATP-C), OATP1B3 (OATP8), OATP2B1 (OATP-B), PEPT1 and OCTN1 Uptake Transporters	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

Microbia, Inc.はIronwood Pharmaceuticals, Inc.の旧社名であり，本資料中ではすべてIronwood Pharmaceuticals, Inc.と記載した。

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.1-1	0456-CL-0011	ASP0456第1相試験－非高齢健康成人男性を対象としたプラセボ対照二重盲検単回経口投与試験－	アステラス製薬株式会社	2010年10月～2010年12月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.3.1-2	0456-CL-0012	ASP0456第1相試験－非高齢健康成人を対象としたプラセボ対照二重盲検下における反復経口投与試験及び投与時期探索試験－	アステラス製薬株式会社	2011年6月～2011年9月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.3.1-3	MCP-103-001	A Single Oral, Ascending Dose, Placebo-Controlled Study in Healthy Males and Postmenopausal Females	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	2004年10月～2005年3月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	参考資料
5.3.3.1-4	MCP-103-002	A 7-Day, Oral, Multiple-Ascending Dose, Placebo-Controlled Study of MD-1100 Acetate in Healthy Subjects.	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	2005年4月～2005年5月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	参考資料

Microbia, Inc.はIronwood Pharmaceuticals, Inc.の旧社名であり，本資料中ではすべてIronwood Pharmaceuticals, Inc.と記載した。

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.1-1	0456-CL-0021	ASP0456第2相試験－便秘型過敏性腸症候群患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験－	アステラス製薬株式会社	2012年8月～2013年12月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.5.1-2 5.3.5.1-2.1	0456-CL-0031	ASP0456 第3相試験－便秘型過敏性腸症候群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－	アステラス製薬株式会社	2014年10月～2016年3月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.5.1-3	MCP-103-005	A Phase 2 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study of the Pharmacodynamic Effects of Orally Administered 100 µg and 1000 µg QD MD-1100 Acetate on Gastrointestinal Transit in Patients with Constipation Predominant Irritable Bowel Syndrome (C-IBS)	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	2006年1月～2006年9月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	Gastroenterology. 2007;133:761-8	参考資料
5.3.5.1-4	MCP-103-202	A Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-range-finding, Parallel-design, Phase 2 Trial of Oral Linaclotide Acetate Administered to Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	2007年3月～2008年2月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	Gastroenterology. 2010;139:1877-86	参考資料
5.3.5.1-5	MCP-103-302	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial of Linaclotide Administered Orally for 26 Weeks in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	2009年7月～2010年9月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	Am J Gastroenterol. 2012;107:1702-12	参考資料
5.3.5.1-6	LIN-MD-31	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial of Linaclotide Administered Orally For 12 Weeks Followed by a 4-Week Randomized Withdrawal Period in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation	Forest Research Institute, Inc.	2009年7月～2010年7月	Forest Research Institute, Inc.	海外	Am J Gastroenterol. 2012;107:1714-24	参考資料

5.3.5.1-7	ICP-103-307	A Phase 3, International, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Efficacy and Safety Trial of Linaclotide Administered Orally for 12 Weeks to Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C)	AstraZeneca AB	2013年7月～2015年5月	AstraZeneca AB	海外	－	参考資料

5.3.5.2　非対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.2-1	MCP-103-305	An Open-label, Long-term Safety Study of Oral Linaclotide Administered to Patients with Chronic Constipation or Irritable Bowel Syndrome with Constipation	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	2008年9月～2012年3月	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	海外	－	参考資料
5.3.5.2-2	LIN-MD-02	An Open-label, Long-term Safety Study of Oral Linaclotide Administered to Patients With Chronic Constipation or Irritable Bowel Syndrome With Constipation	Forest Research Institute, Inc.	2008年10月～2012年1月	Forest Research Institute, Inc.	海外	－	参考資料

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.3-1	0456-CL-0021	第2相試験［CL-0021］解析報告書1	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
5.3.5.3-2	0456-CL-CTD	CTD解析報告書	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
5.3.5.3-3	0456-CL-CTD	CTD解析報告書 追加解析1	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
5.3.5.3-4	0456-CL-0021	第2相試験［CL-0021］解析報告書2	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
5.3.5.3-5	ICP-103-307	Additional analysis for J-CTD 1	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	－	－	海外	－	参考資料
5.3.5.3-6	0456-CL-CTD	Additional analysis for J-CTD 2	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	－	－	海外	－	参考資料
5.3.5.3-7	0456-CL-CTD	CTD解析報告書2	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.6-1	－	5th Periodic Benefit-Risk Evaluation Report for Linaclotide	Ironwood Pharmaceuticals, Inc.	2014年8月～2015年8月	－	海外	－	参考資料

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.7-1	－	患者データ一覧表及び症例記録	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料

