目次

2.5 臨床に関する概括評価 2
2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 25
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 27
2.5.4 有効性の概括評価 31
2.5.5 安全性の概括評価 41
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 50
2.5.7 参考文献 61

2.5　臨床に関する概括評価

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.5- 1 に示す。

表 2.5- 1　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASP0456	リナクロチド
BCRP	乳がん耐性蛋白
BMI	体格指数［体重（kg）/身長（m）^{2}］
BSFS	ブリストル便形状スケール
Caco-2	ヒト結腸がん細胞株 Caco-2（ヒト結腸上皮細胞 Caco-2）
CC	慢性便秘
cGMP	サイクリック GMP
CI	信頼区間
ClC-2	type-2 クロライドイオンチャネル
CSBM	完全自然排便
CTD	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	チトクローム P450
EMA	欧州医薬品庁
FAS	最大の解析対象集団
FDA	米国食品医薬品局
FGID	機能性消化管障害
GC-C	グアニル酸シクラーゼ C
IBS	過敏性腸症候群
IBS-C	便秘型過敏性腸症候群
IBS-QOL	過敏性腸症候群患者の生活の質
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ITT	Intent-to-treat
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MM-419447	リナクロチドの活性一次代謝物 Des-Tyr^{14}
MRP	Multidrug resistance associated protein
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
OCTN	Organic Cation/Carnitine Transporter
PBRER	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PEPT	Peptide transporter
P-gp	P-glycoprotein
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	生活の質
QT	QT 間隔
QTc	HR で補正した QT 間隔
SBM	自然排便
SD	標準偏差
ULN	基準値上限

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

リナクロチドは，14 個のアミノ酸からなるペプチドで，Ironwood Pharmaceuticals, Inc.（以下，Ironwood 社）が見出したグアニル酸シクラーゼ C（GC-C）受容体作動薬である［Bryant, 2010; Eutamene, 2010］。腸管の管腔表面に存在する GC-C 受容体活性化作用に基づき，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ことから，腹部症状と便通異常を主体とする便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）の治療に有望な化合物であると考えられる。

2.5.1.2　製品開発の臨床的・科学的背景

2.5.1.2.1　過敏性腸症候群について

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［Longtreth, 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たし，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，心理社会的障害等様々な要因が関与していると考えられている［Longstreth, 2006］。特に，ストレス - 脳 - 消化管の関係は脳腸相関と呼ばれ，その異常は IBS を含めた機能性消化管障害（FGID）の重要な要因である［Spiller, 2007］。ストレスを受けると遠心性神経を介して消化管運動や内臓知覚の異常が起こり，それらの異常が求心性神経を介して更にストレスを悪化させる悪循環を繰り返すため，症状が長期にわたり持続するとされている。

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きたが，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，FGID 全体に対する検討へと発展し，1999 年に Rome II［Thompson, 1999 (a)］が発表され，更に 7 年間の科学的検証を受けて 2006 年に Rome III［Longstreth, 2006］へ改訂され，FGID 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。国内においても本診断基準が IBS 診断の主流となっており，2014 年 4 月には，診療ガイドラインが日本消化器病学会編集のもと発刊された［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］。

また，IBS は特定の時点における便通に基づいた患者のサブグループ分類がされており，Rome III 基準ではブリストル便形状スケール（BSFS）を用いた糞便の形状の割合により便秘型, 下痢型, 混合型，分類不能型の 4 つの型に分類されている。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］。

2.5.1.2.2 IBS-C の治療について

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。その中では IBS の診断ガイドラインとともに治療ガイドラインも示された［心身症　診断・治療ガイドライン，2006］。本ガイドラインでは，プライマリケア医，消化器専門医及び心療内科医での治療を網羅するため，治療の段階を第 1 段階から第 3 段階に分けて示されている。

2014 年には日本消化器病学会より機能性消化管疾患の診療ガイドラインが発表され，心身症診断・治療ガイドラインと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 ー過敏性腸症候群（IBS），2014］。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。

2.5.1.2.3 製品開発の科学的・臨床的背景

リナクロチドは，腸管の管腔表面に存在する GC-C 受容体を活性化し，細胞内のサイクリック GMP（cGMP）濃度を増加させる。また，リナクロチドは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が明らかになっているため，IBS-C の治療に有望な化合物であることが示唆された。また，国内にてヒトを対象とした最初の試験である第 1 相単回投与試験［CL-0011］を開始する際には，米国にて IBS-C 患者を対象とした海外第 2 相試験［MCP-103-202］が終了しており，既に有効性及び安全性において良好な結果が得られていた。

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，国内において 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ことから，国内における本剤の臨床開発に着手した。

2.5.1.3　臨床開発計画及び関連するガイダンス

2.5.1.3.1　国内における臨床試験

これまでに国内で実施した臨床試験の一覧を表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1- 1　　国内で実施した臨床試験一覧

試験番号	試験名	試験の目的	試験のデザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 [a]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	添付資料番号
CL-0011	第 1 相単回投与試験	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	リナクロチド 0.109，0.327，1.09，3.27 mg/日又はプラセボを空腹時に経口投与	32 例	健康成人	単回投与	5.3.3.1-1
CL-0012	第 1 相反復・投与時期探索試験	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	パート 1：無作為化，二重盲検，プラセボ対照 パート 2：無作為化，二重盲検，2 群 2 時期クロスオーバー	パート 1: リナクロチド 0.25, 1 mg/日又はプラセボを空腹時に経口投与 パート 2：リナクロチド 0.25 mg/日及びプラセボを食後及び空腹時に経口投与	パート 1： 24 例 パート 2： 20 例	健康成人	パート 1： 7 日間 パート 2： 7 日間×2 回	5.3.3.1-2
CL-0021	第 2 相試験	有効性 安全性 薬物動態	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	リナクロチド 0.0625，0.125，0.25，0.5 mg/日又はプラセボを朝食前 [b] に経口投与	559 例	便秘型過敏性腸症候群患者	12 週間	5.3.5.1-1
CL-0031	第 3 相試験	有効性 安全性	第 I 期：無作為化，二重盲検，プラセボ対照 第 II 期：非盲検，非対照	第 I 期: リナクロチド 0.5 mg/日又はプラセボを朝食前 [b] に経口投与 第 II 期：第 I 期後，リナクロチド 0.5 mg/日（0.25 mg/日への減量も可）を朝食前 [b] に経口投与	第 I 期： 500 例 第 II 期： 324 例	便秘型過敏性腸症候群患者	第 I 期： 12 週間 第 II 期： 40 週間	5.3.5.1-2 （24 週） 5.3.5.1-2.1 （52 週）

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

2.5.1.3.2 治験相談

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

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，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。相談結果を踏まえ，第 2 相試験［CL-0021］を実施した。

相談事項 1. [redacted]について

[redacted]，[redacted]，[redacted]，その他[redacted]について相談した。[redacted]に関しては，[redacted]，[redacted]との見解を得た。[redacted]については，[redacted]，[redacted]との見解を得た。ただし，[redacted]においては，[redacted]，[redacted]，[redacted]とのことであった。[redacted]については，[redacted]，[redacted]との見解を得た。その他，[redacted]に関しては，[redacted]との見解を得た。

相談事項 2. [redacted]について

[redacted]については，[redacted]との見解を得た。[redacted]については，[redacted]との見解を得た。なお，[redacted]，また，[redacted]，説明することを求められた。

相談事項 3. [redacted]について

[redacted]にあたり，[redacted]について相談した。[redacted]と考えるが，[redacted]と考えるとの見解を得た。

2.5.1.3.2.2　医薬品[redacted]相談（P[redacted]：[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]及び[redacted]について相談した。相談結果を踏まえ，第 3 相試験［CL-0031］を実施した。

相談事項 1. [redacted]について

1-1. [redacted]について

[redacted]において，[redacted]，[redacted]，[redacted]に関して，[redacted]との見解を得た。なお，[redacted]については，[redacted]とのことであった。

1-2. [redacted]について

[redacted]，[redacted]であるとの見解を得た。ただし，[redacted]については[redacted]との見解を得た。

1-3. [redacted]について

[redacted]について，[redacted]との見解を得た。

1-4. [redacted]について

[redacted]，[redacted]について[redacted]との見解を得た。

1-5. [redacted]について

[redacted]，[redacted]，[redacted]との見解を得た。

1-6. [redacted]について

[redacted]について[redacted]との見解を得た。

また,[redacted]との見解を得た。ただし，[redacted]については，[redacted]との見解を得た。

1-7. [redacted]について
[redacted]において[redacted]について，[redacted]との見解を得た。

相談事項 2. [redacted]について
[redacted]であるとの見解を得た。

2.5.1.3.3 臨床試験デザインと設定根拠・留意点

2.5.1.3.3.1 主要評価項目の設定

IBS を含む FGID の診断基準等を策定するための国際的なワーキンググループである Rome III committees において，IBS は「症候群」であり，自覚症状の改善が臨床上重要であることから，治療薬の効果においても患者自身による自覚症状の改善効果に基づいて評価されることが推奨されている［Longstreth, 2006; Irvine, 2006］。

よって，第 2 相試験［CL-0021］では患者自身の評価に基づく「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」を主要評価項目として設定した。また，医薬品[redacted]相談（P[redacted]，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において，機構より以下の考えが示されていた。

- [redacted]について，[redacted]。ただし，[redacted]においては，[redacted]と考える。

上記の経緯を踏まえ，第 2 相試験［CL-0021］終了後に，CSBM や腹痛・腹部不快感に関わる評価項目の結果を確認し，第 3 相試験［CL-0031］の主要評価項目に追加する項目を探索した。その結果，IBS を支持する症状である排便頻度及び残便感の改善効果を確認でき，またそれが臨床的に意義のある評価項目であり，かつリナクロチドの作用機序に基づく薬理作用を明確にすること

ができる有用な評価指標と考えていた「12 週間における CSBM のレスポンダー率」においては，0.5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められ，19.9%高かった。また，12 週間における CSBM 頻度の週平均値の変化量では，プラセボとの調整済み平均値の差でも用量依存的に増加する傾向があり，0.0625，0.125，0.25 及び 0.5 mg 群のいずれも，プラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められた（共分散分析）。

よって，第 3 相試験［CL-0031］において，包括的な評価項目である「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」に加え，「12 週間における CSBM のレスポンダー率」を主要評価項目として設定した。

2.5.1.3.3.2　用量の設定

第 2 相試験［CL-0021］では，本剤の用量反応性及び国内推奨用量を検討するため，海外試験の用量を参考に，本剤の用量を 0.0625，0.125，0.25 又は 0.5 mg と設定した。

第 3 相試験［CL-0031］では，第 2 相試験［CL-0021］の有効性及び安全性の結果から，国内では 0.5 mg が推奨用量と考えられたため，その推奨用量について有効性を検証するとともに安全性を評価した。

2.5.1.3.3.3　第 3 相試験［CL-0031］の推奨用量と海外承認用量が異なることについて

海外での IBS-C に対する承認用量は 0.29 mg であるが，第 3 相試験［CL-0031］では第 2 相試験［CL-0021］の結果に基づき，0.5 mg を推奨用量として設定した。国内推奨用量と海外承認用量が異なった理由について，第 3 相試験［CL-0031］開始前に以下のとおり考察した。

まず，民族差が影響している可能性について検討した。内因的民族要因に関しては，リナクロチドがほぼ吸収されないという薬物特性及び消化管内におけるタンパク分解酵素に民族差があることを示唆する報告はないことから，内因的民族要因がリナクロチドの分解に与える影響は小さいと考えられるが，明確にはなっていない。一方，外因的民族要因に関しては，本疾患では，民族差について特に言語，食事習慣などに注意するべきと考えられている。第 2 相試験［CL-0021］と海外試験の，「臨床試験の実施方法／エンドポイント」はほぼ同じであるものの，表 2.5.1- 2 に示した組み入れ基準，救済薬基準，腹痛・腹部不快感の評価は異なっている。国内と海外では，同一の治験実施計画を用いて実施された臨床試験ではないため，単純に民族差を比較することは難しく，その有無を結論づけるには限界があると考えられる。しかしながら，これまでに得られたデータにて民族差を検討するため，第 2 相試験［CL-0021］と海外試験の有効性及び安全性のデータについて検討を行った結果，第 2 相試験［CL-0021］と海外試験では，近似の用量で国内と海外で同様の有効性，安全性が認められ，基本的にリナクロチドの作用に大きな差はないと考えられた。このことから，民族差の有無は明確ではないが，それがリナクロチドの有効性及び安全性に及ぼす影響は大きいものではないと考えられた。

表 2.5.1- 2　　国内・海外試験における主な違い

第 2 相試験 ［CL-0021］	海外第 2 相試験 ［MCP-103-202］	海外第 3 相試験 ［MCP-103-302，LIN-MD-31］
組み入れ基準		
Rome III 診断基準に準ずる	Rome II 診断基準に準ずる	Rome II 診断基準に準ずる
治療期における救済薬基準		
無排便が 3 日以上続く場合，治験医師の判断のもとで救済薬を使用可能。本基準による救済薬の使用は，治療期では 2 度までで 3 度目に必要になった場合に中止。	無排便が 72 時間以上続く場合，治験医師の判断のもとで救済薬を使用可能。救済薬の使用は，無制限。	無排便が 72 時間以上続く場合，あるいは症状が耐えられない場合，患者判断で救済薬を使用可能。救済薬の使用は，無制限。
日々の腹痛・腹部不快感の重症度スコアの評価方法		
腹痛と腹部不快感を併せて評価 [a] 5 段階スコア	腹痛と腹部不快感をそれぞれ評価 5 段階スコア	腹痛と腹部不快感をそれぞれ評価 11 段階スコア

a：臨床現場では，日本人患者自身の自覚症状として，腹痛と腹部不快感の感覚は重複することがあり，これらを区別して認識することは難しいとの医学専門家の意見に基づき，腹痛と腹部不快感を併せて評価することにした。

次に，第 2 相試験［CL-0021］，海外第 2 相試験［MCP-103-202］及び海外第 3 相試験 2 試験［MCP-103-302，LIN-MD-31］において，CSBM 頻度，SBM 頻度，便形状及びいきみの重症度スコアのベースラインを比較し，国内と海外試験で組み入れられた被験者の背景に違いがあるかを検討した。その結果，排便状況に関わるベースラインについて，海外試験では，SBM 頻度が第 2 相試験［CL-0021］よりやや低い傾向が認められた（表 2.5.1- 3）。

表 2.5.1- 3　　各試験の排便状況に関わるベースラインの特性

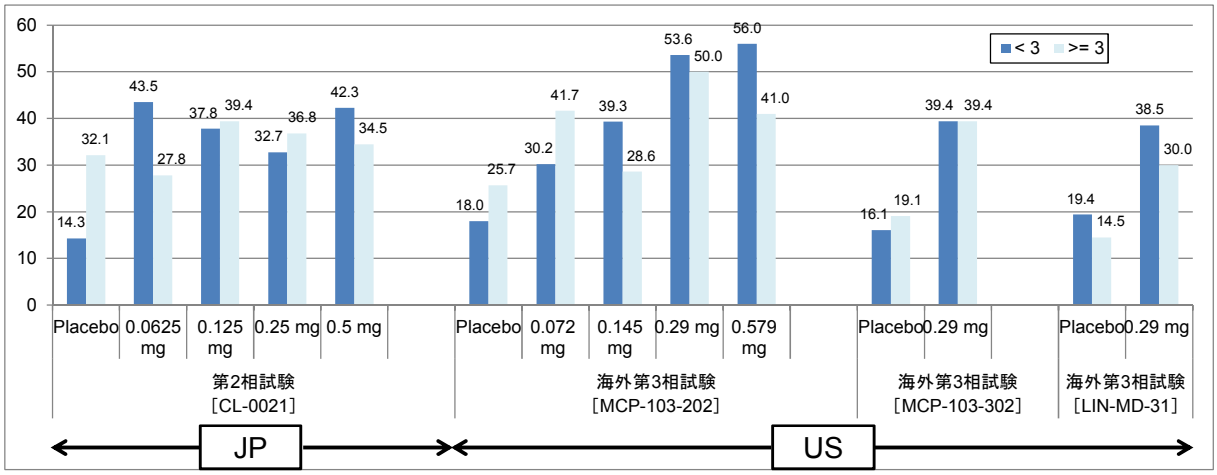
		［CL-0021］ 全体 (N=558[a])	［MCP-103-202］ 全体 (N=419[a])	［MCP-103-302］ 全体 (N=804[a])	［LIN-MD-31］ 全体 (N=800[a])
観察期の CSBM 頻度の週平均値	n	558	419	804	800
	平均値（SD）	0.36(0.55)	0.29 (0.55)	0.2 (0.4)	0.22 (0.48)
	中央値	0.00	0.00	0.0	0.00
	最小値，最大値	0.0, 2.0	0.0, 2.4	0.0, 2.9	0.0, 2.9
観察期の SBM 頻度の週平均値	n	558	419	804	800
	平均値（SD）	2.75 (1.17)	2.97 (2.21)	1.7 (1.4)	1.92 (1.39)
	中央値	3.00	2.42	1.5	1.91
	最小値，最大値	0.0, 5.0	0.0, 21.5	0.0, 5.8	0.0, 6.8
	3 回未満	n=270	n=260	n=670	n=654
	3 回以上	n=288	n=159	n=134	n=146
観察期の便形状の週平均値	n	543	405	686	708
	平均値（SD）	2.05 (0.72)	2.32 (0.91)	2.3 (1.0)	2.34 (1.02)
	中央値	2.00	2.33	2.0	2.20
	最小値，最大値	1.0, 4.2	1.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0
観察期のいきみの重症度スコアの週平均値	n	543	405	686	708
	平均値（SD）	3.52 (0.70)	3.48 (0.81)	3.6 (0.8)	3.50 (0.79)
	中央値	3.50	3.50	3.6	3.50
	最小値，最大値	1.3, 5.0	1.0, 5.0	1.0, 5.0	1.0, 5.0

a：FAS［CL-0021］，ITT［MCP-103-202，MCP-103-302，LIN-MD-31］

Source : CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.1.2.2.1，MCP-103-202 CTD 解析報告書 追加解析 1 (5.3.5.3-3) Table ADD01.1.1，Additional analysis for J-CTD 2 (5.3.5.3-6) Table 1.1，MCP-103-302 (5.3.5.1-5) Table 14.2.4，Additional analysis for J-CTD 2 (5.3.5.3-6) Table 1.2，LIN-MD-31 (5.3.5.1-6) Table 14.2.4，Additional analysis for J-CTD 2 (5.3.5.3-6) Table 1.3

