目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法.....2
2.7.1.1　背景及び概観.....3
2.7.1.1.1　製剤開発過程の概観.....3
2.7.1.1.2　生物学的同等性の概観.....7
2.7.1.1.3　分析法及び試験方法の概観.....9
2.7.1.2　個々の試験結果の要約.....11
2.7.1.2.1　*In vitro* での溶出試験.....11
2.7.1.2.2　生物学的分析法のバリデーション.....15
2.7.1.2.3　バイオアベイラビリティ試験.....20
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....20
2.7.1.3.1　製剤及び処方変更の影響.....20
2.7.1.3.2　バイオアベイラビリティに及ぼす影響.....21
2.7.1.4　参考文献一覧.....21

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.1- 1 に示す。

表 2.7.1- 1　　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
CC	慢性便秘
cGMP	サイクリック GMP
CV	変動係数
GC-C	グアニル酸シクラーゼ C 受容体
GI	消化管
IBS-C	便秘型過敏性腸症候群
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IR	即放性
IS	内標準物質
K_2EDTA	エチレンジアミン四酢酸二カリウム
K_3EDTA	エチレンジアミン四酢酸三カリウム
LC	液体クロマトグラフィー
LLOQ	定量下限
L/N	ロット番号
MM-420026	リナクロチドの安定同位体標識内標準物質（^{15}N, $^{13}C_9$-リナクロチド）
MM-437150	MM-419447 の安定同位体標識内標準物質
MM-419447	リナクロチドの活性一次代謝物 Des-Tyr^{14}（脱チロシン体）
MS/MS	タンデム質量分析
NF	国民医薬品集
QC	品質管理
RE	相対誤差
ULOQ	定量上限
USP	米国薬局方

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 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，第 3 相試験用 0.25 mg 錠と同一処方とした。

臨床試験に用いた製剤の一覧を表 2.7.1- 2 に示す。

表 2.7.1- 2　　製剤一覧

用途［臨床試験番号］		海外食事の影響試験［MCP-103-103］ 海外第 2 相試験［MCP-103-202］				
製剤ロット番号		2007A003A 2007D050A	2007A004A 2007E051A	1344-483E 2007A005A 2007E052A	2007A006A 2007E053A	1344-484E
表示含量		0.072 mg	0.145 mg	0.29 mg	0.579 mg	0.60 mg
成分	工程	分量（mg）				
リナクロチド	[redacted]	0.072	0.145	0.290	0.579	0.579
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計（mg）		[redacted]				
[redacted]						

表 2.7.1 -2　　製剤一覧（続き）

用途［臨床試験番号］		海外第 3 相試験［MCP-103-302］［LIN-MD-31］ 海外長期投与試験［MCP-103-305］［LIN-MD-02］	
製剤ロット番号		BN0004965 BN0005035 BN0008082 BN0008180 BN0008230	BN0005007 BN0005032 BN0005033 BN0005034 BN0005641 BN0005642 BN0006430 BN0006822 BN0006986 BN0007049 BN0007259 BN0007738 BN0008691
表示含量		0.145 mg	0.29 mg
成分	工程	分量（mg）	
リナクロチド		0.145	0.290
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
合計（mg）		[redacted]	[redacted]
[redacted]			

表 2.7.1 -2　　製剤一覧（続き）

用途［臨床試験番号］		海外第 3 相試験［ICP-103-307］
製剤ロット番号		400H 110H
表示含量		0.29 mg
成分	工程	分量（mg）
リナクロチド		0.290
[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
合計（mg）		[redacted]
[redacted]		

表 2.7.1 -2　　製剤一覧（続き）

用途［臨床試験番号］		第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］
製剤ロット番号		11055
表示含量		0.25 mg
成分	工程	分量（mg）
リナクロチド	[redacted]	0.250
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
合計（mg）		[redacted]
[redacted]		

表 2.7.1 -2　　製剤一覧（続き）

用途［臨床試験番号］		第 2 相試験［CL-0021］		
製剤ロット番号		12005	12006	12007
表示含量		0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg
成分	工程	分量（mg）		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
リナクロチド		0.0625	0.125	0.25
[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]
小計（mg）		[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]
小計（mg）		[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計（mg）		[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.7.1 -2　　製剤一覧（続き）

用途［臨床試験番号］		第 3 相試験［CL-0031］ [redacted]試験
製剤ロット番号		14039 14040 14041 14042 14043 15097 G08556E G08656E G08756E
表示含量		0.25 mg
成分	工程	分量（mg）
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
リナクロチド		0.25
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
D-マンニトール		[redacted]
[redacted]セルロース		[redacted]
クロスカルメロース ナトリウム		[redacted]
ステアリン酸 マグネシウム		[redacted]
小計（mg）		[redacted]
ポリビニルアルコール （部分けん化物）	[redacted]	[redacted]
酸化チタン		[redacted]
マクロゴール[redacted]		[redacted]
タルク		[redacted]
黄色三二酸化鉄		[redacted]
小計（mg）		[redacted]
合計（mg）		[redacted]

2.7.1.1.2　生物学的同等性の概観

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 2.7.1- 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。

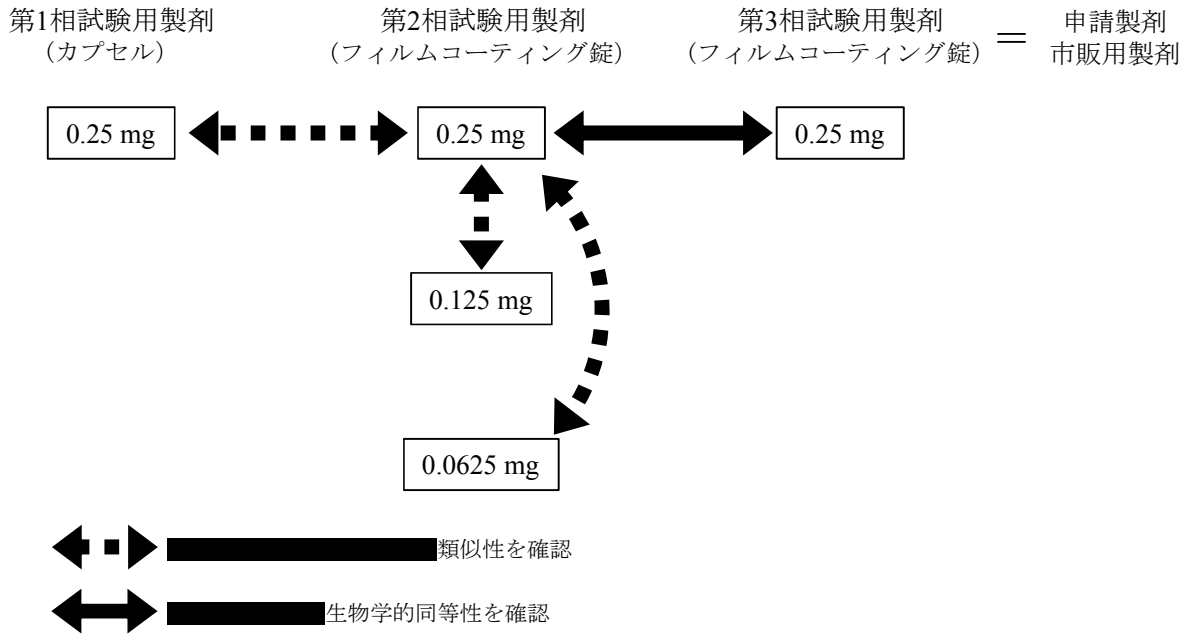
第 1 相試験用製剤から第 2 相試験用製剤への変更はカプセル剤からフィルムコーティング錠への剤形変更であり，リナクロチド含量が 0.25 mg の第 1 相試験用製剤を標準製剤，リナクロチド含量が 0.25 mg の第 2 相試験用製剤を試験製剤として，剤形間の溶出挙動の類似性を確認した［2.7.1.2.1.1］。

第 2 相試験［CL-0021］に用いた 0.0625 mg 錠と 0.25 mg 錠の含量間の変更水準は [redacted] 水準, 0.125 mg 錠と 0.25 mg 錠の含量間の変更水準は [redacted] 水準となるが，[redacted]における[redacted]であることを考慮し，[redacted]及び[redacted]における溶出試験にて溶出挙動の[redacted]性を確認した［2.7.1.2.1.2］。

第 2 相試験用 0.25 mg 錠から第 3 相試験用 0.25 mg 錠への[redacted]は第 2 相試験用 0.25 mg 錠の [redacted]において[redacted]として用いた[redacted]を[redacted]とし，[redacted]において[redacted]として用いた[redacted]を[redacted]に変更した製剤であり，処方変更水準としては [redacted] 水準に相当する。本剤は有効成分がほとんど消化管から吸収されず，有効成分の血中濃度が検出限界以下となり，ヒトでの通常の生物学的同等性試験の実施が困難な薬剤である。平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted] [redacted]相談（P[redacted]）にて，[redacted]，[redacted]との回答を得た。この回答に基づき，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに記載の複数条件での溶出試験を実施したところ，両製剤の溶出挙動は同等と判定した［2.7.1.2.1.3］。

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。

図 2.7.1- 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



2.7.1.1.3　分析法及び試験方法の概観

2.7.1.1.3.1　溶出試験法

各種溶出試験法（試験液：日局溶出試験第 1 液，薄めた McIlvain 緩衝液（pH [redacted]），水，日局溶出試験第 2 液）は，特異性，真度及び精度（併行精度）のいずれも良好であり，試験法の妥当性が確認されている（添付文書番号：5.3.1.2-1，5.3.1.2-2）。

2.7.1.1.3.2　生物学的分析法

国内あるいは海外臨床試験で用いた血漿及び糞中リナクロチド並びに活性代謝物である MM-419447 濃度測定法一覧を表 2.7.1- 3 に示す。血漿及び糞中リナクロチド並びに MM-419447 濃度は，内部標準法を用いた液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析（LC-MS/MS）法で測定した。血漿中濃度測定法（MNP-103-004，MNP-103-043 及び ME-0001）はバリデーション試験を実施し，糞中濃度測定法（MCP-103-103 補遺 16.1.13）は測定の妥当性を確認した。

MNP-103-004, MNP-103-043 及び ME-0001 における本剤の血漿中濃度測定の検量線濃度範囲は，それぞれ 3.00～750 ng/mL，0.200～10.0 ng/mL 及び 0.218～10.9 ng/mL であった。MM-419447 の血漿中濃度測定の検量線濃度範囲は，MNP-103-004 では 3.00～750 ng/mL であり，MNP-103-043 及び ME-0001 では 2.00～10.0 ng/mL であった。糞中濃度測定の検量線濃度範囲は本剤及び MM-419447 ともに 30.0～2000 ng/g であった。

表 2.7.1- 3　　臨床試験で使用した生物学的分析法の概観

試験番号	試験実施施設	分析対象物質	定量下限	検量線範囲	対象の臨床試験
ヒト血漿試料					
MNP-103-004	[redacted]（米国）	リナクロチド	3.00 ng/mL	3.00～750 ng/mL	MCP-103-001 MCP-103-002
		MM-419447	3.00 ng/mL	3.00～750 ng/mL	
MNP-103-043	[redacted]（米国）	リナクロチド	0.200 ng/mL	0.200～10.0 ng/mL	MCP-103-103 MCP-103-302 LIN-MD-31
		MM-419447	2.00 ng/mL	2.00～10.0 ng/mL	
ME-0001	[redacted]（国内）	リナクロチド[a]	1) 0.218 ng/mL 2) 0.200 ng/mL	1) 0.218～10.9 ng/mL 2) 0.200～10.0 ng/mL	CL-0011[b] CL-0012[c] CL-0021[c]
		MM-419447	2.00 ng/mL	2.00～10.0 ng/mL	
ヒト糞試料					
MCP-103-103 補遺 16.1.13	[redacted]（米国）	リナクロチド	30.0 ng/g	30.0～2000 ng/g	MCP-103-103
		MM-419447	30.0 ng/g	30.0～2000 ng/g	

a.　CL-0012 試験の一環としてパーシャルバリデーションを実施して定量下限及び検量線濃度範囲を再設定した。

b.　リナクロチドについては 1)の定量下限及び検量線濃度範囲で測定した。

c.　リナクロチドについては 2)の定量下限及び検量線濃度範囲で測定した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 *In vitro* での溶出試験

添付資料 5.3.1.2-1

臨床試験に使用した製剤の *in vitro* 溶出試験結果を表 2.7.1- 4 に要約した。

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。

2.7.1.2.1.1 国内第 1 相試験用製剤と国内第 2 相試験用製剤の剤形間の溶出挙動類似性の評価

2.7.1.2.1.1.1 試験方法の概要

国内第1相試験用製剤及び国内第2相試験用製剤について, 国内第1相試験用製剤である [redacted] mg [redacted]（L/N [redacted]）を標準製剤，国内第 2 相試験用製剤である [redacted] mg [redacted]（L/N [redacted]）を試験製剤として，次の条件で溶出試験を行った。

試験回数：各製剤 6 ベッセルで試験を行った

試験時間：[redacted] 分間（[redacted] 分及び [redacted] 分）

装置：[redacted]（毎分 [redacted] 回転）

試験液量：[redacted] mL

試験液温度：37 ± 0.5 °C

試験液：[redacted] mM [redacted] 緩衝液（pH [redacted]）

2.7.1.2.1.1.2 試験結果

[redacted] 分及び [redacted] 分時点の溶出率（%）を表 2.7.1- 5 に示す。いずれの製剤においても試験開始後 [redacted] 分で平均溶出率は [redacted]%以上であり，溶出挙動は類似しており，剤形間の類似性が確認された。

2.7.1.2.1.2 国内第 2 相試験用製剤の含量の異なる製剤間の溶出挙動類似性の評価

2.7.1.2.1.2.1 試験方法の概要

国内第 2 相試験用製剤の 0.0625 mg 錠（L/N [redacted]），0.125 mg 錠（L/N [redacted]）及び [redacted] mg [redacted]（L/N [redacted]）の [redacted] につき，[redacted] が [redacted] mg の国内第 2 相試験用製剤を標準製剤，他の [redacted] を試験製剤として，次の条件で溶出試験を行った。

試験回数：各製剤 6 ベッセルで試験を行った
試験時間：[redacted] 分間（[redacted] 分及び [redacted] 分）
装置：[redacted]（毎分 [redacted] 回転）
試験液量：[redacted] mL
試験液温度：37 ± 0.5 ℃
試験液：[redacted] mM [redacted]緩衝液（pH [redacted]）

2.7.1.2.1.2.2 試験結果

[redacted] 分及び [redacted] 分時点の溶出率（%）を表 2.7.1- 6 に示す。すべての含量の製剤において，試験開始後 [redacted] 分で平均溶出率は [redacted]%以上であり，溶出挙動の類似性が示された。

2.7.1.2.1.3 国内第 2 相試験用製剤と国内第 3 相試験用製剤の製剤間の生物学的同等性の評価

2.7.1.2.1.3.1 試験方法の概要

国内第 2 相試験用製剤と国内第 3 相試験用製剤の生物学的同等性については，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 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして溶出挙動の同等性を検討した。第 2 相試験［CL-0021］に用いた 0.25 mg 錠（L/N [redacted]）を標準製剤，第 3 相試験［CL-0031］に用いた 0.25 mg 錠（L/N [redacted]）を試験製剤として，次の条件で溶出試験を行った。

試験回数：各製剤 12 ベッセルで試験を行った
試験時間：[redacted] 分間
装置：[redacted]（毎分 [redacted] 回転）
試験液量：[redacted] mL
試験液温度：37 ± 0.5 ℃
試験液：日局溶出試験第 1 液，薄めた McIlvaine 緩衝液（pH [redacted]），日局溶出試験第 2 液，水

2.7.1.2.1.3.2 試験結果

[redacted] 分時点の溶出率（%）を表 2.7.1- 7 に示す。

［平均溶出率］
日局溶出試験第 1 液，薄めた McIlvaine 緩衝液（pH [redacted]），日局溶出試験第 2 液，水いずれの試験条件においても，標準製剤は [redacted] 分以内に [redacted]%以上溶出した。試験製剤においても，いずれの試

験条件においても，[redacted]分以内に平均[redacted]%以上溶出しており，判定基準である「試験製剤が[redacted]分以内に平均[redacted]%以上溶出する」に適合した。

［個々の溶出率］

最終比較時点において，試験製剤の平均溶出率 ±[redacted]%の範囲を超えるものはなく，判定基準に適合した。

以上の結果のとおり，それぞれの溶出試験条件において，平均溶出率及び個々の溶出率の基準を満たしたことから，国内第 2 相試験用製剤 0.25 mg 錠と国内第 3 相試験用製剤 0.25 mg 錠の溶出挙動の同等性が示された。その結果，両製剤は生物学的に同等であると判断された。

表 2.7.1- 4　　試験番号一覧及び各製剤の *in vitro* 溶出試験結果の要約

用途［臨床試験番号］	投与剤形	製剤含量	ロット番号	平均溶出率（%） 試験時間（分）
海外食事の影響試験［MCP-103-103］	カプセル剤	0.29 mg 0.60 mg	1344-483E 1344-484E	[redacted]
海外第 2 相試験［MCP-103-202］	カプセル剤	0.072 mg 0.145 mg 0.29 mg 0.579 mg	2007A003A 2007D050A 2007A004A 2007E051A 2007A005A 2007E052A 2007A006A 2007E053A	[redacted]
海外第 3 相試験［MCP-103-302］	カプセル剤	0.29 mg	BN0005007	[redacted]
海外第 3 相試験［LIN-MD-31］	カプセル剤	0.29 mg	BN0005032 BN0005033	[redacted]
海外長期投与試験［MCP-103-305］	カプセル剤	0.145 mg 0.29 mg	BN0004965 BN0005035 BN0008082 BN0008180 BN0008230 BN0005007 BN0005033 BN0005034 BN0005641 BN0005642 BN0006430 BN0006822 BN0006986 BN0007049 BN0007259 BN0007738	[redacted]

a：[redacted] rpm

b：[redacted] rpm

-：測定せず

表 2.7.1- 4　　試験番号一覧及び各製剤の *in vitro* 溶出試験結果の要約（続き）

用途［臨床試験番号］	投与剤形	製剤含量	ロット番号	平均溶出率（%） 試験時間（分） [redacted]	[redacted]
海外長期投与試験［LIN-MD-02］	カプセル剤	0.145 mg 0.29 mg	BN0004965 BN0005035 BN0008082 BN0008180 BN0008230 BN0005032 BN0005033 BN0005034 BN0005642 BN0006430 BN0006822 BN0006986 BN0007049 BN0007259 BN0007738 BN0008691	[redacted]	[redacted]
第 1 相反復･投与時期探索試験［CL-0012］	カプセル剤	0.25 mg	11055	[redacted]	[redacted]
第 2 相試験［CL-0021］	錠剤	0.0625 mg 0.125 mg 0.25 mg	12005 12006 12007	[redacted]	[redacted]
海外第 3 相試験［ICP-103-307］	カプセル剤	0.29 mg	400H 110H	- -	[redacted]
第 3 相試験［CL-0031］	錠剤	0.25 mg	14039 14041 14042 14043 15097	[redacted]	- - - - [redacted]

a：[redacted] rpm

b：[redacted] rpm

-：測定せず

表 2.7.1- 5　　国内第 [redacted] 相試験用製剤 [redacted] mg [redacted] 及び国内第 [redacted] 相試験用製剤 [redacted] mg [redacted] の溶出試験結果

用途	第 [redacted] 相試験	第 [redacted] 相試験
含量（mg）	[redacted]	[redacted]
ロット番号	[redacted]	[redacted]
溶出率（%） [redacted] 分 [redacted] 分	平均（最小 ～ 最大） [redacted]（[redacted] ～ [redacted]） [redacted]（[redacted] ～ [redacted]）	平均（最小 ～ 最大） [redacted]（[redacted] ～ [redacted]） [redacted]（[redacted] ～ [redacted]）

溶出試験条件：[redacted] mM [redacted] 緩衝液（pH [redacted]），[redacted] mL，[redacted]，毎分 [redacted] 回転

表 2.7.1- 6　国内第 [redacted] 相試験用製剤 [redacted] mg [redacted]，[redacted] mg [redacted] 及び [redacted] mg [redacted] の溶出試験結果

含量（mg）	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
溶出率（%） [redacted] 分 [redacted] 分	平均（最小 ～ 最大） [redacted]（[redacted] ～ [redacted]） [redacted]（[redacted] ～ [redacted]）	平均（最小 ～ 最大） [redacted]（[redacted] ～ [redacted]） [redacted]（[redacted] ～ [redacted]）	平均（最小 ～ 最大） [redacted]（[redacted] ～ [redacted]） [redacted]（[redacted] ～ [redacted]）

溶出試験条件：[redacted] mM [redacted] 緩衝液（pH [redacted]），[redacted] mL，[redacted]，毎分 [redacted] 回転

表 2.7.1- 7　国内第 [redacted] 相試験製剤と国内第 [redacted] 相試験製剤の [redacted] 分時点の溶出試験結果

溶出試験液	平均溶出率		個々の溶出率	
	標準製剤の 平均溶出率	試験製剤の 平均溶出率	最終比較時点の 試験製剤の 平均溶出率 ± [redacted] %の範囲	最終比較時点の 試験製剤の 個々の溶出率 （最小値 ～ 最大値）
日局溶出試験 第 1 液	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]% ～ [redacted]%	[redacted]% ～ [redacted]%
薄めた McIlvaine 緩衝液（pH [redacted]）	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]% ～ [redacted]%	[redacted]% ～ [redacted]%
日局溶出試験 第 2 液	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]% ～ [redacted]%	[redacted]% ～ [redacted]%
水	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]% ～ [redacted]%	[redacted]% ～ [redacted]%

標準製剤：国内第 [redacted] 相試験製剤 [redacted] mg [redacted]，試験製剤：国内第 [redacted] 相試験製剤 [redacted] mg [redacted]

2.7.1.2.2　生物学的分析法のバリデーション

2.7.1.2.2.1　ヒト血漿中及び糞中の分析法

2.7.1.2.2.1.1　LC-MS/MS 検出によるヒト血漿中のリナクロチド及び MM-419447 の定量法のバリデーション

添付資料 5.3.1.4-1（参）

LC-MS/MS を用いたエチレンジアミン四酢酸三カリウム（K_3EDTA）処理ヒト血漿中リナクロチド及び MM-419447 濃度測定法のバリデーションを実施した。本バリデーションでは，分析法の選択性，キャリーオーバー，感度，直線性，測定内及び測定間真度・精度，抽出回収率並びに安定性を検討した。

本剤（L/N [redacted]MD11000401）及び MM-419447（L/N [redacted]00000068994）は，それぞれ [redacted] 及び Ironwood Pharmaceuticals より提供された。安定同位体標識内標準物質（IS）である MM-420026（L/N [redacted]1268）は [redacted] より提供された。測定対象物質をヒト血漿 250 µL から固相抽出した後，濃縮乾固し，水とメタノールの混合液 200 µL に溶解した。分析法の

バリデーションは，以下の検量線，ブランク及び QC 試料のセットを含む 3 つ以上のバッチで実施した。なお，LLOQ 試料及び 10 倍希釈試料は 1 バッチで実施した。

- ヒト血漿中濃度 3.00～750 ng/mL の本剤及び MM-419447 の検量線用標準試料（8 濃度）各 1 本
- 定量上限（ULOQ）検量線用標準試料又は高濃度 QC 試料の後にブランクマトリックス試料 1 本以上
- 本剤及び MM-419447 の LLOQ（3.00 ng/mL），低濃度 QC（10.0 ng/mL），中濃度 QC（50.0 ng/mL），高濃度 QC（525 ng/mL）及び 10 倍希釈 QC（2650 ng/mL）試料各 6 本

抽出及び再溶解後，各試料を LC-MS/MS に注入し，IS に対する各分析対象物質のピーク面積比に基づいて，重み付き（$1/x^2$）線形回帰によって各分析対象物質の検量線を作成した。検量線から，逆回帰によって QC 試料中の本剤及び MM-419447 の濃度を求めた。試料中の濃度は有効数字 3 桁で算出し，平均値，真度及び精度（CV）を算出した。

本剤の LLOQ 試料における平均濃度（n = 6）は 2.61 ng/mL，真度は 87.0%，CV は 13.3%であった。MM-419447 の LLOQ 試料における平均濃度（n = 6）は 3.16 ng/mL，真度は 105.3%，CV は 3.0%であった。ULOQ 試料又は高濃度 QC 試料の後にブランクマトリックス試料を測定したところ，本剤及び MM-419447 に関してキャリーオーバーは認められなかった。本分析法は分析対象物質に対して選択性があり，検量線用標準試料及び QC 試料は真度の許容基準（LLOQ 試料：100 ± 20%以内，その他すべての標準試料：100 ± 15%以内）及び精度の許容基準（LLOQ 試料：20%以下，その他すべての標準試料：15%以下）を満たした。

本剤及び MM-419447 は，試料調製及び分析中に想定される条件下で安定であった（表 2.7.1- 8）。

表 2.7.1- 8　　分析法 MNP-103-004 におけるリナクロチド及び MM-419447 の安定性

条件	リナクロチド	MM-419447
処理後試料中の安定性		
冷蔵（2～8 ℃）	83 時間	83 時間
ヒト血漿中の安定性		
室温	24 時間	24 時間
凍結（-80～-60 ℃）	138 日間	138 日間
凍結／融解（-70 ℃）	3 サイクル	3 サイクル
溶液中での安定性（標準原液）		
凍結（-30～-10 ℃）	64 日間	64 日間

2.7.1.2.2.1.2 LC-MS/MS 検出によるヒト血漿中のリナクロチド及び MM-419447 の定量法のバリデーション

添付資料 5.3.1.4-2（参）

LC-MS/MS を用いたエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）処理ヒト血漿中リナクロチド及び MM-419447 濃度測定法のバリデーションを実施した。本バリデーションでは，分析法の選択性，感度，直線性，測定内及び測定間真度・精度，抽出回収率並びに安定性を検討した。

本剤（L/N [redacted]MD11000601B1）及び MM-419447（L/N [redacted]1285）は，[redacted]より提供された。本剤の安定同位体標識 IS である MM-420026（L/N [redacted] 00000068545）は Ironwood Pharmaceuticals より提供された。測定対象物質をヒト血漿 400 µL から固相抽出した後，濃縮乾固し，移動相 100 µL に再溶解した。バリデーションは，以下の検量線，ブランク及び QC 試料のセットを含む 3 バッチ以上で実施した。

- ヒト血漿中濃度 0.200～1.00 ng/mL の本剤のみの検量線用標準試料（3 濃度）及びヒト血漿中濃度 2.00～10.0 ng/mL の本剤及び MM-419447 の検量線用標準試料（6 濃度）各 2 本
- ULOQ 標準試料の後にゼロブランク試料（IS のみを添加したブランクマトリックス）1 本以上
- LLOQ（本剤：0.200 ng/mL，MM-419447：2.00 ng/mL），低濃度 QC（本剤：0.600 ng/mL，MM-419447：4.00 ng/mL），中濃度 QC（両化合物ともに 5.50 ng/mL）及び高濃度 QC（両化合物ともに 8.50 ng/mL）試料各 6 本

抽出及び再溶解後，各試料を LC-MS/MS に注入し，IS に対する各分析対象物質のピーク面積比に基づいて，重み付き（1/x）線形回帰によって各分析対象物質の検量線を作成した。検量線から，逆回帰によって QC 試料中の本剤及び MM-419447 の濃度を求めた。各試料中の濃度は有効数字 3 桁で算出し，平均値，真度（RE）及び精度（CV）を算出した。

本分析法は本剤及び MM-419447 に対して選択性があり，本剤については検量線用標準試料及び QC 試料は真度の許容基準（LLOQ 試料：± 20%以内，その他すべての標準試料：± 15%以内）及び精度の許容基準（LLOQ 試料：20%以下，その他すべての標準試料：15%以下）を満たした。MM-419447 についてはばらつきが大きかったため，真度及び精度の許容基準を LLOQ 試料についてはそれぞれ± 25%以内及び 25%以下，その他すべての標準試料についてはそれぞれ± 20%以内及び 20%以下に変更し，許容基準を満たした。本剤の LLOQ，低濃度，中濃度及び高濃度における QC 試料の平均濃度（n = 18）はそれぞれ 0.199，0.652，6.15 及び 9.43 ng/mL，CV はそれぞれ 6.8%，3.7%，3.5%及び 3.2%，RE はそれぞれ-0.6%，8.7%，11.8%及び 10.9%であった。MM-419447 の LLOQ，低濃度，中濃度及び高濃度における QC 試料の平均濃度（n = 18）はそれぞれ 1.96，4.39，5.90 及び 9.17 ng/mL，CV はそれぞれ 6.1%，6.3%，6.6%及び 9.8%，RE はそれぞれ-1.9%，9.7%，7.3%及び 7.9%であった。なお，本剤及び MM-419447 の安定性を表 2.7.1- 9 に示す。

表 2.7.1- 9　　分析法 MNP-103-043 におけるリナクロチド及び MM-419447 の安定性

条件	リナクロチド	MM-419447
処理後試料中の安定性		
室温	91 時間	91 時間において許容基準を満たさなかった [a]
ヒト全血中の安定性		
室温	1 時間	1 時間
氷浴	1 時間	1 時間
ヒト血漿中の安定性		
室温	24 時間	24 時間
凍結（-70 ºC）	353 日間	353 日間
凍結／融解（-70 ºC）	4 サイクル	4 サイクル
溶液中での安定性（標準原液及び標準溶液）		
標準原液（室温）	22 時間	22 時間
標準原液（-20 ºC）	371 日間	371 日間
標準溶液（-20 ºC）	70 日間	70 日間

a.　基準を満たさなかったため，処理後に速やかに分析した。なお，本分析法を用いた実試料測定時の QC 試料は許容基準を満たした。

2.7.1.2.2.1.3　LC-MS/MS 検出によるヒト血漿中のリナクロチド及び MM-419447 の定量法のバリデーション

添付資料 5.3.1.4-3

LC-MS/MS を用いた K_2EDTA 処理ヒト血漿中リナクロチド及び MM-419447 濃度測定法のバリデーションを実施した。本バリデーションでは，分析法の選択性，感度，直線性，測定内及び測定間真度・精度，抽出回収率並びに安定性を検討した。

本剤（L/N [redacted]01），MM-419447（L/N [redacted]A1），リナクロチドの安定同位体標識 IS である MM-420026（L/N [redacted]A1）及び MM-419447 の安定同位体標識 IS である MM-437150（L/N [redacted]A1）はアステラス製薬より提供した。測定対象物質をヒト血漿 400 µL から固相抽出した後，濃縮乾固し，移動相 100 µL に再溶解した。バリデーションは，以下の検量線，ブランク及び QC 試料のセットを含む 3 バッチ以上で実施した。

- ヒト血漿中濃度 0.218～1.09 ng/mL の本剤のみの検量線用標準試料（3 濃度）並びにヒト血漿中濃度 2.18～10.9 ng/mL の本剤及び 2.00～10.0 ng/mL の MM-419447 の検量線用標準試料（6 濃度）各 1 本
- ULOQ 標準試料の後，ブランクマトリックス試料 1 本
- LLOQ（本剤：0.218 ng/mL，MM-419447：2.00 ng/mL），低濃度 QC（本剤：0.653 ng/mL，MM-419447：4.00 ng/mL），中濃度 QC（本剤：5.99 ng/mL，MM-419447：5.50 ng/mL）及び高濃度 QC（本剤：9.26 ng/mL，MM-419447：8.50 ng/mL）試料各 6 本

抽出及び再溶解後，各試料を LC-MS/MS に注入し，それぞれの IS に対する各分析対象物質のピーク面積比に基づいて，重み付き（1/x）線形回帰によって各分析対象物質の検量線を作成した。検

量線から，逆回帰によって QC 試料中の本剤及び MM-419447 の濃度を求めた。各試料中の濃度は有効数字 3 桁で算出し，真度（RE）及び精度（CV）を算出した。

本剤の LLOQ 試料における CV は 3.5%，RE は 0.0%であった。MM-419447 の LLOQ 試料における CV は 5.1%，RE は 3.5%であった。本分析法は本剤及び MM-419447 に対して選択性があり，検量線用標準試料及び QC 試料は真度の許容基準（LLOQ 試料：± 20%以内，その他すべての標準試料：± 15%以内）及び精度の許容基準（LLOQ 試料：20%以下，その他すべての標準試料：15%以下）を満たした。

なお，本バリデーション実施後に第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］での測定に先立って，パーシャルバリデーションを実施して，本剤の定量下限を 0.200 ng/mL に再設定した。本パーシャルバリデーションにおける LLOQ 試料の真度及び精度は許容基準（真度：± 20%以内，精度：20%以下）を満たした。

本剤及び MM-419447 は室温及び氷冷下の全血中において安定であった（表 2.7.1- 10）。また，本剤及び MM-419447 の安定同位体標識 IS である MM-420026 及び MM-437150 は-20 ºC の溶液（標準原液）中で 30 日間安定であった。

表 2.7.1- 10　　分析法 ME-0001 におけるリナクロチド及び MM-419447 の安定性

条件	リナクロチド	MM-419447
ヒト全血中の安定性		
室温	2 時間	2 時間
氷浴	2 時間	2 時間

2.7.1.2.2.1.4　LC-MS/MS 検出によるヒト糞中のリナクロチド及び MM-419447 の定量法

添付資料 5.3.1.1-1（参）

ヒト糞中の本剤及び MM-419447 濃度は LC-MS/MS 法で測定した。

本剤（L/N [redacted]MD11000601A）は，[redacted] より提供された。MM-419447（L/N [redacted]00000120383）及び本剤の安定同位体標識 IS である MM-420026（L/N [redacted]00000120384）は，Ironwood Pharmaceuticals より提供された。ヒト糞をホモジナイズした後，0.5 g を分析に使用した。測定対象物質を固相抽出した後，濃縮乾固し，ギ酸，アセトニトリル及び水の混合液に再溶解した。糞中濃度測定は，以下の検量線，ブランク及び QC 試料のセットを含む 1 バッチ以上で実施した。

- ヒト糞中濃度 30.0～2000 ng/g の本剤及び MM-419447 の検量線用標準試料（6 濃度）各 3 本
- 低濃度 QC（両化合物ともに 90 ng/g），中濃度 QC（本剤 300 ng/g 及び MM-419447 800 ng/g）及び高濃度 QC（両化合物ともに 1500 ng/g）試料各 3 本

抽出及び溶解後，各試料を LC-MS/MS に注入し，IS に対する各分析対象物質のピーク面積比に基づいて，重み付き（$1/x^2$）二次回帰によって各分析対象物質の検量線を作成した。検量線から，逆回帰によって QC 試料中の本剤及び MM-419447 の濃度を求めた。

MCP-103-103 試験で採取した 48 個の糞便試料を本剤は 3 バッチ，MM-419447 は 2 バッチで分析した。本剤の LLOQ 試料の測定間平均濃度は 28.9 ng/g で，RE は-3.6%であった。MM-419447 の LLOQ 試料の測定間平均濃度は 30.1 ng/g で，RE は 0.4%であった。報告されたすべてのバッチの QC 試料の RE の範囲は-22%～17%（本剤）及び-18%～140%（MM-419447）であった。

2.7.1.2.3 バイオアベイラビリティ試験

第 1 相単回投与試験［CL-0011］において非高齢健康成人 24 例に本剤 0.109～3.27 mg を単回投与及び第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］において非高齢健康成人 36 例に本剤 0.25～1 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した結果，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。更に，第 2 相試験［CL-0021］において IBS-C 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 MM-419447 血漿中濃度は，すべての時点で定量下限未満であった（リナクロチドの 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）。これらの結果より，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。よって，本剤のバイオアベイラビリティに関する検討は実施していない。

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。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 製剤及び処方変更の影響

臨床試験に使用した製剤の *in vitro* 溶出試験結果を表 2.7.1- 4 に要約した。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（表 2.7.1- 5，表 2.7.1- 6）。

また，[redacted]の[redacted]及び[redacted]の異なる国内第 [redacted] 相試験用製剤 [redacted] mg [redacted]と国内第 [redacted] 相試験用製剤 [redacted] mg [redacted]の変更は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に従うと [redacted] 水準となる。一方で，平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted] [redacted] [redacted]相談（P[redacted]）にて，[redacted]，[redacted]との回答を得た。この回答に基づき，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに記載の複数条件での溶出試験を実施したところ，両製剤の溶出挙動は同等であった（表 2.7.1- 7）。以上の結果から，国内第 2 相試験用製剤と国内第 3 相試験用製剤は生物学的に同等であり，第 2 相試験［CL-0021］と第 3 相試験［CL-0031］に使用した製剤の

一貫性・同等性は保証できると判断した。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。

2.7.1.3.2 バイオアベイラビリティに及ぼす影響

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。

2.7.1.4 参考文献一覧

該当なし

目次

2.7.2　臨床薬理の概要.....2
2.7.2.1　背景及び概観.....3
2.7.2.1.1　ヒト生体材料を用いた試験の概観.....3
2.7.2.1.2　臨床薬理試験の概観.....3
2.7.2.2　個々の試験結果の要約.....6
2.7.2.2.1　ヒト生体材料における *in vitro* 試験.....6
2.7.2.2.2　薬物動態試験.....11
2.7.2.2.3　薬力学的試験.....19
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....27
2.7.2.3.1　薬物動態.....27
2.7.2.3.2　内因性要因.....28
2.7.2.3.3　外因性要因.....29
2.7.2.3.4　薬力学.....30
2.7.2.3.5　QT/QTc に関する評価.....30
2.7.2.4　参考文献.....31

2.7.2 臨床薬理の概要

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.2- 1 に示す。

表 2.7.2- 1　　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
$ACt_{1/2}$	上行結腸内容物半減時間
ANOVA	分散分析
AP to BL	頂端膜側から基底膜側
BCRP	乳がん耐性蛋白
BL to AP	基底膜側から頂端膜側
BQL	定量下限未満
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）
CF 6	6 時間後の結腸充満の割合
CI	信頼区間
CSBM	完全自然排便
CYP	チトクローム P450
ECG	心電図
GC 24	24 時間後の結腸輸送の幾何学的中心
GC 48	48 時間後の結腸輸送の幾何学的中心
$GEt_{1/2}$	胃内容物半減時間
IBS-C	便秘型過敏性腸症候群
IC_{50}	50%阻害濃度
Ko134	BCRP 特異的阻害剤
LLOQ	定量下限
MK571	5-(3-(2-(7-クロロキノリン-2-イル)エテニル)フェニル)-8-ジメチルカルバミル-4,6-ジチアオクタン酸ナトリウム塩水和物（MRP4 阻害剤）
MM-419447	リナクロチドの活性一次代謝物 Des-Tyr[14]（脱チロシン体）
MRP	Multidrug resistance associated protein
n	例数
NA	評価せず
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
OCTN	Organic Cation/Carnitine Transporter
P_{app}	膜透過係数
PD	薬力学
PEPT	Peptide transporter
P-gp	P-glycoprotein
PK	薬物動態
QT	QT 間隔
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
SBM	自然排便
SE	標準誤差
SEM	平均値の標準誤差
$t_{1/2}$	半減期
TQT	綿密な QT/QTc

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　ヒト生体材料を用いた試験の概観

リナクロチド（以下，本剤）の動態学的特性を明らかにする目的でヒトの試料を用いて *in vitro* 試験を実施した（表 2.7.2- 3）。Caco-2 細胞を用いた試験では腸上皮細胞における膜透過性を評価した(2.7.2.2.1.1)。また, ヒトから採取した腸液中での安定性及び代謝経路を検討した(2.7.2.2.1.2)。更に，肝若しくは腸ミクロソーム及び肝細胞を用いて CYP 代謝に関して評価し（2.6.4.5.2 及び 2.7.2.2.1.3），トランスポーターに対する影響はヒト遺伝子を発現させた昆虫あるいは哺乳類細胞を用いて検討した（2.7.2.2.1.4 及び 2.7.2.2.1.5)。

2.7.2.1.2　臨床薬理試験の概観

健康成人及び IBS-C 患者を対象に，本剤の薬物動態及び薬力学を検討した臨床薬理試験を表 2.7.2- 2 に示す。

健康成人を対象として，本剤を単回あるいは反復投与したときの薬物動態及び薬力学を検討するため，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］，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］及び海外食事の影響試験［MCP-103-103］を実施した。

IBS-C 患者を対象とした試験では，第 2 相試験［CL-0021］，海外第 3 相試験［MCP-103-302］及び海外第 3 相試験[LIN-MD-31]において本剤の薬物動態を検討し, 海外第 2 相試験[MCP-103-005]において本剤の薬力学を検討した。海外第 3 相試験［MCP-103-302，LIN-MD-31，ICP-103-307］では，本剤の薬物動態の検討は主目的ではなく，それぞれ Additional ECG and Pharmacokinetic (PK) Measurements Program として 3 回連続の心電図測定（triplicate ECG）を実施した患者及び PK-measurement program として中国の施設において PK-measurement program への同意が得られた中国人の患者から血漿試料を採取し，血漿中リナクロチド及び MM-419447 濃度を測定した。

表 2.7.2- 2　　リナクロチドの薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験一覧

試験番号 （実施地域）	試験目的 （試験デザイン）	対象被験者 評価例数[b]（男／女例数）	用法・用量 投与期間	添付資料番号 （区分）
CL-0011 （日本）	安全性，忍容性，PK，PD （プラセボ対照，無作為化，二重盲検，用量漸増）	健康成人 男性 32 例	0.109, 0.327, 1.09, 3.27 mg（内服液）又はプラセボを経口投与，単回投与	5.3.3.1-1 （評価資料）
CL-0012 （日本）	パート 1 : 安全性，忍容性，PK，PD （プラセボ対照，無作為化，二重盲検，用量漸増）	健康成人 44 例（男性 22 例，女性 22 例）	パート 1 : 0.25，1 mg（カプセル）又はプラセボを経口投与，7 日間	5.3.3.1-2 （評価資料）
	パート 2 : 安全性，PD，投与時期 （プラセボ対照，無作為化，二重盲検，2 群 2 時期クロスオーバー）		パート 2 : 0.25 mg（カプセル）及びプラセボを経口投与（食前投与及び食後投与），7 日間×2 回	
MCP-103-103 （米国）	安全性，PK，PD，食事の影響 （無作為化，非盲検，2 群 2 時期クロスオーバー）	健康成人 19 例（男性 15 例，女性 4 例）	食後及び空腹時に 0.29 mg（カプセル）を経口投与，7 日間×2 回クロスオーバー第 2 期のみ 8 日目に 2.897 mg（カプセル）を単回投与	5.3.1.1-1 （参考資料）
MCP-103-001 （米国）	安全性，忍容性，PK，PD （プラセボ対照，無作為化，二重盲検，用量漸増）	健康成人 30 例（男性 29 例，閉経後女性 1 例）	0.029，0.097，0.29，0.966，2.897 mg（内服液）又はプラセボを経口投与， 単回投与	5.3.3.1-3 （参考資料）
MCP-103-002 （米国）	安全性，忍容性，PK，PD （プラセボ対照，無作為化，二重盲検，用量漸増）	健康成人 48 例（男性 40 例，女性 8 例）	0.029，0.097，0.29，0.966 mg（内服液）又はプラセボを経口投与，7 日間	5.3.3.1-4 （参考資料）
CL-0021 （日本）	有効性，安全性，PK （プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間）	IBS-C 患者 559 例（男性 49 例，女性 510 例）	0.0625, 0.125, 0.25, 0.5 mg（錠剤）又はプラセボを経口投与，12 週間	5.3.5.1-1 （評価資料）
MCP-103-302 （米国）	有効性，安全性，PK[a] （プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間）	IBS-C 患者[c] 327 例 リナクロチド 162 例（男性 11 例，女性 151 例） プラセボ 165 例（男性 18 例，女性 147 例）	0.29 mg（カプセル）又はプラセボを経口投与， 26 週間	5.3.5.1-5 （参考資料）
LIN-MD-31 （米国，カナダ）	有効性，安全性，PK[a] （プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間）		二重盲検期間 : 0.29 mg（カプセル）又はプラセボを経口投与，12 週間 無作為化治療中止期間 : 0.29 mg 又はプラセボを経口投与，4 週間	5.3.5.1-6 （参考資料）
MCP-103-005 （米国）	安全性，PD （プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間）	IBS-C 患者 女性 36 例	0.097，0.966 mg（内服液）及びプラセボを 経口投与，5 日間	5.3.5.1-3 （参考資料）
ICP-103-307 （中国，オーストラリア，ニュージーランド，米国，カナダ）	有効性，安全性，PK[d] （プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間）	IBS-C 患者[e] 73 例 リナクロチド 41 例，プラセボ 32 例	0.29 mg（カプセル）又はプラセボを経口投与，12 週間	5.3.5.1-7 （参考資料）

PD = 薬力学，PK = 薬物動態

a : 3 回連続の心電図測定（triplicate ECG）を実施した患者から血液試料を採取し，血漿中リナクロチド及び MM-419447 濃度を測定した。血液試料は，初回投与の 2 時間後及び 4 週間投与後に採取した（採取時間は治験実施計画書に規定せず，患者によって異なっていた）。

b：安全性解析対象例数

c：安全性解析対象集団のうち，3 回連続の心電図測定（triplicate ECG）を実施し，血液試料を採取した例数

d：中国の施設において PK-measurement program への同意が得られた中国人患者から血液試料を採取し，血漿中リナクロチド及び MM-419447 濃度を測定した。無作為化来院日及び 4 週来院日の治験薬投与 2 時間後に血液試料を採取した。

e：安全性解析対象集団のうち，中国の施設において PK-measurement program への同意が得られた中国人患者で血液試料を採取した例数（性別は集計していない）

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体材料における *in vitro* 試験

表 2.7.2- 3　　ヒト生体材料を用いたリナクロチド及び MM-419447 の *in vitro* 試験の概観

試験の内容及び報告書番号	試験系	被験物質濃度（μg/mL）	結果の要約
吸収			
Caco-2 細胞単層膜を用いた膜透過性の評価 [PRD-RPT-EXP-00031]a	Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 膜透過試験	リナクロチド：0.24，2.4，24	リナクロチドの Caco-2 細胞における透過性は低い。
代謝			
ヒト腸液におけるリナクロチドの代謝プロファイリング [MDP-103-041-IAR-01]	ヒト腸液を用いた *in vitro* 代謝試験	リナクロチド：100	リナクロチドのヒト腸液における代謝はラットと類似しており，MM-419447 の生成及び分子内ジスルフィド結合の還元のいずれか，若しくは両方を経て低分子ペプチドに代謝される。
ヒト腸ミクロソームにおけるリナクロチドの安定性 [MDP-103-056-IAR-02]	ヒト腸ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験	リナクロチド：12	リナクロチドはヒト腸ミクロソームにおいて，CYP 分子種によって代謝されない。
薬物間相互作用			
Caco-2 細胞単層膜を用いたリナクロチドの P-gp を介した輸送に関する検討 [MDP-103-057-IAR-01]	Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 膜透過試験	リナクロチド：0.12，1.2，12	リナクロチドは P-gp の基質ではない。
	Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 膜透過阻害試験	リナクロチド：0.24，2.4，24	リナクロチドは P-gp を阻害しない。

試験の内容及び報告書番号	試験系	被験物質濃度（μg/mL）	結果の要約
リナクロチド及び MM-419447 とヒト排出及び取り込みトランスポーターとの *in vitro* 相互作用試験 [[redacted]-[redacted]-03-[redacted]20[redacted]]	ヒト排出トランスポーターを発現させた昆虫又は哺乳類細胞由来膜小胞を用いた *in vitro* 試験	リナクロチド：0.153，1.53，15.3	リナクロチドは MRP2, MRP3, MRP4 及び BCRP を阻害しない。
		MM-419447：0.136，1.36，13.6	MM-419447 は MRP2，MRP3，MRP4 及び BCRP を阻害しない。
	ヒト取り込みトランスポーターを発現した哺乳類細胞由来細胞を用いた *in vitro* 試験	リナクロチド：0.153，1.53，15.3	リナクロチドは検討した最大濃度（15.3 μg/mL）で OATP2B1 に対してのみ阻害作用を示した（55%阻害）。
		MM-419447：0.136，1.36，13.6	MM-419447 は OATP1B1，OATP1B3，OATP2B1，OCTN1 及び PEPT1 を阻害しない。
リナクロチドのヒト腸 CYP 分子種に対する阻害評価 [b] [MDP-103-066-IAR-01]	ヒト腸ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験	リナクロチド： 0.1625，0.325，0.65，1.3，2.6，5.2	リナクロチドは CYP2C9 及び 3A4/5 を阻害しない。
リナクロチド及び MM-419447 のヒト肝 CYP 分子種に対する阻害評価 [b] [[redacted]/21]	ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験	リナクロチド及び MM-419447：0.00005，0.0005，0.005，0.015，0.05	リナクロチド及び MM-419447 はヒト肝臓中 CYP2C9 をわずかに阻害したが，その他の CYP（CYP1A2，2B6，2C8，2C19，2D6，2E1 及び 3A4/5）を阻害しない。
リナクロチド及び MM-419447 のヒト肝 CYP 分子種に対する誘導評価 [b] [MDP-103-088-IAR-01]	ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 酵素誘導試験	リナクロチド及び MM-419447：0.00025，0.0025，0.05（CYP1A2 及び 2B6） 0.00025，0.0025，0.05，0.625，1.25，5（CYP3A4/5）	リナクロチド及び MM-419447 はヒト肝臓中 CYP1A2，2B6 及び 3A4/5 を誘導しない。

a. 本試験はリナクロチドの溶解性，*in vitro* での透過性及び溶出性を評価する 3 部から成る試験であった。本表には透過性試験のみを要約する。

b. 本試験については 2.6.4 及び 2.6.5 に記載した。

2.7.2.2.1.1　Caco-2 細胞単層膜を用いた膜透過性の評価

添付資料 5.3.2.3-1

本剤の腸上皮細胞における膜透過性について Caco-2 細胞単層膜を用いて評価した。本試験は Biopharmaceutics Classification System 評価の一環として実施した。本項では膜透過性に関する試験結果のみ記載する。頂端膜［apical（AP）］側及び基底膜［basolateral（BL）］側ともに pH 7.4 の条件で評価した。高透過性及び低透過性の対照化合物として，それぞれラベタロール及びマンニトールを使用した。膜透過係数（P_{app}）の評価は，本剤の臨床用量である 0.5 mg を 250 mL で除して算出される管腔内の予想最高濃度（2 μg/mL）の約 0.1, 1 及び 10 倍に相当する 0.24, 2.4 及び 24 μg/mL の 3 濃度で実施した。24 μg/mL における本剤の頂端膜側から基底膜側への吸収方向の P_{app} は 0.32×10^{-7} cm/秒であり，低透過性の対照化合物として用いたマンニトールの P_{app}（6.41×10^{-7} cm/秒）と比較しても小さかったことから，本剤の消化管における膜透過性は低いと考えられた。なお，本剤の濃度を 0.24 及び 2.4 μg/mL で評価したときはアクセプター側に本剤が検出されなかったため P_{app} は算出できなかった（表 2.7.2- 4）。

表 2.7.2- 4　　リナクロチドの Caco-2 膜透過性（pH 7.4，37°C）

化合物	評価濃度 (μg/mL)	$P_{app\ AP\ to\ BL}$ ($\times 10^{-7}$ cm/秒)	$P_{app\ BL\ to\ AP}$ ($\times 10^{-7}$ cm/秒)
リナクロチド	24	0.32	1.10
	2.4	NC	NC
	0.24	NC	NC
ラベタロール	100	263.2	294.5
マンニトール	0.36	6.41	4.46

NC：算出せず

2.7.2.2.1.2　ヒト腸液におけるリナクロチドの代謝プロファイリング

添付資料 5.3.2.3-2

ヒトから採取した腸液を用いて，腸液中のチオール量，グルタチオン還元酵素活性及びグルタレドキシン活性を測定するとともに，本剤の腸液中での代謝について検討した。ヒト腸液中には 3～8 mmol/L のチオールが検出され，グルタレドキシン及びグルタチオン還元酵素の酵素活性が検出された。本剤のチオールに対する安定性試験（2.6.4.5.1.3）で示されたように，ヒト腸液におけるチオール濃度は本剤のジスルフィド結合を還元するために必要な濃度に達しており，グルタレドキシン活性も検出されたことから，本剤はヒト消化管内で還元されると考えられた。また，本剤はヒト腸液中でインキュベーション時間依存的に消失し，MM-419447 が生成した。その後，本剤及び生成した MM-419447 は完全に消失した。MM-419447 のほかに検出された代謝物は 4～9 個のアミノ酸から成る小ペプチドであり，それらはラットにおいても検出された代謝物であった（2.6.4.5.1.7）。

2.7.2.2.1.3　ヒト腸ミクロソームにおけるリナクロチドの安定性

添付資料 5.3.2.3-3

本剤のヒト腸ミクロソームにおける CYP 分子種に対する安定性を評価した。陽性対照化合物としてはテストステロンを用いた。0.5 mmol/L NADPH 存在下で本剤はほとんど代謝されなかった。したがって，本剤は腸において CYP 分子種によって代謝されないと考えられた。

2.7.2.2.1.4　Caco-2 細胞単層膜を用いたリナクロチドの P-gp を介した輸送に関する検討

添付資料 5.3.2.3-4

P-gp の発現が確認されている Caco-2 細胞単層膜を用いて本剤の P-gp による輸送及び阻害活性を評価した。P-gp の典型的な基質であるジゴキシンの BL から AP への膜透過係数（$P_{app\ BL\ to\ AP}$）と AP から BL への膜透過係数（$P_{app\ AP\ to\ BL}$）の比（$P_{app\ BL\ to\ AP}/P_{app\ AP\ to\ BL}$）は，本剤非存在下では 11.3 であった。P-gp に対する阻害活性は本剤の臨床用量である 0.5 mg を 250 mL で除して算出される管腔内の予想最高濃度（2 μg/mL）の約 0.1，1 及び 10 倍に相当する 0.24，2.4 及び 24 μg/mL の本剤存在下で評価した。0.24，2.4 及び 24 μg/mL の本剤存在下におけるジゴキシンの $P_{app\ BL\ to\ AP}/P_{app\ AP\ to\ BL}$ は，それぞれ 9.4，9.9 及び 8.7 であり本剤非存在下と大きな差はなく，濃度依存的な変化も認められなかったことから，本剤は消化管内で P-gp を阻害しないと考えられた。

本剤の $P_{app\ BL\ to\ AP}$ 及び $P_{app\ AP\ to\ BL}$ を評価したところ，評価したいずれの濃度（0.12，1.2 及び 12 μg/mL）においても $P_{app\ BL\ to\ AP}$ に比べて $P_{app\ AP\ to\ BL}$ が大きく，かつ P-gp の阻害剤であるシクロスポリン A 存在下においても $P_{app\ BL\ to\ AP}/P_{app\ AP\ to\ BL}$ が減少しなかったことから本剤は P-gp の基質ではないと考えられた。

2.7.2.2.1.5　リナクロチド及び MM-419447 とヒト排出及び取り込みトランスポーターとの *in vitro* 相互作用試験

添付資料 5.3.2.3-5

ヒト排出トランスポーター（BCRP，MRP2，MRP3 及び MRP4）並びにヒト取り込みトランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OATP2B1，PEPT1 及び OCTN1）に対する本剤及び MM-419447 の阻害活性を検討した。トランスポーター阻害活性はリナクロチド濃度 0.153, 1.53 及び 15.3 μg/mL, 代謝物 MM-419447 濃度 0.136，1.36 及び 13.6 μg/mL で評価した。

排出トランスポーターに対する本剤及び MM-419447 の阻害活性はトランスポーター過剰発現細胞から調製した反転膜小胞を用いて，小胞への標準基質の取り込みに対する影響で評価した。取り込みトランスポーターに対する本剤及び MM-419447 の阻害活性は，トランスポーター発現細胞への標準基質の取り込みに対する影響で評価した。それぞれのトランスポーターの標準基質及び陽性対照として用いた阻害剤一覧を表 2.7.2- 5 及び表 2.7.2- 6 に示す。

本剤及び MM-419447 は評価したすべての排出トランスポーターに対して，評価した最高濃度において 20%未満の阻害しか示さなかった。取り込みトランスポーターに対しては本剤が最高濃度

の 15.3 μg/mL において，OATP2B1 の基質であるエストロン-3-硫酸の細胞への取り込みを 55%阻害したが，それ以外のトランスポーターに対しては，本剤及び MM-419447 は 20%未満の阻害しか示さなかった。

表 2.7.2- 5　　排出トランスポーターの標準基質及び阻害剤

トランスポーター	標準基質	阻害剤
BCRP	エストロン-3-硫酸抱合体	Ko134
MRP2	エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体	ベンズブロマロン
MRP3	エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体	ベンズブロマロン
MRP4	デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体	MK571

表 2.7.2- 6　　取り込みトランスポーターの標準基質及び阻害剤

トランスポーター	標準基質	阻害剤
OATP1B1	エストロン-3-硫酸抱合体	セリバスタチン
OATP1B3	フルオ-3	フルバスタチン
OATP2B1	エストロン-3-硫酸抱合体	フルバスタチン
PEPT1	グリシルサルコシン	チロシンーフェニルアラニン
OCTN1	テトラエチルアンモニウム	ベラパミル

2.7.2.2.2 薬物動態試験

表 2.7.2- 7　　リナクロチド経口投与後の臨床 PK 結果の要約

試験番号 （実施地域）	リナクロチドの用量 （PK 評価被験者数）	血漿採取時間	血漿中リナクロチド濃度 [a]	血漿中 MM-419447 濃度 [a]
健康成人を対象とした PK 試験（第 1 相試験）				
CL-0011 （日本）	単回 プラセボ(8); 0.109 mg (6); 0.327 mg (6); 1.09 mg (6); 3.27 mg (6)	0，0.5，1，2，3，4，6，12，24 及び 48 時間後	すべて BQL (LLOQ = 0.218 ng/mL)	すべて BQL (LLOQ = 2.00 ng/mL)
CL-0012 （日本）	1 日 1 回×7 日間 プラセボ (8); 0.25 mg (8); 1 mg (8)	1 及び 7 日目：-0.5，0.5，1，2，3，4，6 及び 12 時間後 2，3，4，5 及び 6 日目：-0.5 時間後 8 日目：24 時間後 9 日目：48 時間後	すべて BQL (LLOQ = 0.200 ng/mL)	すべて BQL (LLOQ = 2.00 ng/mL)
	1 日 2 回×7 日間 [b] プラセボ及び 0.25 mg （食後投与先行群 10）	時期 I 及び II 共通 1，2 及び 4 日目：-0.5 時間後 7 日目：-0.5，2，3，4，5，6 及び 12 時間後 8 日目：24 時間後 9 日目：48 時間後	すべて BQL (LLOQ = 0.200 ng/mL)	すべて BQL (LLOQ = 2.00 ng/mL)
	1 日 2 回×7 日間 [b] 0.25 mg 及びプラセボ （食前投与先行群 10）	時期 I 及び II 共通 1，2 及び 4 日目：-0.5 時間後 7 日目：-0.5，2，3，4，5，6 及び 12 時間後 8 日目：24 時間後 9 日目：48 時間後	すべて BQL (LLOQ = 0.200 ng/mL)	すべて BQL (LLOQ = 2.00 ng/mL)
MCP-103-001 （米国）	単回 プラセボ(6); 0.029 mg (4); 0.097 mg (8); 0.29 mg (4); 0.966 mg (4); 2.897 mg (4)	0，0.25，0.5，1，2，3，4，6，9，12，24，36 及び 48 時間後	すべて BQL (LLOQ = 3.00 ng/mL)	すべて BQL (LLOQ = 3.00 ng/mL)

MCP-103-002 （米国）	1 日 1 回×7 日間 プラセボ(16); 0.029 mg (8); 0.097 mg (8); 0.29 mg (8); 0.966 mg (8)	1 及び 7 日目： 0，0.5，1，3，6，9，12 及び 24 時間後 （2 日目の投与前）	すべて BQL (LLOQ = 3.00 ng/mL)	すべて BQL (LLOQ = 3.00 ng/mL)
MCP-103-103 （米国）	1 日 1 回×7 日間 0.29 mg（食後投与先行群 9）	第 1 期及び第 2 期共通 7 日目 0，0.5，1，2，3，4，6 及び 24 時間後	すべて BQL (LLOQ = 0.200 ng/mL)	すべて BQL (LLOQ = 2.00 ng/mL)
	1 日 1 回×7 日間 0.29 mg（空腹時投与先行群 10 ᶜ）		すべて BQL (LLOQ = 0.200 ng/mL)	すべて BQL (LLOQ = 2.00 ng/mL)
	単回 2.897 mg（食後 9）	0，0.5，1，2，3，4，6 及び 24 時間後	すべて BQL (LLOQ = 0.200 ng/mL)	すべて BQL (LLOQ = 2.00 ng/mL)
	単回 2.897 mg（空腹時 9 ᶜ）		被験者番号 12：C_{max} = 0.735 ng/mL（2 時間） 被験者番号 19：C_{max} = 0.212 ng/mL（0.5 時間） その他被験者：すべて BQL (LLOQ = 0.200 ng/mL)	すべて BQL (LLOQ = 2.00 ng/mL)
IBS-C 患者を対象とした PK 試験（第 2 相試験）				
CL-0021 （日本）	1 日 1 回×12 週間 プラセボ (113); 0.0625 mg (116); 0.125 mg (111); 0.25 mg (112), 0.5 mg (107)	1 日目：投与前 4 週時：2 時間後（4 週時を優先とするが 8 週時も可）	すべて BQL (LLOQ = 0.200 ng/mL)	すべて BQL (LLOQ = 2.00 ng/mL)
IBS-C 患者を対象とした PK 試験（第 3 相試験）				
MCP-103-302 （米国）	1 日 1 回×26 週間 プラセボ(93); 0.29 mg (98)	1 日目 2 時間後 29 日目（± 3 日） 1 回（患者によって異なる）	被験者番号 07-2006：0.241 ng/mL （1 日目） 被験者番号 49-2006：0.239 ng/mL （1 日目） その他患者：すべて BQL (LLOQ = 0.200 ng/mL)	すべて BQL (LLOQ = 2.00 ng/mL)
LIN-MD-31 （米国及びカナダ）	1 日 1 回×12 週間 プラセボ(72); 0.29 mg (64)	1 日目 2 時間後 29 日目（± 3 日） 1 回（患者によって異なる）	すべて BQL (LLOQ = 0.200 ng/mL)	すべて BQL (LLOQ = 2.00 ng/mL)

ICP-103-307 （中国，オーストラリア，ニュージーランド，米国，カナダ）	1 日 1 回×12 週間 プラセボ(32); 0.29 mg (41)	1 日目 2 時間後 29 日目（± 3 日） 2 時間後	すべて BQL (LLOQ = 0.200 ng/mL)	すべて BQL (LLOQ = 2.00 ng/mL)

BQL = 定量下限未満，LLOQ = 定量下限，PK = 薬物動態

a：リナクロチド又は MM-419447 の血漿中濃度はほとんど BQL であったため，標準的な PK パラメータは算出できなかった。

b：リナクロチド及びプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した。リナクロチドの用量は，0.25 mg とした。食後投与では，夕食以降空腹下の朝にプラセボを経口投与し，朝食後にリナクロチドを経口投与した。食前投与では，夕食以降空腹下の朝にリナクロチドを経口投与し，朝食後にプラセボを経口投与した。

c：空腹時投与の場合には，10 時間以上の絶食下に投与した。

2.7.2.2.2.1　健康成人における薬物動態

2.7.2.2.2.1.1　第 1 相単回投与試験［CL-0011］

添付資料 5.3.3.1-1

非高齢健康成人男性を対象に，本剤（内服液）を単回経口投与したときの安全性，忍容性，薬物動態（PK）及び薬力学（PD）について検討するため，プラセボ対照二重盲検単回経口投与試験を実施した。PD の結果は 2.7.2.2.3.1.1 に記載した。

健康成人男性 32 例にプラセボ又は本剤 0.109，0.327，1.09，3.27 mg の経口内服液を単回投与した。各用量において本剤 6 例及びプラセボ 2 例に投与した。治験薬投与前（0），投与後 0.5，1，2，3，4，6，12，24 及び 48 時間に血漿を採取した。血漿中リナクロチド及び MM-419447 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 = 2.00 ng/mL）。

2.7.2.2.2.1.2　第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］

添付資料 5.3.3.1-2

本試験は，2 つのパートから成るプラセボ対照，二重盲検，反復経口投与試験及び投与時期探索試験として実施した。パート 1 では，非高齢健康成人男性及び女性を対象に，本剤（カプセル）を 7 日間反復経口投与（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 0.25 mg（カプセル）及びプラセボを食前投与及び食後投与の 2 条件で投与したときの安全性及び PD を比較するため，食前投与先行群及び食後投与先行群の 2 群 2 時期のクロスオーバー試験として実施した。食後投与では，夕食以降空腹下の朝にプラセボを経口投与し，朝食後にリナクロチドを経口投与した。食前投与では，夕食以降空腹下の朝にリナクロチドを経口投与し，朝食後にプラセボを経口投与した。本試験における PD の結果は 2.7.2.2.3.1.2 に記載した。

パート 1 では，1 日目及び 7 日目の治験薬投与前 0.5，投与後 0.5，1，2，3，4，6，12 時間，2，3，4，5 及び 6 日目の投与前 0.5 時間，8 日目の投与後 24 時間及び 9 日目の投与後 48 時間に血漿を採取した。

パート 2 では，投与条件（食前投与又は食後投与）に関わらず，食前投与の各投与時刻を 0 分としたときに，1，2 及び 4 日目の治験薬投与前 0.5 時間，7 日目の投与前 0.5 時間，投与後 2，3，4，5，6 及び 12 時間，8 日目の投与後 24 時間及び 9 日目の投与後 48 時間に血漿を採取した。

パート 1 及びパート 2 ともに，血漿中リナクロチド濃度及び MM-419447 濃度は，すべての被験者の全採血時点で定量下限未満であった（リナクロチドの LLOQ = 0.200 ng/mL，MM-419447 の LLOQ = 2.00 ng/mL）。パート 2 における投与条件（食前投与，食後投与）で差はみられなかった。

2.7.2.2.2.1.3 海外第 1 相単回投与試験［MCP-103-001］

添付資料 5.3.3.1-3

本試験は，健康成人を対象に，本剤単回投与後の安全性，忍容性，PK 及び PD を評価するため，単一施設，二重盲検，プラセボ対照，無作為化，用量漸増単回投与試験として実施した。PD の結果は 2.7.2.2.3.1.3 に記載した。

健康成人 30 例（男性 29 例，閉経後女性 1 例）にプラセボ又は本剤 0.029，0.097，0.29，0.966 及び 2.897 mg の経口内服液を単回投与した。被験者を 6 つのコホートに割り付け，各コホート当たり本剤 4 例及びプラセボ 1 例に投与した（0.097 mg は 2 つのコホートで投与した）。治験薬投与前（0），投与後 0.25，0.5，1，2，3，4，6，9，12，24，36 及び 48 時間にすべての被験者から血漿を採取した。

血漿中リナクロチド及び MM-419447 濃度は，すべての時点で定量下限未満であった（リナクロチドの LLOQ = 3.00 ng/mL，MM-419447 の LLOQ = 3.00 ng/mL）。

2.7.2.2.2.1.4 海外第 1 相反復投与試験［MCP-103-002］

添付資料 5.3.3.1-4

本試験は，健康成人を対象に，本剤反復投与後の安全性，忍容性，PK 及び PD を評価するため，単一施設，二重盲検，プラセボ対照，無作為化，用量漸増反復投与試験として実施した。PD の結果は 2.7.2.2.3.1.4 に記載した。

健康成人 48 例（男性 40 例，女性 8 例）にプラセボ又は本剤 0.029，0.097，0.29 及び 0.966 mg の経口内服液を 1 日 1 回 7 日間投与した。被験者を 4 つのコホートに割り付け，各コホート当たり本剤投与 8 例及びプラセボ投与 4 例に投与した。本剤の初回及び最終投与後 0（投与前），0.5，1，3，6，9，12 及び 24 時間にすべての被験者から血漿を採取した。

血漿中リナクロチド及び MM-419447 濃度は，すべての時点で定量下限未満であった（リナクロチドの LLOQ = 3.00 ng/mL，MM-419447 の LLOQ = 3.00 ng/mL）。

2.7.2.2.2.1.5 海外食事の影響試験［MCP-103-103］

添付資料 5.3.1.1-1

本試験は，健康成人 19 例（男性 15 例，女性 4 例）を対象に，本剤（カプセル）を空腹時又は食後に投与したときの，便形状に対する PD 及び安全性について検討するため，無作為化，非盲検，2 期 2 群のクロスオーバー試験として実施した。

本試験は，スクリーニング期，クロスオーバー第 1 期，休薬期及びクロスオーバー第 2 期の 4 つの時期から構成され，第 1 期の投与後に 21 日の休薬期間をおいて，第 2 期の投与を実施した。第 1 期及び第 2 期では，本剤 0.29 mg を空腹時又は食後に 1 日 1 回 7 日間経口投与し，更に第 2 期では，推奨用量以上の本剤を投与したときに，薬物動態パラメータ算出が可能な全身曝露が得

られるか検討するため，本剤 2.897 mg を単回投与した。本試験における PD の結果は 2.7.2.2.3.1.5 に記載した。

クロスオーバーの各期間において，本剤 0.29 mg を 1 日 1 回経口投与し，7 日目の投与前及び投与後 0.5，1，2，3，4，6 及び 24 時間後に，すべての被験者（食後投与先行群 9 例，空腹時投与先行群 10 例）から血漿を採取した。クロスオーバー第 2 期のみ 8 日目に推奨用量を超える用量（2.897 mg）を単回投与し，投与前及び投与後 0.5，1，2，3，4，6 及び 24 時間後にすべての被験者から血漿を採取した。

本剤 0.29 mg を投与された被験者の血漿中リナクロチド及び MM-419447 濃度は, すべての時点において定量下限未満であった（リナクロチドの LLOQ = 0.200 ng/mL，MM-419447 の LLOQ = 2.00 ng/mL）。空腹時投与と食後投与で差はみられなかった。

本剤 2.897 mg を投与された被験者 18 例中，空腹時投与の 2 例を除いてすべての時点において血漿中リナクロチド及び MM-419447 濃度は定量下限未満であった（リナクロチドの LLOQ = 0.200 ng/mL，MM-419447 の LLOQ = 2.00 ng/mL）。

本剤 2.897 mg を空腹時に投与された 2 例において血漿中リナクロチドが検出され，いずれの被験者も 1 ng/mL 未満で推移した。このうち，被験者番号 12 の白人男性（24 歳）では，0.5，1，2，3 及び 4 時間後の血漿中濃度はそれぞれ 0.27，0.54，0.735，0.494 及び 0.432 ng/mL であった。被験者番号 19 の白人女性（62 歳）では，0.5 時間後の血漿中リナクロチド濃度が 0.212 ng/mL であり，他の時点では定量下限未満であった。血漿中 MM-419447 濃度は，いずれの被験者においても定量下限未満であった。

2.7.2.2.2.2　患者における薬物動態

2.7.2.2.2.2.1　第 2 相試験［CL-0021］

添付資料 5.3.5.1-1

IBS-C 患者 559 例を対象に，本剤（錠剤）（0.0625，0.125，0.25，0.5 mg）又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与したときの有効性，安全性，薬物動態の用量反応を検討した。本試験における有効性及び安全性の結果は 2.7.6.6 に記載した。

1 日目の治験薬投与前及び 4 週時の投与 2 時間後に血漿を採取した。4 週時において投与後 2 時間に採血できなかった場合，8 週時において可能な限り投与後 2 時間に採血することとした。

血漿中リナクロチド及び MM-419447 濃度は, 本剤を投与されたすべての被験者で定量下限未満であった（リナクロチドの LLOQ = 0.200 ng/mL，MM-419447 の LLOQ = 2.00 ng/mL）。

2.7.2.2.2.2.2　海外第 3 相試験［MCP-103-302，LIN-MD-31］における血漿中濃度

海外第 3 相試験［MCP-103-302，LIN-MD-31］では，本剤の薬物動態の検討は主目的ではなく，Additional ECG and Pharmacokinetic (PK) Measurements Program として，3 回連続の心電図測定（triplicate ECG）を実施した患者から血漿試料を採取し，血漿中リナクロチド及び MM-419447 濃

度を測定した。血漿試料採取を 2 回実施し，1 回目は無作為割り付け来院日の本剤初回投与の 2 時間後，2 回目は本剤 1 日 1 回 4 週間投与後に血漿試料を採取した（採取時間は治験実施計画書に規定せず，患者によって異なっていた）。

PK 評価患者のうち，165 例（男性 18 例，女性 147 例）はプラセボ，162 例（男性 11 例，女性 151 例）は本剤 0.29 mg の投与を受けた。本剤初回投与約 2 時間後に，本剤投与例 162 例中 2 例（1%）で，LLOQ（0.200 ng/mL）をわずかに超えたリナクロチド濃度が検出された。被験者番号 007-2006 の白人女性（40 歳）の血漿中リナクロチド濃度は 0.241 ng/mL，被験者番号 049-2006 の白人女性（67 歳）の血漿中リナクロチド濃度は 0.239 ng/mL であった。4 週間投与後に採取した試料で，LLOQ を超えるリナクロチド濃度を示した試料はなく，MM-419447 濃度（LLOQ：2.00 ng/mL）は，試験期間中，すべての時点において定量下限未満であった。

2.7.2.2.2.2.3　海外第 3 相試験［ICP-103-307］における血漿中濃度

添付資料 5.3.5.1-7

海外第 3 相試験［ICP-103-307］では，本剤の薬物動態の検討は主目的ではなく，中国の施設において PK-measurement program への同意が得られた中国人患者から血液試料を採取し，血漿中リナクロチド及び MM-419447 濃度を測定した。無作為化来院日及び 4 週来院日の治験薬投与 2 時間後に血液試料を採取した。

PK-measurement program への同意が得られた中国人患者 73 例のうち，41 例がリナクロチド群，32 例がプラセボ群に割り付けられた。PK 評価の対象となった中国人患者 73 例において，血漿中リナクロチド濃度及び MM-419447 濃度はいずれも定量下限未満であった（リナクロチドの LLOQ = 0.200 ng/mL，MM-419447 の LLOQ = 2.00 ng/mL）。

2.7.2.2.2.3　内因性及び外因性要因の検討

以下の結果より，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（性差，民族差，年齢の影響，腎機能の影響，肝機能の影響）及び外因性要因（薬物相互作用）の検討は実施していない。

海外試験では投与後に数例の被験者において血漿中リナクロチドは検出されているものの，国内第 1 相単回経口投与試験［CL-0011］（0.109，0.327，1.09，3.27 mg），国内第 1 相反復経口投与試験［CL-0012］（0.25，1 mg）並びに国内第 2 相試験［CL-0021］（0.0625，0.125，0.25，0.5 mg）の投与後，すべての被験者又は患者において定量下限未満であった（表 2.7.2- 7）。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，本剤のバイオアベイラビリティは極めて低いと推察された。

本剤は CYP の基質ではなく，CYP に対する阻害作用は弱く誘導作用もなかった（2.7.2.2.1.3 及び 2.6.4.5.2）。本剤は排出系のトランスポーター（BCRP，MRP2，MRP3 及び MRP4）に対する阻害作用もなかった（2.7.2.2.1.5）。本剤は P-gp の基質ではなく，P-gp に対する阻害作用もなかった

（2.7.2.2.1.4）。加えて，本剤は循環血中濃度が極めて低いため，血漿蛋白結合を介した薬物相互作用の可能性は低いと考えられる（2.6.4）。

また，本剤のバイオアベイラビリティは非常に低く，血漿中に検出されないため，臨床薬理試験として最終製剤の食事の影響試験，マスバランス試験，TQT 試験については実施していない。