5.4　参考文献

著者，文献名，発行年，巻，頁
Akiho H, Nakamura K. Pharmacological therapy for irritable bowel syndrome. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 2014; 111:1353-8.
Andreson V, Camilleri M, Busciglio IA, Grudell A, Burton D, Mckinzie S, et al. Effect of 5 Days Linaclotide on Transit and Bowel Function in Females with Constipation Predominant Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2007;133:761-8.
Anonymous. Irritable bowel syndrome: a mild disorder; purely symptomatic treatment. Prescrire Int. 2009;18:75-9.
Bryant AP, Busby RW, Bartolini WP, Cordero EA, Hannig G, Kessler MM, et al. Linaclotide is a potent and selective guanylate cyclase C agonist that elicits pharmacological effects locally in the gastrointestinal tract. Life Sciences; 2010;86:760-5
Cash BD, Chang E, Talley NJ, Wald A. Fresh perspectives in chronic constipation and other functional bowel disorders. Rev Gastroenterol Disord. 2007;7:116-33.
Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, et al. Linaclotide for Irritable Bowel Syndrome With Constipation: A 26-Week, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety. Am J Gastroenterol. 2012;107:1702-12.
European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. POINTS TO CONSIDER ON THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME. 2003.
European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. 2014.
Eutamene H, Bradesi S, larauche M, Theodorou V, Beaufrand C, Ohning G, et al. Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. Neurogastroenterol Motil. 2010;22:312–e84
Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Irritable Bowel Syndrome – Clinical Evaluation of Drugs for Treatment. 2012.
Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Irritable Bowel Syndrome – Clinical Evaluation of Products for Treatment. DRAFT GUIDANCE. 2010.
稲森正彦，中島淳，福土審，三輪洋人 編．消化管の機能性疾患診療マニュアル．医学書出版診断と治療社; 2015
Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. Gastroenterol. 2000;119:654-60.
Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD, Matsueda K, Shaw M, Talley NJ, Veldhuyzen van Zanten S. Design of Treatment Trials for Functional Gastrointestinal Disorders. In: Drossman DA, senior editor. ROME III: The Functional Gastrointestinal Disorders. 3rd ed. McLean: Degnon Associates; 2006:779-834.
Johnston JM, Kurtz CB, MacDougall JE, Lavin BJ, Currie MG, Fitch DA, et al. Linaclotide Improves Abdominal Pain and Bowel Habits in a Phase IIb Study of Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation. Gastroenterology. 2010;139:1877-86.
Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:1151-6.

Kanazawa M, Endo Y, Whitehead WE, Kano M, Hongo M, Fukudo S. Patients and nonconsulters with irritable bowel syndrome reporting a parental history of bowel problems have more impaired psychological distress. Dig Dis Sci. 2004;49:1046-53.
Khan S, Chang L. Diagnosis and management of IBS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7:565-81.
小牧元，久保千春，福土審 編．心身症 診断・治療ガイドライン2006．株式会社協和企画; 2006;12-40.
Kubo M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, et al. Differences between risk factors among irritable bowel syndrome subtypes in Japanese adults. Neurogastroenterol Motil. 2011;23:249-54.
Kumano H, Kaiya H, Yoshiuchi K, Yamanaka G, Sasaki T, Kuboki T. Comorbidity of irritable bowel syndrome, panic disorder, and agoraphobia in a Japanese representative sample. Am J Gastroenterol. 2004;99:370-6.
Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. In: Drossman DA, senior editor. ROME III: The Functional Gastrointestinal Disorders. 3rd ed. McLean: Degnon Associates; 2006:487-555.
Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome:A meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10:712-721.
Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. Br Med J. 1978;2:653-4.
Miwa H. Prevalence of irritable bowel syndrome in Japan: Internet survey using Rome III criteria. Patient Prefer Adherence. 2008;2:143-7.
日本消化器病学会. 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）.株式会社南江堂; 2014.
Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, et al. A 12-Week, Randomized, Controlled Trial With a 4-Week Randomized Withdrawal Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Linaclotide in Irritable Bowel Syndrome With Constipation. Am J Gastroenterol. 2012;107:1714-24.
Saad RJ, Chey WD. Recent developments in the therapy of irritable bowel syndrome. Expert Opin Investig Drugs. 2008;17(2):117-30.
Sood MR. Treatment approaches to irritable bowel syndrome. Pediatr Ann. 2009;38(5):272-6.
Sperber AD, Friger M, Shvartzman P, Abu-Rabia M, Abu-Rabia R, Abu-Rashid M, et al. Rates of functional bowel disorders among Israeli Bedouins in rural areas compared with those who moved to permanent towns. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3:342-8.
Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. Gut. 2007;56:1770-98.
Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA, Heaton KW, Kruis W. Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. Gastroenterol Int. 1989;2:92-5.
Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut. 1999;45(Suppl 2):II43-7.
Thompson WG, Longstreth G, Drossman DA, Heaton K, Irvine EJ, Muller-Lissner S. C. Functional Bowel Disorders and D. Functional Abdominal Pain. In: Drossman DA, senior editor. ROME II: The Functional Gastrointestinal Disorders. 2nd ed. McLean: Degnon Associates; 1999:351-432.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部　品質に関する文書

3.2.A　その他

3.2.R　各極の要求資料

第4部　非臨床試験報告書

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

4.2.3.3.2　*In vivo* 試験

4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験

4.2.3.4.3　その他の試験

4.2.3.6　局所刺激性試験

4.2.3.7.1　抗原性試験
4.2.3.7.2　免疫毒性試験
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4　依存性試験
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験
4.2.3.7.7　その他の試験

第5部　臨床試験報告書
5.3.1.3　*In Vitro*-*In Vivo*の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.4　その他の試験報告書