ベースラインの SBM 頻度の違いがリナクロチドの有効性に与える影響について検討するために国内外のデータを図 2.5.1- 1 及び図 2.5.1- 2 に示した。第 2 相試験［CL-0021］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」において，排便習慣観察期の SBM 頻度の週平均値が少ない集団では，週平均値が多い集団と比較して，プラセボ群のレスポンスが低くなり，プラセボとリナクロチドの差がより大きくなることが確認された。なお，海外第 2 相試験［MCP-103-202］及び海外第 3 相試験 2 試験［MCP-103-302，LIN-MD-31］でも第 2 相試験［CL-0021］ほど明確ではないものの同様の傾向が観察された。

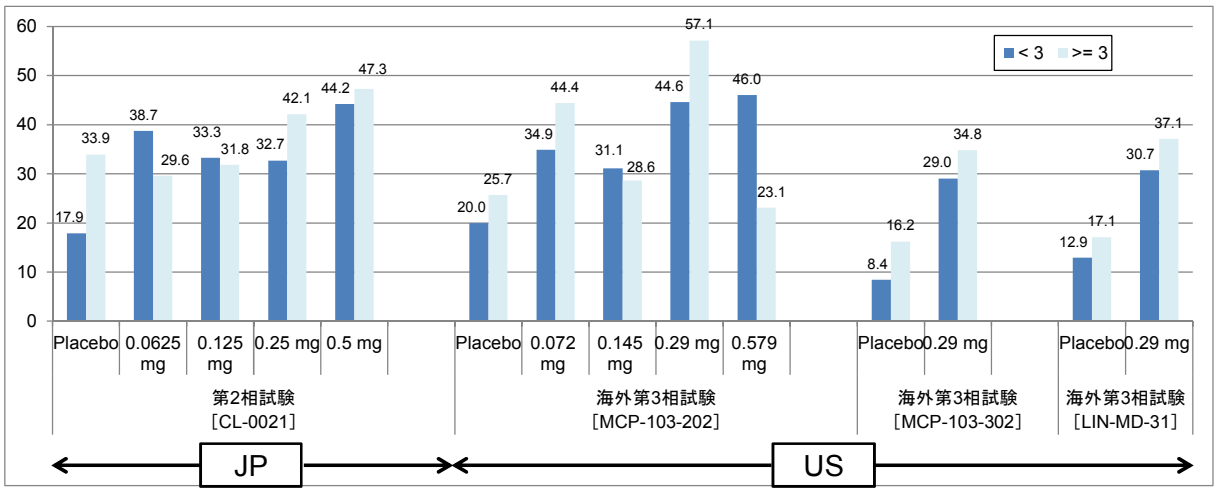
図 2.5.1- 1　　各試験における 12 週間における全般改善効果のレスポンダー率（%）のサブグループ解析（SBM<3，SBM≧3）[a]



a：FAS［CL-0021］，ITT［MCP-103-202，MCP-103-302，LIN-MD-31］

Source： CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.4.5，MCP-103-202 Additional analysis for J-CTD 2 (5.3.5.3-6) Table 1.1, MCP-103-302 Additional analysis for J-CTD 2 (5.3.5.3-6) Table 1.2, LIN-MD-31 Additional analysis for J-CTD 2 (5.3.5.3-6) Table 1.3

図 2.5.1- 2　　各試験における 12 週間における CSBM のレスポンダー率（%）のサブグループ解析（SBM<3，SBM≧3）[a]



a：FAS［CL-0021］，ITT［MCP-103-202，MCP-103-302，LIN-MD-31］

Source：CL-0021 第 2 相試験［CL-0021］解析報告書 2 (5.3.5.3-4) Table 12.3.2.1.1.1, MCP-103-202 Additional analysis for J-CTD 2 (5.3.5.3-6) Table 2.1，MCP-103-302 Additional analysis for J-CTD 2 (5.3.5.3-6) Table 2.2，LIN-MD-31 Additional analysis for J-CTD 2 (5.3.5.3-6) Table 2.3

第 2 相試験［CL-0021］と，海外第 3 相試験 2 試験［MCP-103-302，LIN-MD-31］において，ベースラインの SBM 頻度が異なる傾向が認められた原因として，第 2 相試験［CL-0021］では，その時点で最新の Rome III 診断基準に準じた組み入れ基準を設定したが，海外第 3 相試験 2 試験［MCP-103-302，LIN-MD-31］では，Rome II 診断基準に準じた組み入れ基準を設定したことが一

因と考えられた。それぞれの試験で用いられた IBS-C の診断基準を表 2.5.1- 4 に，国内・海外試験における IBS-C 診断に関わる組み入れ基準の主な違いを表 2.5.1- 5 に示した。

表 2.5.1- 4　　国内・海外試験における IBS-C 診断に関わる組み入れ基準の主な違い

	RomeIII［Longstreth, 2006］	RomeII［Thompson, 1999 (b)］
IBS の診断基準	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 * 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	腹部不快感や腹痛が，最近 12 カ月のうち少なくとも 12 週間以上（連続的でなくてもよい）存在し，しかもそれらの症状が以下の 3 つの特徴のうち 2 つ以上を満たすこと 1．排便によって症状が改善する、および/または 2．排便頻度の変化ではじまる、および/または 3．便形状（外観）の変化ではじまる
IBS-C の診断基準	IBS-C： a かつ b	IBS-C ： a, c, e のうち 1 つ以上あり，b, d, f がない場合 あるいは a, c, e のうち 2 つ以上あり , b, d, f のうちいずれかがある場合
排便頻度	—	a. 1 週間に 3 回未満の排便
		b. 1 日に 3 回より多い排便
便形状	a. 硬便又は兎糞状便が 25%以上	c.兎糞状便/硬便
	b .軟便（泥状便）又は水様便が 25%未満	d. 軟便/水様便
IBS を支持するその他の症状	—	e. 排便時にいきみがある
		f. 便意切迫

表 2.5.1- 5　　国内・海外試験における IBS-C 診断に関わる主な組み入れ基準の比較

	第 2 相試験 ［CL-0021］	海外第 2 相試験 ［MCP-103-202］	海外第 3 相試験 ［MCP-103-302，LIN-MD-31］
排便習慣観察期開始日以前に確認する排便状況に関する組み入れ基準（問診による確認）			
準じた IBS の診断基準	Rome III 診断基準（病悩期間：6 カ月以上前から症状があり，最近 3 カ月間は基準を満たしていること）	Rome II 診断基準（病悩期間：最近の 12 カ月間のうち少なくとも 12 週間は基準を満たしていること）	Rome II 診断基準（病悩期間：最近の 12 カ月間のうち少なくとも 12 週間は基準を満たしていること）
IBS-C の診断基準	硬便又は兎糞状便が SBM の 25%以上	1 週間に 3 回未満の SBM かつ， 以下の 3 項目のうち 1 項目以上 いきみが SBM の 25%以上 硬便又は兎糞状便が SBM の 25%以上 残便感が SBM の 25%より多い	1 週間に 3 回未満の SBM かつ， 以下の 3 項目のうち 1 項目以上 いきみが SBM の 25%より多い 硬便又は兎糞状便が SBM の 25%より多い 残便感が SBM の 25%より多い
	軟便（泥状便）又は水様便が SBM の 25%未満	軟便（泥状便）又は水様便が SBM の 25%以下	軟便（泥状便）又は水様便が SBM の 25%以下
排便習慣観察期終了後，本登録日に確認する組み入れ基準（排便習慣観察期の患者日誌の内容による確認）			
便形状	硬便又は兎糞状便が SBM の 25%以上	—	—
	SBM 頻度のうち， 軟便（泥状便）が 2 回以上ない かつ， 水様便（BSFS タイプ 7）がない	SBM 頻度のうち， 軟便（泥状便）が 2 回以上ない かつ， 水様便（BSFS タイプ 7）がない	SBM 頻度のうち， 軟便（泥状便）が 2 回以上ない かつ， 水様便（BSFS タイプ 7）がない
CSBM 頻度	1 週間に 3 回未満の CSBM	1 週間に 3 回未満の CSBM	1 週間に 3 回未満の CSBM
SBM 頻度	1 週間に 5 回以下の SBM	1 週間に 6 回以下の SBM	1 週間に 5 回以下の SBM
腹痛･腹部不快感の重症度スコア	腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値が 2.0 以上（5 段階スコア）	腹痛あるいは腹部不快感の重症度スコアの週平均値が 2.0 以上（5 段階スコア）	腹痛の重症度スコアの週平均値が 3.0 以上（11 段階スコア）

以上のことより，Rome III と Rome II の診断基準を反映した組み入れ基準の違いにより，対象患者の背景がやや異なり，その結果として反応性に若干の差が認められたと考えられる。

第 3 相試験［CL-0031］では，Rome III の診断基準に基づいた組み入れを行うため，同様の対象患者で実施した第 2 相試験［CL-0021］の結果に基づき推奨用量を設定することが適切であると考え，用量は 0.5 mg と設定した。

2.5.1.3.3.4　被験者数の設定

第 2 相試験［Cl-0021］では，海外第 2 相試験［MCP-103-202］の用量反応関係，海外第 3 相試験 2 試験［MCP-103-302，LIN-MD-31］のプラセボ群及びリナクロチド投与群の「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」の成績を参考に，1 群 105 例（5 群 525 例）を目標被験者数と設定した。

第 3 相試験［CL-0031］では，二重盲検期の被験者数について，2.5.1.3.3.3 で考察したとおり，同様の対象患者で実施した第 2 相試験［CL-0021］の結果を参考に，1 群あたり 240 例（2 群 480 例）を目標被験者数に設定した。なお，非盲検期の被験者数については，「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（平成 7 年 5 月 24 日付 薬審第 592 号）」で示されている，「100 例の患者に対して最低 1 年間投与して得られた成績」を第 3 相試験［CL-0031］から得るため，リナクロチド 52 週投与完了例数（二重盲検期と合わせる）を 100 例（減量例も含む）と設定した。そのため，リナクロチドの投与を 52 週間受ける患者を 100 例程度（減量例も含む）集積することが可能となるよう，これまでの臨床試験成績を参考に二重盲検期後に非盲検期に 320 例程度移行させることとした。

2.5.1.3.3.5　用法の設定

海外食事の影響試験［MCP-103-103］にて，健康成人における食後投与は，空腹時投与と比べて，より頻回に軟性の便の排泄をもたらすことが示されている。また，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（軟便を含む）の発現率も高かったが，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，医学専門家から次の見解を得ている。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。したがって，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。

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。

2.5.1.3.3.6　投与期間の設定

主要評価項目を評価するために十分な投与期間として，第 2 相試験［CL-0021］及び，第 3 相試験「CL-0031」の二重盲検期の投与期間は 12 週間とした。第 3 相試験［CL-0031］の全体の投与期間としては，平成 7 年 5 月 24 日付薬審第 592 号「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な被験者数と投与期間について」（ICH ガイドライン E1）に基づき，52 週間と設定した。

2.5.1.3.4 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1- 6 に示す。

医薬品[redacted]相談（P[redacted]）で評価資料として提示した臨床データパッケージに加えて，参考資料として海外の臨床試験も追加する。

表 2.5.1- 6　　臨床データパッケージ

試験の種類（実施地域）	試験番号	試験名	試験の目的	試験のデザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数[a]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	区分
第 1 相試験（日本）	CL-0011	第 1 相単回投与試験	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	リナクロチド 0.109，0.327，1.09，3.27 mg/日又はプラセボを空腹時に経口投与	32 例	健康成人	単回投与	評価資料
第 1 相試験（日本）	CL-0012	第 1 相反復・投与時期探索試験	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	パート 1：無作為化，二重盲検，プラセボ対照 パート 2：無作為化，二重盲検，2 群 2 時期クロスオーバー	パート 1：リナクロチド 0.25，1 mg/日又はプラセボを空腹時に経口投与 パート 2：リナクロチド 0.25 mg/日及びプラセボを食後及び空腹時に経口投与	パート 1：24 例 パート 2：20 例	健康成人	パート 1：7 日間 パート 2：7 日間×2 回	評価資料
第 2 相試験（日本）	CL-0021	第 2 相試験	有効性 安全性 薬物動態	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	リナクロチド 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5 mg/日又はプラセボを朝食前[b]に経口投与	559 例	便秘型過敏性腸症候群患者	12 週間	評価資料
第 3 相試験（日本）	CL-0031	第 3 相試験	有効性 安全性	第 I 期：無作為化，二重盲検，プラセボ対照 第 II 期：非盲検，非対照	第 I 期：リナクロチド 0.5 mg/日又はプラセボを朝食前[b]に経口投与 第 II 期：第 I 期後，リナクロチド 0.5 mg/日（0.25 mg/日への減量も可）を朝食前[b]に経口投与	第 I 期：500 例 第 II 期：324 例	便秘型過敏性腸症候群患者	第 I 期：12 週間 第 II 期：40 週間	評価資料
第 1 相試験（米国）	MCP-103-001	海外第 1 相単回投与試験	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	リナクロチド 0.029，0.097，0.29，0.966，2.897 mg/日又はプラセボを空腹時に経口投与	30 例	健康成人	単回投与	参考資料
第 1 相試験（米国）	MCP-103-002	海外第 1 相反復投与試験	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	リナクロチド 0.029，0.097，0.29，0.966 mg/日又はプラセボを空腹時に経口投与	48 例	健康成人	7 日間	参考資料

試験の種類（実施地域）	試験番号	試験名	試験の目的	試験のデザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数[a]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	区分
第 1 相試験（米国）	MCP-103-103	海外食事の影響試験	安全性 薬物動態 薬力学	無作為化，非盲検，2 群 2 時期クロスオーバー	リナクロチド 0.29 mg/日を食後及び空腹時に経口投与 第 2 期の 15 日目：リナクロチド 2.897 mg/日を食後又は空腹時に経口投与	19 例	健康成人	7 日間×2 回 第 2 期の 15 日目：単回投与	参考資料
第 2 相試験（米国）	MCP-103-005	海外第 2 相試験	薬力学 安全性	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	リナクロチド 0.097, 0.966 mg/日又はプラセボを空腹時に経口投与	36 例	便秘型過敏性腸症候群患者	5 日間	参考資料
第 2 相試験（米国）	MCP-103-202	海外第 2 相試験	安全性 有効性	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	リナクロチド 0.072，0.145, 0.29, 0.579 mg/日又はプラセボを朝食前[b]に経口投与	420 例	便秘型過敏性腸症候群患者	12 週間	参考資料
第 3 相試験（米国）	MCP-103-302	海外第 3 相試験	有効性 安全性	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	リナクロチド 0.29 mg/日又はプラセボを朝食前[b]に経口投与	805 例	便秘型過敏性腸症候群患者	26 週間	参考資料
第 3 相試験（米国，カナダ）	LIN-MD-31	海外第 3 相試験	有効性 安全性	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	二重盲検期間：リナクロチド 0.29 mg/日又はプラセボを朝食前[b]に経口投与 無作為化治療中止期間：リナクロチド 0.29 mg/日又はプラセボを朝食前に経口投与	802 例	便秘型過敏性腸症候群患者	16 週間（二重盲検期間 12 週間＋無作為化治療中止期間 4 週間）	参考資料
第 3 相試験（中国，オーストラリア，ニュージーランド，米国，カナダ）	ICP-103-307	海外第 3 相試験	有効性 安全性	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	リナクロチド 0.29 mg/日又はプラセボを朝食前[b]に経口投与	835 例	便秘型過敏性腸症候群患者	12 週間	参考資料
第 3 相試験（米国）	MCP-103-305	海外長期投与試験	安全性	非盲検，非対照	リナクロチド 0.29 mg/日を朝食前[b]に経口投与（0.145 mg/日への減量可）	1725 例	便秘型過敏性腸症候群患者又は慢性便秘患者	78 週間	参考資料

試験の種類（実施地域）	試験番号	試験名	試験の目的	試験のデザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数[a]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	区分
第 3 相試験（米国，カナダ）	LIN-MD-02	海外長期投与試験	安全性	非盲検，非対照	リナクロチド 0.29 mg/日を朝食前[b]に経口投与（0.145 mg/日への減量可）	1554 例	便秘型過敏性腸症候群患者又は慢性便秘患者	78 週間	参考資料

a：安全性解析対象集団，b：初回投与時のみ朝食前以外の治験薬投与可。また，CL-0021 試験及び CL-0031 試験では 2 日目以降に飲み忘れ又は治験薬の服薬再開の場合，朝食前以外の治験薬投与可とした。

2.5.1.3.4.1　臨床薬理に関する臨床データパッケージ

国内で実施した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］を評価資料とし，海外で健康成人を対象として実施した海外第 1 相単回投与試験［MCP-103-001］，海外第 1 相反復投与試験［MCP-103-002］，海外食事の影響試験［MCP-103-103］を参考資料とした。

2.5.1.3.4.2　有効性に関する臨床データパッケージ

国内で実施した第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］を評価資料とし，海外で実施した臨床試験 5 試験（海外第 2 相試験［MCP-103-005，MCP-103-202］，海外第 3 相試験［MCP-103-302，LIN-MD-31，ICP-103-307］）を参考資料とした。