2.7.2.2.3 薬力学的試験

表 2.7.2- 8　　リナクロチド経口投与後の臨床 PD 結果の要約

試験番号／実施地域	リナクロチドの用量（被験者数）	評価した PD パラメータ	結果の要約
CL-0011 日本	単回投与 プラセボ(8); 0.109 mg (6); 0.327 mg (6); 1.09 mg (6); 3.27 mg (6)	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） 初回排便までの時間	投与後 48 時間の最大 BSFS スコアと投与前 48 時間の最大 BSFS スコアの変化量は，1.09 及び 3.27 mg 群でプラセボ群よりも増加した。また，初回排便までの時間は，プラセボ，0.109 及び 0.327 mg 群に比べて，1.09 及び 3.27 mg 群で短縮した [a]。
CL-0012 パート 1 日本	1 日 1 回×7 日間 プラセボ(8); 0.25 mg (8); 1 mg (8)	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） 初回排便までの時間	リナクロチド 0.25～1 mg において，BSFS スコア，SBM 頻度及び CSBM 頻度はプラセボ群に比較して増加した。初回排便までの時間及びいきみの重症度スコアは，プラセボ群に比較して減少した [a]。
CL-0012 パート 2 日本	1 日 2 回×7 日間 [b] プラセボ及び 0.25 mg (食前 18，食後 20)	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） 初回排便までの時間	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。SBM 頻度，CSBM 頻度及びいきみの重症度スコアでも，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。
MCP-103-001 米国	単回投与 プラセボ(6); 0.029 mg (4) 0.097 mg (8); 0.29 mg (4); 0.966 mg (4); 2.897 mg (4)	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） 便重量	リナクロチド全用量で BSFS スコアがベースラインから増加し（軟便化を示す），増加量は 0.29 mg 以上でより大きかった。
MCP-103-002 米国	1 日 1 回×7 日間 プラセボ(16); 0.029 mg (8); 0.097 mg (8); 0.29 mg (8); 0.966 mg (8)	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） 便重量	リナクロチド 0.029 mg（P≤0.05），0.29 mg（P≤0.001）及び 0.966 mg（P≤0.001）群において，プラセボと比べて，BSFS スコアがベースラインから統計的に有意に増加した（軟便化を示す）。リナクロチド全用量で，プラセボと比べて，排便のしやすさの評価尺度スコアも増加した（いきみの減少を示す）（0.966 mg：P<0.001）
MCP-103-103 米国	1 日 1 回×7 日間 [c] 0.29 mg（食後 9，空腹時 10）	BSFS スコア（便形状） 排便頻度 いきみのスコア（5 段階の順序尺度）	食後投与では，空腹時投与と比べて BSFS スコアの増加が大きく（軟便化を示す）（P=0.0092），SBM（P<0.005）及び CSBM（P<0.05）の頻度も食後投与の方が空腹時投与と比べて高かった。これらの結果から，リナクロチドの PD 作用は食後投与の方が大きいことが示された。

MCP-103-005 米国	1 日 1 回×5 日間 プラセボ(12); 0.097 mg (12); 0.966 mg (12)	上行結腸内容物半減期（主要 PD 評価項目）によって測定した消化管通過機能に対する影響を評価	上行結腸内容物半減期（P=0.013）及び 48 時間後の全結腸輸送の geometric center（P=0.0081）に対して統計的に有意な全般的治療効果が認められた。排便頻度（増加），BSFS スコア（上昇［軟便化を示す］），いきみ（減少）及び初回排便までの時間（短縮）にも有意な全般的治療効果が認められた（P<0.05）。
		24 時間後の結腸輸送の geometric center（GC24）（主要 PD 評価項目）	
		48 時間後の結腸輸送の geometric center（GC48）	
		胃内容物半減期	
		結腸充満の割合	
		残便感のない（ない又はあり）	
		初回排便までの時間	
		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）	

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

a：統計的有意差検定は実施しなかった。

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

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

2.7.2.2.3.1　健康成人における薬力学

2.7.2.2.3.1.1　第 1 相単回投与試験［CL-0011］

添付資料 5.3.3.1-1

非高齢健康成人男性を対象に，本剤を単回経口投与したときの安全性，忍容性，PK 及び PD について検討するため，プラセボ対照二重盲検単回経口投与試験を実施した。PD は排便習慣パラメータとして，BSFS スコア（便形状），排便頻度，いきみのスコア（排便のしやすさのスケール）及び初回排便までの時間を評価した。PK の結果は 2.7.2.2.2.1.1 に記載した。

健康成人 32 例にプラセボ又は本剤 0.109，0.327，1.09 及び 3.27 mg の経口内服液を単回投与した。各用量において本剤 6 例及びプラセボ 2 例に投与した。投与前から投与後 48 時間までの排便習慣パラメータを評価した。

便形状の BSFS スコアは，0.109 及び 0.327 mg 群では，投与前 48 時間の最大 BSFS スコアと比べて投与後 48 時間の最大 BSFS スコアは増加しなかった。プラセボ，1.09 及び 3.27 mg 群では投与後 48 時間の最大 BSFS スコアが増加したが，投与後 48 時間の最大 BSFS スコアと投与前 48 時間の最大 BSFS スコアの変化量は，1.09 及び 3.27 mg 群でプラセボ群よりも増加した。また，初回排便までの時間の平均値は，プラセボ，0.109 及び 0.327 mg 群に比べて，1.09 及び 3.27 mg 群で短縮した。

2.7.2.2.3.1.2　第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］

添付資料 5.3.3.1-2

本試験は，2 つのパートから成るプラセボ対照，二重盲検，反復経口投与試験及び投与時期探索試験として実施した。パート 1 では，非高齢健康成人男性及び女性を対象に，本剤を 7 日間反復経口投与（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 PD を指標に比較するため，食前投与先行群及び食後投与先行群の 2 群 2 時期のクロスオーバー試験として実施した。PD は排便習慣パラメータとして，BSFS スコア（便形状），排便頻度，いきみのスコア（排便のしやすさのスケール）及び初回排便までの時間を評価した。本試験における PK の結果は 2.7.2.2.2.1.2 に記載した。

パート 1 における排便習慣パラメータスコア変化量の平均値を表 2.7.2- 9 に示した。本剤 0.25～1 mg において，BSFS スコア，SBM 頻度及び CSBM 頻度はプラセボ群に比較して増加した。初回排便までの時間及びいきみの重症度スコアは，プラセボ群に比較して減少した。

パート 2 における排便習慣パラメータスコア変化量の平均値を表 2.7.2- 10 に示した。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。SBM 頻度，CSBM 頻度及びいきみの重症度スコアでも，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，変化量は大きかった。

以上より，本剤の反復投与により排便習慣パラメータスコアにおいて，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，薬力学的な変化が認められ，投与時期別では食前投与に比べ食後投与で変化量が大きかった。

表 2.7.2- 9　　リナクロチド経口投与後の排便習慣パラメータスコア変化量（パート 1）（0.25 又は 1 mg 7 日間）

PD パラメータ（排便習慣）	排便習慣観察期から排便習慣評価期の間の排便習慣パラメータスコア変化量 [a] 平均値（標準偏差）		
	プラセボ (N=8)	リナクロチド	
		0.25 mg (N=8)	1 mg (N=8)
BSFS スコア（便形状） [b]	0.61 (0.732)	0.78 (1.114)	1.25 (0.643)
排便頻度（SBM）	-0.10 (0.513)	0.30 (0.641)	0.55 (0.682)
排便頻度（CSBM）	-0.30 (0.414)	0.08 (0.575)	0.18 (0.459)
いきみの重症度スコア [c]	0.09 (0.807)	-0.21 (0.630)	-0.38 (0.355)

BSFS =ブリストル便形状スケール，CSBM =完全自然排便（SBM のうち残便感がない排便），PD = 薬力学，SBM = 自然排便（排便の当日又は前日に下剤，坐薬，浣腸又は摘便の処置がない排便）

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

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

c：いきみは 5 段階スケール（1 = 少しも感じなかった，2 = ほんの少し感じた，3 = 中等度に感じた，4 = かなり感じた，5 = ものすごく感じた）を用いて測定

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.1.2a，表 12.4.2.2a，表 12.4.2.3a，表 12.4.3.2a

表 2.7.2- 10　　リナクロチド経口投与後の排便習慣パラメータスコア変化量（パート 2）（0.25 mg 7 日間）

PD パラメータ（排便習慣）	排便習慣パラメータスコア変化量 [a] 平均値（標準偏差）		食後投与－食前投与 [b]	
	食後投与	食前投与	調整済み平均値の差（90%CI）	P 値
BSFS スコア（便形状） [c]	1.57 (0.940)	0.89 (0.738)	0.68 (0.33, 1.02)	0.0038
排便頻度（SBM）	0.60 (0.600)	0.04 (0.442)	0.52 (0.26, 0.77)	0.0030
排便頻度（CSBM）	0.61 (0.624)	-0.03 (0.587)	0.58 (0.37, 0.80)	0.0002
いきみの重症度スコア [d]	-0.34 (0.725)	-0.10 (0.453)		

CI = 信頼区間，BSFS =ブリストル便形状スケール，CSBM = 完全自然排便（SBM のうち残便感がない排便），PD = 薬力学，SBM = 自然排便（排便の当日又は前日に下剤，坐薬，浣腸又は摘便の処置がない排便）

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

b：P 値は，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により算出した。

c：BSFS スコア：1 = 硬くてコロコロの兎糞状の（排便困難な）便；2 = ソーセージ状であるがでこぼこした（塊状の）便；3 = 表面にひび割れのあるソーセージ状の便；4 = 表面がなめらかで柔らかいソーセージ状，あるい

は蛇のようなとぐろを巻く便；5＝はっきりしたとした断端のある柔らかい半分固形の（容易に排便できる）便；6＝端がほぐれて，ふにゃふにゃの不定形の小片便，泥状の便；7＝水様で，固形物を含まない液体状の便

d：いきみは5段階スケール（1＝ 少しも感じなかった，2＝ ほんの少し感じた，3＝ 中等度に感じた，4＝ かなり感じた，5＝ ものすごく感じた）を用いて測定

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.1.2.1b, 表 12.4.1.3.1b, 表 12.4.2.2.1b, 表 12.4.2.3.1b, 表 12.4.2.2.4.1b, 表 12.4.2.3.4.1b, 表 12.4.3.2b

2.7.2.2.3.1.3　海外第 1 相単回投与試験［MCP-103-001］

添付資料 5.3.3.1-3

本試験は，健康成人を対象に，本剤を単回経口投与したときの安全性，忍容性，PK 及び PD を評価するため，単一施設，二重盲検，プラセボ対照，無作為化，用量漸増単回投与試験として実施した。PD は排便習慣のパラメータとして便形状（BSFS スコア），いきみ（排便のしやすさのスケール），排便頻度及び便重量を評価した。PK の結果は 2.7.2.2.2.1.3 に記載した。

健康成人 30 例（男性 29 例，閉経後女性 1 例）にプラセボ又は本剤 0.029，0.097，0.29，0.966 及び 2.897 mg の経口内服液を投与した。被験者を 6 つのコホートに割り付け，各コホート当たり本剤 4 例及びプラセボ 1 例に投与した（0.097 mg は 2 つのコホートで実施した）。投与前から投与 48 時間後までの排便習慣パラメータを評価した。

本剤の各用量で，BSFS スコア（便形状）は投与前（ベースライン）から増加し（軟便化），1 日目の本剤 0.29，0.966 及び 2.897 mg 群が最も高く，2 日目には投与前値まで回復した。

排便のしやすさのスケールにより測定したいきみは本剤投与群で減少したが，プラセボ群では減少はみられなかった。排便頻度に顕著な変化はみられなかったが，本剤投与群では投与前と比べて便重量が増加した。

本試験の結果より，健康成人において，0.29 mg 以上では，本剤の単回経口投与により，プラセボと比べて軟便化（BSFS スコアで測定）及び排便中のいきみの減少が認められた。

2.7.2.2.3.1.4　海外第 1 相反復投与試験［MCP-103-002］

添付資料 5.3.3.1-4

本試験は，健康成人を対象に，本剤を反復投与したときの安全性，忍容性，PK 及び PD を評価するため，単一施設，二重盲検，プラセボ対照，無作為化，用量漸増反復投与試験として実施した。PD は排便習慣のパラメータとして便形状（BSFS スコア），いきみ（排便のしやすさのスケール），排便頻度及び便重量を評価した。PK の結果は 2.7.2.2.2.1.4 に記載した。

健康成人 48 例（男性 40 例，女性 8 例）にプラセボ又は本剤 0.029，0.097，0.29 及び 0.966 mg の経口内服液を 1 日 1 回 7 日間投与した。被験者を 4 つのコホートに割り付け，各コホート当たり本剤 8 例及びプラセボ 4 例に投与した。初回投与 7 日前から投与 7 日目まで排便習慣パラメータを評価し，この期間，排便ごとに便重量を記録した。

本剤 0.029 mg，0.290 mg 及び 0.966 mg 群では，投与前（ベースライン）からの BSFS スコア（便形状）の変化量はプラセボと比べて統計的に有意であった（軟便化を示した）（それぞれ $P \leq 0.05$,

P≤0.001 及び P≤0.001）。4 つの本剤投与群すべてにおいて，プラセボと比べて，排便のしやすさのスケールを用いたいきみの改善が認められ，本剤 0.966 mg 群では統計的に有意な改善が認められた（P<0.001）。投与期間中の排便頻度は本剤とプラセボで統計的に有意な差はなかった。投与期間中の平均便重量は，いずれの本剤投与群においてもプラセボと比べて数値的に高かったが，統計的に有意な差はなかった。

本試験の結果より，健康成人において，本剤の反復経口投与により，プラセボと比べて軟便化及び排便中のいきみの減少が認められた。

2.7.2.2.3.1.5　海外食事の影響試験［MCP-103-103］

添付資料 5.3.1.1-1

本試験は，健康成人 19 例（男性 15 例，女性 4 例）を対象に，本剤を空腹時又は食後に投与したときの，便形状に対する PD 及び安全性について検討するため，無作為化，非盲検，2 期 2 群のクロスオーバー試験として実施した。

本試験は，スクリーニング期，クロスオーバー第 1 期，休薬期及びクロスオーバー第 2 期の 4 つの時期から構成され，第 1 期の投与後に 21 日の休薬期間をおいて，第 2 期の投与を実施した。第 1 期及び第 2 期では，本剤 0.29 mg を空腹時又は食後に 1 日 1 回 7 日間経口投与し，更に第 2 期では，推奨用量以上の本剤を投与したときに，薬物動態パラメータ算出が可能な全身曝露が得られるか検討するため，本剤 2.897 mg を単回投与した。食事は高脂肪食を用いた。PD として便形状（BSFS スコア），いきみ（いきみの 5 段階スケール）及び排便頻度を評価した。更に，被験者から便試料を採取し，リナクロチド又は MM-419447 としての糞中排泄量を測定した。本試験における PK の結果は 2.7.2.2.2.1.5 に記載した。

主要 PD パラメータは 7 日間の BSFS スコアの投与前（ベースライン）からの変化量とし，本剤を空腹時及び食後投与したときの BSFS スコアの変化量の差の 90%信頼区間を解析した。90%信頼区間が同等性マージンである± 0.6125 に含まれている場合は，空腹時投与と食後投与の便形状の同等性が示されたとみなした。

計 19 例の健康成人（男性 15 例，女性 4 例）が少なくとも 1 回本剤の投与を受け，そのうち両クロスオーバー期間を終了した 18 例（男性 15 例, 女性 3 例）を Per Protocol 解析対象集団とした。

食後投与と空腹時投与並びに各用量で糞便中のリナクロチド及び MM-419447 の回収率に有意な差はなかった。健康成人に本剤 0.29 mg を 1 日 1 回 7 日間投与したときの糞便試料中活性ペプチド（リナクロチド及び MM-419447）回収率の平均は，食後投与が 3.11%，空腹時投与が 4.89%であった。更に投与 8 日目に本剤 2.897 mg を単回投与したときの活性ペプチド回収率の平均は 3.80%（食後）及び 3.34%（空腹時）であった。糞便中のほぼすべての活性ペプチドが MM-419447 として回収された。

主要 PD 評価項目の解析結果から，投与前（ベースライン）からの BSFS スコアの平均変化量は空腹時投与と比べて食後投与の方が大きかった。食後及び空腹時の BSFS スコアの差の 90%信頼区間は，事前に規定した同等性許容範囲（± 0.6125）に含まれなかった。この結果から，食後投与

と空腹時投与の同等性は示されず，本剤を食後投与された被験者では，空腹時投与と比べて薬力学的効果が増加することが示された。本試験の結果から，食後投与において高い PD 効果がみられることが示された。本剤の食後投与及び空腹時投与の PD データの要約を表 2.7.2- 11 に示す。

表 2.7.2- 11　　リナクロチドの PD に対する食事の影響（0.29 mg 1 日 1 回 7 日間）

PD パラメータ（排便習慣）	投与前からの変化量 平均値（SEM）		食後投与－空腹時投与	
	食後投与	空腹時投与	差 平均値（90%CI）	P 値 [a]
BSFS スコア [b]（便形状）	2.45 (0.159)	1.84 (0.177)	0.61 (0.25, 0.98) [c]	0.0092
排便頻度（SBM）	5.94 (1.503)	1.50 (0.487)	4.44 (2.22, 6.67)	0.0031
排便頻度（CSBM）	4.06 (1.181)	1.00 (0.443)	3.06 (0.90, 5.21)	0.0251
いきみのスコア [d]	-0.16 (0.064)	-0.17 (0.057)	0.01 (-0.12, 0.14)	0.9387

CI = 信頼区間，CSBM = 完全自然排便（SBM のうち残便感がない排便），SBM = 自然排便（排便に先立つ 24 時間の間に下剤／浣腸／坐薬を使用することなく生じた排便），SEM = 平均値の標準誤差

a：P 値はすべて食後投与と空腹時投与の投与前からの変化量に基づき，ANOVA を用いて算出

b：BSFS スコア（便形状）は主要 PD 評価項目

c：BSFS スコアの 90%信頼区間は同等性マージンである± 0.6125 以内に入っていなかったため，食後投与と空腹時投与の同等性は示されなかった

d：いきみは通常の 5 段階スケール（1 = 少しも感じなかった，2 = ほんの少し感じた，3 = 中等度に感じた，4 = かなり感じた，5 = ものすごく感じた）を用いて測定

Source：MCP-103-103（5.3.1.1-1）Table 14.2.1.1.1，Table 14.2.2.1.1，Table 14.2.3.1.1，Table 14.2.4.1.1

高脂肪食による朝食後に本剤を投与した被験者では，空腹時投与と比べて，排便頻度及び BSFS スコアの増加が大きかった（軟便化を示した）ことから，食事により本剤の PD が亢進すると考えられる。いきみのスコアに差はなかった（表 2.7.2- 11）。

2.7.2.2.3.2　患者における薬力学

2.7.2.2.3.2.1　海外第 2 相試験［MCP-103-005］

添付資料 5.3.5.1-3

IBS-C 患者を対象に，本剤 2 用量（0.097 又は 0.966 mg）又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの，消化管通過に対する薬力学的作用の用量反応性を検討するため，単一施設，二重盲検，プラセボ対照，無作為化，並行群間試験として実施した。

本試験は，前観察期，治療期及び後観察期の 3 つの期間から構成された。前観察期に適格性が確認された患者に，本剤 2 用量（0.097 又は 0.966 mg）又はプラセボのいずれかを割り付け，治験薬を 5 日間経口投与した。治験薬投与終了後に後観察期を設けた。

本剤の薬力学的作用を検討するため，前観察期及び治療期に，放射性同位体を用いた消化管通過テストを実施した。前観察期（無作為化 2 日前）及び治療期（治験薬投与 3 日目）に放射性同

位体を投与し，放射性同位体投与後 48 時間までの腹部画像（シンチグラム）から，消化管通過能を測定した。

主要 PD 評価項目はシンチグラフィーを用いた消化管通過の非侵襲的な方法とし，上行結腸内容物半減時間（$ACt_{1/2}$）及び 24 時間後の geometric center（GC24）を測定した。副次目的として，投与期間中の胃内容物半減時間（$GEt_{1/2}$），小腸通過（6 時間後の結腸充満の割合で測定）（CF6）及び 48 時間後の geometric center（GC48）の消化管通過パラメータを測定した。加えて，便形状（BSFS スコア），いきみ（排便のしやすさのスケール），排便頻度，初回排便までの時間及び残便感のないことから成る排便習慣パラメータについてベースラインからの変化を評価した。

白人女性 IBS-C 患者計 36 例を登録し，24 例に本剤，12 例にプラセボを投与した。すべての患者が試験を終了した。表 2.7.2- 12 に示すように，プラセボに対して本剤 2 用量（0.097 又は 0.966 mg）全体で主要 PD 評価項目である $ACt_{1/2}$ で有意な改善を認めた（P=0.015）。もう一つの主要 PD 評価項目である GC24 に対して有意ではなかったが，GC48 に対して有意な改善を認めた（P=0.020）。

$GEt_{1/2}$ 及び CF6 には有意な治療効果は認められなかった。排便頻度（増加），便形状（BSFS スコア増加），いきみ（排便のしやすさのスコア増加），初回排便までの時間（短縮）には有意な改善が認められ，便形状に用量反応性が認められた（P<0.001）。

表 2.7.2- 12　　消化管通過及び排便習慣に対するリナクロチドの作用（0.097 又は 0.966 mg 1 日 1 回 5 日間）

PD パラメータ	プラセボ（N=12）		リナクロチド			
			0.097 mg（N=12）		0.966 mg（N=12）	
	ベースライン	投与後	ベースライン	投与後	ベースライン	投与後
$GEt_{1/2}$（分）	NA	116.7 (7.7)	NA	120.3 (5.4)	NA	130.8 (9.2)
CF6（%）	NA	53.3 (7.2)	NA	48.6 (8.0)	NA	54.9 (9.1)
GC24	1.8 (0.08)	2.0 (0.14)	1.9 (0.08)	2.1 (0.12)	1.9 (0.08)	2.3 (0.13)
GC48[a]	3.1 (0.20)	3.1 (0.24)	2.8 (0.18)	3.3 (0.21)	2.9 (0.27)	4.0 (0.21)[b]
$ACt_{1/2}$（h）[a]	NA	16.96 (2.03)	NA	11.42 (2.39)	NA	7.79 (1.74)[b]
排便頻度（回／日）	0.98 (0.2)	1.2 (0.2)	0.88 (0.1)	1.4 (0.2)	1.1 (0.2)	2.0 (0.3)[b]
便形状[a]（BSFS スコア 1～7）	2.14 (0.2)	2.1 (0.2)	2.3 (0.3)	3.7 (0.4)[b]	2.2 (0.3)	4.7 (0.4)[b]
排便のしやすさ[a]（スケール 1～7）	3.6 (0.2)	3.5 (0.1)	3.6 (0.3)	3.9 (0.1)	3.5 (0.2)	4.4 (0.2)[b]
残便感がない（yes=1，no=0）	0.38 (0.07)	0.42 (0.10)	0.16 (0.08)	0.35 (0.09)	0.32 (0.09)	0.43 (0.09)
初回排便までの時間（分）	NA	750 (67)	NA	487 (45)	NA	512 (79)

平均値（SEM）

$ACt_{1/2}$ =上行結腸内容物半減時間，BSFS = ブリストル便形状スケール，CF6 = 6 時間後の結腸充満の割合，GC24 = 24 時間後の geometric center，GC48 = 48 時間後の geometric center，$GEt_{1/2}$ =胃内容物半減時間，NA = 評価せず，SEM = 平均値の標準誤差

a：全体的 F 検定でプラセボに対するリナクロチド全体の差が有意（P<0.05）

b：ANCOVA モデルでのプラセボに対する対比較で有意（P<0.05）

Source：MCP-103-005（5.3.5.1-3），公表論文 [Andresen V et al, 2007] Table 2

本剤は上行結腸排出及び全結腸通過を促進したが，胃内容排出及び小腸通過には効果を示さなかった。また，便形状，いきみ，排便頻度及び初回排便までの時間等複数の排便習慣パラメータに対して，有意な改善が認められた。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態

2.7.2.3.1.1　吸収

健康成人を対象とした5試験（CL-0011, CL-0012, MCP-103-001, MCP-103-002及びMCP-103-103），IBS-C患者を対象とした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。健康成人を対象とした試験では135例に本剤0.029～3.27 mgを投与し，IBS-C患者を対象とした試験では649例に本剤0.0625～0.5 mgを投与した。

本剤投与後の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（表2.7.2-7）。IBS-C患者において血漿中リナクロチドが検出されたのは，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。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が検出された（2.7.2.2.2.2.2）。健康成人では推奨用量を超える2.897 mgを投与された18例中2例でのみ血漿中リナクロチド濃度が検出され，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，健康成人及び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（表2.7.2- 7）。

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第3相試験［MCP-103-302，LIN-MD-31］の結果より，リナクロチド及び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）。

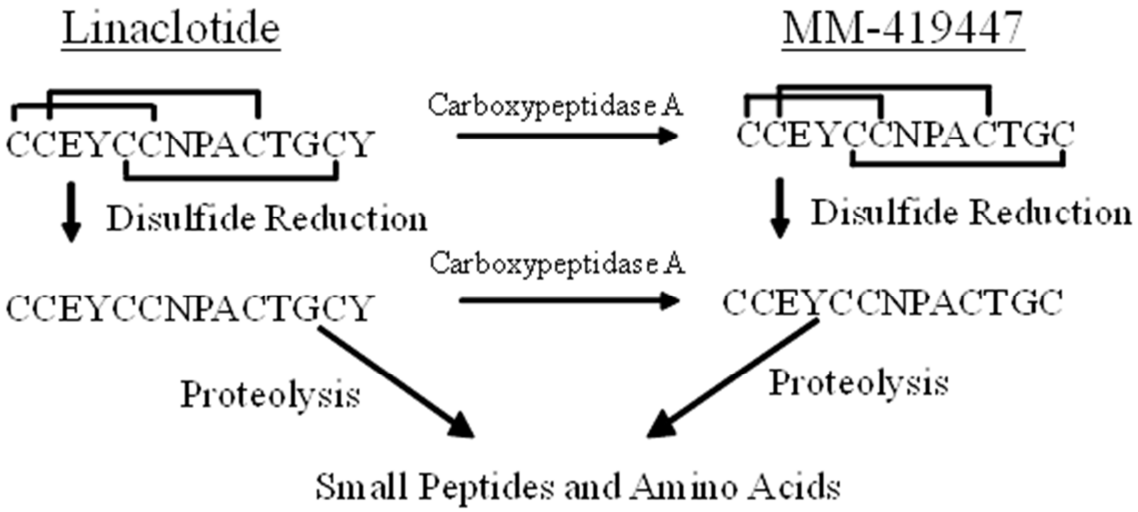
2.7.2.3.1.2　代謝

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）。

一般にペプチドは消化管内で蛋白分解酵素によって代謝されるため，げっ歯類（2.6.4.5.1.4，2.6.4.5.1.5，2.6.4.5.1.6，2.6.4.5.1.7及び2.6.4.5.1.8）及びヒト（2.7.2.2.1.2）の腸液等を用いた*in vitro*試験（2.6.4.5.1.1，2.6.4.5.1.2及び2.6.4.5.1.3）によって本剤の代謝（図2.7.2- 1）を推定した。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MM-419447が

生成する。これらの活性ペプチドは，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（2.7.2.2.1.2）。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。

図 2.7.2- 1　　リナクロチドの代謝経路



2.7.2.3.1.3　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。

2.7.2.3.2　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，非高齢健康成人を対象とした第 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 MM-419447 はすべての被験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）。

海外試験では，第 3 相試験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 例でのみ血漿中リナクロチドが定量可能であった。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）。海外の第 1 相試験では，血漿中リナクロチド濃度が定量可能であったのは，推奨用量を超える 2.897 mg を投与された 18 例中 2 例でのみ血漿中リナクロチド濃度が検出され，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成人又は IBS-C 患者においても検出されなかった（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成人及び 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，本剤のバイオアベイラビリティは極めて低いと推察された。

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 PK に影響を及ぼす因子とはならないと考えられた。

2.7.2.3.3 外因性要因

2.7.2.3.3.1 薬物相互作用

以下の理由により，本剤の PK に及ぼす薬物相互作用の検討は実施していない。

ヒト小腸ミクロソームを用いた検討では本剤は CYP の基質にはならず，また，本剤並びに MM-419447 は各 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 PK に影響を及ぼす因子とはならないと考えられた。

2.7.2.3.3.2 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）。

2.7.2.3.4 薬力学

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

健康成人に本剤（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）。

また，PD を指標にした食事の影響は，2 試験で検討した。海外食事の影響試験［MCP-103-103］において食事の影響，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。

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）。

2.7.2.3.5 QT/QTc に関する評価

本剤の開発にあたり，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。すべての健康成人又は 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。

2.7.2.4　参考文献

Andresen 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(3):761-8.

目次

2.7.3　臨床的有効性 2
2.7.3.1　背景及び概観 3
2.7.3.1.1　試験の概要 3
2.7.3.1.2　試験方法の概観 4
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 16
2.7.3.2.1　第 2 相試験［CL-0021］ 16
2.7.3.2.2　第 3 相試験［CL-0031］ 17
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.3.3.1　試験対象集団 18
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 23
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 38
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 47
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 52
2.7.3.5.1　IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率 52
2.7.3.5.2　CSBM の週間レスポンダー率 54
2.7.3.5.3　その他の有効性評価項目 56
2.7.3.6　付録 56

2.7.3 臨床的有効性

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.3- 1 に示す。

表 2.7.3- 1 略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
BSFS	ブリストル便形状スケール
CSBM	完全自然排便
FAS	最大の解析対象集団
IBS-C	便秘型過敏性腸症候群
ITT	Intent-to-treat
SBM	自然排便
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 試験の概要

リナクロチドの便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）患者に対する有効性を評価するために用いた試験を表 2.7.3- 2 に，参考とする試験を表 2.7.3- 3 に示す。

リナクロチドの有効性は，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。このうち，第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の第 I 期（二重盲検期）は無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施した。第 2 相試験［CL-0021］では，リナクロチド 0.0625，0.125，0.25，0.5 mg 又はプラセボを 12 週間投与したときの有効性，安全性及び薬物動態の用量反応性を検討し，第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期では，リナクロチド 0.5 mg 又はプラセボを 12 週間投与したときの有効性を検証するとともに安全性を検討した。第 3 相試験［CL-0031］の第 II 期（非盲検期）は非盲検非対照試験として実施し，二重盲検期後，リナクロチド 0.5 mg（0.25 mg へ減量可）を 40 週間投与し，長期投与したときの安全性及び有効性を検討した。

表 2.7.3- 2　　臨床的有効性を評価した臨床試験一覧（評価資料）

試験名 ［試験番号］	目的	デザイン	用法・用量	投与期間	患者数 （FAS）	添付資料 番号
第 2 相試験 ［CL-0021］	有効性 安全性 薬物動態	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照	リナクロチド 0.0625，0.125，0.25，0.5 mg 又はプラセボを朝食前[a]に 1 日 1 回経口投与	12 週間	558 例	5.3.5.1-1
第 3 相試験 ［CL-0031］	有効性 安全性	第 I 期： 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照 第 II 期： 非盲検，非対照	第 I 期：リナクロチド 0.5 mg 又はプラセボを朝食前[a]に 1 日 1 回経口投与 第 II 期：第 I 期後，リナクロチド 0.5 mg（0.25 mg へ減量可）を朝食前[a]に 1 日 1 回経口投与	第 I 期： 12 週間 第 II 期： 40 週間	第 I 期： 500 例 第 II 期： 324 例	5.3.5.1-2 （24 週） 5.3.5.1-2.1 （52 週）

a：初回投与時のみ朝食前以外の治験薬投与を可とした。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を可とした。

リナクロチドの有効性は，海外で実施した 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］）を参考とした。いずれの試験も無作為化二重盲検群間比較試験として実施した。海外第 2 相試験［MCP-103-005］では，リナクロチド 0.097，0.966 mg 又はプラセボを 5 日間投与したときの消化管輸送能に対する薬力学的作用の用量反応性を検討した。海外第 2 相試験［MCP-103-202］では，リナクロチド 0.072，0.145，0.29，0.579 mg 又はプラセボを 12 週間投与したときの安全性，有効性及び用量反応性を検討した。海外第 3 相試験［MCP-103-302］では，リナクロチド 0.29 mg 又はプラセボを 26 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。海外第 3 相試験［LIN-MD-31］では，リナクロチド 0.29 mg 又はプラセボを 16 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。海外第 3 相試験［ICP-103-307］

では, リナクロチド 0.29 mg 又はプラセボを 12 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。海外で実施した 5 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」に示す。

表 2.7.3- 3　　臨床的有効性を評価した臨床試験一覧（参考資料）

試験名［試験番号］	目的	デザイン	用法・用量	投与期間	患者数 [a]	添付資料番号
海外第 2 相試験［MCP-103-005］	薬力学 安全性	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照	リナクロチド 0.097, 0.966 mg 又はプラセボを空腹時に 1 日 1 回経口投与	5 日間	36 例	5.3.5.1-3
海外第 2 相試験［MCP-103-202］	安全性 有効性	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照	リナクロチド 0.072, 0.145, 0.29, 0.579 mg 又はプラセボを朝食前 [b] に 1 日 1 回経口投与	12 週間	419 例	5.3.5.1-4
海外第 3 相試験［MCP-103-302］	有効性 安全性	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照	リナクロチド 0.29 mg 又はプラセボを朝食前 [b] に 1 日 1 回経口投与	26 週間	804 例	5.3.5.1-5
海外第 3 相試験［LIN-MD-31］	有効性 安全性	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照	二重盲検期：リナクロチド 0.29 mg 又はプラセボを朝食前 [b] に 1 日 1 回経口投与 無作為化治療中止期：リナクロチド 0.29 mg 又はプラセボを朝食前に 1 日 1 回経口投与	16 週間（二重盲検期 12 週間＋無作為化治療中止期 4 週間）	800 例	5.3.5.1-6
海外第 3 相試験［ICP-103-307］	有効性 安全性	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照	リナクロチド 0.29 mg 又はプラセボを朝食前 [b] に 1 日 1 回経口投与	12 週間	839 例	5.3.5.1-7

a：Intent-to-treat（ITT）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を可とした。

2.7.3.1.2　試験方法の概観

2.7.3.1.2.1　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（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。主な選択基準及び除外基準を以下に示す。

主な選択基準

- 仮登録時に IBS-C の Rome III 診断基準に該当し，女性患者である場合，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
- 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%以上であり，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

主な除外基準

- 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
- 虚血性大腸炎の既往を有する又は罹患している患者
- 排便習慣観察期に BSFS 6 が 2 回以上又は 7 が 1 回以上あった患者

患者の年齢は試験間で基準が異なった。第 2 相試験［CL-0021］では，高齢の IBS 患者は少なく 65 歳以上の患者は他の疾患により IBS 様症状を呈している可能性が高いため患者の年齢を 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患者の年齢を 20 歳以上 80 歳未満とした。

2.7.3.1.2.2　試験デザイン

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の試験デザインの概略を表 2.7.3- 4 に示す。

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，二重盲検群間比較法を用い，対照薬にはプラセボを選択した。

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ており，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，二重盲検群間比較法を用い，対照薬にはプラセボを選択した。非盲検期は，IBS-C に対するリナクロチドを長期投与したときの安全性及び有効性の検討を目的としており，二重盲検期終了後に，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。

表 2.7.3- 4　　試験デザインの概略

試験名 ［試験番号］	第 2 相試験［CL-0021］	第 3 相試験［CL-0031］	
		二重盲検期	非盲検期
デザイン	二重盲検，群間比較	二重盲検，群間比較	非盲検，非対照
対照薬	プラセボ	プラセボ	－

2.7.3.1.2.3　用法・用量及び投与期間

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の用法・用量及び投与期間を表 2.7.3- 5 に示す。

表 2.7.3- 5　　有効性を評価した試験の用法・用量及び投与期間

試験名 ［試験番号］	第 2 相試験［CL-0021］	第 3 相試験［CL-0031］	
		二重盲検期	非盲検期
用法・用量	リナクロチド 0.0625，0.125，0.25，0.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与	リナクロチド 0.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与	リナクロチド 0.5 mg（0.25 mg へ減量可）を 1 日 1 回経口投与
投与期間	12 週間	12 週間	40 週間

第 2 相試験［CL-0021］では，リナクロチド 0.0625，0.125，0.25，0.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回，朝食前に 12 週間経口投与した。

第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期では，リナクロチド 0.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回，朝食前に 12 週間経口投与した。非盲検期では，リナクロチド 0.5 mg を 1 日 1 回，朝食前に 40 週間経口投与した。非盲検期では，治療期 12 週時の来院日翌日以降，治療期 24 週時の来院時までの期間，減量基準すべてに合致した患者は，来院時に 0.25 mg への減量を可とした。減量後，治療期 24 週時の来院時までの期間に再増量基準すべてに合致した患者は，来院時に通常用量への増量を可とした。減量及び再増量の基準の詳細は表 2.7.3- 6 に示す。

表 2.7.3- 6　　減量基準及び再増量基準

減量基準 ● 非盲検期以降の治療期に本剤の薬理作用に基づく有害事象として下痢（軟便含む）が発現した患者（休薬基準に合致している場合は，治験薬休薬後の服薬再開以降の来院時に減量を検討する） ● 治験担当医師により減量が必要と判断された患者 ● 減量を希望する患者
再増量基準 ● 減量翌日以降に無排便状態が 3 日以上続いた患者，あるいは減量後 1 週間以上経過した後に評価された，IBS 症状の全般改善効果のスコア（7 段階スコア：1～7）が 4～7 であった患者 ● 治験担当医師により通常時用量への増量が必要と判断された患者 ● 治験担当医師により安全性（来院時までの症状及び兆候）に問題がないと判断された患者 ● 通常時用量への増量を希望する患者

第 2 相試験［CL-0021］の用法・用量及び投与期間の設定根拠

海外第 3 相試験［MCP-103-302，LIN-MD-31］では，主要評価項目（CSBM 頻度と腹痛の重症度から定義されたレスポンダーの割合）について，0.29 mg でプラセボに対する統計的に有意な差が認められ，海外第 2 相試験［MCP-103-202］では，主要評価項目（CSBM 頻度）について，0.072，0.29，0.579 mg でプラセボに対する統計的に有意な差が認められた。以上より，リナクロチドの用量反応性及び国内の推奨用量を検討するため，リナクロチドの用量を 2 倍の用量比で 0.0625，

0.125，0.25，0.5 mg と設定した。投与期間は，IBS 症状の周期性及び海外で実施した臨床試験を参考に 12 週間とした。

第 3 相試験［CL-0031］の用法・用量及び投与期間の設定根拠

第 2 相試験［CL-0021］では，主要評価項目（12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率）について，リナクロチドのすべての用量でプラセボに対する統計的に有意な差はみられなかった（Fisher's exact 検定，Hochberg 法で多重性を調整）が，いずれの用量でもレスポンダー率はプラセボより 10%以上上回り，一定の効果が認められた。副次評価項目の 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 でプラセボに対する統計的に有意な差がみられた（Fisher's exact 検定，多重性は調整せず）。他の副次評価項目の多くで，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が最も頻度の高い有害事象であった。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。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 を国内の推奨用量とした。二重盲検期の投与期間は，主要評価項目を評価するために十分な期間として第 2 相試験［CL-0021］と同様の 12 週間とした。非盲検期の投与期間は，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症例数と投与期間について」（ICH ガイドライン E1）に基づき，二重盲検期と合わせて 52 週間となる 40 週間とした。

2.7.3.1.2.4　併用療法

併用禁止薬剤・療法

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］では，排便習慣観察期開始日 3 日前より最終観察時まで，IBS 症状の改善を目的とした薬剤・療法（併用制限薬剤・療法は除く）の使用又は施行を禁止とした。また，以下の薬剤・療法は，第 2 相試験［CL-0021］では排便習慣観察期開始日 3 日前より最終観察時まで使用又は施行を禁止とし，第 3 相試験［CL-0031］では排便習慣観察期開始日 3 日前より治療期 12 週来院時まで使用又は施行を禁止とし，治療期 12 週来院時以降最終観察時までは可能な限り使用又は施行しないこととした。

［医療用医薬品］

- Mg 塩又は Al 塩を含む制酸剤（Ca のみを含む薬剤は可）
- 消化管運動賦活剤・調律剤（モサプリドクエン酸塩等）
- 抗コリン薬及び鎮痙薬（ブチルスコポラミン臭化物等）
- コリン作動薬（ドネペジル塩酸塩等）
- IBS 治療薬（ポリカルボフィルカルシウム，ラモセトロン塩酸塩等）
- 制吐剤（オンダンセトロン塩酸塩等）
- 漢方製剤（桂枝加芍薬湯，桂枝加芍薬大黄湯，六君子湯，大建中湯）及びダイオウ末
- プロスタグランジン製剤（ミソプロストール等）

- 止痢剤（ロペラミド塩酸塩等）
- 下剤，坐薬，浣腸（センノシド，ビサコジル等）（ただし，救済薬基準通りの使用は可）
- マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等）
- その他消化管に影響を与える薬剤（コレスチラミン，硫酸バリウム等）
- 非麻薬性鎮痛薬（オピオイド）
- 麻薬及び麻薬性鎮咳薬（コデインリン酸塩等）（ただし，屯服使用は可）
- 抗パーキンソン剤（レボドパ等）
- 抗精神病薬（ハロペリドール等）
- 抗そう薬（炭酸リチウム等）
- 精神刺激剤（メチルフェニデート塩酸塩等）

［一般用医薬品］

- 消化器症状の改善を目的とした適応を持つ一般用医薬品

［その他］

- IBS 症状の改善を目的とした非薬物療法（認知行動療法，精神療法）
- 摘便

併用制限薬剤・療法

以下の薬剤・療法は，排便習慣観察期開始日 4 週間以上前より使用又は施行し，第 2 相試験［CL-0021］では最終観察時まで，第 3 相試験［CL-0031］では治療期 12 週来院時までその内容を変更しない場合には併用可能とした。なお，第 3 相試験［CL-0031］では治療期 12 週来院時以降最終観察時まで可能な限り変更（新たな追加，中止を含む）しないこととした。ただし，IBS 症状の改善を目的とした薬剤・療法は，12 週来院時以降も最終観察時までその内容を変更（新たな追加，中止を含む）禁止とした。

［医療用医薬品］

- 併用禁止薬剤以外の腸機能改善，又は鎮痛・鎮痙作用を有する生薬を含む漢方製剤
- 抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩等）
- 抗不安剤（エチゾラム等）
- γ-オリザノール
- 自律神経調整剤（トフィソパム）
- 整腸剤（ビフィズス菌等）（ただし，検査目的のジメチコンの使用は可）

［その他］

- 食事療法

禁止検査

第 2 相試験［CL-0021］では排便習慣観察期開始日 3 日前から最終観察時まで，第 3 相試験［CL-0031］では排便習慣観察期開始日 3 日前から治療期 12 週来院時まで，以下の検査を禁止と

した。なお，第 3 相試験［CL-0031］では治療期 12 週来院時以降最終観察時まで可能な限り施行しないこととした。

- 全大腸内視鏡検査
- S 状結腸内視鏡検査
- 下部消化管造影検査
- 上部消化管造影検査

救済薬

治療期に無排便状態が 3 日以上続く場合，治験担当医師の指示に基づいて，必要に応じて 4 日目以降に以下の救済薬を 1 種類使用することとした。

- ビサコジル（テレミンソフト®等）
- ピコスルファートナトリウム（ラキソベロン®，ピコダルム®等）
- 酸化マグネシウム

2.7.3.1.2.5　有効性評価項目

リナクロチドの有効性評価項目一覧を表 2.7.3- 7 に，有効性評価項目の用語の定義及び評価基準を表 2.7.3- 8 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］では，主要評価項目を 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。

第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期では，第 2 相試験［CL-0021］での主要評価項目（12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率）に加え，IBS の主な症状の改善効果を確認でき，本剤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 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及び腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量を追加した。

第 3 相試験［CL-0031］の非盲検期では，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。

表 2.7.3- 7　　有効性評価項目一覧

有効性評価項目	［CL-0021］	［CL-0031］	
		二重盲検期	非盲検期
IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率（12 週間）	◎	◎	－
IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率（週間）	◎	○	△
CSBM のレスポンダー率（12 週間）	○	◎	－
CSBM のレスポンダー率（週間）	○	○	△
SBM のレスポンダー率（12 週間）	○	○	－
SBM のレスポンダー率（週間）	○	○	△
便通状態改善効果のレスポンダー率（12 週間）	○	○	－
便通状態改善効果のレスポンダー率（週間）	○	○	△
腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンダー率（12 週間）	○	○	－
腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンダー率（週間）	○	○	△
CSBM 頻度の週平均値の変化量	○	○	△
SBM 頻度の週平均値の変化量	○	○	△
便形状の週平均値の変化量	○	○	△
腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量	○	○	△
いきみの重症度スコアの週平均値の変化量	○	○	△
腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量	－	○	△
IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量	○	○	△
初回投与開始 24 時間以内に SBM があった被験者の割合	－	○	－
初回投与開始 24 時間以内に CSBM があった被験者の割合	－	○	－

◎：主要評価項目　○：副次評価項目　△：［CL-0031］非盲検期では，主要評価項目，副次評価項目の設定はない。

表 2.7.3- 8　　有効性評価項目の用語の定義及び評価基準

用語	定義	評価基準
12 週間における各評価項目のレスポンダー	12 週のうち 6 週以上で各評価項目の週間レスポンダーを満たす。	－
IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー	IBS 症状の全般改善効果のスコア（7 段階スコア：1～7）[a]が 1 又は 2 である。	1：非常に良くなった 2：良くなった 3：少し良くなった 4：変わらない 5：少し悪くなった 6：悪くなった 7：非常に悪くなった
便通状態改善効果の週間レスポンダー	便通状態改善効果のスコア（7 段階スコア：1～7）[a]が 1 又は 2 である。	
腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンダー	腹痛・腹部不快感改善効果のスコア（7 段階スコア：1～7）[a]が 1 又は 2 である。	
CSBM の週間レスポンダー	CSBM 頻度の週平均値が 3 回以上であり，かつ排便習慣観察期における CSBM 頻度の週平均値から 1 回以上増加する。	－
SBM の週間レスポンダー	SBM 頻度の週平均値が 3 回以上であり，かつ排便習慣観察期における SBM 頻度の週平均値から 1 回以上増加する。	－
レスポンダー率	各解析対象集団に対するレスポンダーの割合として算出する。	－
CSBM 頻度の週平均値[b]	週の合計 CSBM 頻度／排便状況の評価日数[c]×7	－
SBM 頻度の週平均値[b]	週の合計 SBM 頻度[d]／排便状況の評価日数[c]×7	－
便形状の週平均値[b]	合計 BSFS スコア（SBM ではない排便の BSFS スコアを除く）[e]／週の，便形状が評価されている排便の合計 SBM 頻度	BSFS 1：硬くてコロコロの兎糞状の（排便困難な）便，2：ソーセージ状であるがでこぼこした（塊状の）便，3：表面にひび割れのあるソーセージ状の便，4：表面がなめらかで柔らかいソーセージ状，あるいは蛇のようなとぐろを巻く便，5：はっきりとした断端のある柔らかい半分固形の（容易に排便できる）便，6：端がほぐれて，ふにゃふにゃの不定形の小片便，泥状の便，7：水様で，固形物を含まない液体状の便
腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値	腹痛・腹部不快感の重症度スコア合計[e]／腹痛・腹部不快感の評価日数[f]	1：なし 2：弱い 3：中程度 4：強い 5：非常に強い
腹部膨満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合計[e]／腹部膨満感の評価日数[f]	
いきみの重症度スコアの週平均値[b]	いきみの重症度スコア合計（SBM ではないいきみの重症度スコアを除く）[e]／週の，いきみが評価されている排便の合計 SBM 頻度	1：少しも感じなかった 2：ほんの少し感じた 3：中等度に感じた 4：かなり感じた 5：ものすごく感じた
IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量	評価時点での IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点より，ベースラインからの変化量として算出する。	IBS-QOL 日本語版 5 段階評価：全くない，少し，中くらい，かなり，非常に
週平均値の変化量	排便習慣観察期の週平均値及び治療期における各週の週平均値より，ベースラインからの変化量として算出する。	－

a：下剤，坐薬，浣腸又は摘便の処置があった日及びその翌日にかかる週のデータは，FAS の解析には採用し，PPS の解析からは除外した。

b：日誌記載日数が 5 日以上かつ評価可能日数が 1 日以上の場合，平均値を算出し，それ以外は欠測とした。
c：1 週間の日誌記載日の合計（日誌が記載されていない，又は解析上の時期に入っていない日を除く）。
d：下剤，坐薬，浣腸又は摘便の処置が行われた日とその翌日の SBM 頻度は 0 回とした。
e：下剤，坐薬，浣腸又は摘便の処置が行われた日とその翌日のデータは除く。
f：1 週間の日誌記載日の合計（日誌が記載されていない，又は解析上の時期に入っていない日及び下剤，坐薬，浣腸又は摘便の処置が行われた日とその翌日を除く）。

主要評価項目の設定根拠

IBS は器質的疾患を有さず患者の自覚症状により診断される症候群であり，自覚症状の改善が臨床上重要である。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「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た。IBS の包括的な評価項目である全般改善効果に加え，IBS の主な症状の改善効果を確認でき，かつ本剤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して，「12 週間における CSBM のレスポンダー率」も主要評価項目とした。IBS 症状の周期性やこれまで実施された臨床試験を参考に，12 週のうち 6 週以上で 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を指標として，本剤の効果を確認した。

2.7.3.1.2.6　目標被験者数

目標被験者数は，第 2 相試験［CL-0021］では 525 例，第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期では 480 例，非盲検期では 320 例とした。それぞれの目標被験者数の設定根拠を以下に示す。

第 2 相試験［CL-0021］

海外第 2 相試験［MCP-103-202］でみられた用量反応関係より，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は，プラセボから 0.29 mg まで線形に増加し，0.29 mg と 0.579 mg は同程度の効果であると仮定した。海外第 3 相試験［MCP-103-302，LIN-MD-31］の併合成績より，プラセボと 0.29 mg の有効率はそれぞれ 17.5%，38.2%と仮定した。第 2 相試験［CL-0021］の用量は海外試験とほぼ同用量のため，同程度の効果と仮定し，プラセボ，0.0625，0.125，0.25 及び 0.5 mg 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を 17.5%, 24.4%, 31.3%, 38.2%及び 38.2%と仮定した。

プラセボ群と各リナクロチド群を有意水準両側 0.05 の Fisher’s exact 検定で対比較し，多重性を Hochberg 法で調節した結果，海外の推奨用量 0.29 mg と同程度の効果を仮定する 0.25 mg で，80%以上の割合で統計的有意差を検出するには 1 群 105 例が必要であった。よって目標被験者数は，治験薬投与例数として 1 群 105 例（5 群 525 例）と設定した。

第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期

第 2 相試験［CL-0021］の成績を参考に，第 3 相試験［CL-0031］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%，0.5 mg 群 38.3%，12 週間における CSBM のレスポンダー率はプラセボ群 25.9%，0.5 mg 群 45.8%と仮定した。

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について，有意水準両側 0.05，検出力 95%でプラセボ群に対する 0.5 mg 群の統計的有意差を検出するには 1 群 240 例が必要であった。また，12 週間における CSBM のレスポンダー率について，有意水準両側 0.05，検出力 95%でプラセボ群に対する 0.5 mg 群の統計的有意差を検出するには 1 群 148 例必要であった。

以上の仮定より，1 群 240 例とすると 2 つの主要評価項目で統計的有意差を示す検出力は少なくとも 95%×95%=90.25%となり，90%以上の検出力が確保できることから，目標被験者数は治験薬投与例数として 1 群 240 例（2 群計 480 例）と設定した。

第 3 相試験［CL-0031］の非盲検期

「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」を得るため，二重盲検期と非盲検期を合わせてリナクロチドの 52 週投与完了例を 100 例（減量例も含む）と設定した。第 2 相試験［CL-0021］及び海外長期投与試験 2 試験の結果から，二重盲検期から非盲検期への移行例数は二重盲検期プラセボ群及び 0.5 mg 群で同程度と考え，非盲検期での中止率は 35%と想定した。

以上の仮定より，非盲検期に 320 例程度移行することでリナクロチド 52 週投与完了例を 100 例程度（減量例も含む）集積することとした。

2.7.3.1.2.7　統計解析

2.7.3.1.2.7.1　主たる有効性解析対象集団

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］では，治療期に治験薬を 1 回以上投与され，有効性評価項目が 1 項目以上測定されている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。なお，第 3 相試験［CL-0031］の非盲検期では，非移行例（二重盲検期中に中止した患者も含む）を非盲検期の解析から除外した。

2.7.3.1.2.7.2　有効性評価項目の解析

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，その他の各評価項目を副次評価項目として有効性を評価した。

主要評価項目及び副次評価項目の解析は，第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期のプラセボとの比較で評価した。統計的な比較での有意水準は両側 0.05 とした。

主要評価項目の解析

- 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
- 12 週間における CSBM のレスポンダー率
  - 第 2 相試験［CL-0021］では，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について，主要な解析として Fisher’s exact 検定を用いてプラセボ群とリナクロチド 0.0625，0.125，0.25 又は 0.5 mg 群で対比較を行った。検定の有意水準は両側 0.05 とし，Hochberg 法を用いて多重性を調整した。副次的な解析として，Clopper-Pearson 法を用いて各群でそれぞれ 95%信頼区間を算出し，連続補正した正規近似を用いてリナクロチドの各群でプラセボ群との差の 95%信頼区間を算出した。各週及び各月のレスポンダー率についても同様の解析を行った。治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）でも同様の解析を行い，結果の頑健性を確認した。
  - 第 2 相試験［CL-0021］では，副次評価項目である 12 週間における CSBM のレスポンダー率について，Fisher’s exact 検定を用いてプラセボ群と各リナクロチド群で対比較を行った。Clopper-Pearson 法を用いて各群でそれぞれ 95%信頼区間を算出し，連続補正した正規近似を用いてリナクロチドの各群でプラセボ群との差の 95%信頼区間を算出した。各週及び各月のレスポンダー率についても同様の解析を行った。
  - 第 3 相試験［CL-0031］では，2 つの主要評価項目について，主要な解析として Fisher’s exact 検定を用いてプラセボ群と 0.5 mg 群との比較を行った。検定の有意水準は両側 0.05 とした。各群のレスポンダー率の 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出し，0.5 mg 群とプラセボ群との差の 95%信頼区間は連続補正した正規近似を用いて算出した。副次的な解析として，PPS でも同様の解析を行い，結果の頑健性を確認した。第 3 相試験［CL-0031］では，2 つの主要評価項目でともに統計的に有意となった場合に，プラセボ群に対する 0.5 mg 群の優越性が示されたとした。
  - 第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］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 のレスポンダー率に対して，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，いきみの重症度スコアの週平均値及び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）別にサブグループ解析を実施した。

副次評価項目の解析

- 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
- 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
  - 第 2 相試験［CL-0021］では，Fisher’s exact 検定を用いてプラセボ群と各リナクロチド群で対比較を行い，第 3 相試験［CL-0031］では，Fisher’s exact 検定を用いてプラセボ群と

0.5 mg 群との比較を行った。各群のレスポンダー率の 95%信頼区間は，Clopper-Pearson 法を用いて算出し，各リナクロチド群とプラセボ群との差の 95%信頼区間は，連続補正した正規近似を用いて算出した。
- 第 2 相試験［CL-0021］では，各月のレスポンダー率を算出し同様の解析を行った。

- 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（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の変化量，IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量
  - 第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］では，評価時期ごとに実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。
  - 第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］では，変化量を応答，投与群を因子，ベースラインを共変量とした共分散分析を行い，各群の調整済み平均値とその 95%信頼区間，リナクロチド群とプラセボ群の差とその 95%信頼区間を算出し，プラセボ群とリナクロチド群の比較を行った。
  - 腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量は第 3 相試験［CL-0031］のみの評価項目であり，同様の解析を行った。

- 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］では，該当する被験者の例数及び割合を算出し，Fisher’s exact 検定を用いてプラセボ群と 0.5 mg 群との比較を行った。

第 3 相試験［CL-0031］（非盲検期）の有効性評価項目の解析

- 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
  - 二重盲検期の投与群別にレスポンダー率を算出し，Clopper-Pearson 法を用いてレスポンダー率の 95%信頼区間を算出した。

- 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，IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量
  - 二重盲検期の投与群別に評価時期ごとの実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。

2.7.3.1.2.7.3 欠測値の取扱い

欠測値の最終的な解析上の取扱いは，必要に応じて，医学専門家，医学統計アドバイザー等の意見・助言を参考として，キーコード開封前までに症例検討を行い決定した。ただし，第 3 相試験［CL-0031］の非盲検期では，データベースのハードロック前までに症例検討を行い決定した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 2 相試験［CL-0021］

..... 添付資料 5.3.5.1-1

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。本試験は，プラセボ対照，多施設共同，二重盲検，群間比較試験として実施した。スクリーニング期と 2 週間の排便習慣観察期を経て，リナクロチド 4 群又はプラセボ群のいずれかに患者を割り付け, 二重盲検下で治験薬を 12 週間投与した。

本試験の FAS はプラセボ群 112 例, 0.0625 mg 群 116 例, 0.125 mg 群 111 例, 0.25 mg 群 112 例, 0.5 mg 群 107 例であった。FAS 除外例はプラセボ群の 1 例であり，投与後の有効性データが存在しないため除外とした。治験薬の服薬率の平均値はいずれの群でも 98%以上であり，投与期間の平均値は 75.2～78.8 日であった。治験薬の服薬率及び投与期間に大きな群間差はなかった。

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，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。

副次評価項目である 12 週間における 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では，リナクロチド群のレスポンダー率はいずれもプラセボ群に比べ高かった。12 週間における CSBM のレスポンダー率では，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。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，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た（P≤0.036，共分散分析）。治療期の便形状の週平均値の変化量では，プラセボ群との調整済み平均値の差に用量に依存した増加傾向が, 治療期のいきみの重症度スコアの週平均値の変化量では, プラセボ群との調整済み平均値の差に用量に依存した低下傾向がみられた。

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。

- IBS-C 患者に対するリナクロチドの有効性を検討した結果，主要評価項目である 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率では，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なかった（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いずれも同程度で，プラセボ群に比べ 11.6%～

15.5%高かった。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，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用量に依存した改善傾向がみられた。

- IBS-C 患者に対するリナクロチドの薬物動態を検討した結果，リナクロチドを投与したすべての患者で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，定量下限未満であった。

2.7.3.2.2 第 3 相試験［CL-0031］

..... 添付資料 5.3.5.1-2（24 週），5.3.5.1-2.1（52 週）

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。二重盲検期は，プラセボ対照，多施設共同，二重盲検，並行群間比較試験として実施した。スクリーニング期と 2 週間の排便習慣観察期を経て，0.5 mg 群又はプラセボ群のいずれかに患者を割り付け，二重盲検下で治験薬を 12 週間投与した。

本試験の FAS はプラセボ群 251 例，0.5 mg 群 249 例であり，無作為化された 500 例全例が FAS に含まれた。治験薬の服薬率の平均値はいずれの群でも 97%以上であり，投与期間の平均値はプラセボ群 78.2 日，0.5 mg 群 80.6 日であった。治験薬の服薬率及び投与期間に大きな群間差はなかった。

主要評価項目（co-primary endpoints）に設定した 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率及び 12 週間における CSBM のレスポンダー率では，いずれも 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（P<0.001，Fisher’s exact 検定），優越性が検証された。

副次評価項目に設定した，初回投与開始 24 時間以内に CSBM がみられた被験者の割合，初回投与開始 24 時間以内に SBM がみられた被験者の割合，12 週間における SBM のレスポンダー率，12 週間における便通効果改善効果のレスポンダー率，12 週間における腹痛・腹部不快感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みられた（いずれも P<0.001，Fisher’s exact 検定）。治療期の CSBM 頻度，SBM 頻度，便形状，腹痛・腹部不快感，腹部膨満感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（腹痛・腹部不快感 P=0.022，腹部膨満感 P=0.008，CSBM 頻度，SBM 頻度，便形状及びいきみはいずれも P<0.001，共分散分析）。

非盲検期は，二重盲検期後，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。非盲検期は，多施設共同，非盲検，非対照試験として実施した。二重盲検期の FAS は二重盲検期プラセボ群 160 例，二重盲検期 0.5 mg 群 164 例であり，非盲検期に移行した 324 例全例が FAS に含まれた。二重盲検期を含む治験薬の服薬率の平均値はいずれの群でも 98%以上であり，投与期間の平均値は二重盲検期プラセボ群 332.0 日，二重盲検期 0.5 mg 群 349.6 日であった。治験薬の服薬率及び投与期間に大きな群間差はなかった。

二重盲検期 0.5 mg 群では，IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率，CSBM の週間レスポンダー率，SBM の週間レスポンダー率，便通状態改善効果の週間レスポンダー率，腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンダー率，SBM 頻度の週平均値の変化量，CSBM 頻度の週平均値の変化量，便形状の週平均値の変化量，腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量，腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量及びいきみの重症度スコアの週平均値の変化量で 52 週時まで効果が維持された。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。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　患者の内訳及び解析対象集団

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の患者の内訳及び解析対象集団を表 2.7.3- 9 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］では，試験参加の同意が得られた 1276 例のうち，559 例に治験薬が投与され，488 例が治験薬投与を完了した。第 3 相試験［CL-0031］では，試験参加の同意が得られた 1008 例のうち，500 例に治験薬が投与され，440 例が二重盲検期の治験薬投与を完了した。二重盲検期を完了した 440 例のうち，324 例が非盲検期に移行し，275 例が 52 週間の治験薬投与を完了した。24 週時来院までに治験薬の投与量を 0.5 mg から 0.25 mg に減量した患者は 27 例であった。

中止した患者の割合は，第 2 相試験［CL-0021］では 12.7%（71/559 例），第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期では 12.0%（60/500 例），非盲検期では 15.1%（49/324 例）であった。第 2 相試験［CL-0021］の主たる中止理由としては，有害事象及び原疾患の悪化／効果不十分が多かった。第 3 相試験［CL-0031］の主たる中止理由としては，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が最も多かった。

FAS は，第 2 相試験［CL-0021］で 558 例，第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期で 500 例，非盲検期で 324 例であった。第 2 相試験［CL-0021］では，プラセボ群の 1 例が投与後の有効性データが存在しないため FAS から除外された。

表 2.7.3- 9　　患者の内訳及び解析対象集団

項目		［CL-0021］	［CL-0031］（二重盲検期）	［CL-0031］（非盲検期）
同意取得した患者		1276	1008	324[a]
無作為化された患者		559 (100.0%)	500 (100.0%)	324 (100.0%)[b]
治験薬を投与された患者		559 (100.0%)	500 (100.0%)	324 (100.0%)
FAS		558 (99.8%)	500 (100.0%)	324 (100.0%)
完了した患者		488 (87.3%)	440 (88.0%)	275 (84.9%)
中止した患者		71 (12.7%)	60 (12.0%)	49 (15.1%)
主たる中止理由	有害事象	23 (4.1%)	11 (2.2%)	14 (4.3%)
	同意の撤回	10 (1.8%)	－	－
	観察継続不能	0	3 (0.6%)	2 (0.6%)
	治験実施計画書からの逸脱	8 (1.4%)	6 (1.2%)	3 (0.9%)
	原疾患の悪化	24 (4.3%)	0	0
	効果不十分		10 (2.0%)	1 (0.3%)
	妊娠	－	1 (0.2%)	1 (0.3%)
	被験者による中止の申し出	－	18 (3.6%)	22 (6.8%)
	その他	6 (1.1%)	11 (2.2%)	6 (1.9%)

例数（割合）

a：治療期非盲検期への移行に同意した患者　b：治療期非盲検期に移行した患者。非移行例（二重盲検期中に中止した患者も含む）については非盲検期の解析から除外した。

Source : CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.1.1.1，Table 12.1.1.2，Table 12.1.1.3，CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.1.1.1，Table A12.1.1.2，Table A12.1.1.3，Table C12.1.1.1，Table C12.1.1.2

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及び有効性評価指標の基準値

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の FAS の人口統計学的特性を表 2.7.3- 10 及び表 2.7.3- 11 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］では，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%, 平均身長は 159.04～160.34 cm, 平均体重は 54.11～55.10 kg, 平均 BMI は 21.16～21.45 kg/m^2, 器質所見ありの患者の割合は 42.0%～50.5%であった。罹病期間の中央値は 120.0～192.0 カ月であった。

第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期では, 全体の平均年齢は 41.9 歳, 女性患者の割合は 87.8%, 平均身長は 160.21 cm，平均体重は 55.33 kg，平均 BMI は 21.51 kg/m^2，器質所見ありの患者の割合が 41.4%であった。罹病期間の中央値は 168.0 カ月であった。非盲検期では，全体の平均年齢は 42.5 歳，女性患者の割合が 89.5%，平均身長は 159.99 cm，平均体重は 55.27 kg，平均 BMI は 21.54 kg/m^2，器質所見ありの患者の割合が 41.7%であった。罹病期間の中央値は 168.0 カ月であった。

いずれの項目も投与群間及び試験間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3- 10　　人口統計学的特性［CL-0021］：FAS

項目		プラセボ群 (n=112)	リナクロチド群				合計 (n=558)
			0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)	
年齢（歳）	平均値（SD）	41.6 (10.8)	41.5 (11.3)	41.7 (11.9)	41.8 (9.8)	38.9 (11.0)	41.1 (11.0)
	最小，最大	20, 64	21, 64	20, 64	21, 64	20, 64	20, 64
	40 歳未満	44 (39.3%)	49 (42.2%)	48 (43.2%)	49 (43.8%)	54 (50.5%)	244 (43.7%)
	40 歳以上	68 (60.7%)	67 (57.8%)	63 (56.8%)	63 (56.3%)	53 (49.5%)	314 (56.3%)
性別	男性	12 (10.7%)	7 (6.0%)	9 (8.1%)	13 (11.6%)	8 (7.5%)	49 (8.8%)
	女性	100 (89.3%)	109 (94.0%)	102 (91.9%)	99 (88.4%)	99 (92.5%)	509 (91.2%)
身長（cm）	平均値（SD）	159.89 (6.01)	160.34 (6.58)	159.24 (6.04)	160.18 (6.52)	159.04 (6.24)	159.75 (6.28)
	最小，最大	143.0, 180.4	146.8, 183.2	145.9, 177.7	143.0, 178.0	145.5, 179.8	143.0, 183.2
体重（kg）	平均値（SD）	54.82 (9.36)	54.52 (9.04)	54.16 (8.35)	55.10 (8.65)	54.11 (7.80)	54.54 (8.64)
	最小，最大	41.0, 86.9	35.8, 83.8	39.0, 85.0	39.2, 80.4	41.9, 83.1	35.8, 86.9
	50 kg 未満	31 (27.7%)	37 (31.9%)	35 (31.5%)	34 (30.4%)	33 (30.8%)	170 (30.5%)
	50 kg 以上	81 (72.3%)	79 (68.1%)	76 (68.5%)	78 (69.6%)	74 (69.2%)	388 (69.5%)
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	21.40 (3.10)	21.16 (2.99)	21.30 (2.58)	21.45 (2.95)	21.37 (2.60)	21.33 (2.85)
	最小，最大	16.1, 33.5	15.6, 30.5	16.4, 28.2	15.9, 31.0	16.1, 30.7	15.6, 33.5
	22 kg/m^2 未満	77 (68.8%)	77 (66.4%)	76 (68.5%)	73 (65.2%)	66 (61.7%)	369 (66.1%)
	22 kg/m^2 以上	35 (31.3%)	39 (33.6%)	35 (31.5%)	39 (34.8%)	41 (38.3%)	189 (33.9%)
器質所見	なし	60 (53.6%)	65 (56.0%)	55 (49.5%)	65 (58.0%)	61 (57.0%)	306 (54.8%)
	あり	52 (46.4%)	51 (44.0%)	56 (50.5%)	47 (42.0%)	46 (43.0%)	252 (45.2%)
罹病期間（月）	n[a]	86	94	83	89	82	434
	平均値（SD）	182.8 (128.9)	161.7 (128.7)	184.2 (142.8)	193.7 (134.2)	163.4 (126.2)	177.1 (132.2)
	中央値	138.0	120.0	120.0	192.0	120.0	120.0
	最小，最大	12, 480	7, 600	12, 600	7, 540	11, 480	7, 600
	12 カ月未満	0	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (0.7%)
	12 カ月以上 36 カ月未満	5 (4.5%)	10 (8.6%)	13 (11.7%)	6 (5.4%)	7 (6.5%)	41 (7.3%)
	36 カ月以上 60 カ月未満	10 (8.9%)	9 (7.8%)	4 (3.6%)	7 (6.3%)	10 (9.3%)	40 (7.2%)
	60 カ月以上 120 カ月未満	12 (10.7%)	20 (17.2%)	10 (9.0%)	14 (12.5%)	16 (15.0%)	72 (12.9%)
	120 カ月以上	59 (52.7%)	54 (46.6%)	56 (50.5%)	60 (53.6%)	48 (44.9%)	277 (49.6%)
	不明	26 (23.2%)	22 (19.0%)	28 (25.2%)	23 (20.5%)	25 (23.4%)	124 (22.2%)

例数（割合）

a：罹病期間が不明の患者を除いた例数

BMI：体格指数

Source：CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.1.2.1.1

表 2.7.3- 11　　人口統計学的特性［CL-0031］：FAS

項目		二重盲検期			非盲検期		
		プラセボ群 (n=251)	0.5 mg 群 (n=249)	合計 (n=500)	二重盲検期 プラセボ群 (n=160)	二重盲検期 0.5 mg 群 (n=164)	合計 (n=324)
年齢（歳）	平均値（SD）	42.2 (11.3)	41.6 (10.7)	41.9 (11.0)	42.8 (11.7)	42.2 (10.3)	42.5 (11.0)
	最小，最大	20, 73	20, 65	20, 73	20, 73	20, 63	20, 73
	65 歳未満	245 (97.6%)	248 (99.6%)	493 (98.6%)	155 (96.9%)	164 (100.0%)	319 (98.5%)
	65 歳以上	6 (2.4%)	1 (0.4%)	7 (1.4%)	5 (3.1%)	0	5 (1.5%)
	40 歳未満	103 (41.0%)	104 (41.8%)	207 (41.4%)	60 (37.5%)	64 (39.0%)	124 (38.3%)
	40 歳以上	148 (59.0%)	145 (58.2%)	293 (58.6%)	100 (62.5%)	100 (61.0%)	200 (61.7%)
性別	男性	24 (9.6%)	37 (14.9%)	61 (12.2%)	12 (7.5%)	22 (13.4%)	34 (10.5%)
	女性	227 (90.4%)	212 (85.1%)	439 (87.8%)	148 (92.5%)	142 (86.6%)	290 (89.5%)
身長（cm）	平均値（SD）	159.64 (6.97)	160.79 (6.98)	160.21 (6.99)	158.98 (7.09)	160.98 (6.87)	159.99 (7.04)
	最小，最大	145.0, 188.0	144.4, 186.1	144.4, 188.0	145.0, 188.0	144.4, 186.1	144.4, 188.0
体重（kg）	平均値（SD）	54.99 (9.12)	55.67 (10.23)	55.33 (9.68)	54.44 (9.08)	56.09 (10.53)	55.27 (9.86)
	最小，最大	34.5, 88.7	35.8, 102.4	34.5, 102.4	34.5, 88.7	35.8, 102.4	34.5, 102.4
	50 kg 未満	85 (33.9%)	71 (28.5%)	156 (31.2%)	56 (35.0%)	44 (26.8%)	100 (30.9%)
	50 kg 以上	166 (66.1%)	178 (71.5%)	344 (68.8%)	104 (65.0%)	120 (73.2%)	224 (69.1%)
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	21.55 (3.13)	21.47 (3.25)	21.51 (3.19)	21.49 (2.89)	21.59 (3.47)	21.54 (3.19)
	最小，最大	14.5, 36.4	15.5, 37.2	14.5, 37.2	14.5, 31.1	15.6, 37.2	14.5, 37.2
	22 kg/m^2 未満	153 (61.0%)	152 (61.0%)	305 (61.0%)	99 (61.9%)	99 (60.4%)	198 (61.1%)
	22 kg/m^2 以上	98 (39.0%)	97 (39.0%)	195 (39.0%)	61 (38.1%)	65 (39.6%)	126 (38.9%)
器質所見	なし	154 (61.4%)	139 (55.8%)	293 (58.6%)	97 (60.6%)	92 (56.1%)	189 (58.3%)
	あり	97 (38.6%)	110 (44.2%)	207 (41.4%)	63 (39.4%)	72 (43.9%)	135 (41.7%)
罹病期間（月）	n[a]	249	244	493	158	162	320
	平均値（SD）	191.6 (146.7)	191.0 (138.3)	191.3 (142.5)	197.3 (148.8)	192.3 (142.1)	194.8 (145.3)
	最小，最大	9, 636	6, 540	6, 636	12, 636	6, 528	6, 636
	中央値	156.0	174.0	168.0	180.0	120.0	168.0
	12 カ月未満	2 (0.8%)	8 (3.2%)	10 (2.0%)	0	5 (3.0%)	5 (1.5%)
	12 カ月以上 36 カ月未満	34 (13.5%)	16 (6.4%)	50 (10.0%)	20 (12.5%)	8 (4.9%)	28 (8.6%)
	36 カ月以上 60 カ月未満	21 (8.4%)	27 (10.8%)	48 (9.6%)	15 (9.4%)	20 (12.2%)	35 (10.8%)
	60 カ月以上 120 カ月未満	26 (10.4%)	32 (12.9%)	58 (11.6%)	16 (10.0%)	26 (15.9%)	42 (13.0%)
	120 カ月以上	166 (66.1%)	161 (64.7%)	327 (65.4%)	107 (66.9%)	103 (62.8%)	210 (64.8%)
	不明	2 (0.8%)	5 (2.0%)	7 (1.4%)	2 (1.3%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)

例数（割合）

a：罹病期間が不明の患者を除いた例数

BMI：体格指数

Source：CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.1.2.1.1，Table C12.1.2.1.1

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の FAS の主な有効性評価項目のベースライン値を表 2.7.3- 12 及び表 2.7.3- 13 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］では，腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値で，統計的に有意な不均衡がみられた（P=0.049，分散分析）が，その他の項目では不均衡はみられなかった。

第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期では，IBS-QOL 日本語版の下位尺度得点の人間関係で統計的に有意な不均衡がみられた（P=0.034，分散分析）が，その他の項目では不均衡はみられなかった。

