2.2 緒言

過敏性腸症候群（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］。

機能性消化管障害の国際的基準である Rome III の診断基準［Longstreth, 2006］によると， IBS は 6 カ月以上前から症状があり，最近 3 カ月間の間に 1 カ月あたり 3 日以上にわたって腹痛あるいは腹部不快感が繰り返し起こり，3 項目［1．排便によって症状が改善する，2．有症状時に排便頻度の変化がある，3．有症状時に便形状（外観）の変化がある］のうち，2 項目以上存在する機能性腸障害の 1 つと規定されている。IBS は致死的な疾患ではないが，その症状により行動が制限されることで社会的活動に支障を来し，QOL が著しく低下することが報告されている［Gralnek, 2000; Kaji, 2010］。

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，心理社会的障害等の様々な要因が関与していると考えられている。また，IBS には特定の時点の便形状に基づいて分類される 4 つの IBS サブタイプ［便秘型 IBS（IBS-C），下痢型 IBS，混合型 IBS 及び分類不能型 IBS］がある。このうち，IBS-C は，硬便又は兎糞状便が 25%以上あり，軟便（泥状便）又は水様便が 25%未満のものと定義されている［Longstreth, 2006］。

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（約 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，便秘型が約 2.9%，下痢型が約 3.8%，混合型が約 3.3%，及び分類不能型が約 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］。

日本の医療現場では，IBS-C 患者の便秘症状に対しては，主に浸透圧性下剤や刺激性下剤による薬物療法が行われている。浸透圧性下剤では便形状，排便回数を改善する効果は明らかである

と考えられるが，腹痛，腹部膨満などの症状やQOLを改善するかは不明であり［Khan, 2010］，広く用いられている酸化マグネシウムでは，高マグネシウム血症に注意する必要がある［消化管の機能性疾患診療マニュアル，2015］。刺激性下剤ではエビデンスは少なく，特にセンナの使用に関しては，長期使用について効果の減弱や腹痛の副作用が報告されている［Cash, 2007; Khan, 2010; Saad, 2008; Sood, 2009; Irritable bowel syndrome: a mild disorder; purely symptomatic treatment, 2009］。また，国内においてIBSに対する効能・効果を有する薬剤として，ポリカルボフィルカルシウム（高分子重合体）及びトリメブチンマレイン酸塩（消化管運動機能調節剤）が挙げられる。ポリカルボフィルカルシウムは，下痢にも便秘にも効果が期待できるとされているが，カルシウムを含有するため腎機能低下例には高カルシウム血症に注意が必要である［Akiho, 2014］。トリメブチンマレイン酸塩は，排便回数，便形状のみならず腹痛などの消化器症状を改善する結果が得られているが，全般改善度の改善がなく，効果が穏やかであることが報告されている［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］。なお，IBS-Cに対する効能・効果を有する薬剤はない。

これらのことから，有効性や安全性に優れ，かつ長期使用が可能な，IBS-Cに対する効能・効果を有する薬剤の開発が医療現場から望まれている。

リナクロチド（以下，本剤）は，Ironwood社が見出した化合物である。本剤はラット及びマウスにおいて，腸管分泌促進作用，小腸輸送能促進作用及び大腸痛覚過敏改善作用を示す。また，本剤はほぼ体内に吸収されず，薬理作用に基づく下痢以外に顕著に多い副作用は認められていない。このことから，腹部症状と便通異常を主体とするIBS-Cの治療に有望な化合物であることが示唆された。

本剤は，米国，カナダ及びメキシコではIBS-C及び慢性特発性便秘（CIC）の承認を，EU及びスイスではIBS-Cの承認を取得し，販売を開始している。

国内では，健康成人を対象とした第1相単回投与試験［CL-0011］及び第1相反復・投与時期探索試験［CL-0012］で，本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学が検討され，IBS-C患者を対象とした第2相試験［CL-0021］で，本剤の有効性，安全性及び薬物動態の用量反応性を検討した。更に，IBS-C患者を対象とした第3相試験［CL-0031］（プラセボ対照二重盲験並行群間比較試験及び長期投与試験）で，有効性及び安全性を検討し，治療期52週時までの成績が得られた。

これらの国内臨床試験の結果より，IBS-Cにおける本剤の有用性を確認したことから，本剤の医薬品製造販売承認申請を行った。

2.2.1 参考文献

Akiho H, Nakamura K. Pharmacological therapy for irritable bowel syndrome. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 2014; 111:1353-8.

Anonymous. Irritable bowel syndrome: a mild disorder; purely symptomatic treatment. Prescrire Int. 2009;18:75-9.

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.

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.

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

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.

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;10:712-21.

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.

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.