2.5.1.3.4.3　安全性に関する臨床データパッケージ

国内で実施した第 1 相単回投与試験［CL-0011］，第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］，第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］を評価資料とした。また，海外で実施した臨床試験 7 試験（表 2.5.1- 6 参照）と海外で健康成人を対象として実施した海外第 1 相単回投与試験［MCP-103-001］，海外第 1 相反復投与試験［MCP-103-002］，海外食事の影響試験［MCP-103-103］を参考資料とした。

2.5.1.3.5　臨床試験に関するガイダンス

IBS の有効性評価に関して，これまで各国で Consensus の得られた指標はないが，FDA から 2012 年 5 月に IBS を対象とした臨床試験に関するガイダンスが示された［Guidance for Industry: Irritable Bowel Syndrome – Clinical Evaluation of Drugs for Treatment, 2012］。また，EMA からは 2014 年 9 月に IBS を対象とした臨床試験に関するガイドラインが公表された［Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome, 2014］。それらの中で，IBS-C の臨床試験デザインに関して推奨されている事項を表 2.5.1- 7 に示した。

表 2.5.1- 7　　欧米の IBS-C の有効性評価に関するガイダンス

	FDA	EMA
主要評価項目	・腹痛強度 ・排便頻度	・腹痛強度 ・排便頻度
組み入れ基準	・腹痛強度 1 日（過去 24 時間）の腹痛最悪値（スケール 0-10）の週平均値が 3 以上 ・排便頻度 CSBM が 3 回未満/1 週間	規定なし
レスポンダーの定義	週間レスポンダー ・腹痛強度 1 日（過去 24 時間）の腹痛最悪値の週平均値が観察期と比較し 30%以上減少 ・排便頻度 観察期と比較して，1 週間の CSBM が 1 回以上増加	週間レスポンダー ・腹痛強度 1 日（過去 24 時間）の腹痛最悪値の週平均値が観察期と比較し 30%以上減少 ・排便頻度 観察期と比較して，1 週間の CSBM が 1 回以上増加
プラセボに対する有効性	治療期間の 50%以上で週間レスポンダーであった被験者の割合を求め,プラセボ群と比較する。	治療期間の 50%以上で週間レスポンダーであった被験者の割合を求め,プラセボ群と比較する。
備考	IBS 症状のひとつの徴候または症状のみを改善する薬剤の場合は，主要評価項目を一つにし，他の項目については悪化が認められていないことを確認する。	

海外第 3 相試験 2 試験［MCP-103-302，LIN-MD-31］の主要評価項目の設定に関して，Ironwood 社は FDA 及び EMA とそれぞれ協議している。FDA に対して，2010 年 3 月に FDA により発行された IBS の臨床評価に関するドラフトガイダンス［Guidance for Industry: Irritable Bowel Syndrome – Clinical Evaluation of Products for Treatment（DRAFT GUIDANCE）, 2010］を踏まえ, 最終的に CSBM と腹痛の評価とを組合せた 4 種類のレスポンダー評価（9/12 週 APC3+1 レスポンダー[a]，9/12 週 CSBM3+1 レスポンダー[b], 9/12 週腹痛レスポンダー[c], 6/12 週 APC+1 レスポンダー[d]）を設定した。一方，EMA に対しては，腹痛・腹部不快感と全般症状の改善度での Co-primary 評価を設定することを提案し，EMA から 2003 年に発行された IBS に対する治療薬の開発に関わる Point to consider［POINTS TO CONSIDER ON THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME, 2003］における考え方に合致しており，受入れ可能との見解を得た。

a：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，平均の腹痛スコアが 30%以上減少した患者を週間の APC3+1 レスポンダーとし，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 9/12 週 APC3+1 レスポンダーと定義する。

b：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 回以上増加した患者を週間の CSBM3+1 レスポンダーとし，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 9/12 週 CSBM3+1 レスポンダーと定義する。

c：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%以上減少した患者を週間の腹痛レスポンダーとし，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 9/12 週腹痛レスポンダーと定義する。

d：特定の 1 週間でベースラインから CSBM が 1 回以上増加し，平均の腹痛スコアが 30%以上減少した患者を週間の APC+1 レスポンダーとし，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 6/12 週 APC+1 レスポンダーと定義する。

2.5.1.3.6 その他の関連するガイダンス

国内で実施されたすべての臨床試験は，GCP 及び適用される法律及び規制要件を遵守して実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発過程の概観

リナクロチド（以下，本剤）は，国内開発過程で内服液からカプセル，カプセルからフィルムコーティング錠へ剤形変更を行っている。まず，海外第 1 相単回投与試験［MCP-103-001］及び海外第 1 相反復投与試験［MCP-103-002］，海外第 2 相試験［MCP-103-005］では内服液が用いられた。内服液はボトル入りの[redacted]粉末として供給され，治験実施施設内で各用量の内服液に調製された。海外食事の影響試験［MCP-103-103］及び海外第 2 相試験［MCP-103-202］には，[redacted]である[redacted]に[redacted]を[redacted]した[redacted]を[redacted]で[redacted]し，カプセルに充填した製剤を用いた。海外第 3 相試験［MCP-103-302, LIN-MD-31, ICP-103-307］及び海外長期投与試験［MCP-103-305，LIN-MD-02］には，製剤の[redacted]を改善するために，[redacted]とともに，[redacted]である[redacted]及び[redacted]並びに[redacted]である[redacted]を[redacted]に[redacted]した[redacted]をカプセルに充填した製剤を用いた。

非高齢健康成人男性を対象に国内で実施した第 1 相単回投与試験［CL-0011］では内服液が用いられた。内服液は原薬を[redacted]瓶に充填したもので，治験実施施設で投与用内服液として調製された。第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］には，海外第 3 相試験［MCP-103-302, LIN-MD-31］で用いられた製剤から[redacted]を変更した製剤を用いた。第 2 相試験［CL-0021］には，[redacted]で[redacted]する[redacted]の[redacted]を改善するために，[redacted]や[redacted]の[redacted]を変更した[redacted]を含む錠剤を用いた。第 3 相試験［CL-0031］においては，[redacted]における[redacted]を[redacted]とし，[redacted]における[redacted]を[redacted]から[redacted]に変更した製剤を用いた。

申請製剤 0.25 mg 錠は，国内第 3 相試験用 0.25 mg 錠と同一処方とした。

2.5.2.2　製剤及び処方変更の影響

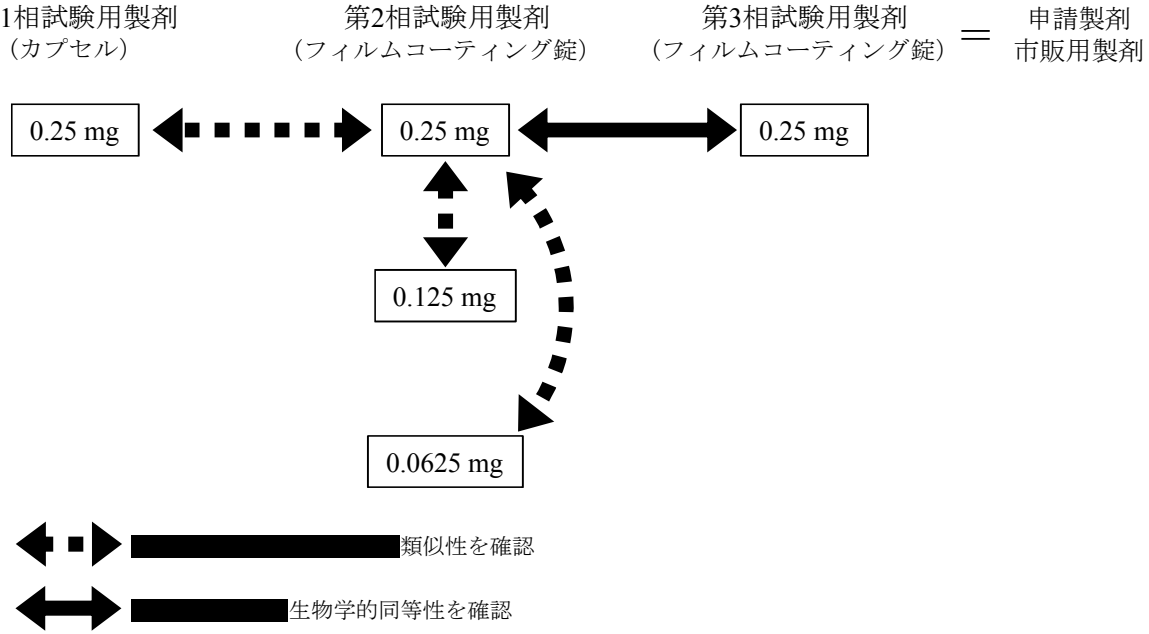
国内の臨床試験で用いた製剤の生物学的同等性検討の概略を図 2.5.2- 1 に示した。

各製剤の開発段階での生物学的同等性評価については，平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」，別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考とし，溶出試験により検討した。

海外臨床試験で使用した本剤[redacted] mg[redacted],[redacted]mg[redacted],[redacted]mg[redacted],[redacted]mg[redacted]及び[redacted] mg[redacted]並びに国内臨床試験で使用した本剤[redacted] mg[redacted], [redacted] mg[redacted], [redacted] mg[redacted]及び[redacted] mg[redacted]はいずれも[redacted] 分以内に[redacted]%以上溶出した。国内第 1 相試験用製剤及び国内第 2 相試験用製剤の製剤間並びに第 2 相試験［CL-0021］に使用した製剤の含量間の比較について，溶出試験を行い，溶出の類似性を評価した。その結果，各製剤間の類似性が確認された。

また，国内第 3 相試験用 0.25 mg 錠及び申請製剤 0.25 mg 錠は，国内第 2 相試験用 0.25 mg 錠の[redacted]の[redacted]及び[redacted]を変更した製剤である。国内第 2 相試験用 0.25 mg 錠と国内第 3 相試験用 0.25 mg 錠の溶出挙動の同等性を検討した結果, 両製剤の溶出挙動の[redacted]性が示された。その結果, 両製剤は[redacted]に[redacted]であると判断された。第 3 相試験用 0.25 mg 錠と申請製剤，市販用製剤 0.25 mg 錠は同一処方である（2.7.1.2.1）。

図 2.5.2- 1　　国内臨床試験で用いた製剤の生物学的同等性検討の概略



2.5.2.3　バイオアベイラビリティ

第 1 相単回投与試験［CL-0011］，第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］及び第 2 相試験［CL-0021］において, 非高齢健康成人又は IBS-C 患者に本剤を投与した結果, 本剤及び 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 又は 0.200 ng/mL，MM-419447 の LLOQ = 2.00 ng/mL）。また，本剤のバイオアベイラビリティは検討したすべての非臨床動物種（マウス，ラット及びサル）において低かった（0.2%未満）（2.6.4.3.1.1，2.6.4.3.1.2.1 及び 2.6.4.3.1.3.1）。よって，本剤は，ほぼ体内に吸収されずバイオアベイラビリティは極めて低いと推察されたことから，バイオアベイラビリティに関する検討は実施していない。

本剤投与後の薬物動態を検討した臨床薬理試験における結果の要約は 2.7.2.2.2 に記載した。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

2.5.3.1.1　吸収

健康被験者を対象とした 5 試験（CL-0011，CL-0012，MCP-103-001，MCP-103-002 及び MCP-103-103），IBS-C 患者を対象とした 4 試験（CL-0021，MCP-103-302，LIN-MD-31 及び ICP-103-307）の計 9 試験において生体試料中薬物濃度測定を実施した。

血漿中リナクロチド濃度は, 4 例を除いて, すべて定量下限未満であった（2.7.2.2.2 表 2.7.2- 7）。IBS-C 患者において血漿中リナクロチド濃度が検出されたのは，本剤を投与した 649 例のうち海外第 3 相試験［MCP-103-302］でみられた 2 例のみであった（2.7.2.2.2.2.2）。健康被験者では推奨用量を超える 2.897 mg を投与された 18 例中 2 例でのみ LLOQ（0.200 ng/mL）をわずかに超える血漿中リナクロチド濃度が検出されたが，いずれも 1 ng/mL 未満であった（2.7.2.2.2.1.5）。

血漿中 MM-419447 濃度は, 健康被験者及び IBS-C 患者をあわせたすべての血漿試料中において定量下限未満であった（2.7.2.2.2 表 2.7.2- 7）。

また，本剤のバイオアベイラビリティは検討したすべての非臨床動物種（マウス，ラット及びサル）において低かった（0.2%未満）（2.6.4.3.1.1，2.6.4.3.1.2.1 及び 2.6.4.3.1.3.1）。

これらの結果より，本剤の吸収性は非常に低く，バイオアベイラビリティは極めて低いと推察された。

また，IBS-C 患者を対象とした第 2 相試験［CL-0021］及び北米で実施した海外第 3 相試験［MCP-103-302，LIN-MD-31］の結果より，本剤及び MM-419447 の血漿中濃度は，性別，年齢又は民族にかかわらず, すべての IBS-C 患者において定量下限未満又は極めて低い（1 ng/mL 未満）ことが示された（2.7.2.2.2.2）。

2.5.3.1.2　代謝

ペプチドである本剤は CYP を阻害せず（2.6.4.5.2.2 及び 2.6.4.5.2.3）, *in vitro* でヒト腸ミクロソームによって代謝されない（2.7.2.2.1.3）。

本剤は腸内で C 末端チロシンがカルボキシペプチダーゼ A により代謝・切断されると，活性代謝物である MM-419447 が生成する。これらの活性ペプチド（本剤及び MM-419447）は，グルタチオン等によってジスルフィド結合が還元される。還元された活性ペプチドは三次構造が変化することによって薬理活性を失い，消化管に存在する蛋白分解酵素によって小ペプチドや天然型アミノ酸に代謝される。代謝物である小ペプチドやアミノ酸は吸収され生体内で再利用されると考えられる（2.7.2.2.1.2）。

2.5.3.1.3 排泄

海外食事の影響試験［MCP-103-103］において，本剤 0.290 mg を 7 日間投与した被験者の糞便における活性ペプチドの平均回収率は，空腹時投与では 4.89%，食後投与では 3.11%であった。本剤 2.897 mg を単回投与したときの平均回収率は，空腹時投与では 3.34%，食後投与では 3.80%であった。活性ペプチドは，主に代謝物である MM-419447 の形で回収された。活性ペプチドの回収率に，投与条件又は用量間の差はみられなかった。

2.5.3.2 内因性要因

本剤はほぼ体内に吸収されず，バイオアベイラビリティは極めて低いと推察されたため，本剤の薬物動態に及ぼす内因性要因（民族差，性差，年齢の影響，腎機能及び肝機能の影響）の検討は実施していない。

国内試験では，非高齢健康被験者を対象とした第 1 相単回投与試験［CL-0011］（0.109，0.327，1.09，3.27 mg）及び第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］（0.25，1 mg）並びに IBS-C 患者を対象とした第 2 相試験［CL-0021］（0.0625，0.125，0.25，0.5 mg）の投与後，本剤並びに活性代謝物 MM-419447 はすべての健康被験者又は IBS-C 患者において定量下限未満であった（2.7.2.2.2.1.1，2.7.2.2.2.1.2 及び 2.7.2.2.2.2.1）。

海外第 3 相試験［MCP-103-302，LIN-MD-31］において本剤を投与し血漿を分析した IBS-C 患者 162 例のうち，2 例でのみ本剤が検出可能であった。これらの患者は白人女性（40 歳）及び白人女性（67 歳）で，いずれも本剤 0.29 mg の投与を受け，LLOQ（0.200 ng/mL）をわずかに超える血漿中リナクロチド濃度が検出された（2.7.2.2.2.2.2）。海外食事の影響試験［MCP-103-103］では，推奨用量を超える 2.897 mg を投与された 18 例中 2 例でのみ血漿中にリナクロチドが検出されたが，いずれも 1 ng/mL 未満であった（2.7.2.2.2.1.5）。

MM-419447 は，国内及び海外試験のいずれの健康被験者又は IBS-C 患者においても検出されなかった（2.7.2.2.2 表 2.7.2- 7）。

以上より，国内及び海外にて本剤を投与し血漿を分析した健康被験者及び IBS-C 患者のほとんどにおいて血漿中リナクロチド濃度は定量下限未満であった。加えて，各種非臨床薬物動態試験（2.6.4）の結果とあわせると，本剤及び MM-419447 のバイオアベイラビリティは極めて低いと推察と推察された。

これらの結果より，内因性要因（民族差，性差，年齢の影響，腎機能及び肝機能の障害）は本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子とはならないと考えられた。

2.5.3.3 外因性要因

2.5.3.3.1 薬物相互作用

本剤の薬物動態に及ぼす薬物相互作用の検討は実施していない。

ヒト小腸及び肝ミクロソームを用いた検討では本剤並びに MM-419447 は CYP の基質にはならず，また，各種 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（2.7.2.2.1.3 及び 2.6.4.5.2）。

Caco-2 細胞単層膜を用いた検討では本剤は消化管内で P-gp を阻害しないと考えられ，また P-gp の基質ではないと考えられた（2.7.2.2.1.4）。

ヒト排出トランスポーター並びに取り込みトランスポーター過剰発現細胞を用いた検討では，本剤は OATP2B1 に対して阻害作用（10 μmol/L にて 55%の阻害）を示し，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 >10 μmol/L）。また，MM-419447 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 >10 μmol/L）（2.7.2.2.1.5）。

これらの結果より，本剤は主な薬物トランスポーター及び薬物代謝酵素の CYP 分子種とは相互作用しないと考えられた。また，経口投与後のリナクロチド及び MM-419447 の血漿中濃度は極めて低いことから，併用薬と相互作用する可能性は低いと判断される。

以上より，薬物相互作用は本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子とはならないと考えられた。

2.5.3.3.2　食事の影響

海外食事の影響試験［MCP-103-103］において食事の影響を検討した。本剤 0.29 mg を投与された被験者の血漿中濃度は，すべての時点において定量下限未満であり，空腹時投与と食後投与で差はみられなかった（2.7.2.2.2.1.5）。