いずれの項目も試験間では大きな差はみられなかった。

表 2.7.3- 12　　有効性評価項目のベースライン値［CL-0021］：FAS

項目		プラセボ群 (n=112)	リナクロチド群				合計 (n=558)
			0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)	
CSBM 頻度	平均値（SD）	0.38 (0.58)	0.31 (0.52)	0.40 (0.59)	0.38 (0.55)	0.34 (0.49)	0.36 (0.55)
	0 回	69 (61.6%)	76 (65.5%)	68 (61.3%)	67 (59.8%)	68 (63.6%)	348 (62.4%)
	1 回以上	43 (38.4%)	40 (34.5%)	43 (38.7%)	45 (40.2%)	39 (36.4%)	210 (37.6%)
SBM 頻度	平均値（SD）	2.80 (1.09)	2.65 (1.24)	2.78 (1.29)	2.71 (1.13)	2.80 (1.12)	2.75 (1.17)
	3 回未満	56 (50.0%)	62 (53.4%)	45 (40.5%)	55 (49.1%)	52 (48.6%)	270 (48.4%)
	3 回以上	56 (50.0%)	54 (46.6%)	66 (59.5%)	57 (50.9%)	55 (51.4%)	288 (51.6%)
便形状の週平均値	n[a]	111	110	106	112	104	543
	平均値（SD）	2.13 (0.71)	2.01 (0.77)	2.08 (0.72)	2.05 (0.73)	1.97 (0.69)	2.05 (0.72)
	3 未満	92 (82.9%)	95 (86.4%)	93 (87.7%)	97 (86.6%)	91 (87.5%)	468 (86.2%)
	3 以上	19 (17.1%)	15 (13.6%)	13 (12.3%)	15 (13.4%)	13 (12.5%)	75 (13.8%)
腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値	平均値（SD）	3.07 (0.69)	3.08 (0.66)	2.91 (0.64)	2.87 (0.64)	3.05 (0.69)	3.00 (0.67)
	3 未満	49 (43.8%)	49 (42.2%)	65 (58.6%)	65 (58.0%)	52 (48.6%)	280 (50.2%)
	3 以上	63 (56.3%)	67 (57.8%)	46 (41.4%)	47 (42.0%)	55 (51.4%)	278 (49.8%)
いきみの重症度スコアの週平均値	n[a]	111	110	106	112	104	543
	平均値（SD）	3.56 (0.69)	3.51 (0.66)	3.43 (0.68)	3.51 (0.74)	3.60 (0.73)	3.52 (0.70)
	3 未満	18 (16.2%)	18 (16.4%)	18 (17.0%)	26 (23.2%)	15 (14.4%)	95 (17.5%)
	3 以上	93 (83.8%)	92 (83.6%)	88 (83.0%)	86 (76.8%)	89 (85.6%)	448 (82.5%)

例数（割合）

a：欠測の患者を除いた例数

Source：CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.1.2.2.1，第 2 相試験［CL-0021］解析報告書 1 (5.3.5.3-1) Table 1.1

表 2.7.3- 13　　有効性評価項目のベースライン値［CL-0031］：FAS

項目		二重盲検期			非盲検期		
		プラセボ群 (n=251)	0.5 mg 群 (n=249)	合計 (n=500)	二重盲検期 プラセボ群 (n=160)	二重盲検期 0.5 mg 群 (n=164)	合計 (n=324)
CSBM 頻度	平均値（SD）	0.39 (0.55)	0.35 (0.56)	0.37 (0.56)	0.34 (0.51)	0.33 (0.55)	0.33 (0.53)
	0 回	150 (59.8%)	158 (63.5%)	308 (61.6%)	99 (61.9%)	108 (65.9%)	207 (63.9%)
	1 回以上	101 (40.2%)	91 (36.5%)	192 (38.4%)	61 (38.1%)	56 (34.1%)	117 (36.1%)
SBM 頻度	平均値（SD）	2.39 (1.19)	2.39 (1.11)	2.39 (1.15)	2.47 (1.05)	2.24 (1.09)	2.36 (1.07)
	3 回未満	157 (62.5%)	154 (61.8%)	311 (62.2%)	101 (63.1%)	111 (67.7%)	212 (65.4%)
	3 回以上	94 (37.5%)	95 (38.2%)	189 (37.8%)	59 (36.9%)	53 (32.3%)	112 (34.6%)
便形状の週平均値	n[a]	233	241	474	156	157	313
	平均値（SD）	2.01 (0.73)	1.99 (0.70)	2.00 (0.72)	1.98 (0.76)	1.98 (0.69)	1.98 (0.72)
	3 未満	201 (86.3%)	212 (88.0%)	413 (87.1%)	132 (84.6%)	139 (88.5%)	271 (86.6%)
	3 以上	32 (13.7%)	29 (12.0%)	61 (12.9%)	24 (15.4%)	18 (11.5%)	42 (13.4%)
腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値	平均値（SD）	3.03 (0.67)	3.02 (0.72)	3.02 (0.69)	3.08 (0.65)	3.01 (0.73)	3.05 (0.69)
	3 未満	122 (48.6%)	123 (49.4%)	245 (49.0%)	72 (45.0%)	86 (52.4%)	158 (48.8%)
	3 以上	129 (51.4%)	126 (50.6%)	255 (51.0%)	88 (55.0%)	78 (47.6%)	166 (51.2%)
腹部膨満感の重症度スコアの週平均値	平均値（SD）	3.11 (0.72)	3.07 (0.78)	3.09 (0.75)	3.17 (0.67)	3.06 (0.78)	3.11 (0.73)
	3 未満	110 (43.8%)	114 (45.8%)	224 (44.8%)	65 (40.6%)	80 (48.8%)	145 (44.8%)
	3 以上	141 (56.2%)	135 (54.2%)	276 (55.2%)	95 (59.4%)	84 (51.2%)	179 (55.2%)
いきみの重症度スコアの週平均値	n[a]	233	241	474	156	157	313
	平均値（SD）	3.51 (0.74)	3.55 (0.72)	3.53 (0.73)	3.55 (0.73)	3.59 (0.70)	3.57 (0.72)
	3 未満	45 (19.3%)	44 (18.3%)	89 (18.8%)	29 (18.6%)	26 (16.6%)	55 (17.6%)
	3 以上	188 (80.7%)	197 (81.7%)	385 (81.2%)	127 (81.4%)	131 (83.4%)	258 (82.4%)

例数（割合）

a：欠測の患者を除いた例数

Source：CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.1.2.2.1，Table C12.1.2.2.1

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

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 のレスポンダー率でリナクロチドの有効性を評価した。なお，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のみを主要評価項目とし，12 週間における CSBM のレスポンダー率は副次評価項目であった。

2.7.3.3.2.1　主要評価項目

2.7.3.3.2.1.1　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 2.7.3- 14 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 2.7.3- 14　　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

2.7.3.3.2.1.2　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 2.7.3- 15 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 2.7.3- 15　　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

2.7.3.3.2.2　副次評価項目

2.7.3.3.2.2.1　IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の FAS を対象とした IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率を表 2.7.3- 16 及び表 2.7.3- 17 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］での IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率は，リナクロチド群でプラセボ群と比べ 1 週時から高く，経時的に上昇する傾向がみられ，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］二重盲検期での IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率は，0.5 mg 群でプラセボ群に比べ 1 週時から高く，経時的に上昇する傾向がみられ，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］及び第 2 相試験［CL-0021］では，0.5 mg 群の IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率は経時的に上昇した。

表 2.7.3- 16　　IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率［CL-0021］：FAS

		プラセボ群 (n=112)	リナクロチド群			
			0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)
1 週時	レスポンダー (%)	8 (7.1)	21 (18.1)	26 (23.4)	23 (20.5)	23 (21.5)
	95% CI (%)[a]	(3.1, 13.6)	(11.6, 26.3)	(15.9, 32.4)	(13.5, 29.2)	(14.1, 30.5)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.016	<0.001	0.006	0.003
2 週時	レスポンダー (%)	12 (10.7)	29 (25.0)	31 (27.9)	28 (25.0)	33 (30.8)
	95% CI (%)[a]	(5.7, 18.0)	(17.4, 33.9)	(19.8, 37.2)	(17.3, 34.1)	(22.3, 40.5)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.006	0.001	0.008	<0.001
3 週時	レスポンダー (%)	19 (17.0)	33 (28.4)	33 (29.7)	37 (33.0)	34 (31.8)
	95% CI (%)[a]	(10.5, 25.2)	(20.5, 37.6)	(21.4, 39.1)	(24.4, 42.6)	(23.1, 41.5)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.042	0.027	0.008	0.012
4 週時	レスポンダー (%)	30 (26.8)	35 (30.2)	40 (36.0)	37 (33.0)	35 (32.7)
	95% CI (%)[a]	(18.9, 36.0)	(22.0, 39.4)	(27.1, 45.7)	(24.4, 42.6)	(24.0, 42.5)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.660	0.151	0.381	0.376
5 週時	レスポンダー (%)	24 (21.4)	36 (31.0)	43 (38.7)	46 (41.1)	39 (36.4)
	95% CI (%)[a]	(14.2, 30.2)	(22.8, 40.3)	(29.6, 48.5)	(31.9, 50.8)	(27.4, 46.3)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.132	0.006	0.002	0.017
6 週時	レスポンダー (%)	23 (20.5)	38 (32.8)	38 (34.2)	44 (39.3)	38 (35.5)
	95% CI (%)[a]	(13.5, 29.2)	(24.3, 42.1)	(25.5, 43.8)	(30.2, 49.0)	(26.5, 45.4)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.051	0.025	0.003	0.016
7 週時	レスポンダー (%)	32 (28.6)	40 (34.5)	45 (40.5)	42 (37.5)	37 (34.6)
	95% CI (%)[a]	(20.4, 37.9)	(25.9, 43.9)	(31.3, 50.3)	(28.5, 47.1)	(25.6, 44.4)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.393	0.068	0.201	0.384
8 週時	レスポンダー (%)	29 (25.9)	43 (37.1)	40 (36.0)	37 (33.0)	48 (44.9)
	95% CI (%)[a]	(18.1, 35.0)	(28.3, 46.5)	(27.1, 45.7)	(24.4, 42.6)	(35.2, 54.8)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.087	0.112	0.305	0.005
9 週時	レスポンダー (%)	26 (23.2)	43 (37.1)	44 (39.6)	42 (37.5)	43 (40.2)
	95% CI (%)[a]	(15.8, 32.1)	(28.3, 46.5)	(30.5, 49.4)	(28.5, 47.1)	(30.8, 50.1)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.030	0.009	0.029	0.009
10 週時	レスポンダー (%)	31 (27.7)	41 (35.3)	45 (40.5)	41 (36.6)	47 (43.9)
	95% CI (%)[a]	(19.6, 36.9)	(26.7, 44.8)	(31.3, 50.3)	(27.7, 46.2)	(34.3, 53.9)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.255	0.049	0.198	0.016
11 週時	レスポンダー (%)	30 (26.8)	46 (39.7)	51 (45.9)	36 (32.1)	47 (43.9)
	95% CI (%)[a]	(18.9, 36.0)	(30.7, 49.2)	(36.4, 55.7)	(23.6, 41.6)	(34.3, 53.9)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.049	0.003	0.464	0.011
12 週時	レスポンダー (%)	33 (29.5)	45 (38.8)	48 (43.2)	37 (33.0)	48 (44.9)
	95% CI (%)[a]	(21.2, 38.8)	(29.9, 48.3)	(33.9, 53.0)	(24.4, 42.6)	(35.2, 54.8)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.163	0.037	0.666	0.025

a：Clopper-Pearson 法　b：Fisher’s exact 検定

Source：CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.3.1

表 2.7.3- 17　　IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率［CL-0031］：FAS

		プラセボ群 (n=251)	リナクロチド群 (n=249)
1 週時	レスポンダー (%)	22 (8.8)	65 (26.1)
	95% CI (%)[a]	(5.6, 13.0)	(20.8, 32.0)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001
2 週時	レスポンダー (%)	36 (14.3)	72 (28.9)
	95% CI (%)[a]	(10.3, 19.3)	(23.4, 35.0)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001
3 週時	レスポンダー (%)	42 (16.7)	73 (29.3)
	95% CI (%)[a]	(12.3, 21.9)	(23.7, 35.4)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001
4 週時	レスポンダー (%)	42 (16.7)	84 (33.7)
	95% CI (%)[a]	(12.3, 21.9)	(27.9, 40.0)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001
5 週時	レスポンダー (%)	45 (17.9)	80 (32.1)
	95% CI (%)[a]	(13.4, 23.2)	(26.4, 38.3)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001
6 週時	レスポンダー (%)	46 (18.3)	83 (33.3)
	95% CI (%)[a]	(13.7, 23.7)	(27.5, 39.6)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001
7 週時	レスポンダー (%)	53 (21.1)	86 (34.5)
	95% CI (%)[a]	(16.2, 26.7)	(28.6, 40.8)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001
8 週時	レスポンダー (%)	56 (22.3)	93 (37.3)
	95% CI (%)[a]	(17.3, 28.0)	(31.3, 43.7)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001
9 週時	レスポンダー (%)	57 (22.7)	93 (37.3)
	95% CI (%)[a]	(17.7, 28.4)	(31.3, 43.7)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001
10 週時	レスポンダー (%)	58 (23.1)	99 (39.8)
	95% CI (%)[a]	(18.0, 28.8)	(33.6, 46.1)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001
11 週時	レスポンダー (%)	61 (24.3)	99 (39.8)
	95% CI (%)[a]	(19.1, 30.1)	(33.6, 46.1)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001
12 週時	レスポンダー (%)	64 (25.5)	99 (39.8)
	95% CI (%)[a]	(20.2, 31.4)	(33.6, 46.1)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001

a：Clopper-Pearson 法　b：Fisher's exact 検定

Source：CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.2.1

2.7.3.3.2.2.2　CSBM の週間レスポンダー率

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の FAS を対象とした CSBM の週間レスポンダー率を表 2.7.3- 18 及び表 2.7.3- 19 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］での CSBM の週間レスポンダー率は，0.5 mg 群でプラセボ群に比べ 1 週時から高く，12 週時までおおむね一定の値を示し，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］二重盲検期での CSBM の週間レスポンダー率は，0.5 mg 群でプラセボ群に比べ 1 週時から高く，2～12 週時でおおむね一定の値を示し，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］及び第 2 相試験［CL-0021］では，0.5 mg 群の CSBM の週間レスポンダー率はおおむね一定の値を示した。

表 2.7.3- 18　　CSBM の週間レスポンダー率［CL-0021］：FAS

		プラセボ群 (n=112)	リナクロチド群			
			0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)
1 週時	レスポンダー (%)	19 (17.0)	23 (19.8)	35 (31.5)	35 (31.3)	37 (34.6)
	95% CI (%)[a]	(10.5, 25.2)	(13.0, 28.3)	(23.0, 41.0)	(22.8, 40.7)	(25.6, 44.4)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.611	0.013	0.019	0.003
2 週時	レスポンダー (%)	28 (25.0)	35 (30.2)	35 (31.5)	37 (33.0)	45 (42.1)
	95% CI (%)[a]	(17.3, 34.1)	(22.0, 39.4)	(23.0, 41.0)	(24.4, 42.6)	(32.6, 52.0)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.459	0.301	0.239	0.010
3 週時	レスポンダー (%)	28 (25.0)	34 (29.3)	43 (38.7)	44 (39.3)	47 (43.9)
	95% CI (%)[a]	(17.3, 34.1)	(21.2, 38.5)	(29.6, 48.5)	(30.2, 49.0)	(34.3, 53.9)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.552	0.032	0.032	0.004
4 週時	レスポンダー (%)	32 (28.6)	34 (29.3)	44 (39.6)	46 (41.1)	41 (38.3)
	95% CI (%)[a]	(20.4, 37.9)	(21.2, 38.5)	(30.5, 49.4)	(31.9, 50.8)	(29.1, 48.2)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	1.000	0.091	0.068	0.152
5 週時	レスポンダー (%)	27 (24.1)	41 (35.3)	41 (36.9)	51 (45.5)	44 (41.1)
	95% CI (%)[a]	(16.5, 33.1)	(26.7, 44.8)	(28.0, 46.6)	(36.1, 55.2)	(31.7, 51.0)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.082	0.042	0.001	0.009
6 週時	レスポンダー (%)	28 (25.0)	44 (37.9)	38 (34.2)	44 (39.3)	43 (40.2)
	95% CI (%)[a]	(17.3, 34.1)	(29.1, 47.4)	(25.5, 43.8)	(30.2, 49.0)	(30.8, 50.1)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.046	0.144	0.032	0.021
7 週時	レスポンダー (%)	30 (26.8)	46 (39.7)	38 (34.2)	42 (37.5)	43 (40.2)
	95% CI (%)[a]	(18.9, 36.0)	(30.7, 49.2)	(25.5, 43.8)	(28.5, 47.1)	(30.8, 50.1)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.049	0.247	0.115	0.045
8 週時	レスポンダー (%)	30 (26.8)	48 (41.4)	39 (35.1)	45 (40.2)	46 (43.0)
	95% CI (%)[a]	(18.9, 36.0)	(32.3, 50.9)	(26.3, 44.8)	(31.0, 49.9)	(33.5, 52.9)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.025	0.194	0.047	0.016
9 週時	レスポンダー (%)	33 (29.5)	44 (37.9)	43 (38.7)	46 (41.1)	47 (43.9)
	95% CI (%)[a]	(21.2, 38.8)	(29.1, 47.4)	(29.6, 48.5)	(31.9, 50.8)	(34.3, 53.9)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.208	0.159	0.093	0.035
10 週時	レスポンダー (%)	32 (28.6)	40 (34.5)	39 (35.1)	36 (32.1)	46 (43.0)
	95% CI (%)[a]	(20.4, 37.9)	(25.9, 43.9)	(26.3, 44.8)	(23.6, 41.6)	(33.5, 52.9)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.393	0.317	0.663	0.034
11 週時	レスポンダー (%)	31 (27.7)	39 (33.6)	41 (36.9)	46 (41.1)	44 (41.1)
	95% CI (%)[a]	(19.6, 36.9)	(25.1, 43.0)	(28.0, 46.6)	(31.9, 50.8)	(31.7, 51.0)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.389	0.154	0.049	0.046
12 週時	レスポンダー (%)	36 (32.1)	40 (34.5)	40 (36.0)	40 (35.7)	40 (37.4)
	95% CI (%)[a]	(23.6, 41.6)	(25.9, 43.9)	(27.1, 45.7)	(26.9, 45.3)	(28.2, 47.3)
	プラセボ群との対比較の P 値[b]	―	0.779	0.574	0.672	0.478

a：Clopper-Pearson 法　b：Fisher’s exact 検定

Source：CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.3.2.1.3

表 2.7.3- 19　　CSBM の週間レスポンダー率［CL-0031］：FAS

		プラセボ群 (n=251)	リナクロチド群 (n=249)
1 週時	レスポンダー (%)	25 (10.0)	79 (31.7)
	95% CI (%)[a]	(6.5, 14.4)	(26.0, 37.9)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001
2 週時	レスポンダー (%)	48 (19.1)	91 (36.5)
	95% CI (%)[a]	(14.4, 24.5)	(30.6, 42.9)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001
3 週時	レスポンダー (%)	46 (18.3)	90 (36.1)
	95% CI (%)[a]	(13.7, 23.7)	(30.2, 42.4)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001
4 週時	レスポンダー (%)	43 (17.1)	83 (33.3)
	95% CI (%)[a]	(12.7, 22.4)	(27.5, 39.6)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001
5 週時	レスポンダー (%)	57 (22.7)	87 (34.9)
	95% CI (%)[a]	(17.7, 28.4)	(29.0, 41.2)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	0.003
6 週時	レスポンダー (%)	55 (21.9)	84 (33.7)
	95% CI (%)[a]	(17.0, 27.5)	(27.9, 40.0)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	0.004
7 週時	レスポンダー (%)	58 (23.1)	90 (36.1)
	95% CI (%)[a]	(18.0, 28.8)	(30.2, 42.4)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	0.002
8 週時	レスポンダー (%)	52 (20.7)	86 (34.5)
	95% CI (%)[a]	(15.9, 26.3)	(28.6, 40.8)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001
9 週時	レスポンダー (%)	61 (24.3)	78 (31.3)
	95% CI (%)[a]	(19.1, 30.1)	(25.6, 37.5)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	0.090
10 週時	レスポンダー (%)	60 (23.9)	91 (36.5)
	95% CI (%)[a]	(18.8, 29.7)	(30.6, 42.9)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	0.002
11 週時	レスポンダー (%)	58 (23.1)	86 (34.5)
	95% CI (%)[a]	(18.0, 28.8)	(28.6, 40.8)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	0.006
12 週時	レスポンダー (%)	55 (21.9)	90 (36.1)
	95% CI (%)[a]	(17.0, 27.5)	(30.2, 42.4)
	プラセボ群との比較の P 値 [b]	―	<0.001

a：Clopper-Pearson 法　b：Fisher's exact 検定

Source：CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.2.2

2.7.3.3.2.2.3　12 週間における SBM 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 SBM のレスポンダー率を表 2.7.3- 20 に示す。

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）。0.5 mg 群のレスポンダー率は，プラセボ群に比べ 13.2%

高かった。リナクロチド群とプラセボ群との差は, 0.125 mg 群までは用量依存的に増加し, 0.25 mg 群以上でも同程度の差が維持された。

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)。0.5 mg 群のレスポンダー率は，プラセボ群に比べ 23.0%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のレスポンダー率は低く，0.5 mg 群のレスポンダー率は高く，0.5 mg 群とプラセボ群とのレスポンダー率の差は大きかった。

表 2.7.3- 20　　12 週間における SBM 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 (%)	71 (63.4)	86 (74.1)	88 (79.3)	89 (79.5)	82 (76.6)	145 (57.8)	201 (80.7)
95% CI (%)[a]	(53.8, 72.3)	(65.2, 81.8)	(70.5, 86.4)	(70.8, 86.5)	(67.5, 84.3)	(51.4, 64.0)	(75.3, 85.4)
P 値[b]	－	0.088	0.012	0.012	0.039	－	<0.001
プラセボ群との差 (%)	－	10.7	15.9	16.1	13.2	－	23.0
差の 95% CI (%)[c]	－	(−2.1, 23.6)	(3.3, 28.5)	(3.5, 28.6)	(0.3, 26.2)	－	(14.7, 31.2)

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 12.3.2.2.1，CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.2.3

2.7.3.3.2.2.4　SBM の週間レスポンダー率

第 2 相試験［CL-0021］での SBM の週間レスポンダー率は，0.5 mg 群でプラセボ群に比べ 1 週時から高く，12 週時までおおむね一定の値を示し，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］二重盲検期での SBM の週間レスポンダー率は，0.5 mg 群でプラセボ群に比べ 1 週時から高く，12 週時までおおむね一定の値を示し，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］及び第 2 相試験［CL-0021］では，0.5 mg 群の SBM の週間レスポンダー率はおおむね一定の値を示した。

2.7.3.3.2.2.5　12 週間における便通状態改善効果レスポンダー率

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 週間における便通状態改善効果のレスポンダー率を表 2.7.3- 21 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］での 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)。0.5 mg 群の

レスポンダー率は，プラセボ群に比べ 16.9%高く，リナクロチド群とプラセボ群との差は 0.125 mg 群までは用量依存的に増加し，0.25 mg 群以上でも同程度の差が維持された。

第 3 相試験［CL-0031］での 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。

第 3 相試験［CL-0031］では，プラセボ群及び 0.5 mg 群のいずれも第 2 相試験［CL-0021］に比較してレスポンダー率が低かったが，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 2.7.3- 21　　12 週間における便通状態改善効果レスポンダー率：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 (%)	25 (22.3)	42 (36.2)	47 (42.3)	44 (39.3)	42 (39.3)	46 (18.3)	91 (36.5)
95% CI (%)[a]	(15.0, 31.2)	(27.5, 45.6)	(33.0, 52.1)	(30.2, 49.0)	(30.0, 49.2)	(13.7, 23.7)	(30.6, 42.9)
P 値[b]	－	0.029	0.002	0.009	0.008	－	<0.001
プラセボ群との差 (%)	－	13.9	20.0	17.0	16.9	－	18.2
差の 95% CI (%)[c]	－	(1.3, 26.4)	(7.1, 32.9)	(4.2, 29.7)	(4.0, 29.9)	－	(10.2, 26.3)

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 12.3.2.3.1，CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.2.5

2.7.3.3.2.2.6　便通状態改善効果の週間レスポンダー率

第 2 相試験［CL-0021］での便通状態改善効果の週間レスポンダー率は，0.5 mg 群でプラセボ群と比べ 1 週時から高く，12 週時までおおむね一定の値を示し，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］二重盲検期での便通状態改善効果の週間レスポンダー率は，0.5 mg 群でプラセボ群と比べ 1 週時から高く，おおむね上昇する傾向がみられ，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］及び第 2 相試験［CL-0021］では，0.5 mg 群の便通状態改善効果の週間レスポンダー率はおおむね同様であった。

2.7.3.3.2.2.7　12 週間における腹痛・腹部不快感改善効果レスポンダー率

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 週間における腹痛・腹部不快感改善効果レスポンダー率を表 2.7.3- 22 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］での 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）。0.5 mg 群のレスポンダー率

は，プラセボ群に比べ 14.0%高く，0.125 mg 群まではリナクロチド群の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。

第 3 相試験［CL-0031］では，プラセボ群及び 0.5 mg 群のいずれも第 2 相試験［CL-0021］に比較してレスポンダー率が低かったが，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 2.7.3- 22　　12 週間における腹痛・腹部不快感改善効果レスポンダー率：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 (%)	21 (18.8)	37 (31.9)	40 (36.0)	33 (29.5)	35 (32.7)	39 (15.5)	73 (29.3)
95% CI (%)[a]	(12.0, 27.2)	(23.6, 41.2)	(27.1, 45.7)	(21.2, 38.8)	(24.0, 42.5)	(11.3, 20.6)	(23.7, 35.4)
P 値 [b]	－	0.033	0.004	0.085	0.020	－	<0.001
プラセボ群との差 (%)	－	13.1	17.3	10.7	14.0	－	13.8
差の 95% CI (%)[c]	－	(1.1, 25.2)	(4.9, 29.7)	(−1.3, 22.7)	(1.6, 26.3)	－	(6.2, 21.4)

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 12.3.2.4.1，CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.2.7

2.7.3.3.2.2.8　腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンダー率

第 2 相試験［CL-0021］での腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンダー率は，0.5 mg 群でプラセボ群に比べ 1 週時から高く，経時的に上昇する傾向がみられ，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］二重盲検期での腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンダー率は，0.5 mg 群でプラセボ群に比べ 1 週時から高く，経時的に上昇する傾向がみられ，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］及び第 2 相試験［CL-0021］では，0.5 mg 群の腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンダー率は経時的に上昇した。

2.7.3.3.2.2.9　CSBM 頻度の週平均値の変化量

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の FAS を対象とした治療期の CSBM 頻度の週平均値の変化量を表 2.7.3- 23 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］での治療期の CSBM 頻度の週平均値の変化量は，プラセボ群 1.29，0.0625 mg 群 1.93，0.125 mg 群 2.23，0.25 mg 群 2.19，0.5 mg 群 2.52 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=0.036，0.125 mg 群

P=0.003，0.25 mg 群 P=0.004 及び 0.5 mg 群 P<0.001，共分散分析）。0.5 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差は 1.24 であった。プラセボ群との調整済み平均値の差に用量に依存した増加傾向がみられ，0.5 mg 群で 1 以上の差がみられた。CSBM 頻度の週平均値は，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。

第 3 相試験［CL-0031］二重盲検期での治療期の CSBM 頻度の週平均値の変化量は，プラセボ群 1.01，0.5 mg 群 1.91 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，共分散分析）。0.5 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差は 0.92 であった。CSBM 頻度の週平均値は，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。

第 3 相試験［CL-0031］では，第 2 相試験［CL-0021］に比較していずれの群も治療期の変化量が小さく，0.5 mg 群とプラセボ群との差は小さかった。ただし，第 3 相試験［CL-0031］での 0.5 mg 群とプラセボ群との差は，第 2 相試験［CL-0021］での 0.25 mg 群とプラセボ群との差より大きかった。CSBM 頻度の週平均値の経時的な推移はおおむね同様であった。

表 2.7.3- 23　　治療期の CSBM 頻度の週平均値の変化量：FAS

	第 2 相試験［CL-0021］					第 3 相試験［CL-0031］	
	プラセボ (n=101)	0.0625 mg (n=98)	0.125 mg (n=99)	0.25 mg (n=102)	0.5 mg (n=96)	プラセボ (n=224)	0.5 mg (n=227)
観察期週平均値 (SD)[a]	0.38 (0.58)	0.31 (0.52)	0.40 (0.59)	0.38 (0.55)	0.34 (0.49)	0.39 (0.55)	0.35 (0.56)
治療期週平均値 (SD)	1.69 (1.64)	2.27 (2.08)	2.65 (2.82)	2.57 (2.18)	2.86 (2.66)	1.40 (1.59)	2.26 (2.16)
週平均値変化量 (SD)	1.29 (1.54)	1.93 (1.97)	2.23 (2.66)	2.19 (2.10)	2.52 (2.59)	1.01 (1.43)	1.91 (2.05)
プラセボ群との差[b]	－	0.66	0.93	0.90	1.24	－	0.92
差の 95% CI[b]	－	(0.04, 1.27)	(0.32, 1.54)	(0.29, 1.51)	(0.63, 1.86)	－	(0.59, 1.24)
P 値[b]	－	0.036	0.003	0.004	<0.001	－	<0.001

a：第 2 相試験［CL-0021］プラセボ群 n=112，0.0625 mg 群 n=116，0.125 mg 群 n=111，0.25 mg 群 n=112，0.5 mg 群 n=107，第 3 相試験［CL-0031］プラセボ群 n=251，0.5 mg 群 n=249

b：変化量を応答，投与群を因子，ベースラインを共変量とした共分散分析により算出した。

Source：CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.3.2.5.1, Table 12.3.2.5.3, CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.2.10.1, Table A12.3.2.10.2

2.7.3.3.2.2.10 SBM 頻度の週平均値の変化量

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の FAS を対象とした治療期の SBM 頻度の週平均値の変化量を表 2.7.3- 24 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］での治療期の SBM 頻度の週平均値の変化量は，プラセボ群 1.68，0.0625 mg 群 2.69，0.125 mg 群 3.15，0.25 mg 群 3.09，0.5 mg 群 3.10 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=0.007，0.125 mg 群，0.25 mg 群及び 0.5 mg 群はいずれも P<0.001，共分散分析）。0.5 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差は 1.42 であり，プラセボ群との調整済み平均値の差は，0.125 mg 群以上で同程度の値であった。SBM 頻度の週平均値は，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。

第 3 相試験［CL-0031］二重盲検期での治療期の SBM 頻度の週平均値の変化量は，プラセボ群 1.49, 0.5 mg 群 3.14 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，共分散分析）。0.5 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差は 1.61 であった。SBM 頻度の週平均値は，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。

第 3 相試験［CL-0031］では，第 2 相試験［CL-0021］に比較して治療期の変化量は同程度であり，0.5 mg 群とプラセボ群との差は大きかった。SBM 頻度の週平均値の経時的な推移はおおむね同様であった。

表 2.7.3- 24　　治療期の SBM 頻度の週平均値の変化量：FAS

	第 2 相試験［CL-0021］					第 3 相試験［CL-0031］	
	プラセボ (n=101)	0.0625 mg (n=98)	0.125 mg (n=99)	0.25 mg (n=102)	0.5 mg (n=96)	プラセボ (n=224)	0.5 mg (n=227)
観察期週平均値（SD）[a]	2.80 (1.09)	2.65 (1.24)	2.78 (1.29)	2.71 (1.13)	2.80 (1.12)	2.39 (1.19)	2.39 (1.11)
治療期週平均値（SD）	4.51 (1.72)	5.35 (2.25)	6.01 (3.19)	5.85 (3.20)	5.94 (2.35)	3.94 (1.46)	5.52 (2.26)
週平均値変化量（SD）	1.68 (1.48)	2.69 (2.21)	3.15 (3.16)	3.09 (3.07)	3.10 (2.24)	1.49 (1.63)	3.14 (2.17)
プラセボ群との差 [b]	－	0.96	1.48	1.39	1.42	－	1.61
差の 95% CI[b]	－	(0.26, 1.65)	(0.79, 2.17)	(0.70, 2.08)	(0.73, 2.12)	－	(1.27, 1.95)
P 値 [b]	－	0.007	< 0.001	< 0.001	< 0.001	－	<0.001

a：第 2 相試験［CL-0021］プラセボ群 n=112，0.0625 mg 群 n=116，0.125 mg 群 n=111，0.25 mg 群 n=112，0.5 mg 群 n=107，第 3 相試験［CL-0031］プラセボ群 n=251，0.5 mg 群 n=249

b：変化量を応答，投与群を因子，ベースラインを共変量とした共分散分析により算出した。

Source : CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.3.2.6.1，Table 12.3.2.6.3，CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.2.9.1，Table A12.3.2.9.2

2.7.3.3.2.2.11 便形状の週平均値の変化量

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の FAS を対象とした治療期の便形状の週平均値の変化量を表 2.7.3- 25 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］での治療期の便形状の週平均値の変化量は，プラセボ群 1.01，0.0625 mg 群 1.54，0.125 mg 群 1.62，0.25 mg 群 1.95，0.5 mg 群 2.18 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（いずれも P<0.001，共分散分析）。0.5 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差は 1.12 であり，プラセボ群との調整済み平均値の差に用量に依存した増加傾向がみられた。便形状の週平均値は，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。

第 3 相試験［CL-0031］二重盲検期での治療期の便形状の週平均値の変化量は, プラセボ群 0.84, 0.5 mg 群 1.98 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，共分散分析）。0.5 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差は 1.14 であった。便形状の週平均値は，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。

第 3 相試験［CL-0031］では，第 2 相試験［CL-0021］に比較して治療期の変化量は同程度であり，0.5 mg 群とプラセボ群との差は大きかった。便形状の週平均値の経時的な推移はおおむね同様であった。

表 2.7.3- 25　　治療期の便形状の週平均値の変化量：FAS

	第 2 相試験［CL-0021］					第 3 相試験［CL-0031］	
	プラセボ (n=100)	0.0625 mg (n=93)	0.125 mg (n=96)	0.25 mg (n=102)	0.5 mg (n=94)	プラセボ (n=213)	0.5 mg (n=219)
観察期週平均値 (SD)[a]	2.13 (0.71)	2.01 (0.77)	2.08 (0.72)	2.05 (0.73)	1.97 (0.69)	2.01 (0.73)	1.99 (0.70)
治療期週平均値 (SD)[b]	3.13 (0.95)	3.60 (1.05)	3.74 (1.10)	4.04 (1.07)	4.17 (1.11)	2.86 (0.88)	3.99 (1.18)
週平均値変化量 (SD)	1.01 (0.88)	1.54 (1.00)	1.62 (1.04)	1.95 (1.00)	2.18 (1.12)	0.84 (0.88)	1.98 (1.19)
プラセボ群との差 [c]	－	0.51	0.61	0.93	1.12	－	1.14
差の 95% CI[c]	－	(0.24, 0.78)	(0.33, 0.88)	(0.66, 1.19)	(0.84, 1.39)	－	(0.96, 1.33)
P 値 [c]	－	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	－	<0.001

a：第 2 相試験［CL-0021］プラセボ群 n=111，0.0625 mg 群 n=110，0.125 mg 群 n=106，0.25 mg 群 n=112，0.5 mg 群 n=104，第 3 相試験［CL-0031］プラセボ群 n=233，0.5 mg 群 n=241

b：第 2 相試験［CL-0021］プラセボ群 n=101，0.0625 mg 群 n=98，0.125 mg 群 n=99，0.25 mg 群 n=102，0.5 mg 群 n=96，第 3 相試験［CL-0031］プラセボ群 n=224，0.5 mg 群 n=227

c：変化量を応答，投与群を因子，ベースラインを共変量とした共分散分析により算出した。

Source：CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.3.2.7.1, Table 12.3.2.7.3, CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.2.13.1, Table A12.3.2.13.2

2.7.3.3.2.2.12 腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量

第 2 相試験［CL-0021］での治療期の腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量は，プラセボ群−0.38，0.0625 mg 群−0.51，0.125 mg 群−0.43，0.25 mg 群−0.33，0.5 mg 群−0.43 であり，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>0.112，共分散分析）。0.5 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差は−0.07 であった。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 12 週にわたってプラセボと同様に推移した。

第 3 相試験［CL-0031］二重盲検期での治療期の腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量は，プラセボ群−0.25，0.5 mg 群−0.40 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=0.022，共分散分析）。0.5 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差は−0.14 であった。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 週時より改善効果がみられ，その効果は最終時点まで維持された。

第 3 相試験［CL-0031］では，第 2 相試験［CL-0021］に比較して治療期の変化量及び 0.5 mg 群とプラセボ群との差は同程度であった。腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の経時的な推移は試験間でおおむね同様であったが，第 3 相試験［CL-0031］では第 2 相試験［CL-0021］に比べプラセボ群の改善効果が小さかった。

2.7.3.3.2.2.13 腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量

第 3 相試験［CL-0031］二重盲検期での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は，プラセボ群−0.34，0.5 mg 群−0.49 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=0.008，共分散分析）。0.5 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差は−0.17 であった。腹部膨満感の重症度スコアの週平均値は，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。

2.7.3.3.2.2.14 いきみの重症度スコアの週平均値の変化量

第 2 相試験［CL-0021］での治療期のいきみの重症度スコアの週平均値の変化量は，プラセボ群−0.65，0.0625 mg 群−0.90，0.125 mg 群−0.98，0.25 mg 群−0.93，0.5 mg 群−1.15 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=0.001，0.125 mg 群，0.25 mg 群及び 0.5 mg 群はいずれも P<0.001，共分散分析）。0.5 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差は−0.41 であり，プラセボ群との調整済み平均値の差に，用量に依存した低下傾向がみられた。いきみの重症度スコアの週平均値は，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。

第 3 相試験［CL-0031］二重盲検期での治療期のいきみの重症度スコアの週平均値の変化量は，プラセボ群−0.54，0.5 mg 群−1.08 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，共分散分析）。0.5 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差は−0.51 であった。いきみの重症度スコアの週平均値は，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。

第 3 相試験［CL-0031］では第 2 相試験［CL-0021］に比較して治療期の変化量及び 0.5 mg 群とプラセボ群との差は同程度であり，経時的な推移もおおむね同様であった。

2.7.3.3.2.2.15 IBS-QOL 日本語版全体得点及び下位尺度得点の変化量

第 2 相試験［CL-0021］での 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］二重盲検期での IBS-QOL 日本語版の全体得点の変化量では，二重盲検期最終時点及び 12 週時で，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（二重盲検期最終時点 P=0.219，12 週時 P=0.305，共分散分析）。下位尺度得点では，ボディ・イメージの変化量は，二重盲検期最終時点でプラセボ群 12.6，0.5 mg 群 17.2，12 週時でプラセボ群 13.5，0.5 mg 群 17.5 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（二重盲検期最終時点 P=0.002，12 週時 P=0.009，共分散分析）。下位尺度得点の社会生活の変化量は，二重盲検期最終時点でプラセボ群 9.4，0.5 mg 群 11.9 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=0.040，共分散分析）。その他の下位尺度得点では，二重盲検期最終時点及び 12 週時で，統計的に有意な差はみられなかった。

第 3 相試験［CL-0031］では第 2 相試験［CL-0021］に比較して，下位尺度得点のボディ・イメージ及び社会生活の変化量及び 0.5 mg 群とプラセボ群との差が大きかったが，その他の項目の結果はおおむね同様であった。

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

第 3 相試験［CL-0031］の FAS を対象とした初回投与開始 24 時間以内に CSBM があった被験者の割合を表 2.7.3- 26 に示す。

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，プラセボ群に比べ 14.9%高かった。

表 2.7.3- 26　　初回投与開始 24 時間以内に CSBM があった被験者の割合［CL-0031］: FAS

初回投与開始 24 時間以内に CSBM があった被験者の割合	プラセボ (n=251)	0.5 mg (n=249)
割合	25 (10.0)	62 (24.9)
95% CI [a]	(6.5, 14.4)	(19.7, 30.8)
プラセボとの比較の P 値 [b]	―	<0.001
プラセボとの差	―	14.9
プラセボとの差の 95% CI [c]	―	(8.0, 21.9)

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

Source：CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.2.12

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

第 3 相試験［CL-0031］の FAS を対象とした初回投与開始 24 時間以内に SBM があった被験者の割合を表 2.7.3- 27 に示す。

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，プラセボ群に比べ 26.5%高かった。

表 2.7.3- 27　　初回投与開始 24 時間以内に SBM があった被験者の割合［CL-0031］: FAS

初回投与開始 24 時間以内に SBM があった被験者の割合	プラセボ (n=251)	0.5 mg (n=249)
割合	115 (45.8)	180 (72.3)
95% CI [a]	(39.5, 52.2)	(66.3, 77.8)
プラセボとの比較の P 値 [b]	―	<0.001
プラセボとの差	―	26.5
プラセボとの差の 95% CI [c]	―	(17.8, 35.2)

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

Source：CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.2.11

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期の 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。

2.7.3.3.3.1 性別での結果の比較

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，性別での結果の比較を表 2.7.3- 28 に示す。

第 3 相試験［CL-0031］では，0.5 mg 群の 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率のプラセボ群との差は，男性のサブグループで，女性のサブグループに比べ大きかった。

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の他の項目では，サブグループ間で大きな差はみられなかった。

性別での 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は，試験間で一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.3- 28　　性別での結果の比較：FAS

項目		第 2 相試験［CL-0021］					第 3 相試験［CL-0031］	
		プラセボ群 (n=112)	0.0625 mg 群 (n=116)	0.125 mg 群 (n=111)	0.25 mg 群 (n=112)	0.5 mg 群 (n=107)	プラセボ群 (n=251)	0.5 mg 群 (n=249)
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								
男性	レスポンダー (%)	4/12 (33.3)	4/7 (57.1)	1/9 (11.1)	5/13 (38.5)	3/8 (37.5)	2/24 (8.3)	15/37 (40.5)
	95% CI (%)[a]	(9.9, 65.1)	(18.4, 90.1)	(0.3, 48.2)	(13.9, 68.4)	(8.5, 75.5)	(1.0, 27.0)	(24.8, 57.9)
	プラセボ群との差 (%)	－	23.8	-22.2	5.1	4.2	－	32.2
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-32.8, 80.5)	(-65.6, 21.2)	(-40.4, 50.7)	(-49.1, 57.4)	－	(9.5, 54.9)
女性	レスポンダー (%)	22/100 (22.0)	38/109 (34.9)	42/102 (41.2)	34/99 (34.3)	38/99 (38.4)	42/227 (18.5)	69/212 (32.5)
	95% CI (%)[a]	(14.3, 31.4)	(26.0, 44.6)	(31.5, 51.4)	(25.1, 44.6)	(28.8, 48.7)	(13.7, 24.2)	(26.3, 39.3)
	プラセボ群との差 (%)	－	12.9	19.2	12.3	16.4	－	14.0
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-0.2, 25.9)	(5.7, 32.7)	(-1.0, 25.7)	(2.8, 29.9)	－	(5.5, 22.6)
12 週間における CSBM のレスポンダー率								
男性	レスポンダー (%)	3/12 (25.0)	5/7 (71.4)	3/9 (33.3)	5/13 (38.5)	2/8 (25.0)	6/24 (25.0)	15/37 (40.5)
	95% CI (%)[a]	(5.5, 57.2)	(29.0, 96.3)	(7.5, 70.1)	(13.9, 68.4)	(3.2, 65.1)	(9.8, 46.7)	(24.8, 57.9)
	プラセボ群との差 (%)	－	46.4	8.3	13.5	0.0	－	15.5
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-6.4, 99.2)	(-40.7, 57.4)	(-30.6, 57.5)	(-49.2, 49.2)	－	(-11.4, 42.4)
女性	レスポンダー (%)	26/100 (26.0)	35/109 (32.1)	33/102 (32.4)	37/99 (37.4)	47/99 (47.5)	42/227 (18.5)	72/212 (34.0)
	95% CI (%)[a]	(17.7, 35.7)	(23.5, 41.7)	(23.4, 42.3)	(27.9, 47.7)	(37.3, 57.8)	(13.7, 24.2)	(27.6, 40.8)
	プラセボ群との差 (%)	－	6.1	6.4	11.4	21.5	－	15.5
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-7.1, 19.3)	(-7.1, 19.8)	(-2.5, 25.2)	(7.4, 35.5)	－	(6.9, 24.0)

a：Clopper-Pearson 法　b：連続修正した正規近似

Source：CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.4.1，第 2 相試験［CL-0021］解析報告書 1 (5.3.5.3-1) Table 3.1，CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.1.3.1，Table A12.3.1.4.1

2.7.3.3.3.2　年齢別での結果の比較

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，年齢別での結果の比較を表 2.7.3- 29 に示す。

第 3 相試験［CL-0031］では，いずれの評価項目もレスポンダー率のプラセボ群との差は，40 歳未満のサブグループで，40 歳以上のサブグループに比べ大きかった。

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の他の項目では，サブグループ間で大きな差はみられなかった。

年齢別（40 歳未満，40 歳以上）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は，試験間で一定の傾向はみられなかった。

第 3 相試験［CL-0031］では，65 歳以上の患者数は，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。

表 2.7.3- 29　　年齢別での結果の比較：FAS

項目		第 2 相試験［CL-0021］					第 3 相試験［CL-0031］	
		プラセボ群 (n=112)	0.0625 mg 群 (n=116)	0.125 mg 群 (n=111)	0.25 mg 群 (n=112)	0.5 mg 群 (n=107)	プラセボ群 (n=251)	0.5 mg 群 (n=249)
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								
40 歳未満	レスポンダー (%)	10/44 (22.7)	14/49 (28.6)	22/48 (45.8)	14/49 (28.6)	21/54 (38.9)	12/103 (11.7)	41/104 (39.4)
	95% CI (%)[a]	(11.5, 37.8)	(16.6, 43.3)	(31.4, 60.8)	(16.6, 43.3)	(25.9, 53.1)	(6.2, 19.5)	(30.0, 49.5)
	プラセボ群との差 (%)	―	5.8	23.1	5.8	16.2	―	27.8
	差の 95% CI (%)[b]	―	(-14.0, 25.7)	(2.2, 44.0)	(-14.0, 25.7)	(-3.9, 36.2)	―	(15.6, 40.0)
40 歳以上	レスポンダー (%)	16/68 (23.5)	28/67 (41.8)	21/63 (33.3)	25/63 (39.7)	20/53 (37.7)	32/148 (21.6)	43/145 (29.7)
	95% CI (%)[a]	(14.1, 35.4)	(29.8, 54.5)	(22.0, 46.3)	(27.6, 52.8)	(24.8, 52.1)	(15.3, 29.1)	(22.4, 37.8)
	プラセボ群との差 (%)	―	18.3	9.8	16.2	14.2	―	8.0
	差の 95% CI (%)[b]	―	(1.3, 35.3)	(-7.1, 26.7)	(-1.1, 33.4)	(-4.0, 32.4)	―	(-2.6, 18.7)
65 歳未満	レスポンダー (%)	―	―	―	―	―	42/245 (17.1)	84/248 (33.9)
	95% CI (%)[a]	―	―	―	―	―	(12.6, 22.5)	(28.0, 40.1)
	プラセボ群との差 (%)	―	―	―	―	―	―	16.7
	差の 95% CI (%)[b]	―	―	―	―	―	―	(8.8, 24.7)
65 歳以上	レスポンダー (%)	―	―	―	―	―	2/6 (33.3)	0/1 (0.0)
	95% CI (%)[a]	―	―	―	―	―	(4.3, 77.7)	(0.0, 97.5)
	プラセボ群との差 (%)	―	―	―	―	―	―	-33.3
	差の 95% CI (%)[b]	―	―	―	―	―	―	(-100.0, 62.7)
12 週間における CSBM のレスポンダー率								
40 歳未満	レスポンダー (%)	12/44 (27.3)	16/49 (32.7)	14/48 (29.2)	15/49 (30.6)	23/54 (42.6)	16/103 (15.5)	39/104 (37.5)
	95% CI (%)[a]	(15.0, 42.8)	(19.9, 47.5)	(17.0, 44.1)	(18.3, 45.4)	(29.2, 56.8)	(9.1, 24.0)	(28.2, 47.5)
	プラセボ群との差 (%)	―	5.4	1.9	3.3	15.3	―	22.0
	差の 95% CI (%)[b]	―	(-15.4, 26.1)	(-18.7, 22.5)	(-17.2, 23.9)	(-5.4, 36.0)	―	(9.4, 34.6)
40 歳以上	レスポンダー (%)	17/68 (25.0)	24/67 (35.8)	22/63 (34.9)	27/63 (42.9)	26/53 (49.1)	32/148 (21.6)	48/145 (33.1)
	95% CI (%)[a]	(15.3, 37.0)	(24.5, 48.5)	(23.3, 48.0)	(30.5, 56.0)	(35.1, 63.2)	(15.3, 29.1)	(25.5, 41.4)
	プラセボ群との差 (%)	―	10.8	9.9	17.9	24.1	―	11.5
	差の 95% CI (%)[b]	―	(-6.1, 27.7)	(-7.2, 27.1)	(0.4, 35.4)	(5.4, 42.7)	―	(0.7, 22.3)
65 歳未満	レスポンダー (%)	―	―	―	―	―	45/245 (18.4)	86/248 (34.7)
	95% CI (%)[a]	―	―	―	―	―	(13.7, 23.8)	(28.8, 41.0)
	プラセボ群との差 (%)	―	―	―	―	―	―	16.3
	差の 95% CI (%)[b]	―	―	―	―	―	―	(8.2, 24.4)
65 歳以上	レスポンダー (%)	―	―	―	―	―	3/6 (50.0)	1/1 (100.0)
	95% CI (%)[a]	―	―	―	―	―	(11.8, 88.2)	(2.5, 100.0)
	プラセボ群との差 (%)	―	―	―	―	―	―	50.0
	差の 95% CI (%)[b]	―	―	―	―	―	―	(-48.3, 100.0)

a：Clopper-Pearson 法　b：連続修正した正規近似

Source：CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.4.2，第 2 相試験［CL-0021］解析報告書 1 (5.3.5.3-1) Table 3.2，CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.1.3.2，Table A12.3.1.3.3，Table A12.3.1.4.2，Table A12.3.1.4.3

2.7.3.3.3.3　BMI 別での結果の比較

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，BMI 別での結果の比較を表 2.7.3- 30 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］，第 3 相試験［CL-0031］ともに，いずれの評価項目も，サブグループ間で大きな差はみられなかった。

表 2.7.3- 30　　BMI 別での結果の比較：FAS

項目		第 2 相試験［CL-0021］					第 3 相試験［CL-0031］	
		プラセボ群 (n=112)	0.0625 mg 群 (n=116)	0.125 mg 群 (n=111)	0.25 mg 群 (n=112)	0.5 mg 群 (n=107)	プラセボ群 (n=251)	0.5 mg 群 (n=249)
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								
22 未満	レスポンダー (%)	15/77 (19.5)	28/77 (36.4)	32/76 (42.1)	28/73 (38.4)	22/66 (33.3)	26/153 (17.0)	47/152 (30.9)
	95% CI (%)[a]	(11.3, 30.1)	(25.7, 48.1)	(30.9, 54.0)	(27.2, 50.5)	(22.2, 46.0)	(11.4, 23.9)	(23.7, 38.9)
	プラセボ群との差 (%)	－	16.9	22.6	18.9	13.9	－	13.9
	差の 95% CI (%)[b]	－	(1.7, 32.1)	(7.1, 38.1)	(3.3, 34.4)	(-2.0, 29.7)	－	(3.8, 24.0)
22 以上	レスポンダー (%)	11/35 (31.4)	14/39 (35.9)	11/35 (31.4)	11/39 (28.2)	19/41 (46.3)	18/98 (18.4)	37/97 (38.1)
	95% CI (%)[a]	(16.9, 49.3)	(21.2, 52.8)	(16.9, 49.3)	(15.0, 44.9)	(30.7, 62.6)	(11.3, 27.5)	(28.5, 48.6)
	プラセボ群との差 (%)	－	4.5	0.0	-3.2	14.9	－	19.8
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-19.8, 28.7)	(-24.6, 24.6)	(-26.8, 20.4)	(-9.4, 39.2)	－	(6.4, 33.1)
12 週間における CSBM のレスポンダー率								
22 未満	レスポンダー (%)	19/77 (24.7)	25/77 (32.5)	22/76 (28.9)	28/73 (38.4)	26/66 (39.4)	27/153 (17.6)	49/152 (32.2)
	95% CI (%)[a]	(15.6, 35.8)	(22.2, 44.1)	(19.1, 40.5)	(27.2, 50.5)	(27.6, 52.2)	(12.0, 24.6)	(24.9, 40.3)
	プラセボ群との差 (%)	－	7.8	4.3	13.7	14.7	－	14.6
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-7.7, 23.3)	(-11.1, 19.6)	(-2.4, 29.8)	(-1.9, 31.3)	－	(4.4, 24.8)
22 以上	レスポンダー (%)	10/35 (28.6)	15/39 (38.5)	14/35 (40.0)	14/39 (35.9)	23/41 (56.1)	21/98 (21.4)	38/97 (39.2)
	95% CI (%)[a]	(14.6, 46.3)	(23.4, 55.4)	(23.9, 57.9)	(21.2, 52.8)	(39.7, 71.5)	(13.8, 30.9)	(29.4, 49.6)
	プラセボ群との差 (%)	－	9.9	11.4	7.3	27.5	－	17.7
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-14.2, 34.0)	(-13.5, 36.4)	(-16.6, 31.3)	(3.6, 51.5)	－	(4.1, 31.4)

a：Clopper-Pearson 法　b：連続修正した正規近似

Source：CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.4.3，第 2 相試験［CL-0021］解析報告書 1 (5.3.5.3-1) Table 3.3，CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.1.3.4，Table A12.3.1.4.4

2.7.3.3.3.4　ベースラインの CSBM 頻度別での結果の比較

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，ベースラインの CSBM 頻度別での結果の比較を表 2.7.3- 31 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］，第 3 相試験［CL-0031］ともに，12 週間における CSBM のレスポンダー率は，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 10%以上高い傾向がみられ，試験間で同様であった。

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の他の項目では，サブグループ間で大きな差はみられなかった。

表 2.7.3- 31　　ベースラインの CSBM 頻度別での結果の比較：FAS

項目		第 2 相試験［CL-0021］					第 3 相試験［CL-0031］	
		プラセボ群 (n=112)	0.0625 mg 群 (n=116)	0.125 mg 群 (n=111)	0.25 mg 群 (n=112)	0.5 mg 群 (n=107)	プラセボ群 (n=251)	0.5 mg 群 (n=249)
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								
0 回	レスポンダー (%)	15/69 (21.7)	26/76 (34.2)	26/68 (38.2)	20/67 (29.9)	24/68 (35.3)	27/150 (18.0)	51/158 (32.3)
	95% CI (%)[a]	(12.7, 33.3)	(23.7, 46.0)	(26.7, 50.8)	(19.3, 42.3)	(24.1, 47.8)	(12.2, 25.1)	(25.1, 40.2)
	プラセボ群との差 (%)	－	12.5	16.5	8.1	13.6	－	14.3
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-3.3, 28.3)	(-0.1, 33.1)	(-8.0, 24.2)	(-2.9, 30.0)	－	(4.1, 24.5)
1 回以上	レスポンダー (%)	11/43 (25.6)	16/40 (40.0)	17/43 (39.5)	19/45 (42.2)	17/39 (43.6)	17/101 (16.8)	33/91 (36.3)
	95% CI (%)[a]	(13.5, 41.2)	(24.9, 56.7)	(25.0, 55.6)	(27.7, 57.8)	(27.8, 60.4)	(10.1, 25.6)	(26.4, 47.0)
	プラセボ群との差 (%)	－	14.4	14.0	16.6	18.0	－	19.4
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-8.0, 36.8)	(-8.0, 35.9)	(-5.1, 38.4)	(-4.7, 40.8)	－	(6.1, 32.8)
12 週間における CSBM のレスポンダー率								
0 回	レスポンダー (%)	12/69 (17.4)	21/76 (27.6)	18/68 (26.5)	19/67 (28.4)	24/68 (35.3)	15/150 (10.0)	37/158 (23.4)
	95% CI (%)[a]	(9.3, 28.4)	(18.0, 39.1)	(16.5, 38.6)	(18.0, 40.7)	(24.1, 47.8)	(5.7, 16.0)	(17.1, 30.8)
	プラセボ群との差 (%)	－	10.2	9.1	11.0	17.9	－	13.4
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-4.6, 25.1)	(-6.2, 24.3)	(-4.5, 26.5)	(2.0, 33.8)	－	(4.6, 22.2)
1 回以上	レスポンダー (%)	17/43 (39.5)	19/40 (47.5)	18/43 (41.9)	23/45 (51.1)	25/39 (64.1)	33/101 (32.7)	50/91 (54.9)
	95% CI (%)[a]	(25.0, 55.6)	(31.5, 63.9)	(27.0, 57.9)	(35.8, 66.3)	(47.2, 78.8)	(23.7, 42.7)	(44.2, 65.4)
	プラセボ群との差 (%)	－	8.0	2.3	11.6	24.6	－	22.3
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-15.7, 31.7)	(-20.8, 25.4)	(-11.4, 34.5)	(1.1, 48.0)	－	(7.5, 37.0)

a：Clopper-Pearson 法　b：連続修正した正規近似

Source：CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.4.4，第 2 相試験［CL-0021］解析報告書 1 (5.3.5.3-1) Table 3.4，CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.1.3.5，Table A12.3.1.4.5

2.7.3.3.3.5　ベースラインの SBM 頻度別での結果の比較

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，ベースラインの SBM 頻度別での結果の比較を表 2.7.3- 32 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］では，いずれのレスポンダー率も，リナクロチドのすべての群のプラセボ群との差は，ベースラインの SBM 頻度 3 回未満のサブグループで，SBM 頻度 3 回以上のサブグループに比べ大きかった。

第 3 相試験［CL-0031］では，0.5 mg 群の 12 週間における CSBM のレスポンダー率は，ベースラインの SBM 頻度 3 回以上のサブグループで，SBM 頻度 3 回未満のサブグループに比べ 10%以上高く，プラセボ群との差も大きかった。

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の他の項目では，サブグループ間で大きな差はみられなかった。

ベースラインの SBM 頻度別での，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は，試験間で一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.3- 32　　ベースラインの SBM 頻度別での結果の比較：FAS

項目		第 2 相試験［CL-0021］					第 3 相試験［CL-0031］	
		プラセボ群 (n=112)	0.0625 mg 群 (n=116)	0.125 mg 群 (n=111)	0.25 mg 群 (n=112)	0.5 mg 群 (n=107)	プラセボ群 (n=251)	0.5 mg 群 (n=249)
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								
3 回未満	レスポンダー (%)	8/56 (14.3)	27/62 (43.5)	17/45 (37.8)	18/55 (32.7)	22/52 (42.3)	33/157 (21.0)	55/154 (35.7)
	95% CI (%)[a]	(6.4, 26.2)	(31.0, 56.7)	(23.8, 53.5)	(20.7, 46.7)	(28.7, 56.8)	(14.9, 28.2)	(28.2, 43.8)
	プラセボ群との差 (%)	－	29.3	23.5	18.4	28.0	－	14.7
	差の 95% CI (%)[b]	－	(12.2, 46.3)	(4.6, 42.4)	(1.2, 35.7)	(9.9, 46.1)	－	(4.2, 25.2)
3 回以上	レスポンダー (%)	18/56 (32.1)	15/54 (27.8)	26/66 (39.4)	21/57 (36.8)	19/55 (34.5)	11/94 (11.7)	29/95 (30.5)
	95% CI (%)[a]	(20.3, 46.0)	(16.5, 41.6)	(27.6, 52.2)	(24.4, 50.7)	(22.2, 48.6)	(6.0, 20.0)	(21.5, 40.8)
	プラセボ群との差 (%)	－	-4.4	7.3	4.7	2.4	－	18.8
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-23.3, 14.6)	(-11.4, 25.9)	(-14.6, 24.0)	(-16.9, 21.7)	－	(6.5, 31.2)
12 週間における CSBM のレスポンダー率								
3 回未満	レスポンダー (%)	10/56 (17.9)	24/62 (38.7)	15/45 (33.3)	18/55 (32.7)	23/52 (44.2)	33/157 (21.0)	47/154 (30.5)
	95% CI (%)[a]	(8.9, 30.4)	(26.6, 51.9)	(20.0, 49.0)	(20.7, 46.7)	(30.5, 58.7)	(14.9, 28.2)	(23.4, 38.4)
	プラセボ群との差 (%)	－	20.9	15.5	14.9	26.4	－	9.5
	差の 95% CI (%)[b]	－	(3.4, 38.3)	(-3.6, 34.5)	(-2.9, 32.6)	(7.7, 45.0)	－	(-0.8, 19.8)
3 回以上	レスポンダー (%)	19/56 (33.9)	16/54 (29.6)	21/66 (31.8)	24/57 (42.1)	26/55 (47.3)	15/94 (16.0)	40/95 (42.1)
	95% CI (%)[a]	(21.8, 47.8)	(18.0, 43.6)	(20.9, 44.4)	(29.1, 55.9)	(33.7, 61.2)	(9.2, 25.0)	(32.0, 52.7)
	プラセボ群との差 (%)	－	-4.3	-2.1	8.2	13.3	－	26.1
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-23.5, 14.9)	(-20.5, 16.3)	(-11.4, 27.8)	(-6.6, 33.3)	－	(12.7, 39.6)

a：Clopper-Pearson 法　b：連続修正した正規近似

Source：CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.4.5，第 2 相試験［CL-0021］解析報告書 1 (5.3.5.3-1) Table 3.5，CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.1.3.6，Table A12.3.1.4.6

2.7.3.3.3.6　ベースラインの便形状の週平均値別での結果の比較

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，ベースラインの便形状の週平均値別での結果の比較を表 2.7.3- 33 に示す。

第 3 相試験［CL-0031］では，0.5 mg 群の 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率のプラセボ群との差は，ベースラインの便形状の週平均値 3 未満のサブグループで，3 以上のサブグループに比べ大きかった。12 週間における CSBM のレスポンダー率では，ベースラインの便形状の週平均値 3 以上のサブグループで，3 未満のサブグループに比べて 0.5 mg 群のレスポンダー率が 10%以上高く，プラセボ群との差も大きかった。

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の他の項目では，サブグループ間で大きな差はみられなかった。

ベースラインの便形状の週平均値別での，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は，試験間で一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.3- 33　　ベースラインの便形状の週平均値別での結果の比較：FAS

項目		第 2 相試験［CL-0021］					第 3 相試験［CL-0031］	
		プラセボ群 (n=112)	0.0625 mg 群 (n=116)	0.125 mg 群 (n=111)	0.25 mg 群 (n=112)	0.5 mg 群 (n=107)	プラセボ群 (n=251)	0.5 mg 群 (n=249)
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								
3 未満	レスポンダー (%)	20/92 (21.7)	35/95 (36.8)	39/93 (41.9)	34/97 (35.1)	35/91 (38.5)	32/201 (15.9)	73/212 (34.4)
	95% CI (%)[a]	(13.8, 31.6)	(27.2, 47.4)	(31.8, 52.6)	(25.6, 45.4)	(28.4, 49.2)	(11.2, 21.7)	(28.1, 41.2)
	プラセボ群との差 (%)	－	15.1	20.2	13.3	16.7	－	18.5
	差の 95% CI (%)[b]	－	(1.2, 29.0)	(6.0, 34.4)	(-0.4, 27.1)	(2.6, 30.9)	－	(9.9, 27.2)
3 以上	レスポンダー (%)	6/19 (31.6)	6/15 (40.0)	3/13 (23.1)	5/15 (33.3)	5/13 (38.5)	7/32 (21.9)	8/29 (27.6)
	95% CI (%)[a]	(12.6, 56.6)	(16.3, 67.7)	(5.0, 53.8)	(11.8, 61.6)	(13.9, 68.4)	(9.3, 40.0)	(12.7, 47.2)
	プラセボ群との差 (%)	－	8.4	-8.5	1.8	6.9	－	5.7
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-30.0, 46.8)	(-46.0, 29.0)	(-35.9, 39.4)	(-33.3, 47.1)	－	(-19.2, 30.7)
12 週間における CSBM のレスポンダー率								
3 未満	レスポンダー (%)	24/92 (26.1)	30/95 (31.6)	32/93 (34.4)	36/97 (37.1)	42/91 (46.2)	37/201 (18.4)	71/212 (33.5)
	95% CI (%)[a]	(17.5, 36.3)	(22.4, 41.9)	(24.9, 45.0)	(27.5, 47.5)	(35.6, 56.9)	(13.3, 24.5)	(27.2, 40.3)
	プラセボ群との差 (%)	－	5.5	8.3	11.0	20.1	－	15.1
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-8.5, 19.5)	(-5.9, 22.6)	(-3.2, 25.2)	(5.4, 34.8)	－	(6.3, 23.9)
3 以上	レスポンダー (%)	5/19 (26.3)	8/15 (53.3)	4/13 (30.8)	6/15 (40.0)	7/13 (53.8)	7/32 (21.9)	14/29 (48.3)
	95% CI (%)[a]	(9.1, 51.2)	(26.6, 78.7)	(9.1, 61.4)	(16.3, 67.7)	(25.1, 80.8)	(9.3, 40.0)	(29.4, 67.5)
	プラセボ群との差 (%)	－	27.0	4.5	13.7	27.5	－	26.4
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-11.0, 65.1)	(-34.0, 42.9)	(-24.0, 51.4)	(-12.5, 67.6)	－	(-0.0, 52.8)

a：Clopper-Pearson 法　b：連続修正した正規近似

Source：CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.4.6，第 2 相試験［CL-0021］解析報告書 1 (5.3.5.3-1) Table 3.6，CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.1.3.7，Table A12.3.1.4.7

2.7.3.3.3.7　ベースラインの腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値別での結果の比較

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，ベースラインの腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値別での結果の比較を表 2.7.3- 34 に示す。

第 3 相試験［CL-0031］では，12 週間における CSBM のレスポンダー率は，ベースラインの腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値 3 未満のサブグループで，3 以上のサブグループに比べいずれの群もレスポンダー率が 10%以上高かった。

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の他の項目では，サブグループ間で大きな差はみられなかった。

ベースラインの腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値別での，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は，試験間で一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.3- 34　　ベースラインの腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値別での結果の比較：FAS

項目		第 2 相試験［CL-0021］					第 3 相試験［CL-0031］	
		プラセボ群 (n=112)	0.0625 mg 群 (n=116)	0.125 mg 群 (n=111)	0.25 mg 群 (n=112)	0.5 mg 群 (n=107)	プラセボ群 (n=251)	0.5 mg 群 (n=249)
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								
3 未満	レスポンダー (%)	10/49 (20.4)	20/49 (40.8)	25/65 (38.5)	20/65 (30.8)	22/52 (42.3)	22/122 (18.0)	42/123 (34.1)
	95% CI (%)[a]	(10.2, 34.3)	(27.0, 55.8)	(26.7, 51.4)	(19.9, 43.4)	(28.7, 56.8)	(11.7, 26.0)	(25.8, 43.2)
	プラセボ群との差 (%)	－	20.4	18.1	10.4	21.9	－	16.1
	差の 95% CI (%)[b]	－	(0.6, 40.2)	(-0.1, 36.2)	(-7.3, 28.1)	(2.4, 41.4)	－	(4.5, 27.7)
3 以上	レスポンダー (%)	16/63 (25.4)	22/67 (32.8)	18/46 (39.1)	19/47 (40.4)	19/55 (34.5)	22/129 (17.1)	42/126 (33.3)
	95% CI (%)[a]	(15.3, 37.9)	(21.8, 45.4)	(25.1, 54.6)	(26.4, 55.7)	(22.2, 48.6)	(11.0, 24.7)	(25.2, 42.3)
	プラセボ群との差 (%)	－	7.4	13.7	15.0	9.1	－	16.3
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-9.7, 24.5)	(-5.9, 33.3)	(-4.5, 34.6)	(-9.1, 27.4)	－	(5.0, 27.5)
12 週間における CSBM のレスポンダー率								
3 未満	レスポンダー (%)	14/49 (28.6)	21/49 (42.9)	21/65 (32.3)	24/65 (36.9)	31/52 (59.6)	30/122 (24.6)	52/123 (42.3)
	95% CI (%)[a]	(16.6, 43.3)	(28.8, 57.8)	(21.2, 45.1)	(25.3, 49.8)	(45.1, 73.0)	(17.2, 33.2)	(33.4, 51.5)
	プラセボ群との差 (%)	－	14.3	3.7	8.4	31.0	－	17.7
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-6.5, 35.1)	(-15.1, 22.5)	(-10.7, 27.4)	(10.7, 51.4)	－	(5.3, 30.1)
3 以上	レスポンダー (%)	15/63 (23.8)	19/67 (28.4)	15/46 (32.6)	18/47 (38.3)	18/55 (32.7)	18/129 (14.0)	35/126 (27.8)
	95% CI (%)[a]	(14.0, 36.2)	(18.0, 40.7)	(19.5, 48.0)	(24.5, 53.6)	(20.7, 46.7)	(8.5, 21.2)	(20.2, 36.5)
	プラセボ群との差 (%)	－	4.5	8.8	14.5	8.9	－	13.8
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-12.1, 21.2)	(-10.2, 27.8)	(-4.8, 33.8)	(-9.0, 26.9)	－	(3.2, 24.5)

a：Clopper-Pearson 法　b：連続修正した正規近似

Source：CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.4.7，第 2 相試験［CL-0021］解析報告書 1 (5.3.5.3-1) Table 3.7，CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.1.3.8，Table A12.3.1.4.8

2.7.3.3.3.8　ベースラインの腹部膨満感の重症度スコアの週平均値別での結果の比較

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，ベースラインの腹部膨満感の重症度スコアの週平均値別での結果の比較を表 2.7.3- 35 に示す。

第 3 相試験［CL-0031］では，0.5 mg 群の 12 週間における CSBM のレスポンダー率は，ベースラインの腹部膨満感の重症度スコアの週平均値 3 未満のサブグループで，3 以上のサブグループに比べ 10%以上高く，プラセボ群との差も大きかった。他の項目では，サブグループ間で大きな差はみられなかった。

表 2.7.3- 35　　ベースラインの腹部膨満感の重症度スコアの週平均値別での結果の比較：FAS

項目		第 3 相試験［CL-0031］	
		プラセボ群 (n=251)	0.5 mg 群 (n=249)
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			
3 未満	レスポンダー (%)	20/110 (18.2)	41/114(36.0)
	95% CI (%)[a]	(11.5, 26.7)	(27.2, 45.5)
	プラセボ群との差 (%)	－	17.8
	差の 95% CI (%)[b]	－	(5.5, 30.1)
3 以上	レスポンダー (%)	24/141 (17.0)	43/135 (31.9)
	95% CI (%)[a]	(11.2, 24.3)	(24.1, 40.4)
	プラセボ群との差 (%)	－	14.8
	差の 95% CI (%)[b]	－	(4.1, 25.6)
12 週間における CSBM のレスポンダー率			
3 未満	レスポンダー (%)	26/110 (23.6)	52/114(45.6)
	95% CI (%)[a]	(16.1, 32.7)	(36.3, 55.2)
	プラセボ群との差 (%)	－	22.0
	差の 95% CI (%)[b]	－	(9.0, 35.0)
3 以上	レスポンダー (%)	22/141 (15.6)	35/135 (25.9)
	95% CI (%)[a]	(10.0, 22.7)	(18.8, 34.2)
	プラセボ群との差 (%)	－	10.3
	差の 95% CI (%)[b]	－	(0.1, 20.6)

a：Clopper-Pearson 法　b：連続修正した正規近似

Source：CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.1.3.9，Table A12.3.1.4.9

2.7.3.3.3.9　ベースラインのいきみの重症度スコアの週平均値別での結果の比較

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，ベースラインのいきみの重症度スコアの週平均値別での結果の比較を表 2.7.3- 36 に示す。

第 2 相試験［CL-0021］，第 3 相試験［CL-0031］ともに，いずれの評価項目も，サブグループ間で大きな差はみられなかった。

表 2.7.3- 36　　ベースラインのいきみの重症度スコアの週平均値別での結果の比較：FAS

項目		第 2 相試験［CL-0021］					第 3 相試験［CL-0031］	
		プラセボ群 (n=112)	0.0625 mg 群 (n=116)	0.125 mg 群 (n=111)	0.25 mg 群 (n=112)	0.5 mg 群 (n=107)	プラセボ群 (n=251)	0.5 mg 群 (n=249)
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								
3 未満	レスポンダー (%)	5/18 (27.8)	7/18 (38.9)	6/18 (33.3)	6/26 (23.1)	6/15 (40.0)	8/45 (17.8)	12/44 (27.3)
	95% CI (%)[a]	(9.7, 53.5)	(17.3, 64.3)	(13.3, 59.0)	(9.0, 43.6)	(16.3, 67.7)	(8.0, 32.1)	(15.0, 42.8)
	プラセボ群との差 (%)	－	11.1	5.6	-4.7	12.2	－	9.5
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-25.0, 47.2)	(-30.0, 41.2)	(-35.7, 26.3)	(-26.2, 50.6)	－	(-10.0, 29.0)
3 以上	レスポンダー (%)	21/93 (22.6)	34/92 (37.0)	36/88 (40.9)	33/86 (38.4)	34/89 (38.2)	31/188 (16.5)	69/197 (35.0)
	95% CI (%)[a]	(14.6, 32.4)	(27.1, 47.7)	(30.5, 51.9)	(28.1, 49.5)	(28.1, 49.1)	(11.5, 22.6)	(28.4, 42.1)
	プラセボ群との差 (%)	－	14.4	18.3	15.8	15.6	－	18.5
	差の 95% CI (%)[b]	－	(0.3, 28.5)	(3.9, 32.8)	(1.3, 30.2)	(1.3, 29.9)	－	(9.5, 27.6)
12 週間における CSBM のレスポンダー率								
3 未満	レスポンダー (%)	5/18 (27.8)	6/18 (33.3)	5/18 (27.8)	6/26 (23.1)	7/15 (46.7)	11/45 (24.4)	19/44 (43.2)
	95% CI (%)[a]	(9.7, 53.5)	(13.3, 59.0)	(9.7, 53.5)	(9.0, 43.6)	(21.3, 73.4)	(12.9, 39.5)	(28.3, 59.0)
	プラセボ群との差 (%)	－	5.6	0.0	-4.7	18.9	－	18.7
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-30.0, 41.2)	(-34.8, 34.8)	(-35.7, 26.3)	(-19.9, 57.6)	－	(-2.8, 40.3)
3 以上	レスポンダー (%)	24/93 (25.8)	32/92 (34.8)	31/88 (35.2)	36/86 (41.9)	42/89 (47.2)	33/188 (17.6)	66/197 (33.5)
	95% CI (%)[a]	(17.3, 35.9)	(25.1, 45.4)	(25.3, 46.1)	(31.3, 53.0)	(36.5, 58.1)	(12.4, 23.8)	(27.0, 40.6)
	プラセボ群との差 (%)	－	9.0	9.4	16.1	21.4	－	15.9
	差の 95% CI (%)[b]	－	(-5.3, 23.2)	(-5.1, 23.9)	(1.2, 30.9)	(6.6, 36.1)	－	(6.9, 25.0)

a：Clopper-Pearson 法　b：連続修正した正規近似
Source：第 2 相試験［CL-0021］解析報告書 1 (5.3.5.3-1) Table 2.1，Table 3.8，CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table A12.3.1.3.10, Table A12.3.1.4.10

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

推奨用法・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，リナクロチドのプラセボに対する統計的に有意な差はみられなかったが，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）。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が最も頻度の高い有害事象であった。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 群に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（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（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 はプラセボに比べて高い有効性を示した。安全性では，0.5 mg 群に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。

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，24 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 6 例がレスポンダーであり，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（表 2.7.3- 37）。

表 2.7.3- 37　　IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率［CL-0031］：FAS

時期	二重盲検期プラセボ群 (n=160)				二重盲検期 0.5 mg 群 (n=164)			
	0.5 mg 維持例		0.25 mg 減量例		0.5 mg 維持例		0.25 mg 減量例	
	例数 (%)	95% CI (%)	例数 (%)	95% CI (%)	例数 (%)	95% CI (%)	例数 (%)	95% CI (%)
1 週時	14/140 (10.0)	(5.6, 16.2)	2/20 (10.0)	(1.2, 31.7)	40/157 (25.5)	(18.9, 33.0)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
2 週時	23/140 (16.4)	(10.7, 23.6)	3/20 (15.0)	(3.2, 37.9)	43/157 (27.4)	(20.6, 35.1)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
3 週時	28/140 (20.0)	(13.7, 27.6)	3/20 (15.0)	(3.2, 37.9)	46/157 (29.3)	(22.3, 37.1)	3/7 (42.9)	(9.9, 81.6)
4 週時	24/140 (17.1)	(11.3, 24.4)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	49/157 (31.2)	(24.1, 39.1)	2/7 (28.6)	(3.7, 71.0)
5 週時	27/140 (19.3)	(13.1, 26.8)	4/20 (20.0)	(5.7, 43.7)	52/157 (33.1)	(25.8, 41.1)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
6 週時	30/140 (21.4)	(14.9, 29.2)	3/20 (15.0)	(3.2, 37.9)	52/157 (33.1)	(25.8, 41.1)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
7 週時	35/140 (25.0)	(18.1, 33.0)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	51/157 (32.5)	(25.2, 40.4)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
8 週時	37/140 (26.4)	(19.3, 34.5)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	59/157 (37.6)	(30.0, 45.7)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
9 週時	36/140 (25.7)	(18.7, 33.8)	7/20 (35.0)	(15.4, 59.2)	60/157 (38.2)	(30.6, 46.3)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
10 週時	40/140 (28.6)	(21.3, 36.8)	7/20 (35.0)	(15.4, 59.2)	65/157 (41.4)	(33.6, 49.5)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
11 週時	42/140 (30.0)	(22.6, 38.3)	7/20 (35.0)	(15.4, 59.2)	65/157 (41.4)	(33.6, 49.5)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
12 週時	42/140 (30.0)	(22.6, 38.3)	7/20 (35.0)	(15.4, 59.2)	65/157 (41.4)	(33.6, 49.5)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
13 週時	59/140 (42.1)	(33.9, 50.8)	10/20 (50.0)	(27.2, 72.8)	77/157 (49.0)	(41.0, 57.1)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
14 週時	65/140 (46.4)	(38.0, 55.0)	8/20 (40.0)	(19.1, 63.9)	72/157 (45.9)	(37.9, 54.0)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
15 週時	64/140 (45.7)	(37.3, 54.3)	8/20 (40.0)	(19.1, 63.9)	69/157 (43.9)	(36.0, 52.1)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
16 週時	65/140 (46.4)	(38.0, 55.0)	10/20 (50.0)	(27.2, 72.8)	78/157 (49.7)	(41.6, 57.8)	6/7 (85.7)	(42.1, 99.6)
17 週時	66/140 (47.1)	(38.7, 55.8)	7/20 (35.0)	(15.4, 59.2)	75/157 (47.8)	(39.7, 55.9)	6/7 (85.7)	(42.1, 99.6)
18 週時	62/140 (44.3)	(35.9, 52.9)	8/20 (40.0)	(19.1, 63.9)	82/157 (52.2)	(44.1, 60.3)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
19 週時	64/140 (45.7)	(37.3, 54.3)	7/20 (35.0)	(15.4, 59.2)	76/157 (48.4)	(40.4, 56.5)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
20 週時	60/140 (42.9)	(34.5, 51.5)	7/20 (35.0)	(15.4, 59.2)	78/157 (49.7)	(41.6, 57.8)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
21 週時	58/140 (41.4)	(33.2, 50.1)	7/20 (35.0)	(15.4, 59.2)	79/157 (50.3)	(42.2, 58.4)	6/7 (85.7)	(42.1, 99.6)
22 週時	59/140 (42.1)	(33.9, 50.8)	7/20 (35.0)	(15.4, 59.2)	80/157 (51.0)	(42.9, 59.0)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
23 週時	60/140 (42.9)	(34.5, 51.5)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	80/157 (51.0)	(42.9, 59.0)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
24 週時	57/140 (40.7)	(32.5, 49.3)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	80/157 (51.0)	(42.9, 59.0)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
25 週時	62/140 (44.3)	(35.9, 52.9)	7/20 (35.0)	(15.4, 59.2)	82/157 (52.2)	(44.1, 60.3)	6/7 (85.7)	(42.1, 99.6)
26 週時	61/140 (43.6)	(35.2, 52.2)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	85/157 (54.1)	(46.0, 62.1)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
27 週時	63/140 (45.0)	(36.6, 53.6)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	80/157 (51.0)	(42.9, 59.0)	6/7 (85.7)	(42.1, 99.6)
28 週時	60/140 (42.9)	(34.5, 51.5)	7/20 (35.0)	(15.4, 59.2)	83/157 (52.9)	(44.8, 60.9)	6/7 (85.7)	(42.1, 99.6)
29 週時	66/140 (47.1)	(38.7, 55.8)	4/20 (20.0)	(5.7, 43.7)	77/157 (49.0)	(41.0, 57.1)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
30 週時	69/140 (49.3)	(40.7, 57.9)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	79/157 (50.3)	(42.2, 58.4)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
31 週時	65/140 (46.4)	(38.0, 55.0)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	80/157 (51.0)	(42.9, 59.0)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
32 週時	68/140 (48.6)	(40.0, 57.2)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	78/157 (49.7)	(41.6, 57.8)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
33 週時	64/140 (45.7)	(37.3, 54.3)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	82/157 (52.2)	(44.1, 60.3)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
34 週時	59/140 (42.1)	(33.9, 50.8)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	81/157 (51.6)	(43.5, 59.6)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
35 週時	65/140 (46.4)	(38.0, 55.0)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	83/157 (52.9)	(44.8, 60.9)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
36 週時	61/140 (43.6)	(35.2, 52.2)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	83/157 (52.9)	(44.8, 60.9)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
37 週時	65/140 (46.4)	(38.0, 55.0)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	85/157 (54.1)	(46.0, 62.1)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
38 週時	61/140 (43.6)	(35.2, 52.2)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	87/157 (55.4)	(47.3, 63.3)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
39 週時	67/140 (47.9)	(39.3, 56.5)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	78/157 (49.7)	(41.6, 57.8)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
40 週時	65/140 (46.4)	(38.0, 55.0)	7/20 (35.0)	(15.4, 59.2)	84/157 (53.5)	(45.4, 61.5)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
41 週時	59/140 (42.1)	(33.9, 50.8)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	77/157 (49.0)	(41.0, 57.1)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
42 週時	66/140 (47.1)	(38.7, 55.8)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	79/157 (50.3)	(42.2, 58.4)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
43 週時	62/140 (44.3)	(35.9, 52.9)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	78/157 (49.7)	(41.6, 57.8)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
44 週時	63/140 (45.0)	(36.6, 53.6)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	83/157 (52.9)	(44.8, 60.9)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
45 週時	58/140 (41.4)	(33.2, 50.1)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	83/157 (52.9)	(44.8, 60.9)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
46 週時	63/140 (45.0)	(36.6, 53.6)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	79/157 (50.3)	(42.2, 58.4)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
47 週時	60/140 (42.9)	(34.5, 51.5)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	83/157 (52.9)	(44.8, 60.9)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
48 週時	62/140 (44.3)	(35.9, 52.9)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	80/157 (51.0)	(42.9, 59.0)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
49 週時	67/140 (47.9)	(39.3, 56.5)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	85/157 (54.1)	(46.0, 62.1)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)

時期	二重盲検期プラセボ群 (n=160)				二重盲検期 0.5 mg 群 (n=164)			
	0.5 mg 維持例		0.25 mg 減量例		0.5 mg 維持例		0.25 mg 減量例	
	例数 (%)	95% CI (%)	例数 (%)	95% CI (%)	例数 (%)	95% CI (%)	例数 (%)	95% CI (%)
50 週時	63/140 (45.0)	(36.6, 53.6)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	85/157 (54.1)	(46.0, 62.1)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
51 週時	63/140 (45.0)	(36.6, 53.6)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	85/157 (54.1)	(46.0, 62.1)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
52 週時	68/140 (48.6)	(40.0, 57.2)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	87/157 (55.4)	(47.3, 63.3)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)

12 週時までが二重盲検期，13 週時以降 52 週時までが非盲検期

Source：CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table C12.3.2.1.11

CSBM の週間レスポンダーでは, 24 週時で二重盲検期 0.5 mg 群の減量例 7 例中 3 例及び二重盲検期プラセボ群の減量例 20 例中 8 例がレスポンダーであり，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（表 2.7.3-38）。

表 2.7.3- 38　　CSBM の週間レスポンダー率［CL-0031］：FAS

時期	二重盲検期プラセボ群 (n=160)				二重盲検期 0.5 mg 群 (n=164)			
	0.5 mg 維持例		0.25 mg 減量例		0.5 mg 維持例		0.25 mg 減量例	
	例数 (%)	95% CI (%)	例数 (%)	95% CI (%)	例数 (%)	95% CI (%)	例数 (%)	95% CI (%)
1 週時	14/140 (10.0)	(5.6, 16.2)	2/20 (10.0)	(1.2, 31.7)	45/157 (28.7)	(21.7, 36.4)	3/7 (42.9)	(9.9, 81.6)
2 週時	26/140 (18.6)	(12.5, 26.0)	2/20 (10.0)	(1.2, 31.7)	57/157 (36.3)	(28.8, 44.3)	3/7 (42.9)	(9.9, 81.6)
3 週時	28/140 (20.0)	(13.7, 27.6)	2/20 (10.0)	(1.2, 31.7)	56/157 (35.7)	(28.2, 43.7)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
4 週時	24/140 (17.1)	(11.3, 24.4)	2/20 (10.0)	(1.2, 31.7)	48/157 (30.6)	(23.5, 38.4)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
5 週時	28/140 (20.0)	(13.7, 27.6)	2/20 (10.0)	(1.2, 31.7)	53/157 (33.8)	(26.4, 41.7)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
6 週時	34/140 (24.3)	(17.4, 32.2)	4/20 (20.0)	(5.7, 43.7)	51/157 (32.5)	(25.2, 40.4)	2/7 (28.6)	(3.7, 71.0)
7 週時	32/140 (22.9)	(16.2, 30.7)	4/20 (20.0)	(5.7, 43.7)	57/157 (36.3)	(28.8, 44.3)	3/7 (42.9)	(9.9, 81.6)
8 週時	34/140 (24.3)	(17.4, 32.2)	2/20 (10.0)	(1.2, 31.7)	57/157 (36.3)	(28.8, 44.3)	2/7 (28.6)	(3.7, 71.0)
9 週時	35/140 (25.0)	(18.1, 33.0)	1/20 (5.0)	(0.1, 24.9)	53/157 (33.8)	(26.4, 41.7)	3/7 (42.9)	(9.9, 81.6)
10 週時	37/140 (26.4)	(19.3, 34.5)	3/20 (15.0)	(3.2, 37.9)	58/157 (36.9)	(29.4, 45.0)	2/7 (28.6)	(3.7, 71.0)
11 週時	36/140 (25.7)	(18.7, 33.8)	2/20 (10.0)	(1.2, 31.7)	55/157 (35.0)	(27.6, 43.0)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
12 週時	37/140 (26.4)	(19.3, 34.5)	2/20 (10.0)	(1.2, 31.7)	59/157 (37.6)	(30.0, 45.7)	3/7 (42.9)	(9.9, 81.6)
13 週時	58/140 (41.4)	(33.2, 50.1)	11/20 (55.0)	(31.5, 76.9)	61/157 (38.9)	(31.2, 46.9)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
14 週時	63/140 (45.0)	(36.6, 53.6)	9/20 (45.0)	(23.1, 68.5)	63/157 (40.1)	(32.4, 48.2)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
15 週時	62/140 (44.3)	(35.9, 52.9)	8/20 (40.0)	(19.1, 63.9)	57/157 (36.3)	(28.8, 44.3)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
16 週時	61/140 (43.6)	(35.2, 52.2)	9/20 (45.0)	(23.1, 68.5)	75/157 (47.8)	(39.7, 55.9)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
17 週時	67/140 (47.9)	(39.3, 56.5)	7/20 (35.0)	(15.4, 59.2)	72/157 (45.9)	(37.9, 54.0)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
18 週時	65/140 (46.4)	(38.0, 55.0)	9/20 (45.0)	(23.1, 68.5)	65/157 (41.4)	(33.6, 49.5)	3/7 (42.9)	(9.9, 81.6)
19 週時	64/140 (45.7)	(37.3, 54.3)	9/20 (45.0)	(23.1, 68.5)	68/157 (43.3)	(35.4, 51.4)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
20 週時	62/140 (44.3)	(35.9, 52.9)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	75/157 (47.8)	(39.7, 55.9)	3/7 (42.9)	(9.9, 81.6)
21 週時	62/140 (44.3)	(35.9, 52.9)	7/20 (35.0)	(15.4, 59.2)	74/157 (47.1)	(39.1, 55.2)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
22 週時	67/140 (47.9)	(39.3, 56.5)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	71/157 (45.2)	(37.3, 53.4)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
23 週時	60/140 (42.9)	(34.5, 51.5)	8/20 (40.0)	(19.1, 63.9)	70/157 (44.6)	(36.7, 52.7)	3/7 (42.9)	(9.9, 81.6)
24 週時	62/140 (44.3)	(35.9, 52.9)	8/20 (40.0)	(19.1, 63.9)	75/157 (47.8)	(39.7, 55.9)	3/7 (42.9)	(9.9, 81.6)
25 週時	63/140 (45.0)	(36.6, 53.6)	7/20 (35.0)	(15.4, 59.2)	72/157 (45.9)	(37.9, 54.0)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
26 週時	62/140 (44.3)	(35.9, 52.9)	7/20 (35.0)	(15.4, 59.2)	72/157 (45.9)	(37.9, 54.0)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
27 週時	62/140 (44.3)	(35.9, 52.9)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	74/157 (47.1)	(39.1, 55.2)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
28 週時	60/140 (42.9)	(34.5, 51.5)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	70/157 (44.6)	(36.7, 52.7)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
29 週時	60/140 (42.9)	(34.5, 51.5)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	75/157 (47.8)	(39.7, 55.9)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
30 週時	58/140 (41.4)	(33.2, 50.1)	4/20 (20.0)	(5.7, 43.7)	71/157 (45.2)	(37.3, 53.4)	3/7 (42.9)	(9.9, 81.6)
31 週時	67/140 (47.9)	(39.3, 56.5)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	69/157 (43.9)	(36.0, 52.1)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
32 週時	59/140 (42.1)	(33.9, 50.8)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	74/157 (47.1)	(39.1, 55.2)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)
33 週時	60/140 (42.9)	(34.5, 51.5)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	70/157 (44.6)	(36.7, 52.7)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
34 週時	60/140 (42.9)	(34.5, 51.5)	4/20 (20.0)	(5.7, 43.7)	71/157 (45.2)	(37.3, 53.4)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
35 週時	57/140 (40.7)	(32.5, 49.3)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	66/157 (42.0)	(34.2, 50.2)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
36 週時	65/140 (46.4)	(38.0, 55.0)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	71/157 (45.2)	(37.3, 53.4)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
37 週時	55/140 (39.3)	(31.1, 47.9)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	74/157 (47.1)	(39.1, 55.2)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
38 週時	61/140 (43.6)	(35.2, 52.2)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	73/157 (46.5)	(38.5, 54.6)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
39 週時	56/140 (40.0)	(31.8, 48.6)	4/20 (20.0)	(5.7, 43.7)	75/157 (47.8)	(39.7, 55.9)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
40 週時	60/140 (42.9)	(34.5, 51.5)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	71/157 (45.2)	(37.3, 53.4)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
41 週時	57/140 (40.7)	(32.5, 49.3)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	74/157 (47.1)	(39.1, 55.2)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
42 週時	56/140 (40.0)	(31.8, 48.6)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)	72/157 (45.9)	(37.9, 54.0)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
43 週時	60/140 (42.9)	(34.5, 51.5)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	65/157 (41.4)	(33.6, 49.5)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
44 週時	56/140 (40.0)	(31.8, 48.6)	3/20 (15.0)	(3.2, 37.9)	70/157 (44.6)	(36.7, 52.7)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
45 週時	60/140 (42.9)	(34.5, 51.5)	3/20 (15.0)	(3.2, 37.9)	74/157 (47.1)	(39.1, 55.2)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
46 週時	58/140 (41.4)	(33.2, 50.1)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	72/157 (45.9)	(37.9, 54.0)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
47 週時	57/140 (40.7)	(32.5, 49.3)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	70/157 (44.6)	(36.7, 52.7)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
48 週時	59/140 (42.1)	(33.9, 50.8)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	63/157 (40.1)	(32.4, 48.2)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
49 週時	63/140 (45.0)	(36.6, 53.6)	4/20 (20.0)	(5.7, 43.7)	73/157 (46.5)	(38.5, 54.6)	4/7 (57.1)	(18.4, 90.1)

時期	二重盲検期プラセボ群 (n=160)				二重盲検期 0.5 mg 群 (n=164)			
	0.5 mg 維持例		0.25 mg 減量例		0.5 mg 維持例		0.25 mg 減量例	
	例数 (%)	95% CI (%)	例数 (%)	95% CI (%)	例数 (%)	95% CI (%)	例数 (%)	95% CI (%)
50 週時	62/140 (44.3)	(35.9, 52.9)	4/20 (20.0)	(5.7, 43.7)	74/157 (47.1)	(39.1, 55.2)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
51 週時	58/140 (41.4)	(33.2, 50.1)	5/20 (25.0)	(8.7, 49.1)	77/157 (49.0)	(41.0, 57.1)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)
52 週時	56/140 (40.0)	(31.8, 48.6)	4/20 (20.0)	(5.7, 43.7)	75/157 (47.8)	(39.7, 55.9)	5/7 (71.4)	(29.0, 96.3)

12 週時までが二重盲検期，13 週時以降 52 週時までが非盲検期

Source：CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table C12.3.2.2.11

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

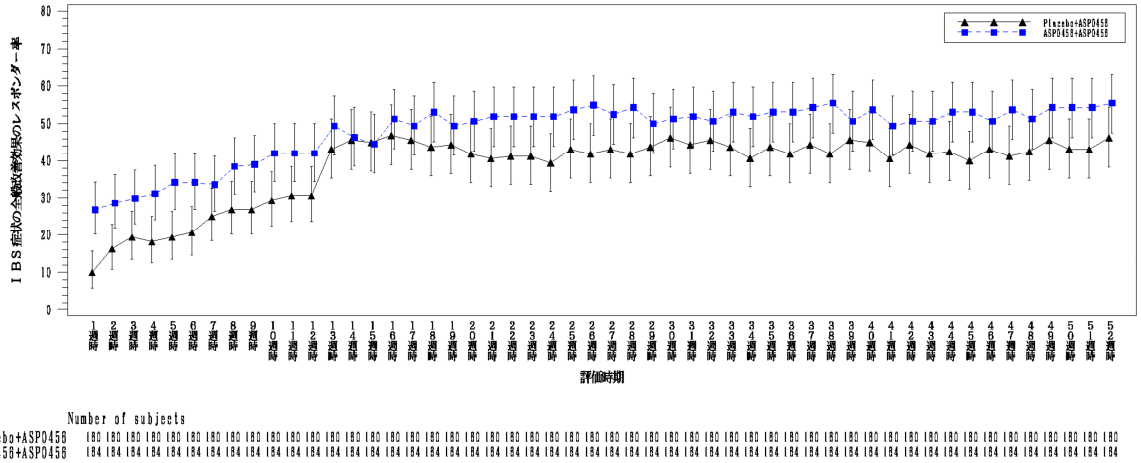
リナクロチドを長期投与したときの安全性と有効性を検討するため，非盲検非対照デザインの第 3 相試験［CL-0031］（非盲検期）を実施した。

2.7.3.5.1　IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率

第 3 相試験［CL-0031］の FAS を対象とした IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率を図 2.7.3- 1 及び表 2.7.3- 39 に示す。

IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率では，二重盲検期 0.5 mg 群の 12 週時で 42.1%であり，その効果は 52 週時まで維持された。二重盲検期プラセボ群では，非盲検期移行後の 13 週時（リナクロチド投与 1 週）に 43.1%となり，その効果は 52 週時（リナクロチド投与 40 週）まで維持された。

図 2.7.3- 1　　IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率及びその 95%信頼区間：FAS



Source：CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Figure C12.3.1.1

表 2.7.3- 39　　IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率［CL-0031］：FAS

時期	二重盲検期プラセボ群 (n=160)		二重盲検期 0.5 mg 群 (n=164)	
	レスポンダー（%）	95% CI（%）	レスポンダー（%）	95% CI（%）
1 週時	16 (10.0)	(5.8, 15.7)	44 (26.8)	(20.2, 34.3)
2 週時	26 (16.3)	(10.9, 22.9)	47 (28.7)	(21.9, 36.2)
3 週時	31 (19.4)	(13.6, 26.4)	49 (29.9)	(23.0, 37.5)
4 週時	29 (18.1)	(12.5, 25.0)	51 (31.1)	(24.1, 38.8)
5 週時	31 (19.4)	(13.6, 26.4)	56 (34.1)	(26.9, 41.9)
6 週時	33 (20.6)	(14.6, 27.7)	56 (34.1)	(26.9, 41.9)
7 週時	40 (25.0)	(18.5, 32.4)	55 (33.5)	(26.4, 41.3)
8 週時	43 (26.9)	(20.2, 34.4)	63 (38.4)	(30.9, 46.3)
9 週時	43 (26.9)	(20.2, 34.4)	64 (39.0)	(31.5, 46.9)
10 週時	47 (29.4)	(22.4, 37.1)	69 (42.1)	(34.4, 50.0)
11 週時	49 (30.6)	(23.6, 38.4)	69 (42.1)	(34.4, 50.0)
12 週時	49 (30.6)	(23.6, 38.4)	69 (42.1)	(34.4, 50.0)
13 週時	69 (43.1)	(35.3, 51.2)	81 (49.4)	(41.5, 57.3)
14 週時	73 (45.6)	(37.7, 53.7)	76 (46.3)	(38.5, 54.3)
15 週時	72 (45.0)	(37.1, 53.1)	73 (44.5)	(36.8, 52.5)
16 週時	75 (46.9)	(39.0, 54.9)	84 (51.2)	(43.3, 59.1)
17 週時	73 (45.6)	(37.7, 53.7)	81 (49.4)	(41.5, 57.3)
18 週時	70 (43.8)	(35.9, 51.8)	87 (53.0)	(45.1, 60.9)
19 週時	71 (44.4)	(36.5, 52.4)	81 (49.4)	(41.5, 57.3)
20 週時	67 (41.9)	(34.1, 49.9)	83 (50.6)	(42.7, 58.5)
21 週時	65 (40.6)	(32.9, 48.7)	85 (51.8)	(43.9, 59.7)
22 週時	66 (41.3)	(33.5, 49.3)	85 (51.8)	(43.9, 59.7)
23 週時	66 (41.3)	(33.5, 49.3)	85 (51.8)	(43.9, 59.7)
24 週時	63 (39.4)	(31.8, 47.4)	85 (51.8)	(43.9, 59.7)
25 週時	69 (43.1)	(35.3, 51.2)	88 (53.7)	(45.7, 61.5)
26 週時	67 (41.9)	(34.1, 49.9)	90 (54.9)	(46.9, 62.6)
27 週時	69 (43.1)	(35.3, 51.2)	86 (52.4)	(44.5, 60.3)
28 週時	67 (41.9)	(34.1, 49.9)	89 (54.3)	(46.3, 62.1)
29 週時	70 (43.8)	(35.9, 51.8)	82 (50.0)	(42.1, 57.9)
30 週時	74 (46.3)	(38.3, 54.3)	84 (51.2)	(43.3, 59.1)
31 週時	71 (44.4)	(36.5, 52.4)	85 (51.8)	(43.9, 59.7)
32 週時	73 (45.6)	(37.7, 53.7)	83 (50.6)	(42.7, 58.5)
33 週時	70 (43.8)	(35.9, 51.8)	87 (53.0)	(45.1, 60.9)
34 週時	65 (40.6)	(32.9, 48.7)	85 (51.8)	(43.9, 59.7)
35 週時	70 (43.8)	(35.9, 51.8)	87 (53.0)	(45.1, 60.9)
36 週時	67 (41.9)	(34.1, 49.9)	87 (53.0)	(45.1, 60.9)
37 週時	71 (44.4)	(36.5, 52.4)	89 (54.3)	(46.3, 62.1)
38 週時	67 (41.9)	(34.1, 49.9)	91 (55.5)	(47.5, 63.2)
39 週時	73 (45.6)	(37.7, 53.7)	83 (50.6)	(42.7, 58.5)
40 週時	72 (45.0)	(37.1, 53.1)	88 (53.7)	(45.7, 61.5)
41 週時	65 (40.6)	(32.9, 48.7)	81 (49.4)	(41.5, 57.3)
42 週時	71 (44.4)	(36.5, 52.4)	83 (50.6)	(42.7, 58.5)
43 週時	67 (41.9)	(34.1, 49.9)	83 (50.6)	(42.7, 58.5)
44 週時	68 (42.5)	(34.7, 50.6)	87 (53.0)	(45.1, 60.9)
45 週時	64 (40.0)	(32.3, 48.0)	87 (53.0)	(45.1, 60.9)
46 週時	69 (43.1)	(35.3, 51.2)	83 (50.6)	(42.7, 58.5)
47 週時	66 (41.3)	(33.5, 49.3)	88 (53.7)	(45.7, 61.5)
48 週時	68 (42.5)	(34.7, 50.6)	84 (51.2)	(43.3, 59.1)
49 週時	73 (45.6)	(37.7, 53.7)	89 (54.3)	(46.3, 62.1)
50 週時	69 (43.1)	(35.3, 51.2)	89 (54.3)	(46.3, 62.1)

時期	二重盲検期プラセボ群 (n=160)		二重盲検期 0.5 mg 群 (n=164)	
	レスポンダー（%）	95% CI（%）	レスポンダー（%）	95% CI（%）
51 週時	69 (43.1)	(35.3, 51.2)	89 (54.3)	(46.3, 62.1)
52 週時	74 (46.3)	(38.3, 54.3)	91 (55.5)	(47.5, 63.2)

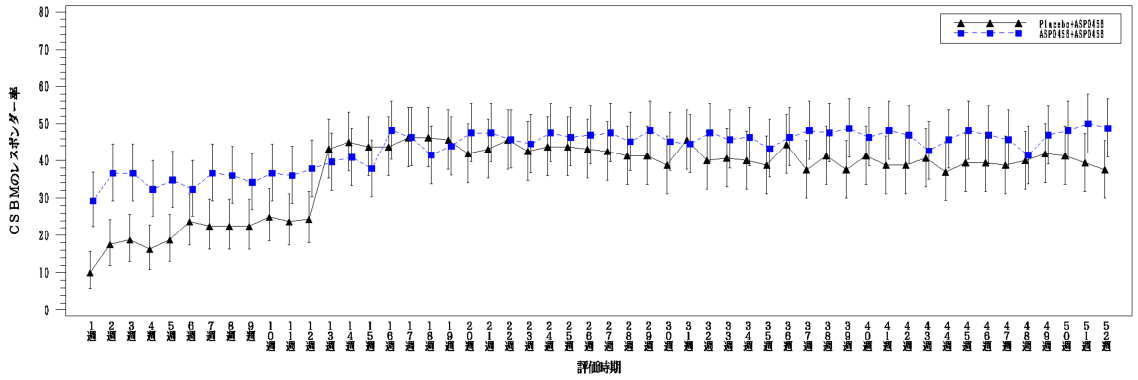
12 週時までが二重盲検期，13 週時以降 52 週時までが非盲検期
二重盲検期プラセボ群：二重盲検期にプラセボを投与した患者のうち，非盲検期に移行した患者。
二重盲検期 0.5 mg 群：二重盲検期にリナクロチドを投与した患者のうち，非盲検期に移行した患者。
いずれの群も 0.5 mg 維持例及び 0.25 mg 減量例を含む。
Source：CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table C12.3.1.1

2.7.3.5.2 CSBM の週間レスポンダー率

第 3 相試験［CL-0031］の FAS を対象とした CSBM の週間レスポンダー率を図 2.7.3- 2 及び表 2.7.3- 40 に示す。

CSBM の週間レスポンダー率では，二重盲検期 0.5 mg 群の 12 週時で 37.8%であり，その効果は 52 週時まで維持された。二重盲検期プラセボ群では，非盲検期移行後の 13 週時（リナクロチド投与 1 週）に 43.1%となり，その効果は 52 週時（リナクロチド投与 40 週）まで維持された。

図 2.7.3- 2　　CSBM の週間レスポンダー率及びその 95%信頼区間：FAS



Source：CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Figure C12.3.1.2

表 2.7.3- 40　　CSBM の週間レスポンダー率［CL-0031］：FAS

時期	二重盲検期プラセボ群 (n=160)		二重盲検期 0.5 mg 群 (n=164)	
	レスポンダー（%）	95% CI（%）	レスポンダー（%）	95% CI（%）
1 週時	16 (10.0)	(5.8, 15.7)	48 (29.3)	(22.4, 36.9)
2 週時	28 (17.5)	(12.0, 24.3)	60 (36.6)	(29.2, 44.5)
3 週時	30 (18.8)	(13.0, 25.7)	60 (36.6)	(29.2, 44.5)
4 週時	26 (16.3)	(10.9, 22.9)	53 (32.3)	(25.2, 40.1)
5 週時	30 (18.8)	(13.0, 25.7)	57 (34.8)	(27.5, 42.6)
6 週時	38 (23.8)	(17.4, 31.1)	53 (32.3)	(25.2, 40.1)
7 週時	36 (22.5)	(16.3, 29.8)	60 (36.6)	(29.2, 44.5)
8 週時	36 (22.5)	(16.3, 29.8)	59 (36.0)	(28.6, 43.8)
9 週時	36 (22.5)	(16.3, 29.8)	56 (34.1)	(26.9, 41.9)
10 週時	40 (25.0)	(18.5, 32.4)	60 (36.6)	(29.2, 44.5)
11 週時	38 (23.8)	(17.4, 31.1)	59 (36.0)	(28.6, 43.8)
12 週時	39 (24.4)	(17.9, 31.8)	62 (37.8)	(30.4, 45.7)
13 週時	69 (43.1)	(35.3, 51.2)	65 (39.6)	(32.1, 47.6)
14 週時	72 (45.0)	(37.1, 53.1)	67 (40.9)	(33.3, 48.8)
15 週時	70 (43.8)	(35.9, 51.8)	62 (37.8)	(30.4, 45.7)
16 週時	70 (43.8)	(35.9, 51.8)	79 (48.2)	(40.3, 56.1)
17 週時	74 (46.3)	(38.3, 54.3)	76 (46.3)	(38.5, 54.3)
18 週時	74 (46.3)	(38.3, 54.3)	68 (41.5)	(33.8, 49.4)
19 週時	73 (45.6)	(37.7, 53.7)	72 (43.9)	(36.2, 51.9)
20 週時	67 (41.9)	(34.1, 49.9)	78 (47.6)	(39.7, 55.5)
21 週時	69 (43.1)	(35.3, 51.2)	78 (47.6)	(39.7, 55.5)
22 週時	73 (45.6)	(37.7, 53.7)	75 (45.7)	(37.9, 53.7)
23 週時	68 (42.5)	(34.7, 50.6)	73 (44.5)	(36.8, 52.5)
24 週時	70 (43.8)	(35.9, 51.8)	78 (47.6)	(39.7, 55.5)
25 週時	70 (43.8)	(35.9, 51.8)	76 (46.3)	(38.5, 54.3)
26 週時	69 (43.1)	(35.3, 51.2)	77 (47.0)	(39.1, 54.9)
27 週時	68 (42.5)	(34.7, 50.6)	78 (47.6)	(39.7, 55.5)
28 週時	66 (41.3)	(33.5, 49.3)	74 (45.1)	(37.4, 53.1)
29 週時	66 (41.3)	(33.5, 49.3)	79 (48.2)	(40.3, 56.1)
30 週時	62 (38.8)	(31.2, 46.8)	74 (45.1)	(37.4, 53.1)
31 週時	73 (45.6)	(37.7, 53.7)	73 (44.5)	(36.8, 52.5)
32 週時	64 (40.0)	(32.3, 48.0)	78 (47.6)	(39.7, 55.5)
33 週時	65 (40.6)	(32.9, 48.7)	75 (45.7)	(37.9, 53.7)
34 週時	64 (40.0)	(32.3, 48.0)	76 (46.3)	(38.5, 54.3)
35 週時	62 (38.8)	(31.2, 46.8)	71 (43.3)	(35.6, 51.2)
36 週時	71 (44.4)	(36.5, 52.4)	76 (46.3)	(38.5, 54.3)
37 週時	60 (37.5)	(30.0, 45.5)	79 (48.2)	(40.3, 56.1)
38 週時	66 (41.3)	(33.5, 49.3)	78 (47.6)	(39.7, 55.5)
39 週時	60 (37.5)	(30.0, 45.5)	80 (48.8)	(40.9, 56.7)
40 週時	66 (41.3)	(33.5, 49.3)	76 (46.3)	(38.5, 54.3)
41 週時	62 (38.8)	(31.2, 46.8)	79 (48.2)	(40.3, 56.1)
42 週時	62 (38.8)	(31.2, 46.8)	77 (47.0)	(39.1, 54.9)
43 週時	65 (40.6)	(32.9, 48.7)	70 (42.7)	(35.0, 50.6)
44 週時	59 (36.9)	(29.4, 44.9)	75 (45.7)	(37.9, 53.7)
45 週時	63 (39.4)	(31.8, 47.4)	79 (48.2)	(40.3, 56.1)
46 週時	63 (39.4)	(31.8, 47.4)	77 (47.0)	(39.1, 54.9)
47 週時	62 (38.8)	(31.2, 46.8)	75 (45.7)	(37.9, 53.7)
48 週時	64 (40.0)	(32.3, 48.0)	68 (41.5)	(33.8, 49.4)
49 週時	67 (41.9)	(34.1, 49.9)	77 (47.0)	(39.1, 54.9)
50 週時	66 (41.3)	(33.5, 49.3)	79 (48.2)	(40.3, 56.1)

時期	二重盲検期プラセボ群 (n=160)		二重盲検期 0.5 mg 群 (n=164)	
	レスポンダー（%）	95% CI（%）	レスポンダー（%）	95% CI（%）
51 週時	63 (39.4)	(31.8, 47.4)	82 (50.0)	(42.1, 57.9)
52 週時	60 (37.5)	(30.0, 45.5)	80 (48.8)	(40.9, 56.7)

12 週時までが二重盲検期，13 週時以降 52 週時までが非盲検期
二重盲検期プラセボ群：二重盲検期にプラセボを投与した患者のうち，非盲検期に移行した患者。
二重盲検期 0.5 mg 群：二重盲検期にリナクロチドを投与した患者のうち，非盲検期に移行した患者。
いずれの群も 0.5 mg 維持例及び 0.25 mg 減量例を含む。
Source：CL-0031 (5.3.5.1-2.1) Table C12.3.1.2

2.7.3.5.3 その他の有効性評価項目

第 3 相試験［CL-0031］の非盲検期では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持続した。IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量は，52 週時までおおむね増加する傾向がみられた。

2.7.3.6 付録

該当なし

目次

2.7.4 臨床的安全性 2
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.2 有害事象 15
2.7.4.2.1 有害事象の解析 15
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 16
2.7.4.2.1.2 死亡 19
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 19
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 21
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 24
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 32
2.7.4.3 臨床検査値の評価 32
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 37
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 38
2.7.4.5.1 内因性要因 38
2.7.4.5.2 外因性要因 45
2.7.4.5.3 薬物相互作用 47
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 47
2.7.4.5.5 過量投与 49
2.7.4.5.6 薬物乱用 49
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 49
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 49
2.7.4.6 市販後データ 49
2.7.4.7 付録 55

2.7.4　臨床的安全性

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.4 - 1 に示す。

表 2.7.4 - 1　　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
BMI	体格指数
CC	慢性便秘
DILI	薬物性肝障害
IBS	過敏性腸症候群
IBS-C	便秘型過敏性腸症候群
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（脱チロシン体）
PBRER	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PT	基本語
SD	標準偏差
SOC	器官別大分類
ULN	基準値上限

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

リナクロチドの安全性を評価した試験の一覧を表 2.7.4 - 2 及び表 2.7.4 - 3 に示した。

リナクロチドの主要な安全性評価は，国内で IBS-C 患者を対象に実施した第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の 2 試験で行った。なお，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］は，国内で健康成人を対象に実施した試験であることから，これら試験の安全性の結果を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

海外で，健康成人を対象に実施した海外第 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］，IBS-C 患者を対象に実施した海外第 2 相試験［MCP-103-005］，海外第 2 相試験［MCP-103-202］，海外第 3 相試験［MCP-103-302］，海外第 3 相試験［LIN-MD-31］，海外第 3 相試験［ICP-103-307］，及び IBS-C 患者又は CC 患者を対象に実施した海外長期投与試験［MCP-103-305］，海外長期投与試験［LIN-MD-02］は参考資料とし，これら試験の安全性の結果を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

表 2.7.4 - 2　　安全性を評価した試験一覧（評価資料）

実施地域	試験名［試験番号］	試験対象	試験デザイン	投与量 投与方法	投与期間	例数†	添付資料番号
国内	第 1 相単回投与試験 ［CL-0011］	健康成人	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	単回投与	32 例	5.3.3.1-1
国内	第 1 相反復・投与時期探索試験 ［CL-0012］	健康成人	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 1：7 日間 パート 2：7 日間×2 回	パート 1：24 例 パート 2：20 例	5.3.3.1-2
国内	第 2 相試験 ［CL-0021］	IBS-C 患者	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‡に経口投与	12 週間	559 例	5.3.5.1-1
国内	第 3 相試験 ［CL-0031］	IBS-C 患者	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‡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‡に経口投与	第 I 期：12 週間 第 II 期：40 週間	第 I 期：500 例 第 II 期：324 例	5.3.5.1-2（24 週） 5.3.5.1-2.1（52 週）

† 安全性解析対象

‡ 初回投与時のみ朝食前以外の治験薬投与可。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。

表 2.7.4 - 3　　安全性を評価した試験一覧（参考資料）

実施地域	試験名［試験番号］	試験対象	試験デザイン	投与量 投与方法	投与期間	例数†	添付資料番号
米国	海外第 1 相単回投与試験［MCP-103-001］	健康成人	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	単回投与	30 例	5.3.3.1-3
米国	海外第 1 相反復投与試験［MCP-103-002］	健康成人	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	7 日間	48 例	5.3.3.1-4
米国	海外食事の影響試験［MCP-103-103］	健康成人	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	7 日間×2 回	19 例	5.3.1.1-1
米国	海外第 2 相試験［MCP-103-005］	IBS-C 患者	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	5 日間	36 例	5.3.5.1-3
米国	海外第 2 相試験［MCP-103-202］	IBS-C 患者	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‡に経口投与	12 週間	420 例	5.3.5.1-4
米国	海外第 3 相試験［MCP-103-302］	IBS-C 患者	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‡に経口投与	26 週間	805 例	5.3.5.1-5
米国，カナダ	海外第 3 相試験［LIN-MD-31］	IBS-C 患者	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‡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	16 週間 12 週間（二重盲検期間）＋4 週間（無作為化治療中止期間）	802 例	5.3.5.1-6
中国，オーストラリア，ニュージーランド，米国，カナダ	海外第 3 相試験［ICP-103-307］	IBS-C 患者	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‡に経口投与	12 週間	835 例	5.3.5.1-7
米国	海外長期投与試験［MCP-103-305］	IBS-C 患者又は CC 患者	非盲検，非対照	リナクロチド 0.29 mg/日を朝食前‡に経口投与（0.145 mg/日への減量可）	78 週間	1725 例	5.3.5.2-1

実施地域	試験名［試験番号］	試験対象	試験デザイン	投与量 投与方法	投与期間	例数†	添付資料番号
米国，カナダ	海外長期投与試験［LIN-MD-02］	IBS-C 患者又は CC 患者	非盲検，非対照	リナクロチド 0.29 mg/日を朝食前‡に経口投与（0.145 mg/日への減量可）	78 週間	1554 例	5.3.5.2-2

† 安全性解析対象

‡ 初回投与時のみ朝食前以外の治験薬投与可。

2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の解析対象集団

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。

安全性の解析対象となった被験者は，比較試験では第 2 相試験［CL-0021］で 559 例，第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期で 500 例であり，長期投与（第 3 相試験［CL-0031］の非盲検期移行例）では，リナクロチド 52 週で 164 例，全体で 324 例であった（表 2.7.4 - 4）。

表 2.7.4 - 4　　安全性解析対象集団の内訳

群	比較試験			長期投与	
	CL-0021	CL-0031（二重盲検期）	合計	CL-0031（リナクロチド 52 週）	CL-0031（全体）
プラセボ	113	251	364		
0.0625 mg	116		116		
0.125 mg	111		111		
0.25 mg	112		112		
0.5 mg	107	249	356	164	324
合計	559	500	1059	164	324

Source: CL-0021 (5.3.5.1-1) Table 12.1.1.2，CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table A12.1.1.2，Table C12.1.1.1

2.7.4.1.1.3 臨床的安全性の評価方法

2.7.4.1.1.3.1 有害事象

1. 有害事象の定義

治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象と定義した。臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見等の検査所見でみられた異常は，以下に合致する場合に，有害事象とした。

- 臨床的徴候や臨床症状を引き起こしている場合
- 積極的な治療を要する場合
- 治験薬投与の中断又は中止を要する場合
- 治験担当医師が，身体所見や検査値の異常に臨床的な意義があると判断した場合

2. 重篤な有害事象の定義

有害事象のうち，以下に該当するものを重篤な有害事象と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（治験担当医師又は治験依頼者によって「生命を脅かす」と判断され，被験者が緊急の死の危険にさらされていたもの。死に至ったかもしれない深刻な有害事象は含めない。）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの又は通常の生活機能の相当な失調
- 先天異常を来すもの
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの（有害事象が原因の治療／観察／検査のための入院は重篤とみなす）
- その他の医学的に重要な事象

3. 有害事象の程度判定基準

治験担当医師は，臨床検査値の異常変動を含む有害事象の程度を以下の 3 段階で判定した。平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号添付「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレードも，判定の参考とした。

- 軽度：日常の活動に支障がないもの
- 中等度：日常の活動に支障があるもの
- 重度：日常の活動が不可能になるもの

4. 有害事象の関連性判定基準

治験薬との関連性判定基準を表 2.7.4 - 5 に示した。「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，「副作用」と定義した。

表 2.7.4 - 5　　治験薬との関連性判定基準

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ● 要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ● 投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ● 再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ● 合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

5.　有害事象の解析

有害事象の解析には，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）又は MedDRA 日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類（System Organ Class，SOC）及び基本語（Preferred Term，PT）を用いた。第 2 相試験［CL-0021］ではバージョン 12.1，第 3 相試験［CL-0031］ではバージョン 17.0 を用い，安全性の併合解析ではバージョン 18.0 を用いて，有害事象の医師記載用語をコード化した。

2.7.4.1.1.3.2　臨床検査

治験担当医師は，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）のベースラインからの変動を評価し，臨床的に問題があると判定した変動を有害事象とした。

2.7.4.1.1.3.3　バイタルサイン及び体重

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数を坐位で測定した。また，体重を測定した。

2.7.4.1.1.3.4　心電図

第 2 相試験［CL-0021］で 12 誘導心電図を記録した。記録された心電図は QT 解析実施機関の循環器専門医による評価をもとに，治験担当医師により，「正常」，「臨床的に重要でない異常」又は「臨床的に重要な異常」の 3 段階で判定された。QT 評価用に記録された 12 誘導心電図が QT 解析実施機関で解析され，QT 間隔が算出された。また，Bazett 補正式，Fridericia 補正式及び Framingham 補正式を用いて，QTc 間隔が算出された。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

1.　比較試験

被験者数

比較試験の用量別被験者数を表 2.7.4 - 6 に示した。各用量の被験者数は，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（プラセボ群及び 0.5 mg 群は，第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期の合計）。

表 2.7.4 - 6　　用量別被験者数（比較試験）

試験	プラセボ群	リナクロチド群			
		0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg
［CL-0021］	113	116	111	112	107
［CL-0031］（二重盲検期）	251				249
合計	364	116	111	112	356

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.1.1.2，CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table A12.1.1.2

曝露状況

比較試験併合の治験薬の曝露状況を表 2.7.4 - 7 に示した。治験薬の平均投与期間は，プラセボ群で 78.2 日，0.0625 mg 群で 75.2 日，0.125 mg 群で 77.2 日，0.25 mg 群で 78.2 日，0.5 mg 群で 80.0 日であった。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%であった。治験薬の平均投与期間及び平均服薬率のいずれも，群間で差はみられなかった。

表 2.7.4 - 7　　治験薬の投与期間（比較試験併合）

項目		プラセボ群（N=364）	リナクロチド群				
			0.0625 mg（N=116）	0.125 mg（N=111）	0.25 mg（N=112）	0.5 mg（N=356）	合計（N=695）
投与期間（日）	n	364	116	111	112	353	692
	平均（SD）	78.2(18.9)	75.2(20.6)	77.2(19.4)	78.2(17.3)	80.0(15.3)	78.4(17.4)
	中央値	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
	最小値～最大値	1～90	9～84	1～84	2～84	4～90	1～90
投与期間カテゴリ†	2 週未満	11(3.0%)	4(3.4%)	4(3.6%)	2(1.8%)	4(1.1%)	14(2.0%)
	2 週以上 4 週未満	8(2.2%)	5(4.3%)	4(3.6%)	3(2.7%)	5(1.4%)	17(2.5%)
	4 週以上 8 週未満	15(4.1%)	5(4.3%)	4(3.6%)	4(3.6%)	16(4.5%)	29(4.2%)
	8 週以上 12 週未満	276(75.8%)	102(87.9%)	99(89.2%)	103(92.0%)	254(72.0%)	558(80.6%)
	12 週以上	54(14.8%)	0	0	0	74(21.0%)	74(10.7%)
	Missing	0	0	0	0	3	3
服薬率（%）	n	364	116	111	112	353	692
	平均（SD）	98.87(2.25)	98.61(4.51)	98.10(5.69)	98.09(4.37)	97.57(5.27)	97.91(5.09)
	中央値	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	最小値～最大値	85.7～100.0	66.7～100.0	66.7～100.0	72.7～100.0	56.7～100.0	56.7～100.0
服薬率カテゴリ†	50%以上 70%未満	0	1(0.9%)	1(0.9%)	0	4(1.1%)	6(0.9%)
	70%以上 90%未満	3(0.8%)	4(3.4%)	6(5.4%)	6(5.4%)	16(4.5%)	32(4.6%)
	90%以上	361(99.2%)	111(95.7%)	104(93.7%)	106(94.6%)	333(94.3%)	654(94.5%)
	Missing	0	0	0	0	3	3

† n（割合）

Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2741_01_01_01

2. 長期投与

被験者数

長期投与（第 3 相試験［CL-0031］の非盲検期移行例）の被験者数を表 2.7.4 - 8 に示した。第 3 相試験［CL-0031］の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（リナクロチド 52 週）は 164 例であった。

表 2.7.4 - 8　　被験者数（長期投与）

試験	リナクロチド 52 週	全体
［CL-0031］（二重盲検期+非盲検期）	164	324

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table C12.1.1.1

曝露状況

長期投与の治験薬の曝露状況及び投与量の変更状況を，それぞれ表 2.7.4 - 9 及び表 2.7.4 - 10 に示した。リナクロチド 52 週の平均投与期間は 349.6 日，平均服薬率は 99.05%であった。第 3 相試験［CL-0031］の非盲検期に移行した被験者のうち，リナクロチド 52 週投与では 7 例が 0.25 mg に減量した。なお，減量したのち，再度 0.5 mg に増量した被験者はいなかった。

表 2.7.4 - 9　　治験薬の投与期間（長期投与）

項目		CL-0031	
		リナクロチド 52 週 （N=164）	全体† （N=324）
投与期間（日）	n 平均（SD） 中央値 最小値～最大値	164 349.6(51.0) 364.0 106～365	322 341.0(62.6) 364.0 91～365
投与期間カテゴリ‡	12 週以上 16 週未満	1(0.6%)	4(1.2%)
	16 週以上 20 週未満	3(1.8%)	8(2.5%)
	20 週以上 24 週未満	1(0.6%)	3(0.9%)
	24 週以上 28 週未満	2(1.2%)	6(1.9%)
	28 週以上 32 週未満	2(1.2%)	6(1.9%)
	32 週以上 36 週未満	2(1.2%)	7(2.2%)
	36 週以上 40 週未満	1(0.6%)	4(1.2%)
	40 週以上 44 週未満	1(0.6%)	3(0.9%)
	44 週以上 48 週未満	1(0.6%)	2(0.6%)
	48 週以上 52 週未満	149(90.9%)	278(86.3%)
	52 週以上	1(0.6%)	1(0.3%)
	Missing	0	2
服薬率（%）	n 平均（SD） 中央値 最小値～最大値	164 99.05(1.53) 99.73 89.3～100.0	322 98.98(1.94) 99.73 82.1～100.0
服薬率カテゴリ‡	70%以上 90%未満	2(1.2%)	5(1.6%)
	90%以上	162(98.8%)	317(98.4%)
	Missing	0	2

† 二重盲検期にプラセボを投与された被験者については，プラセボの投与期間を含めて集計した。

‡ n（割合）

Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2741_01_01_03

表 2.7.4 - 10　　治験薬の投与量の変更（長期投与）

	CL-0031	
投与量の変更	リナクロチド 52 週 (N=164)	全体 (N=324)
0.5 mg 維持例	157(95.7%)	297(91.7%)
0.25 mg 減量例	7(4.3%)	27(8.3%)

例数（割合）

Source: CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table C12.2.1.2.2

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.　比較試験

比較試験併合の人口統計学的特性を表 2.7.4 - 11 に示した。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。比較試験では，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。IBS 前治療薬，療法は，プラセボ群及び 0.5 mg 群でその他の群と比較して，使用された被験者が少なかったが，IBS 併用薬，療法

は，ほとんどの被験者で使用されなかった。救済薬を使用した被験者の割合は，リナクロチド群で 15.3%，プラセボ群で 22.5%であった。

表 2.7.4 - 11　　人口統計学的特性（比較試験併合）

項目		プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
			0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
性別	男性	36(9.9%)	7(6.0%)	9(8.1%)	13(11.6%)	45(12.6%)	74(10.6%)
	女性	328(90.1%)	109(94.0%)	102(91.9%)	99(88.4%)	311(87.4%)	621(89.4%)
年齢 (歳)	n	364	116	111	112	356	695
	平均（SD）	42.0(11.1)	41.5(11.3)	41.7(11.9)	41.8(9.8)	40.8(10.9)	41.2(10.9)
	中央値	42.5	43.0	42.0	41.0	42.0	42.0
	最小値～最大値	20～73	21～64	20～64	21～64	20～65	20～65
	40 未満	148(40.7%)	49(42.2%)	48(43.2%)	49(43.8%)	158(44.4%)	304(43.7%)
	40 以上	216(59.3%)	67(57.8%)	63(56.8%)	63(56.3%)	198(55.6%)	391(56.3%)
	65 未満	358(98.4%)	116(100.0%)	111(100.0%)	112(100.0%)	355(99.7%)	694(99.9%)
	65 以上	6(1.6%)	0	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)
体重 (kg)	n	364	116	111	112	356	695
	平均（SD）	54.98 (9.21)	54.52(9.04)	54.16(8.35)	55.10(8.65)	55.20(9.58)	54.90(9.15)
	中央値	53.30	52.85	53.00	54.40	53.25	53.20
	最小値～最大値	34.5～88.7	35.8～83.8	39.0～85.0	39.2～80.4	35.8～102.4	35.8～102.4
身長 (cm)	n	364	116	111	112	356	695
	平均（SD）	159.73(6.67)	160.34(6.58)	159.24(6.04)	160.18(6.52)	160.26(6.81)	160.10(6.60)
	中央値	159.60	159.90	158.80	159.05	159.75	159.50
	最小値～最大値	143.0～188.0	146.8～183.2	145.9～177.7	143.0～178.0	144.4～186.1	143.0～186.1
BMI (kg/m^2)	n	364	116	111	112	356	695
	平均（SD）	21.52(3.13)	21.16(2.99)	21.30(2.58)	21.45(2.95)	21.44(3.07)	21.37(2.96)
	中央値	21.07	20.79	20.90	21.15	21.02	20.98
	最小値～最大値	14.5～36.4	15.6～30.5	16.4～28.2	15.9～31.0	15.5～37.2	15.5～37.2
	22 未満	230(63.2%)	77(66.4%)	76(68.5%)	73(65.2%)	218(61.2%)	444(63.9%)
	22 以上	134(36.8%)	39(33.6%)	35(31.5%)	39(34.8%)	138(38.8%)	251(36.1%)
器質所見	なし	215(59.1%)	65(56.0%)	55(49.5%)	65(58.0%)	200(56.2%)	385(55.4%)
	あり	149(40.9%)	51(44.0%)	56(50.5%)	47(42.0%)	156(43.8%)	310(44.6%)
罹病期間	n	336	94	83	89	326	592
	平均（SD）	189.5(142.0)	161.7(128.7)	184.2(142.8)	193.7(134.2)	184.0(135.7)	182.0(135.4)
	中央値	150.0	120.0	120.0	192.0	120.0	120.0
	最小値～最大値	9～636	7～600	12～600	7～540	6～540	6～600
高血圧合併	なし	357(98.1%)	109(94.0%)	106(95.5%)	110(98.2%)	342(96.1%)	667(96.0%)
	あり	7(1.9%)	7(6.0%)	5(4.5%)	2(1.8%)	14(3.9%)	28(4.0%)
心疾患合併	なし	363(99.7%)	113(97.4%)	108(97.3%)	107(95.5%)	350(98.3%)	678(97.6%)
	あり	1(0.3%)	3(2.6%)	3(2.7%)	5(4.5%)	6(1.7%)	17(2.4%)
糖尿病合併	なし	363(99.7%)	115(99.1%)	109(98.2%)	110(98.2%)	355(99.7%)	689(99.1%)
	あり	1(0.3%)	1(0.9%)	2(1.8%)	2(1.8%)	1(0.3%)	6(0.9%)
肝疾患合併	なし	357(98.1%)	114(98.3%)	110(99.1%)	110(98.2%)	345(96.9%)	679(97.7%)
	あり	7(1.9%)	2(1.7%)	1(0.9%)	2(1.8%)	11(3.1%)	16(2.3%)
IBS 前治療薬，療法	なし	333(91.5%)	86(74.1%)	76(68.5%)	81(72.3%)	324(91.0%)	567(81.6%)
	あり	31(8.5%)	30(25.9%)	35(31.5%)	31(27.7%)	32(9.0%)	128(18.4%)
IBS 併用薬，療法	なし	360(98.9%)	113(97.4%)	110(99.1%)	111(99.1%)	353(99.2%)	687(98.8%)
	あり	4(1.1%)	3(2.6%)	1(0.9%)	1(0.9%)	3(0.8%)	8(1.2%)
救済薬使用	なし	282(77.5%)	94(81.0%)	91(82.0%)	89(79.5%)	315(88.5%)	589(84.7%)
	あり	82(22.5%)	22(19.0%)	20(18.0%)	23(20.5%)	41(11.5%)	106(15.3%)

Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2741_02_01_01

2. 長期投与

長期投与の人口統計学的特性を表 2.7.4 - 12 に示した。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 週投与の被験者では，IBS 前治療薬，療法及び IBS 併用薬，療法のいずれも使用はなく，救済薬を使用した被験者の割合は 13.4%であった。

表 2.7.4 - 12　　人口統計学的特性（長期投与）

項目		CL-0031	
		リナクロチド 52 週 （N=164）	全体 （N=324）
性別	男性	22(13.4%)	34(10.5%)
	女性	142(86.6%)	290(89.5%)
年齢 （歳）	n 平均（SD） 中央値 最小値～最大値	164 42.2(10.3) 43.0 20～63	324 42.5(11.0) 43.0 20～73
	40 未満	64(39.0%)	124(38.3%)
	40 以上	100(61.0%)	200(61.7%)
	65 未満	164(100.0%)	319(98.5%)
	65 以上	0	5(1.5%)
体重 （kg）	n 平均（SD） 中央値 最小値～最大値	164 56.09(10.53) 53.90 35.8～102.4	324 55.27(9.86) 53.65 34.5～102.4
身長 （cm）	n 平均（SD） 中央値 最小値～最大値	164 160.98(6.87) 160.60 144.4～186.1	324 159.99(7.04) 159.95 144.4～188.0
BMI （kg/m^2）	n 平均（SD） 中央値 最小値～最大値	164 21.59(3.47) 21.01 15.6～37.2	324 21.54(3.19) 21.13 14.5～37.2
	22 未満	99(60.4%)	198(61.1%)
	22 以上	65(39.6%)	126(38.9%)
器質所見	なし	92(56.1%)	189(58.3%)
	あり	72(43.9%)	135(41.7%)
罹病期間	n 平均（SD） 中央値 最小値～最大値	162 192.3(142.1) 120.0 6～528	320 194.8(145.3) 168.0 6～636
高血圧合併	なし	157(95.7%)	313(96.6%)
	あり	7(4.3%)	11(3.4%)
心疾患合併	なし	163(99.4%)	323(99.7%)
	あり	1(0.6%)	1(0.3%)
糖尿病合併	なし	163(99.4%)	323(99.7%)
	あり	1(0.6%)	1(0.3%)
肝疾患合併	なし	155(94.5%)	313(96.6%)
	あり	9(5.5%)	11(3.4%)
IBS 前治療薬，療法	なし	164(100.0%)	324(100.0%)
	あり	0	0
IBS 併用薬，療法	なし	164(100.0%)	322(99.4%)
	あり	0	2(0.6%)
救済薬使用	なし	142(86.6%)	272(84.0%)
	あり	22(13.4%)	52(16.0%)

Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2741_02_01_03

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

1. 比較試験

比較試験併合の有害事象の要約を表 2.7.4 - 13 に示した。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が，その他は軽度又は中等度であった。死亡例はみられず，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。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。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。重篤な有害事象，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のいずれにも用量に依存した増加はみられなかった。

表 2.7.4 - 13　　有害事象の要約（比較試験併合）

	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
		0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
有害事象	106(29.1%)	39(33.6%)	56(50.5%)	46(41.1%)	128(36.0%)	269(38.7%)
軽度	96(26.4%)	30(25.9%)	47(42.3%)	39(34.8%)	113(31.7%)	229(32.9%)
中等度	10(2.7%)	9(7.8%)	8(7.2%)	6(5.4%)	14(3.9%)	37(5.3%)
重度	0	0	1(0.9%)	1(0.9%)	1(0.3%)	3(0.4%)
副作用	24(6.6%)	19(16.4%)	26(23.4%)	30(26.8%)	56(15.7%)	131(18.8%)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1(0.3%)	3(2.6%)	2(1.8%)	2(1.8%)	2(0.6%)	9(1.3%)
重篤な副作用	1(0.3%)	1(0.9%)	0	1(0.9%)	2(0.6%)	4(0.6%)
投与中止に至った有害事象	8(2.2%)	7(6.0%)	7(6.3%)	3(2.7%)	13(3.7%)	30(4.3%)
投与中止に至った副作用	5(1.4%)	5(4.3%)	5(4.5%)	3(2.7%)	10(2.8%)	23(3.3%)
休薬に至った有害事象	8(2.2%)	3(2.6%)	13(11.7%)	16(14.3%)	34(9.6%)	66(9.5%)
休薬に至った副作用	2(0.5%)	2(1.7%)	12(10.8%)	12(10.7%)	27(7.6%)	53(7.6%)

例数（割合）

Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_01_01_01，表 2742_02_02_01

2. 長期投与

長期投与の有害事象の要約を表 2.7.4 - 14 に示した。リナクロチド 52 週投与時の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 週投与時には，非盲検期移行後の死亡及び重篤な有害事象はみられず，投与中止に至った有害事象の発現割合は 1.8%（3/164 例），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。

表 2.7.4 - 14　　有害事象の要約（長期投与）

	CL-0031	
	リナクロチド 52 週 (N=164)	全体 (N=324)
有害事象	98(59.8%)	179(55.2%)
軽度	88(53.7%)	160(49.4%)
中等度	10(6.1%)	19(5.9%)
重度	0	0
副作用	38(23.2%)	70(21.6%)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	3(0.9%)
重篤な副作用	0	1(0.3%)
投与中止に至った有害事象	3(1.8%)	13(4.0%)
投与中止に至った副作用	2(1.2%)	8(2.5%)
休薬に至った有害事象	20(12.2%)	39(12.0%)
休薬に至った副作用	16(9.8%)	34(10.5%)

例数（割合）

Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_01_01_03，表 2742_02_02_03

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　比較試験及び長期投与で比較的よくみられる有害事象

1. 比較試験

比較試験併合で，いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4 - 15 及び表 2.7.4 - 16 に示した。

リナクロチド群合計で，10%以上の被験者にみられた有害事象の器官別大分類は，胃腸障害及び感染症および寄生虫症であった。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。いずれも用量に依存した発現割合の増加はみられなかった。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。

リナクロチド群合計で，10%以上の被験者にみられた副作用の器官別大分類は，胃腸障害であった。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。いずれも用量に依存した発現割合の増加はみられなかった。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。

表 2.7.4 - 15　　いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象（比較試験併合）

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
		0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
Overall	106(29.1%)	39(33.6%)	56(50.5%)	46(41.1%)	128(36.0%)	269(38.7%)
胃腸障害	22(6.0%)	13(11.2%)	28(25.2%)	23(20.5%)	53(14.9%)	117(16.8%)
腹痛	1(0.3%)	2(1.7%)	4(3.6%)	2(1.8%)	4(1.1%)	12(1.7%)
下痢†	4(1.1%)	8(6.9%)	17(15.3%)	20(17.9%)	39(11.0%)	84(12.1%)
感染症および寄生虫症	69(19.0%)	15(12.9%)	20(18.0%)	17(15.2%)	65(18.3%)	117(16.8%)
鼻咽頭炎	42(11.5%)	9(7.8%)	13(11.7%)	10(8.9%)	42(11.8%)	74(10.6%)
臨床検査	8(2.2%)	9(7.8%)	12(10.8%)	7(6.3%)	13(3.7%)	41(5.9%)
血中トリグリセリド増加	1(0.3%)	0	4(3.6%)	2(1.8%)	3(0.8%)	9(1.3%)
白血球数減少	1(0.3%)	3(2.6%)	1(0.9%)	0	0	4(0.6%)

例数（割合）
† 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。

Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_02_06_01

表 2.7.4 - 16　　いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の副作用（比較試験併合）

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
		0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
Overall	24(6.6%)	19(16.4%)	26(23.4%)	30(26.8%)	56(15.7%)	131(18.8%)
胃腸障害	14(3.8%)	11(9.5%)	21(18.9%)	23(20.5%)	46(12.9%)	101(14.5%)
腹痛	1(0.3%)	2(1.7%)	4(3.6%)	2(1.8%)	3(0.8%)	11(1.6%)
下痢†	4(1.1%)	7(6.0%)	16(14.4%)	20(17.9%)	36(10.1%)	79(11.4%)
臨床検査	6(1.6%)	6(5.2%)	7(6.3%)	3(2.7%)	4(1.1%)	20(2.9%)
白血球数減少	1(0.3%)	3(2.6%)	1(0.9%)	0	0	4(0.6%)

例数（割合）
† 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。

Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_02_06_01

2.　長期投与

二重盲検期を含む長期投与のリナクロチド 52 週投与で，発現割合が 2%以上の有害事象及び副作用を，それぞれ表 2.7.4 - 17 及び表 2.7.4 - 18 に示した。

リナクロチド 52 週投与時で，10%以上の被験者にみられた有害事象の器官別大分類は，胃腸障害及び感染症および寄生虫症であった。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。

リナクロチド 52 週投与時で，10%以上の被験者にみられた副作用の器官別大分類は，胃腸障害であった。リナクロチド 52 週投与時に 2%以上の被験者にみられた副作用は，下痢のみであった。

表 2.7.4 - 17　　リナクロチド 52 週投与で発現割合が 2%以上の有害事象（長期投与）

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 　基本語	CL-0031 リナクロチド 52 週 (N=164)	 全体 (N=324)
Overall	98(59.8%)	179(55.2%)
胃腸障害	45(27.4%)	78(24.1%)
下痢	22(13.4%)	47(14.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7(4.3%)	15(4.6%)
発熱	4(2.4%)	8(2.5%)
感染症および寄生虫症	54(32.9%)	95(29.3%)
膀胱炎	4(2.4%)	6(1.9%)
鼻咽頭炎	40(24.4%)	63(19.4%)
咽頭炎	4(2.4%)	6(1.9%)
筋骨格系および結合組織障害	9(5.5%)	17(5.2%)
背部痛	5(3.0%)	8(2.5%)

例数（割合）

Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_02_06_03

表 2.7.4 - 18　　リナクロチド 52 週投与で発現割合が 2%以上の副作用（長期投与）

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 　基本語	CL-0031 リナクロチド 52 週 (N=164)	 全体 (N=324)
Overall	38(23.2%)	70(21.6%)
胃腸障害	25(15.2%)	53(16.4%)
下痢	19(11.6%)	44(13.6%)

例数（割合）

Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_02_06_03

2.7.4.2.1.1.2　有害事象の重症度

1.　比較試験

比較試験併合の程度別有害事象を表 2.7.4.7 - 1 に示した。比較試験では重度の有害事象は，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。いずれも重篤な有害事象として報告され，このうち肝機能異常及び憩室炎では，治験薬との関連性が否定されなかった。その他の有害事象は，いずれも軽度又は中等度であった。

2.　長期投与

長期投与の程度別有害事象を表 2.7.4.7 - 2 に示した。リナクロチド 52 週投与でみられた有害事象は，いずれも軽度又は中等度であり，重度の有害事象はみられなかった。

2.7.4.2.1.2　死亡

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］，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］のいずれの試験にも，試験期間中の死亡例はみられなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

比較試験併合での重篤な有害事象を表 2.7.4 - 19，長期投与の非盲検期移行後の重篤な有害事象を表 2.7.4 - 20 に示した。また，重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4 - 21 に示した。

比較試験では，プラセボ群の 1 例，0.0625 mg 群の 3 例，0.125 mg 群の 2 例，0.25 mg 群の 2 例，0.5 mg 群の 2 例に重篤な有害事象がみられた。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（体調不良），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，プラセボ群でみられた重篤な有害事象は，白血球数減少（1 例）であった。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。なお，全体では非盲検期移行後にみられた重篤な有害事象は，大腸炎，頚椎骨折及び熱中症（各 1 例）であった。

第 2 相試験［CL-0021］のプラセボ群の 1 例で報告された人工妊娠中絶術（人工流産）及び第 3 相試験［CL-0031］のプラセボ群で報告された自然流産及び人口流産（各 1 例）は，最終観察時以降の処置又は事象であるため，安全性の解析対象に含めないこととした。

表 2.7.4 - 19　　重篤な有害事象（比較試験併合）

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
		0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
Overall	1(0.3%)	3(2.6%)	2(1.8%)	2(1.8%)	2(0.6%)	9(1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)
無力症†	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)
肝胆道系障害	0	1(0.9%)	0	1(0.9%)	0	2(0.3%)
肝機能異常	0	1(0.9%)	0	1(0.9%)	0	2(0.3%)
感染症および寄生虫症	0	0	2(1.8%)	0	1(0.3%)	3(0.4%)
憩室炎	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)
耳帯状疱疹	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.1%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.1%)
臨床検査	1(0.3%)	0	0	0	0	0
白血球数減少	1(0.3%)	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.1%)
意識消失	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1(0.9%)	0	0	0	1(0.1%)
自然流産	0	1(0.9%)	0	0	0	1(0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(0.9%)	0	0	0	1(0.1%)
喘息	0	1(0.9%)	0	0	0	1(0.1%)

例数（割合）

† 体調不良（医師記載用語）

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_03_01_01

表 2.7.4 - 20　　重篤な有害事象（長期投与の非盲検期移行後）

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 　基本語	CL-0031	
	リナクロチド 52 週 (N=164)	全体 (N=324)
Overall	0	3(0.9%)
胃腸障害	0	1(0.3%)
大腸炎	0	1(0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	0	2(0.6%)
頚椎骨折	0	1(0.3%)
熱中症	0	1(0.3%)

例数（割合）

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_03_01_03

表 2.7.4 - 21　　重篤な有害事象一覧

試験	被験者番号 年齢/性別	投与群† 最終服薬日‡	有害事象名 基本語§	発現日‡ 消失日‡	程度	転帰	治験薬との 関連性	治験薬 の処置
CL-0021	P09320 31 歳/女性	プラセボ群 84 日目	人工流産¶	104 日目 116 日目	－	回復	否定できる	該当 せず
	P00333 52 歳/女性	0.0625 mg 群 62 日目	喘息	62 日目 —	中等度	軽快	否定できる	中止
	P05017 28 歳/女性	0.0625 mg 群 20 日目	自然流産	28 日目 —	軽度	未回復††	否定できる	該当 せず
	P04036 42 歳/女性	0.0625 mg 群 17 日目	肝機能異常	15 日目 —	軽度	未回復††	多分（おそら く）関連あり	中止
	P05211 60 歳/女性	0.125 mg 群 11 日目	耳帯状疱疹	11 日目 —	中等度	未回復††	否定できる	中止
	P08603 25 歳/女性	0.125 mg 群 62 日目	ノロウイルス性 胃腸炎	58 日目 65 日目	重度	回復	否定できる	中止
	P01218 50 歳/女性	0.25 mg 群 84 日目	意識消失	85 日目 85 日目	軽度	回復	否定できる	該当 せず
	P09225 44 歳/女性	0.25 mg 群 84 日目	肝機能異常	91 日目 —	重度	未回復††	関連あるかも しれない	該当 せず
	P03104 35 歳/女性	0.5 mg 群 41 日目	憩室炎	39 日目 57 日目	重度	回復	関連あるかも しれない	中止
CL-0031	P01514 38 歳/女性	プラセボ群 57 日目	自然流産¶	83 日目 94 日目	－	回復	関連あるかも しれない	中止
	P08012 34 歳/女性	プラセボ群 31 日目	白血球数減少	14 日目 —	軽度	軽快	たぶん関連あり	中止
	P08611 50 歳/男性	0.5 mg 群 不明	無力症 （体調不良¶）	51 日目 —	中等度	未回復	関連あるかも しれない	中止
	P09115 31 歳/女性	プラセボ群 129 日目	熱中症	127 日目 130 日目	中等度	回復	否定できる	中止
	P07603 37 歳/女性	プラセボ群 256 日目	大腸炎	256 日目 274 日目	中等度	回復	関連あるかも しれない	中止
	P07615 20 歳/女性	プラセボ群 180 日目	頚椎骨折	182 日目 262 日目	中等度	回復	否定できる	中止
	P04810 33 歳/女性	プラセボ群 309 日目	人工流産¶	339 日目 339 日目	－	回復	否定できる	該当 せず

† 第 3 相試験［CL-0031］の投与群には，二重盲検期に投与された薬剤を記した。
‡ 本登録日を 1 日目とした。
§ MedDRA/J Version 18.0
¶ 医師記載用語
†† 追跡調査により回復を確認した。

Source: CL-0021 (5.3.5.1-1) Appendix 13.2.7.4，別添 1-有害事象の叙述（P09320），CL-0031（5.3.5.1-2.1）Appendix A13.2.7.4，Appendix C13.2.7.4，別添 1-有害事象の叙述（P01514，P04810）

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　投与中止に至った有害事象

比較試験併合での投与中止に至った有害事象を表 2.7.4 - 22，長期投与の非盲検期移行後に投与中止に至った有害事象を表 2.7.4 - 23 に示した。

比較試験では，プラセボ群の 8 例，0.0625 mg 群の 7 例，0.125 mg 群の 7 例，0.25 mg 群の 3 例，0.5 mg 群の 13 例に投与中止に至った有害事象がみられた。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，3 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。なお，全体では非盲検期移行後，13 例に投与中止に至った有害事象がみられたが，2 例以上にみられた事象はなかった。

表 2.7.4 - 22　　投与中止に至った有害事象（比較試験併合）

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
		0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
Overall	8(2.2%)	7(6.0%)	7(6.3%)	3(2.7%)	13(3.7%)	30(4.3%)
血液およびリンパ系障害	1(0.3%)	0	0	0	0	0
白血球減少症	1(0.3%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	1(0.3%)	3(2.6%)	5(4.5%)	3(2.7%)	8(2.2%)	19(2.7%)
腹部不快感	0	0	2(1.8%)	0	1(0.3%)	3(0.4%)
腹部膨満	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)
腹痛	0	0	1(0.9%)	1(0.9%)	1(0.3%)	3(0.4%)
下痢†	0	1(0.9%)	4(3.6%)	2(1.8%)	4(1.1%)	11(1.6%)
過敏性腸症候群	1(0.3%)	2(1.7%)	0	0	1(0.3%)	3(0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)
無力症	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)
肝胆道系障害	1(0.3%)	1(0.9%)	0	0	0	1(0.1%)
肝機能異常	1(0.3%)	1(0.9%)	0	0	0	1(0.1%)
感染症および寄生虫症	0	1(0.9%)	2(1.8%)	0	4(1.1%)	7(1.0%)
憩室炎	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)
胃腸炎	0	1(0.9%)	0	0	0	1(0.1%)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	2(0.6%)	2(0.3%)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)
耳帯状疱疹	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.1%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.1%)
臨床検査	2(0.5%)	1(0.9%)	0	0	0	1(0.1%)
血中ブドウ糖減少	1(0.3%)	0	0	0	0	0
白血球数減少	1(0.3%)	1(0.9%)	0	0	0	1(0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	1(0.3%)	0	0	0	0	0
関節炎	1(0.3%)	0	0	0	0	0
精神障害	2(0.5%)	0	0	0	0	0
抑うつ気分を伴う適応障害	1(0.3%)	0	0	0	0	0
うつ病	1(0.3%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(0.9%)	0	0	0	1(0.1%)
喘息	0	1(0.9%)	0	0	0	1(0.1%)

例数（割合）

† 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。なお，医師記載用語の軟便で投与中止に至った事象は，0.125 mg 群の 1 例のみであった。

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_04_01_01

表 2.7.4 - 23　　投与中止に至った有害事象（長期投与の非盲検期移行後）

MedDRA/J Version 18.0	CL-0031	
器官別大分類 　基本語	リナクロチド 52 週 (N=164)	全体 (N=324)
Overall	3(1.8%)	13(4.0%)
血液およびリンパ系障害	0	1(0.3%)
リンパ節症	0	1(0.3%)
内分泌障害	1(0.6%)	1(0.3%)
自己免疫性甲状腺炎	1(0.6%)	1(0.3%)
胃腸障害	0	3(0.9%)
腹部膨満	0	1(0.3%)
大腸炎	0	1(0.3%)
血便排泄	0	1(0.3%)
肝胆道系障害	0	1(0.3%)
肝機能異常	0	1(0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	0	2(0.6%)
頚椎骨折	0	1(0.3%)
熱中症	0	1(0.3%)
臨床検査	2(1.2%)	2(0.6%)
肝機能検査異常	1(0.6%)	1(0.3%)
白血球数減少	1(0.6%)	1(0.3%)
神経系障害	0	1(0.3%)
頭痛	0	1(0.3%)
腎および尿路障害	0	1(0.3%)
尿閉	0	1(0.3%)
皮膚および皮下組織障害	0	1(0.3%)
蕁麻疹	0	1(0.3%)

例数（割合）

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_04_01_03

2.7.4.2.1.4.2　休薬に至った有害事象

比較試験併合での休薬に至った有害事象を表 2.7.4 - 24，長期投与で休薬に至った有害事象を表 2.7.4 - 25 に示した。

比較試験では，プラセボ群の 8 例，0.0625 mg 群の 3 例，0.125 mg 群の 13 例，0.25 mg 群の 16 例，0.5 mg 群の 34 例に休薬に至った有害事象がみられた。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は 20 例にみられた。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。