第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］のパート 2 において投与タイミング（食前投与又は食後投与）を検討した。本剤 0.25 mg を投与された被験者の血漿中濃度は，すべての時点において定量下限未満であり，食前投与と食後投与で差はみられなかった（2.7.2.2.2.1.2）。

2.5.3.4　薬力学

健康被験者を対象とした 5 試験（CL-0011，CL-0012，MCP-103-001，MCP-103-002 及び MCP-103-103），IBS-C 患者を対象とした 1 試験（MCP-103-005）の計 6 試験において本剤の薬力学を検討した。薬力学は，排便習慣パラメータとして，BSFS スコア（便形状），排便頻度，いきみのスコア（排便のしやすさのスケール）及び初回排便までの時間を評価し，IBS-C 患者では，上行結腸内容物半減時間及び全結腸通過能等についても評価した（2.7.2.2.3 表 2.7.2-8）。

健康被験者に本剤（0.029～3.27 mg）を 1 日 1 回経口投与したところ，便形状（BSFS スコア）に対する効果が認められた。国内試験［CL-0011，CL-0012］において，単回投与では 1.09 mg 以上，反復投与では 0.25 mg 以上の用量においてプラセボ群と比較して BSFS スコアの増加がみられ，用量反応性が認められた（2.7.2.2.3.1.1 及び 2.7.2.2.3.1.2）。

IBS-C 患者に本剤（0.097，0.966 mg）を 1 日 1 回 5 日間投与したところ，上行結腸内容物半減時間及び全結腸通過能を有意に改善した。また，便形状，排便頻度，いきみ及び初回排便までの時間を改善し，便形状の改善には用量反応性が認められた（2.7.2.2.3.2.1）。

食事の影響を検討する試験において，本剤を食後投与された被験者では，空腹時投与と比べて BSFS スコア（便形状）及び排便頻度（SBM，CSBM）において薬力学的効果が増加することが示された（2.7.2.2.3.1.5）。投与時期の検討においては，本剤を反復投与した際に BSFS スコア（便形状），排便頻度（SBM，CSBM），いきみのスコア（排便のしやすさのスケール）及び初回排便までの時間において薬力学的な変化が認められ，食前投与に比べ食後投与で変化量が大きかった（2.7.2.2.3.1.2）。

2.5.3.5　QT/QTc への影響

本剤はほぼ体内に吸収されず，バイオアベイラビリティは極めて低いと推察されたため，QT/QTc 評価試験（thorough QT/QTc study）は実施していない。QT に対する評価としては，第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］，第 2 相試験［CL-0021］及び海外第 3 相試験［MCP-103-302，LIN-MD-31］において，12 誘導心電図測定（QT 評価含む）を実施し，3 回連続測定により QT/QTc 間隔に対する本剤の影響を評価した。すべての健康被験者又は IBS-C 患者において臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。よって，本剤の投与により QT/QTc 間隔が延長するリスクはほとんどないと考えられた。

2.5.4　有効性の概括評価

リナクロチドの有効性は，便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）患者を対象に国内で実施した第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］で評価した。個々の臨床試験の試験方法の概略及び結果の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

2.5.4.1　試験の概略

2.5.4.1.1　試験デザイン

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］はいずれも Rome III 診断基準（2006 年改訂版 Rome III Committees 策定の基準）に準ずる IBS-C 患者を対象とした。

第 2 相試験［CL-0021］は，IBS-C に対するリナクロチドの有効性，安全性及び薬物動態の用量反応性の検討を目的としており，IBS-C 患者にリナクロチド 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。リナクロチドの有効性，安全性及び薬物動態を客観的に評価するため，無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施した。

第 3 相試験［CL-0031］は，12 週間の第 I 期（二重盲検期）と 40 週間の第 II 期（非盲検期）から構成されており，投与期間は二重盲検期と非盲検期を合わせて 52 週間とした。二重盲検期は，IBS-C に対するリナクロチドの有効性の検証及び安全性の検討を目的とし, IBS-C 患者にリナクロチド 0.5 mg 又はプラセボを 12 週間経口投与した。リナクロチドの有効性及び安全性を客観的に評価するため，無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施した。非盲検期は，IBS-C に対するリナクロチドを長期投与した際の安全性及び有効性の検討を目的とし，二重盲検期完了後，移行基準を満たす IBS-C 患者にリナクロチド 0.5 mg（0.25 mg へ減量可）を 40 週間経口投与した。非盲検期は非盲検非対照試験として実施した。

2.5.4.1.2　対象患者

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］はいずれも Rome III 診断基準に準ずる IBS-C 患者を対象とした。仮登録時には，IBS-C の Rome III 診断基準に該当する患者を対象とし，女性患者である場合は，Rome III 診断基準に該当する腹痛又は腹部不快感が月経時期以外にも発現する患者を対象とした。主な除外基準として，IBS 様症状を呈する可能性がある胃，胆のう，小腸又は大腸の外科的切除手術の既往を有する患者，炎症性腸疾患の既往を有する又は罹患している患者，感染性腸炎に罹患している患者，甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症を罹患している患者を除外し，安全性への配慮から虚血性大腸炎の既往を有する又は罹患している患者を除外した。患者の年齢は, 第 2 相試験［CL-0021］では 20 歳以上 65 歳未満としたが, 第 3 相試験［CL-0031］では，発売後に高齢者への投与の可能性があることから 20 歳以上 80 歳未満とした。本登録時には，排便習慣観察期の患者日誌の記入すべき全項目を−14～−8 日目及び−7～−1 日目にそれぞれ 5 日以上記入していた患者のうち，BSFS 1 又は 2 の頻度が 25%以上，SBM 頻度のそれぞれの週平

均値が 5 回以下，CSBM 頻度のそれぞれの週平均値が 3 回未満，腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値が 2.0 以上であった患者を対象とし，BSFS 6 が 2 回以上又は 7 が 1 回以上あった患者を除外した。

2.5.4.1.3 有効性評価項目

第 2 相試験［CL-0021］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を主要評価項目とし，主要な解析で 12 週間におけるレスポンダー率を，副次的な解析で各週及び各月のレスポンダー率を評価した。副次評価項目は，CSBM，SBM，便通状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンダー率（12 週間，各月，各週），CSBM 頻度，SBM 頻度，便形状，腹痛・腹部不快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及び IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量とした。試験の結果，12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率は，各リナクロチド群とプラセボ群との差が想定より小さく統計的に有意な差はみられなかったが，各リナクロチド群とプラセボ群との差は 10%以上であった。第 2 相試験［CL-0021］の結果より，第 3 相試験［CL-0031］の推奨用量及び主要評価項目は設定可能であり，適切な症例数を設定することでリナクロチドの有効性を明確に示すことが可能と考えた。

第 3 相試験［CL-0031］は二重盲検期と非盲検期から構成され，二重盲検期では，IBS の包括的な評価項目である 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に加え，IBS の主な症状の臨床的意義のある改善効果を検討するため，リナクロチドの薬理作用を明確にできる有用な評価指標として 12 週間における CSBM のレスポンダー率を主要評価項目とした。副次評価項目は，第 2 相試験［CL-0021］での副次評価項目に加え，初回投与開始 24 時間以内に CSBM があった被験者の割合，初回投与開始 24 時間以内に SBM があった被験者の割合，腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量とした。非盲検期では，主要評価項目及び副次評価項目の区別は設けず，各評価項目の週間レスポンダー率及び週平均値の変化量を有効性評価項目とした。

2.5.4.2 試験対象集団

2.5.4.2.1 解析対象集団

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］では，治験薬を 1 回以上服薬し，有効性評価項目が 1 項目でも測定された患者を最大の解析対象集団（FAS）と定義し，有効性の主たる解析対象集団とした。いずれの試験も，主要評価項目について結果の頑健性を評価するため，治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を対象とし FAS と同様の解析を行った。

2.5.4.2.2　患者の内訳

第 2 相試験［CL-0021］では，同意取得例は 1276 例，治験薬投与例は 559 例，試験完了例は 488 例であり，FAS は 558 例であった。中止例は 71 例であり，主な中止理由は有害事象（23 例）及び原疾患の悪化又は効果不十分（24 例）であった。

第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期では，同意取得例は 1008 例，治験薬投与例は 500 例，試験完了例は 440 例であり，FAS は 500 例であった。非盲検期では，二重盲検期を完了し非盲検期に移行した移行登録例は 324 例，非盲検期治験薬投与例は 324 例，52 週間の治験薬投与完了例は 275 例であり，FAS は 324 例であった。中止例は，二重盲検期 60 例，非盲検期 49 例であり，主な中止理由は, 二重盲検期及び非盲検期のいずれも被験者による中止の申し出（二重盲検期 18 例，非盲検期 22 例）であった。

2.5.4.2.3　人口統計学的特性及び有効性評価項目のベースライン値

第 2 相試験[CL-0021]の各投与群の平均年齢は 38.9～41.8 歳, 女性患者の割合は 88.4%～94.0%, 罹病期間の中央値は 120.0～192.0 カ月であった。人口統計学的特性のいずれの項目も大きな群間差はみられなかった。腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値に統計的に有意な不均衡がみられた（P=0.049，分散分析）が，有効性評価項目のベースライン値の他の項目には不均衡はみられなかった。

第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期の全体の平均年齢は 41.9 歳，女性患者の割合は 87.8%，罹病期間の中央値は 168.0 カ月であった。人口統計学的特性のいずれの項目も大きな群間差はみられなかった。IBS-QOL 日本語版の下位尺度得点の人間関係に統計的に有意な不均衡がみられた（P=0.034, 分散分析）が, 有効性評価項目のベースライン値の他の項目には不均衡はみられなかった。非盲検期の全体の平均年齢は 42.5 歳，女性患者の割合が 89.5%，罹病期間の中央値は 168.0 カ月であった。人口統計学的特性及び有効性評価項目のベースライン値のいずれの項目も大きな群間差はみられなかった。

人口統計学的特性及び有効性評価項目のベースライン値のいずれの項目も試験間で大きな差はみられなかった。

2.5.4.3　有効性の評価

第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期で主要評価項目とした 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率及び 12 週間における CSBM のレスポンダー率を主要評価項目，その他の項目を副次評価項目として有効性を評価した。

各主要評価項目は，12 週のうち 6 週以上において IBS 症状の全般改善効果が認められた患者の割合，CSBM 頻度が増加した患者の割合と定義した。

2.5.4.3.1 主要評価項目

2.5.4.3.1.1 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

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の FAS を対象とした 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を表 2.5.4- 1 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］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は，プラセボ群 23.2%，0.0625 mg 群 36.2%，0.125 mg 群 38.7%，0.25 mg 群 34.8%，0.5 mg 群 38.3%であった。リナクロチドのすべての群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられなかった（P>0.056，Fisher’s exact 検定，Hochberg 法で多重性を調整）が，リナクロチド群のレスポンダー率は，プラセボ群に比べ 11.6%～15.5%高かった。

第 3 相試験［CL-0031］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は，プラセボ群 17.5%，0.5 mg 群 33.7%であり，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（P<0.001，Fisher’s exact 検定）。0.5 mg 群のレスポンダー率は，プラセボ群に比べ 16.2%高かった。

第 3 相試験［CL-0031］では，第 2 相試験［CL-0021］に比較してプラセボ群及び 0.5 mg 群のいずれのレスポンダー率も低かったが，0.5 mg 群とプラセボ群とのレスポンダー率の差は同程度であった。

表 2.5.4- 1　　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：FAS

	第 2 相試験［CL-0021］					第 3 相試験［CL-0031］	
	プラセボ (n=112)	0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)	プラセボ (n=251)	0.5 mg (n=249)
レスポンダー (%)	26 (23.2)	42 (36.2)	43 (38.7)	39 (34.8)	41 (38.3)	44 (17.5)	84 (33.7)
95% CI (%)[a]	(15.8, 32.1)	(27.5, 45.6)	(29.6, 48.5)	(26.1, 44.4)	(29.1, 48.2)	(13.0, 22.8)	(27.9, 40.0)
P 値[b]	－	0.077	0.056	0.077	0.057	－	<0.001
プラセボ群との差 (%)	－	13.0	15.5	11.6	15.1	－	16.2
差の 95% CI (%)[c]	－	(0.4, 25.6)	(2.7, 28.4)	(−1.1, 24.3)	(2.1, 28.1)	－	(8.3, 24.1)

a：Clopper-Pearson 法　b：Fisher’s exact 検定を用いて算出したプラセボ群との対比較の P 値を，第 2 相試験［CL-0021］では Hochberg 法で多重性を調整した。c：連続修正した正規近似

Source：CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.1.1，CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.1.1.1

2.5.4.3.1.2 12 週間における CSBM のレスポンダー率

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の FAS を対象とした 12 週間における CSBM のレスポンダー率を表 2.5.4- 2 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］での 12 週間における CSBM のレスポンダー率は，プラセボ群 25.9%，0.0625 mg 群 34.5%，0.125 mg 群 32.4%，0.25 mg 群 37.5%，0.5 mg 群 45.8%であり，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（P=0.003，Fisher’s exact 検定）。0.5 mg 群のレスポンダー率は，プラセボ群に比べ 19.9%高く，リナクロチド群とプラセボ群との差に用量に依存した増加傾向がみられた。

第 3 相試験［CL-0031］での 12 週間における CSBM のレスポンダー率は，プラセボ群 19.1%，0.5 mg 群 34.9%であり，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（P<0.001，Fisher's exact 検定）。0.5 mg 群のレスポンダー率は，プラセボ群に比べ 15.8%高かった。

第 3 相試験［CL-0031］では，第 2 相試験［CL-0021］に比較してプラセボ群及び 0.5 mg 群のいずれのレスポンダー率も低く，0.5 mg 群とプラセボ群とのレスポンダー率の差も小さかった。ただし，第 3 相試験［CL-0031］での 0.5 mg 群とプラセボ群とのレスポンダー率の差は，第 2 相試験［CL-0021］での 0.25 mg 群とプラセボ群とのレスポンダー率の差より大きかった。

表 2.5.4- 2　　12 週間における CSBM のレスポンダー率：FAS

	第 2 相試験［CL-0021］					第 3 相試験［CL-0031］	
	プラセボ (n=112)	0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)	プラセボ (n=251)	0.5 mg (n=249)
レスポンダー (%)	29 (25.9)	40 (34.5)	36 (32.4)	42 (37.5)	49 (45.8)	48 (19.1)	87 (34.9)
95% CI (%)[a]	(18.1, 35.0)	(25.9, 43.9)	(23.9, 42.0)	(28.5, 47.1)	(36.1, 55.7)	(14.4, 24.5)	(29.0, 41.2)
P 値[b]	－	0.194	0.305	0.084	0.003	－	<0.001
プラセボ群との差 (%)	－	8.6	6.5	11.6	19.9	－	15.8
差の 95% CI (%)[c]	－	(−4.1, 21.3)	(−6.3, 19.3)	(−1.4, 24.6)	(6.5, 33.3)	－	(7.8, 23.9)

a：Clopper-Pearson 法　b：Fisher's exact 検定　c：連続修正した正規近似

Source：CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.3.2.1.1，CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.1.2.1

2.5.4.3.2　副次評価項目

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

第 3 相試験［CL-0031］での初回投与開始 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。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では，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（いずれも P<0.001，Fisher's exact 検定）。

2.5.4.3.2.2　レスポンダー率に関する評価項目

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］では，レスポンダー率に関する副次評価項目として, SBM, 便通状態改善効果及び腹痛･腹部不快感改善効果の 12 週間におけるレスポンダー率，IBS 症状の全般改善効果，CSBM，SBM，便通状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンダー率を評価した。

第 2 相試験［CL-0021］での 12 週間における SBM のレスポンダー率は，プラセボ群 63.4%，0.0625 mg 群 74.1%，0.125 mg 群 79.3%，0.25 mg 群 79.5%，0.5 mg 群 76.6%であり，0.125 mg 群，0.25 mg 群及び 0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（それぞれ, P=0.012, P=0.012 及び P=0.039，Fisher's exact 検定）。12 週間における便通状態改善効果のレスポンダー率は，プラセボ群 22.3%，0.0625 mg 群 36.2%，0.125 mg 群 42.3%，0.25 mg 群 39.3%，0.5 mg 群 39.3%

であり，すべてのリナクロチド群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（0.0625 mg 群 P=0.029，0.125 mg 群 P=0.002，0.25 mg 群 P=0.009 及び 0.5 mg 群 P=0.008，Fisher's exact 検定）。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は，プラセボ群 18.8%，0.0625 mg 群 31.9%，0.125 mg 群 36.0%，0.25 mg 群 29.5%，0.5 mg 群 32.7%であり，0.0625 mg 群，0.125 mg 群及び 0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（それぞれ，P=0.033，P=0.004 及び P=0.020，Fisher's exact 検定）。いずれの評価項目でも，リナクロチド群とプラセボ群との差には，0.125 mg 群まで用量に依存した増加傾向がみられた。IBS 症状の全般改善効果，CSBM，SBM，便通状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンダー率には，プラセボ群に比べ 0.5 mg 群で 1 週時から効果がみられ，12 週間にわたりプラセボ群より高いレスポンダー率が維持された。

第 3 相試験[CL-0031]での 12 週間における SBM のレスポンダー率は，プラセボ群 57.8%，0.5 mg 群 80.7%であり，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（P<0.001，Fisher's exact 検定）。12 週間における便通状態改善効果のレスポンダー率は，プラセボ群 18.3%，0.5 mg 群 36.5%であり，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（P<0.001，Fisher's exact 検定）。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は，プラセボ群 15.5%，0.5 mg 群 29.3%であり，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（P<0.001，Fisher's exact 検定）。IBS 症状の全般改善効果，CSBM，SBM，便通状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンダー率には，プラセボ群に比べ 0.5 mg 群で 1 週時から効果がみられ，12 週間にわたりプラセボ群より高いレスポンダー率が維持された。