表 2.7.4 - 24　　休薬に至った有害事象（比較試験併合）

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
		0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
Overall	8(2.2%)	3(2.6%)	13(11.7%)	16(14.3%)	34(9.6%)	66(9.5%)
胃腸障害	2(0.5%)	2(1.7%)	13(11.7%)	12(10.7%)	28(7.9%)	55(7.9%)
腹痛	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.1%)
下痢†	1(0.3%)	2(1.7%)	12(10.8%)	12(10.7%)	28(7.9%)	54(7.8%)
腸炎	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.1%)
嘔吐	1(0.3%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	6(1.6%)	1(0.9%)	0	2(1.8%)	7(2.0%)	10(1.4%)
胃腸炎	3(0.8%)	0	0	0	5(1.4%)	5(0.7%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.1%)
インフルエンザ	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.1%)
鼻咽頭炎	2(0.5%)	1(0.9%)	0	0	1(0.3%)	2(0.3%)
感染性腸炎	1(0.3%)	0	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)
臨床検査	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.1%)
肝機能検査異常	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.1%)
代謝および栄養障害	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.1%)
食欲減退	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.1%)

例数（割合）
† 第 2 相試験［CL-0021］で報告された軟便（医師記載用語），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。なお，医師記載用語の軟便で休薬に至った事象はなかった。
Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_04_02_01

表 2.7.4 - 25　　休薬に至った有害事象（長期投与）

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	CL-0031	
	リナクロチド 52 週 (N=164)	全体 (N=324)
Overall	20(12.2%)	39(12.0%)
胃腸障害	18(11.0%)	36(11.1%)
腹部膨満	0	1(0.3%)
下痢	17(10.4%)	35(10.8%)
腸炎	1(0.6%)	1(0.3%)
軟便	0	1(0.3%)
感染症および寄生虫症	3(1.8%)	4(1.2%)
伝染性紅斑	1(0.6%)	1(0.3%)
胃腸炎	2(1.2%)	3(0.9%)

例数（割合）
Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_04_02_03

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，リナクロチドの薬理作用に基づくと考えられる下痢，軟便について，累積発現割合，重症度などを検討した。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着目し，同様の検討を行った。

なお，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。

2.7.4.2.1.5.1 下痢

比較試験では，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（表 2.7.4 - 26）。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。また，重篤な下痢もみられなかった。投与中止に至った下痢の発現割合はプラセボ群で 0%，リナクロチド群で 1.6%であり，休薬に至った下痢の発現割合はプラセボ群で 0.3%，リナクロチド群で 7.8%であった。投与中止に至った下痢及び休薬に至った下痢のいずれも，用量に依存した発現割合の増加はみられなかった（表 2.7.4 - 26）。下痢の発現時期では，リナクロチドのいずれの群でも，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（表 2.7.4 - 27，図 2.7.4 - 1）。下痢の持続期間を治験薬の処置別で検討したところ，変更なし，休薬，中止のいずれも多くの被験者で 8 日以内であった（表 2.7.4 - 28）。

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（表 2.7.4 - 26）。下痢の多くが軽度であり，重度の事象はみられなかった。リナクロチド 52 週投与で，非盲検期移行後に投与中止に至った下痢はみられず，休薬に至った下痢の発現割合は 10.4%（17/164 例）であった（表 2.7.4 - 26）。下痢の発現時期では，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（表 2.7.4 - 29）。下痢の持続期間を治験薬の処置別に検討したところ，変更なし，減量，休薬のいずれもほとんどの被験者で 8 日以内であった（表 2.7.4 - 30）。

表 2.7.4 - 26　　下痢の発現状況

	比較試験併合						長期投与	
	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群					リナクロチド	
		0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)	52 週 (N=164)	全体 (N=324)
有害事象	4(1.1%)	8(6.9%)	17(15.3%)	20(17.9%)	39(11.0%)	84(12.1%)	22(13.4%)	47(14.5%)
副作用	4(1.1%)	7(6.0%)	16(14.4%)	20(17.9%)	36(10.1%)	79(11.4%)	19(11.6%)	44(13.6%)
投与中止に至った有害事象	0	1(0.9%)	4(3.6%)	2(1.8%)	4(1.1%)	11(1.6%)	0	0
投与中止に至った副作用	0	1(0.9%)	4(3.6%)	2(1.8%)	4(1.1%)	11(1.6%)	0	0
休薬に至った有害事象	1(0.3%)	2(1.7%)	12(10.8%)	12(10.7%)	28(7.9%)	54(7.8%)	17(10.4%)	35(10.8%)
休薬に至った副作用	1(0.3%)	2(1.7%)	12(10.8%)	12(10.7%)	27(7.6%)	53(7.6%)	16(9.8%)	34(10.5%)

例数（割合）

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_02_01_01，表 2742_02_01_03，表 2742_04_01_01，表 2742_04_01_03，表 2742_04_02_01，表 2742_04_02_03

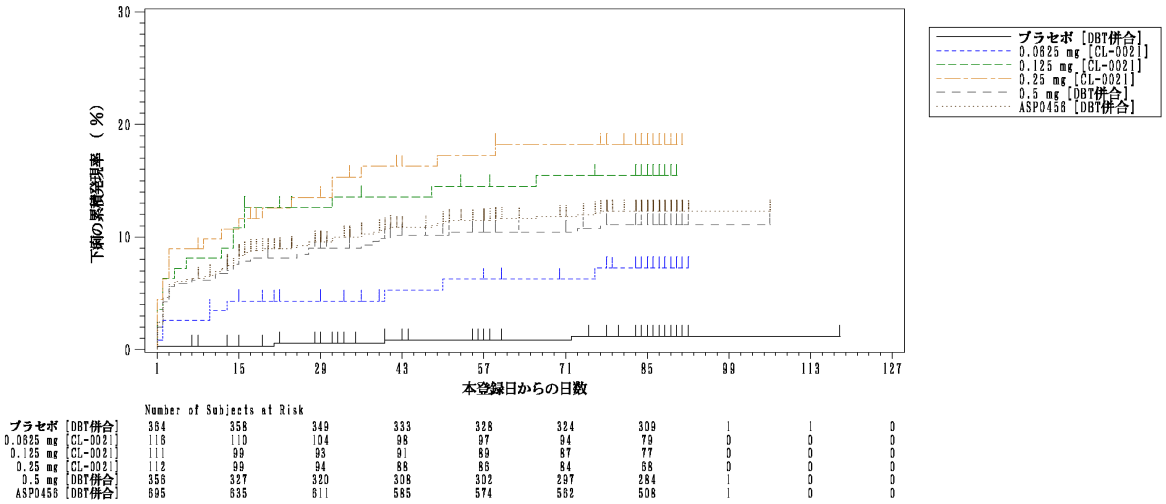
表 2.7.4 - 27　　下痢の時期別発現割合（比較試験併合）

発現時期	プラセボ群	リナクロチド群				
		0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg	合計
1 日目～15 日目	1/364(0.3%)	5/116(4.3%)	12/111(10.8%)	13/112(11.6%)	28/356(7.9%)	58/695(8.3%)
16 日目～29 日目	1/356(0.3%)	2/112(1.8%)	5/109(4.6%)	7/110(6.4%)	11/353(3.1%)	25/684(3.7%)
30 日目～57 日目	1/340(0.3%)	3/106(2.8%)	6/105(5.7%)	7/107(6.5%)	11/343(3.2%)	27/661(4.1%)
58 日目～	2/328(0.6%)	2/102(2.0%)	5/101(5.0%)	5/104(4.8%)	9/328(2.7%)	21/635(3.3%)

発現例数/総例数（割合）

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_02_04_01

図 2.7.4 - 1　　下痢の累積発現割合（比較試験併合）



Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）図 2742_01_01_01

表 2.7.4 - 28　　治験薬の処置ごとでの下痢の持続期間（比較試験併合）

治験薬の処置	持続期間	プラセボ群	リナクロチド群				
			0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg	合計
変更なし	n	3	6	7	12	13	38
	1 日以上 3 日以下	2(66.7%)	2(33.3%)	4(57.1%)	6(50.0%)	3(23.1%)	15(39.5%)
	4 日以上 8 日以下	1(33.3%)	3(50.0%)	2(28.6%)	2(16.7%)	3(23.1%)	10(26.3%)
	9 日以上 15 日以下	0	0	1(14.3%)	0	2(15.4%)	3(7.9%)
	16 日以上 29 日以下	0	0	0	0	2(15.4%)	2(5.3%)
	30 日以上	0	0	0	3(25.0%)	1(7.7%)	4(10.5%)
	回復せず	0	1(16.7%)	0	1(8.3%)	2(15.4%)	4(10.5%)
休薬	n	1	2	12	12	28	54
	1 日以上 3 日以下	0	0	1(8.3%)	0	1(3.6%)	2(3.7%)
	4 日以上 8 日以下	1(100.0%)	1(50.0%)	11(91.7%)	9(75.0%)	20(71.4%)	41(75.9%)
	9 日以上 15 日以下	0	1(50.0%)	0	2(16.7%)	5(17.9%)	8(14.8%)
	16 日以上 29 日以下	0	0	0	0	1(3.6%)	1(1.9%)
	30 日以上	0	0	0	1(8.3%)	1(3.6%)	2(3.7%)
	回復せず	0	0	0	0	0	0
中止	n	0	1	4	2	4	11
	1 日以上 3 日以下	0	0	0	0	0	0
	4 日以上 8 日以下	0	0	2(50.0%)	1(50.0%)	2(50.0%)	5(45.5%)
	9 日以上 15 日以下	0	1(100.0%)	0	0	0	1(9.1%)
	16 日以上 29 日以下	0	0	0	0	1(25.0%)	1(9.1%)
	30 日以上	0	0	1(25.0%)	0	0	1(9.1%)
	回復せず	0	0	1(25.0%)	1(50.0%)	1(25.0%)	3(27.3%)

例数（割合）

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_04_04_01

表 2.7.4 - 29　　下痢の時期別発現割合（長期投与）

発現時期	CL-0031	
	リナクロチド 52 週	全体
1 日目～15 日目	11/164(6.7%)	11/324(3.4%)
16 日目～29 日目	2/164(1.2%)	2/324(0.6%)
30 日目～57 日目	2/164(1.2%)	2/324(0.6%)
58 日目～85 日目	2/164(1.2%)	6/324(1.9%)
86 日目～113 日目	6/164(3.7%)	24/324(7.4%)
114 日目～141 日目	3/163(1.8%)	9/321(2.8%)
142 日目～169 日目	3/161(1.9%)	4/312(1.3%)
170 日目～197 日目	3/158(1.9%)	5/307(1.6%)
198 日目～225 日目	2/156(1.3%)	4/301(1.3%)
226 日目～253 日目	1/155(0.6%)	1/296(0.3%)
254 日目～281 日目	0	1/290(0.3%)
282 日目～309 日目	0	0
310 日目～337 日目	0	0
338 日目～	0	1/278(0.4%)

発現例数/総例数（割合）

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_02_04_03

表 2.7.4 - 30　　治験薬の処置ごとでの下痢の持続期間（長期投与）

治験薬の処置	持続期間	CL-0031	
		リナクロチド 52 週	全体
変更なし	n	4	9
	1 日以上 3 日以下	2(50.0%)	4(44.4%)
	4 日以上 8 日以下	1(25.0%)	1(11.1%)
	9 日以上 15 日以下	0	0
	16 日以上 29 日以下	1(25.0%)	2(22.2%)
	30 日以上	0	1(11.1%)
	回復せず	0	1(11.1%)
減量	n	1	4
	1 日以上 3 日以下	0	0
	4 日以上 8 日以下	1(100.0%)	3(75.0%)
	9 日以上 15 日以下	0	1(25.0%)
	16 日以上 29 日以下	0	0
	30 日以上	0	0
	回復せず	0	0
休薬	n	17	35
	1 日以上 3 日以下	1(5.9%)	2(5.7%)
	4 日以上 8 日以下	14(82.4%)	27(77.1%)
	9 日以上 15 日以下	1(5.9%)	5(14.3%)
	16 日以上 29 日以下	1(5.9%)	1(2.9%)
	30 日以上	0	0
	回復せず	0	0

例数（割合）

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_04_04_03

2.7.4.2.1.5.2　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（表 2.7.4 - 31）。軟便はいずれも軽度であり，重度の事象はみられなかった。また，重篤な軟便もみられなかった。

表 2.7.4 - 31　　軟便の発現状況

	比較試験併合						長期投与	
	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群					リナクロチド	
		0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)	52 週 (N=164)	全体 (N=324)
有害事象	1(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.6%)	4(1.2%)
副作用	1(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.6%)	4(1.2%)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)
休薬に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)

例数（割合）

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_02_01_01，表 2742_02_01_03，表 2742_04_01_01，表 2742_04_01_03，表 2742_04_02_01，表 2742_04_02_03

2.7.4.2.1.5.3 腹痛

比較試験では，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（表 2.7.4 - 32）。腹痛はいずれも軽度又は中等度であり，重度の事象はみられなかった。また，重篤な腹痛もみられなかった。投与中止に至った腹痛の発現割合はプラセボ群 0%，リナクロチド群 0.4%（3/695 例）であり，休薬に至った腹痛の発現割合はプラセボ群 0%，リナクロチド群 0.1%（1/695 例）であった。腹痛の発現時期は，リナクロチド群では，特定の期間に発現割合が増加することはなかった。

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（表 2.7.4 - 32）。腹痛はいずれも軽度であり，重度の事象はみられなかった。また，重篤な腹痛もみられなかった。リナクロチド 52 週投与では，非盲検期移行後に投与中止に至った腹痛及び休薬に至った腹痛はみられなかった。腹痛の発現時期は，いずれも非盲検期移行後の治験薬投与開始 114 日目から 141 日目であった。

表 2.7.4 - 32　　腹痛の発現状況

	比較試験併合						長期投与	
		リナクロチド群					リナクロチド	
	プラセボ群 (N=364)	0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)	52 週 (N=164)	全体 (N=324)
有害事象	1(0.3%)	2(1.7%)	4(3.6%)	2(1.8%)	4(1.1%)	12(1.7%)	2(1.2%)	3(0.9%)
副作用	1(0.3%)	2(1.7%)	4(3.6%)	2(1.8%)	3(0.8%)	11(1.6%)	2(1.2%)	3(0.9%)
投与中止に至った有害事象	0	0	1(0.9%)	1(0.9%)	1(0.3%)	3(0.4%)	0	0
投与中止に至った副作用	0	0	1(0.9%)	1(0.9%)	1(0.3%)	3(0.4%)	0	0
休薬に至った有害事象	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.1%)	0	0
休薬に至った副作用	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.1%)	0	0

例数（割合）

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_02_01_01，表 2742_02_01_03，表 2742_04_01_01，表 2742_04_01_03，表 2742_04_02_01，表 2742_04_02_03

2.7.4.2.1.5.4 腹部不快感

比較試験では，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（表 2.7.4 - 33）。腹部不快感はいずれも軽度又は中等度であり，重度の事象はみられなかった。また，重篤な腹部不快感もみられなかった。投与中止に至った腹部不快感の発現割合はプラセボ群 0%，リナクロチド群 0.4%（3/695 例）であり，休薬に至った腹部不快感の発現割合はプラセボ群，リナクロチド群のいずれも 0%であった。腹部不快感の発現時期は，リナクロチド群では，特定の期間に発現割合が増加することはなかった。

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（表 2.7.4 - 33）。腹部不快感の程度は，いずれも軽度であり，重度の事象はみられなかった。また，重

篤な腹部不快感もみられなかった。リナクロチド 52 週投与では，非盲検期移行後に投与中止に至った腹部不快感及び休薬に至った腹部不快感はみられなかった。2 例の腹部不快感の発現時期は, それぞれ治験薬投与開始 16 日目から 29 日目及び治験薬投与開始 142 日目から 169 日目であった。

表 2.7.4 - 33　　腹部不快感の発現状況

	比較試験併合						長期投与	
	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群					リナクロチド	
		0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)	52 週 (N=164)	全体 (N=324)
有害事象	1(0.3%)	1(0.9%)	2(1.8%)	1(0.9%)	3(0.8%)	7(1.0%)	2(1.2%)	2(0.6%)
副作用	1(0.3%)	1(0.9%)	2(1.8%)	1(0.9%)	2(0.6%)	6(0.9%)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	2(1.8%)	0	1(0.3%)	3(0.4%)	0	0
投与中止に至った副作用	0	0	2(1.8%)	0	1(0.3%)	3(0.4%)	0	0
休薬に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
休薬に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0

例数（割合）

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_02_01_01，表 2742_02_01_03，表 2742_04_01_01，表 2742_04_01_03，表 2742_04_02_01，表 2742_04_02_03

2.7.4.2.1.5.5　腹部膨満

比較試験では, 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（表 2.7.4 - 34）。腹部膨満はいずれも軽度又は中等度であり，重度の腹部膨満はみられなかった。また，重篤な腹部膨満もみられなかった。投与中止に至った腹部膨満の発現割合はプラセボ群 0%，リナクロチド群 0.1%（1/695 例）であり，休薬に至った腹部膨満の発現割合はプラセボ群，リナクロチド群のいずれも 0%であった。腹部膨満の発現時期は，リナクロチド群では，特定の期間に発現割合が増加することはなかった。

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（表 2.7.4 - 34），軽度の事象であった。リナクロチド 52 週投与では，非盲検期移行後に投与中止に至った腹部膨満及び休薬に至った腹部膨満はみられなかった。リナクロチド 52 週投与の 1 例でみられた腹部膨満の発現時期は，治験薬投与開始 1 日目から 15 日目及び非盲検期移行直後の治験薬投与開始 86 日目から 113 日目であった。

表 2.7.4 - 34　　腹部膨満の発現状況

	比較試験併合						長期投与	
	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群					リナクロチド	
		0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)	52 週 (N=164)	全体 (N=324)
有害事象	2(0.5%)	0	1(0.9%)	0	2(0.6%)	3(0.4%)	1(0.6%)	2(0.6%)
副作用	1(0.3%)	0	1(0.9%)	0	2(0.6%)	3(0.4%)	1(0.6%)	2(0.6%)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)	0	1(0.3%)
投与中止に至った副作用	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)	0	1(0.3%)
休薬に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)
休薬に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)

例数（割合）

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_02_01_01，表 2742_02_01_03，表 2742_04_01_01，表 2742_04_01_03，表 2742_04_02_01，表 2742_04_02_03

2.7.4.2.1.5.6　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（表 2.7.4 - 35）。悪心はいずれも軽度又は中等度であり，重度の悪心はみられなかった。また，重篤な悪心もみられなかった。プラセボ群，リナクロチド群のいずれにも投与中止に至った悪心及び休薬に至った悪心はみられなかった。悪心の発現時期は，いずれも治験薬投与開始 29 日目までであった。

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（表 2.7.4 - 35）。悪心はいずれも軽度であり，重度の悪心はみられなかった。また，重篤な悪心もみられなかった。リナクロチド 52 週投与では，非盲検期移行後に投与中止に至った悪心及び休薬に至った悪心はみられなかった。3 例の悪心の発現時期は，1 例では治験薬投与開始 1 日目から 15 日目まで，1 例では治験薬投与開始 16 日目から 29 日目まで及び治験薬投与開始 142 日目から 169 日目，1 例では治験薬投与開始 282 日目から 309 日目であった。

表 2.7.4 - 35　　悪心の発現状況

	比較試験併合						長期投与	
	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群					リナクロチド	
		0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)	52 週 (N=164)	全体 (N=324)
有害事象	1(0.3%)	1(0.9%)	1(0.9%)	0	3(0.8%)	5(0.7%)	3(1.8%)	4(1.2%)
副作用	1(0.3%)	0	1(0.9%)	0	3(0.8%)	4(0.6%)	2(1.2%)	2(0.6%)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
休薬に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0

例数（割合）

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_02_01_01，表 2742_02_01_03，表 2742_04_01_01，表 2742_04_01_03，表 2742_04_02_01，表 2742_04_02_03

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料及び参考資料とした試験でみられた死亡，その他の重篤な有害事象に関する叙述は，各試験の報告書に示した。

なお，健康成人を対象とした第 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］, 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］及び IBS-C 患者を対象とした海外第 2 相試験［MCP-103-005］には，死亡，その他の重篤な有害事象はみられなかった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 器官別大分類の臨床検査の有害事象

比較試験併合及び長期投与で，器官別大分類の臨床検査の有害事象を，それぞれ表 2.7.4 - 36 及び表 2.7.4 - 37 に示した。

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。

表 2.7.4 - 36　　臨床検査の有害事象（比較試験併合）

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
		0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
臨床検査	8(2.2%)	9(7.8%)	12(10.8%)	7(6.3%)	13(3.7%)	41(5.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2(1.7%)	2(1.8%)	2(1.8%)	1(0.3%)	7(1.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2(1.7%)	2(1.8%)	1(0.9%)	0	5(0.7%)
血中ビリルビン増加	0	1(0.9%)	0	1(0.9%)	0	2(0.3%)
血中コレステロール増加	1(0.3%)	1(0.9%)	0	0	0	1(0.1%)
血中クレアチニン増加	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.1%)
血中ブドウ糖減少	1(0.3%)	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	1(0.3%)	1(0.9%)	2(1.8%)	0	1(0.3%)	4(0.6%)
血中トリグリセリド増加	1(0.3%)	0	4(3.6%)	2(1.8%)	3(0.8%)	9(1.3%)
心電図 T 波逆転	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1(0.3%)	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.3%)	0	0	1(0.9%)	1(0.3%)	2(0.3%)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)
尿中血陽性	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)
ヘモグロビン減少	0	1(0.9%)	0	0	0	1(0.1%)
肝機能検査異常	1(0.3%)	0	1(0.9%)	1(0.9%)	0	2(0.3%)
総蛋白減少	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)
白血球数異常	0	0	1(0.9%)	0	0	1(0.1%)
白血球数減少	1(0.3%)	3(2.6%)	1(0.9%)	0	0	4(0.6%)
白血球数増加	0	0	1(0.9%)	0	1(0.3%)	2(0.3%)
血中リン増加	1(0.3%)	0	0	1(0.9%)	0	1(0.1%)
血小板数増加	0	1(0.9%)	0	0	1(0.3%)	2(0.3%)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	2(0.6%)	2(0.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1(0.9%)	0	0	1(0.3%)	2(0.3%)

例数（割合）

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_02_01_01

表 2.7.4 - 37　　臨床検査の有害事象（長期投与）

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 　基本語	CL-0031 リナクロチド 52 週 (N=164)	 全体 (N=324)
臨床検査	15(9.1%)	25(7.7%)
血中重炭酸塩減少	0	1(0.3%)
血中カリウム増加	0	1(0.3%)
血中トリグリセリド増加	2(1.2%)	5(1.5%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(1.8%)	3(0.9%)
尿中血陽性	1(0.6%)	1(0.3%)
肝機能検査異常	3(1.8%)	3(0.9%)
体重減少	2(1.2%)	3(0.9%)
白血球数減少	3(1.8%)	3(0.9%)
白血球数増加	1(0.6%)	2(0.6%)
血中リン増加	0	1(0.3%)
尿中蛋白陽性	0	2(0.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(1.2%)	2(0.6%)
便潜血陽性	0	1(0.3%)

例数（割合）

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_02_01_03

2.7.4.3.2　臨床的に重要な肝機能検査値

以下に臨床的に重要な肝機能検査値の検討結果を試験ごとに示した。

2.7.4.3.2.1　第 2 相試験［CL-0021］

第 2 相試験［CL-0021］でみられた臨床的に重要な肝機能検査値を表 2.7.4 - 38 に示した。ALT 又は AST>3×ULN（基準値上限），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。これら 4 例の被験者のうち，総ビリルビンのみが基準値上限の 2 倍の値を超えた 0.0625 mg 群の 1 例を除く 3 例については，DILI（薬物性肝障害）の可能性がある事象として詳細を総括報告書に示した。

表 2.7.4 - 38　　重要な肝機能異常

項目	基準	プラセボ群 (N=113)	リナクロチド群				
			0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=107)	合計 (N=446)
ALT	> 3×ULN	0	1(0.9%)	0	2(1.8%)	0	3(0.7%)
	> 5×ULN	0	1(0.9%)	0	1(0.9%)	0	2(0.4%)
	> 10×ULN	0	1(0.9%)	0	1(0.9%)	0	2(0.4%)
	> 20×ULN	0	0	0	0	0	0
AST	> 3×ULN	0	1(0.9%)	0	1(0.9%)	0	2(0.4%)
	> 5×ULN	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.2%)
	> 10×ULN	0	0	0	0	0	0
	> 20×ULN	0	0	0	0	0	0
ALT or AST†	> 3×ULN	0	1(0.9%)	0	2(1.8%)	0	3(0.7%)
	> 8×ULN	0	1(0.9%)	0	1(0.9%)	0	2(0.4%)
総ビリルビン	> 2×ULN	0	1(0.9%)	0	1(0.9%)	0	2(0.4%)
ALP	> 1.5×ULN	0	0	0	0	1(0.9%)	1(0.2%)
ALT 又は AST，かつ総ビリルビン†	ALT 又は AST > 3×ULN，かつ総ビリルビン> 2×ULN	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.2%)
ALT 又は AST，又は総ビリルビン†	ALT 又は AST > 3×ULN，又は総ビリルビン> 2×ULN	0	2(1.7%)	0	2(1.8%)	0	4(0.9%)

例数（割合）

† 同一サンプル内で測定された値で評価した。

Source: CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.6.2.3

2.7.4.3.2.2　第 3 相試験［CL-0031］

1.　二重盲検期

第 3 相試験［CL-0031］の二重盲検期でみられた臨床的に重要な肝機能検査値を表 2.7.4 - 39 に示した。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。

表 2.7.4 - 39　　重要な肝機能異常

項目	基準	プラセボ群 (N=251)	リナクロチド群 (N=249)	合計 (N=500)
ALT	> 3×ULN	3(1.2%)	0	3(0.6%)
	> 5×ULN	2(0.8%)	0	2(0.4%)
	> 10×ULN	0	0	0
	> 20×ULN	0	0	0
AST	> 3×ULN	1(0.4%)	0	1(0.2%)
	> 5×ULN	1(0.4%)	0	1(0.2%)
	> 10×ULN	0	0	0
	> 20×ULN	0	0	0
ALT or AST†	> 3×ULN	3(1.2%)	0	3(0.6%)
	> 8×ULN	0	0	0
総ビリルビン	> 2×ULN	0	0	0
ALP	> 1.5×ULN	0	1(0.4%)	1(0.2%)
ALT 又は AST，かつ総ビリルビン†	ALT 又は AST > 3×ULN，かつ総ビリルビン> 2×ULN	0	0	0
ALT 又は AST，又は総ビリルビン†	ALT 又は AST > 3×ULN，又は総ビリルビン> 2×ULN	3(1.2%)	0	3(0.6%)

例数（割合）

† 同一サンプル内で測定された値で評価した。

Source: CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table A12.6.2.3

2.　非盲検期

第 3 相試験［CL-0031］の非盲検期でみられた臨床的に重要な肝機能検査値を表 2.7.4 - 40 に示した。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。

表 2.7.4 - 40　　重要な肝機能異常

項目	基準	リナクロチド 52 週 (N=164)	全体 (N=324)
ALT	> 3×ULN	1(0.6%)	1(0.3%)
	> 5×ULN	0	0
	> 10×ULN	0	0
	> 20×ULN	0	0
AST	> 3×ULN	0	0
	> 5×ULN	0	0
	> 10×ULN	0	0
	> 20×ULN	0	0
ALT or AST†	> 3×ULN	1(0.6%)	1(0.3%)
	> 8×ULN	0	0
総ビリルビン	> 2×ULN	0	0
ALP	> 1.5×ULN	1(0.6%)	2(0.6%)
ALT 又は AST，かつ総ビリルビン†	ALT 又は AST > 3×ULN，かつ総ビリルビン> 2×ULN	0	0
ALT 又は AST，又は総ビリルビン†	ALT 又は AST > 3×ULN，又は総ビリルビン> 2×ULN	1(0.6%)	1(0.3%)

例数（割合）

† 同一サンプル内で測定された値で評価した。

Source: CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table C12.6.2.3

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］では，収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の平均値のいずれにも，臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2.7.4.4.2　心電図

2.7.4.4.2.1　12 誘導心電図

第 2 相試験［CL-0021］では，臨床的に重要な異常として，0.5 mg 群の 1 例に T 波逆転がみられ，0.25 mg 群の 1 例に心室性期外収縮がみられた。0.5 mg 群の 1 例にみられた T 波逆転は，治験担当医師により有害事象（心電図 T 波逆転）と判定された。また，本事象は軽度であり，治験薬最終服薬日の 7 日後にみられたことから，治験薬との関連性は否定できると判定された。0.25 mg 群の 1 例にみられた心室性期外収縮は，治験薬投与開始前からみられているため，治験担当医師により有害事象とは判定されなかった。

2.7.4.4.2.2　QT 評価

第 2 相試験［CL-0021］で，Bazett 補正式，Fridericia 補正式及び Framingham 補正式により QTc 間隔を算出した。0.0625 mg 群の 1 例では，治験薬投与開始後 480 msec を超える QTc 間隔がいずれの補正でもみられた。なお，いずれの補正でも，QTc 間隔が 500 msec を超えた被験者はみられなかった。最終時点におけるスクリーニング検査時からの QTc 間隔の変化量が 30 msec を超えた被験者は，Bazett 補正式ではプラセボ群 1 例，0.0625 mg 群 2 例，0.25 mg 群 2 例，0.5 mg 群 3 例に，Fridericia 補正式ではプラセボ群 1 例に，Framingham 補正式ではプラセボ群 1 例，0.0625 mg 群 1 例にみられた。なお，最終時点におけるスクリーニング検査時からの QTc 間隔の変化量が 60 msec を超えた被験者は，いずれの補正式でもみられなかった。

第 2 相試験［CL-0021］では，QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用を示唆する有害事象（Torsades de pointes，突然死，心室性頻脈，心室細動及び心室粗動，失神，てんかん発作）はみられなかった。

2.7.4.4.3　体重

第 2 相試験［CL-0021］及び第 3 相試験［CL-0031］では，体重の平均値には，臨床的に意味のある変動はみられなかった。なお，長期投与の全体で 3 例に体重減少がみられたが，いずれも軽度であった。これらのうち，リナクロチド 52 週の 1 例では治験薬との関連性が否定されなかったが，他の 2 例では治験薬との関連性は否定された。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因として，性別，年齢，BMI，合併症（高血圧，心疾患，糖尿病，肝疾患）の有無が本剤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。

2.7.4.5.1.1 性別

主な有害事象について，性別でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 41 に示した。

比較試験では，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。その他の主な有害事象の発現割合には性別で差はみられなかった。

長期投与のリナクロチド 52 週投与では，主な有害事象の発現割合には性別で差はみられなかった。

表 2.7.4 - 41　　有害事象の発現割合に及ぼす性別の影響

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	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）	
	男性 (N=36)	女性 (N=328)	男性 (N=74)	女性 (N=621)	男性 (N=22)	女性 (N=142)	男性 (N=34)	女性 (N=290)
Overall	12(33.3%)	94(28.7%)	36(48.6%)	233(37.5%)	13(59.1%)	85(59.9%)	21(61.8%)	158(54.5%)
胃腸障害	2(5.6%)	20(6.1%)	24(32.4%)	93(15.0%)	5(22.7%)	40(28.2%)	9(26.5%)	69(23.8%)
腹痛	0	1(0.3%)	1(1.4%)	11(1.8%)				
下痢†	0	4(1.2%)	20(27.0%)	64(10.3%)	3(13.6%)	19(13.4%)	7(20.6%)	40(13.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態					1(4.5%)	6(4.2%)	2(5.9%)	13(4.5%)
発熱					1(4.5%)	3(2.1%)	2(5.9%)	6(2.1%)
感染症および寄生虫症	8(22.2%)	61(18.6%)	10(13.5%)	107(17.2%)	7(31.8%)	47(33.1%)	10(29.4%)	85(29.3%)
膀胱炎					0	4(2.8%)	0	6(2.1%)
鼻咽頭炎	6(16.7%)	36(11.0%)	6(8.1%)	68(11.0%)	5(22.7%)	35(24.6%)	7(20.6%)	56(19.3%)
咽頭炎					1(4.5%)	3(2.1%)	1(2.9%)	5(1.7%)
臨床検査	1(2.8%)	7(2.1%)	9(12.2%)	32(5.2%)				
血中トリグリセリド増加	1(2.8%)	0	3(4.1%)	6(1.0%)				
白血球数減少	0	1(0.3%)	0	4(0.6%)				
筋骨格系および結合組織障害					0	9(6.3%)	0	17(5.9%)
背部痛					0	5(3.5%)	0	8(2.8%)

例数（割合）

† 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。

Source:CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_05_01_01，表 2742_05_01_03

2.7.4.5.1.2 年齢

主な有害事象について，年齢別にサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 42（40 歳未満，40 歳以上）及び表 2.7.4 - 43（65 歳未満，65 歳以上）に示した。

40 歳未満，40 歳以上の年齢でのサブグループ解析では，比較試験併合，長期投与のリナクロチド 52 週投与のいずれも，主な有害事象の発現割合にサブグループ間で差はみられなかった。

65 歳未満，65 歳以上の年齢でのサブグループ解析では，比較試験併合で 65 歳以上の被験者が少なく，長期投与のリナクロチド 52 週投与で 65 歳以上の被験者がいなかったため，サブグループ間での検討は困難であった。

表 2.7.4 - 42　　有害事象の発現割合に及ぼす年齢（40 歳未満，40 歳以上）の影響

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 　基本語	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）	
	40 歳未満 (N=148)	40 歳以上 (N=216)	40 歳未満 (N=304)	40 歳以上 (N=391)	40 歳未満 (N=64)	40 歳以上 (N=100)	40 歳未満 (N=124)	40 歳以上 (N=200)
Overall	46(31.1%)	60(27.8%)	130(42.8%)	139(35.5%)	40(62.5%)	58(58.0%)	67(54.0%)	112(56.0%)
胃腸障害	9(6.1%)	13(6.0%)	57(18.8%)	60(15.3%)	21(32.8%)	24(24.0%)	37(29.8%)	41(20.5%)
腹痛	0	1(0.5%)	7(2.3%)	5(1.3%)				
下痢†	2(1.4%)	2(0.9%)	42(13.8%)	42(10.7%)	8(12.5%)	14(14.0%)	19(15.3%)	28(14.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態					2(3.1%)	5(5.0%)	3(2.4%)	12(6.0%)
発熱					0	4(4.0%)	1(0.8%)	7(3.5%)
感染症および寄生虫症	34(23.0%)	35(16.2%)	63(20.7%)	54(13.8%)	23(35.9%)	31(31.0%)	37(29.8%)	58(29.0%)
膀胱炎					0	4(4.0%)	0	6(3.0%)
鼻咽頭炎	19(12.8%)	23(10.6%)	38(12.5%)	36(9.2%)	18(28.1%)	22(22.0%)	26(21.0%)	37(18.5%)
咽頭炎					1(1.6%)	3(3.0%)	3(2.4%)	3(1.5%)
臨床検査	4(2.7%)	4(1.9%)	19(6.3%)	22(5.6%)				
血中トリグリセリド増加	1(0.7%)	0	3(1.0%)	6(1.5%)				
白血球数減少	1(0.7%)	0	3(1.0%)	1(0.3%)				
筋骨格系および結合組織障害					1(1.6%)	8(8.0%)	3(2.4%)	14(7.0%)
背部痛					0	5(5.0%)	1(0.8%)	7(3.5%)

例数（割合）

† 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。

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_05_02_01，表 2742_05_02_03

表 2.7.4 - 43　　有害事象の発現割合に及ぼす年齢（65 歳未満，65 歳以上）の影響

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	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）	
	65 歳未満 (N=358)	65 歳以上 (N=6)	65 歳未満 (N=694)	65 歳以上 (N=1)	65 歳未満 (N=164)	65 歳以上 (N=0)	65 歳未満 (N=319)	65 歳以上 (N=5)
Overall	103(28.8%)	3(50.0%)	269(38.8%)	0	98(59.8%)	0	177(55.5%)	2(40.0%)
胃腸障害	21(5.9%)	1(16.7%)	117(16.9%)	0	45(27.4%)	0	78(24.5%)	0
腹痛	1(0.3%)	0	12(1.7%)	0				
下痢†	4(1.1%)	0	84(12.1%)	0	22(13.4%)	0	47(14.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態					7(4.3%)	0	15(4.7%)	0
発熱					4(2.4%)	0	8(2.5%)	0
感染症および寄生虫症	67(18.7%)	2(33.3%)	117(16.9%)	0	54(32.9%)	0	93(29.2%)	2(40.0%)
膀胱炎					4(2.4%)	0	6(1.9%)	0
鼻咽頭炎	42(11.7%)	0	74(10.7%)	0	40(24.4%)	0	62(19.4%)	1(20.0%)
咽頭炎					4(2.4%)	0	6(1.9%)	0
臨床検査	8(2.2%)	0	41(5.9%)	0				
血中トリグリセリド増加	1(0.3%)	0	9(1.3%)	0				
白血球数減少	1(0.3%)	0	4(0.6%)	0				
筋骨格系および結合組織障害					9(5.5%)	0	17(5.3%)	0
背部痛					5(3.0%)	0	8(2.5%)	0

例数（割合）

† 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。

Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_05_03_01，表 2742_05_03_03

2.7.4.5.1.3　BMI

主な有害事象について，BMI（22 kg/m^2 未満，22 kg/m^2 以上）でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 44 に示した。

比較試験では，主な有害事象の発現割合にサブグループ間で差はみられなかった。

長期投与のリナクロチド 52 週投与では，22 kg/m^2 以上で下痢の発現割合が 22 kg/m^2 未満と比較して高かった。

表 2.7.4 - 44　　有害事象の発現割合に及ぼす BMI（22 kg/m^2 未満，22 kg/m^2 以上）の影響

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	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）	
	22 kg/m^2 未満 (N=230)	22 kg/m^2 以上 (N=134)	22 kg/m^2 未満 (N=444)	22 kg/m^2 以上 (N=251)	22 kg/m^2 未満 (N=99)	22 kg/m^2 以上 (N=65)	22 kg/m^2 未満 (N=198)	22 kg/m^2 以上 (N=126)
Overall	60(26.1%)	46(34.3%)	158(35.6%)	111(44.2%)	56(56.6%)	42(64.6%)	102(51.5%)	77(61.1%)
胃腸障害	11(4.8%)	11(8.2%)	69(15.5%)	48(19.1%)	24(24.2%)	21(32.3%)	42(21.2%)	36(28.6%)
腹痛	1(0.4%)	0	9(2.0%)	3(1.2%)				
下痢†	3(1.3%)	1(0.7%)	47(10.6%)	37(14.7%)	8(8.1%)	14(21.5%)	22(11.1%)	25(19.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態					4(4.0%)	3(4.6%)	10(5.1%)	5(4.0%)
発熱					2(2.0%)	2(3.1%)	5(2.5%)	3(2.4%)
感染症および寄生虫症	39(17.0%)	30(22.4%)	70(15.8%)	47(18.7%)	27(27.3%)	27(41.5%)	53(26.8%)	42(33.3%)
膀胱炎					3(3.0%)	1(1.5%)	5(2.5%)	1(0.8%)
鼻咽頭炎	23(10.0%)	19(14.2%)	47(10.6%)	27(10.8%)	22(22.2%)	18(27.7%)	37(18.7%)	26(20.6%)
咽頭炎					0	4(6.2%)	2(1.0%)	4(3.2%)
臨床検査	5(2.2%)	3(2.2%)	23(5.2%)	18(7.2%)				
血中トリグリセリド増加	0	1(0.7%)	4(0.9%)	5(2.0%)				
白血球数減少	1(0.4%)	0	3(0.7%)	1(0.4%)				
筋骨格系および結合組織障害					5(5.1%)	4(6.2%)	5(2.5%)	12(9.5%)
背部痛					3(3.0%)	2(3.1%)	3(1.5%)	5(4.0%)

例数（割合）
† 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。

Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_05_04_01，表 2742_05_04_03

2.7.4.5.1.4　高血圧合併の有無

主な有害事象について，高血圧合併の有無でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 45 に示した。

比較試験では，リナクロチド群で主な有害事象の発現割合にサブグループ間で差はみられなかった。

長期投与のリナクロチド 52 週投与では，高血圧を合併している被験者が少なく，サブグループ間での検討は困難であった。

表 2.7.4 - 45　　有害事象の発現割合に及ぼす高血圧合併の有無の影響

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	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）	
	無 (N=357)	有 (N=7)	無 (N=667)	有 (N=28)	無 (N=157)	有 (N=7)	無 (N=313)	有 (N=11)
Overall	105(29.4%)	1(14.3%)	260(39.0%)	9(32.1%)	92(58.6%)	6(85.7%)	171(54.6%)	8(72.7%)
胃腸障害	22(6.2%)	0	115(17.2%)	2(7.1%)	42(26.8%)	3(42.9%)	75(24.0%)	3(27.3%)
腹痛	1(0.3%)	0	12(1.8%)	0				
下痢†	4(1.1%)	0	82(12.3%)	2(7.1%)	21(13.4%)	1(14.3%)	46(14.7%)	1(9.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態					5(3.2%)	2(28.6%)	12(3.8%)	3(27.3%)
発熱					3(1.9%)	1(14.3%)	7(2.2%)	1(9.1%)
感染症および寄生虫症	68(19.0%)	1(14.3%)	114(17.1%)	3(10.7%)	51(32.5%)	3(42.9%)	92(29.4%)	3(27.3%)
膀胱炎					4(2.5%)	0	6(1.9%)	0
鼻咽頭炎	41(11.5%)	1(14.3%)	72(10.8%)	2(7.1%)	38(24.2%)	2(28.6%)	61(19.5%)	2(18.2%)
咽頭炎					3(1.9%)	1(14.3%)	5(1.6%)	1(9.1%)
臨床検査	8(2.2%)	0	38(5.7%)	3(10.7%)				
血中トリグリセリド増加	1(0.3%)	0	8(1.2%)	1(3.6%)				
白血球数減少	1(0.3%)	0	4(0.6%)	0				
筋骨格系および結合組織障害					8(5.1%)	1(14.3%)	16(5.1%)	1(9.1%)
背部痛					4(2.5%)	1(14.3%)	7(2.2%)	1(9.1%)

例数（割合）
† 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。
Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_05_05_01，表 2742_05_05_03

2.7.4.5.1.5　心疾患合併の有無

主な有害事象について，心疾患合併の有無でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 46 に示した。

比較試験では，リナクロチド群の合併ありのサブグループで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。その他の主な有害事象ではサブグループ間で差はみられなかった。

長期投与のリナクロチド 52 週投与では，心疾患を合併している被験者が少なく，サブグループ間での検討は困難であった。

表 2.7.4 - 46　　有害事象の発現割合に及ぼす心疾患合併の有無の影響

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	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）	
	無 (N=363)	有 (N=1)	無 (N=678)	有 (N=17)	無 (N=163)	有 (N=1)	無 (N=323)	有 (N=1)
Overall	105(28.9%)	1(100.0%)	260(38.3%)	9(52.9%)	97(59.5%)	1(100.0%)	178(55.1%)	1(100.0%)
胃腸障害	21(5.8%)	1(100.0%)	113(16.7%)	4(23.5%)	44(27.0%)	1(100.0%)	77(23.8%)	1(100.0%)
腹痛	1(0.3%)	0	12(1.8%)	0				
下痢†	3(0.8%)	1(100.0%)	81(11.9%)	3(17.6%)	22(13.5%)	0	47(14.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態					7(4.3%)	0	15(4.6%)	0
発熱					4(2.5%)	0	8(2.5%)	0
感染症および寄生虫症	69(19.0%)	0	110(16.2%)	7(41.2%)	53(32.5%)	1(100.0%)	94(29.1%)	1(100.0%)
膀胱炎					4(2.5%)	0	6(1.9%)	0
鼻咽頭炎	42(11.6%)	0	70(10.3%)	4(23.5%)	40(24.5%)	0	63(19.5%)	0
咽頭炎					3(1.8%)	1(100.0%)	5(1.5%)	1(100.0%)
臨床検査	8(2.2%)	0	39(5.8%)	2(11.8%)				
血中トリグリセリド増加	1(0.3%)	0	8(1.2%)	1(5.9%)				
白血球数減少	1(0.3%)	0	4(0.6%)	0				
筋骨格系および結合組織障害					9(5.5%)	0	17(5.3%)	0
背部痛					5(3.1%)	0	8(2.5%)	0

例数（割合）
† 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。
Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_05_06_01，表 2742_05_06_03

2.7.4.5.1.6　糖尿病合併の有無

主な有害事象について，糖尿病合併の有無でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 47 に示した。

比較試験及び長期投与のリナクロチド 52 週投与のいずれも，糖尿病を合併している被験者が少なく，サブグループ間での検討は困難であった。

表 2.7.4 - 47　　有害事象の発現割合に及ぼす糖尿病合併の有無の影響

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	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）	
	無 (N=363)	有 (N=1)	無 (N=689)	有 (N=6)	無 (N=163)	有 (N=1)	無 (N=323)	有 (N=1)
Overall	105(28.9%)	1(100.0%)	267(38.8%)	2(33.3%)	97(59.5%)	1(100.0%)	178(55.1%)	1(100.0%)
胃腸障害	22(6.1%)	0	117(17.0%)	0	45(27.6%)	0	78(24.1%)	0
腹痛	1(0.3%)	0	12(1.7%)	0				
下痢†	4(1.1%)	0	84(12.2%)	0	22(13.5%)	0	47(14.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態					7(4.3%)	0	15(4.6%)	0
発熱					4(2.5%)	0	8(2.5%)	0
感染症および寄生虫症	68(18.7%)	1(100.0%)	116(16.8%)	1(16.7%)	54(33.1%)	0	95(29.4%)	0
膀胱炎					4(2.5%)	0	6(1.9%)	0
鼻咽頭炎	42(11.6%)	0	73(10.6%)	1(16.7%)	40(24.5%)	0	63(19.5%)	0
咽頭炎					4(2.5%)	0	6(1.9%)	0
臨床検査	8(2.2%)	0	41(6.0%)	0				
血中トリグリセリド増加	1(0.3%)	0	9(1.3%)	0				
白血球数減少	1(0.3%)	0	4(0.6%)	0				
筋骨格系および結合組織障害					9(5.5%)	0	17(5.3%)	0
背部痛					5(3.1%)	0	8(2.5%)	0

例数（割合）

† 第 2 相試験［CL-0021］で報告された軟便（医師記載用語），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。

Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_05_07_01，表 2742_05_07_03

2.7.4.5.1.7　肝疾患合併の有無

主な有害事象について，肝疾患合併の有無でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 48 に示した。

比較試験のリナクロチド群では，主な有害事象の発現割合にサブグループ間で差はみられなかった。

長期投与のリナクロチド 52 週投与では，肝疾患を合併している被験者が少なく，サブグループ間での検討は困難であった。

表 2.7.4 - 48　　有害事象の発現割合に及ぼす肝疾患合併の有無の影響

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	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）	
	無 (N=357)	有 (N=7)	無 (N=679)	有 (N=16)	無 (N=155)	有 (N=9)	無 (N=313)	有 (N=11)
Overall	103(28.9%)	3(42.9%)	264(38.9%)	5(31.3%)	91(58.7%)	7(77.8%)	170(54.3%)	9(81.8%)
胃腸障害	22(6.2%)	0	114(16.8%)	3(18.8%)	43(27.7%)	2(22.2%)	75(24.0%)	3(27.3%)
腹痛	1(0.3%)	0	12(1.8%)	0				
下痢†	4(1.1%)	0	81(11.9%)	3(18.8%)	21(13.5%)	1(11.1%)	45(14.4%)	2(18.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態					5(3.2%)	2(22.2%)	12(3.8%)	3(27.3%)
発熱					3(1.9%)	1(11.1%)	7(2.2%)	1(9.1%)
感染症および寄生虫症	67(18.8%)	2(28.6%)	115(16.9%)	2(12.5%)	50(32.3%)	4(44.4%)	91(29.1%)	4(36.4%)
膀胱炎					3(1.9%)	1(11.1%)	5(1.6%)	1(9.1%)
鼻咽頭炎	40(11.2%)	2(28.6%)	73(10.8%)	1(6.3%)	37(23.9%)	3(33.3%)	60(19.2%)	3(27.3%)
咽頭炎					4(2.6%)	0	6(1.9%)	0
臨床検査	8(2.2%)	0	41(6.0%)	0				
血中トリグリセリド増加	1(0.3%)	0	9(1.3%)	0				
白血球数減少	1(0.3%)	0	4(0.6%)	0				
筋骨格系および結合組織障害					8(5.2%)	1(11.1%)	16(5.1%)	1(9.1%)
背部痛					4(2.6%)	1(11.1%)	7(2.2%)	1(9.1%)

例数（割合）
† 第 2 相試験［CL-0021］で報告された軟便（医師記載用語），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。
Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_05_08_01，表 2742_05_08_03

2.7.4.5.2　外因性要因

外因性要因として，食事の影響，IBS-C の併用薬，併用療法の有無及び救済薬使用の有無が本剤の安全性に及ぼす影響を検討するため，主な有害事象（IBS-C の併用薬，併用療法の有無及び救済薬使用の有無の検討では，比較試験併合のいずれかの群又は長期投与で 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。

2.7.4.5.2.1　食事の影響

第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］で，非高齢健康成人男性及び女性を対象に，食前及び食後にリナクロチド 0.25 mg 及びプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復投与したときのリナクロチドの安全性に及ぼす食事の影響を検討した。有害事象はリナクロチド 0.25 mg 投与時では，食前投与で 72.2%（13/18 例），食後投与で 85.0%（17/20 例）の被験者にみられた。有害事象の発現割合には，食前投与と食後投与を比較して顕著な差はみられなかった。食前投与及び食後投与のいずれも下痢が最も多くみられた。下痢の発現割合は，食前投与と比較して食後投与で高かった。

2.7.4.5.2.2　IBS-C の併用薬，併用療法の有無

主な有害事象について，IBS-C の併用薬，併用療法の有無でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 49 に示した。

比較試験では IBS-C の併用薬，併用療法ありの被験者が少なく，長期投与のリナクロチド 52 週投与では IBS-C の併用薬，併用療法ありの被験者がいなかったため，サブグループ間での検討は困難であった。

表 2.7.4 - 49　　有害事象の発現割合に及ぼす IBS-C の併用薬，併用療法の有無の影響

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	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）	
	無 (N=360)	有 (N=4)	無 (N=687)	有 (N=8)	無 (N=164)	有 (N=0)	無 (N=320)	有 (N=4)
Overall	104(28.9%)	2(50.0%)	267(38.9%)	2(25.0%)	98(59.8%)	0	178(55.6%)	1(25.0%)
胃腸障害	21(5.8%)	1(25.0%)	117(17.0%)	0	45(27.4%)	0	77(24.1%)	1(25.0%)
腹痛	1(0.3%)	0	12(1.7%)	0				
下痢†	4(1.1%)	0	84(12.2%)	0	22(13.4%)	0	46(14.4%)	1(25.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態					7(4.3%)	0	15(4.7%)	0
発熱					4(2.4%)	0	8(2.5%)	0
感染症および寄生虫症	68(18.9%)	1(25.0%)	117(17.0%)	0	54(32.9%)	0	95(29.7%)	0
膀胱炎					4(2.4%)	0	6(1.9%)	0
鼻咽頭炎	41(11.4%)	1(25.0%)	74(10.8%)	0	40(24.4%)	0	63(19.7%)	0
咽頭炎					4(2.4%)	0	6(1.9%)	0
臨床検査	8(2.2%)	0	40(5.8%)	1(12.5%)				
血中トリグリセリド増加	1(0.3%)	0	9(1.3%)	0				
白血球数減少	1(0.3%)	0	4(0.6%)	0				
筋骨格系および結合組織障害					9(5.5%)	0	17(5.3%)	0
背部痛					5(3.0%)	0	8(2.5%)	0

例数（割合）
† 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。
Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_06_02_01，表 2742_06_02_03

2.7.4.5.2.3　救済薬使用の有無

主な有害事象について，救済薬使用の有無でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 50 に示した。

比較試験では，主な有害事象の発現割合にサブグループ間で差はみられなかった。

長期投与のリナクロチド 52 週では，救済薬を使用しなかった被験者で下痢の発現割合が救済薬を使用した被験者と比較して高かった。

表 2.7.4 - 50　　有害事象の発現割合に及ぼす救済薬使用の有無の影響

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	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）	
	無 (N=282)	有 (N=82)	無 (N=589)	有 (N=106)	無 (N=142)	有 (N=22)	無 (N=272)	有 (N=52)
Overall	77(27.3%)	29(35.4%)	227(38.5%)	42(39.6%)	86(60.6%)	12(54.5%)	150(55.1%)	29(55.8%)
胃腸障害	15(5.3%)	7(8.5%)	102(17.3%)	15(14.2%)	42(29.6%)	3(13.6%)	67(24.6%)	11(21.2%)
腹痛	1(0.4%)	0	8(1.4%)	4(3.8%)				
下痢†	4(1.4%)	0	78(13.2%)	6(5.7%)	22(15.5%)	0	40(14.7%)	7(13.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態					5(3.5%)	2(9.1%)	11(4.0%)	4(7.7%)
発熱					3(2.1%)	1(4.5%)	6(2.2%)	2(3.8%)
感染症および寄生虫症	50(17.7%)	19(23.2%)	98(16.6%)	19(17.9%)	46(32.4%)	8(36.4%)	80(29.4%)	15(28.8%)
膀胱炎					2(1.4%)	2(9.1%)	4(1.5%)	2(3.8%)
鼻咽頭炎	29(10.3%)	13(15.9%)	61(10.4%)	13(12.3%)	34(23.9%)	6(27.3%)	54(19.9%)	9(17.3%)
咽頭炎					3(2.1%)	1(4.5%)	4(1.5%)	2(3.8%)
臨床検査	4(1.4%)	4(4.9%)	33(5.6%)	8(7.5%)				
血中トリグリセリド増加	1(0.4%)	0	6(1.0%)	3(2.8%)				
白血球数減少	1(0.4%)	0	4(0.7%)	0				
筋骨格系および結合組織障害					7(4.9%)	2(9.1%)	14(5.1%)	3(5.8%)
背部痛					4(2.8%)	1(4.5%)	7(2.6%)	1(1.9%)

例数（割合）
† 第 2 相試験［CL-0021］で報告された軟便（医師記載用語），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。
Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_06_03_01，表 2742_06_03_03

2.7.4.5.3　薬物相互作用

経口投与後のリナクロチド及び MM-419447 の全身曝露量は極めて低く，主な薬物トランスポーター及び CYP 等の薬物代謝酵素を介した併用薬との相互作用の可能性も低いと判断されたため，薬物相互作用を検討するための臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時の使用に関する安全性を検討するための臨床試験は実施していない。

試験期間中に妊娠した患者が，第 2 相試験［CL-0021］で 5 例，第 3 相試験［CL-0031］で 4 例に報告された。なお，第 2 相試験［CL-0021］のプラセボ群の 1 例で報告された人工妊娠中絶術（人工流産）及び第 3 相試験［CL-0031］のプラセボ群で報告された自然流産及び人工流産（各 1 例）は，最終観察時以降の処置又は事象であるため，安全性の解析対象に含めないこととした。

1.　第 2 相試験［CL-0021］

第 2 相試験［CL-0021］では，プラセボ群の 1 例，0.0625 mg 群の 2 例及び 0.25 mg 群の 2 例に妊娠が報告された。

プラセボ群の 1 例は，治験薬投与終了後 2 日目に他院を受診したときの検査で妊娠が確認された。その後（治験薬投与終了後 20 日目），被験者及び家族の希望により，妊娠 7 週で人工妊娠中絶術が行われ，術後の感染予防及び止血のための薬剤投与終了の翌日に回復と判断された。人工

妊娠中絶術（人工流産）は，被験者及び家族の意向により行われたことから，治験担当医師は，人工妊娠中絶術（人工流産）と治験薬との関連性を「否定できる」と判定した。

0.0625 mg 群の 1 例は，患者の都合により規定来院日に来院できない可能性があったため，治験薬投与開始 20 日目に治験担当医師の判断で中止となった。患者は，治験薬投与中止後 9 日目の中止時検査で妊娠反応陽性となった。また，患者より中止検査当日及び前日に不正出血があったことが報告された。患者は，中止時検査の翌日（治験薬投与中止後 10 日目）に，他院産婦人科で化学流産の診断を受け，その 4 日後に子宮内掻爬術が行われた。術後の経過には問題なく，患者が追跡調査打ち切りを希望したことから，子宮内掻爬術の完了（治験薬投与中止後 14 日目）をもって回復と判断した。治験担当医師は，今回の化学流産が自然流産に含まれるものとして，重篤な有害事象であると判断し，臨床妊娠を確定できない状況での化学流産であることから，治験薬との関連性を「否定できる」と判定した。なお，治験依頼者は，化学流産（自然流産）は治験薬投与後に発現した事象であることから，治験薬との関連性を「否定できない」と判定した。

その他の 3 例は，試験期間中に行われた妊娠検査で妊娠が示唆あるいは確認されたため，0.0625 mg 群の 1 例では治験薬投与開始 75 日目，0.25 mg 群の 2 例ではそれぞれ治験薬投与開始 40 日目及び 59 日目に治験が中止された。このうち，0.25 mg 群の 1 例は早産（36 週）であったが，いずれの患者も出産までの経過に問題はなく，出産の 1 カ月後検診で母子ともに問題がないことが確認された。

2. 第 3 相試験［CL-0031］

第 3 相試験[CL-0031]では, プラセボ群の 3 例及びリナクロチド群の 1 例に妊娠が報告された。

プラセボ群の 1 例は, 治験薬投与開始 57 日目に産婦人科で受けたエコー検査で妊娠が確認され, 治験中止となった。同日，産婦人科受診後に来院し，中止時検査を行った結果，妊娠検査は陽性であった。治験薬投与中止後 36 日目に産婦人科にて胎嚢に心拍反応がなく，流産したことが確認された。翌日，産婦人科にて子宮内掻爬術を施行されたが，早期流産のため胎児の奇形の有無を確認できなかった。子宮内掻爬術が問題なく終了したこと及び術後の経過に問題がないことから，本事象は，子宮内掻爬術の実施日に回復したと判断した。治験担当医師は，治験薬投与中に妊娠しているため，自然流産と治験薬との関連性を「否定できない」と判定したが，患者には胞状奇胎の既往があり，自然流産を起こしやすい素因があると考えられることから，治験薬が原因で自然流産が起きた可能性は低い（関連あるかもしれない）と判断した。

プラセボ群の 1 例は，治験薬投与開始 309 日目の 44 週来院時の妊娠検査で陽性であり，妊娠の可能性が否定できないため，治験薬の投与が中止された。その 3 日後に他院産婦人科を受診し，妊娠が確認され，翌日，治験中止となった。患者には出産の意思はなく，中絶を希望していた。治験中止後 26 日目（治験薬投与中止後 30 日目）に他院産婦人科で堕胎手術が施行された（人工流産）。治験中止後 28 日目（治験薬投与中止後 32 日目）に患者から堕胎手術を受けたこと，手術は問題なく終了したことを聴取したことから，本事象（人工流産）は回復したと判断した。治験

担当医師は，患者に出産の意思がなく，患者の希望による人工流産であったことから，治験薬との関連性を「否定できる」と判断した。

リナクロチド群の 1 例は，治験薬投与開始 57 日目の 8 週来院時の妊娠検査で陽性であり，妊娠の可能性が否定できないことから，治験中止となった。治験薬投与中止後 6 日目に産婦人科を受診し，妊娠が確認された。その後，治験薬投与中止後 238 日目に出産したことを確認した。また，出産の 1 カ月後検診で母子ともに問題がないことが確認された。

プラセボ群の 1 例は, 治験薬投与開始 295 日目に, 自宅で行った妊娠検査が陽性であったため, 治験継続困難と判断され，治験中止となった。治験薬投与中止後 8 日目に産婦人科を受診したものの確定診断には至らず，治験薬投与中止後 21 日目に産婦人科を再受診し，妊娠が確認された。その後，治験薬投与中止後 249 日目に出産したことを確認した。また，出産の 1 カ月後検診で母子ともに問題がないことが確認された。

2.7.4.5.5　過量投与

IBS-C 患者を対象とした臨床試験で, リナクロチドは海外では 0.966 mg/日まで, 国内では 0.5 mg/日までの用量が投与されており，安全性に大きな問題はみられなかった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

薬物依存性を検討するための臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を検討するための臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を検討するための臨床試験は実施していない。なお，神経系障害，精神障害及び眼障害に関する有害事象に関して，比較試験併合のすべての投与群及びリナクロチド 52 週投与で，発現割合が 2%以上の有害事象はみられなかった（表 2.7.4 - 15 及び表 2.7.4 - 17）。

2.7.4.6　市販後データ

リナクロチドは，2015 年 8 月 29 日現在，米国，カナダ及びメキシコでは IBS-C 及び慢性特発性便秘の適応で，欧州及びスイスでは IBS-C の適応で承認を取得し，販売されている。リナクロチドの市販後の安全性情報は，定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）にまとめられている（5.3.6-1）。

リナクロチドの国際誕生日（2012 年 8 月 30 日）から 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（表 2.7.4 - 51）。

表 2.7.4 - 51　　市販後に報告された重篤な副作用

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	製造販売後臨床試験及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源 Cumulative
Total for All	451	6
血液およびリンパ系障害	1	0
血小板減少症	1	0
心臓障害	8	0
心房細動	1	0
心障害	1	0
心肺停止	1	0
心血管障害	1	0
動悸	4	0
耳および迷路障害	2	0
難聴	1	0
回転性めまい	1	0
眼障害	6	0
失明	2	0
眼出血	1	0
眼痛	1	0
霧視	1	0
視力障害	1	0
胃腸障害	206	4
腹部膨満	8	0
腹痛	14	2
下腹部痛	1	0
上腹部痛	2	0
裂肛	1	0
肛門直腸障害	1	0
大腸炎	5	0
虚血性大腸炎	5	0
顕微鏡的大腸炎	1	0
潰瘍性大腸炎	1	0
便秘	5	0
下痢	42	2
血性下痢	4	0
憩室穿孔	1	0
憩室	1	0
口内乾燥	1	0
消化不良	1	0
嚥下障害	1	0
便失禁	2	0
吐糞症	1	0
糞塊	2	0
変色便	1	0
硬便	2	0
放屁	5	0
排便回数増加	2	0
胃炎	1	0
胃腸障害	1	0
胃腸出血	3	0
胃腸の炎症	1	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	製造販売後臨床試験及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源 Cumulative
胃腸管閉塞	1	0
消化器痛	2	0
胃腸音異常	1	0
胃腸潰瘍	1	0
血便排泄	27	0
痔出血	1	0
痔核	2	0
胃排出不全	1	0
腸閉塞	3	0
腸管穿孔	1	0
腸管狭窄	1	0
大腸穿孔	1	0
下部消化管出血	1	0
メレナ	3	0
粘液便	2	0
悪心	9	0
排便痛	1	0
膵炎	2	0
急性膵炎	2	0
肛門周囲痛	1	0
直腸出血	14	0
直腸脱	1	0
直腸しぶり	1	0
小腸閉塞	2	0
嘔吐	9	0
一般・全身障害および投与部位の状態	35	0
無力症	3	0
胸部不快感	1	0
胸痛	2	0
嚢胞	1	0
死亡	6	0
不快感	1	0
薬効欠如	7	0
薬物相互作用	1	0
異常感	1	0
歩行障害	2	0
嵌頓ヘルニア	1	0
炎症	1	0
倦怠感	2	0
ポリープ	1	0
発熱	2	0
腫脹	1	0
潰瘍	1	0
潰瘍性出血	1	0
肝胆道系障害	5	0
自己免疫性肝炎	1	0
胆石症	1	0
胆嚢腫大	1	0
黄疸	2	0
免疫系障害	2	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	製造販売後臨床試験及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源 Cumulative
アナフィラキシー反応	1	0
過敏症	1	0
感染症および寄生虫症	20	0
菌血症	1	0
気管支炎	1	0
蜂巣炎	1	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2	0
憩室炎	7	0
細菌性消化管感染	1	0
消化管感染	1	0
肺感染	1	0
副鼻腔炎	2	0
上気道感染	2	0
傷害、中毒および処置合併症	11	0
偶発的製品曝露	1	0
薬剤誤投与	1	0
転倒	2	0
企図的過量投与	1	0
企図的製品誤用	1	0
適応外使用	2	0
過量投与	1	0
骨盤骨折	1	0
創合併症	1	0
臨床検査	38	0
血中クロール減少	1	0
血中ブドウ糖減少	2	0
血中ブドウ糖増加	3	0
血中カリウム減少	1	0
血圧低下	1	0
血圧上昇	8	0
血中ナトリウム減少	4	0
腎クレアチニン・クリアランス増加	1	0
心電図 ST 部分下降	1	0
胃内 pH 低下	1	0
心拍数増加	1	0
肝酵素上昇	1	0
国際標準比増加	1	0
肝機能検査異常	1	0
膵酵素増加	1	0
ピルビン酸キナーゼ増加	1	0
尿量減少	1	0
ビタミン B6 増加	1	0
体重減少	3	0
体重増加	4	0
代謝および栄養障害	18	0
異常体重減少	1	0
脱水	8	0
高カルシウム血症	1	0
高血糖	1	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	製造販売後臨床試験及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源 Cumulative
低血糖症	1	0
低カリウム血症	4	0
低ナトリウム血症	1	0
テタニー	1	0
筋骨格系および結合組織障害	4	1
背部痛	0	1
関節腫脹	1	0
筋痙縮	1	0
頚部痛	1	0
顎痛	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0
形質細胞性骨髄腫	1	0
神経系障害	33	1
頚動脈閉塞	1	0
脳血管障害	0	1
認知障害	1	0
認知症	2	0
浮動性めまい	5	0
頭痛	2	0
嗜眠	1	0
意識消失	6	0
運動障害	1	0
視神経炎	1	0
痙攣発作	1	0
失神	9	0
一過性脳虚血発作	2	0
振戦	1	0
精神障害	15	0
異常な夢	1	0
急性精神病	1	0
激越	1	0
不安	2	0
自殺既遂	1	0
錯乱状態	2	0
失見当識	1	0
恐怖	1	0
幻視	1	0
落ち着きのなさ	1	0
自殺念慮	2	0
腎および尿路障害	16	0
急性腎不全	2	0
無尿	1	0
膀胱穿孔	1	0
慢性腎臓病	1	0
腎結石症	2	0
腎嚢胞	1	0
腎障害	1	0
腎機能障害	2	0
尿閉	2	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	自発報告（当局報告及び文献を含む） Cumulative	製造販売後臨床試験及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源 Cumulative
尿路閉塞	1	0
生殖系および乳房障害	2	0
良性前立腺肥大症	1	0
膣出血	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	0
呼吸困難	3	0
口腔咽頭腫脹	1	0
肺塞栓症	1	0
気管痛	1	0
皮膚および皮下組織障害	6	0
血管浮腫	1	0
紅斑	1	0
そう痒症	1	0
発疹	2	0
全身性皮疹	1	0
血管障害	16	0
循環虚脱	1	0
出血	1	0
高血圧	6	0
高血圧クリーゼ	1	0
低血圧	4	0
起立性低血圧	3	0

件数

Source: PBRER（5.3.6-1）APPENDIX 3

2.7.4.7　付録

表 2.7.4.7 - 1　　程度別有害事象（比較試験併合）.....56
表 2.7.4.7 - 2　　程度別有害事象（長期投与）.....71

表 2.7.4.7 - 1　　程度別有害事象（比較試験併合）

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 　基本語	Maximum Severity†	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
			0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
Overall	軽度	96 (26.4%)	30 (25.9%)	47 (42.3%)	39 (34.8%)	113 (31.7%)	229 (32.9%)
	中等度	10 (　2.7%)	9 (　7.8%)	8 (　7.2%)	6 (　5.4%)	14 (　3.9%)	37 (　5.3%)
	重度	0	0	1 (　0.9%)	1 (　0.9%)	1 (　0.3%)	3 (　0.4%)
血液およびリンパ系障害	軽度	2 (　0.5%)	0	0	0	1 (　0.3%)	1 (　0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
貧血	軽度	1 (　0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	軽度	0	0	0	0	1 (　0.3%)	1 (　0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	軽度	1 (　0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
心臓障害	軽度	2 (　0.5%)	0	1 (　0.9%)	0	0	1 (　0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
第二度房室ブロック	軽度	1 (　0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
動悸	軽度	1 (　0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	軽度	0	0	1 (　0.9%)	0	0	1 (　0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	軽度	0	0	1 (　0.9%)	0	0	1 (　0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
突発性難聴	軽度	0	0	1 (　0.9%)	0	0	1 (　0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群 0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
	重度	0	0	0	0	0	0
眼障害	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	軽度	21 (5.8%)	10 (8.6%)	23 (20.7%)	19 (17.0%)	48 (13.5%)	100 (14.4%)
	中等度	1 (0.3%)	3 (2.6%)	5 (4.5%)	4 (3.6%)	5 (1.4%)	17 (2.4%)
	重度	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	軽度	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	3 (0.8%)	5 (0.7%)
	中等度	0	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.3%)
	重度	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	軽度	2 (0.5%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
腹痛	軽度	1 (0.3%)	2 (1.7%)	2 (1.8%)	0	3 (0.8%)	7 (1.0%)
	中等度	0	0	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.3%)	5 (0.7%)
	重度	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	軽度	2 (0.5%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	3 (0.4%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
異常便	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
口唇炎	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
便意切迫	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
齲歯	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群 0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
下痢‡	軽度	3 (0.8%)	7 (6.0%)	14 (12.6%)	17 (15.2%)	36 (10.1%)	74 (10.6%)
	中等度	1 (0.3%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	3 (0.8%)	10 (1.4%)
	重度	0	0	0	0	0	0
消化不良	軽度	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
腸炎	軽度	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
出血性腸炎	軽度	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
放屁	軽度	0	0	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
食中毒	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
胃炎	軽度	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
血便排泄	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	軽度	2 (0.5%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	中等度	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
悪心	軽度	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	3 (0.8%)	4 (0.6%)
	中等度	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
			0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
口内炎	軽度	1 (0.3%)	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	3 (0.4%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
嘔吐	軽度	3 (0.8%)	0	0	0	4 (1.1%)	4 (0.6%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
唾液腺粘液嚢胞	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
胃腸音異常	軽度	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
軟便	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	1 (0.3%)	2 (1.7%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	2 (0.6%)	8 (1.2%)
	中等度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
無力症	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
倦怠感	軽度	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
発熱	軽度	0	2 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	4 (0.6%)
	中等度	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
			0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
	重度	0	0	0	0	0	0
口渇	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位内出血	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	軽度	3 (0.8%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
肝機能異常	軽度	3 (0.8%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
免疫系障害	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	軽度	61 (16.8%)	12 (10.3%)	18 (16.2%)	16 (14.3%)	56 (15.7%)	102 (14.7%)
	中等度	8 (2.2%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	8 (2.2%)	13 (1.9%)
	重度	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
急性副鼻腔炎	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
気管支炎	軽度	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
結膜炎	軽度	2 (0.5%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	軽度	3 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群 0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
憩室炎	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
胃腸炎	軽度	4 (1.1%)	0	0	1 (0.9%)	3 (0.8%)	4 (0.6%)
	中等度	3 (0.8%)	1 (0.9%)	0	0	2 (0.6%)	3 (0.4%)
	重度	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	軽度	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
	中等度	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
陰部ヘルペス	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	軽度	1 (0.3%)	0	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	軽度	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	軽度	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
感染性大腸炎	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	軽度	3 (0.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.8%)	6 (0.9%)
	中等度	2 (0.5%)	0	0	1 (0.9%)	3 (0.8%)	4 (0.6%)
	重度	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	軽度	40 (11.0%)	9 (7.8%)	13 (11.7%)	10 (8.9%)	40 (11.2%)	72 (10.4%)
	中等度	2 (0.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
	重度	0	0	0	0	0	0
外耳炎	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
急性中耳炎	軽度	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
			0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
	中等度	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
歯冠周囲炎	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
歯周炎	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	軽度	3 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.6%)	3 (0.4%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
足部白癬	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
上気道感染	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
腟感染	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
感染性腸炎	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
白癬感染	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
			0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
	重度	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌感染	軽度	1 (0.3%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
耳帯状疱疹	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	軽度	2 (0.5%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	軽度	1 (0.3%)	0	3 (2.7%)	2 (1.8%)	2 (0.6%)	7 (1.0%)
	中等度	0	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.3%)
	重度	0	0	0	0	0	0
凍瘡	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
足骨折	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
交通事故	軽度	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
			0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
脊椎圧迫骨折	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
尺骨骨折	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
擦過傷	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
挫傷	軽度	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
熱傷	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
臨床検査	軽度	8 (2.2%)	8 (6.9%)	12 (10.8%)	7 (6.3%)	13 (3.7%)	40 (5.8%)
	中等度	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0	2 (1.7%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.3%)	7 (1.0%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0	2 (1.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	5 (0.7%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	軽度	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	軽度	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群 0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	軽度	1 (0.3%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	1 (0.3%)	4 (0.6%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	軽度	1 (0.3%)	0	4 (3.6%)	2 (1.8%)	3 (0.8%)	9 (1.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
心電図T波逆転	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	1 (0.3%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	軽度	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	軽度	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
総蛋白減少	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
白血球数異常	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
			0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
	重度	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	軽度	1 (0.3%)	2 (1.7%)	1 (0.9%)	0	0	3 (0.4%)
	中等度	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
血中リン増加	軽度	1 (0.3%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	軽度	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	軽度	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	軽度	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
耐糖能障害	軽度	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
食欲減退	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
高脂血症	軽度	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群 0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
筋骨格系および結合組織障害	軽度	2 (0.5%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	0	3 (0.4%)
	中等度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
関節炎	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
背部痛	軽度	2 (0.5%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
四肢痛	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	軽度	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
神経系障害	軽度	5 (1.4%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
	中等度	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
頭痛	軽度	4 (1.1%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
意識消失	軽度	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
肋間神経痛	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	軽度	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
自然流産	軽度	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群 0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
精神障害	軽度	2 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分を伴う適応障害	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
うつ病	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
ストレス	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	軽度	0	0	2 (1.8%)	0	1 (0.3%)	3 (0.4%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
尿失禁	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
尿閉	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	軽度	0	0	0	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
月経困難症	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
不規則月経	軽度	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
			0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
	重度	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	5 (1.4%)	7 (1.0%)
	中等度	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
喘息	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.1%)
	重度	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	軽度	1 (0.3%)	0	0	1 (0.9%)	4 (1.1%)	5 (0.7%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	軽度	6 (1.6%)	0	1 (0.9%)	0	9 (2.5%)	10 (1.4%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	軽度	2 (0.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	プラセボ群 (N=364)	リナクロチド群				
			0.0625 mg (N=116)	0.125 mg (N=111)	0.25 mg (N=112)	0.5 mg (N=356)	合計 (N=695)
湿疹	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
毛髪成長異常	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
そう痒症	軽度	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
紫斑	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
発疹	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	軽度	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	軽度	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
社会環境	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
過労	軽度	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0

例数（割合）

† 同一被験者で同一 SOC 又は同一 PT が複数発現した場合には，最も重い程度を 1 例としてカウントした。

‡ 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。

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_02_02_01

表 2.7.4.7 - 2　　程度別有害事象（長期投与）

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 　基本語	Maximum Severity†	CL-0031	
		リナクロチド 52 週 (N=164)	全体 (N=324)
Overall	軽度	88 (53.7%)	160 (49.4%)
	中等度	10 (　6.1%)	19 (　5.9%)
血液およびリンパ系障害	軽度	4 (　2.4%)	6 (　1.9%)
	中等度	0	0
貧血	軽度	3 (　1.8%)	3 (　0.9%)
	中等度	0	0
鉄欠乏性貧血	軽度	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)
	中等度	0	0
リンパ節症	軽度	0	1 (　0.3%)
	中等度	0	0
耳および迷路障害	軽度	0	1 (　0.3%)
	中等度	0	0
突発性難聴	軽度	0	1 (　0.3%)
	中等度	0	0
内分泌障害	軽度	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)
	中等度	0	0
自己免疫性甲状腺炎	軽度	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)
	中等度	0	0
眼障害	軽度	1 (　0.6%)	4 (　1.2%)
	中等度	0	0
眼精疲労	軽度	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)
	中等度	0	0
結膜浮腫	軽度	0	1 (　0.3%)
	中等度	0	0
アレルギー性結膜炎	軽度	0	2 (　0.6%)
	中等度	0	0
胃腸障害	軽度	41 (25.0%)	73 (22.5%)
	中等度	4 (　2.4%)	5 (　1.5%)
腹部不快感	軽度	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)
	中等度	0	0
腹部膨満	軽度	1 (　0.6%)	2 (　0.6%)
	中等度	0	0
腹痛	軽度	2 (　1.2%)	3 (　0.9%)
	中等度	0	0
下腹部痛	軽度	0	1 (　0.3%)
	中等度	0	0
上腹部痛	軽度	2 (　1.2%)	2 (　0.6%)
	中等度	0	0
慢性胃炎	軽度	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)
	中等度	0	0
大腸炎	軽度	0	0
	中等度	0	1 (　0.3%)
便意切迫	軽度	1 (　0.6%)	1 (　0.3%)
	中等度	0	0
齲歯	軽度	2 (　1.2%)	3 (　0.9%)
	中等度	0	0
下痢	軽度	18 (11.0%)	43 (13.3%)
	中等度	4 (　2.4%)	4 (　1.2%)
嚥下障害	軽度	0	1 (　0.3%)

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	CL-0031 リナクロチド 52 週 (N=164)	CL-0031 全体 (N=324)
	中等度	0	0
腸炎	軽度	2 (1.2%)	2 (0.6%)
	中等度	0	0
放屁	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
胃ポリープ	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
胃炎	軽度	2 (1.2%)	4 (1.2%)
	中等度	0	0
胃食道逆流性疾患	軽度	1 (0.6%)	2 (0.6%)
	中等度	0	0
血便排泄	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
痔核	軽度	1 (0.6%)	3 (0.9%)
	中等度	0	0
裂孔ヘルニア	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
過敏性腸症候群	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
悪心	軽度	3 (1.8%)	4 (1.2%)
	中等度	0	0
口腔内痛	軽度	2 (1.2%)	2 (0.6%)
	中等度	0	0
肛門周囲痛	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
口内炎	軽度	0	2 (0.6%)
	中等度	0	0
埋伏歯	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
嘔吐	軽度	2 (1.2%)	3 (0.9%)
	中等度	0	0
肛門出血	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
軟便	軽度	1 (0.6%)	4 (1.2%)
	中等度	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	4 (2.4%)	12 (3.7%)
	中等度	3 (1.8%)	3 (0.9%)
医療機器破損	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
疲労	軽度	0	0
	中等度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
倦怠感	軽度	1 (0.6%)	3 (0.9%)
	中等度	0	0
浮腫	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
発熱	軽度	2 (1.2%)	6 (1.9%)
	中等度	2 (1.2%)	2 (0.6%)
口渇	軽度	0	2 (0.6%)
	中等度	0	0
血管穿刺部位疼痛	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	CL-0031 リナクロチド 52 週 (N=164)	CL-0031 全体 (N=324)
肝胆道系障害	軽度	1 (0.6%)	2 (0.6%)
	中等度	0	0
肝機能異常	軽度	1 (0.6%)	2 (0.6%)
	中等度	0	0
免疫系障害	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
季節性アレルギー	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
感染症および寄生虫症	軽度	51 (31.1%)	88 (27.2%)
	中等度	3 (1.8%)	7 (2.2%)
気管支炎	軽度	3 (1.8%)	4 (1.2%)
	中等度	0	0
結膜炎	軽度	0	2 (0.6%)
	中等度	0	0
膀胱炎	軽度	4 (2.4%)	6 (1.9%)
	中等度	0	0
伝染性紅斑	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
毛包炎	軽度	1 (0.6%)	2 (0.6%)
	中等度	0	0
胃腸炎	軽度	3 (1.8%)	6 (1.9%)
	中等度	0	0
ウイルス性胃腸炎	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
歯肉炎	軽度	1 (0.6%)	3 (0.9%)
	中等度	0	0
帯状疱疹	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.3%)
麦粒腫	軽度	2 (1.2%)	3 (0.9%)
	中等度	0	0
インフルエンザ	軽度	0	2 (0.6%)
	中等度	3 (1.8%)	5 (1.5%)
鼻咽頭炎	軽度	40 (24.4%)	62 (19.1%)
	中等度	0	1 (0.3%)
歯冠周囲炎	軽度	1 (0.6%)	2 (0.6%)
	中等度	0	0
歯周炎	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
咽頭炎	軽度	4 (2.4%)	6 (1.9%)
	中等度	0	0
腎盂腎炎	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
足部白癬	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
扁桃炎	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
上気道感染	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
腟感染	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
β 溶血性レンサ球菌感染	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	CL-0031 リナクロチド 52 週 (N=164)	CL-0031 全体 (N=324)
	中等度	0	0
感染性腸炎	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
口腔ヘルペス	軽度	0	2 (0.6%)
	中等度	0	0
眼部単純ヘルペス	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	軽度	7 (4.3%)	14 (4.3%)
	中等度	0	2 (0.6%)
節足動物咬傷	軽度	1 (0.6%)	2 (0.6%)
	中等度	0	0
節足動物刺傷	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
上顆炎	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
足骨折	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
尺骨骨折	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
頚椎骨折	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.3%)
挫傷	軽度	2 (1.2%)	3 (0.9%)
	中等度	0	0
熱傷	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
肛門損傷	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
外耳道損傷	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
熱中症	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	1 (0.3%)
爪損傷	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
臨床検査	軽度	15 (9.1%)	25 (7.7%)
	中等度	0	0
血中重炭酸塩減少	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
血中カリウム増加	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
血中トリグリセリド増加	軽度	2 (1.2%)	5 (1.5%)
	中等度	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	3 (1.8%)	3 (0.9%)
	中等度	0	0
尿中血陽性	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
肝機能検査異常	軽度	3 (1.8%)	3 (0.9%)
	中等度	0	0
体重減少	軽度	2 (1.2%)	3 (0.9%)
	中等度	0	0
白血球数減少	軽度	3 (1.8%)	3 (0.9%)
	中等度	0	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	CL-0031 リナクロチド 52 週 (N=164)	CL-0031 全体 (N=324)
白血球数増加	軽度	1 (0.6%)	2 (0.6%)
	中等度	0	0
血中リン増加	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
尿中蛋白陽性	軽度	0	2 (0.6%)
	中等度	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	2 (1.2%)	2 (0.6%)
	中等度	0	0
便潜血陽性	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
代謝および栄養障害	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
代謝障害	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
筋骨格系および結合組織障害	軽度	7 (4.3%)	15 (4.6%)
	中等度	2 (1.2%)	2 (0.6%)
関節痛	軽度	1 (0.6%)	3 (0.9%)
	中等度	0	0
背部痛	軽度	3 (1.8%)	6 (1.9%)
	中等度	2 (1.2%)	2 (0.6%)
筋肉痛	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
肋間筋肉痛	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
変形性関節症	軽度	1 (0.6%)	2 (0.6%)
	中等度	0	0
関節周囲炎	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
椎間板突出	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
筋骨格硬直	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	軽度	2 (1.2%)	2 (0.6%)
	中等度	0	0
アクロコルドン	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
軟部組織の良性新生物	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
神経系障害	軽度	6 (3.7%)	11 (3.4%)
	中等度	0	0
頚腕症候群	軽度	1 (0.6%)	2 (0.6%)
	中等度	0	0
頭痛	軽度	2 (1.2%)	6 (1.9%)
	中等度	0	0
片頭痛	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
神経痛	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
肋間神経痛	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
精神障害	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	CL-0031 リナクロチド 52 週 (N=164)	CL-0031 全体 (N=324)
	中等度	0	0
うつ病	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
腎および尿路障害	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.3%)
尿閉	軽度	0	0
	中等度	0	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	軽度	2 (1.2%)	3 (0.9%)
	中等度	0	0
子宮頚管ポリープ	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
不規則月経	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
不正子宮出血	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	4 (2.4%)	5 (1.5%)
	中等度	0	0
咳嗽	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
上気道の炎症	軽度	3 (1.8%)	4 (1.2%)
	中等度	0	0
皮膚および皮下組織障害	軽度	10 (6.1%)	19 (5.9%)
	中等度	0	1 (0.3%)
ざ瘡	軽度	2 (1.2%)	3 (0.9%)
	中等度	0	0
肝斑	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
皮膚炎	軽度	0	2 (0.6%)
	中等度	0	0
接触性皮膚炎	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
皮膚乾燥	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
湿疹	軽度	1 (0.6%)	3 (0.9%)
	中等度	0	0
紅斑	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
爪甲離床症	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
光線過敏性反応	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
紫斑	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
発疹	軽度	0	1 (0.3%)
	中等度	0	0
脂漏性皮膚炎	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0
蕁麻疹	軽度	1 (0.6%)	3 (0.9%)
	中等度	0	1 (0.3%)
血管障害	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0

MedDRA/J Version 18.0 器官別大分類 基本語	Maximum Severity†	CL-0031 リナクロチド 52 週 (N=164)	CL-0031 全体 (N=324)
末梢冷感	軽度	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	中等度	0	0

例数（割合）

†同一被験者で同一 SOC 又は同一 PT が複数発現した場合には，最も重い程度を 1 例としてカウントした。

Source: CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-7）表 2742_02_02_03

2.7.5　参考文献

参考文献（2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法）

該当なし

参考文献（2.7.2 臨床薬理試験）

2.7.2「参考文献」参照

参考文献（2.7.3 臨床的有効性）

該当なし

参考文献（2.7.4 臨床的安全性）

該当なし

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ

章	試験名［試験番号］	添付資料番号	頁
2.7.6.1	海外食事の影響試験［MCP-103-103］	5.3.1.1-1	4
2.7.6.2	第 1 相単回投与試験［CL-0011］	5.3.3.1-1	15
2.7.6.3	第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］	5.3.3.1-2	27
2.7.6.4	海外第 1 相単回投与試験［MCP-103-001］	5.3.3.1-3	51
2.7.6.5	海外第 1 相反復投与試験［MCP-103-002］	5.3.3.1-4	60
2.7.6.6	第 2 相試験［CL-0021］	5.3.5.1-1	69
2.7.6.7	第 3 相試験［CL-0031］	5.3.5.1-2	94
2.7.6.8	海外第 2 相試験［MCP-103-005］	5.3.5.1-3	123
2.7.6.9	海外第 2 相試験［MCP-103-202］	5.3.5.1-4	133
2.7.6.10	海外第 3 相試験［MCP-103-302］	5.3.5.1-5	152
2.7.6.11	海外第 3 相試験［LIN-MD-31］	5.3.5.1-6	170
2.7.6.12	海外第 3 相試験［ICP-103-307］	5.3.5.1-7	192
2.7.6.13	海外長期投与試験［MCP-103-305］	5.3.5.2-1	210
2.7.6.14	海外長期投与試験［LIN-MD-02］	5.3.5.2-2	230

略号の定義

略語	略語の説明
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APC	腹痛及び CSBM
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASP0456，MD-1100	リナクロチド
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
BUN	血中尿素窒素
CC	慢性便秘
CDF	累積分布関数
CI	信頼区間
Cre	クレアチニン
CRO	医薬品開発業務受託機関
CMH 検定	Cochran-Mantel-Haenszel 検定
CSBM	完全自然排便
CTCAE	有害事象共通用語基準
FAS	Full Analysis Set
FT_3	遊離トリヨードサイロニン
FT_4	遊離サイロキシン
γ-GTP	γ－グルタミルトランスフェラーゼ
HBs	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
IBS	過敏性腸症候群
IBS-C	便秘型過敏性腸症候群
ITT	Intent-to-treat
IVRS	音声自動応答システム
LDH	乳酸脱水素酵素
LOCF	Last observation carried forward
LSM	最小二乗平均値
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MM-41944	リナクロチドの主要代謝物
PDAS	薬力学解析対象集団
PKAS	薬物動態解析対象集団
PPS，PP 解析対象集団	Per Protocol Set 又は治験実施計画書に適合した対象集団
PT	MedDRA の基本語
QOL	生活の質
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RI 患者	無作為化不適格患者
RO 患者	継続患者
RW	無作為化治療中止
SAF	安全性解析対象集団
SBM	自然排便

略語	略語の説明
SD	標準偏差
SMO	治験施設支援機関
SOC	MedDRA の器官別大分類
T-Bil	総ビリルビン
T-Cho	総コレステロール
TEAE	治療下で発現した有害事象
TG	中性脂肪
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UA	尿酸

用語の説明

用語	用語の説明
Rome II 診断基準	1999 年改訂版 Committee on Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain 策定の基準
Rome III 診断基準	2006 年改訂版 Rome III Committees 策定の基準
自然排便（SBM）	排便の当日又は前日に下剤，坐薬，浣腸又は摘便の処置がない排便
完全自然排便（CSBM）	自然排便（SBM）のうち残便感がない排便
ブリストル便形状スケール（BSFS）	以下の 7 段階で示す 1 = 硬くてコロコロの兎糞状の（排便困難な）便 2 = ソーセージ状であるがでこぼこした（塊状の）便 3 = 表面にひび割れのあるソーセージ状の便 4 = 表面がなめらかで柔らかいソーセージ状，あるいは蛇のようなとぐろを巻く便 5 = はっきりとした断端のある柔らかい半分固形の（容易に排便できる）便 6 = 端がほぐれて，ふにゃふにゃの不定形の小片便，泥状の便 7 = 水様で，固形物を含まない液体状の便

2.7.6.1　海外食事の影響試験［MCP-103-103］（添付資料番号 5.3.1.1-1）

2.7.6.1.1　試験方法

試験の標題：A Randomized, Open-label, Two-period, Two-sequence, Crossover Trial of Oral Linaclotide Acetate Administered to Healthy Volunteers under Fed and Fasting Conditions

治験実施施設：米国 1 施設

公表文献：未公表

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2007 年 6 月 11 日

試験終了日（最終の評価日）：2007 年 8 月 15 日

開発のフェーズ：第 1 相試験

目的

リナクロチドを食後又は空腹時に投与したときの，便形状に対する薬力学的作用及び安全性について検討する。

試験方法

本試験は，健康成人（20 例）を対象に，無作為化，非盲検，2 期 2 群のクロスオーバー試験として実施した。本試験は，スクリーニング期，クロスオーバー第 1 期，休薬期及びクロスオーバー第 2 期の 4 つの時期から構成され，第 1 期の治験薬投与後に 21 日の休薬期間をおいて，第 2 期の投与を行った。第 1 期及び第 2 期ともに，7 日間の投与前（ベースライン）期間を設けた後，リナクロチド 0.290 mg を空腹時又は食後に 1 日 1 回 7 日間経口投与した。更に第 2 期では，リナクロチド 2.897 mg を単回投与した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：20 例

解析時：20 例

対象被験者

健康成人男女

主要な組み入れ基準

- 18～65 歳の男性又は女性（妊娠中又は授乳中を除く）
- スクリーニング来院時の体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満の者
- 既往症，身体所見，12 誘導心電図検査及びバイタルサインの結果から健康と判断できる者

- スクリーニング期間（8～15 日間）の最後の 7 日間で，排便が 4～14 回，かつ各排便の便形状がブリストル便形状スケール（BSFS）2～5 である者

治験薬，ロット番号

0.290 mg 投与用治験薬：リナクロチドを 0.290 mg 含有するカプセル，ロット番号 1344-483E
2.897 mg 投与用治験薬：リナクロチドを約 0.60 mg 含有するカプセル，ロット番号 1344-484E

治験薬の投与量及び投与方法

被験者は，2 つの投与群のうち 1 つに無作為に割り付けられた。

- 食後 - 空腹時投与群（食後 - 空腹時）
  クロスオーバー第 1 期では高脂肪食を摂取後にリナクロチドを投与し，クロスオーバー第 2 期では 10 時間以上の絶食後にリナクロチドを投与する。
- 空腹時 - 食後投与群（空腹時 - 食後）
  クロスオーバー第 1 期では 10 時間以上の絶食後にリナクロチドを投与し, クロスオーバー第 2 期では高脂肪食を摂取後にリナクロチドを投与する。

被験者は，クロスオーバー第 1 期の 8～14 日目及びクロスオーバー第 2 期の 8～14 日目に，リナクロチド 0.290 mg を 1 日 1 回 7 日間投与された。更に，クロスオーバー第 2 期では，リナクロチド 0.290 mg 7 日間投与後（第 2 期の 15 日目）に，空腹時又は食後にリナクロチド 2.897 mg を単回投与された。治験薬は 240 mL の水とともに，毎朝同じ時刻に投与された。

試験期間

スクリーニング期：8～15 日間
クロスオーバー第 1 期：14 日間（ベースライン期間：7 日間，投与期間：7 日間）
休薬期：21 日間
クロスオーバー第 2 期：15 日間（ベースライン期間：7 日間，投与期間：8 日間）

評価項目

薬物動態

- 血漿中未変化体及び主要代謝物（MM-419447）濃度
- 糞中未変化体及び MM-419447 濃度

薬力学

主要評価項目

- 各クロスオーバー期間における便形状の BSFS スコアのベースラインからの変化量

副次評価項目

- 1 週間あたりの自然排便（SBM）頻度
- 1 週間あたりの完全自然排便（CSBM）頻度

- 1 週間あたりのいきみスコア

安全性

- バイタルサイン
- 有害事象
- 臨床検査
- 身体所見
- 12 誘導心電図
- 24 時間あたりの尿中及び血漿中レニン値

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，有害事象共通用語基準（CTCAE）バージョン 3.0 に従い，治験担当医師によって判定された。CTCAE に規定されていない項目については，以下の基準を用いた。

軽　度（Grade 1）　　：日常の活動に支障がないもの
中等度（Grade 2）　　：日常の活動に支障があるが，対症療法や安静により対応可能なもの
重　度（Grade 3）　　：対症療法を行っても，日常の活動に著しく制限が必要となるもの
生命を脅かす（Grade 4）：被験者が死亡の危険性に直面している場合
死　亡（Grade 5）

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の規定に従い，治験担当医師の臨床判断に基づいて判定された。治験薬と“明らかに関連あり”，“多分関連あり”又は“関連あるかもしれない”と判定された有害事象を副作用とした。

関連なし（Unrelated）：
事象の発現が，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療によって完全に説明できる場合。

多分関連なし（Unlikely）：
事象の発現が，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療によっておそらく説明できそうな場合。

関連あるかもしれない（Possible）：
事象の発現が，治験薬の投与，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療によって説明できる場合。

多分関連あり（Probable）：
事象の発現が，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療よりも，治験薬の投与によっておそらく説明できそうな場合。

明らかに関連あり（Definite）：

事象の発現が，治験薬の投与によって完全に説明できる場合。

統計手法

解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：

1 回以上のリナクロチド投与を受けた被験者を対象とした。

治験実施計画書適合集団（以下，PP 解析対象集団）：

重要な治験実施計画書からの逸脱がなく，試験を完了した被験者を対象とした。

安全性解析対象集団：

ITT 解析対象集団（1 回以上のリナクロチド投与を受けた被験者）と同様の集団とした。

薬物動態解析対象集団：

どちらかのクロスオーバー期間の投与をスケジュールどおりに終了し，薬物動態パラメータの評価に十分な試料が得られた被験者を対象とした。

薬物動態

ノンコンパートメント法を用いて，血漿中薬物濃度 - 時間データより，薬物動態パラメータを算出することとした。

薬力学

主要評価項目：

主要な解析は PP 解析対象集団に対して行い, 補足的に ITT 解析対象集団に対しても同様の解析を行った。

- 便形状の BSFS スコアのベースラインからの変化量

  ベースライン期及び 0.290 mg 投与期の各被験者の BSFS スコアとして, 1 週間にみられた SBM に対する BSFS スコア（欠測値を除く）の平均値を算出した。主要評価項目の解析では，BSFS スコアのベースラインからの変化量について，リナクロチドの食後投与に対する空腹時投与の差の 90%信頼区間を算出した。同等性許容範囲を± 0.6125 とし，90%信頼区間がこの範囲に含まれる場合に，便形状に関して食後投与と空腹時投与の同等性が示されることとした。

副次評価項目：

副次評価項目の解析は PP 解析対象集団に対して行い, 補足的に ITT 解析対象集団に対しても同様の解析を行った。

- 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 頻度

  ベースライン期及び 0.290 mg 投与期の各被験者の排便頻度として，1 週間にみられた排便の回数を算出した。
- いきみの重症度

ベースライン期及び 0.290 mg 投与期の各被験者のいきみの重症度スコアとして，1 週間にみられた SBM に対する重症度スコア（欠測値を除く）の平均値を算出した。

<u>安全性</u>

安全性の解析は，ITT 解析対象集団に対して行った。

- 有害事象

有害事象は，クロスオーバー第 1 期の治験薬初回投与後に認められた又は程度が悪化した事象とした。休薬期間及びクロスオーバー第 2 期の治験薬投与前に認められた事象も有害事象とみなした。すべての有害事象を発現日に応じて有害事象解析グループ（0.290 mg 食後，2.897 mg 食後，0.290 mg 空腹時，2.897 mg 空腹時等）に振り分け，有害事象の発現割合を解析グループごとに算出した。

- 臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図

臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図は，臨床的に意義があると考えられる値を事前に規定して評価した。これらのパラメータについて，投与期間にこれらの値が認められた被験者数及び割合を，投与条件（空腹時又は食後）ごとにまとめた。

2.7.6.1.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

スクリーニングされた 42 例のうち，20 例が無作為化され，2 つの投与群（食後 - 空腹時又は空腹時 - 食後）に 10 例ずつ割り付けられた。18 例が試験を完了し，各投与群で 1 例が同意撤回により試験を中止した。中止例 2 例のうち，1 例はクロスオーバー第 1 期（食後投与）の治験薬の投与前に中止となり，ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団から除外された。もう 1 例はクロスオーバー第 1 期（空腹時投与）を完了した後に中止となり，PP 解析対象集団から除外された（表 2.7.6.1- 1）。薬物動態解析対象集団については，スケジュールどおりにリナクロチドを投与され，薬物動態パラメータの評価に十分な試料が得られた 19 例が対象とされた。

表 2.7.6.1- 1　　被験者の内訳及び解析対象集団

	食後 - 空腹時 n (%)	空腹時 - 食後 n (%)	全被験者 n (%)
スクリーニングされた被験者	—	—	42
無作為化された被験者	10	10	20
試験を完了した被験者	9 (90.0)	9 (90.0)	18 (90.0)
試験を中止した被験者	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (10.0)
ITT 解析対象集団	9 (90.0)	10 (100.0)	19 (95.0)
PP 解析対象集団	9 (90.0)	9 (90.0)	18 (90.0)

例数（割合）

Source：MCP-103-103（5.3.1.1-1）Table 14.1.1

人口統計学的及び他の基準値

PP 解析対象集団では，年齢の平均値は 34.6 歳，被験者の多くは男性（83.3%）で，白人（72.2%）であった。年齢の平均値は，食後 - 空腹時投与の方が空腹時 - 食後投与よりも高く，男性の割合は，空腹時 - 食後投与の方が食後 - 空腹時投与よりも高かった。当該解析対象集団のうち，アフリカンアメリカンが 27.8%，ヒスパニック／ラテン系が 11.1%を占めていた（表 2.7.6.1- 2）。

表 2.7.6.1- 2　　人口統計学的及び他の基準値（PP 解析対象集団）

		食後 - 空腹時 n=9	空腹時 - 食後 n=9	全被験者 n=18
年齢 [a]，歳	平均値（SD）	37.3 (16.36)	31.9 (10.42)	34.6 (13.60)
	中央値（最小，最大）	37.0 (19, 62)	26.0 (23, 47)	27.0 (19, 62)
性別，n（%）	男性	6 (66.7)	9 (100.0)	15 (83.3)
	女性	3 (33.3)	0	3 (16.7)
人種，n（%）	白人	7 (77.8)	6 (66.7)	13 (72.2)
	黒人／ アフリカンアメリカン	2 (22.2)	3 (33.3)	5 (27.8)
民族，n（%）	ヒスパニック／ ラテン系	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (11.1)
	非ヒスパニック／ ラテン系	8 (88.9)	8 (88.9)	16 (88.9)
身長 [b]，cm	平均値（SD）	173.61 (12.157)	185.28 (3.857)	179.44 (10.611)
	中央値（最小，最大）	169.40 (157.9, 190.5)	185.90 (179.2, 192.0)	183.05 (157.9, 192.0)
体重 [b]，kg	平均値（SD）	80.39 (13.914)	85.78 (13.460)	83.08 (13.567)
	中央値（最小，最大）	78.10 (53.0, 99.7)	85.90 (68.7, 105.7)	80.10 (53.0, 105.7)
BMI，kg/m^2	平均値（SD）	26.635 (3.5351)	25.014 (3.9516)	25.825 (3.7316)
	中央値（最小，最大）	27.672 (19.10, 30.36)	24.856 (18.64, 30.72)	26.980 (18.64 , 30.72)

a：年齢は，次の式を使用して整数値にした（スクリーニング来院日−誕生日／365.25）。
b：スクリーニング来院時の測定値を使用した。
Source：MCP-103-103（5.3.1.1-1）Table 14.1.2.1

2.7.6.1.3　治験薬の曝露

施設内で治験関係者立ち会いの下，治験薬が投与された。

2.7.6.1.4　薬物動態／薬力学

薬物動態

リナクロチド 0.290 mg を 7 日間投与された被験者の血漿中濃度は，未変化体及び MM-419447 ともに定量下限（未変化体は 0.2 ng/mL，MM-419447 は 2.0 ng/mL）未満であった。2.897 mg 単回投与を受けた 18 例の被験者のうち 2 例で未変化体が検出された（ともに空腹時）が，MM-419447 は検出されなかった。

リナクロチド 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。リナクロチド 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，投与条件による差又は用量間の差はみられなかった。

薬力学

BSFS スコアのベースラインからの変化量（投与期間 7 日間）

BSFS スコアのベースラインからの変化量（平均値）は，食後投与の被験者で空腹時投与の被験者よりも大きくなり，2 つの投与条件の差の 90%信頼区間は，事前に規定した同等性許容範囲（± 0.6125）に含まれなかった。本結果から，食後投与と空腹時投与の同等性は示されず，リナクロチドを食後投与された被験者では，空腹時投与と比べて薬力学的効果が増加することが示された。

SBM 頻度，CSBM 頻度及びいきみスコア

1 週間あたりの SBM 頻度及び CSBM 頻度は, 食後投与の被験者で空腹時投与の被験者よりも大きくなり，2 つの投与条件間に統計的に有意な差が認められた。BSFS スコアの結果と同様に，リナクロチドを食後投与された被験者では，空腹時投与と比べて，薬力学的効果が増加することが示された。本試験の対象集団（健康成人）では，ベースラインのいきみスコアは低く（スコアの平均値は 1.41），ベースラインと投与後のスコアの変化量も小さかった（表 2.7.6.1- 3）。

表 2.7.6.1- 3　　食後及び空腹時の排便習慣データの概要（投与期間 7 日間，PP 解析対象集団）

	ベースラインからの変化量 平均値（SEM）		差 平均値（90% CI）	P 値 [a]
	リナクロチド （0.290 mg）食後	リナクロチド （0.290 mg）空腹時	食後–空腹時の差	食後 vs 空腹時
BSFS スコア	2.45 (0.159)	1.84 (0.177)	0.61 (0.25～0.98)	0.0092
SBM 頻度	5.94 (1.503)	1.50 (0.487)	4.44 (2.22～6.67)	0.0031
CSBM 頻度	4.06 (1.181)	1.00 (0.443)	3.06 (0.90～5.21)	0.0251
いきみのスコア	-0.16 (0.064)	-0.17 (0.057)	0.01 (-0.12～0.14)	0.9387

CI = 信頼区間，SEM = 平均の標準誤差

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

Source：MCP-103-103（5.3.1.1-1）Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.4.1.1

2.7.6.1.5　安全性

有害事象

リナクロチド 0.290 mg 投与後にみられた有害事象の発現割合は，食後投与では 100.0%（18/18 例），空腹時投与では 94.7%（18/19 例）であり，投与条件間で同様であった。有害事象の多くは，

投与条件によらず，治験担当医師によって治験薬との関連性を否定されなかった（表 2.7.6.1- 4）。多くの有害事象は軽度で，中等度の有害事象が 3 例（下痢 2 例，腹痛 1 例）にみられた。器官別大分類では胃腸障害が最も多く，食後投与では 100.0%（18/18 例），空腹時投与では 94.7%（18/19 例）にみられた。下痢が最も多くみられ，食後投与では 100.0%（18/18 例），空腹時投与では 94.7%（18/19 例）で 1 回以上の発現が認められた。下痢の重要な臨床症状である体液量の減少や電解質異常，あるいは下痢と関連すると思われる他の有害事象（めまい等）がみられた被験者はいなかった。腹痛は，食後投与では 22.2%（4/18 例），空腹時投与では 15.8%（3/19 例）に 1 回以上認められた（表 2.7.6.1- 5）。副作用の多くは，食後投与及び空腹時投与ともに，器官別大分類の胃腸障害に該当する事象であった。下痢及び腹痛はいずれも，治験担当医師によって副作用と判定された（表 2.7.6.1- 6）。

リナクロチド 2.897 mg 投与後にみられた有害事象の発現割合は，食後投与では 22.2%（2/9 例），空腹時投与では 11.1%（1/9 例）であった。有害事象はすべて軽度であった。リナクロチド 2.897 mg 投与時点で多くの被験者が下痢を発現していたが，新たな下痢の発現や症状の悪化はなかった。リナクロチド 2.897 mg を空腹時投与された 1 例に悪心及び味覚障害がみられ，副作用と判定された（表 2.7.6.1- 5，表 2.7.6.1- 6）。

表 2.7.6.1- 4　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	リナクロチド			
	0.290 mg 食後 n=18	0.290 mg 空腹時 n=19	2.897 mg 食後 n=9	2.897 mg 空腹時 n=9
有害事象	18 (100.0)	18 (94.7)	2 (22.2)	1 (11.1)[a]
副作用	18 (100.0)	18 (94.7)	0	1 (11.1)
重篤な有害事象	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

例数（割合）

有害事象は，クロスオーバー第 1 期の治験薬初回投与後に認められた又は程度が悪化した事象とした。休薬期間又はクロスオーバー第 2 期の投与前に発現した有害事象は本表に含めなかった。

a：2.897 mg 投与時点で，多くの被験者が下痢を発現中であった。

Source：MCP-103-103（5.3.1.1-1）Table 14.3.1.1.1

表 2.7.6.1- 5　　すべての有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 9.1 器官別大分類／基本語	リナクロチド			
	0.290 mg 食後 n=18	0.290 mg 空腹時 n=19	2.897 mg 食後 n=9	2.897 mg 空腹時 n=9
すべての有害事象	18 (100.0)	18 (94.7)	2 (22.2)	1 (11.1)
耳および迷路障害	0	1 (5.3)	0	0
耳痛	0	1 (5.3)	0	0
胃腸障害	18 (100.0)	18 (94.7)	0	1 (11.1)
下痢	18 (100.0)	18 (94.7)	0	0
腹痛	4 (22.2)	3 (15.8)	0	0
鼓腸	1 (5.6)	0	0	0
悪心	0	0	0	1 (11.1)
全身障害および投与局所様態	0	1 (5.3)	2 (22.2)	0
投与部位反応 [a]	0	1 (5.3)	1 (11.1)	0
注入部位腫脹 [a]	0	0	1 (11.1)	0
感染症および寄生虫症	1 (5.6)	0	0	0
気管支炎	1 (5.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.3)	0	0
四肢痛	0	1 (5.3)	0	0
神経系障害	1 (5.6)	0	0	1 (11.1)
味覚異常	0	0	0	1 (11.1)
頭痛	1 (5.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (5.6)	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (5.6)	0	0	0
血管障害	1 (5.6)	0	0	0
潮紅	1 (5.6)	0	0	0

例数（割合）

有害事象は，クロスオーバー第 1 期の治験薬初回投与後に認められた又は程度が悪化した事象とした。本表には，休薬期間又はクロスオーバー第 2 期の投与前に発現した有害事象を含めなかった。
a：静脈切開術及び静脈カテーテルに関連する。

Source：MCP-103-103（5.3.1.1-1）Table 14.3.1.2.1

表 2.7.6.1- 6　　すべての副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 9.1 器官別大分類／基本語	リナクロチド			
	0.290 mg 食後 n=18	0.290 mg 空腹時 n=19	2.897 mg 食後 n=9	2.897 mg 空腹時 n=9
すべての副作用	18 (100.0)	18 (94.7)	0	1 (11.1)
胃腸障害	18 (100.0)	18 (94.7)	0	1 (11.1)
下痢	18 (100.0)	18 (94.7)	0	0
腹痛	4 (22.2)	3 (15.8)	0	0
鼓腸	1 (5.6)	0	0	0
悪心	0	0	0	1 (11.1)
神経系障害	1 (5.6)	0	0	1 (11.1)
味覚異常	0	0	0	1 (11.1)
頭痛	1 (5.6)	0	0	0

例数（割合）

有害事象は，クロスオーバー第 1 期の治験薬初回投与後に認められた又は程度が悪化した事象とした。本表には，休薬期間又はクロスオーバー第 2 期の投与前に発現した有害事象を含めなかった。

Source：MCP-103-103（5.3.1.1-1）Table 14.3.1.5.1

死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図

臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図に，臨床的に意義がある又は安全性の懸念が考えられる異常所見は認められなかった。

2.7.6.1.6　結論

- 投与後 7 日間におけるリナクロチドの薬力学効果に，高脂肪食摂取後投与と空腹時投与の同等性は認められなかった。高脂肪食存在下でリナクロチドを投与することにより，リナクロチドの薬力学的効果は増加する傾向がみられた。
- リナクロチド 0.290 mg 投与後の未変化体及び MM-419447 の濃度は，食後及び空腹時ともに定量下限を下回った。これは，これまでの試験においても，リナクロチドを臨床用量で投与した場合に血漿中薬物濃度が定量下限未満であったことと一致する。リナクロチド 2.897 mg 投与後，2 例の被験者でわずかに未変化体濃度が測定されたが，MM-419447 濃度が測定された被験者はいなかった。これは，リナクロチドのバイオアベイラビリティはごくわずかであることを示している。糞便中では，代謝物である MM-419447 が主に回収された。
- 有害事象の発現割合に，食後投与と空腹時投与で差はみられなかった。

- 最も多くみられた有害事象は下痢であり，食後投与と空腹時投与での発現割合は同様であった。程度は軽度又は中等度であり，臨床的に重要な症状を生じることもなく，治療をせずに投与終了により回復した。
- 臨床検査（血清ナトリウムを含む）に，臨床的に意義がある又は安全性の懸念と考えられる異常所見は認められなかった。
- 全体的に，リナクロチド（0.290 及び 2.897 mg）は良好な忍容性を示し，リナクロチドの作用機序を反映した下痢が有害事象として最も多くみられたものの，安全性上の問題は確認されなかった。

2.7.6.2　第 1 相単回投与試験［CL-0011］（添付資料番号 5.3.3.1-1）

2.7.6.2.1　試験方法

試験の標題：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－

治験実施施設：国内 1 施設

公表文献：未公表

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2010 年 10 月 16 日

試験終了日（最終の評価日）：2010 年 12 月 25 日

開発のフェーズ：第 1 相試験

目的

非高齢健康成人男性を対象に，リナクロチドを単回経口投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学について検討する。

試験方法

1 ステップあたり非高齢健康成人男性 8 例（リナクロチド投与群 6 例，プラセボ投与群 2 例）を対象とし，リナクロチド（0.109，0.327，1.09，3.27 mg）内服液又はプラセボ内服液を二重盲検下に空腹時単回経口投与し，更に飲水させた。薬剤は無作為に割り付け，二重盲検試験として実施した。各ステップにおいて安全性に問題ないことを確認した上で，盲検下でステップアップを判断した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：32 例

解析時：32 例

対象被験者

非高齢健康成人男性

選択基準

以下の基準をすべて満たす場合，本試験の対象とした。

1. 性別が男性である者
2. 年齢（同意取得時）が 20 歳以上 45 歳未満の者
3. 体重（スクリーニング検査時）が 50.0 kg 以上 80.0 kg 未満の者
4. BMI（スクリーニング検査時）が 17.6 kg/m^2 以上 26.4 kg/m^2 未満の者

5. スクリーニング検査及び入院から投与直前までに得られた診察（自覚症状，他覚所見），すべての検査の結果から治験担当医師が健康であると判断できる者
6. スクリーニング検査前 90 日間の便形状（外観）について，硬便又は兎糞状便（BSFS 1～2）が 25%未満であり，かつ軟便（泥状便）又は水様便（BSFS 6～7）が 25%未満である者
7. 排便習慣観察期[a]の便形状（外観）について，硬便又は兎糞状便（BSFS 1～2）が 25%未満であり，かつ軟便（泥状便）又は水様便（BSFS 6～7）が 25%未満である者
8. 排便習慣観察期の排便頻度が 7 日間のうち，3 回以上の者
9. 排便習慣観察期の排便頻度が 1 日に最大 3 回以下の者
10. 排便習慣観察期に被験者日誌の全項目が記入されている者
11. 被験者本人から文書による同意が得られている者

a：治験薬投与 7 日前の 0 時 0 分から治験薬投与前日の 23 時 59 分までをさす

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する場合，本試験の対象としなかった。

1. スクリーニング検査前 120 日以内に，他の治験又は製造販売後臨床試験において投薬を受けた者
2. スクリーニング検査前 90 日以内に 400 mL 以上の全血採血，30 日以内に 200 mL 以上の全血採血又は 14 日以内に成分献血を実施した者
3. 治験薬投与前 10 日以内に治療（薬剤の使用又は療法）を受けた者又は治療（薬剤の使用又は療法）予定のある者
   なお，薬剤の使用は市販薬の使用も含む
4. スクリーニング検査時及び入院日の血圧，脈拍数，体温，12 誘導心電図のいずれかで基準範囲を逸脱する者
   臥位血圧　収縮期：90 mmHg 以上，140 mmHg 以下
   拡張期：40 mmHg 以上，90 mmHg 以下
   臥位脈拍数：40 bpm 以上，90 bpm 以下
   腋窩体温：35.0℃ 以上，37.0℃ 以下
   12 誘導心電図：正常又は臨床的に重要でない異常
5. スクリーニング検査時及び入院日の臨床検査で下記基準のいずれかに抵触する者
   なお，各種検査の基準範囲は実施医療機関又は検査・測定機関の基準範囲とする。

(1) 血液学的検査：

・基準範囲の上下限の ±20%を逸脱する者
ただし，白血球数が基準値内であれば分画の個々の値は問わない。

(2) 血液生化学検査：
・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），クレアチニン（Cre）及び血清電解質（Na，K，Cl，Ca，P）は，基準範囲を逸脱する者
・上記以外の項目は，基準範囲の上下限の ±20%を逸脱する者
ただし，下限値の逸脱が臨床的に問題ないと考えられる項目［AST，ALT，γ－グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP），総ビリルビン（T-Bil），アルカリホスファターゼ（ALP），乳酸脱水素酵素（LDH），血中尿素窒素（BUN），Cre，尿酸（UA），総コレステロール（T-Cho），中性脂肪（TG）］は，下限値を設定しない。

(3) 尿検査：
・各定性検査項目で基準範囲を逸脱する者
ただし，スクリーニング検査時のみ尿蛋白，尿糖，ウロビリノーゲンに加え，尿潜血も確認する。

(4) 免疫学的検査（スクリーニング検査時のみ）：
・B 型肝炎ウイルス（HBs）抗原，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体，ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗原・抗体，梅毒のいずれかの検査で陽性を認めた者

(5) 尿中薬物検査（スクリーニング検査時のみ）：
・ベンゾジアゼピン類，コカイン系麻薬，覚せい剤，大麻，バルビツール酸類，モルヒネ系麻薬，フェンシクリジン類，三環系抗うつ剤のいずれかに陽性を認めた者

6. 薬物アレルギーの既往を有する者
7. 入院日前 7 日以内に上部消化器症状（悪心，嘔吐，胃痛等），下部消化器症状（腹痛等）を発現した者
8. 肝疾患（ウイルス性肝炎，薬物性肝障害等）の合併又は既往を有する者
9. 心疾患（うっ血性心不全，狭心症，治療を要する不整脈等）の合併又は既往を有する者
10. 呼吸器疾患（重篤な気管支喘息，慢性気管支炎等）の合併又は既往を有する者（ただし，小児期の喘息の既往は除く）
11. 消化器系疾患（過敏性腸症候群，重篤な消化性潰瘍，逆流性食道炎，各種切除術を必要とする疾患等）の合併又は既往を有する者（ただし，虫垂炎の既往は除く）
12. 腎疾患（急性腎不全，糸球体腎炎，間質性腎炎等）の合併又は既往を有する者（ただし，結石の既往は除く）
13. 脳血管障害（脳梗塞等）の合併又は既往を有する者
14. 悪性腫瘍の合併又は既往を有する者
15. 日常的な飲酒量，喫煙量が過度である者
過度の目安
飲酒：アルコール量として平均 45 g/日以上（ビール大瓶 1 本で 25 g，日本酒 1 合で 22 g のアルコールを含有）
喫煙：平均 20 本/日以上

16. リナクロチドの投与歴のある者
17. 治験依頼者，本試験に関係する医薬品開発業務受託機関（CRO），治験施設支援機関（SMO）又は実施医療機関に雇用されている者
18. その他，治験担当医師により不適当と判断された者

治験薬，ロット番号

リナクロチド原体 1 g：リナクロチド 1 g が入った褐色ガラス瓶，ロット番号 10127A

治験薬の投与量及び投与方法

治験薬投与前日の夕食以降 10 時間以上絶食した空腹下の被験者に対し，リナクロチド（0.109，0.327，1.09，3.27 mg）内服液又はプラセボ内服液を二重盲検下で単回経口投与した。その後，投与に用いた容器に水 5 mL を追加し転倒混和した溶液を投与し，それを計 3 回繰り返した。更に，水 130 mL を飲ませた。

試験期間

単回投与

評価項目

薬物動態

- 血漿中未変化体及び MM-419447 濃度

薬力学

- 便形状（外観）
- SBM 頻度／CSBM 頻度
- いきみ
- 初回排便までの時間

安全性

- バイタルサイン
- 有害事象
- 臨床検査
- 身体所見
- 心電図
- 体重

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度の判定には「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）のグレードを参考とし，この基準に規定されていない項目については，以下にしたがって判定した。

軽　度：日常の活動に支障がないもの
中等度：日常の活動に支障があるもの
重　度：日常の活動が不可能になるもの

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は以下の基準により判定し，「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを，副作用と定義した。

否定できる：有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない：有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合
・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合
・投与中止に関する情報が不明確な場合
多分（おそらく）関連あり：有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合
・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合
・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）
治験薬が投与された被験者を対象とした。
薬物動態解析対象集団（PKAS）
治験薬が投与され，薬物動態評価項目に関する試料が治験薬投与後 1 時点以上で採取（濃度測定）された被験者を対象とした。
薬力学解析対象集団（PDAS）
治験薬が投与され，投与前 48 時間及び投与後 48 時間にそれぞれ 1 回以上排便がある被験者を対象とした。

被験者背景及びその他の基準値

SAF，PKAS 及び PDAS に対し，リナクロチド群（0.109，0.327，1.09，3.27 mg）及びプラセボ投与群別に解析を行った。なお，プラセボ群は各ステップのプラセボ投与例を併合した。

薬物動態

プラセボ投与例を除く PKAS について，ステップごとに各予定採血時点の血漿中未変化体及び MM-419447 濃度の要約統計量を算出した。測定値が定量下限（血漿中未変化体は 0.218 ng/mL，MM-419447 は 2.0 ng/mL）未満の場合は，薬物濃度を 0（ゼロ）として取り扱った。ただし，同一ステップのうち 2 例以上について，少なくとも 1 時点で測定値が定量下限以上であった場合のみ要約を実施することとした。

薬力学

PDAS に対し，リナクロチド群（0.109，0.327，1.09，3.27 mg）及びプラセボ群別に解析を行った。なお，プラセボ群は各ステップのプラセボ投与例を併合した。

- 便形状（外観）
  投与前 48 時間の最大 BSFS スコア及び投与後 48 時間の最大 BSFS スコアについて要約統計量を算出した。また，その変化量についても要約統計量を算出し，累積分布関数（CDF）プロットを作成した。
  投与後 48 時間の最大 BSFS スコアと投与前 48 時間の平均 BSFS スコアの変化量について要約統計量を算出し，CDF プロットを作成した。また，その変化量が 2 以上となる被験者数の度数集計を行った。
  縦軸を BSFS スコア，横軸を投与からの時間としたケースプロットを作成した。
  BSFS 平均スコアについて，各日で要約統計量を算出した。
- SBM 頻度／CSBM 頻度
  SBM 頻度について，各日で度数集計を行った。
  CSBM 頻度について，各日で度数集計を行った。
- いきみ
  投与前 48 時間の最小のいきみスコア及び投与後 48 時間の最小のいきみスコアについて要約統計量を算出した。また，その変化量についても要約統計量を算出し，CDF プロットを作成した。
  縦軸をいきみスコア，横軸を投与からの時間としたケースプロットを作成した。
  いきみ平均スコアについて，各日で要約統計量を算出した。
- 初回排便までの時間
  治験薬投与から初回排便までの時間について，要約統計量を算出した。

安全性

SAF に対し，リナクロチド群（0.109，0.327，1.09，3.27 mg）及びプラセボ群別に解析を行った。なお，プラセボ群は各ステップのプラセボ投与例を併合した。

- 有害事象
  有害事象の有無及び副作用の有無の度数集計を行った。
  器官分類別及び症状別に，有害事象及び副作用の度数集計を行った。
- 臨床検査
  計数値項目について，測定時点ごとに度数集計を行った。
  計量値項目について，測定時点ごとに実測値の要約統計量を算出した。
- バイタルサイン（腋窩体温，臥位血圧・臥位脈拍数）
  各項目について，測定時点ごとに実測値の要約統計量を算出した。
- 12 誘導心電図
  判定結果について，測定時点ごとに度数集計を行った。
- 体重
  測定時点ごとに実測値の要約統計量を算出した。

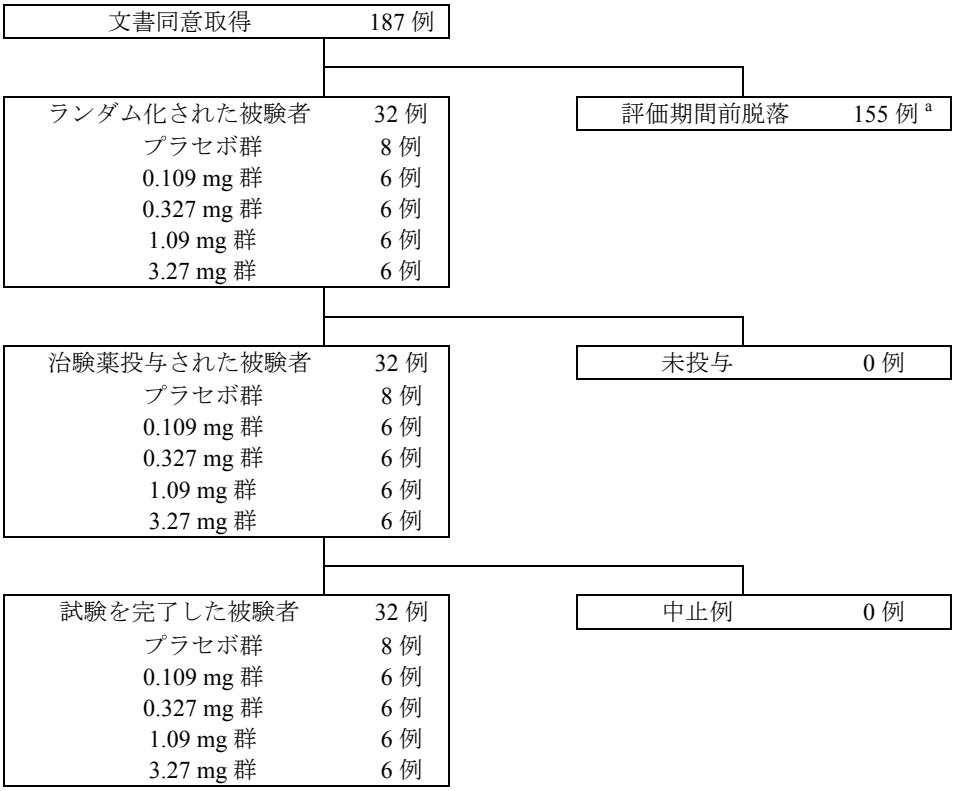
2.7.6.2.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

文書同意取得 187 例のうち，32 例が無作為化され（プラセボ群 8 例，0.109 mg 群 6 例，0.327 mg 群 6 例，1.09 mg 群 6 例，3.27 mg 群 6 例），全被験者が投与を完了した（図 2.7.6.2- 1）。

SAF，PKAS，PDAS は治験薬が投与された 32 例全例であり，除外例はなかった。

図 2.7.6.2- 1　　被験者の内訳



a：評価期間前脱落理由:

選択基準を満たさなかった・除外基準に抵触した 93 例

同意の撤回 23 例

その他（被験者充足のため）39 例

Source：CL-0011（5.3.3.1-1）表 12.1.1，表 12.1.2，表 12.1.3，表 12.1.4，付録 13.2.1.1

人口統計学的及び他の基準値

本試験の対象は，非高齢健康成人男性であり，年齢（同意取得時）の平均値は 27.3～32.0 歳であった。また，既往症は 0.109 mg 群で 1 例（鼡径ヘルニア及び喘息）にみられ，合併症がみられた 7 例は，すべて季節性アレルギーであった（表 2.7.6.2- 1）。

表 2.7.6.2- 1　　人口統計学的及び他の基準値（SAF，PKAS 及び PDAS）

背景因子		プラセボ群	0.109 mg 群	0.327 mg 群	1.09 mg 群	3.27 mg 群
年齢（歳）	例数 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	8 30.4 (7.31) 28.5 21～41	6 27.3 (8.50) 24.0 21～44	6 30.3 (9.77) 29.0 21～43	6 32.0 (8.65) 31.5 20～44	6 31.2 (5.53) 31.0 23～40
身長（cm）	例数 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	8 169.54 (6.632) 170.15 156.1～177.1	6 171.00 (4.854) 172.10 164.2～177.5	6 170.83 (6.055) 169.05 165.6～181.0	6 171.45 (3.436) 171.50 166.3～176.4	6 169.17 (5.118) 167.80 164.1～176.9
体重（kg）	例数 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	8 61.50 (4.519) 60.25 55.5～69.5	6 60.37 (7.777) 56.95 53.4～70.6	6 63.80 (4.075) 63.55 59.2～71.0	6 69.03 (6.525) 69.70 61.4～78.2	6 60.85 (5.816) 60.20 51.6～68.1
BMI（kg/m^2）	例数 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	8 21.51 (2.588) 21.65 17.7～25.9	6 20.62 (2.027) 19.75 18.5～23.8	6 21.92 (1.543) 22.25 20.1～23.6	6 23.47 (1.743) 23.65 20.8～25.4	6 21.25 (1.993) 21.55 18.9～23.9
既往症の有無	なし	8 (100.0%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
	あり	0	1 (16.7%)	0	0	0
	合計	8	6	6	6	6
合併症の有無	なし	6 (75.0%)	4 (66.7%)	6 (100.0%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)
	あり	2 (25.0%)	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)
	合計	8	6	6	6	6
免疫学的検査	陰性	8 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
	陽性	0	0	0	0	0
	合計	8	6	6	6	6
尿中薬物検査	陰性	8 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
	陽性	0	0	0	0	0
	合計	8	6	6	6	6
喫煙歴	なし	5 (62.5%)	5 (83.3%)	1 (16.7%)	4 (66.7%)	1 (16.7%)
	過去に吸っていたが現在は吸っていない	2 (25.0%)	0	2 (33.3%)	0	3 (50.0%)
	現在も吸っている	1 (12.5%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
	合計	8	6	6	6	6
飲酒歴	なし	2 (25.0%)	4 (66.7%)	0	0	1 (16.7%)
	過去飲んでいた	0	0	0	2 (33.3%)	0
	現在も飲んでいる	6 (75.0%)	2 (33.3%)	6 (100.0%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)
	合計	8	6	6	6	6

例数（割合）

Source：CL-0011（5.3.3.1-1）表 12.2.1.1.1，表 12.2.1.1.2，表 12.2.1.1.3，表 12.2.1.2.1，表 12.2.1.2.2，表 12.2.1.2.3

2.7.6.2.3　治験薬の曝露

治験担当医師及び治験薬管理者又は治験協力者が被験者の服薬に立ち会い，いずれの被験者も治験実施計画書の規定どおり，治験薬を服薬したことを確認した。

2.7.6.2.4 有効性／薬物動態／薬力学

薬物動態

血漿中未変化体濃度及び MM-419447 濃度は，すべての被験者の全採血点で定量下限（血漿中未変化体は 0.218 ng/mL，MM-419447 は 2.0 ng/mL）未満であった。

薬力学

便形状

0.109 mg 群及び 0.327 mg 群では，投与前 48 時間の最大 BSFS スコアと比べて投与後 48 時間の最大 BSFS スコアは増加しなかった。プラセボ群，1.09 mg 群及び 3.27 mg 群では投与後 48 時間の最大 BSFS スコアが増加したが，投与後 48 時間の最大 BSFS スコアと投与前 48 時間の最大 BSFS スコアの差の平均値をみると，1.09 mg 群及び 3.27 mg 群はプラセボ群よりも大きかった。投与後 48 時間の最大 BSFS スコアと投与前 48 時間の平均 BSFS スコアの差が 2 以上であった被験者の割合は，プラセボ群 12.5%（1/8 例），0.109 mg 群 0%（0/6 例），0.327 mg 群 0%（0/6 例），1.09 mg 群 66.7%（4/6 例）及び 3.27 mg 群 50.0%（3/6 例）であった。また，投与後 48 時間の最大 BSFS スコアが 6 以上であった被験者は，プラセボ群及び 0.109 mg 群ではみられなかったが，0.327 mg 群で 1 例，1.09 mg 群で 4 例，3.27 mg 群で 3 例にみられた（表 2.7.6.2- 2）。

表 2.7.6.2- 2　　BSFS スコアの要約統計量（PDAS）

項目		プラセボ群 n=8	0.109 mg 群 n=6	0.327 mg 群 n=6	1.09 mg 群 n=6	3.27 mg 群 n=6
投与前 48 時間の最大 BSFS スコア	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	3.8 (0.71) 4.0 3～5	3.8 (0.41) 4.0 3～4	4.5 (0.55) 4.5 4～5	4.2 (0.75) 4.0 3～5	4.0 (0.00) 4.0 4～4
投与前 48 時間の平均 BSFS スコア	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	3.4 (0.50) 3.3 3～5	3.8 (0.42) 4.0 3～4	4.3 (0.48) 4.3 4～5	3.8 (0.51) 3.8 3～5	3.9 (0.20) 4.0 4～4
投与後 48 時間の最大 BSFS スコア	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	4.5 (0.93) 5.0 3～5	3.2 (1.17) 3.5 1～4	4.3 (1.37) 4.5 2～6	5.2 (1.33) 6.0 3～6	5.5 (0.55) 5.5 5～6
BSFS スコアの変化量（投与後 48 時間の最大値－投与前 48 時間の最大値）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	0.8 (0.71) 1.0 0～2	-0.7 (1.21) 0.0 -3～0	-0.2 (1.47) 0.0 -3～1	1.0 (2.00) 2.0 -2～3	1.5 (0.55) 1.5 1～2
BSFS スコアの変化量（投与後 48 時間の最大値－投与前 48 時間の平均値）	平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	1.1 (0.81) 1.5 0～2	-0.6 (1.28) 0.0 -3～1	0.1 (1.31) 0.4 -3～1	1.4 (1.57) 2.0 -1～3	1.6 (0.49) 1.8 1～2

Source：CL-0011（5.3.3.1-1）表 12.4.1.1

SBM 頻度／CSBM 頻度

SBM 頻度又は CSBM 頻度が 4 回以上であった被験者は，3.27 mg 群でみられた（SBM 頻度で 2 例，CSBM 頻度で 1 例）。他の投与群での頻度は，すべての被験者で 3 回以下であった。

いきみ

いきみスコアは，すべての投与群に明らかな変化はみられなかった。

初回排便までの時間

初回排便までの時間の平均値では，プラセボ群，0.109 mg 群及び 0.327 mg 群に比べて，1.09 mg 群及び 3.27 mg 群で短かった。

2.7.6.2.5 安全性

有害事象

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（表 2.7.6.2- 3）。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 8 例 9 件，腹痛 1 例 1 件）であった。すべての事象は副作用であった（表 2.7.6.2- 4）。有害事象の程度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。

表 2.7.6.2- 3　　有害事象の要約（SAF）

	プラセボ群 n=8	0.109 mg 群 n=6	0.327 mg 群 n=6	1.09 mg 群 n=6	3.27 mg 群 n=6	合計 n=32
有害事象	0	0	1 (16.7%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	8 (25.0%)
副作用	0	0	1 (16.7%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	8 (25.0%)

例数（割合）

Source：CL-0011（5.3.3.1-1）表 12.5.1

表 2.7.6.2- 4　　有害事象の内訳（SAF）

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類／基本語	有害事象（すべて副作用）					
	プラセボ群 n=8	0.109 mg 群 n=6	0.327 mg 群 n=6	1.09 mg 群 n=6	3.27 mg 群 n=6	合計 n=32
胃腸障害	0	0	1 (16.7%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	8 (25.0%)
腹痛	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (3.1%)
下痢	0	0	1 (16.7%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	8 (25.0%)

例数（割合）

Source：CL-0011（5.3.3.1-1）表 12.5.1.2.1

死亡及び重篤な有害事象

本試験中に死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

投与中止に至った有害事象

本試験中に投与中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値

臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）の要約統計量又は計数値の推移では，治験薬投与後に明らかな変動がみられた臨床検査項目はなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサイン（臥位血圧，臥位脈拍数，腋窩体温）及び体重の要約統計量の推移では，治験薬投与後に明らかな変動がみられた臨床検査項目はなかった。12 誘導心電図所見では，試験期間内に「臨床的に重要な異常」がみられた被験者はいなかった。

2.7.6.2.6　結論

非高齢健康成人男性を対象に，リナクロチド（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，薬物動態及び薬力学について検討した。

薬物動態では，血漿中未変化体及び MM-419447 濃度は，すべての被験者の全採血点で定量下限未満であった。薬力学の評価では，便形状の BSFS スコアは，0.109 mg 群及び 0.327 mg 群では，投与前 48 時間の最大 BSFS スコアと比べて投与後 48 時間の最大 BSFS スコアは増加しなかった。プラセボ群，1.09 mg 群及び 3.27 mg 群では投与後 48 時間の最大 BSFS スコアが増加したが，投与後 48 時間の最大 BSFS スコアと投与前 48 時間の最大 BSFS スコアの差の平均値をみると，1.09 mg 群及び 3.27 mg 群はプラセボ群よりも大きかった。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であり，すべての事象は副作用と判断されたが，程度はすべて軽度であり，いずれも回復が確認された。

以上より，リナクロチドの高用量で胃腸障害の有害事象がみられたが，すべて軽度であり，今回検討した用量範囲内では安全性，忍容性に問題はないと考えられた。また，薬力学的な変化も高用量で認められた。

2.7.6.3　第 1 相反復・投与時期探索試験［CL-0012］（添付資料番号 5.3.3.1-2）

2.7.6.3.1　試験方法

試験の標題：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－

治験実施施設：国内 1 施設

公表文献：未公表

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2011 年 6 月 24 日

試験終了日（最終の評価日）：2011 年 9 月 17 日

開発のフェーズ：第 1 相試験

目的

パート 1

非高齢健康成人男性及び女性を対象に，リナクロチドを反復経口投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学について検討する。

パート 2

非高齢健康成人男性及び女性を対象に，リナクロチドの投与時期について食前投与及び食後投与の 2 条件を安全性及び薬力学を指標に比較する。

試験方法

パート 1

非高齢健康成人男性及び女性を対象とし，夕食以降空腹下の朝にリナクロチド又はプラセボを 7 日間反復経口投与した。被験者は経口投与後 30 分に朝食をとった。リナクロチド群の用量は，0.25 mg 及び 1 mg とした。薬剤は無作為に割り付け，二重盲検試験として実施した。ステップ 1（0.25 mg）の安全性を盲検下でステップアップ・移行手順に従い検討し，ステップ 2（1 mg）へステップアップした。

パート 2

パート 1 のステップ 1（0.25 mg）の安全性をステップアップ・移行手順に従い盲検下で検討し，パート 2 へ移行した。

食前投与先行群及び食後投与先行群の 2 群 2 時期のクロスオーバー試験として実施した。食前投与先行群及び食後投与先行群の 2 群に無作為に割り付け，二重盲検試験として実施した。投与条件は，下記の食前投与及び食後投与とした。

食前投与：夕食以降空腹下の朝にリナクロチドを経口投与した。被験者は経口投与後 30 分に朝食をとった。また，朝食開始 30 分 ±5 分以内にプラセボを経口投与した。

食後投与：夕食以降空腹下の朝にプラセボを経口投与した。被験者は経口投与後 30 分に朝食をとった。また，朝食開始 30 分 ± 5 分以内にリナクロチドを経口投与した。

非高齢健康成人男性及び女性を対象とし，各時期において，上記投与条件で，リナクロチド及びプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した。リナクロチドの用量は，0.25 mg とした。時期 I が終了し，14～21 日間の休薬期間後，投与条件を変更して時期 II を開始した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：44 例（パート 1　24 例，パート 2　20 例）

解析時：44 例（パート 1　24 例，パート 2　20 例）

対象被験者

非高齢健康成人

選択基準

以下の基準をすべて満たす場合，本試験の対象とした。

1. 年齢（同意取得時）が 20 歳以上 45 歳未満の者
2. 体重（スクリーニング検査時）：
   女性：40.0 kg 以上 70.0 kg 未満の者
   男性：50.0 kg 以上 80.0 kg 未満の者
3. BMI（スクリーニング検査時）が 17.6 kg/m^2 以上 26.4 kg/m^2 未満の者
4. スクリーニング検査及び入院から投与直前までに得られた診察（自覚症状，他覚所見），すべての検査の結果から治験担当医師が健康であると判断できる者
5. スクリーニング検査前 90 日間の便形状（外観）について，硬便又は兎糞状便（BSFS 1～2）が 25%未満であり，かつ軟便（泥状便）又は水様便（BSFS 6～7）が 25%未満である者
6. 排便習慣観察期[a]（パート 2 の時期 II を除く）の便形状（外観）について，硬便又は兎糞状便（BSFS 1～2）が 25%未満であり，かつ軟便（泥状便）又は水様便（BSFS 6～7）が 25%未満である者
7. 排便習慣観察期（パート 2 の時期 II を除く）の排便頻度が 7 日間のうち，3 回以上の者
8. 排便習慣観察期（パート 2 の時期 II を除く）の排便頻度が 1 日に最大 3 回以下の者
9. 排便習慣観察期（パート 2 の時期 II を除く）に被験者日誌の全項目が記入されている者
10. 被験者本人から文書による同意が得られている者

a：排便習慣観察期とは，−7 日目の 0 時 0 分から −1 日目の 23 時 59 分までをさす（各時期での初回の治験薬投与日を 1 日目とした）。

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する場合，本試験の対象としなかった。

1. スクリーニング検査前 120 日以内に，他の治験又は製造販売後臨床試験において投薬を受けた者
2. スクリーニング検査前 90 日以内に 400 mL 以上の全血採血，30 日以内に 200 mL 以上の全血採血又は 14 日以内に成分献血を実施した者
3. 治験薬初回投与前 10 日以内に治療（薬剤の使用又は療法）を受けた者又は治療（薬剤の使用又は療法）予定のある者
   なお，薬剤の使用は市販薬の使用も含む
4. スクリーニング検査時及び治験薬初回投与前日の血圧，脈拍数，体温，12 誘導心電図のいずれかで以下の基準範囲を逸脱する者
   臥位血圧　収縮期：90 mmHg 以上，140 mmHg 以下
   拡張期：40 mmHg 以上，90 mmHg 以下
   臥位脈拍数：40 bpm 以上，90 bpm 以下
   腋窩体温：35.0℃ 以上，37.0℃ 以下
   12 誘導心電図：正常又は臨床的に重要でない異常
5. スクリーニング検査時及び治験薬初回投与前日の臨床検査で下記基準のいずれかに抵触する者
   なお，各種検査の基準範囲は実施医療機関又は検査・測定機関の基準範囲とする。

(1) 血液学的検査：
- 基準範囲の上下限の ±20%を逸脱する者
  ただし，白血球数が基準値内であれば分画の個々の値は問わない。

(2) 血液生化学検査：
- AST，ALT，Cre 及び血清電解質（Na，K，Cl，Ca，P）は，基準範囲を逸脱する者
- 上記以外の項目は，基準範囲の上下限の ±20%を逸脱する者
  ただし，下限値の逸脱が臨床的に問題ないと考えられる項目（AST，ALT，γ-GTP，T-Bil，ALP，LDH，BUN，Cre，UA，T-Cho，TG）は，下限値を設定しない。

(3) 尿検査：
- 各定性検査項目で基準範囲を逸脱する者
  ただし，スクリーニング検査時及び治験薬初回投与前日では，尿蛋白，尿糖，ウロビリノーゲンに加え，尿潜血も確認する。

(4) 免疫学的検査（スクリーニング検査時のみ）：
- HBs，HCV 抗体，HIV 抗原・抗体，梅毒のいずれかの検査で陽性を認めた者

(5) 尿中薬物検査（スクリーニング検査時のみ）：
- ベンゾジアゼピン類，コカイン系麻薬，覚せい剤，大麻，バルビツール酸類，モルヒネ系麻薬，フェンシクリジン類，三環系抗うつ剤のいずれかに陽性を認めた者

(6) 妊娠検査：
- 閉経前及び閉経後 2 年を経ていない女性被験者において，陽性を認めた者

6. 女性被験者では，授乳中の者，妊婦，妊娠している可能性のある者，又は試験期間中に妊娠を希望する者
7. スクリーニング検査時の QT 評価用 12 誘導心電図で以下の基準範囲を逸脱する者（パート 1 のみ）

   PR：120 ms 以上 200 ms 未満

   QRS 間隔：120 ms 未満

   Bazett 補正又は Fridericia 補正を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcB 又は QTcF）：

   男性 430 ms 未満，女性 450 ms 未満
8. 薬物アレルギーの既往を有する者
9. 治験薬初回投与前 8 日以内に上部消化器症状（悪心，嘔吐，胃痛等），下部消化器症状（腹痛等）を発現した者
10. 以下の合併又は既往を有する者：

    肝疾患（ウイルス性肝炎，薬物性肝障害等），心疾患（うっ血性心不全，狭心症，治療を要する不整脈等），呼吸器疾患（重篤な気管支喘息，慢性気管支炎等。ただし，小児期の喘息の既往は除く），消化器系疾患（過敏性腸症候群，重篤な消化性潰瘍，逆流性食道炎，各種切除術を必要とする疾患等。ただし，虫垂炎の既往は除く），腎疾患（急性腎不全，糸球体腎炎，間質性腎炎等。ただし，結石の既往は除く），脳血管障害（脳梗塞等），悪性腫瘍
11. 日常的な飲酒量，喫煙量が過度である者

    過度の目安

    飲酒：アルコール量として平均 45 g/日以上（ビール大瓶 1 本で 25 g，日本酒 1 合で 22 g のアルコールを含有）

    喫煙：平均 20 本/日以上
12. リナクロチドの投与歴のある者
13. 治験依頼者，本試験に関係する CRO，SMO 又は実施医療機関に雇用されている者
14. その他，治験担当医師により不適当と判断された者

治験薬，ロット番号

リナクロチドカプセル 0.25 mg：リナクロチドとして 0.25 mg を含有するカプセル，ロット番号 11055A

プラセボカプセル：リナクロチドを含有しない，リナクロチドカプセル 0.25 mg と外観上識別不能なカプセル，ロット番号 11053A

治験薬の投与量及び投与方法

パート 1

夕食以降 10 時間以上絶食した空腹下の被験者に対し，リナクロチド又はプラセボを水 150 mL とともに二重盲検下に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。被験者は経口投与後 30 分に朝食をとった。リナクロチド群の用量は，0.25 mg 及び 1 mg とした。

治験薬を服薬した正確な時刻及びステップ情報を被験者ごとにすべて記録した。

パート 2

食前投与先行群及び食後投与先行群の 2 群 2 時期のクロスオーバー試験として実施した。投与条件は，下記の食前投与及び食後投与とした。

食前投与：夕食以降 10 時間以上絶食した空腹下の被験者に対し，リナクロチドを水 100 mL とともに経口投与した。被験者はその 30 分後に朝食を 20 分以内にとった。また，朝食開始 30 分 ±5 分以内の被験者に対し，プラセボを水 100 mL とともに経口投与した。

食後投与：夕食以降 10 時間以上絶食した空腹下の被験者に対し，プラセボを水 100 mL とともに経口投与した。被験者はその 30 分後に朝食を 20 分以内にとった。また，朝食開始 30 分 ±5 分以内の被験者に対し，リナクロチドを水 100 mL とともに経口投与した。

食前投与先行群

時期 I：リナクロチド→（朝食）→プラセボ

時期 II：プラセボ→（朝食）→リナクロチド

食後投与先行群

時期 I：プラセボ→（朝食）→リナクロチド

時期 II：リナクロチド→（朝食）→プラセボ

各時期において，上記投与条件でリナクロチド及びプラセボを二重盲検下に 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した。リナクロチドの用量は，0.25 mg とした。

なお，時期 I の治験薬投与 9 日目の翌日より休薬期間として 14～21 日を経過した後に，投与条件を変更して時期 II の排便習慣観察期を開始した。また，治験担当医師は，中止基準に該当する場合を除き時期 II における治験薬投与の可否について，時期 II の治験薬投与前日までの検査結果等から選択基準及び除外基準を参考にして判断した。

試験期間

パート 1：7 日間反復経口投与

パート 2：7 日間反復経口投与を 2 回実施（休薬期間として 14～21 日）

評価項目

薬物動態

- 血漿中未変化体及び MM-419447 濃度

薬力学

- 便形状（外観）
- SBM 頻度／CSBM 頻度
- いきみ
- 初回排便までの時間

安全性

バイタルサイン
有害事象
臨床検査
身体所見
12 誘導心電図
QT 評価用 12 誘導心電図（パート 1 のみ）
体重

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度の判定には「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号) のグレードを参考とし, この基準に規定されていない項目については, 以下に従って判定した。

軽　度：日常の活動に支障がないもの
中等度：日常の活動に支障があるもの
重　度：日常の活動が不可能になるもの

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は以下の基準により判定し,「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを，副作用と定義した。

否定できる：有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない：有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合
・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合
・投与中止に関する情報が不明確な場合

多分（おそらく）関連あり：有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合
・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合
・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）
治験薬が投与された被験者を対象とした。

薬物動態解析対象集団（PKAS）
治験薬が投与され，薬物動態評価項目に関する試料が治験薬投与後 1 時点以上で採取（濃度測定）された被験者を対象とした。

薬力学解析対象集団（PDAS）
治験薬が投与され，投与前及び投与後の両方で被験者日誌の記載がある被験者を対象とした。

被験者背景及びその他の基準値

SAF，PKAS 及び PDAS に対し，パート 1 ではリナクロチド群（0.25 mg，1 mg）及びプラセボ群別に解析を行った。なお，プラセボ群は各ステップのプラセボ群を併合した。パート 2 では，投与条件群（食前投与先行群，食後投与先行群）別及び併合した解析を行った。

薬物動態

パート 1 ではプラセボ投与例を除く PKAS についてステップごとに，パート 2 では PKAS について投与条件別に各予定採血時点の血漿中未変化体及び MM-419447 濃度の要約統計量を算出した。測定値が定量下限（血漿中未変化体は 0.218 ng/mL，MM-419447 は 2.0 ng/mL）未満の場合は，薬物濃度を 0（ゼロ）として取り扱った。ただし，同一ステップ又は投与条件のうち同一時点で 2 例以上について，少なくとも 1 時点で測定値が定量下限以上であった場合のみ要約を実施した。

薬力学

PDAS に対し，パート 1 ではリナクロチド群（0.25 mg，1 mg）及びプラセボ群別に解析を行った。なお，プラセボ群は各ステップのプラセボ群を併合した。パート 2 では投与条件（食前投与，食後投与）別に解析を行った。薬効が発現する前の排便や，入院が排便習慣に及ぼす影響を除くため，状態の安定した一部のデータを用いる解析を行った。また，全体のデータを用いる解析も行った。一部のデータを用いる解析では日誌記載日を基準とした解析上の時期を作成し，排便習慣観察期 5 日間（−7 日目から −3 日目，各時期での初回の治験薬投与日を 1 日目として記載した。以下同様）及び排便習慣評価期 5 日間（3 日目から 7 日目）を評価した。全体のデータを用いる

解析では投与時刻を基準とした解析上の時期を作成し，排便習慣観察期及び排便習慣評価期を評価した。毎日の評価は，日誌記載日及び投与時刻を基準とした両方の解析上の時期を用いた。

パート 2 では，排便習慣観察期 5 日間（−7 日目から−3 日目）から排便習慣評価期 5 日間（3 日目から 7 日目）の BSFS スコア平均値変化量を薬力学の主要評価項目として，食事の影響の検討を行った。

- 便形状（外観）

  パート 1 及びパート 2

  BSFS スコア平均値について，各日で要約統計量を算出した。

  排便習慣観察期 5 日間（−7 日目から−3 日目），排便習慣評価期 5 日間（3 日目から 7 日目）の BSFS スコア平均値について，実測値及び変化量の要約統計量を算出した。

  排便習慣観察期，排便習慣評価期の BSFS スコア平均値について，実測値及び変化量の要約統計量を算出した。

  パート 2

  排便習慣観察期 5 日間（−7 日目から−3 日目）から排便習慣評価期 5 日間（3 日目から 7 日目）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，各投与条件の調整済み平均値，標準誤差を算出した。また調整済み平均値の差（食後投与－食前投与）について標準誤差，両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

  排便習慣観察期から排便習慣評価期の BSFS スコア平均値変化量についても同様の解析を行った。

- SBM 頻度／CSBM 頻度

  パート 1 及びパート 2

  SBM 頻度について，各日で度数集計を行った。

  排便習慣観察期 5 日間（−7 日目から−3 日目），排便習慣評価期 5 日間（3 日目から 7 日目）の SBM 頻度について，実測値及び変化量の要約統計量を算出した。

  排便習慣観察期，排便習慣評価期の SBM 頻度について，実測値及び変化量の要約統計量を算出した。

  パート 2

  排便習慣観察期 5 日間（−7 日目から−3 日目）から排便習慣評価期 5 日間（3 日目から 7 日目）の SBM 頻度変化量をそれぞれ応答，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，各投与条件の調整済み平均値，標準誤差を算出した。また調整済み平均値の差（食後投与－食前投与）について標準誤差，両側 90% CI を算出した。

  排便習慣観察期から排便習慣評価期の SBM 頻度変化量についても同様の解析を行った。

上記，パート 1 及びパート 2 とパート 2 の解析で，CSBM 頻度について，SBM 頻度と同様の解析を行った。

- いきみ

  パート 1 及びパート 2

  いきみの重症度スコア平均値について，各日で要約統計量を算出した。

  排便習慣観察期 5 日間（−7 日目から−3 日目），排便習慣評価期 5 日間（3 日目から 7 日目）のいきみの重症度スコア平均値について，実測値及び変化量の要約統計量を算出した。