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の結果は，おおむね同様であった。

2.5.4.3.2.3　変化量に関する評価項目

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］では，変化量に関する副次評価項目として CSBM 頻度，SBM 頻度，便形状，腹痛・腹部不快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及び IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量を評価した。また，第 3 相試験［CL-0031］では腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量も評価した。

第 2 相試験［CL-0021］での治療期の 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，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（いずれも P<0.001，共分散分析）。いずれの週平均値も，0.5 mg 群で 1 週時より改善効果がみられ，その効果は最終時点まで維持された。治療期の CSBM 頻度，便形状及びいきみの重症度スコアの週平均値の変化量には，プラセボ群との調整済み平均値の差に用量に依存した改善傾向がみられた。治療期の腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量では，リナクロチドのすべての群でプラセボ群に対する統計的に有意な差はみられず（共分散分析），リナクロチド群の腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値は，12 週にわたってプラセボ群と同様に推移した。IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量では，いずれの項目もすべての評価時点で，リナクロチドのすべての群でプラセボ群に対する統計的に有意な差はみられなかった（共分散分析）。

第 3 相試験［CL-0031］での治療期の 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，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（いずれも P<0.001，共分散分析）。治療期の腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量では，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（P=0.022，共分散分析）。治療期の腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量では，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（P=0.008，共分散分析）。腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値は 0.5 mg 群で 2 週時より，その他の週平均値はいずれも，0.5 mg 群で 1 週時より改善効果がみられ，その効果は最終時点まで維持された。IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量では，下位尺度得点のボディ・イメージ（二重盲検期最終時点及び 12 週時）及び社会生活（二重盲検期最終時点）の変化量に，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（それぞれ P=0.002，P=0.009，P=0.040，共分散分析）。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（共分散分析）。

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の結果は，おおむね同様であった。

2.5.4.4　部分集団での結果の比較

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］二重盲検期の 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ついて，性別，年齢，BMI，ベースラインの CSBM 頻度，SBM 頻度，便形状の週平均値，腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値，腹部膨満感の重症度スコアの週平均値（第 3 相試験［CL-0031］のみ）及びいきみの重症度スコアの週平均値を因子としたサブグループ解析を実施した。サブグループ解析の結果の詳細は，「2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較」に記載した。

第 2 相試験［CL-0021］では，ベースラインの CSBM 頻度及び SBM 頻度を因子としたサブグループ解析でサブグループ間に差がみられた。その他，性別，年齢，BMI，ベースラインの便形状の週平均値，腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値及びいきみの重症度スコアを因子としたサブグループ解析では，サブグループ間に一定の傾向はみられなかった。

第 3 相試験［CL-0031］では，年齢を因子としたサブグループ解析で，65 歳以上の患者数が，二重盲検期リナクロチド群 1 例，二重盲検期プラセボ群 6 例と少なく，サブグループ間の比較は困難であった。性別，年齢（40 歳未満，40 歳以上），ベースラインの CSBM 頻度，SBM 頻度，便形状，腹痛・腹部不快感の重症度スコア及び腹部膨満感の重症度スコアの週平均値を因子としたサブグループ解析で，サブグループ間に差がみられた。その他，BMI 及びベースラインのいきみの重症度スコアを因子としたサブグループ解析では，サブグループ間に大きな差はみられなかった。

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］間で同様の傾向がみられたのは，12 週間における CSBM のレスポンダー率に対するベースラインの CSBM 頻度を因子としたサブグループ解析であり，ベースラインの CSBM 頻度 1 回以上のサブグループで，CSBM 頻度 0 回のサブグルー

プに比べレスポンダー率が高かった。その他のサブグループ解析では，試験間で一定の傾向はみられなかった。

2.5.4.5　用法及び用量の設定

2.5.4.5.1　用法及び用量

第 2 相試験［CL-0021］は, Rome III 診断基準に準ずる IBS-C 患者を対象に, リナクロチド 0.0625，0.125，0.25，0.5 mg 又はプラセボを 12 週間経口投与し，リナクロチドの有効性，安全性及び薬物動態の用量反応性の検討を目的として実施した。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，リナクロチドのすべての群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられなかった（Fisher's exact 検定，Hochberg 法で多重性を調整）が，副次評価項目である 12 週間における CSBM のレスポンダー率では，用量に依存した増加傾向がみられ，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差が確認された（P=0.003，Fisher's exact 検定）。治療期の便形状の週平均値の変化量では，用量に依存した改善効果がみられ，0.25 mg 群と 0.5 mg 群で正常便と考えられる水準に達した。また，副次評価項目の多くで，リナクロチド 0.5 mg は他の用量に比べて高い有効性を示した。安全性では，リナクロチドの薬理作用に基づくと考えられる下痢の発現割合に用量に依存した増加はみられず，0.5 mg 群でみられた下痢はすべて軽度であった。

第 3 相試験［CL-0031］は，プラセボ対照の二重盲検期及び非対照の非盲検期から構成された。二重盲検期は，Rome III 診断基準に準ずる IBS-C 患者を対象に，リナクロチド 0.5 mg 又はプラセボを 12 週間経口投与し，リナクロチドの有効性の検証及び安全性の検討を目的として実施した。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及び 12 週間における CSBM のレスポンダー率では，統計的に有意な差が確認された（いずれも P<0.001，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及び初回投与開始 24 時間以内に SBM があった被験者の割合でも，統計的に有意な差がみられた（いずれも P<0.001，Fisher's exact 検定）。治療期の便形状の週平均値の変化量でも統計的に有意な差がみられ，0.5 mg 群で正常便と考えられる水準に達した。また，他の副次評価項目でも，リナクロチド 0.5 mg はプラセボに比べ高い有効性を示した。安全性では，0.5 mg 群でみられた下痢のほとんどが軽度であった。非盲検期は，二重盲検期完了後，リナクロチド 0.5 mg（0.25 mg へ減量可）を 40 週間経口投与し，リナクロチドを長期投与したときの安全性及び有効性の検討を目的として実施した。有効性評価項目の 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，二重盲検期 0.5 mg 群では，非盲検期移行後も効果の減弱はなく，その効果は 52 週時まで維持された。安全性では，発現した下痢のほとんどが軽度であった。

以上より，有効性及び安全性の観点から，リナクロチド 0.5 mg を臨床推奨用量と判断した。

2.5.4.5.2 用量調整の検討

第 3 相試験［CL-0031］の非盲検期に移行した 324 例のうち 27 例（二重盲検期 0.5 mg 群 7 例，二重盲検期プラセボ群 20 例）が，12 週時の来院日翌日以降に減量基準を満たし，治験薬の投与量を 0.5 mg から 0.25 mg に減量した。減量時期は患者ごとに異なるが，減量後に再増量した患者はいなかった。

IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダーでは，52 週時で二重盲検期 0.5 mg 群の減量例 7 例中 4 例及び二重盲検期プラセボ群の減量例 20 例中 6 例がレスポンダーであった。

CSBM の週間レスポンダーでは，52 週時で二重盲検期 0.5 mg 群の減量例 7 例中 5 例及び二重盲検期プラセボ群の減量例 20 例中 4 例がレスポンダーであった。

2.5.4.6 効果の持続，耐薬性

第 3 相試験［CL-0031］の成績から，IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率は，二重盲検期 0.5 mg 群の 12 週時で 42.1%，52 週時で 55.5%であり，その効果は 52 週時まで維持された。CSBM の週間レスポンダー率は，二重盲検期 0.5 mg 群の 12 週時で 37.8%，52 週時で 48.8%であり，その効果は 52 週時まで維持された。非盲検期の他の有効性評価項目でも，IBS 症状の全般改善効果及び CSBM の週間レスポンダー率と同様，二重盲検期 0.5 mg 群では非盲検期移行後も効果の減弱はなく，52 週時までおおむね一定の効果が維持された。IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量は，52 週時までおおむね増加する傾向がみられた。

2.5.4.7 有効性の結論

- 第 3 相試験［CL-0031］で主要評価項目に設定した 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率及び 12 週間における CSBM のレスポンダー率では，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差が認められ，優越性が検証された。
- 12 週間における 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対するサブグループ解析の結果，第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］で，ベースラインの CSBM 頻度別の 12 週間における CSBM のレスポンダー率にサブグループ間差がみられ，ベースラインの CSBM 頻度 1 回以上のサブグループで，CSBM 頻度 0 回のサブグループに比べレスポンダー率が高い傾向がみられた。ただし，CSBM 頻度 0 回のサブグループのリナクロチドのすべての群のレスポンダー率は，同じサブグループのプラセボ群に比べ高かった。
- 第 3 相試験［CL-0031］で副次評価項目に設定した初回投与開始 24 時間以内に CSBM があった被験者の割合及び初回投与開始 24 時間以内に SBM があった被験者の割合では，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差が認められ，初回投与開始 24 時間以内に CSBM 又は SBM があった患者の割合がプラセボ群に比べ高かった。

- 第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］で副次評価項目に設定した IBS 症状の全般改善効果，CSBM，SBM，便通状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンダー率には, 0.5 mg 群で 1 週時より改善効果がみられ, 12 週間にわたり効果が維持された。
- 第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］で副次評価項目に設定した治療期の 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，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた。第 2 相試験［CL-0021］での腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量では，リナクロチドのすべての群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられなかったが，第 3 相試験［CL-0031］では 0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた。第 3 相試験［CL-0031］での腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量では, 0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた。また，CSBM 頻度，SBM 頻度，便形状，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では 0.5 mg 群で 1 週時より，腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値では 0.5 mg 群で 2 週時より改善効果がみられ，その効果は最終時点まで維持された。
- IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量は，第 2 相試験［CL-0021］では，いずれの項目もすべての評価時点で，リナクロチドのすべての群でプラセボ群に対する統計的に有意な差はみられなかった。第 3 相試験［CL-0031］では，IBS-QOL 日本語版の全体得点の変化量は，二重盲検期最終時点及び 12 週時ともに，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられなかったが，下位尺度得点のボディ・イメージ（二重盲検期最終時点及び 12 週時）及び社会生活（二重盲検期最終時点）の変化量に，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた。その他の下位尺度得点では，統計的に有意な差はみられなかった。
- リナクロチド 0.5 mg を長期間（52 週間）投与した場合に，52 週間にわたり IBS 症状の改善効果が維持された。なお，二重盲検期プラセボ群でも，リナクロチド投与 1 週（13 週時）より, IBS 症状の全般改善効果及び CSBM の週間レスポンダー率に二重盲検期 0.5 mg 群での 12 週時のレスポンダー率と同程度の改善効果がみられた。
- 第 3 相試験［CL-0031］での 0.25 mg 減量例に，IBS 症状の全般改善効果及び CSBM の週間レスポンダーがみられ，減量後も効果が維持された。

以上より，IBS-C 患者に対するリナクロチド投与による IBS-C 症状の改善効果が認められた。

2.5.5　安全性の概括評価

リナクロチドの安全性評価は，国内で IBS-C 患者を対象に実施した第 2 相試験［CL-0021］，第 3 相試験［CL-0031］及び国内で健康成人を対象に実施した第 1 相単回投与試験［CL-0011］，第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］で行った。また，海外で健康成人を対象に実施した第 1 相試験（3 試験），IBS-C 患者を対象に実施した第 2 相試験（2 試験）及び第 3 相試験（3 試験），IBS-C 患者又は CC 患者を対象に実施した長期投与試験（2 試験）は参考資料とした。

なお，リナクロチドの安全性の主要な評価は，国内で IBS-C 患者を対象に実施した第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］で行った。また，上記試験の結果は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.5.5.1　全般的な曝露状況及び人口統計学的特性

リナクロチド又はプラセボを 1 回以上服薬した被験者の集団を安全性解析対象集団と定義し，リナクロチドの安全性を評価した。安全性の評価には各試験の成績とともに，比較試験の成績としてデザイン及び投与期間が類似している第 2 相試験［CL-0021］と第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期の成績を併合したデータ（比較試験併合）を用い，長期投与時の成績として第 3 相試験［CL-0031］で二重盲検期にリナクロチド 0.5 mg を投与され，非盲検期に移行した被験者のデータ［長期投与（リナクロチド 52 週)］及び非盲検期に移行したすべての被験者のデータ［長期投与（全体)］を用いた。

比較試験併合の安全性評価例数は, プラセボ群 364 例, 0.0625 mg 群 116 例, 0.125 mg 群 111 例, 0.25 mg 群 112 例，0.5 mg 群 356 例であった。リナクロチド群では男性の割合は 10.6%，平均年齢は 41.2 歳，BMI の平均値は 21.37 kg/m^2，平均罹病期間は 182.0 カ月であり，プラセボ群を含む各群間で，被験者背景に大きな差はみられなかった。また，ほとんどの被験者で高血圧，心疾患，糖尿病，肝疾患の合併はなかった。治験薬の平均服薬率は，プラセボ群で 98.87%，0.0625 mg 群で 98.61%，0.125 mg 群で 98.10%，0.25 mg 群で 98.09%，0.5 mg 群で 97.57%であり，群間で差はみられなかった。

長期投与では，第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期でリナクロチド 0.5 mg を投与され，非盲検期に移行した被験者が 164 例であり，非盲検期に移行した被験者は全体で 324 例であった。このうち，治療期 24 週時までに 0.25 mg に減量した被験者は，それぞれ 7 例及び 27 例であった。リナクロチド 52 週投与では, 男性の割合は 13.4%, 平均年齢は 42.2 歳, BMI の平均値は 21.59 kg/m^2, 平均罹病期間は 192.3 カ月であり，ほとんどの被験者で高血圧，心疾患，糖尿病，肝疾患の合併はなかった。リナクロチド 52 週投与の平均服薬率は 99.05%であった。リナクロチド 52 週投与で 0.25 mg に減量した 7 例の中に，再度 0.5 mg に増量した被験者はいなかった。

なお，IBS-C 患者を対象とした臨床試験では，以下に該当する患者を試験対象から除外した。

- 胃，胆のう，小腸，あるいは大腸の外科的切除手術（ただし，虫垂炎，良性ポリープ切除は除く）の既往がある患者
- 炎症性腸疾患（クローン病又は潰瘍性大腸炎）の既往がある，あるいは現在罹患している患者
- 虚血性大腸炎の既往がある，あるいは現在罹患している患者
- 感染性腸炎を現在罹患している患者
- 甲状腺機能亢進症，あるいは甲状腺機能低下症を現在罹患している患者
- その他，消化管通過あるいは大腸機能に影響すると考えられる疾患を現在罹患している患者
- 活動性の消化性潰瘍を現在罹患している患者
- 女性患者である場合，子宮内膜症あるいは子宮腺筋症を現在罹患している患者
- その他，IBS 症状の腹痛や腹部不快感を適切に評価できないと考えられる疾患を現在罹患している患者
- 抑うつあるいは不安症状が高度であり，薬効評価に影響すると判断される患者
- 同意取得前 1 年以内に薬物又はアルコール濫用の既往がある，あるいは現在濫用している患者
- 排便習慣観察期開始日 3 日前（−17 日目）より併用禁止薬剤・療法・禁止検査を使用あるいは施行した，又はそれを予定している患者（ただし，プロトコル通り併用制限薬剤・療法を使用あるいは施行した患者は，仮登録可とする）
- 悪性腫瘍の既往がある，あるいは現在罹患している患者
- 重篤な心血管系疾患，呼吸器系疾患，腎疾患，肝疾患，消化器系疾患（ただし，IBS を除く），血液系疾患，神経・精神系疾患を現在罹患している患者
- 薬物アレルギーの既往がある患者
- 女性患者である場合，妊娠又は妊娠している可能性がある患者，授乳中の患者，あるいは治験期間中に妊娠を希望する患者

2.5.5.2　有害事象の全般的な発現状況

比較試験併合では，有害事象の発現割合はプラセボ群で 29.1%（106/364 例），0.0625 mg 群で 33.6%（39/116 例），0.125 mg 群で 50.5%（56/111 例），0.25 mg 群で 41.1%（46/112 例），0.5 mg 群で 36.0%（128/356 例）であり，副作用の発現割合はプラセボ群で 6.6%（24/364 例），0.0625 mg 群で 16.4%（19/116 例），0.125 mg 群で 23.4%（26/111 例），0.25 mg 群で 26.8%（30/112 例），0.5 mg 群で 15.7%（56/356 例）であった。有害事象及び副作用の発現割合には，用量に依存した増加はみられなかった。程度別の有害事象では 0.125 mg 群で 0.9%（1/111 例），0.25 mg 群で 0.9%（1/112 例），0.5 mg 群で 0.3%（1/356 例）に重度の有害事象がみられた。重度の有害事象は，0.125 mg 群の 1 例にみられたノロウイルス性胃腸炎，0.25 mg 群の 1 例にみられた肝機能異常，0.5 mg 群の 1 例にみられた憩室炎であった。その他の有害事象は，いずれも軽度又は中等度であった。リナク

ロチドのいずれかの群で 2%以上の被験者にみられた有害事象は，腹痛，下痢，鼻咽頭炎，血中トリグリセリド増加及び白血球数減少であった。プラセボ群と比較して，リナクロチド群合計で発現割合が 2%以上高かった有害事象は下痢のみであった。リナクロチドのいずれかの群で 2%以上の被験者にみられた副作用は，腹痛，下痢及び白血球数減少であった。プラセボ群と比較して，リナクロチド群合計で発現割合が 2%以上高かった副作用は下痢のみであった（第 2 相試験［CL-0021］で報告された軟便［医師記載用語］は，MedDRA/J バージョン 18.0 では，すべて下痢にコード化された後に併合解析が行われた）。