  排便習慣観察期，排便習慣評価期のいきみの重症度スコア平均値について，実測値及び変化量の要約統計量を算出した。
- 初回排便までの時間

  パート 1 及びパート 2

  治験薬初回投与から初回排便までの時間について，要約統計量を算出した。

安全性

SAF に対し，パート 1 ではリナクロチド群（0.25 mg，1 mg）及びプラセボ群別に解析を行った。なお，プラセボ群は各ステップのプラセボ投与例を併合した。パート 2 では投与条件（食前投与，食後投与）別に解析を行った。

- 有害事象

  有害事象の有無及び副作用の有無の度数集計を行った。

  器官分類別及び症状別に，有害事象及び副作用の度数集計を行った。
- 臨床検査

  計数値項目について，測定時点ごとに度数集計を行った。

  計量値項目について，測定時点ごとに実測値及び変化量の要約統計量を算出した。
- バイタルサイン（腋窩体温，臥位血圧・臥位脈拍数）

  各項目について，測定時点ごとに実測値及び変化量の要約統計量を算出した。
- 12 誘導心電図

  判定結果について，測定時点ごとに度数集計を行った。
- QT 評価用 12 誘導心電図（パート 1 のみ）

  QT 評価項目について，測定時点ごとに要約統計量を算出した。

  QT 評価項目について，カテゴリー分類し，測定時点ごとに該当例数の度数集計を行った。

  QTc 間隔のカテゴリーは以下とした。

  QTc interval > 500 msec，> 480 msec，> 450 msec

  Change from baseline in QTc > 30 msec，> 60 msec
- 体重

測定時点ごとに実測値の要約統計量及び変化量を算出した。

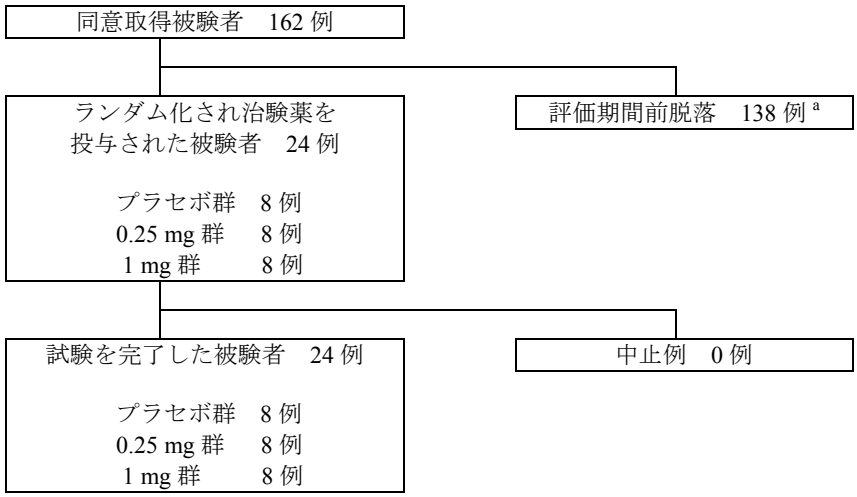
2.7.6.3.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

パート 1 では，文書同意取得 162 例のうち，24 例が無作為化され（プラセボ群 8 例，0.25 mg 群 8 例，1 mg 群 8 例），すべての被験者が投与を完了した（図 2.7.6.3- 1）。

治験薬を投与されたすべての被験者を SAF，PDAS 及び PKAS とした。

図 2.7.6.3- 1　　被験者の内訳（パート 1）



a：評価期間前脱落理由：

選択基準を満たさなかった・除外基準に抵触した 103 例

同意の撤回 8 例

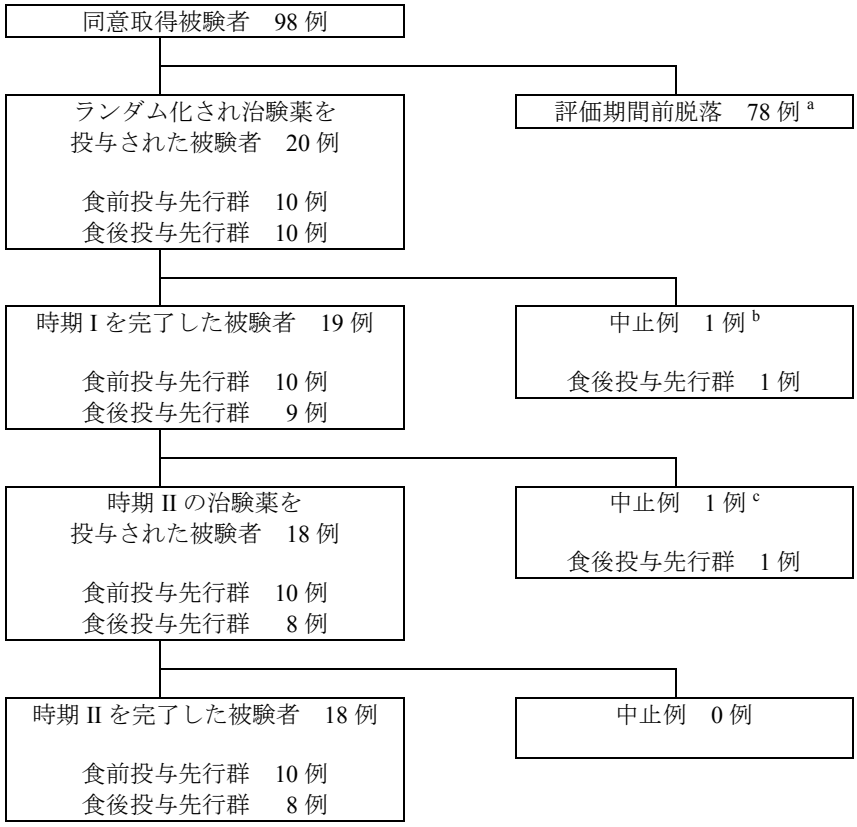
その他（被験者充足のため） 27 例

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.1.1a，表 12.1.2a，表 12.1.3a，付録 13.2.1.1a

パート 2 では，文書同意取得 98 例のうち，20 例が無作為化され（食前投与先行群 10 例，食後投与先行群 10 例），食後投与先行群 1 例を除く 19 例が時期 I を完了した。このうち時期 II の治験薬を投与された被験者は 18 例（食前投与先行群 10 例，食後投与先行群 8 例）であり，全被験者が投与を完了した（図 2.7.6.3- 2）。

治験薬を投与されたすべての被験者を SAF，PDAS 及び PKAS 対象例とした。

図 2.7.6.3- 2　　被験者の内訳（パート 2）



a：評価期間前脱落理由：

選択基準を満たさなかった・除外基準に抵触した 47 例

同意の撤回 3 例

その他（被験者充足のため） 28 例

b：中止理由は有害事象（下痢）のため

c：中止理由は有害事象（エプスタイン・バーウイルス感染）のため

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.1.1b，表 12.1.2b，表 12.1.3b，表 12.1.4b，付録 13.2.1.1b，付録 13.2.1.2b，付録 13.2.5.1b

人口統計学的及び他の基準値

パート 1 では，投与群ごとの年齢の平均値は 29.1～32.5 歳，体重の平均値は 57.21～60.54 kg，BMI の平均値は 20.48～21.60 kg/m^2 であり，その他の項目を含め投与群間に明らかな差異はみられなかった。既往歴を有する被験者はいなかった。また，全体で 4 例の被験者が合併症を有していた（表 2.7.6.3- 1）。合併症は，すべて季節性アレルギーであった。

表 2.7.6.3- 1　　被験者背景（パート 1）（SAF，PKAS 及び PDAS）

項目		プラセボ群	0.25 mg 群	1 mg 群	合計
性別	男性	4 (50.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	12 (50.0%)
	女性	4 (50.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	12 (50.0%)
	合計	8	8	8	24
既往症の有無	なし	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	24 (100.0%)
	あり	0	0	0	0
	合計	8	8	8	24
合併症の有無	なし	8 (100.0%)	7 (87.5%)	5 (62.5%)	20 (83.3%)
	あり	0	1 (12.5%)	3 (37.5%)	4 (16.7%)
	合計	8	8	8	24
免疫学的検査	陰性	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	24 (100.0%)
	陽性	0	0	0	0
	合計	8	8	8	24
尿中薬物検査	陰性	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	24 (100.0%)
	陽性	0	0	0	0
	合計	8	8	8	24
喫煙歴	なし	6 (75.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	16 (66.7%)
	過去に吸っていたが現在は吸っていない	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	2 (8.3%)
	現在も吸っている	1 (12.5%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	6 (25.0%)
	合計	8	8	8	24
飲酒歴	なし	2 (25.0%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	9 (37.5%)
	過去飲んでいた	0	0	0	0
	現在も飲んでいる	6 (75.0%)	4 (50.0%)	5 (62.5%)	15 (62.5%)
	合計	8	8	8	24
年齢（歳）	例数 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	8 29.1 (8.15) 29.5 21～43	8 31.5 (4.81) 32.0 25～40	8 32.5 (10.43) 30.5 21～44	—
身長（cm）	例数 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	8 166.91 (7.924) 168.75 154.9～176.5	8 167.19 (6.884) 165.00 159.7～177.0	8 167.21 (9.403) 163.50 158.4～183.4	—
体重（スクリーニング検査時）（kg）	例数 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	8 57.98 (7.604) 57.90 47.1～72.6	8 57.21 (6.125) 54.80 52.5～69.7	8 60.54 (7.688) 58.70 52.0～74.4	—
BMI（スクリーニング検査時）（kg/m^2）	例数 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	8 20.74 (1.763) 20.25 19.0～23.3	8 20.48 (1.905) 20.95 17.7～22.9	8 21.60 (1.663) 21.10 19.3～24.0	—

例数（割合）

Source : CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.2.1.1.1a，表 12.2.1.1.2a，表 12.2.1.1.3a，表 12.2.1.2.1a，表 12.2.1.2.2a，表 12.2.1.2.3a

パート 2 では，投与群ごとの年齢の平均値は 26.8～27.4 歳，体重の平均値は 52.57～59.00 kg，BMI の平均値は 19.81～22.11 kg/m^2 であり，その他の項目を含め投与群間に明らかな差異はみられなかった。既往歴を有する被験者はいなかった。また，全体で 2 例の被験者が合併症を有していた（表 2.7.6.3- 2）。合併症は，すべて季節性アレルギーであった。

表 2.7.6.3- 2　　被験者背景（パート 2）（SAF，PKAS 及び PDAS）

項目		食前投与先行群	食後投与先行群	合計
性別	男性	5 (50.0%)	5 (50.0%)	10 (50.0%)
	女性	5 (50.0%)	5 (50.0%)	10 (50.0%)
	合計	10	10	20
既往症の有無	なし	10 (100.0%)	10 (100.0%)	20 (100.0%)
	あり	0	0	0
	合計	10	10	20
合併症の有無	なし	8 (80.0%)	10 (100%)	18 (90.0%)
	あり	2 (20.0%)	0	2 (10.0%)
	合計	10	10	20
免疫学的検査	陰性	10 (100.0%)	10 (100.0%)	20 (100.0%)
	陽性	0	0	0
	合計	10	10	20
尿中薬物検査	陰性	10 (100.0%)	10 (100.0%)	20 (100.0%)
	陽性	0	0	0
	合計	10	10	20
喫煙歴	なし	7 (70.0%)	5 (50.0%)	12 (60.0%)
	過去に吸っていたが現在は吸っていない	2 (20.0%)	2 (20.0%)	4 (20.0%)
	現在も吸っている	1 (10.0%)	3 (30.0%)	4 (20.0%)
	合計	10	10	20
飲酒歴	なし	6 (60.0%)	3 (30.0%)	9 (45.0%)
	過去飲んでいた	0	0	0
	現在も飲んでいる	4 (40.0%)	7 (70.0%)	11 (55.0%)
	合計	10	10	20
年齢（歳）	例数 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	10 27.4 (6.38) 24.5 20～41	10 26.8 (4.29) 26.0 21～33	―
身長（cm）	例数 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	10 162.84 (8.675) 165.55 150.0～173.7	10 162.80 (5.581) 162.25 156.1～171.7	―
体重（スクリーニング検査時）（kg）	例数 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	10 59.00 (9.293) 62.10 43.2～70.1	10 52.57 (4.907) 53.20 46.1～60.0	―
BMI（スクリーニング検査時）（kg/m^2）	例数 平均値 (SD) 中央値 最小値～最大値	10 22.11 (1.887) 22.00 19.2～24.3	10 19.81 (0.939) 19.70 18.1～21.3	―

例数（割合）

Source : CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.2.1.1.1b，表 12.2.1.1.2b，表 12.2.1.1.3b，表 12.2.1.2.1b，表 12.2.1.2.2b，表 12.2.1.2.3b

2.7.6.3.3　治験薬の曝露

治験担当医師及び治験薬管理者又は治験協力者が被験者の服薬に立ち会い，いずれの被験者も治験実施計画書の規定どおり，治験薬を服薬したことを確認した。

2.7.6.3.4 薬物動態／薬力学

薬物動態

血漿中未変化体濃度及び MM-419447 濃度は，すべての被験者の全採血時点で定量下限（血漿中未変化体は 0.218 ng/mL，MM-419447 は 2.0 ng/mL）未満であった。

薬力学

便形状（外観）

パート 1 では，排便習慣評価期 5 日間（3 日目から 7 日目）の BSFS スコア平均値は，高用量ほど高く，排便習慣観察期 5 日間（−7 日目から−3 日目）からの変化量の平均値（SD）は，プラセボ群で 0.61（0.732），0.25 mg 群で 0.78（1.114），1 mg 群で 1.25（0.643）であった。排便習慣観察期と比較した評価期での BSFS スコア平均値の変化量も，同様に高用量で大きかった（表 2.7.6.3- 3）。性別による BSFS スコア平均値の変化量に，明らかな違いはみられなかった（表 2.7.6.3- 4）。

表 2.7.6.3- 3　　BSFS スコア平均値の要約統計量（週間）（パート 1）（PDAS）

項目	群	例数	平均値	SD	最小値	最大値	中央値
排便習慣観察期 5 日間の BSFS スコア平均値（A）	プラセボ	8	3.91	0.420	3.2	4.4	4.00
	0.25 mg	8	3.79	0.182	3.5	4.0	3.82
	1 mg	8	3.93	0.433	3.0	4.4	4.00
排便習慣評価期 5 日間の BSFS スコア平均値（B）	プラセボ	8	4.51	0.911	3.0	6.2	4.54
	0.25 mg	8	4.57	1.088	3.3	6.1	4.20
	1 mg	8	5.18	0.769	4.0	6.1	5.31
BSFS スコア平均値の変化量（B − A）	プラセボ	8	0.61	0.732	−0.5	1.8	0.61
	0.25 mg	8	0.78	1.114	−0.3	2.3	0.30
	1 mg	8	1.25	0.643	0.3	2.0	1.31
排便習慣観察期の BSFS スコア平均値（C）	プラセボ	8	3.89	0.436	3.3	4.4	4.08
	0.25 mg	8	3.82	0.142	3.6	4.0	3.83
	1 mg	8	3.86	0.295	3.2	4.1	4.00
排便習慣評価期の BSFS スコア平均値（D）	プラセボ	8	4.41	0.755	3.2	5.8	4.38
	0.25 mg	8	4.58	0.895	3.5	5.9	4.35
	1 mg	8	4.96	0.807	3.9	5.7	5.26
BSFS スコア平均値の変化量（D − C）	プラセボ	8	0.52	0.632	−0.2	1.4	0.29
	0.25 mg	8	0.76	0.871	−0.2	2.1	0.45
	1 mg	8	1.10	0.773	0.0	1.9	1.32

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.1.2a

表 2.7.6.3- 4　　BSFS スコア平均値の要約統計量（週間）・性別（パート 1）（PDAS）

項目		群	例数	平均値	SD	最小値	最大値	中央値
排便習慣観察期 5 日間の BSFS スコア平均値（A）	男性	プラセボ	4	3.98	0.551	3.2	4.4	4.17
		0.25 mg	4	3.80	0.183	3.6	4.0	3.82
		1 mg	4	4.03	0.282	3.7	4.4	4.00
	女性	プラセボ	4	3.83	0.304	3.5	4.2	3.83
		0.25 mg	4	3.78	0.208	3.5	4.0	3.82
		1 mg	4	3.83	0.577	3.0	4.3	4.00
排便習慣評価期 5 日間の BSFS スコア平均値（B）	男性	プラセボ	4	4.98	0.863	4.2	6.2	4.78
		0.25 mg	4	4.45	1.172	3.3	6.1	4.20
		1 mg	4	5.41	0.730	4.4	6.1	5.54
	女性	プラセボ	4	4.05	0.782	3.0	4.9	4.17
		0.25 mg	4	4.68	1.164	3.5	5.8	4.73
		1 mg	4	4.95	0.840	4.0	6.0	4.90
BSFS スコア平均値の変化量（B－A）	男性	プラセボ	4	1.00	0.583	0.4	1.8	0.88
		0.25 mg	4	0.66	1.093	−0.2	2.3	0.30
		1 mg	4	1.38	0.671	0.4	1.9	1.62
	女性	プラセボ	4	0.21	0.710	−0.5	1.2	0.08
		0.25 mg	4	0.90	1.289	−0.3	2.1	0.91
		1 mg	4	1.11	0.685	0.3	2.0	1.06

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.1.3a

パート 2 では，排便習慣評価期 5 日間の BSFS スコア平均値は，食後投与で高く，排便習慣観察期 5 日間からの BSFS スコア変化量の平均値（SD）は，食前投与で 0.89（0.738），食後投与で 1.57（0.940）であった。排便習慣観察期と比較した評価期での BSFS スコア平均値の変化量も，同様に食後投与で大きかった（表 2.7.6.3- 5）。いずれの投与条件においても BSFS スコア平均値の変化量は，男性で大きかった（表 2.7.6.3- 6）。

表 2.7.6.3- 5　　BSFS スコア平均値の要約統計量（週間）（パート 2）（PDAS）

項目	投与条件 [a]	例数	平均値	SD	最小値	最大値	中央値
排便習慣観察期 5 日間の BSFS スコア平均値（A）	食前投与	18	3.88	0.353	3.3	4.6	4.00
	食後投与	20	3.79	0.358	3.0	4.5	3.79
排便習慣評価期 5 日間の BSFS スコア平均値（B）	食前投与	18	4.77	0.659	3.8	6.2	4.82
	食後投与	19	5.34	0.852	4.0	6.9	5.36
BSFS スコア平均値の変化量（B－A）	食前投与	18	0.89	0.738	−0.3	2.2	0.80
	食後投与	19	1.57	0.940	0.0	3.1	1.83
排便習慣観察期の BSFS スコア平均値（C）	食前投与	18	3.89	0.345	3.2	4.4	4.00
	食後投与	20	3.86	0.323	3.0	4.4	3.93
排便習慣評価期の BSFS スコア平均値（D）	食前投与	18	4.72	0.652	3.9	6.3	4.65
	食後投与	20	5.40	0.875	3.9	6.9	5.53
BSFS スコア平均値の変化量（D－C）	食前投与	18	0.83	0.706	−0.1	2.1	0.68
	食後投与	20	1.54	0.887	−0.1	3.1	1.76

a：リナクロチド 0.25 mg を投与

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.1.2.1b

表 2.7.6.3- 6　　BSFS スコア平均値の要約統計量（週間）・性別（パート 2）（PDAS）

項目		投与条件 [a]	例数	平均値	SD	最小値	最大値	中央値
排便習慣観察期 5 日間の BSFS スコア平均値（A）	男性	食前投与	10	3.86	0.277	3.4	4.2	4.00
		食後投与	10	3.80	0.391	3.0	4.5	3.89
	女性	食前投与	8	3.91	0.451	3.3	4.6	4.00
		食後投与	10	3.79	0.344	3.3	4.3	3.73
排便習慣評価期 5 日間の BSFS スコア平均値（B）	男性	食前投与	10	4.94	0.484	4.0	5.6	5.00
		食後投与	10	5.59	0.823	4.1	6.9	5.67
	女性	食前投与	8	4.56	0.814	3.8	6.2	4.33
		食後投与	9	5.06	0.840	4.0	6.1	5.20
BSFS スコア平均値の変化量（B－A）	男性	食前投与	10	1.08	0.588	0.0	1.7	1.15
		食後投与	10	1.79	0.886	0.5	3.1	1.87
	女性	食前投与	8	0.65	0.873	-0.3	2.2	0.42
		食後投与	9	1.34	0.991	0.0	2.8	1.20

a：リナクロチド 0.25 mg を投与

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.1.2.4b

排便習慣観察期 5 日間（−7 日目から−3 日目）から排便習慣評価期 5 日間（3 日目から 7 日目）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たときの食後投与と食前投与間の調整済み平均値の差（90% CI）は 0.68（0.33, 1.02）であり，統計的に有意な差が認められた（表 2.7.6.3- 7）。

表 2.7.6.3- 7　　一般線型混合モデルによる BSFS スコア平均値（週間）の解析　BSFS スコア平均値の変化量（5 日間評価）（PDAS）

	調整済み平均値 [a]	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限	P 値
食後投与	1.56	1.23	1.88	―
食前投与	0.88	0.55	1.22	―
食後投与 － 食前投与	0.68	0.33	1.02	0.0038

a：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た調整済み平均値

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.1.3.1b

SBM 頻度／CSBM 頻度

排便習慣観察期 5 日間と比較した評価期 5 日間での，SBM 頻度の変化量の平均値（SD）は，プラセボ群で−0.10（0.513），0.25 mg 群で 0.30（0.641），1 mg 群で 0.55（0.682）であった。また，CSBM 頻度の変化量の平均値（SD）は，プラセボ群で−0.30（0.414），0.25 mg 群で 0.08（0.575），1 mg 群で 0.18（0.459）であった。排便習慣観察期と比較した評価期での変化量も，SBM 頻度及び CSBM 頻度ともに，1 mg 群で最も大きかった（表 2.7.6.3- 8，表 2.7.6.3- 9）。

表 2.7.6.3- 8　　SBM 頻度の要約統計量（パート 1）（PDAS）

項目	群	例数	平均値	SD	最小値	最大値	中央値
排便習慣観察期 5 日間の SBM 頻度（A）	プラセボ	8	1.18	0.446	0.6	2.0	1.10
	0.25 mg	8	1.25	0.298	1.0	1.8	1.20
	1 mg	8	1.00	0.262	0.6	1.4	1.00
排便習慣評価期 5 日間の SBM 頻度（B）	プラセボ	8	1.08	0.282	0.6	1.4	1.10
	0.25 mg	8	1.55	0.707	0.4	2.4	1.70
	1 mg	8	1.55	0.812	0.8	3.4	1.30
SBM 頻度の変化量（B－A）	プラセボ	8	−0.10	0.513	−1.0	0.4	0.10
	0.25 mg	8	0.30	0.641	−0.6	1.2	0.00
	1 mg	8	0.55	0.682	0.0	2.0	0.40
排便習慣観察期の SBM 頻度（C）	プラセボ	8	1.02	0.362	0.6	1.7	0.93
	0.25 mg	8	1.13	0.319	0.7	1.6	1.07
	1 mg	8	0.95	0.295	0.4	1.4	1.00
排便習慣評価期の SBM 頻度（D）	プラセボ	8	0.98	0.194	0.7	1.3	0.93
	0.25 mg	8	1.48	0.561	0.6	2.3	1.50
	1 mg	8	1.55	0.515	1.0	2.7	1.43
SBM 頻度の変化量（D－C）	プラセボ	8	−0.04	0.372	−0.7	0.3	0.07
	0.25 mg	8	0.36	0.404	−0.1	1.0	0.29
	1 mg	8	0.61	0.444	0.1	1.3	0.50

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.2.2a

表 2.7.6.3- 9　　CSBM 頻度の要約統計量（パート 1）（PDAS）

項目	群	例数	平均値	SD	最小値	最大値	中央値
排便習慣観察期 5 日間の CSBM 頻度（A）	プラセボ	8	1.10	0.545	0.2	2.0	1.10
	0.25 mg	8	1.18	0.362	0.8	1.8	1.10
	1 mg	8	0.90	0.239	0.6	1.2	0.90
排便習慣評価期 5 日間の CSBM 頻度（B）	プラセボ	8	0.80	0.302	0.4	1.2	0.90
	0.25 mg	8	1.25	0.769	0.2	2.4	1.30
	1 mg	8	1.08	0.354	0.6	1.6	1.00
CSBM 頻度の変化量（B－A）	プラセボ	8	−0.30	0.414	−1.0	0.2	−0.20
	0.25 mg	8	0.08	0.575	−0.6	1.2	0.00
	1 mg	8	0.18	0.459	−0.6	1.0	0.10
排便習慣観察期の CSBM 頻度（C）	プラセボ	8	0.95	0.432	0.3	1.7	0.86
	0.25 mg	8	1.07	0.374	0.6	1.6	1.00
	1 mg	8	0.84	0.280	0.4	1.3	0.86
排便習慣評価期の CSBM 頻度（D）	プラセボ	8	0.70	0.222	0.3	1.0	0.71
	0.25 mg	8	1.18	0.605	0.3	1.9	1.21
	1 mg	8	1.14	0.350	0.6	1.6	1.29
CSBM 頻度の変化量（D－C）	プラセボ	8	−0.25	0.331	−0.7	0.3	−0.36
	0.25 mg	8	0.11	0.348	−0.4	0.7	0.07
	1 mg	8	0.30	0.515	−0.6	1.1	0.29

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.2.3a

パート 2 の排便習慣観察期 5 日間と比較した評価期 5 日間での，SBM 頻度の変化量の平均値（SD）は，食前投与で 0.04（0.442），食後投与で 0.60（0.600）であり，食後投与で大きかった。同期間での CSBM 頻度の変化量の平均値（SD）は，食前投与で−0.03（0.587），食後投与で 0.61（0.624）であり，食後投与で大きかった。排便習慣観察期と比較した評価期の変化量も，SBM 頻度及び CSBM 頻度ともに，食後投与で大きかった（表 2.7.6.3- 10，表 2.7.6.3- 11）。

表 2.7.6.3- 10　SBM 頻度の要約統計量（パート 2）（PDAS）

項目	投与条件 [a]	例数	平均値	SD	最小値	最大値	中央値
排便習慣観察期 5 日間の SBM 頻度（A）	食前投与	18	1.18	0.504	0.6	2.4	1.00
	食後投与	20	1.05	0.454	0.6	2.2	1.00
排便習慣評価期 5 日間の SBM 頻度（B）	食前投与	18	1.22	0.489	0.4	2.2	1.10
	食後投与	19	1.67	0.703	0.6	3.4	1.40
SBM 頻度の変化量（B－A）	食前投与	18	0.04	0.442	−1.0	1.0	0.00
	食後投与	19	0.60	0.600	−0.4	1.6	0.40
排便習慣観察期の SBM 頻度（C）	食前投与	18	1.05	0.436	0.4	2.0	1.00
	食後投与	20	0.99	0.339	0.6	1.7	1.00
排便習慣評価期の SBM 頻度（D）	食前投与	18	1.21	0.402	0.4	2.0	1.14
	食後投与	20	1.97	1.272	0.6	6.5	1.71
SBM 頻度の変化量（D－C）	食前投与	18	0.16	0.343	−0.6	0.9	0.07
	食後投与	20	0.98	1.250	0.0	5.6	0.57

a：リナクロチド 0.25 mg を投与

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.2.2.1b

表 2.7.6.3- 11　CSBM 頻度の要約統計量（パート 2）（PDAS）

項目	投与条件 [a]	例数	平均値	SD	最小値	最大値	中央値
排便習慣観察期 5 日間の CSBM 頻度（A）	食前投与	18	1.18	0.504	0.6	2.4	1.00
	食後投与	20	0.99	0.492	0.4	2.2	1.00
排便習慣評価期 5 日間の CSBM 頻度（B）	食前投与	18	1.14	0.503	0.4	2.2	1.00
	食後投与	19	1.62	0.699	0.6	3.4	1.40
CSBM 頻度の変化量（B－A）	食前投与	18	−0.03	0.587	−1.6	1.0	0.00
	食後投与	19	0.61	0.624	−0.6	1.6	0.40
排便習慣観察期の CSBM 頻度（C）	食前投与	18	1.05	0.436	0.4	2.0	1.00
	食後投与	20	0.95	0.380	0.3	1.7	0.93
排便習慣評価期の CSBM 頻度（D）	食前投与	18	1.15	0.396	0.4	2.0	1.07
	食後投与	20	1.91	1.290	0.6	6.5	1.43
CSBM 頻度の変化量（D－C）	食前投与	18	0.10	0.457	−1.1	0.9	0.07
	食後投与	20	0.96	1.262	−0.1	5.6	0.57

a：リナクロチド 0.25 mg を投与

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.2.3.1b

排便習慣観察期 5 日間から排便習慣評価期 5 日間の SBM 頻度変化量を応答，時期，投与条件，群を固定効果，被験者を変量効果とした一般線型混合モデルを用いたときの食後投与と食前投与間の調整済み平均値の差（90% CI）は 0.52（0.26, 0.77）であり，統計的に有意な差が認められた（表 2.7.6.3- 12）。

表 2.7.6.3- 12　一般線型混合モデルによる SBM 頻度の解析　SBM 頻度の変化量（5 日間評価）（PDAS）

	調整済み平均値 [a]	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限	P 値
食後投与	0.59	0.39	0.79	―
食前投与	0.07	−0.14	0.28	―
食後投与-食前投与	0.52	0.26	0.77	0.0030

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

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.2.2.4.1b

排便習慣観察期 5 日間から排便習慣評価期 5 日間の CSBM 頻度変化量を応答, 時期, 投与条件, 群を固定効果，被験者を変量効果とした一般線型混合モデルを用いたときの食後投与と食前投与間の調整済み平均値の差（90% CI）は 0.58（0.37, 0.80）であり，統計的に有意な差が認められた（表 2.7.6.3- 13）

表 2.7.6.3- 13　一般線型混合モデルによる CSBM 頻度の解析　CSBM 頻度の変化量（5 日間評価）（PDAS）

	調整済み平均値 [a]	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限	P 値
食後投与	0.60	0.36	0.83	―
食前投与	0.01	−0.22	0.25	―
食後投与-食前投与	0.58	0.37	0.80	0.0002

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

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.2.3.4.1b

いきみ

パート 1 での排便習慣観察期 5 日間と比較した評価期 5 日間での変化量の平均値（SD）は，プラセボ群で 0.09（0.807），0.25 mg 群で−0.21（0.630），1 mg 群で−0.38（0.355）であった。また，排便習慣観察期と比較した評価期での変化量も，1 mg 群で最も大きかった（表 2.7.6.3- 14）

表 2.7.6.3- 14　いきみの重症度スコアの要約統計量（週間）（パート 1）（PDAS）

項目	群	例数	平均値	SD	最小値	最大値	中央値
排便習慣観察期 5 日間のいきみの重症度平均値（A）	プラセボ	8	1.89	0.727	1.0	3.0	1.92
	0.25 mg	8	1.70	0.711	1.0	3.2	1.70
	1 mg	8	2.20	0.623	1.0	3.0	2.29
排便習慣評価期 5 日間のいきみの重症度平均値（B）	プラセボ	8	1.98	0.586	1.0	3.0	1.93
	0.25 mg	8	1.49	0.518	1.0	2.5	1.30
	1 mg	8	1.82	0.575	1.0	2.5	1.94
いきみの重症度平均値の変化量（B－A）	プラセボ	8	0.09	0.807	−1.0	1.3	0.08
	0.25 mg	8	−0.21	0.630	−1.4	0.7	−0.10
	1 mg	8	−0.38	0.355	−0.9	0.0	−0.33
排便習慣観察期のいきみの重症度平均値（C）	プラセボ	8	1.98	0.733	1.0	3.0	2.11
	0.25 mg	8	1.64	0.647	1.0	2.9	1.61
	1 mg	8	2.27	0.684	1.0	3.0	2.50
排便習慣評価期のいきみの重症度平均値（D）	プラセボ	8	2.04	0.605	1.0	3.1	2.00
	0.25 mg	8	1.66	0.768	1.0	3.3	1.29
	1 mg	8	1.89	0.581	1.0	2.7	2.05
いきみの重症度平均値の変化量（D－C）	プラセボ	8	0.06	0.775	−1.0	1.2	0.08
	0.25 mg	8	0.02	0.662	−0.8	1.5	−0.03
	1 mg	8	−0.37	0.315	−0.8	0.2	−0.46

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.3.2a

パート 2 での排便習慣観察期と比較した評価期 5 日間での，いきみの重症度スコアの変化量の平均値（SD）は，食前投与で−0.10（0.453），食後投与で−0.34（0.725）であり，食後投与で変化量が大きかった。また，排便習慣観察期と比較した評価期での変化量も，同様に食後投与で大きかった（表 2.7.6.3- 15）。

表 2.7.6.3- 15　いきみの重症度スコアの要約統計量（週間）（パート 2）（PDAS）

項目	投与条件 [a]	例数	平均値	SD	最小値	最大値	中央値
排便習慣観察期 5 日間のいきみの重症度平均値（A）	食前投与	18	2.02	0.650	1.0	3.2	2.00
	食後投与	20	2.06	0.757	1.0	3.3	2.00
排便習慣評価期 5 日間のいきみの重症度平均値（B）	食前投与	18	1.92	0.698	1.0	3.3	2.00
	食後投与	19	1.72	0.531	1.0	2.5	1.91
いきみの重症度平均値の変化量（B－A）	食前投与	18	−0.10	0.453	−0.8	1.1	−0.05
	食後投与	19	−0.34	0.725	−1.9	1.0	−0.03
排便習慣観察期のいきみの重症度平均値（C）	食前投与	18	2.03	0.664	1.0	3.1	2.00
	食後投与	20	2.07	0.735	1.0	3.5	2.00
排便習慣評価期のいきみの重症度平均値（D）	食前投与	18	1.90	0.630	1.0	3.0	2.04
	食後投与	20	1.66	0.520	1.0	2.4	1.77
いきみの重症度平均値の変化量（D－C）	食前投与	18	−0.13	0.379	−0.8	0.7	−0.13
	食後投与	20	−0.41	0.663	−1.9	0.8	−0.19

a：リナクロチド 0.25 mg を投与

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.3.2b

初回排便までの時間

パート 1 での初回排便までの時間の平均値（SD）は，プラセボ群で 18.42（10.110）時間，0.25 mg 群で 6.73（8.409）時間，1 mg 群で 5.13（8.219）時間であった（表 2.7.6.3- 16）。

表 2.7.6.3- 16　初回排便までの時間の要約統計量（パート 1）（PDAS）

項目	群	例数	平均値	SD	最小値	最大値	中央値
初回排便までの時間	プラセボ	8	18.42	10.110	3.2	32.6	18.12
	0.25 mg	8	6.73	8.409	1.3	26.5	3.92
	1 mg	8	5.13	8.219	0.8	25.2	2.47

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.4.1a

パート 2 での初回排便までの時間の平均値（SD）は，食前投与で 5.00（5.398）時間，食後投与で 4.60（6.318）時間であった（表 2.7.6.3- 17）。

表 2.7.6.3- 17　初回排便までの時間の要約統計量（パート 2）（PDAS）

項目	投与条件 [a]	例数	平均値	SD	最小値	最大値	中央値
初回排便までの時間	食前投与	18	5.00	5.398	1.3	23.1	2.57
	食後投与	20	4.60	6.318	0.1	29.5	3.21

a：リナクロチド 0.25 mg を投与

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.4.4.1b

2.7.6.3.5　安全性

有害事象

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 ではリナクロチド 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（表 2.7.6.3- 18）。

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，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（表 2.7.6.3- 19）。

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。

副作用の発現割合は，パート 1 ではプラセボ群 75.0%（6/8 例），0.25 mg 群で 62.5%（5/8 例），1 mg 群 75.0%（6/8 例）であり，パート 2 ではリナクロチド 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 例以上にみられた副作用は，下痢，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かった（表 2.7.6.3- 20）。

表 2.7.6.3- 18　有害事象の要約（SAF）

	パート 1				パート 2[a]	
	プラセボ群	0.25 mg 群	1 mg 群	合計	食前投与	食後投与
有害事象	7/8 (87.5%)	6/8 (75.0%)	6/8 (75.0%)	19/24 (79.2%)	13/18 (72.2%)	17/20 (85.0%)
副作用	6/8 (75.0%)	5/8 (62.5%)	6/8 (75.0%)	17/24 (70.8%)	13/18 (72.2%)	17/20 (85.0%)

該当例数/全体例数（割合）

a：リナクロチド 0.25 mg を投与

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.5.1a，表 12.5.1b

表 2.7.6.3- 19　有害事象発現割合（SAF）

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類／基本語	パート 1				パート 2[a]	
	プラセボ群 n=8	0.25 mg 群 n=8	1 mg 群 n=8	合計 n=24	食前投与 n=18	食後投与 n=20
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (5.0%)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (5.0%)
胃腸障害	5 (62.5%)	4 (50.0%)	6 (75.0%)	15 (62.5%)	13 (72.2%)	17 (85.0%)
腹部膨満	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (8.3%)	0	2 (10.0%)
腹痛	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (16.7%)	4 (22.2%)	3 (15.0%)
上腹部痛	0	0	1 (12.5%)	1 (4.2%)	0	0
下痢	5 (62.5%)	4 (50.0%)	6 (75.0%)	15 (62.5%)	11 (61.1%)	17 (85.0%)
全身障害および投与局所様態	0	1 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0	0
発熱	0	1 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	1 (5.0%)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (5.0%)
臨床検査	0	2 (25.0%)	0	2 (8.3%)	0	1 (5.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	1 (5.0%)
神経系障害	1 (12.5%)	2 (25.0%)	0	3 (12.5%)	0	1 (5.0%)
頭痛	1 (12.5%)	2 (25.0%)	0	3 (12.5%)	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	1 (5.0%)
呼吸器､胸郭および縦隔障害	1 (12.5%)	0	0	1 (4.2%)	0	1 (5.0%)
鼻漏	1 (12.5%)	0	0	1 (4.2%)	0	1 (5.0%)

例数（割合）

a：リナクロチド 0.25 mg を投与

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.5.1.2.1a，表 12.5.1.2.1.1b，表 12.5.1.2.1.2b

表 2.7.6.3- 20　副作用の発現割合（SAF）

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類／基本語	パート 1				パート 2[a]	
	プラセボ群 n=8	0.25 mg 群 n=8	1 mg 群 n=8	合計 n=24	食前投与 n=18	食後投与 n=20
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (5.0%)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (5.0%)
胃腸障害	5 (62.5%)	4 (50.0%)	6 (75.0%)	15 (62.5%)	13 (72.2%)	17 (85.0%)
腹部膨満	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (8.3%)	0	2 (10.0%)
腹痛	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (16.7%)	4 (22.2%)	3 (15.0%)
上腹部痛	0	0	1 (12.5%)	1 (4.2%)	0	0
下痢	5 (62.5%)	4 (50.0%)	6 (75.0%)	15 (62.5%)	11 (61.1%)	17 (85.0%)
全身障害および投与局所様態	0	1 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0	0
発熱	0	1 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0	0
臨床検査	0	1 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (12.5%)	0	1 (4.2%)	0	0
神経系障害	1 (12.5%)	2 (25.0%)	0	3 (12.5%)	0	1 (5.0%)
頭痛	1 (12.5%)	2 (25.0%)	0	3 (12.5%)	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	1 (5.0%)

例数（割合）

a：リナクロチド 0.25 mg を投与

Source：CL-0012（5.3.3.1-2）表 12.5.1.2.2a，表 12.5.1.2.2.1b，表 12.5.1.2.2.2b

死亡及び重篤な有害事象

本試験中に死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった。

投与中止に至った有害事象

パート 1 では投与中止に至った有害事象はみられなかった。パート 2 では，投与中止に至った有害事象が 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，時期 I の治験薬投与終了後の休薬期間中に発現し，程度は軽度，治験薬との関連性は否定できると判断された。下痢は，時期 I の 2 日目に発現し，程度は中等度，治験薬との関連性は多分（おそらく）関連ありと判断された。これらの事象の転帰は，いずれも未回復であった。なお，追跡調査によりいずれの事象も回復を確認した。

臨床検査値

臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）の要約統計量又は計数値の推移では，治験薬投与後に明らかな変動がみられた臨床検査項目はなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサイン（臥位血圧，臥位脈拍数，腋窩体温）及び体重の要約統計量の推移では，治験薬投与後に明らかな変動がみられた項目はなかった。

12 誘導心電図所見では，パート 2 の 1 例で食後投与時に「臨床的に重要な異常」として，心室性期外収縮が 7 日目の治験薬投与前，7 日目の治験薬投与 24 時間後及び 7 日目の治験薬投与 48 時間後にみられた。事後検査では，心室性期外収縮はみられなかった。その他の被験者では「臨床的に重要な異常」はみられなかった。

QT 評価では，治験薬投与後，Bazett 式，Fridericia 式，Framingham 式で算出した QTc 間隔が，450 msec を越える被験者はみられなかった。また，これらの補正式で算出されたベースラインからの QTc 間隔の変化量が，30 msec を越える被験者もみられなかった。

2.7.6.3.6 結論

リナクロチド反復投与により薬力学的な変化が認められ，投与時期別では食前投与に比べ食後投与で変化量が大きかった。また，有害事象の発現割合はいずれの投与群，投与条件でも同程度であったが，下痢の発現割合は食前投与と比べ食後投与で高かった。パート 1 及びパート 2 を含め，本試験でみられた胃腸障害や頭痛の有害事象の程度は，ほとんどが軽度であり，安全性，忍容性に問題はないと考えられた。

2.7.6.4　海外第 1 相単回投与試験［MCP-103-001］（添付資料番号 5.3.3.1-3）

2.7.6.4.1　試験方法

試験の標題：A Single Oral, Ascending Dose, Placebo-Controlled Study in Healthy Males and Postmenopausal Females

治験実施施設：米国 1 施設

公表文献：未公表

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2004 年 10 月 14 日

試験終了日（最終の評価日）：2005 年 3 月 4 日

開発のフェーズ：第 1 相試験

目的

リナクロチドを空腹時単回経口投与したときの，安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学について検討する。

試験方法

本試験は，健康成人男性及び閉経後女性 30 例を対象に，単一施設，二重盲検，プラセボ対照，無作為化，用量漸増単回投与試験として実施した。

1 コホートあたり，4 例がリナクロチドに，1 例がプラセボに無作為に割り付けられ，リナクロチド（0.029，0.097，0.29，0.966，2.897 mg）又はプラセボを投与された。次のコホートへの移行は，先行するコホートの投与から 7 日間以上経過した後とし，安全性，忍容性及び薬物動態のすべての評価に基づいて行った。治験依頼者が適切と判断した場合には，同じ用量コホートの繰り返し又は中間用量コホートの追加を可能とした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：30 例

解析時：30 例

対象被験者

健康成人男性及び閉経後女性

主要な組み入れ基準

被験者は，標準体重が−10%～+20%，年齢が 18～65 歳で正常な規則的排便［週 3～10 回の排便かつ BSFS が 2～5］がある健康成人男性又は閉経後女性とした。

治験薬，ロット番号

リナクロチドは，ボトル入りの凍結乾燥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。ロット番号：PPL-MD11000402B

治験薬の投与量及び投与方法

リナクロチド（0.029，0.097，0.29，0.966，2.897 mg）又はプラセボを被験者に投与した。各被験者は，リナクロチド溶液 5 mL 又はプラセボ溶液 5 mL（水性リン酸緩衝液）を服用した後，60 mL の水ですすぎ，更に水 175 mL を飲むこととした。投与前には 1 晩（10 時間以上）絶食し，投与後は 4 時間以上絶食することとした。また，投与前 1 時間及び投与後 1 時間は被験者の飲水を制限した。

先行する投与群で投与後 7 日間経過した後，次の投与群に移行した。

試験期間

単回投与

評価項目

薬物動態

- 血漿中未変化体及び MM-419447 濃度

薬力学

- 便形状（BSFS）
- 排便頻度
- 便重量

安全性

- 有害事象
- 12 誘導心電図
- バイタルサイン
- 身体所見
- 臨床検査

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，以下の基準に従って分類した。

軽度：事象が軽微であり大きな不快感がない，又は日常の活動に変化が生じない。被験者は症状を自覚しているが容易に耐えることができる。

中等度：事象により不便や不安を感じ，日常の活動に支障を来すが日常の活動の続行は可能である。

重度：日常の活動に多大な支障を来し，被験者の活動能力が損なわれる。かつ／又は日常の活動の続行が不可能である。

治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師は，以下の基準に従って，治験薬と有害事象との関連性を判定した。治験薬と“明らかに関連あり”，“多分関連あり”又は“関連あるかもしれない”と判定された有害事象を副作用とした。

否定できる（Not related）：
有害事象発現と治験薬投与との間に妥当な時間的関係がなく，基礎疾患，合併症，併用薬又は併用治療等の他の要因により説明ができる。

関連あるかもしれない（Possible）：
有害事象発現と治験薬投与との間に妥当な時間的関係（治験薬の投与中止後の経過も含む）があり，基礎疾患，合併症，併用薬又は併用治療等の他の要因も考え得るが，治験薬投与による事象の発現が否定できない（例：被疑薬及び／又は類似薬，治験薬の薬理作用に起因する反応を原因とする同様の報告がある）。

多分関連あり（Probable）：
有害事象発現と治験薬投与との間に妥当な時間的関係（治験薬の投与中止後の経過も含む）があり，基礎疾患，合併症，併用薬又は併用治療等の他の要因による事象の発現が否定できる。

明らかに関連あり（Definite）：
有害事象発現と治験薬投与との間に妥当な時間的関係（治験薬の投与中止後の経過も含む）があり，既知の又は仮定し得る因果関係がある。また，（適切な場合）以下に該当する；薬剤感受性検査が陽性の場合，血液又は他の体液中の治験薬が毒性量の場合。

統計手法

薬物動態

各被験者について，リナクロチド及び／又は MM-419447 濃度が定量可能である場合，モデル非依存アプローチに従い，血漿中未変化体濃度及び／又は MM-419447 濃度に基づいて，薬物動態パラメータを算出することとした。

薬力学

消化管に対する薬力学評価項目（BSFS，便重量及び排便頻度）について，要約統計量を算出した。

安全性

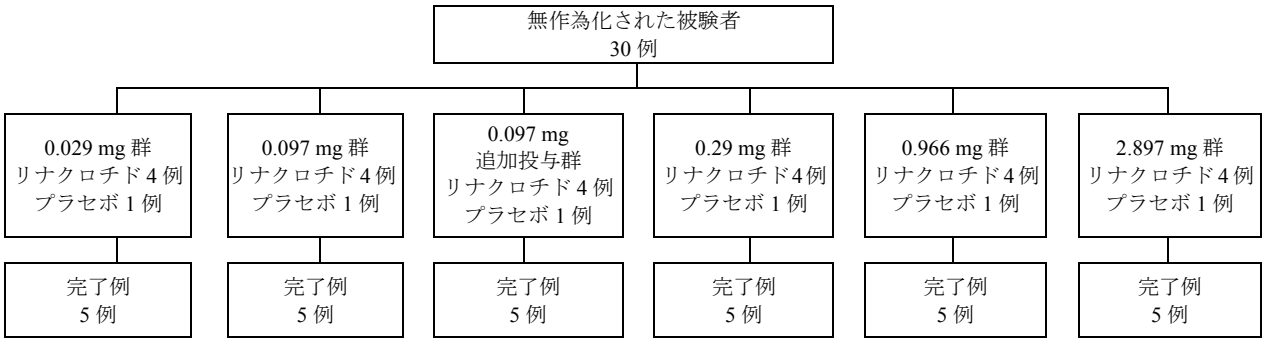
安全性評価項目について要約統計量を算出した。有害事象は，器官分類別に要約し表に示した。

2.7.6.4.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

本試験に組み入れられた被験者は，リナクロチド（0.029，0.097，0.29，0.966，2.897 mg）又はプラセボに 4：1 の比で無作為に割り付けられた。24 例がリナクロチド（各用量 4 例），6 例がプラセボを投与され，30 例全例が試験を完了した。0.097 mg 投与コホートのデータを盲検レビューした際，1 例の被験者で 2 度血清カルシウムのわずかな上昇がみられたため，0.097 mg 投与群を追加した（図 2.7.6.3- 1）。

図 2.7.6.3- 1　　被験者の内訳



Source：MCP-103-001（5.3.3.1-3）Appendix 16.2.1-1，Appendix 16.2.3-1

人口統計学的及び他の基準値

本試験には 29 例の健康成人男性及び 1 例の閉経後女性が組み入れられ，被験者の年齢は 18～58 歳，年齢の中央値は 24 歳であった。体重の平均値は 78.8 kg で，身長の平均値は 180.3 cm であった。人種（自己申告による）は，白人 26 例，アジア人 1 例，黒人 2 例，ヒスパニック 1 例であった（表 2.7.6.3- 1）。

表 2.7.6.3- 1　　人口統計学的及び他の基準値（全被験者）

		プラセボ群	リナクロチド群						合計
			0.029 mg 群	0.097 mg 群	0.097 mg 追加投与群	0.29 mg 群	0.966 mg 群	2.897 mg 群	
年齢（歳）	n	6	4	4	4	4	4	4	30
	平均値	22	36	34	40	38	26	24	31
	標準偏差	1.6	13.2	15.8	18.6	14.4	10.2	7.5	13.0
	最小値	19	23	23	23	21	18	19	18
	中央値	22	33	27	39	38	24	21	24
	最大値	23	54	57	58	56	40	35	58
体重（kg）	n	6	4	4	4	4	4	4	30
	平均値	79.5	75.2	77.4	79.4	84.8	75.0	79.9	78.8
	標準偏差	8.10	18.83	8.61	14.42	4.57	3.82	7.87	9.82
	最小値	71.3	56.7	65.2	61.6	78.2	71.7	75.0	56.7
	中央値	78.1	76.1	79.5	81.5	86.1	74.0	76.4	78.6
	最大値	92.9	91.8	85.4	93.1	88.7	80.4	91.6	93.1
身長（cm）	n	6	4	4	4	4	4	4	30
	平均値	182.4	173.6	185.4	176.9	182.8	177.8	182.3	180.3
	標準偏差	6.71	8.66	3.28	8.73	7.84	6.76	7.79	7.51
	最小値	175.0	163.0	182.5	170.5	176.0	172.0	171.5	163.0
	中央値	181.3	174.5	184.8	174.0	180.8	175.8	184.0	180.3
	最大値	192.0	182.5	189.5	189.0	193.5	187.5	189.5	193.5
性別, n (%)	女性	0	1（25%）	0	0	0	0	0	1（3%）
	男性	6（100%）	3（75%）	4（100%）	4（100%）	4（100%）	4（100%）	4（100%）	29（97%）
人種, n (%)	アジア人	0	0	0	1（25%）	0	0	0	1（3%）
	黒人	0	1（25%）	1（25%）	0	0	0	0	2（7%）
	白人	6（100%）	3（75%）	3（75%）	3（75%）	4（100%）	3（75%）	4（100%）	26（87%）
	ヒスパニック	0	0	0	0	0	1（25%）	0	1（3%）

Source：MCP-103-001（5.3.3.1-3）Table 14.1-1

2.7.6.4.3　治験薬の曝露

治験薬はすべて治験実施施設内で投与され，いずれの被験者も治験実施計画書の規定どおり，治験薬を服用した。

2.7.6.4.4　薬物動態／薬力学

薬物動態

血漿中未変化体濃度及び MM-419447 濃度は，すべての被験者の全採血ポイントで定量下限(3.00 ng/mL)未満であったため，薬物動態学的解析は実施しなかった。

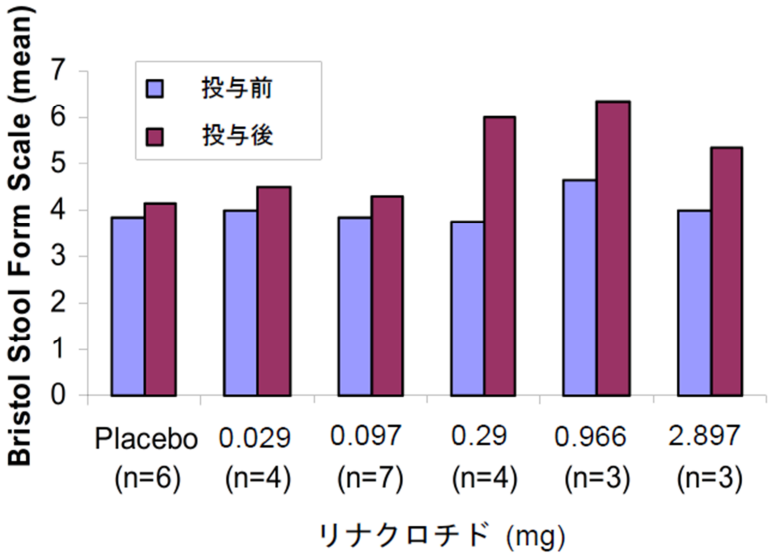
薬力学

便形状（BSFS）

便形状（BSFS）は，いずれの用量群でも増加した。特に投与 1 日目に，0.29，0.966 及び 2.897 mg 群で投与前と比べてその増加が顕著であり，投与の翌日には投与前のレベルに戻った。BSFS の増加と総便重量にはわずかに正の相関がみられた。投与前 48 時間と投与後 48 時間の BSFS を比べると，プラセボ群では最大スコアの平均値にわずかな変化しかみられなかったが，0.29 及び 0.966 mg 群では顕著な増加がみられた（図 2.7.6.3- 2）。BSFS が 2 ポイント以上増加した被験者の

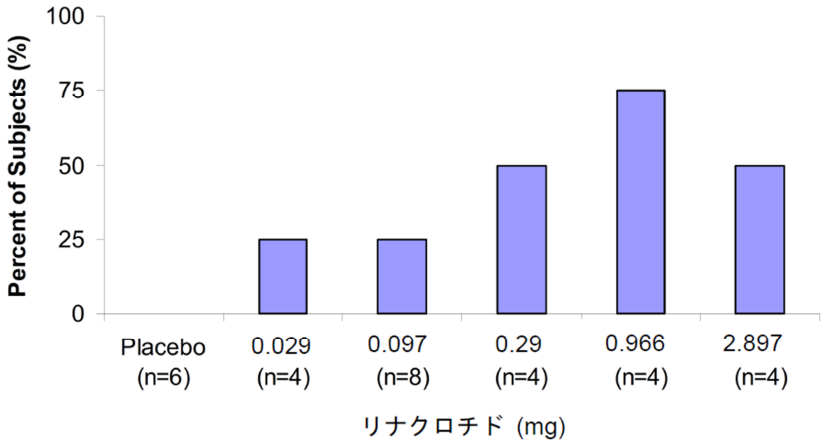
割合は，プラセボ群で 0%，0.029 mg 群で 25%，0.097 mg 群で 25%，0.29 mg 群で 50%，0.966 mg 群で 75%，2.897 mg 群で 50%であった（図 2.7.6.3- 3）。

図 2.7.6.3- 2　　薬力学評価項目：被験者ごとの便形状スコア



投与前 48 時間以内及び，投与後 48 時間以内にスコアの存在する被験者を含めた。
投与前：投与 48 時間前の最大スコア，投与後：投与 48 時間後の最大スコア
0.097 mg 群は追加投与群を含めて表示した。
Source：MCP-103-001（5.3.3.1-3）Figure 11.4.1.1-1，Appendix 16.2.9-1

図 2.7.6.3- 3　　薬力学的効果：投与前に比べ BSFS が 2 ポイント以上増加した被験者の割合（全被験者）



便形状（BSFS）について，投与前の平均値と投与後の最大値を比較したとき，2 ポイント以上の増加がみられた被験者を含めた。
0.097 mg 群は追加投与群を含めて表示した。
Source：MCP-103-001（5.3.3.1-3）Figure 11.4.1.1-2

排便頻度及び便重量

被験者により報告された排便頻度については，リナクロチドの投与後に用量依存性の一貫した増加はみられなかった。排便頻度に明らかな変化はみられなかったものの，リナクロチド投与群の被験者では，便重量が投与前と比較して増加した。

2.7.6.4.5 安全性

有害事象

本試験期間中，30 例中 19 例の被験者で少なくとも 1 件の有害事象が発現した。そのうち 15 例はリナクロチド群で，4 例はプラセボ群であった。リナクロチド投与後の有害事象の発現に，用量依存的な増加傾向はみられなかった。

本試験では 33 件の有害事象が発現し，そのうち 22 件はリナクロチド群で，11 件はプラセボ群でみられた。有害事象の程度はすべて軽度であり，そのうち 2 件の有害事象で症状の回復に先立ち何らかの処置が必要であった。有害事象と治験薬との関連性については，17 件の有害事象が関連なし，4 件の有害事象が関連あるかもしれない，12 件の有害事象が多分関連ありであった。

胃腸症状に関する有害事象は，リナクロチド群では投与量に関わらずリナクロチドの投与後に増加し，プラセボ群ではみられなかった。最もよくみられた有害事象は軟便であり，リナクロチド投与群 9 例にみられた。その他，腸雑音異常，下痢，歯痛，水様便を含む胃腸関連の有害事象がみられた（表 2.7.6.3- 2，表 2.7.6.3- 3）

表 2.7.6.3- 2　　すべての有害事象（全被験者）

MedDRA/J Version 7.0 器官別大分類／基本語	プラセボ群 n=6	0.029 mg 群 n=4	0.097 mg 群 n=4	0.097 mg 追加投与群 n=4	0.29 mg 群 n=4	0.966 mg 群 n=4	2.897 mg 群 n=4
胃腸障害							
腸雑音異常	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0
下痢	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0
軟便	0	2 (50.0)	0	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
水様便	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
歯痛	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害							
ざ瘡	2 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (25.0)
皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
臨床検査							
心雑音	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
リンパ節触知	0	0	0	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0
筋骨格系および結合組織障害							
筋痙縮	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
四肢痛	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態							
末梢性浮腫	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
神経系障害							
錯感覚	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
血管迷走神経性失神	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害							
多尿	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
心臓障害							
頻脈	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0

例数（割合）

Source：MCP-103-001（5.3.3.1-3）Table 14.3-1c

表 2.7.6.3- 3　　すべての副作用（全被験者）

MedDRA/J Version 7.0 **器官別大分類**／基本語	プラセボ群 n=6	0.029 mg 群 n=4	0.097 mg 群 n=4	0.097 mg 追加投与群 n=4	0.29 mg 群 n=4	0.966 mg 群 n=4	2.897 mg 群 n=4
胃腸障害							
腸雑音異常	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0
下痢	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0
軟便	0	2 (50.0)	0	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
水様便	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
神経系障害							
血管迷走神経性失神	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害							
多尿	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
心臓障害							
頻脈	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0

例数（割合）

Source：MCP-103-001（5.3.3.1-3）Table 14.3-1c

死亡及び重篤な有害事象

本試験中に死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

投与中止に至った有害事象

本試験中に投与中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図

本試験では，臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意義のある変化や所見は観察されなかった。6 例の被験者（0.966 mg 群で 1 例，2.897 mg 群で 2 例，プラセボ群で 3 例）の血清カルシウム値に散発的な増加がみられた。しかし，この血清カルシウム値の増加に臨床的意義はないと考えられ，用量依存性もみられなかった。

2.7.6.4.6 結論

- リナクロチドの安全性と忍容性は良好であった。
- 血漿中未変化体及び MM-419447 濃度は, すべての被験者の全採血点で定量下限未満であった。
- リナクロチドは消化管に対する薬力学的効果，すなわち便形状を改善する効果をもつことが示唆された。

2.7.6.5　海外第 1 相反復投与試験［MCP-103-002］（添付資料番号 5.3.3.1-4）

2.7.6.5.1　試験方法

試験の標題：A 7-Day, Oral, Multiple-Ascending Dose, Placebo-Controlled Study of MD-1100 Acetate in Healthy Subjects.

治験実施施設：米国 1 施設

公表文献：未公表

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2005 年 4 月 5 日

試験終了日（最終の評価日）：2005 年 5 月 17 日

開発のフェーズ：第 1 相試験

目的

主要目的として，健康被験者にリナクロチドを 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態について検討する。副次目的として，リナクロチドを 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの消化管に対する薬力学について BSFS，排便頻度及び便重量を用いて検討する。

試験方法

本試験は 48 例の健康被験者を対象にリナクロチドを単一施設，二重盲検，プラセボ対照，無作為化，用量漸増反復投与試験として実施した。各投与群（0.029，0.097，0.29 又は 0.966 mg）につき，リナクロチドを 8 例に，プラセボ 4 例に 7 日間投与した。0.097，0.29 又は 0.966 mg 群は前の用量での投与が完了してから投与された。完了した用量での安全性と忍容性は盲検下で治験担当医師と依頼者によって確認され, 前の用量で安全性に懸念がない場合に, 次の用量が投与された。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：最大 60 例

解析時：48 例

対象被験者

健康被験者

主要な組み入れ基準

被験者は 18～65 歳，BMI が 18.5～29.9 kg/m^2 で，既往症に問題がなく，臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサインの結果が良好で，スクリーニング前の 2 週間について，1 週間あたりの排便回数が 3～7 回, スクリーニング前 2 週間及び初回投与前 1 週間の各排便について BSFS が 2～5 である男女とした。

治験薬，ロット番号

リナクロチドは，ボトル入りの凍結乾燥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。ロット番号：#PPL-MD11000402B

治験薬の投与量及び投与方法

10 時間以上絶食後の朝，被験者にリナクロチド（0.029，0.097，0.29，0.966 mg）又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間経口投与した。次のコホートへの移行は，先行する投与群すべての安全性と忍容性の評価に基づいて行われた。被験者は投与前後各 1 時間，水の飲用を制限し，投与後 2 時間の食事も制限した。

試験期間

前観察期：初回投与前最大 28 日間
治験薬投与期間：7 日間
後観察期：最終投与後 7 日間

評価項目

薬物動態

- 血漿中未変化体濃度及び MM-419447 濃度

薬力学

- 便形状（BSFS）
- 排便のしやすさ
- 排便頻度
- 便重量

安全性

- 臨床検査
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図
- 身体所見
- 有害事象

<u>有害事象の程度の判定基準</u>

有害事象の程度は，以下の基準に従って分類した。
軽度：被験者の日常の活動に変化が生じない。
中等度：被験者の日常の活動にいくらか支障を来す。

重度：被験者の日常の活動に多大な支障を来す。

治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師は，以下の基準に従って，治験薬と有害事象との関連性を判定した。治験薬と“明らかに関連あり”，“多分関連あり”又は“関連あるかもしれない”と判定された有害事象を副作用とした。

否定できる（Not related）：
有害事象発現と治験薬投与との間に妥当な時間的関係がなく，基礎疾患，合併症，併用薬又は併用治療等の他の要因により説明ができる。

関連あるかもしれない（Possible）：
有害事象発現と治験薬投与との間に妥当な時間的関係（治験薬の投与中止後の経過も含む）があり，基礎疾患，合併症，併用薬又は併用治療等の他の要因も考え得るが，治験薬投与による事象の発現が否定できない（例：被疑薬及び／又は類似薬，治験薬の薬理作用に起因する反応を原因とする同様の報告書がある）。

多分関連あり（Probable）：
有害事象発現と治験薬投与との間に妥当な時間的関係（治験薬の投与中止後の経過も含む）があり，基礎疾患，合併症，併用薬又は併用治療等の他の要因による事象の発現が否定できる。

明らかに関連あり（Definite）：
有害事象発現と治験薬投与との間に妥当な時間的関係（治験薬の投与中止後の経過も含む）があり，既知の又は仮定し得る因果関係がある。また，（適切な場合）以下に該当する；薬剤感受性検査が陽性の場合，血液又は他の体液中の治験薬が毒性量の場合。

統計手法

解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）集団：無作為化され，1 回以上の治験薬投与を受けた被験者を対象とした。

薬物動態

体内吸収が確認された場合に限り，薬物動態解析を実施することとした。

薬力学

薬力学評価項目（便形状，排便のしやすさ及び排便頻度）について，各時期（ベースライン及び投与後）の平均値及びベースラインからの変化量の要約統計量を用量別に算出した。また，1 日あたりの総便重量の要約統計量を算出した。

ベースラインからの変化量の比較には，共分散分析を用いた。PROC MIXED を使用し，用量を固定効果，被験者をランダム効果及びベースライン値を共変量としてモデルに含めた。各用量群とプラセボ群との比較に際し，最小二乗平均値（LSM）及び P 値を算出した。

BSFS の変化量をカテゴリーに分類し，各カテゴリーに含まれた被験者の例数及び割合を算出した。各用量群とプラセボ群について，1.5（又は 2.0）ポイント以上の変化があった被験者の割合と 1.5（又は 2.0）未満の変化であった被験者の割合を比較するため，Fisher's Exact 検定を行った。

いずれの解析も，有意水準を両側 0.05 とした。

安全性

安全性評価項目について，要約統計量を算出した。正式な統計解析の計画は作成されなかった。

器官分類別及び症状別に，投与群別の有害事象の件数，例数及び発現割合を算出した。

2.7.6.5.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

本試験に組み入れられた 48 例は，リナクロチド（0.029，0.097，0.29，0.966 mg）又はプラセボに 2 : 1 の比で無作為に割り付けられた。32 例がリナクロチド（各用量 8 例），16 例がプラセボを投与された。全例が 7 日間の反復投与を完了し，ITT 集団に含まれた。

人口統計学的及び他の基準値

本試験には男性 40 例（83.3%）及び女性 8 例（16.7%）が組み入れられた。被験者の 70.8%（34/48 例）が白人であり，平均年齢は 38.1 歳で，年齢の範囲は 18～65 歳であった（表 2.7.6.4- 1）。

表 2.7.6.4- 1　　人口統計学的及び他の基準値（ITT 解析対象集団）

	分類	プラセボ群 n=16	リナクロチド群				合計 n=48
			0.029 mg n=8	0.097 mg n=8	0.29 mg n=8	0.966 mg n=8	
性別 n（%）	女性	3 (18.8)	0	3 (37.5)	2 (25.0)	0	8 (16.7)
	男性	13 (81.3)	8 (100.0)	5 (62.5)	6 (75.0)	8 (100.0)	40 (83.3)
人種 n（%）	白人	14 (87.5)	5 (62.5)	6 (75.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	34 (70.8)
	黒人	1 (6.3)	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (50.0)	3 (37.5)	11 (22.9)
	アジア人	0	0	0	0	0	0
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民	0	0	0	0	0	0
	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	0	0	0	0	0
	ヒスパニック又はラテン系	1 (6.3)	2 (25.0)	0	0	0	3 (6.3)
年齢（歳）	n	16	8	8	8	8	48
	平均値	41.0	40.8	41.4	34.1	30.6	38.1
	標準偏差	17.48	14.46	15.52	16.14	10.17	15.39
	中央値	42.0	41.5	43.0	27.5	27.0	39.0
	最小値，最大値	20, 65	19, 59	18, 61	19, 58	20, 47	18, 65
体重（kg）	n	16	8	8	8	8	48
	平均値	78.06	80.64	72.21	73.19	83.40	77.59
	標準偏差	13.142	10.310	8.220	13.894	13.731	12.388
	中央値	78.15	79.75	72.50	77.70	81.80	77.50
	最小値，最大値	46.4, 95.9	66.4, 95.5	59.1, 84.5	44.1, 89.5	65.9, 101.8	44.1, 101.8
身長（cm）	n	16	8	8	8	8	48
	平均値	175.73	177.78	168.91	174.63	178.11	175.15
	標準偏差	10.367	7.446	8.696	15.817	5.490	10.248
	中央値	179.05	180.30	170.20	175.30	179.05	177.80
	最小値，最大値	157.5, 190.5	167.6, 185.4	157.5, 177.8	147.3, 195.6	170.2, 185.4	147.3, 195.6
BMI（kg/m^2）	n	16	8	8	8	8	48
	平均値	25.176	25.421	25.334	23.842	26.160	25.185
	標準偏差	3.1546	1.7103	2.5406	2.5518	3.0648	2.7247
	中央値	25.859	25.194	25.108	24.078	26.432	25.333
	最小値，最大値	18.70, 29.87	23.22, 27.96	21.57, 29.17	20.33, 27.02	22.43, 30.31	18.70, 30.31

Source：MCP-103-002（5.3.3.1-4）Table 14.1.2

2.7.6.5.3　治験薬の曝露

治験薬は治験実施施設内で投与され，いずれの被験者も治験実施計画書の規定どおり，治験薬を服薬したことを確認した。

2.7.6.5.4　薬物動態／薬力学

薬物動態

血漿中未変化体濃度及び MM-419447 濃度は，すべての被験者の全採血ポイントで定量下限（3.00 ng/mL）未満であったため，薬物動態学的解析は実施しなかった。

薬力学

便形状（BSFS）

便形状（BSFS）のベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比べてリナクロチド群（0.097 mg 群を除く）で統計的に有意に大きかった（0.029 mg 群で P=0.05，0.29 mg 群で P=0.001，0.966 mg 群で P=0.001）。0.097 mg 群では，BSFS のベースラインからの変化量はプラセボ群よりも大きかったが，統計的に有意な差はみられなかった（P=0.157）（表 2.7.6.4- 2）。0.29 mg 群では，BSFS が 1.5 ポイント以上上昇した被験者は 5/8 例（62.5%）であり，プラセボ群（1/16 例，6.3%）と比べて統計的に有意に多かった（P=0.007）。また，0.966 mg 群では，BSFS が 2 ポイント以上上昇した被験者は 3/8 例（37.5%）であり，プラセボ群（0/16 例，0%）と比べて統計的に有意に多かった（P=0.028）（表 2.7.6.4- 3）。

排便のしやすさのベースラインからの変化量は，プラセボ群に比べて 0.966 mg 群で統計的に有意に大きかった（P≤0.001）。0.029，0.097，0.29 mg 群では，排便のしやすさのベースラインからの変化量は，数値的にはプラセボ群よりも大きかったが，統計的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.4- 2　　便形状（BSFS）のベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

	プラセボ n=16	0.029 mg n=8	0.097 mg n=8	0.29 mg n=8	0.966 mg n=8
最小二乗平均	-0.22	0.72	0.44	1.43	1.43
プラセボとの差	−	0.94	0.66	1.65	1.65
標準誤差	−	0.47	0.46	0.46	0.47
P 値	−	0.05*	0.157	0.001*	0.001*

便形状（BSFS）：1.硬くてコロコロ状の便，2.ソーセージ状であるが硬い便，3.表面にひび割れのあるソーセージ状の便，4.表面が滑らかなソーセージ状の便，5.軟便，6.泥状便，7.水様便

*P≤0.05

Source：MCP-103-002（5.3.3.1-4）Table 14.2.1.6

表 2.7.6.4- 3　　便形状のベースラインからの変化量のカテゴリー（ITT 解析対象集団）

	プラセボ n=16	0.029 mg n=8	0.097 mg n=8	0.29 mg n=8	0.966 mg n=8
<1.5	15 (93.8%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	3 (37.5%)	5 (62.5%)
≥1.5	1 (6.3%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)
P 値 [a]	−	0.249	0.249	0.007*	0.091
<2	16 (100%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)	5 (62.5%)
≥2	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)
P 値 [a]	−	0.333	0.333	0.101	0.028*

例数（割合）

a：Fisher’s Exact 検定

*P≤0.05

Source：MCP-103-002（5.3.3.1-4）Table 14.2.1.7

排便頻度及び便重量

治験薬投与期間中の排便頻度には，プラセボ群とリナクロチド群に統計的に有意な差はみられなかった。治験薬投与期間中の便重量の平均値はプラセボ群と比べてリナクロチド群で高かったが，すべてのリナクロチド群で統計的に有意な差はみられなかった。

2.7.6.5.5 安全性

有害事象

有害事象は, プラセボ群で 5/16 例（31.3%）, リナクロチド 0.029 mg 群で 1/8 例（12.5%）, 0.097 mg 群で 4/8 例（50%），0.29 mg 群で 8/8 例（100%），0.966 mg 群で 4/8 例（50%）にみられた。リナクロチド群で重度の有害事象はみられなかった。プラセボ群で 1 例, 重度の有害事象がみられた。副作用はプラセボ群で 4/16 例（25.0%），リナクロチド群で 9/32 例（28.1%）にみられた。リナクロチド群のうち，0.029 mg 群で 1/8 例，0.097 mg 群で 3/8 例，0.29 mg 群で 3/8 例，0.966 mg 群で 2/8 例に副作用がみられた（表 2.7.6.4- 4）。最も多くみられた有害事象は胃腸障害であった。69 件の有害事象のうち，13 例 42 件の有害事象が胃腸関連の有害事象であった。胃腸関連の有害事象はプラセボ群を含むすべての群でみられた。そのうち最もよくみられた有害事象は便秘及び下痢であったが，リナクロチド群とプラセボ群で発現割合に明らかな差はなかった（表 2.7.6.4- 5）。

表 2.7.6.4- 4　　有害事象の要約（ITT 解析対象集団）

事象	プラセボ n=16	0.029 mg n=8	0.097 mg n=8	0.29 mg n=8	0.966 mg n=8
有害事象	5 (31.3)	1 (12.5)	4 (50.0)	8 (100.0)	4 (50.0)
重度の有害事象	1 (6.3)	0	0	0	0
副作用	4 (25.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (25.0)
重度の副作用	1 (6.3)	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0

例数（割合）

Source：MCP-103-002（5.3.3.1-4）Table 14.3.1，Table 14.3.2

表 2.7.6.4- 5　　すべての有害事象（ITT 解析対象集団）

MedDRA/J Version 8.0 器官別大分類／基本語	プラセボ n=16	0.029 mg n=8	0.097 mg n=8	0.29 mg n=8	0.966 mg n=8
すべての有害事象	5 (31.3)	1 (12.5)	4 (50.0)	8 (100.0)	4 (50.0)
胃腸障害	4 (25.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (25.0)
便秘	3 (18.8)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	0
鼓腸	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	0
腹痛	1 (6.3)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0
下痢	0	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)
腹部膨満	1 (6.3)	0	0	1 (12.5)	0
腹部不快感	0	0	0	0	1 (12.5)
口内乾燥	0	0	1 (12.5)	0	0
おくび	0	0	1 (12.5)	0	0
胃運動過剰	0	0	0	0	1 (12.5)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (12.5)	0	0
歯肉痛	0	0	1 (12.5)	0	0
歯痛	0	0	1 (12.5)	0	0
臨床検査	1 (6.3)	0	0	5 (62.5)	1 (12.5)
尿中血陽性	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
尿中白血球陽性	0	0	0	2 (25.0)	0
尿中細菌	0	0	0	1 (12.5)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (12.5)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (12.5)	0
尿中赤血球陽性	0	0	0	1 (12.5)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	0	1 (12.5)	0
白血球数減少	1 (6.3)	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	4 (50.0)	1 (12.5)
頭痛	0	0	0	3 (37.5)	1 (12.5)
浮動性めまい	0	0	0	1 (12.5)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	2 (25.0)	0	1 (12.5)
鼻閉	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)
咳嗽	0	0	1 (12.5)	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	0	0	1 (12.5)
鼻漏	0	0	1 (12.5)	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	1 (12.5)	0	0
眼障害	0	0	0	2 (25.0)	0
流涙増加	0	0	0	1 (12.5)	0
霧視	0	0	0	1 (12.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
背部痛	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	1 (12.5)
疲労	0	0	0	0	1 (12.5)
精神障害	0	0	0	0	1 (12.5)
異常な夢	0	0	0	0	1 (12.5)