長期投与のリナクロチド 52 週投与時では，有害事象の発現割合は 59.8%（98/164 例）であり，副作用の発現割合は 23.2%（38/164 例）であった。有害事象の程度は，いずれも軽度又は中等度であった。リナクロチド 52 週投与時に 2%以上の被験者にみられた有害事象は，下痢，発熱，膀胱炎，鼻咽頭炎，咽頭炎及び背部痛であった。また，リナクロチド 52 週投与時に 2%以上の被験者にみられた副作用は，下痢のみであった。

2.5.5.3　死亡及び重篤な有害事象

IBS-C 患者を対象とした第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］では，試験期間中に死亡例はみられなかった。

比較試験併合では，重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群で 0.3%（1/364 例），0.0625 mg 群で 2.6%（3/116 例），0.125 mg 群で 1.8%（2/111 例），0.25 mg 群で 1.8%（2/112 例），0.5 mg 群で 0.6%（2/356 例）であった。リナクロチド群でみられた重篤な有害事象は，肝機能異常（2 例），無力症，憩室炎，耳帯状疱疹，ノロウイルス性胃腸炎，意識消失，自然流産及び喘息（各 1 例）であり，これらのうち，肝機能異常（2 例），無力症（体調不良）及び憩室炎では，治験薬との関連性が否定されなかった。

長期投与のリナクロチド 52 週投与では，非盲検期移行後に重篤な有害事象はみられなかった。

2.5.5.4　投与中止に至った有害事象

比較試験併合では，投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群で 2.2%（8/364 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 3.7%（13/356 例）であった。リナクロチド群のいずれかで 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象は，腹部不快感，下痢，過敏性腸症候群及び鼻咽頭炎であった。

長期投与のリナクロチド 52 週投与では，非盲検期移行後，1.8%（3/164 例）に投与中止に至った有害事象（自己免疫性甲状腺炎，肝機能検査異常，白血球数減少，各 1 例）がみられた。

2.5.5.5　休薬に至った有害事象

比較試験併合では, 休薬に至った有害事象の発現割合はプラセボ群で 2.2%（8/364 例）, 0.0625 mg 群で 2.6%（3/116 例），0.125 mg 群で 11.7%（13/111 例），0.25 mg 群で 14.3%（16/112 例），0.5 mg 群で 9.6%（34/356 例）であった。リナクロチド群のいずれかで 2 例以上にみられた休薬に至った有害事象は，下痢及び胃腸炎であった。

長期投与のリナクロチド 52 週投与では, 休薬に至った有害事象の発現割合は 12.2%（20/164 例）であった。リナクロチド 52 週投与で 2 例以上にみられた休薬に至った有害事象は，下痢及び胃腸炎であった。

2.5.5.6　注目すべき有害事象

リナクロチドの薬理作用に基づくと考えられる下痢，軟便について，累積発現割合，重症度等を検討した。また，下痢や軟便に関連する有害事象として，腹痛，腹部不快感，腹部膨満及び悪心にも着目し，同様の検討を行った。

2.5.5.6.1　下痢

比較試験併合では, 下痢の発現割合はプラセボ群で 1.1%（4/364 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 で 11.0%（39/356 例）であり，用量に依存した発現割合の増加はみられなかった。下痢は，いずれの群でも多くが軽度であり，重度の事象はみられなかった。下痢の発現時期は，リナクロチドではいずれの群でも，投与開始日から 15 日目までの発現割合が最も高く，それ以降では顕著な発現割合の上昇はみられなかった。

長期投与のリナクロチド 52 週投与では，下痢の発現割合は 13.4%（22/164 例）であった。下痢の多くが軽度であり，重度の事象はみられなかった。下痢の発現時期は，投与開始日から 15 日目までの発現割合が最も高く，それ以降では顕著な発現割合の上昇はみられなかった。

2.5.5.6.2　軟便

比較試験併合では，軟便の発現割合はプラセボ群で 0.3%（1/364 例）であり，リナクロチド群では, いずれも 0%であった。長期投与のリナクロチド 52 週投与では, 軟便の発現割合は 0.6%（1/164 例）であった。軟便はいずれも軽度であった。

2.5.5.6.3　腹痛

比較試験併合では, 腹痛の発現割合はプラセボ群で 0.3%（1/364 例）, 0.0625 mg 群で 1.7%（2/116 例），0.125 mg 群で 3.6%（4/111 例），0.25 mg 群で 1.8%（2/112 例），0.5 mg 群で 1.1%（4/356 例）

であり, 用量に依存した発現割合の増加はみられなかった。腹痛はいずれも軽度又は中等度であった。

長期投与のリナクロチド 52 週投与では，腹痛の発現割合は 1.2%（2/164 例）であった。腹痛はいずれも軽度であった。

2.5.5.6.4 腹部不快感

比較試験併合では, 腹部不快感の発現割合はプラセボ群で 0.3%（1/364 例）, 0.0625 mg 群で 0.9%（1/116 例）, 0.125 mg 群で 1.8%（2/111 例）, 0.25 mg 群で 0.9%（1/112 例）, 0.5 mg 群で 0.8%（3/356 例）であり，用量に依存した発現割合の増加はみられなかった。腹部不快感はいずれも軽度又は中等度であった。

長期投与のリナクロチド 52 週投与では，腹部不快感の発現割合は 1.2%（2/164 例）であった。腹部不快感はいずれも軽度であった。

2.5.5.6.5 腹部膨満

比較試験併合では，腹部膨満の発現割合はプラセボ群で 0.5%（2/364 例），0.0625 mg 群で 0%, 0.125 mg 群で 0.9%（1/111 例），0.25 mg 群で 0%，0.5 mg 群で 0.6%（2/356 例）であり，用量に依存した発現割合の増加はみられなかった。腹部膨満はいずれも軽度又は中等度であった。

長期投与のリナクロチド 52 週投与では, 腹部膨満は 1 例にみられたのみであり, 軽度であった。

2.5.5.6.6 悪心

比較試験では，悪心の発現割合はプラセボ群で 0.3%（1/364 例），0.0625 mg 群で 0.9%（1/116 例），0.125 mg 群で 0.9%（1/111 例），0.25 mg 群で 0%，0.5 mg 群で 0.8%（3/356 例）であり，用量に依存した発現割合の増加はみられなかった。悪心はいずれも軽度又は中等度であった。

長期投与のリナクロチド 52 週投与では，悪心の発現割合は 1.8%（3/164 例）であった。悪心はいずれも軽度であった。

2.5.5.7 臨床検査

2.5.5.7.1 器官別大分類の臨床検査の有害事象

比較試験併合で，臨床検査の有害事象の発現割合は，プラセボ群で 2.2%（8/364 例），0.0625 mg 群で 7.8%（9/116 例），0.125 mg 群で 10.8%（12/111 例），0.25 mg 群で 6.3%（7/112 例），0.5 mg 群で 3.7%（13/356 例）であり，用量に依存した発現割合の増加はみられなかった。いずれかの投与群で 2 例以上にみられた臨床検査の有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アス

パラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中カリウム増加，血中トリグリセリド増加，白血球数減少及び尿中蛋白陽性であった。

長期投与のリナクロチド 52 週投与では，臨床検査の有害事象の発現割合は 9.1%（15/164 例）であった。リナクロチド 52 週投与で 2 例以上にみられた有害事象は，血中トリグリセリド増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝機能検査異常，体重減少，白血球数減少及び血中アルカリホスファターゼ増加であった。

2.5.5.7.2 臨床的に重要な肝機能検査値

第 2 相試験［CL-0021］では，ALT 又は AST>3×ULN，又は総ビリルビン>2×ULN の基準に合致する被験者が 0.0625 mg 群の 2 例，0.25 mg 群の 2 例にみられ，更に ALT 又は AST>3×ULN，かつ総ビリルビン>2×ULN の基準にも合致する被験者が 0.25 mg 群の 1 例にみられた。

第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期では，ALT 又は AST>3×ULN，又は総ビリルビン>2×ULN の基準に合致する被験者はプラセボ群の 3 例にみられたが，リナクロチド群でこの基準に合致する被験者はいなかった。リナクロチド 52 週投与では，1 例に ALT 又は AST>3×ULN，又は総ビリルビン>2×ULN の基準に合致する被験者がみられた。

2.5.5.8 安全性に影響を及ぼす因子の検討

IBS-C 患者を対象としたリナクロチドの臨床試験では，内因性要因として，性別，年齢，BMI，合併症の有無，外因性要因として，IBS-C の併用薬，併用療法の有無，救済薬使用の有無の各因子が，リナクロチドの安全性に及ぼす影響を検討するため，主な有害事象（比較試験併合のいずれかの群又は長期投与のリナクロチド 52 週投与で 2%以上にみられた有害事象）を対象にサブグループ解析を行った。

比較試験併合では，リナクロチド群の男性で下痢の発現割合が女性と比較して高かったが，その他の主な有害事象の発現割合には性別による差はみられなかった。また，リナクロチド群の心疾患合併ありのサブグループでは，鼻咽頭炎の発現割合が合併なしのサブグループと比較して高かったが，その他の主な有害事象の発現割合には心疾患合併の有無による差はみられなかった。年齢（40 歳未満，40 歳以上），BMI，救済薬使用の有無及び高血圧，肝疾患の合併症の有無では，サブグループ間で主な有害事象の発現割合に差はみられなかった。年齢では，65 歳以上の被験者が少なかったこと，糖尿病の合併症の有無では，合併ありの被験者が少なかったこと，IBS-C の併用薬，併用療法の有無では，併用有の被験者が少なかったことから，これら因子ではサブグループ間の検討は困難であった。

長期投与のリナクロチド 52 週投与では，BMI が 22 kg/m^2 以上で 22 kg/m^2 未満と比較して，下痢の発現割合が高かった。救済薬使用の有無では，使用なしで使用ありと比較して，下痢の発現割合が高かった。性別及び年齢（40 歳未満，40 歳以上）では，サブグループ間で差はみられなかった。年齢では，65 歳以上の被験者がいなかったこと，合併症の有無では，高血圧，心疾患，糖尿

病，肝疾患のいずれも合併ありの被験者が少なかったこと，IBS-C の併用薬，併用療法使用の有無では併用有の被験者がいなかったことから，これら因子ではサブグループ間の検討は困難であった。

なお，下痢は比較試験では男性，長期投与では BMI が 22 kg/m^2 以上の被験者及び救済薬使用なしの被験者で発現割合が高かったが，比較試験と長期投与で下痢の発現割合には，サブグループ間で一貫した傾向はみられなかった（表 2.5.5 - 1）。

以上の結果より，性別，年齢（40 歳未満，40 歳以上），BMI の内因性要因及び救済薬使用の有無の外因性要因はいずれも，リナクロチドの安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.5.5 - 1　　下痢のサブグループ解析

因子	カテゴリ	比較試験併合		長期投与	
		プラセボ	リナクロチド	リナクロチド（52 週）	リナクロチド（全体）
性別	男性	0/36	20/74(27.0%)	3/22(13.6%)	7/34(20.6%)
	女性	4/328(1.2%)	64/621(10.3%)	19/142(13.4%)	40/290(13.8%)
年齢	40 歳未満	2/148(1.4%)	42/304(13.8%)	8/64(12.5%)	19/124(15.3%)
	40 歳以上	2/216(0.9%)	42/391(10.7%)	14/100(14.0%)	28/200(14.0%)
	65 歳未満	4/358(1.1%)	84/694(12.1%)	22/164(13.4%)	47/319(14.7%)
	65 歳以上	0/6	0/1	0/0	0/5
BMI	22 kg/m^2 未満	3/230(1.3%)	47/444(10.6%)	8/99(8.1%)	22/198(11.1%)
	22 kg/m^2 以上	1/134(0.7%)	37/251(14.7%)	14/65(21.5%)	25/126(19.8%)
高血圧合併	なし	4/357(1.1%)	82/667(12.3%)	21/157(13.4%)	46/313(14.7%)
	あり	0/7	2/28(7.1%)	1/7(14.3%)	1/11(9.1%)
心疾患合併	なし	3/363(0.8%)	81/678(11.9%)	22/163(13.5%)	47/323(14.6%)
	あり	1/1(100.0%)	3/17(17.6%)	0/1	0/1
糖尿病合併	なし	4/363(1.1%)	84/689(12.2%)	22/163(13.5%)	47/323(14.6%)
	あり	0/1	0/6	0/1	0/1
肝疾患合併	なし	4/357(1.1%)	81/679(11.9%)	21/155(13.5%)	45/313(14.4%)
	あり	0/7	3/16(18.8%)	1/9(11.1%)	2/11(18.2%)
IBS 併用薬，療法	なし	4/360(1.1%)	84/687(12.2%)	22/164(13.4%)	46/320(14.4%)
	あり	0/4	0/8	0/0	1/4(25.0%)
救済薬使用	なし	4/282(1.4%)	78/589(13.2%)	22/142(15.5%)	40/272(14.7%)
	あり	0/82	6/106(5.7%)	0/22	7/52(13.5%)

発現例数/総例数（割合）

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_05_01_01，表 2742_05_01_03，表 2742_05_02_01，表 2742_05_02_03，表 2742_05_03_01，表 2742_05_03_03，表 2742_05_04_01，表 2742_05_04_03，表 2742_05_05_01，表 2742_05_05_03，表 2742_05_06_01，表 2742_05_06_03，表 2742_05_07_01，表 2742_05_07_03，表 2742_05_08_01，表 2742_05_08_03，表 2742_06_02_01，表 2742_06_02_03，表 2742_06_03_01，表 2742_06_03_03

2.5.5.9　製造販売後の使用経験

リナクロチドの国際誕生日（2012 年 8 月 30 日）から定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）のデータロックポイント（2015 年 8 月 29 日）までの販売数量から算出された推定曝露患者数は，560613 人・年であった。

PBRER のデータロックポイントまでに報告された重篤な副作用は 457 件であり，そのうち 10 件以上報告された重篤な副作用は，下痢，血便排泄，腹痛及び直腸出血であった。

2.5.5.10 安全性の結論

以上の臨床試験の結果から，安全性の結論をまとめた。

- IBS-C 患者を対象に実施した臨床試験で，有害事象の発現割合は比較試験では，プラセボ群で 29.1%（106/364 例），0.0625 mg 群で 33.6%（39/116 例），0.125 mg 群で 50.5%（56/111 例），0.25 mg 群で 41.1%（46/112 例），0.5 mg 群で 36.0%（128/356 例）であり，長期投与のリナクロチド 52 週では 59.8%（98/164 例）であった。比較試験の有害事象の発現割合には，用量に依存した増加はみられなかった。長期投与のリナクロチド 52 週投与の有害事象の発現割合は，比較試験のリナクロチド群と比較して，やや高い傾向がみられた。これは，長期投与時の程度別有害事象の発現割合で，中等度の有害事象の発現割合には 24 週投与時と比較して差がみられなかったものの，軽度の有害事象の発現割合ではやや高かったことによるものであり，安全性上，大きな問題はないと考えられた。
- 比較試験では，リナクロチド群の 0.4%（3/695 例）に重度の有害事象がみられたものの，その他はすべて軽度又は中等度であった。長期投与のリナクロチド 52 週投与でみられた有害事象はすべて軽度又は中等度であった。
- 重篤な有害事象は，比較試験ではプラセボ群で 1 例，0.0625 mg 群で 3 例，0.125 mg 群で 2 例，0.25 mg 群で 2 例，0.5 mg 群で 2 例にみられた。長期投与のリナクロチド 52 週投与では，非盲検期移行後に重篤な有害事象はみられなかった。比較試験でみられた重篤な有害事象には，器官別大分類の胃腸障害に該当する事象はなかった。
- リナクロチドの薬理作用に基づくと考えられる下痢の発現割合は，比較試験ではプラセボ群で 1.1%（4/364 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 で 11.0%（39/356 例）であり，長期投与のリナクロチド 52 週投与では 13.4%（22/164 例）であった。比較試験，長期投与のリナクロチド 52 週投与のいずれも，投与開始日から 15 日目までの発現割合が最も高く，それ以降では顕著な発現割合の上昇はみられず，長期投与に伴い，発現割合が上昇する可能性は低いと考えられた。
- 下痢と同様にリナクロチドの薬理作用に基づくと考えられる軟便は，比較試験ではプラセボ群の 1 例，長期投与のリナクロチド 52 週投与で 1 例にみられたのみであり，軟便の発現頻度は低かった。なお，上記のいずれも軽度の軟便であった。
- その他の注意を要する有害事象である腹痛，腹部不快感，腹部膨満及び悪心の発現割合はプラセボ群とリナクロチド群で顕著な差はみられず，長期投与のリナクロチド群と同程度であった。これら有害事象についても，長期投与に伴って発現割合が上昇する可能性は低いと考えられた。

- 主な有害事象を対象として，内因性要因（性別，年齢，BMI，合併症の有無）及び外因性要因（IBS-C の併用薬，併用療法の有無，救済薬使用の有無）の各因子がリナクロチドの安全性に及ぼす影響を検討した。年齢（65 歳未満，65 歳以上），合併症（高血圧，心疾患，糖尿病，肝疾患）の有無，IBS-C の併用薬，併用療法の有無では，長期投与のリナクロチド 52 週投与で，いずれも一方のサブグループのカテゴリに被験者が偏っていたため，比較試験，長期投与での主な有害事象の発現割合の傾向を検討することが困難であったが，その他の性別，年齢（40 歳未満，40 歳以上），BMI，救済薬使用の有無では，サブグループで比較した結果には，比較試験，長期投与で一貫した傾向はみられなかった。よって，これら因子（性別，年齢［40 歳未満，40 歳以上］，BMI，救済薬使用の有無）はいずれも，リナクロチドの安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　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 を含む FGID の診断基準等を策定するための国際的なワーキンググループである Rome III committees において，IBS は「症候群」であり，自覚症状の改善が臨床上重要であることから，治療薬の効果においても患者自身による自覚症状の改善効果に基づいて評価されることが推奨されている［Longstreth, 2006; Irvine, 2006］。また，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）では，患者自身の報告による「全般的な症状改善」が得られることは，IBS の主要な治療目標の 1 つとして考えられている［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］。

IBS-C 患者において重要な症状は便秘関連症状であり，それらの中には便形状，排便回数，いきみなどが含まれる。しかし，IBS は様々な主訴を伴い，1 つの症状の改善が必ずしも治療の満足度に繋がらない。したがって，被験者が有するすべての症状を包括的に評価する「IBS 症状の全般改善効果」が，真に IBS 患者における臨床効果を反映していると考え，「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」を主要評価項目として設定した。

その結果，第 3 相試験［CL-0031］において，12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率は，プラセボ群 17.5%，0.5 mg 群 33.7%であり，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（P<0.001，Fisher’s exact 検定）。0.5 mg 群のレスポンダー率は，プラセボ群に比べ 16.2%高かった。

- **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 の主な症状に対する本剤の改善効果を確認し，本剤の作用機序に基づく薬理作用を明確にするため，第 3 相試験［CL-0031］では，IBS-C の主な症状である排便頻度及び残便感の改善効果を確認できる評価指標である CSBM に着目し，IBS 症状の包括的な評価項目である全般改善効果に加えて，12 週間における CSBM のレスポンダー率を主要評価項目として設定した。

その結果，第 3 相試験［CL-0031］において，12 週間における CSBM のレスポンダー率は，プラセボ群 19.1%，0.5 mg 群 34.9%であり，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（P<0.001，Fisher’s exact 検定）。0.5 mg 群のレスポンダー率は，プラセボ群に比べ 15.8%高かった。また，副次評価項目である 12 週間における便通状態改善効果のレスポンダー率は，プラセボ群 18.3%，0.5 mg 群 36.5%であり，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（P<0.001，Fisher’s exact 検定）。0.5 mg 群のレスポンダー率は，プラセボ群に比べ 18.2%高かった。

- **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。**

第 3 相試験［CL-0031］において，12 週間における腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンダー率は，プラセボ群 15.5%，0.5 mg 群 29.3%であり，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（P<0.001，Fisher's exact 検定）。0.5 mg 群のレスポンダー率は，プラセボ群に比べ 13.8%高かった。二重盲検期 12 週間における便形状及びいきみの重症度スコアの週平均値の変化量は，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（いずれも P<0.001，共分散分析）。二重盲検期 12 週間における腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量は，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（P=0.022，共分散分析）。二重盲検期 12 週間における腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量は，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（P=0.008，共分散分析）。

- **早期に排便頻度及び残便感の改善効果が期待される。**

第 3 相試験［CL-0031］において，初回投与開始 24 時間以内に CSBM があった被験者の割合は，プラセボ群 10.0%，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，0.5 mg 群でプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられた（いずれも P<0.001，Fisher's exact 検定）。

- **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。**

第 3 相試験［CL-0031］において，二重盲検期 12 週時までの IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率は，0.5 mg 群では，いずれの週時点でも，プラセボ群と比較して統計的に有意な差がみられ（P<0.001，Fisher's exact 検定），10%以上高かった。二重盲検期 12 週時までの CSBM の週間レスポンダー率は，0.5 mg 群では，9 週時以外の 11 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（P<0.001～P=0.006，Fisher's exact 検定），10%以上高かった。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は，二重盲検期 0.5 mg 群において，非盲検期移行後も効果の減弱はなく，その効果は 52 週時まで維持された。安全性では，52 週時までに 0.5 mg 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。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。**

薬物動態を検討した国内臨床試験［CL-0011，CL-0012，CL-0021］において，リナクロチドの未変化体及び主要代謝物 MM-419447 の血漿中濃度は，投与量及び投与期間によらず本剤を投与されたすべての被験者で定量下限未満であった。

- **IBS-C 患者の QOL を改善することが期待される。**

IBS 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，QOL が著しく低下することが報告されている［Gralnek, 2000; Kaji, 2010］ことから，IBS に特異的な指標である「IBS-QOL」を副次評価項目に設定した。

その結果，第 3 相試験［CL-0031］において，IBS-QOL 日本版の全体得点及び下位尺度得点の 8 項目のうち6項目の変化量では, 0.5 mg群でプラセボ群に対する統計的に有意な差はみられなかったが，下位尺度得点のボディ・イメージ及び社会生活における変化量では，0.5 mg 群ではプラセボ群に対する統計的に有意な差がみられ（P=0.002 及び P=0.040，いずれも共分散分析），QOL を改善した。

2.5.6.2　リスク

- **薬理作用に基づく下痢の発現が認められる。**

IBS-C 患者を対象とした国内臨床試験［CL-0021，CL-0031］の併合解析で，本剤のいずれかの用量で 2.0%以上発現した副作用は下痢［リナクロチド群合計で 13.0%］であった。なお，ほとんどの下痢が軽度であり，休薬や減量等により発現後 8 日以内に速やかに回復した。また，重度の下痢はみられなかった。下痢は本剤群で発現割合が高く，本剤の薬理作用に基づくことから「重要な特定されたリスク」と判断した。更に，稀ではあるが下痢は脱水，電解質異常，起立性低血圧，便意切迫感，便失禁を伴うおそれがあり，このような重度な下痢を「重要な潜在的リスク」と判断した。このことから重度な下痢の発現に留意するよう注意喚起が必要であると考え，添付文書（案）の重要な基本的注意の項に反映させた。

2.5.6.3　推奨用量と海外承認用量が異なることについて

国内推奨用量 0.5 mg が海外承認用量 0.29 mg と異なることについて，第 3 相試験［CL-0031］の結果及び第 3 相試験［CL-0031］開始前に行った検討（2.5.1.3.3.3 第 3 相試験［CL-0031］の推奨用量と海外承認用量が異なることについて 参照）を踏まえ，以下検討した。

まず，民族差が影響している可能性について検討した。内因的民族要因に関しては，本剤がほぼ吸収されないという薬物特性及び消化管内におけるタンパク分解酵素に民族差があることを示唆する報告はないことから, 内因的民族要因が本剤の分解に与える影響は小さいと考えられるが, 明確にはなっていない。一方，外因的民族要因に関しては，本疾患では，民族差について特に言語，食事習慣などに注意するべきと考えられている。第 3 相試験［CL-0031］と海外試験の「臨床試験の実施方法／エンドポイント」はほぼ同じであるものの，主に組み入れ基準，救済薬基準，腹痛・腹部不快感の評価方法が異なっている（表 2.5.6- 1 及び表 2.5.6- 2）。国内と海外では，同一の治験実施計画に則って実施された臨床試験ではないため，単純に民族差を比較することは難しく, その有無を結論づけるには限界があると考えられる。しかしながら，これまでに得られたデータにて民族差を検討した。第 3 相試験［CL-0031］と海外第 3 相試験［MCP-103-302，LIN-MD-31，

ICP-103-307］の CSBM 頻度，SBM 頻度，便形状及びいきみの重症度スコアのベースラインは以下のとおりであった（表 2.5.6- 3）。ベースラインについて各試験で多少異なる傾向が認められたものの，第 3 相試験［CL-0031］と海外第 3 相試験［MCP-103-302，LIN-MD-31，ICP-103-307］の有効性及び安全性のデータについて検討を行った結果，近似の用量で国内と海外で同様の有効性が認められ（図 2.5.6- 1，図 2.5.6- 2，図 2.5.6- 3，図 2.5.6- 4，図 2.5.6- 5 及び図 2.5.6- 6），本剤の効果に大きな差はないと考えられた。ただし，下痢の発現割合では，国内や中国（一部海外も含む）で実施した第 3 相試験［CL-0031，ICP-103-307］の発現割合が北米で実施した第 3 相試験［MCP-103-302，LIN-MD-31］のものよりやや低い傾向が認められた（図 2.5.6- 7）。

なお，第 2 相試験［CL-0021］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いて，排便習慣観察期の SBM 頻度の週平均値が小さい集団では，週平均値が大きい集団と比較して，プラセボ群のレスポンスが低くなり，プラセボと本剤の差がより大きくなることが確認されたが，第 3 相試験［CL-0031］では同様の傾向は認められなかった。

これらのことから，民族差の有無は明確ではないが，それが本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は大きいものではないと考えられた。

表 2.5.6- 1　　国内・海外第 3 相試験における主な違い

第 3 相試験 ［CL-0031］[a]	海外第 3 相試験 ［MCP-103-302，LIN-MD-31］	海外第 3 相試験 ［ICP-103-307］
組み入れ基準		
Rome III 診断基準に準ずる	Rome II 診断基準に準ずる	Rome III 診断基準に準ずる
治療期における救済薬基準		
無排便が 3 日（72 時間）以上続く場合，治験医師の判断のもとで救済薬を使用可能。本基準による救済薬の使用は，治療期では 2 度までで 3 度目に必要になった場合に中止。	無排便が 72 時間以上続く場合，あるいは症状に耐えられない場合，患者判断で救済薬を使用可能。救済薬の使用は，無制限。	無排便が 72 時間以上続く場合，あるいは症状に耐えられない場合，患者判断で救済薬を使用可能。救済薬の使用は，無制限。
日々の腹痛・腹部不快感の重症度スコアの評価方法		
腹痛と腹部不快感を併せて評価[b] 5 段階スコア	腹痛と腹部不快感をそれぞれ評価 11 段階スコア	腹痛と腹部不快感をそれぞれ評価 11 段階スコア

a：第 2 相試験［CL-0021］と同じ

b：臨床現場では，日本人患者自身の自覚症状として，腹痛と腹部不快感の感覚は重複することがあり，これらを区別して認識することは難しいとの医学専門家の意見に基づき，腹痛と腹部不快感を併せて評価することにした。

表 2.5.6- 2　　国内・海外第 3 相試験における IBS-C 診断に関わる主な組み入れ基準の比較

	第 3 相試験 ［CL-0031］	海外第 3 相試験 ［MCP-103-302，LIN-MD-31］	海外第 3 相試験 ［ICP-103-307］
排便習慣観察期開始日以前に確認する排便状況に関する組み入れ基準（問診による確認）			
準じた IBS の診断基準	Rome III 診断基準 （病悩期間：6 カ月以上前から症状があり，最近 3 カ月間は基準を満たしていること）	Rome II 診断基準 （病悩期間：最近の 12 カ月間のうち少なくとも 12 週間は基準を満たしていること）	Rome III 診断基準 （病悩期間：6 カ月以上前から症状があり，最近 3 カ月間は基準を満たしていること）
IBS-C の診断基準	硬便又は兎糞状便が SBM の 25%以上	1 週間に 3 回未満の SBM かつ， 以下の 3 項目のうち 1 項目以上 いきみが SBM の 25%より多い 硬便又は兎糞状便が SBM の 25%より多い 残便感が SBM の 25%より多い	1 週間に 3 回未満の SBM かつ， 以下の 3 項目のうち 1 項目以上 いきみが SBM の 25%より多い 硬便又は兎糞状便が SBM の 25%より多い 残便感が SBM の 25%より多い
	軟便（泥状便）又は水様便が SBM の 25%未満	軟便（泥状便）又は水様便が SBM の 25%以下	軟便（泥状便）又は水様便が SBM の 25%以下
排便習慣観察期終了後，本登録日に確認する組み入れ基準（排便習慣観察期の患者日誌の内容による確認）			
便形状	硬便又は兎糞状便が SBM の 25%以上	—	—
	SBM 頻度のうち， 軟便（泥状便）が 2 回以上ないかつ， 水様便（BSFS タイプ 7）がない	SBM 頻度のうち， 軟便（泥状便）が 2 回以上ないかつ， 水様便（BSFS タイプ 7）がない	SBM 頻度のうち， 軟便（泥状便）が 2 回以上ないかつ， 水様便（BSFS タイプ 7）がない
CSBM 頻度	1 週間に 3 回未満の CSBM	1 週間に 3 回未満の CSBM	1 週間に 3 回未満の CSBM
SBM 頻度	1 週間に 5 回以下の SBM	1 週間に 5 回以下の SBM	1 週間に 5 回以下の SBM
腹痛・腹部不快感の重症度スコア	腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値が 2.0 以上（5 段階スコア）	腹痛の重症度スコアの週平均値が 3.0 以上（11 段階スコア）	腹痛の重症度スコアの週平均値が 3.0 以上（11 段階スコア）

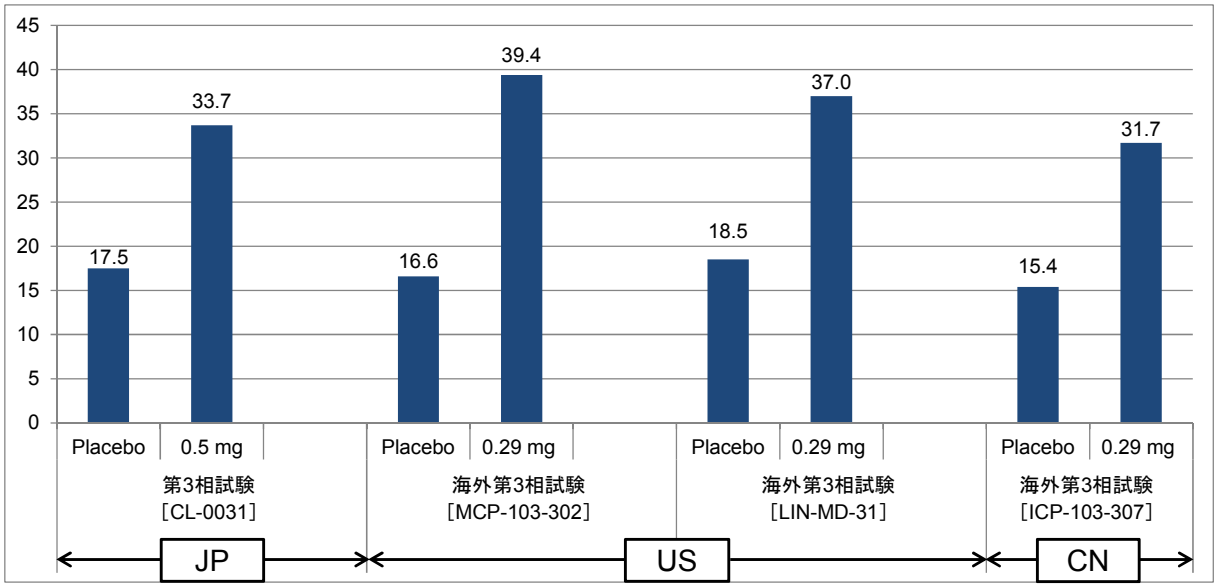
表 2.5.6- 3　　各試験の排便状況に関わるベースラインの特性

		［CL-0031］ 全体 (n=500[a])	［MCP-103-302］ 全体 (n=804 [a])	［LIN-MD-31］ 全体 (n=800 [a])	［ICP-103-307］ 全体 (n=839 [a])
観察期の CSBM 頻度の週平均値	n	500	804	800	839
	平均値（SD）	0.37 (0.56)	0.2 (0.4)	0.22 (0.48)	0.3 (0.5)
	中央値	0.00	0.0	0.00	0.0
	最小値, 最大値	0.0, 2.0	0.0, 2.9	0.0, 2.9	0.0, 2.9
観察期の SBM 頻度の週平均値	n	500	804	800	839
	平均値（SD）	2.39 (1.15)	1.7 (1.4)	1.92 (1.39)	1.6 (1.2)
	中央値	2.50	1.5	1.91	1.5
	最小値, 最大値	0.0, 5.0	0.0, 5.8	0.0, 6.8	0.0, 7.3
観察期の便形状の週平均値	n	474	686	708	741
	平均値（SD）	2.00 (0.72)	2.3 (1.0)	2.34 (1.02)	2.6 (1.2)
	中央値	2.00	2.0	2.20	2.5
	最小値, 最大値	1.0, 4.3	1.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 6.5
観察期のいきみの重症度スコアの週平均値	n	474	686	708	741
	平均値（SD）	3.53 (0.73)	3.6 (0.8)	3.50 (0.79)	3.2 (0.9)
	中央値	3.50	3.6	3.50	3.2
	最小値, 最大値	1.6, 5.0	1.0, 5.0	1.0, 5.0	1.0, 5.0

a：FAS［CL-0031］，ITT［MCP-103-302，LIN-MD-31，ICP-103-307］

Source: CL-0031 (5.3.5.1-2) Table A12.1.2.2.1, MCP-103-302 (5.3.5.1-5) Table 14.2.4, LIN-MD-31 (5.3.5.1-6) Table 14.2.4, ICP-103-307 (5.3.5.1-7) Table 14A.2.3

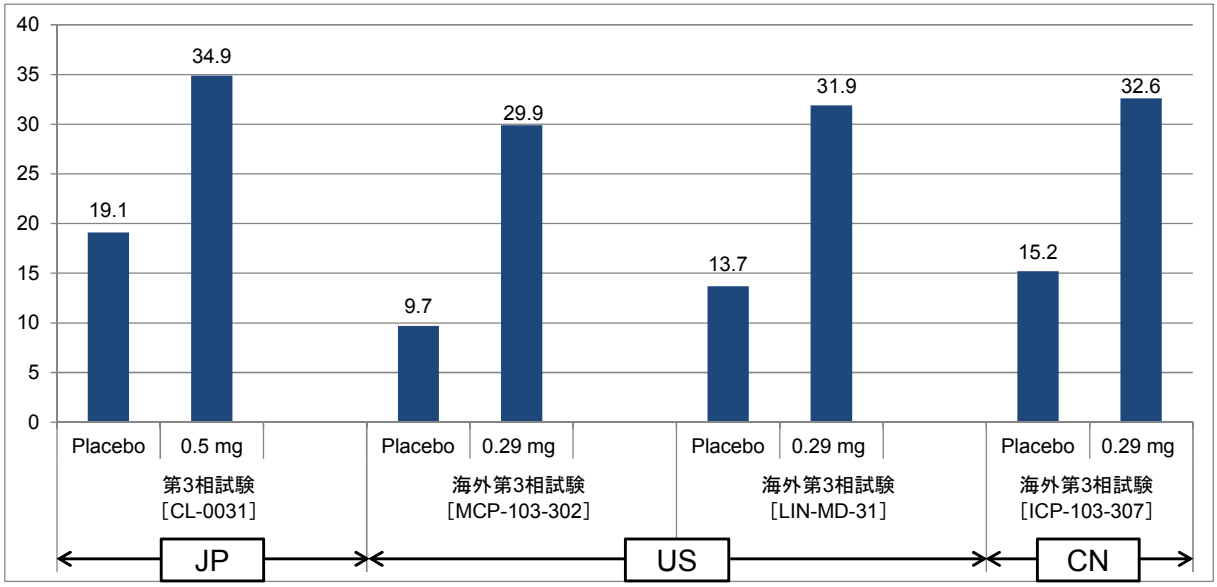
図 2.5.6- 1 各試験における 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率（%）[a]



a：FAS［CL-0031］，ITT［MCP-103-302，LIN-MD-31，ICP-103-307］

Source：CL-0031 (5.3.5.1-2) Table A12.3.1.1.1，Additional analysis for J-CTD 2 (5.3.5.3-6) Table 3.2，Table 3.3，ICP-103-307 (5.3.5.1-7) Table 14A.4.1.2A

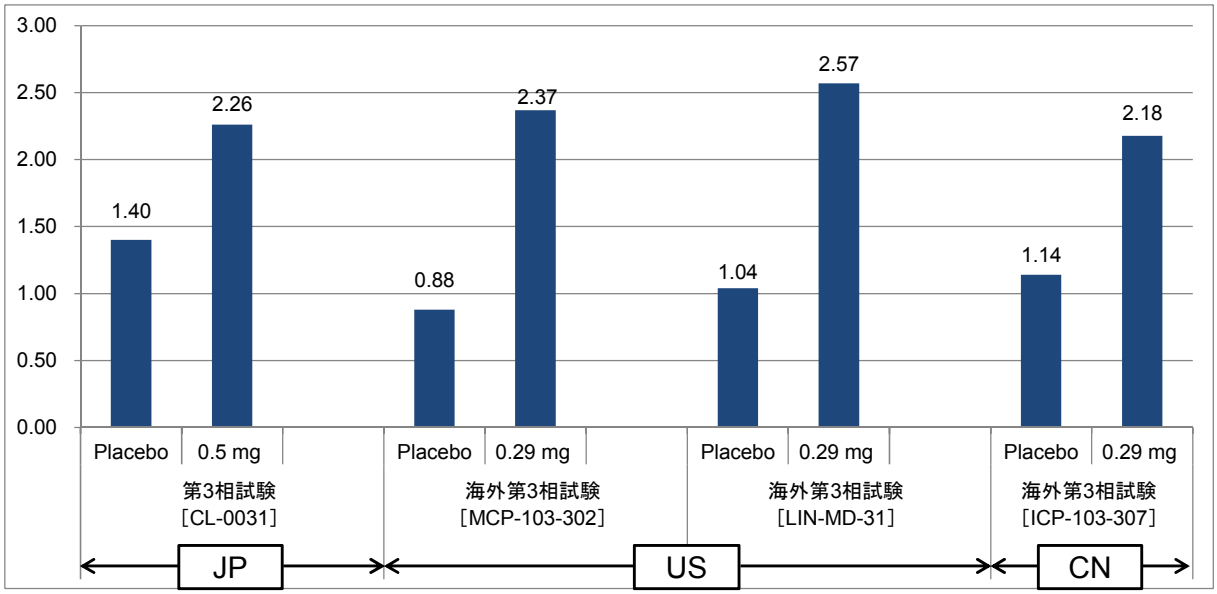
図 2.5.6- 2　　各試験における 12 週間における CSBM のレスポンダー率（%）[a]



a：FAS［CL-0031］，ITT［MCP-103-302，LIN-MD-31，ICP-103-307］

Source : CL-0031 (5.3.5.1-2) Table A12.3.1.2.1，Additional analysis for J-CTD 2 (5.3.5.3-6) Table 4.2，Table 4.3，Additional analysis for J-CTD 1 (5.3.5.3-5) Table 300.1

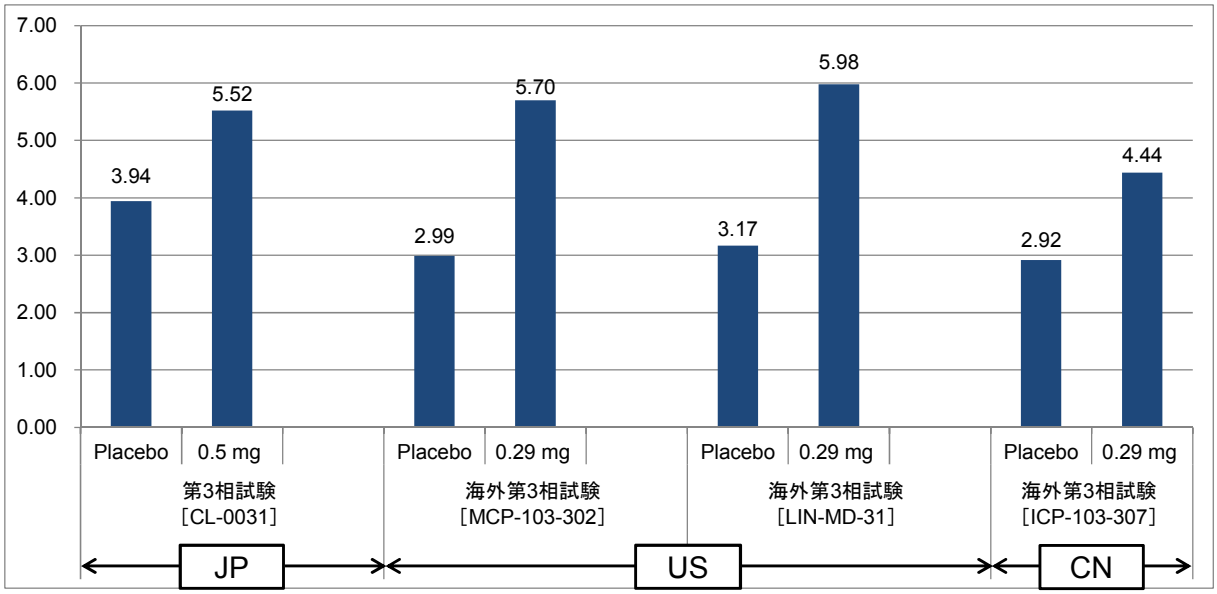
図 2.5.6- 3　　各試験における治療期 12 週間での CSBM 頻度の週平均値 [a]



a：FAS［CL-0031］，ITT［MCP-103-302，LIN-MD-31，ICP-103-307］

Source：CL-0031 (5.3.5.1-2) Table A12.3.2.10.1，MCP-103-302 (5.3.5.1-5) Table 14.4.2.1A，LIN-MD-31 (5.3.5.1-6) Table 14.4.2.1A，ICP-103-307 (5.3.5.1-7) Table 14A.4.2.1.1A

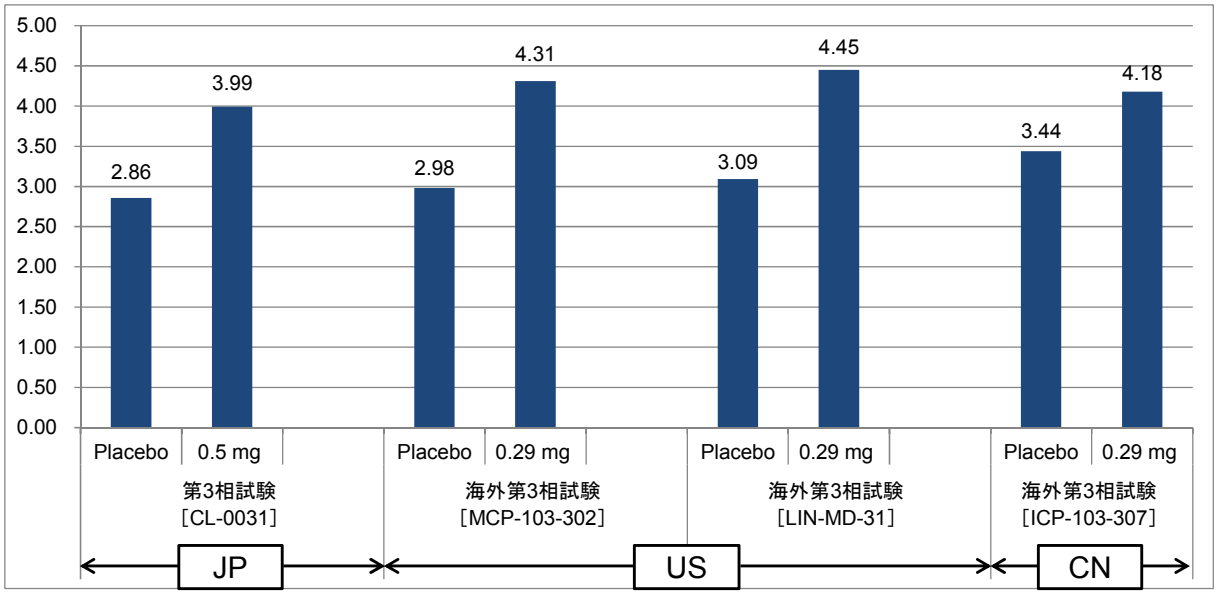
図 2.5.6- 4　　各試験における治療期 12 週間での SBM 頻度の週平均値 [a]



a：FAS［CL-0031］，ITT［MCP-103-302，LIN-MD-31，ICP-103-307］

Source：CL-0031 (5.3.5.1-2) Table A12.3.2.9.1，MCP-103-302 (5.3.5.1-5) Table 14.4.2.2A，LIN-MD-31 (5.3.5.1-6) Table 14.4.2.2A，ICP-103-307 (5.3.5.1-7) Table 14A.4.2.2.1A

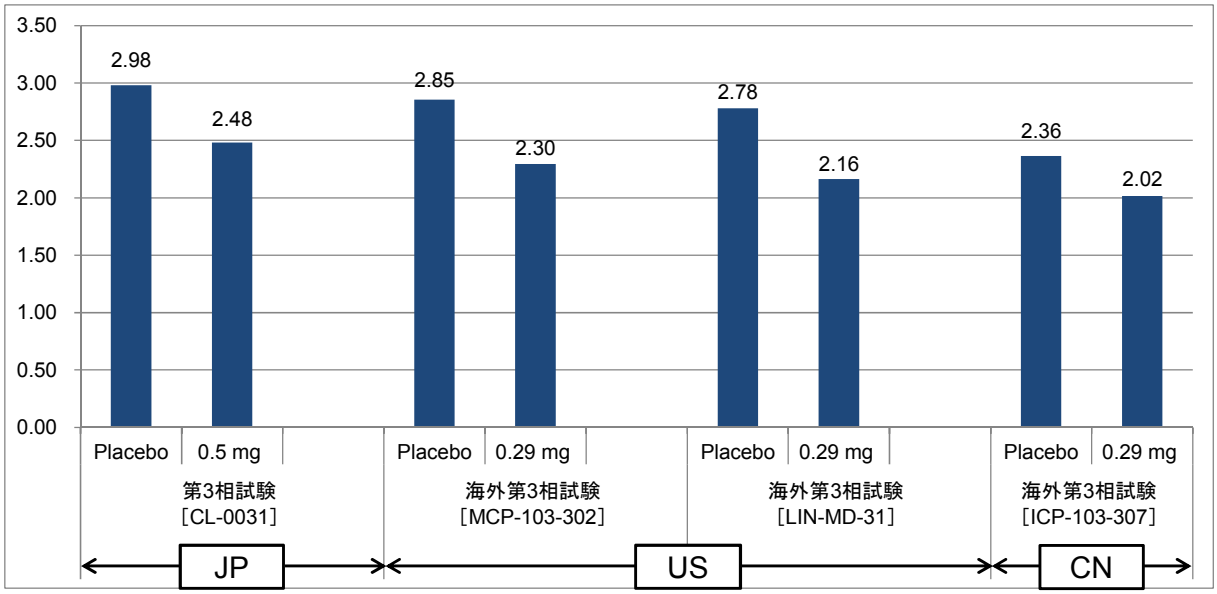
図 2.5.6- 5　　各試験における治療期 12 週間での便形状の週平均値 [a]



a：FAS［CL-0031］，ITT［MCP-103-302，LIN-MD-31，ICP-103-307］

Source：CL-0031 (5.3.5.1-2) Table A12.3.2.13.1，MCP-103-302 (5.3.5.1-5) Table 14.4.2.3A，LIN-MD-31 (5.3.5.1-6) Table 14.4.2.3A，ICP-103-307 (5.3.5.1-7) Table 14A.4.2.3.1A

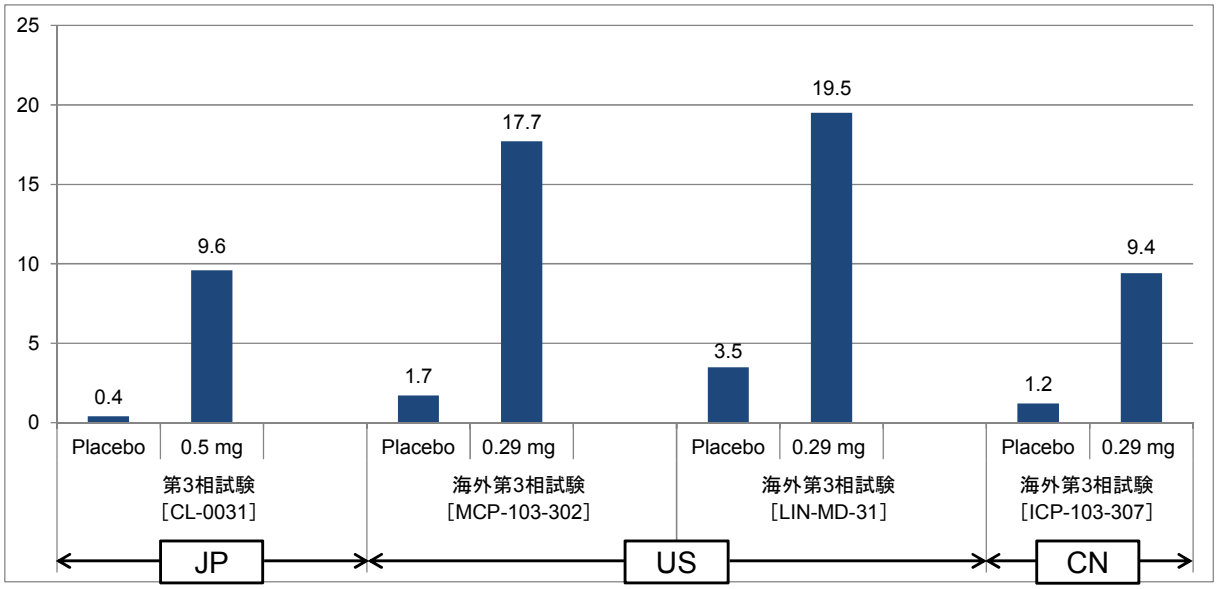
図 2.5.6- 6　　各試験における治療期 12 週間でのいきみの重症度スコアの週平均値 [a]



a：FAS［CL-0031］，ITT［MCP-103-302，LIN-MD-31，ICP-103-307］

Source：CL-0031 (5.3.5.1-2) Table A12.3.2.16.1，MCP-103-302 (5.3.5.1-5) Table 14.4.2.4A，LIN-MD-31 (5.3.5.1-6) Table 14.4.2.4A，ICP-103-307 (5.3.5.1-7) Table 14A.4.2.4.1A

図 2.5.6- 7　　各試験における治療期 12 週間での有害事象の下痢の発現率（%）[a]



a：SAS［CL-0031］，SP［MCP-103-302，LIN-MD-31，ICP-103-307］

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-2）表 2742_02_01_02, MCP-103-302 (5.3.5.1-5) Table 14.5.1.2A, LIN-MD-31 (5.3.5.1-6) Table 14.5.1.2A，ICP-103-307 (5.3.5.1-7) Table 14A.5.1.1

以上のとおり，明確に民族差があるとは言えないものの，国内で実施された第 2 相試験［CL-0021］の有効性及び安全性の結果，及び第 2 相試験［CL-0021］と同様の対象患者で実施された第 3 相試験［CL-0031］の有効性及び安全性の結果より，本剤の国内推奨用量は海外承認用量とは異なる 0.5 mg とすることは適切であると考えた。

2.5.6.4　ベネフィットとリスクのまとめ

本剤は，IBS 患者の自覚症状を包括的に評価する「IBS 症状の全般改善効果」及び IBS の主な症状であり，かつ本剤の薬理作用を明確にする「排便頻度及び残便感の改善効果」のいずれの評価項目においても，プラセボ群に比べて統計的に有意な差がみられ，かつその差は臨床的に意義のある差であった。排便頻度及び残便感の改善効果は，早期から認められ，長期に投与した際に効果の減弱は認められなかった。また，特筆すべき遅発性の有害事象は認められず，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と期待される。一方，リスクとして薬理作用に基づく下痢の発現が認められるが，添付文書（案）の重要な基本的注意の項の記載のとおり重度な下痢の発現に留意することで，重大な問題は避けられると考えた。

なお，本剤については，その作用機序から IBS-C 患者において最も汎用されている酸化マグネシウムでみられる高マグネシウム血症を引き起こすリスクは少ないと考えられ，センナでみられる長期に投与した際の効果の減弱はみられなかった。

以上のとおり，本剤 0.5 mg のベネフィットリスクバランスは良好であると考えた。よって，本剤は有効性や安全性に優れ，かつ長期使用が可能な臨床的意義の高い，国内初の IBS-C 治療薬として患者に新たな治療の選択肢を提供できるものと考えた。

2.5.7　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.

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.

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.

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

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.

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. Patients 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;38:272-6.

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.