例数（割合）

有害事象の並び順は，例数の合計の降順とした。

Source：MCP-103-002（5.3.3.1-4）Table 14.3.1

死亡及び重篤な有害事象

本試験中に死亡及び重篤な有害事象，その他重要な有害事象はみられなかった。

投与中止に至った有害事象

本試験中に投与中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図

本試験では，臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図について臨床的に意義のある変化や所見は観察されなかった。

2.7.6.5.6　結論

健康被験者を対象とした本試験において，リナクロチド 0.029，0.097，0.29，0.966 mg の安全性と忍容性は良好であり，最高用量である 0.966 mg 群においても体内への吸収はみられなかった。本試験において，リナクロチドの用量依存的な消化管に対する薬力学的効果がみられた。

2.7.6.6　第 2 相試験［CL-0021］（添付資料番号 5.3.5.1-1）

2.7.6.6.1　試験方法

試験の標題：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－

治験実施施設：国内 66 施設

公表文献：未公表

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2012 年 8 月 10 日

試験終了日（最終の評価日）：2013 年 12 月 7 日

開発のフェーズ：第 2 相試験

目的

Rome III 診断基準（2006 年改訂版 Rome III Committees 策定の基準）に準じた便秘型過敏性腸症候群（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 週間経口投与したときの，有効性，安全性，薬物動態の用量反応を検討する。

試験方法

本試験は，IBS-C 患者（目標被験者数：525 例）を対象とした多施設共同，二重盲検，群間比較試験として実施した。同意取得後，仮登録時の選択基準を満たし除外基準に抵触しない患者に対し，2 週間の排便習慣を観察した。その後，本登録時の選択基準を満たし除外基準に抵触しない患者に治験薬（リナクロチド 0.0625，0.125，0.25，0.5 mg あるいはプラセボのいずれか）を無作為に割り付け，1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：525 例（1 群 105 例）

解析時：559 例（プラセボ群 113 例，0.0625 mg 群 116 例，0.125 mg 群 111 例，0.25 mg 群 112 例，0.5 mg 群 107 例）

被験者数設定の根拠

海外第 2 相試験［MCP-103-202］の用量反応関係，海外第 3 相試験［MCP-103-302，LIN-MD-31］のプラセボ及びリナクロチドの成績を参考に，本試験の主要評価項目である 12 週間における過敏性腸症候群（IBS）症状の全般改善効果のレスポンダー率の成績を想定した。

プラセボと各リナクロチド群を有意水準両側 0.05 の Fisher’s exact 検定で対比較し，多重性を Hochberg 法で調節した場合，10000 回のシミュレーションで，各群が統計的有意差を得られる割合は下表のとおりであった。海外の推奨用量 0.29 mg と同程度の効果を仮定する 0.25 mg で，約

80%以上の割合で統計的有意差を検出するには 1 群 105 例が必要であった。よって目標被験者数は，治験薬投与例数として 1 群 105 例（5 群 525 例）と設定した。

	Placebo	0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg
n	17.5	24.4	31.3	38.2	38.2
100	-	15.36	45.62	78.53	78.69
105	-	16.52	48.34	81.04	80.92
110	-	17.43	51.32	83.54	83.2

対象被験者

IBS-C 患者

選択基準

以下の基準をすべて満たす場合，本試験の対象とした。

<u>仮登録時</u>

1. 仮登録前 3 カ月の間に，1 カ月あたり 3 日以上にわたって腹痛や腹部不快感が繰り返し起こり，3 項目［(1) 排便によって症状が改善する，(2) 発症時に排便頻度の変化がある，(3) 発症時に便形状（外観）の変化がある］のうち 2 項目以上があり，かつ仮登録前 6 カ月以上前から上記症状（IBS 症状）があった患者
2. 仮登録前 3 カ月の間に，止痢剤，下剤，坐薬又は浣腸を使用していない排便のうち，兎糞状便又は硬便（BSFS 1～2）が 25%以上であり，かつ軟便（泥状便）又は水様便（BSFS 6～7）が 25%未満であった患者
3. IBS 症状発症後かつ仮登録前 5 年以内において，全大腸内視鏡検査又は注腸造影検査［ただし，年齢（同意取得時）が 50 歳未満の場合，S 状結腸内視鏡検査でも可とした］が実施され，器質的変化がみられなかった患者（ただし，良性ポリープ及び大腸憩室は消化管通過に影響を与えないと判断される場合，又は医原性の軽度びらんは仮登録可とした）
4. 女性患者である場合，選択基準 1 に該当する腹痛や腹部不快感が月経時期以外にも発現した患者
5. 年齢（同意取得時）が 20 歳以上 65 歳未満の患者
6. 試験期間中にコンドームによる適切な避妊を実施できる患者
7. 被験者本人から文書による同意が得られた患者

<u>本登録時</u>

8. 排便習慣観察期の患者日誌において，SBM 頻度のうち兎糞状便又は硬便（BSFS 1～2）の頻度が 25%以上であった患者（ただし，排便習慣観察期の患者日誌において，SBM 頻度が 0 の場合は本登録可とした）
9. 排便習慣観察期の患者日誌において，SBM 頻度のそれぞれの週平均値（−14～−8 日目と−7～−1 日目における週平均値）が 5 回以下であった患者

10. 排便習慣観察期の患者日誌において，CSBM 頻度のそれぞれの週平均値（−14〜−8 日目と−7〜−1 日目における週平均値）が 3 回未満であった患者
11. 排便習慣観察期の患者日誌において，腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値（下剤，坐薬，浣腸又は摘便の処置があった当日と翌日のデータは除く）が 2.0 以上であった患者
    腹痛・腹部不快感の重症度スコア
    1＝ なし，2＝ 弱い，3＝ 中程度，4＝ 強い，5＝ 非常に強い
12. 排便習慣観察期の患者日誌において，記入すべき全項目を−14〜−8 日目と−7〜−1 日目について，それぞれ 5 日以上記入していた患者

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する場合，本試験の対象としなかった。

仮登録時

1. 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
2. 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，あるいは仮登録時に罹患していた患者
3. 虚血性大腸炎の既往がある，あるいは仮登録時に罹患していた患者
4. 感染性腸炎を仮登録時に罹患していた患者
5. 甲状腺機能亢進症，あるいは甲状腺機能低下症を仮登録時に罹患していた患者
6. 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仮登録時に罹患していた患者
7. 活動性の消化性潰瘍を仮登録時に罹患していた患者
8. 女性患者である場合，子宮内膜症あるいは子宮腺筋症を仮登録時に罹患していた患者
9. 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仮登録時に罹患していた患者
10. 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た患者
11. 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，あるいは仮登録時に濫用していた患者
12. 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た患者（ただし，治験実施計画書どおり併用制限薬剤・療法を使用あるいは施行した患者は，仮登録可とした）
13. 悪性腫瘍の既往がある，あるいは仮登録時に罹患していた患者
14. 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・精神系疾患を仮登録時に罹患していた患者
15. 薬物アレルギーの既往がある患者

16. 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，あるいは試験期間中に妊娠を希望する患者
17. リナクロチドの投与歴のある患者
18. 同意取得前 12 週以内に，他の治験又は製造販売後臨床試験に参加中，あるいは参加した患者
19. 治験依頼者，本試験に関係する CRO，SMO 又は実施医療機関に雇用されている患者
20. その他，治験担当医師が不適当と判断した患者

<u>本登録時</u>

21. 排便習慣観察期の患者日誌において，SBM 頻度のうち軟便（泥状便）（BSFS 6）が 2 回以上あった，あるいは水様便（BSFS 7）が 1 回以上あった患者
22. スクリーニング検査時に実施した甲状腺刺激ホルモン（TSH），遊離トリヨードサイロニン（FT_3）及び遊離サイロキシン（FT_4）のいずれかが基準範囲を逸脱し，かつスクリーニング検査時の結果より甲状腺機能亢進症，あるいは甲状腺機能低下症と判断された患者
23. 排便習慣観察期開始日 3 日前（−17 日目）より併用禁止薬剤・療法・禁止検査を使用あるいは施行した患者（ただし，プロトコルどおり併用制限薬剤・療法を使用あるいは施行した患者は，本登録可とした）
24. 本登録前日（−1 日目）から本登録日（1 日目）までに救済薬又は浣腸を使用した患者
25. スクリーニング検査時に実施した血圧，脈拍数，臨床検査及び 12 誘導心電図のいずれかが，「副作用の重篤度分類基準のグレード 2 以上に該当し，かつそれが臨床的に問題ありと判断された患者
26. QT 解析実施機関によって解析されたスクリーニング検査時の QTc 間隔（Fridericia 補正）の平均値が 470 msec を超えた患者
27. 閉経前及び閉経後 2 年を経ていない女性患者である場合，スクリーニング検査時及び本登録日（1 日目）に実施した妊娠検査が陽性であった患者
28. その他，治験担当医師が不適当と判断した患者

治験薬，ロット番号

リナクロチド 0.0625 mg 錠：1 錠中にリナクロチドとして 0.0625 mg を含有するフィルムコーティング錠，ロット番号 12005A

リナクロチド 0.125 mg 錠：1 錠中にリナクロチドとして 0.125 mg を含有するフィルムコーティング錠，ロット番号 12006A

リナクロチド 0.25 mg 錠：1 錠中にリナクロチドとして 0.25 mg を含有するフィルムコーティング錠，ロット番号 12007A

リナクロチド 0.0625 mg・0.125 mg プラセボ錠：リナクロチドを含有しない，リナクロチド 0.0625 mg 錠又はリナクロチド 0.125 mg 錠と外観上識別不能なフィルムコーティング錠，ロット番号 12001A

リナクロチド 0.25 mg プラセボ錠：リナクロチドを含有しない，リナクロチド 0.25 mg 錠と外観上識別不能なフィルムコーティング錠，ロット番号 12003A 及び 12025A

治験薬の投与量及び投与方法

IBS-C 患者に対し，二重盲検下で以下の用量（1 回用量）に従い，投与群ごとに治験薬 3 錠を水とともに朝食前 1 日 1 回 12 週間経口投与した。ただし，1 日目は，本登録後，速やかに治験薬を投与するため，朝食前以外の治験薬投与も可とし，治験薬投与後 30 分まで食事を摂らないこととした。また，2 日目以降は，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も可とした。

投与群	治験薬
ASP0456 0.0625 mg 群	▲+□+□
ASP0456 0.125 mg 群	▼+□+□
ASP0456 0.25 mg 群	△+■+□
ASP0456 0.5 mg 群	△+■+■
プラセボ群	△+□+□

▲：リナクロチド 0.0625 mg 錠，▼：リナクロチド 0.125 mg 錠，△：リナクロチド 0.0625 mg・0.125 mg プラセボ錠，■：リナクロチド 0.25 mg 錠，□：リナクロチド 0.25 mg プラセボ錠

▲，▼，△及び■，□はそれぞれ外観上識別不能

試験期間

排便習慣観察期 2 週間

治療期 12 週間

評価項目

主要評価項目：

12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー[a] 率

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

副次評価項目：

12 週間における SBM のレスポンダー率，12 週間における CSBM 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，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，SBM 頻度の週平均値の変化量，CSBM 頻度の週平均値の変化量，便形状の週平均

値の変化量，腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量，いきみの重症度スコアの週平均値の変化量，IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量

薬物動態評価項目：

未変化体及び MM-419447 の血漿中濃度

安全性評価項目：

バイタルサイン（坐位血圧・坐位脈拍数），有害事象，臨床検査［血液学的検査，血液生化学検査，尿検査（定性）］，12 誘導心電図，QT 評価，体重

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度の判定には「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号) のグレードを参考とし, この基準に規定されていない項目については, 以下に従って判定した。

軽　度：日常の活動に支障がないもの
中等度：日常の活動に支障があるもの
重　度：日常の活動が不可能になるもの

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は以下の基準により判定し，「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを，「副作用」と定義した。

否定できる：有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない：有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合
・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合
・投与中止に関する情報が不明確な場合
多分（おそらく）関連あり：有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合
・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合
・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

解析対象集団

Full Analysis Set（FAS）

以下の基準を満たした患者の集団を FAS とし，有効性の解析の主たる解析対象集団とした。

- 治験薬の投与を 1 回以上受けた患者
- 治療期に有効性評価項目が 1 項目でも測定されている患者

Per Protocol Set（PPS）

- 選択基準を満たす患者
- 除外基準に抵触していない患者
- 治験薬処方日より 42 日以上投与されている患者（ただし，42 日未満であっても，主たる中止理由が，「効果不十分」又は「原疾患の悪化」の場合，PPS 採用とした）
- 休薬を除いた服薬率[a]が 5/7×100%以上である患者
- 併用禁止薬剤・療法が使用されなかった患者
- 併用制限薬剤・療法が使用されていない，又は使用が条件の範囲内であった患者
- 禁止検査が行われなかった患者

a：休薬を除いた服薬率=（治験薬処方日から治験薬最終服薬日までに服薬した日数）/（治験薬最終服薬日−治験薬処方日+1−休薬日数）

安全性解析対象集団（SAF）

治験薬を 1 回以上服薬した患者の集団を SAF とした。

薬物動態解析対象集団（PKAS）

治験薬を 1 回以上服薬し，薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取された患者の集団を PKAS とした。

<u>有効性</u>

- 主要評価項目（12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率）について，プラセボ群とリナクロチドの各群で Fisher’s exact 検定を用いて対比較を行った。検定の有意水準は両側 0.05 とし，多重性は Hochberg 法を用いて調整した。
- 12 週間における CSBM のレスポンダー率について，プラセボ群とリナクロチドの各群で Fisher’s exact 検定を用いて対比較を行った。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，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についても同様の解析を行った。CSBM 頻度の週平均値の変化量について，投与群を因子，ベースラインを共変量とした共分散分析を用いて，プラセボ群との比較を行った。SBM 頻度の週平均値の変化量，便形状の週平均値の変化量，腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量，いきみの重症度スコアの週平均値の変化量，IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量についても同様の解析を行った。

<u>薬物動態</u>

薬物動態の解析では PKAS を解析対象集団とし，直前の服薬から採血までの実経過時間，血漿中未変化体及び MM-419447 濃度の一覧表を作成した。

安全性

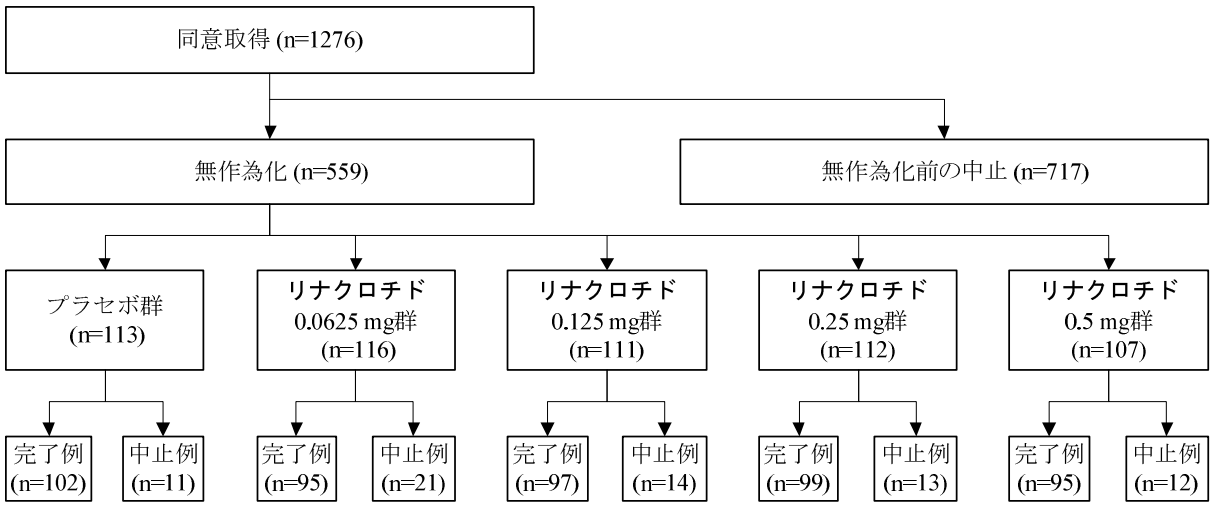
- 有害事象
  有害事象の解析には，MedDRA/J（Version 12.1）の器官別大分類（SOC）と基本語（PT）の分類を用い, SOC 別, PT 別に有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象（以下，副作用）の例数及び割合を算出した。
- 臨床検査
  計量値項目については，評価時期ごとに実測値及び変化量の要約統計量を算出し，計数値項目については，評価時点ごとに度数集計を行った。更に，患者内での臨床検査値の変化についてベースライン × 各評価時点のクロス表を作成した。
- バイタルサイン
  坐位収縮期血圧，坐位拡張期血圧，坐位脈拍数について，評価時期ごとに実測値及び変化量の要約統計量を算出した。
- 12 誘導心電図
  判定結果について，評価時期ごとに度数集計を行った。更に，患者内での 12 誘導心電図の変化についてベースライン × 各評価時点のクロス表を作成した。
- QT 評価
  QT 評価項目について，評価時期ごとに実測値及び変化量の要約統計量を算出，カテゴリー分類し，該当例数の度数集計を行った。
- 体重
  評価時期ごとに実測値及び変化量の要約統計量を算出した。

2.7.6.6.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

本試験では1276例から同意を取得し，同意取得した全例が2週間の排便習慣観察期を開始した。無作為化前の中止は717例であった。559例が無作為化され，プラセボ（プラセボ群），リナクロチド0.0625 mg/日（0.0625 mg群），0.125 mg/日（0.125 mg群），0.25 mg/日（0.25 mg群），0.5 mg/日（0.5 mg群）に1：1：1：1：1の割合で割り付けられた。このうち，試験完了例はプラセボ群102例，0.0625 mg群95例，0.125 mg群97例，0.25 mg群99例，0.5 mg群95例であり，プラセボ群11例，0.0625 mg群21例，0.125 mg群14例，0.25 mg群13例，0.5 mg群12例が試験を中止した。（図 2.7.6.6- 1）。中止理由では，「有害事象」や「原疾患の悪化又は効果不十分」が多かった（表 2.7.6.6- 1）。

図 2.7.6.6- 1　　被験者の内訳



Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.1.1.1，Table 12.1.1.2，Table 12.1.1.3

表 2.7.6.6- 1　　主な中止理由

	プラセボ群 (n=113)	リナクロチド群			
		0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)
治療の中止	11 (9.7%)	21 (18.1%)	14 (12.6%)	13 (11.6%)	12 (11.2%)
有害事象	4 (3.5%)	5 (4.3%)	7 (6.3%)	3 (2.7%)	4 (3.7%)
同意の撤回	2 (1.8%)	4 (3.4%)	2 (1.8%)	0	2 (1.9%)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.9%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)
原疾患の悪化又は効果不十分	4 (3.5%)	7 (6.0%)	4 (3.6%)	5 (4.5%)	4 (3.7%)
その他	0	2 (1.7%)[a]	0	3 (2.7%)[b]	1 (0.9%)[c]

例数（割合）

a：安全性確保のため1例，妊娠のため1例，b：妊娠の可能性があるため1例，妊娠のため1例，来院調整不可能1例，c：安全性への影響の可能性を考慮した1例

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.1.1.3，付録 13.2.1.2

無作為化されたすべての患者が SAF 及び PKAS の対象となった。プラセボ群の 1 例は，治験薬投与開始後の有効性に関するデータがなかったため，FAS から除外された。PPS はプラセボ群 104 例，0.0625 mg 群 106 例，0.125 mg 群 104 例，0.25 mg 群 105 例，0.5 mg 群 101 例であった。PPS 除外理由では各群とも，治験薬投与日数不足が最も多かった。

人口統計学的及び他の基準値

腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値で，統計的に有意な不均衡がみられ（P=0.049，分散分析），0.125 及び 0.25 mg 群の平均値は，他の群よりも低かった。その他の項目では不均衡はみられなかった。患者の平均年齢は 38.9～41.8 歳であり，性別では女性の割合が 88.4%～94.0%であった。罹病期間の各群の中央値は 120.0～192.0 カ月であった（表 2.7.6.6- 2，表 2.7.6.6- 3）。

表 2.7.6.6- 2　　人口統計学的及び他のベースラインの特性（1）（FAS）

		プラセボ群 (n=112)	リナクロチド群				P 値
			0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)	
年齢（歳）	平均値（SD）	41.6 (10.8)	41.5 (11.3)	41.7 (11.9)	41.8 (9.8)	38.9 (11.0)	0.253[b]
	最小値，最大値	20, 64	21, 64	20, 64	21, 64	20, 64	
	40 歳未満	44 (39.3%)	49 (42.2%)	48 (43.2%)	49 (43.8%)	54 (50.5%)	—
	40 歳以上	68 (60.7%)	67 (57.8%)	63 (56.8%)	63 (56.3%)	53 (49.5%)	
性別	男性	12 (10.7%)	7 (6.0%)	9 (8.1%)	13 (11.6%)	8 (7.5%)	0.554[a]
	女性	100 (89.3%)	109 (94.0%)	102 (91.9%)	99 (88.4%)	99 (92.5%)	
身長（cm）（スクリーニング時）	平均値（SD）	159.89 (6.01)	160.34 (6.58)	159.24 (6.04)	160.18 (6.52)	159.04 (6.24)	0.449[b]
	最小値，最大値	143.0, 180.4	146.8, 183.2	145.9, 177.7	143.0, 178.0	145.5, 179.8	
体重（kg）（スクリーニング時）	平均値（SD）	54.82 (9.36)	54.52 (9.04)	54.16 (8.35)	55.10 (8.65)	54.11 (7.80)	0.902[b]
	最小値，最大値	41.0, 86.9	35.8, 83.8	39.0, 85.0	39.2, 80.4	41.9, 83.1	
	50 kg 未満	31 (27.7%)	37 (31.9%)	35 (31.5%)	34 (30.4%)	33 (30.8%)	—
	50 kg 以上	81 (72.3%)	79 (68.1%)	76 (68.5%)	78 (69.6%)	74 (69.2%)	
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	21.40 (3.10)	21.16 (2.99)	21.30 (2.58)	21.45 (2.95)	21.37 (2.60)	0.954[b]
	最小値，最大値	16.1, 33.5	15.6, 30.5	16.4, 28.2	15.9, 31.0	16.1, 30.7	
	22 kg/m^2 未満	77 (68.8%)	77 (66.4%)	76 (68.5%)	73 (65.2%)	66 (61.7%)	—
	22 kg/m^2 以上	35 (31.3%)	39 (33.6%)	35 (31.5%)	39 (34.8%)	41 (38.3%)	
器質所見	なし	60 (53.6%)	65 (56.0%)	55 (49.5%)	65 (58.0%)	61 (57.0%)	0.725[a]
	あり	52 (46.4%)	51 (44.0%)	56 (50.5%)	47 (42.0%)	46 (43.0%)	
罹病期間（月）	n[c]	86	94	83	89	82	—
	平均値（SD）	182.8 (128.9)	161.7 (128.7)	184.2 (142.8)	193.7 (134.2)	163.4 (126.2)	0.413[b]
	中央値	138.0	120.0	120.0	192.0	120.0	
	最小値，最大値	12, 480	7, 600	12, 600	7, 540	11, 480	
	120 カ月未満	27 (24.1%)	40 (34.5%)	27 (24.3%)	29 (25.9%)	34 (31.8%)	—
	120 カ月以上	59 (52.7%)	54 (46.6%)	56 (50.5%)	60 (53.6%)	48 (44.9%)	
	不明	26 (23.2%)	22 (19.0%)	28 (25.2%)	23 (20.5%)	25 (23.4%)	

例数（割合）

a：χ^2 検定，b：分散分析，c：例数が全体と異なる項目で記載した。

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.1.2.1.1

表 2.7.6.6- 3　　人口統計学的及び他のベースラインの特性（2）（FAS）

		プラセボ群 (n=112)	リナクロチド群				P 値
			0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)	
CSBM 頻度	平均値（SD）	0.38 (0.58)	0.31 (0.52)	0.40 (0.59)	0.38 (0.55)	0.34 (0.49)	0.788[a]
	最小値，最大値	0.0, 2.0	0.0, 2.0	0.0, 2.0	0.0, 2.0	0.0, 1.5	
	0	69 (61.6%)	76 (65.5%)	68 (61.3%)	67 (59.8%)	68 (63.6%)	—
	0 を超える	43 (38.4%)	40 (34.5%)	43 (38.7%)	45 (40.2%)	39 (36.4%)	
	データなし	0	0	0	0	0	
SBM 頻度	平均値（SD）	2.80 (1.09)	2.65 (1.24)	2.78 (1.29)	2.71 (1.13)	2.80 (1.12)	0.833[a]
	最小値，最大値	0.0, 5.0	0.0, 5.0	0.0, 5.0	0.5, 5.0	0.0, 5.0	
	3 未満	56 (50.0%)	62 (53.4%)	45 (40.5%)	55 (49.1%)	52 (48.6%)	—
	3 以上	56 (50.0%)	54 (46.6%)	66 (59.5%)	57 (50.9%)	55 (51.4%)	
	データなし	0	0	0	0	0	
便形状の週平均値	n[b]	111	110	106	112	104	—
	平均値（SD）	2.13 (0.71)	2.01 (0.77)	2.08 (0.72)	2.05 (0.73)	1.97 (0.69)	0.549[a]
	最小値，最大値	1.0, 3.8	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.2	1.0, 3.5	
	3 未満	92 (82.9%)	95 (86.4%)	93 (87.7%)	97 (86.6%)	91 (87.5%)	—
	3 以上	19 (17.1%)	15 (13.6%)	13 (12.3%)	15 (13.4%)	13 (12.5%)	
	データなし	1	6	5	0	3	
腹痛･腹部不快感の重症度スコアの週平均値	平均値（SD）	3.07 (0.69)	3.08 (0.66)	2.91 (0.64)	2.87 (0.64)	3.05 (0.69)	0.049[a]
	最小値，最大値	2.0, 5.0	2.0, 5.0	2.0, 5.0	2.0, 4.7	2.0, 4.7	
	3 未満	49 (43.8%)	49 (42.2%)	65 (58.6%)	65 (58.0%)	52 (48.6%)	—
	3 以上	63 (56.3%)	67 (57.8%)	46 (41.4%)	47 (42.0%)	55 (51.4%)	
	データなし	0	0	0	0	0	
いきみの重症度スコアの週平均値	n[b]	111	110	106	112	104	—
	平均値（SD）	3.56 (0.69)	3.51 (0.66)	3.43 (0.68)	3.51 (0.74)	3.60 (0.73)	0.508[a]
	最小値，最大値	1.6, 5.0	2.0, 5.0	1.8, 5.0	1.5, 5.0	1.3, 5.0	
	3.5 未満	47 (42.3%)	51 (46.4%)	56 (52.8%)	56 (50.0%)	41 (39.4%)	—
	3.5 以上	64 (57.7%)	59 (53.6%)	50 (47.2%)	56 (50.0%)	63 (60.6%)	
	データなし	1	6	5	0	3	
IBS-QOL-J：全体得点	平均値（SD）	69.5 (15.9)	65.8 (17.9)	69.8 (15.7)	66.8 (17.5)	68.4 (19.2)	0.352[a]
	最小値，最大値	29, 99	29, 99	26, 97	17, 97	3, 96	
IBS-QOL-J：憂うつ	平均値（SD）	64.8 (18.8)	61.8 (21.5)	68.3 (17.8)	63.8 (19.7)	64.3 (24.0)	0.205[a]
	最小値，最大値	9, 100	13, 97	16, 100	3, 100	0, 97	
IBS-QOL-J：活動制限	平均値（SD）	68.0 (17.7)	63.3 (21.2)	68.6 (17.2)	64.2 (20.3)	67.6 (21.5)	0.142[a]
	最小値，最大値	25, 100	4, 96	32, 100	0, 100	0, 96	
IBS-QOL-J：ボディー･イメージ	平均値（SD）	69.8 (20.5)	66.3 (20.1)	67.7 (19.6)	66.8 (21.5)	67.2 (19.5)	0.725[a]
	最小値，最大値	6, 100	25, 100	13, 100	0, 100	19, 94	
IBS-QOL-J：健康に対する心配	平均値（SD）	61.3 (21.1)	57.0 (23.0)	61.2 (21.7)	57.7 (22.3)	60.6 (24.4)	0.434[a]
	最小値，最大値	0, 100	0, 100	8, 100	8, 100	0, 100	
IBS-QOL-J：食事回避	平均値（SD）	58.9 (24.7)	54.7 (25.1)	57.4 (23.6)	58.5 (22.3)	57.5 (26.7)	0.739[a]
	最小値，最大値	0, 100	0, 100	0, 100	0, 100	0, 100	
IBS-QOL-J：社会生活	平均値（SD）	79.4 (16.1)	76.3 (18.6)	77.8 (17.5)	74.1 (19.1)	77.4 (19.8)	0.271[a]
	最小値，最大値	38, 100	31, 100	13, 100	13, 100	0, 100	
IBS-QOL-J：性的問題	平均値（SD）	84.5 (19.4)	82.3 (19.7)	83.1 (21.8)	82.8 (20.4)	85.0 (20.9)	0.840[a]
	最小値，最大値	25, 100	25, 100	0, 100	0, 100	0, 100	
IBS-QOL-J：人間関係	平均値（SD）	80.2 (18.4)	77.0 (20.2)	80.6 (19.4)	77.4 (19.8)	78.6 (22.1)	0.561[a]
	最小値，最大値	25, 100	25, 100	17, 100	0, 100	0, 100	

例数（割合）

a：分散分析，b：例数が全体と異なる項目で記載した。

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.1.2.2.1

2.7.6.6.3 治験薬の曝露

治験薬投与期間の各群の平均値は 75.2～78.8 日であった。服薬率の平均値はすべての群で 98%以上であった。

2.7.6.6.4 有効性／薬物動態／薬力学

主要評価項目：

主要な解析

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%であった。リナクロチド群では，プラセボ群と比べてレスポンダー率が 11.6%～15.5%高かったが，統計的に有意な差はみられなかった（Fisher's exact 検定，Hochberg 法で多重性を調整）。また，リナクロチド群のレスポンダー率は，いずれも同程度であった（表 2.7.6.6- 4）。

表 2.7.6.6- 4　　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）

	プラセボ群 (n=112)	リナクロチド群			
		0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)
レスポンダー（%）	26 (23.2)	42 (36.2)	43 (38.7)	39 (34.8)	41 (38.3)
95% CI（%）	(15.8, 32.1)	(27.5, 45.6)	(29.6, 48.5)	(26.1, 44.4)	(29.1, 48.2)
調整 P 値 [a]	－	0.077	0.056	0.077	0.057
プラセボ群との差（%）	－	13.0	15.5	11.6	15.1
プラセボ群との差の 95% CI（%）	－	(0.4, 25.6)	(2.7, 28.4)	(−1.1, 24.3)	(2.1, 28.1)

例数（割合）
a：Fisher's exact 検定により算出したプラセボ群との対比較の P 値を Hochberg 法で多重性を調整した P 値。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.1.1

副次的な解析

各月における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率では，1 カ月時点で，リナクロチド群のレスポンダー率はプラセボ群と比べて 13.2%～17.6%高く，いずれの群でも統計的に有意な差がみられた。3 カ月時点では，0.125 及び 0.5 mg 群のレスポンダー率はプラセボ群と比べてそれぞれ 17.4%及び 19.1%高く，統計的に有意な差がみられた（Fisher's exact 検定）（表 2.7.6.6-5）。

各週における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率では，0.5 mg 群のレスポンダー率は，4 週時及び 7 週時以外の 10 時点で，プラセボ群と比べて 10%以上高く，統計的に有意な差がみられた。0.0625 mg 群では 7 時点でプラセボ群と比べてレスポンダー率が 10%以上高く，5 時点で統計的に有意な差がみられた。同様に 0.125 mg 群では 11 時点でプラセボ群と比べてレスポンダー率が 10%以上高く，9 時点で統計的な有意差がみられ，0.25 mg 群では 6 時点でプラセボ群と比べてレスポンダー率が 10%以上高く，6 時点で統計的な有意差がみられた（Fisher's exact 検定）。IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率では，いずれの群でも経時的に上昇する傾向がみられた。

また，リナクロチド群のレスポンダー率は，プラセボ群と比べて 1 週時から高く，その効果は 12 週にわたり維持された。

表 2.7.6.6-5　　各月における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率（FAS）

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

例数（割合）
a：Fisher’s exact 検定により算出したプラセボ群との対比較の P 値。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.2.1

副次評価項目：

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リナクロチド群で高かった（表 2.7.6.6-6）。

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，0.5mg 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，リナクロチド群で 10.7%～16.1%高く，0.125，0.25 及び 0.5 mg 群では統計的に有意な差がみられた。また，プラセボ群との差は 0.125 mg 群までは用量依存的に増加し，0.25 mg 群以上でも同程度の差が維持された。便通状態改善効果のレスポンダー率ではプラセボ群と比較して，リナクロチド群で 13.9%～20.0%高く，すべてのリナクロチド群で統計的に有意な差がみられた。また，プラセボ群との差は 0.125 mg 群までは用量依存的に増加し，0.25 mg 群以上でも同程度の差が維持された。腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンダー率ではプラセボ群と比較して，リナクロチド群で 10.7%～17.3%高く，0.0625，0.125 及び 0.5 mg 群では統計的に有意な差がみられた。また，プラセボ群との差は 0.125 mg 群までは用量依存的な増加傾向がみられた。

投与群ごとにみると，0.0625 mg 群では副次評価項目のうち 2 項目（便通状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンダー率），0.125 mg 群では 3 項目（SBM，便通状態改善効果及び腹

痛・腹部不快感改善効果のレスポンダー率），0.25 mg 群では 2 項目（SBM 及び便通状態改善効果のレスポンダー率），0.5 mg 群ではすべての項目で，プラセボ群と比べてレスポンダー率が 10%以上高く，かつ統計的な有意差もみられた（いずれも Fisher's exact 検定）。

表 2.7.6.6-6　12 週間における副次評価項目（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（FAS）

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

例数（割合）
a：Fisher's exact 検定により算出したプラセボ群との対比較の P 値。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.1.1，Table 12.3.2.2.1，Table 12.3.2.3.1，Table 12.3.2.4.1

12 週間における CSBM 頻度の週平均値の変化量では，プラセボ群との差の調整済み平均値は 0.66～1.24 であり，リナクロチド群はプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた（共分散分析）。また，プラセボ群との差の調整済み平均値では，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（表 2.7.6.6-7）。

表 2.7.6.6-7　　12 週間における CSBM 頻度の週平均値の変化量（FAS）

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

a：プラセボ群 n=112，0.0625 mg 群 n=116，0.125 mg 群 n=111，0.25 mg 群 n=112，0.5 mg 群 n=107，b：変化量を応答，投与群を因子，ベースラインを共変量とした。

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.5.1，Table 12.3.2.5.3

12 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量では，プラセボ群との差の調整済み平均値は 0.96～1.48 であり，リナクロチド群でプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた（共分散分析）。また，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（表 2.7.6.6-8）。

表 2.7.6.6-8　　12 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量（FAS）

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

a：プラセボ群 n=112，0.0625 mg 群 n=116，0.125 mg 群 n=111，0.25 mg 群 n=112，0.5 mg 群 n=107，b：変化量を応答，投与群を因子，ベースラインを共変量とした。

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.6.1，Table 12.3.2.6.3

12 週間における便形状の週平均値の変化量では，治療期 12 週間での週平均値は，0.25 mg 群及び 0.5 mg 群では 4 以上であった。プラセボ群との差の調整済み平均値は 0.51～1.12 であり，リナクロチド群ではプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた（共分散分析）。また，プラセボ群との差の調整済み平均値に用量依存的な増加傾向がみられた（表 2.7.6.6-9）。

表 2.7.6.6-9　　12 週間における便形状の週平均値の変化量（FAS）

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

a：プラセボ群 n=111，0.0625 mg 群 n=110，0.125 mg 群 n=106，0.25 mg 群 n=112，0.5 mg 群 n=104，b：プラセボ群 n=101，0.0625 mg 群 n=98，0.125 mg 群 n=99，0.25 mg 群 n=102，0.5 mg 群 n=96，c：変化量を応答，投与群を因子，ベースラインを共変量とした。

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.7.1，Table 12.3.2.7.3

12 週間における腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量では，プラセボ群との差の調整済み平均値は−0.14〜−0.07 であり，統計的に有意な差はみられなかった（表 2.7.6.6-10）。

表 2.7.6.6-10　　12 週間における腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量（FAS）

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

a：プラセボ群 n=112，0.0625 mg 群 n=116，0.125 mg 群 n=111，0.25 mg 群 n=112，0.5 mg 群 n=107，b：変化量を応答，投与群を因子，ベースラインを共変量とした。

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.8.1，Table 12.3.2.8.3

12 週間におけるいきみの重症度スコアの週平均値の変化量では，プラセボ群との差の調整済み平均値は−0.29〜−0.41 であり，リナクロチド群ではプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた（共分散分析）。また，リナクロチド群では，いきみの重症度スコアに用量依存的な低下傾向がみられた（表 2.7.6.6-11）。

表 2.7.6.6-11　　12 週間におけるいきみの重症度スコアの週平均値の変化量（FAS）

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

a：プラセボ群 n=111，0.0625 mg 群 n=110，0.125 mg 群 n=106，0.25 mg 群 n=112，0.5 mg 群 n=104，b：プラセボ群 n=101，0.0625 mg 群 n=98，0.125 mg 群 n=99，0.25 mg 群 n=102，0.5 mg 群 n=96，c：変化量を応答，投与群を因子，ベースラインを共変量とした。

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.9.1，Table 12.3.2.9.3

最終時点における IBS-QOL 日本語版の全体得点の変化量では，プラセボ群との差の調整済み平均値は−0.2～1.4 であり，統計的に有意な差はみられなかった（表 2.7.6.6-12）。また，最終時点における IBS-QOL 日本語版の下位尺度得点の変化量も同様であり，統計的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.6-12　　最終時点における IBS-QOL 日本語版の全体得点の変化量（FAS）

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

a：プラセボ群 n=112，0.0625 mg 群 n=116，0.125 mg 群 n=111，0.25 mg 群 n=112，0.5 mg 群 n=107，b：変化量を応答，投与群を因子，ベースラインを共変量とした。

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.10.1

薬物動態の結果：

血漿中未変化体及び MM-419447 濃度は，本剤を投与されたすべての患者で定量下限（血漿中未変化体は 0.2 ng/mL，MM-419447 は 2.0 ng/mL）未満であった。

2.7.6.6.5　安全性

有害事象

有害事象の発現割合は，プラセボ群（36.3%）及び 0.0625 mg 群（33.6%）で同程度であり，これらの投与群に比べて 0.125 mg 群（50.5%），0.25 mg 群（41.1%）及び 0.5 mg 群（46.7%）で高かっ

た。程度別では，重度の有害事象がリナクロチド群に 3 例みられたが，その他は中等度及び軽度であった。副作用の発現割合も，プラセボ群に比べてリナクロチド群で高かった。重篤な有害事象はリナクロチド群の 8 例にみられた。投与中止に至った有害事象の発現割合は，各群で同程度であったが，休薬に至った有害事象では 0.125，0.25 及び 0.5 mg 群で高かった（表 2.7.6.6-13）。

表 2.7.6.6-13　　有害事象の要約（SAF）

	プラセボ群 (n=113)	リナクロチド群				
		0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)	合計 (n=446)
有害事象	41 (36.3%)	39 (33.6%)	56 (50.5%)	46 (41.1%)	50 (46.7%)	191 (42.8%)
軽度	37 (32.7%)	30 (25.9%)	47 (42.3%)	39 (34.8%)	43 (40.2%)	159 (35.7%)
中等度	4 (3.5%)	9 (7.8%)	8 (7.2%)	6 (5.4%)	6 (5.6%)	29 (6.5%)
重度	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.7%)
副作用	12 (10.6%)	19 (16.4%)	26 (23.4%)	30 (26.8%)	21 (19.6%)	96 (21.5%)
軽度	10 (8.8%)	15 (12.9%)	21 (18.9%)	25 (22.3%)	20 (18.7%)	81 (18.2%)
中等度	2 (1.8%)	4 (3.4%)	5 (4.5%)	4 (3.6%)	0	13 (2.9%)
重度	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.4%)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	3 (2.6%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	8 (1.8%)
重篤な副作用	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.7%)
投与中止に至った有害事象	5 (4.4%)	7 (6.0%)	7 (6.3%)	3 (2.7%)	5 (4.7%)	22 (4.9%)
投与中止に至った副作用	3 (2.7%)	5 (4.3%)	5 (4.5%)	3 (2.7%)	3 (2.8%)	16 (3.6%)
休薬に至った有害事象	1 (0.9%)	3 (2.6%)	13 (11.7%)	16 (14.3%)	11 (10.3%)	43 (9.6%)
休薬に至った副作用	0	2 (1.7%)	12 (10.8%)	12 (10.7%)	8 (7.5%)	34 (7.6%)

例数（割合）

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.6.1.1，Table 12.6.1.3.1，Table 12.6.1.3.2

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，その発現例数（割合）はプラセボ群で 3/113 例（2.7%），0.0625 mg 群で 8/116 例（6.9%），0.125 mg 群で 17/111 例（15.3%），0.25 mg 群 20/112 例（17.9%），0.5 mg 群で 15/107 例（14.0%）であった。下痢の程度で中等度とされた例数は，リナクロチド群の 7 例（1.6%）であり，他はすべて軽度であった。その他にプラセボ群に比べてリナクロチド群で発現割合が高かった有害事象は，腹痛，インフルエンザ，血中トリグリセリド増加，白血球数減少であった（表 2.7.6.6-14）。

副作用でも，リナクロチド群で最も発現割合が高かった事象は下痢であった（表 2.7.6.6-15）。

表 2.7.6.6-14　すべての有害事象（SAF）

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類／基本語	プラセボ (n =113)	リナクロチド群				
		0.0625 mg (n =116)	0.125 mg (n =111)	0.25 mg (n =112)	0.5 mg (n=107)	合計 (n=446)
全事象	41 (36.3%)	39 (33.6%)	56 (50.5%)	46 (41.1%)	50 (46.7%)	191 (42.8%)
胃腸障害	10 (8.8%)	13 (11.2%)	28 (25.2%)	24 (21.4%)	19 (17.8%)	84 (18.8%)
下痢	3 (2.7%)	8 (6.9%)	17 (15.3%)	20 (17.9%)	15 (14.0%)	60 (13.5%)
腹痛	1 (0.9%)	2 (1.7%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	2 (1.9%)	10 (2.2%)
腹部不快感	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	5 (1.1%)
過敏性腸症候群	2 (1.8%)	2 (1.7%)	0	0	1 (0.9%)	3 (0.7%)
口内炎	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	3 (0.7%)
鼓腸	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.4%)
歯肉炎	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.4%)
悪心	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	2 (0.4%)
嘔吐	0	0	0	0	2 (1.9%)	2 (0.4%)
腹部膨満	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
上腹部痛	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
口唇炎	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
消化不良	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
腸炎	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
出血性腸炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
食中毒	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
胃炎	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
口腔嚢胞	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
逆流性食道炎	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
胃腸音異常	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
異常便	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	24 (21.2%)	15 (12.9%)	20 (18.0%)	15 (13.4%)	26 (24.3%)	76 (17.0%)
鼻咽頭炎	18 (15.9%)	9 (7.8%)	13 (11.7%)	10 (8.9%)	17 (15.9%)	49 (11.0%)
インフルエンザ	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	4 (3.7%)	8 (1.8%)
胃腸炎	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (1.9%)	4 (0.9%)
膀胱炎	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.4%)
咽頭炎	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.4%)
気管支炎	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
憩室炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
帯状疱疹	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
麦粒腫	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
外耳炎	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
急性中耳炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
感染性小腸結腸炎	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
感染性腸炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
白癬感染	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
レンサ球菌感染	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
耳帯状疱疹	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
急性副鼻腔炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
臨床検査	6 (5.3%)	9 (7.8%)	12 (10.8%)	7 (6.3%)	5 (4.7%)	33 (7.4%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.7%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	7 (1.6%)
血中トリグリセリド増加	1 (0.9%)	0	4 (3.6%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	7 (1.6%)

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類／基本語	プラセボ (n =113)	リナクロチド群				
		0.0625 mg (n =116)	0.125 mg (n =111)	0.25 mg (n =112)	0.5 mg (n=107)	合計 (n=446)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	5 (1.1%)
血中カリウム増加	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	4 (0.9%)
白血球数減少	0	3 (2.6%)	0	0	0	3 (0.7%)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.4%)
肝機能検査異常	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (0.4%)
血小板数増加	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	2 (0.4%)
血中コレステロール増加	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
心電図Ｔ波逆転	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
白血球数異常	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
白血球数増加	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
血中リン増加	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
白血球検査値減少	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
血中ブドウ糖減少	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (0.9%)	2 (1.7%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	2 (1.9%)	8 (1.8%)
発熱	0	2 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	4 (0.9%)
口渇	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.4%)
倦怠感	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
末梢性浮腫	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9%)	0	5 (4.5%)	2 (1.8%)	0	7 (1.6%)
凍瘡	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
足骨折	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
関節捻挫	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
橈骨骨折	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
交通事故	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
尺骨骨折	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
擦過傷	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
挫傷	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
熱傷	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.8%)	6 (1.3%)
上気道の炎症	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	2 (1.9%)	3 (0.7%)
喘息	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	2 (0.4%)
口腔咽頭不快感	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	0	5 (4.7%)	6 (1.3%)
ざ瘡	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)	2 (0.4%)
皮膚嚢腫	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
毛髪成長異常	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
そう痒症	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
湿疹	1 (0.9%)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類／基本語	プラセボ (n =113)	リナクロチド群				
		0.0625 mg (n =116)	0.125 mg (n =111)	0.25 mg (n =112)	0.5 mg (n=107)	合計 (n=446)
皮脂欠乏症	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	0	3 (0.7%)
肝機能異常	0	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	0	3 (0.7%)
代謝および栄養障害	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (0.7%)
耐糖能障害	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
食欲減退	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
高脂血症	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	0	3 (0.7%)
背部痛	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
四肢痛	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
関節周囲炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
関節炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
神経系障害	4 (3.5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	3 (0.7%)
頭痛	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
意識消失	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
肋間神経痛	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
浮動性めまい	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	3 (0.7%)
腎嚢胞	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
尿失禁	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
残尿	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
眼障害	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.4%)
結膜炎	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.4%)
不規則月経	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
不正子宮出血	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
心臓障害	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
第二度房室ブロック	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
突発難聴	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
自然流産	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
精神障害	2 (1.8%)	0	0	0	0	0
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
うつ病	1 (0.9%)	0	0	0	0	0

例数（割合）

Source：CL-0021（5.3.5.1-1）Table 12.6.1.2

表 2.7.6.6-15　すべての副作用（SAF）

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類／基本語	プラセボ (n=113)	リナクロチド群				
		0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)	合計 (n=446)
全事象	12 (10.6%)	19 (16.4%)	26 (23.4%)	30 (26.8%)	21 (19.6%)	96 (21.5%)
胃腸障害	8 (7.1%)	11 (9.5%)	21 (18.9%)	24 (21.4%)	14 (13.1%)	70 (15.7%)
下痢	3 (2.7%)	7 (6.0%)	16 (14.4%)	20 (17.9%)	13 (12.1%)	56 (12.6%)
腹痛	1 (0.9%)	2 (1.7%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	9 (2.0%)
腹部不快感	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	5 (1.1%)
過敏性腸症候群	2 (1.8%)	2 (1.7%)	0	0	1 (0.9%)	3 (0.7%)
口内炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.4%)
歯肉炎	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
悪心	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
腹部膨満	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
上腹部痛	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
消化不良	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
出血性腸炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
逆流性食道炎	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
胃腸音異常	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
異常便	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	2 (1.9%)	3 (0.7%)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
胃腸炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
帯状疱疹	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
臨床検査	4 (3.5%)	6 (5.2%)	7 (6.3%)	3 (2.7%)	2 (1.9%)	18 (4.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	6 (1.3%)
血中トリグリセリド増加	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	5 (1.1%)
血中カリウム増加	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
白血球数減少	0	3 (2.6%)	0	0	0	3 (0.7%)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	2 (0.4%)
肝機能検査異常	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
血小板数増加	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	2 (0.4%)
血中コレステロール増加	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
白血球数異常	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
血中リン増加	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
白血球検査値減少	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
血中ブドウ糖減少	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	3 (0.7%)
発熱	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
口渇	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (0.4%)
末梢性浮腫	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
上気道の炎症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	2 (1.9%)	2 (0.4%)

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類／基本語	プラセボ (n=113)	リナクロチド群				
		0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)	合計 (n=446)
皮膚嚢腫	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
毛髪成長異常	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
肝胆道系障害	0	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	0	3 (0.7%)
肝機能異常	0	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	0	3 (0.7%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
関節炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
頭痛	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)
腎および尿路障害	0	0	2 (1.8%)	0	0	2 (0.4%)
腎嚢胞	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
残尿	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
眼障害	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
結膜炎	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.4%)
不規則月経	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
不正子宮出血	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.2%)
心臓障害	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)
第二度房室ブロック	1 (0.9%)	0	0	0	0	0

例数（割合）

Source：CL-0021（5.3.5.1.1）Table 12.6.1.2

死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡例はみられなかった。重篤な有害事象はリナクロチド群の 8 例にみられた。副作用は，肝機能異常 2 例，憩室炎 1 例であった。このうち肝機能異常の 2 例では，追跡調査にて回復が確認された。憩室炎の 1 例は，薬剤治療及び療法の結果，事象発現から 18 日後に回復した（表 2.7.6.6-16）。

重篤な有害事象の叙述を治験総括報告書　別添 1 に示す。

表 2.7.6.6-16　　重篤な有害事象の一覧

被験者番号 年齢/性別	投与群 最終服薬日[a]	有害事象名 基本語[b]	発現日[a] 消失日[a]	程度	重篤/ 非重篤	転帰	治験薬との 関連性	治験薬の処置/ その他の処置
P00333 52 歳/女性	0.0625 mg 群 62 日目	喘息	62 日目 —	中等度	重篤	軽快	否定できる	中止/ 薬剤治療，療法
P05017 28 歳/女性	0.0625 mg 群 20 日目	自然流産	28 日目 —	軽度	重篤	未回復[c]	否定できる	該当せず/ なし
P04036 42 歳/女性	0.0625 mg 群 17 日目	肝機能異常	15 日目 —	軽度	重篤	未回復[c]	多分（おそらく）関連あり	中止/ なし
P05211 60 歳/女性	0.125 mg 群 11 日目	耳帯状疱疹	11 日目 —	中等度	重篤	未回復[c]	否定できる	中止/ 薬剤治療
P08603 25 歳/女性	0.125 mg 群 62 日目	ノロウイルス性胃腸炎	58 日目 65 日目	重度	重篤	回復	否定できる	中止/ 薬剤治療
P01218 50 歳/女性	0.25 mg 群 84 日目	意識消失	85 日目 85 日目	軽度	重篤	回復	否定できる	該当せず/ なし
P09225 44 歳/女性	0.25 mg 群 84 日目	肝機能異常	91 日目 —	重度	重篤	未回復[c]	関連あるかもしれない	該当せず/ なし
P03104 35 歳/女性	0.5 mg 群 41 日目	憩室炎	39 日目 57 日目	重度	重篤	回復	関連あるかもしれない	中止/ 薬剤治療，療法

a：本登録日を 1 日目として算出した，b：MedDRA/J Version 12.1，c：追跡調査で回復を確認している。
Source：CL-0021（5.3.5.1-1）付録 13.2.7.4

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象のうち，最も頻度が高かった事象は下痢であり，リナクロチド群の 7/446 例（1.6%）にみられた。休薬に至った有害事象でも，下痢が最も頻度の高い事象であり，リナクロチド群の 34/446 例（7.6%）にみられた。

臨床検査値

AST 及び ALT の基準値上限の 3 倍以上の上昇が 0.0625 mg 群の 1 例にみられ，AST 及び ALT の基準値上限の 3 倍以上かつ T-Bil の基準値上限の 2 倍以上の上昇が 0.25 mg 群の 1 例にみられた（いずれも肝機能異常で重篤な有害事象）。いずれの事象も追跡調査にて回復が確認された。その他に，ALT の基準値上限の 3 倍以上の上昇（肝機能検査異常）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。本事象は，非重篤，軽度と判断され，治験薬との関連性は否定された。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインでは，坐位血圧及び坐位脈拍数の変化では，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。

12 誘導心電図では，0.25 及び 0.5 mg 群の各 1 例に，投与開始後に臨床的に重要な異常（T 波逆転，心室性期外収縮）がみられた。T 波逆転は，軽度と判定され，治験薬最終服薬日より 7 日経過後にみられていることから治験薬との関連性は否定できると判定された。心室性期外収縮は，

投与開始前よりみられており，有害事象とは判断されなかった。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。

QT 評価では, Bazett 式, Fridericia 式及び Framingham 式を用いて算出した QTc 間隔が, スクリーニング検査時に 480 msec を超えた患者はみられなかった。治験薬投与後に 480 msec を超えた患者は 1 例（0.0625 mg 群）であり，500 msec を超えた患者はみられなかった。

また，これらの補正式で算出した QTc 間隔の変化量が，30 msec を超えた患者は，各群で 0〜3 例みられたが，60 msec を超えた患者はみられなかった。

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。

2.7.6.6.6 結論

- 有効性の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，リナクロチド群のレスポンダー率は，プラセボ群と比べて 11.6%〜15.5%高かったが，統計的に有意な差はみられなかった。リナクロチド群のレスポンダー率は，いずれも同程度であった。なお，副次評価項目である 12 週間における CSBM のレスポンダー率及び便形状の週平均値の変化量では，用量依存的な増加傾向がみられ，いきみの重症度スコアの週平均値の変化量では，用量依存的な低下傾向がみられた。
- 安全性では，下痢が最も頻度の高い有害事象であり，発現割合はプラセボ群及び 0.0625 mg 群に比べて 0.125，025 及び 0.5 mg 群で高かった。臨床検査値，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ベースラインからの変化はみられなかった。
- 本剤の血漿中未変化体及び MM-419447 濃度は, 本剤を投与されたすべての患者で定量下限未満であった。

2.7.6.7　第 3 相試験［CL-0031］（添付資料番号 5.3.5.1-2，5.3.5.1-2.1）

2.7.6.7.1　試験方法

試験の標題：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－

治験実施施設：国内 60 施設

公表文献：未公表

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2014 年 10 月

試験終了日（最終の評価日）：2016 年 3 月

開発のフェーズ：第 3 相試験

目的

第 I 期（二重盲検期）: Rome III 診断基準に準じた IBS-C 患者を対象にリナクロチド 0.5 mg あるいはプラセボを 12 週間経口投与し，有効性を検証するとともに安全性を検討する。

第 II 期（非盲検期）: 第 I 期後，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する。

試験方法

IBS-C 患者を対象に，12 週間の治療期第 I 期及び 40 週間の治療期第 II 期からなる合計 52 週間の試験として実施した。

第 I 期 : IBS-C 患者（目標被験者数 : 480 例）を対象に，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施した。同意取得後，仮登録の選択基準を満たし，かつ除外基準に該当しない被験者を仮登録し，2 週間の排便習慣観察期を開始した。2 週間の排便習慣観察期後に，本登録の選択基準を満たし，かつ除外基準に該当しない被験者をリナクロチド 0.5 mg あるいはプラセボのいずれかに 1:1 の割合でランダムに割り当て，朝食前に 1 日 1 回 12 週間経口投与した。

第 II 期：第 I 期終了後に第 II 期への移行基準を満たした IBS-C 患者（目標被験者数：リナクロチド 52 週投与完了例数として第 I 期と合わせ 100 例，減量例も含む）を対象に，多施設共同，非盲検，非対照試験として実施した。第 I 期終了後に，移行基準を満たした被験者に，リナクロチド 0.5 mg を朝食前に 1 日 1 回 40 週間経口投与した。治療期 12 週時の来院日翌日以降で治療期 24 週時の来院時までの期間に減量基準に合致した被験者は，0.25 mg に減量することを可能とした。減量した被験者は，原則として最終観察時まで減量後の用量を維持することとしたが，治験実施計画書に規定した変更手順に従い，通常用量（0.5 mg）への増量を可能とした。

被験者数（計画時及び解析時）

第 I 期

計画時：480 例（1 群 240 例）

解析時：500 例（プラセボ群 251 例，リナクロチド 0.5 mg 群 249 例）

第 II 期

計画時：リナクロチド 52 週投与完了例 100 例（第 II 期移行例 320 例）

解析時：リナクロチド 52 週投与例 164 例（第 II 期移行例 324 例）

被験者数設定の根拠

第 I 期：第 2 相試験［CL-0021］の成績を参考に，本試験の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%，リナクロチド 0.5 mg 群で 38.3%，12 週間における CSBM のレスポンダー率はプラセボ群で 25.9%，リナクロチド 0.5 mg 群で 45.8%と設定した。

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において，有意水準両側 0.05，検出力 95%でプラセボ群に対するリナクロチド 0.5 mg 群の統計的有意差を検出するには 1 群あたり 240 例必要であった。また，12 週間における CSBM のレスポンダー率において，有意水準両側 0.05，検出力 95%でプラセボ群に対するリナクロチド 0.5 mg 群の統計的有意差を検出するには 1 群あたり 148 例必要であった。

本試験では，1 群 240 例であれば 2 つの主要評価項目で統計的有意差を示す検出力は少なくとも 95% × 95% = 90.25%となり，90%以上の検出力が確保できることから，治験薬投与例数として 1 群 240 例（2 群計 480 例）を目標被験者数に設定した。

第 II 期：「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」を本治験から得るため，リナクロチド 52 週投与完了例数（第 I 期と合算）を 100 例（減量例も含む）と設定した。

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第 I 期後に第 II 期に 320 例程度移行することとした。

対象被験者

IBS-C 患者

選択基準

以下の基準をすべて満たす場合，本試験の対象とした。

仮登録

1. 仮登録前 3 カ月の間に，1 カ月あたり 3 日以上にわたって腹痛あるいは腹部不快感が繰り返し起こり，これらが下記の 3 項目のうち 2 項目以上の特徴を持ち，かつ仮登録前 6 カ月以上前から上記症状（IBS 症状）があった患者
   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
2. 仮登録前 3 カ月の間に，止痢剤，下剤，坐薬又は浣腸を使用していない排便のうち，兎糞状便又は硬便（BSFS 1 又は 2）が 25%以上であり，かつ軟便（泥状便）又は水様便（BSFS 6 又は 7）が 25%未満であった患者
3. IBS 症状発症後かつ仮登録前 5 年以内において，全大腸内視鏡検査又は注腸造影検査［ただし，年齢（同意取得時）が 50 歳未満の場合，S 状結腸内視鏡検査でも可とした］が実施され，器質的変化がみられなかった患者（ただし，良性ポリープ及び大腸憩室は消化管通過に影響を与えないと判断される場合，又は医原性の軽度びらんは仮登録可とした）
4. 女性患者である場合，選択基準 1 に該当する腹痛あるいは腹部不快感が月経時期以外にも発現する患者
5. 年齢（同意取得時）が 20 歳以上 80 歳未満の患者
6. 以下のいずれかに該当する患者

女性の場合

妊娠する可能性のある患者は，以下をすべて満たすこととした：

- 現在，妊娠していない又は妊娠している可能性がない患者，治験期間中及び治験薬の最終投与後の 28 日間に妊娠を希望せず，妊娠しないことに同意した患者
- スクリーニング検査時の妊娠検査で陰性の患者
- 治験期間中及び治験薬の最終投与後 28 日間に，コンドームによる避妊と，下記に定める方法から 1 つを選択し，避妊を実施できる患者
  ・リズム法（オギノ式）による避妊
  ・承認された経口避妊薬を正しく服用することによる避妊
  ・Intrauterine device（IUD）あるいは Intrauterine system（IUS）のような子宮内器具による避妊
  ・ホルモン注入あるいは移植による避妊

妊娠する可能性のない患者は，以下のいずれかを満たすこととした：

- スクリーニング検査時に閉経している患者（2 年以上月経がない）
- 外科的処置（子宮摘出，卵巣摘出，避妊手術）等を受け妊娠する可能性がないと治験担当医師に判断された患者

男性の場合

- 治験期間中にコンドームによる適切な避妊を実施できる患者

7. 女性患者である場合，治験期間，治験薬の最終投与後 28 日間に，授乳を行わないことに同意した患者
8. 女性患者である場合，治験期間，治験薬の最終投与後 28 日間に，卵子提供を行わないことに同意した患者
9. 被験者本人から文書による同意が得られた患者［リナクロチド 52 週投与完了例数（第 I 期と合算）として 100 例（減量例含む）が集積される見込みとなった場合，移行不可となることも含めて同意が得られた患者］

<u>本登録</u>

10. 排便習慣観察期の患者日誌において，SBM 頻度のうち兎糞状便又は硬便（BSFS 1 又は 2）の頻度が 25%以上であった患者（ただし，排便習慣観察期の患者日誌において，SBM 頻度が 0 の場合は本登録可とした）
11. 排便習慣観察期の患者日誌において，SBM 頻度のそれぞれの週平均値（−14〜−8 日目と−7〜−1 日目における週平均値）が 5 回以下であった患者
12. 排便習慣観察期の患者日誌において，CSBM 頻度のそれぞれの週平均値（−14〜−8 日目と−7〜−1 日目における週平均値）が 3 回未満であった患者
13. 排便習慣観察期の患者日誌において，腹痛・腹部不快感の重症度スコア（5 段階：1=なし，2=弱い，3=中程度，4=強い，5=非常に強い）の週平均値（−14〜−1 日目における週平均値とし，下剤，坐薬，浣腸又は摘便の処置があった当日と翌日のデータは除く）が 2.0 以上であった患者
14. 排便習慣観察期の患者日誌において，記入すべき全項目を−14〜−8 日目と−7〜−1 日目について，それぞれ 5 日以上記入していた患者

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する場合，本試験の対象としなかった。

<u>仮登録</u>

1. 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
2. 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
3. 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
4. 感染性腸炎を現在罹患している患者
5. 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
6. 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
7. 活動性の消化性潰瘍を現在罹患している患者
8. 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

9. その他，IBS 症状の腹痛あるいは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
10. 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
11. 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
12. 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，治験実施計画書とおり併用制限薬剤・療法を使用あるいは施行した患者は，仮登録可とした）
13. 悪性腫瘍の既往がある，あるいは現在罹患している患者
14. 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
15. 薬物アレルギーの既往がある患者
16. 過去にリナクロチドの治験に参加した患者，あるいはリナクロチドの投与歴のある患者
17. 同意取得前 12 週以内に，他の医療用医薬品・医療機器の治験又は製造販売後臨床試験に参加した患者，又は現在参加している患者
18. 治験依頼者，本試験に関係する CRO，SMO 又は実施医療機関に雇用されている患者
19. その他，治験担当医師により不適当と判断された患者

<u>本登録</u>

20. 排便習慣観察期の患者日誌において，SBM 頻度のうち軟便（泥状便）（BSFS 6）が 2 回以上あった，あるいは水様便（BSFS 7）が 1 回以上あった患者
21. スクリーニング検査時に実施した TSH，FT_3 及び FT_4 のいずれかが基準範囲を逸脱し，かつスクリーニング検査時の結果より甲状腺機能亢進症，あるいは甲状腺機能低下症と判断された患者
22. 排便習慣観察期開始日 3 日前（−17 日目）より併用禁止薬剤・療法・禁止検査を使用あるいは施行した患者（ただし，治験実施計画書とおり併用制限薬剤・療法を使用あるいは施行した患者は，本登録可とした）
23. 本登録前日（−1 日目）から本登録日（1 日目）までに救済薬又は浣腸を使用した患者
24. スクリーニング検査時に実施した血圧，脈拍数及び臨床検査のいずれかの項目が，「副作用の重篤度分類基準」のグレード 2 以上に該当し，かつそれが臨床的に問題ありと判断された患者
25. 妊娠する可能性のない患者（選択基準 6 に準ずる）以外の女性患者である場合，スクリーニング検査時及び本登録日（1 日目）に実施した妊娠検査が陽性であった患者
26. その他，治験担当医師により不適当と判断された患者

治験薬，ロット番号

リナクロチド錠 0.25 mg（1 錠中に有効成分であるリナクロチドを 0.25 mg 含有するフィルムコーティング錠），ロット番号 14039A（第 I 期），14041A，14042A，14043A，15097A（第 II 期）

リナクロチド錠 0.25 mg プラセボ（リナクロチド錠 0.25 mg と外観上識別不能な有効成分を含有しないフィルムコーティング錠），ロット番号 14028A（第 I 期）

治験薬の投与量及び投与方法

第 I 期：リナクロチド 0.5 mg（リナクロチド錠 0.25 mg 2 錠）又はプラセボ（リナクロチド錠 0.25 mg プラセボ 2 錠）を 1 日 1 回朝食前 12 週間経口投与

第 II 期：リナクロチド 0.5 mg（リナクロチド錠 0.25 mg 2 錠）を 1 日 1 回朝食前 40 週間経口投与

試験期間

排便習慣観察期 2 週間

治療期 52 週間（第 I 期 12 週間，第 II 期 40 週間）

評価項目

有効性：

第 I 期

主要評価項目：

12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率及び 12 週間における CSBM のレスポンダー率（co-primary endpoints）

副次評価項目：

IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率，CSBM の週間レスポンダー率，12 週間における SBM のレスポンダー率，SBM の週間レスポンダー率，12 週間における便通状態改善効果のレスポンダー率，便通状態改善効果の週間レスポンダー率，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，腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンダー率，SBM 頻度の週平均値の変化量，CSBM 頻度の週平均値の変化量，初回投与開始 24 時間以内に SBM があった被験者の割合，初回投与開始 24 時間以内に CSBM があった被験者の割合，便形状の週平均値の変化量，腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量，腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量，いきみの重症度スコアの週平均値の変化量，IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点（憂うつ，活動制限，ボディ・イメージ，健康に対する心配，食事回避，社会生活，性的問題及び人間関係）の変化量

第Ⅱ期

有効性評価項目：

IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率，CSBM の週間レスポンダー率，SBM の週間レスポンダー率，便通状態改善効果の週間レスポンダー率，腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンダー率，SBM 頻度の週平均値の変化量，CSBM 頻度の週平均値の変化量，便形状の週平均値の変化量，腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量，腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量，いきみの重症度スコアの週平均値の変化量，IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量

安全性：

有害事象，臨床検査値［血液学的検査，血液生化学検査，尿検査（定性)］，バイタルサイン（坐位血圧，坐位脈拍数)，体重

有害事象の程度の判定基準

臨床検査値の異常変動を含む有害事象の程度は，以下の 3 段階で判定した。判定には，平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号添付「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレードも参考にした。

軽度：　日常の活動に支障がないもの
中等度：　日常の活動に支障があるもの
重度：　日常の活動が不可能になるもの

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は以下の基準により判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，「副作用」と定義した。

否定できる：有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合

関連あるかもしれない：有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合
・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合
・投与中止に関する情報が不明確な場合

たぶん関連あり：有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合
・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合
・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

解析は，第 I 期終了時（12 週時），第 II 期 24 週時及び第 II 期終了時（治験終了時，52 週時）の 3 回実施することとした。第 II 期の解析では第 II 期に移行した被験者を解析対象例とし，非移行例（第 I 期中に中止した被験者も含む）を第 II 期の解析から除外した。第 I 期リナクロチド 0.5 mg 群の第 II 期の解析には，第 I 期を含めた。

解析対象集団

第 I 期：

Full Analysis Set（FAS）：

以下の基準を満たした患者の集団を FAS とし，有効性の解析の主たる解析対象集団とした。

- 第 I 期治験薬の投与を 1 回以上受けた患者
- 治療期に有効性評価項目が 1 項目でも測定されている患者

Per Protocol Set（PPS）：

FAS のうち，以下の基準を満たした患者の集団を PPS とした。

- 選択基準を満たす患者
- 除外基準に抵触していない患者
- 治験薬処方日より 42 日以上投与されている患者（ただし，42 日未満であっても，主たる中止理由が，「効果不十分」又は「原疾患の悪化」の場合，PPS 採用とした）
- 休薬を除いた服薬率が 5 / 7 × 100%以上である患者
- 併用禁止薬剤・療法が使用されなかった患者
- 併用制限薬剤・療法が使用されていない，又は使用が条件の範囲内であった患者
- 禁止検査が行われなかった患者

安全性解析対象集団（SAF）：

治験薬を 1 回以上服薬した患者の集団を SAF とした。

第 II 期：

FAS：

以下の基準を満たした患者の集団を FAS とした。

- リナクロチド 0.5 mg の投与を 1 回以上受けた患者
- リナクロチド 0.5 mg 投与後に有効性評価項目が 1 項目でも測定されている患者

SAF：

第 II 期治験薬（リナクロチド）を 1 回以上服薬した患者の集団を SAF とした。

人口的及び他のベースラインの特性

FAS，PPS 及び SAF を対象とし，データの性質に応じ，治療期別及び投与群別に患者背景及び有効性評価項目のベースライン値の度数集計又は要約統計量算出を行った。データの性質に応じ，

t 検定又は Fisher’s exact 検定を行い，有意水準両側 0.05 を目安として投与群間の不均衡の有無を検討した。

有効性

第 I 期

主要評価項目：

- 主解析
  第 I 期終了時に，FAS に対し 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，プラセボ群とリナクロチド 0.5 mg 群の差及びその 95%信頼区間を算出し，Fisher’s exact 検定を用いてプラセボ群とリナクロチド 0.5 mg 群との比較を行った。各投与群のレスポンダー率の 95%信頼区間は，F 分布に基づく正確な方法（Clopper-Pearson 法）を用いて算出した。プラセボ群とリナクロチド 0.5 mg 群の差の 95%信頼区間は，連続補正した正規近似を用いて算出した。検定の有意水準は両側 0.05 とした。同様の解析を 12 週間における CSBM のレスポンダー率を用いて行った。2 つの主要評価項目でともに統計的有意となった場合に，プラセボ群に対するリナクロチド 0.5 mg 群の優越性が示されたとすることとした。
- 副次的な解析
  主要な解析と同様の解析を PPS に対し行った。感度分析として，主要評価 2 項目に関し，多重補完法を用いデータの欠測を考慮した解析を行った。

副次評価項目：

- 各評価項目のレスポンダー率に対し，プラセボ群とリナクロチド 0.5 mg 群の差及びその 95%信頼区間を算出し，Fisher’s exact 検定を用いてプラセボ群とリナクロチド 0.5 mg 群との比較を行った。各評価項目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に対し，変化量を応答，投与群を因子，ベースラインを共変量とした共分散分析を行い，各投与群の調整済み平均値とその 95%信頼区間，リナクロチド 0.5 mg 群－プラセボ群の調整済み平均値の差とその 95%信頼区間を算出し，プラセボ群とリナクロチド 0.5 mg 群との比較を行った。

第 II 期

有効性評価項目：

- 投与群別に，各評価項目のレスポンダー率及びその 95%信頼区間を算出した。各投与群のレスポンダー率の 95%信頼区間は，Clopper-Pearson 法を用いて算出した。投与群別に，各評価項目の週平均値の実測値及び変化量の要約統計量を算出した。

安全性

安全性の解析は SAF に対し投与群別に行った。第 II 期の解析には第 I 期の投与群を用いた。

- 有害事象
  有害事象の解析には，MedDRA/J Version 17.0 の SOC 及び PT の分類を用い，SOC 別，PT 別の有害事象及び副作用の例数及び割合を算出した。第 I 期プラセボ群の第 II 期の解析では，リナクロチドの投与後に発現した有害事象を対象とした。
- 臨床検査
  データの性質に応じ，評価時期ごとに各臨床検査値の実測値及び変化量の要約統計量算出又は度数集計を行った。患者内での臨床検査値のベースライン×各評価時点のクロス表を作成した。
- バイタルサイン
  評価時期ごとに坐位収縮期血圧，坐位拡張期血圧及び坐位脈拍数の実測値及び変化量の要約統計量を算出した。
- 体重
  評価時期ごとに実測値及び変化量の要約統計量を算出した。

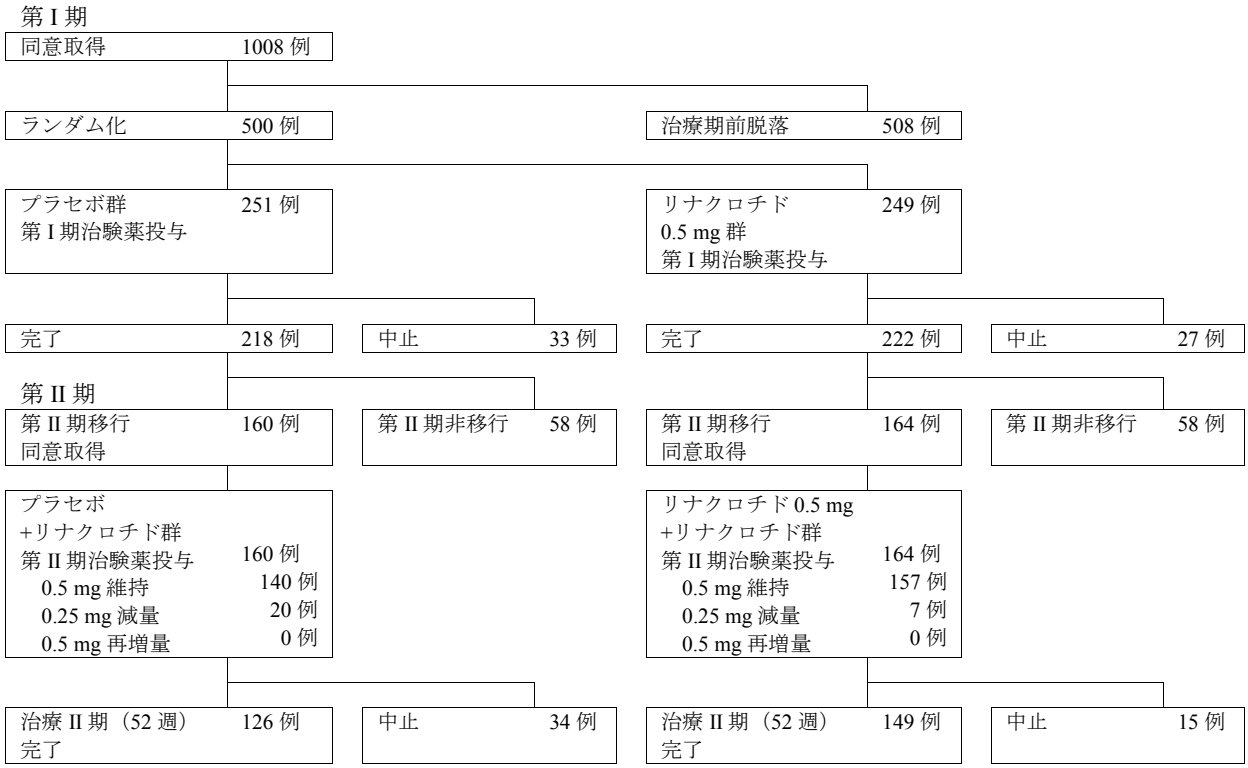
2.7.6.7.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

目標患者数 480 例に対し 1008 例から文書同意が取得され，このうち 508 例が治療期前に脱落した（図 2.7.6.7- 1）。同意取得された 1008 例中 500 例がランダム化され，プラセボ（プラセボ群）及びリナクロチド 0.5 mg（リナクロチド 0.5 mg 群）に割り付けられた。ランダム化された 500 例はすべて第 I 期治験薬の投与を受けた（プラセボ群 251 例，リナクロチド 0.5 mg 群 249 例）。プラセボ群 218 例，リナクロチド 0.5 mg 群 222 例は第 I 期を完了した。第 I 期の中止理由は，プラセボ群では患者による中止の申し出（11 例），リナクロチド 0.5 mg 群では有害事象（8 例）が最も多かった（表 2.7.6.7- 1）。第 I 期を完了した患者のうち，第 I 期プラセボ群の 160 例（プラセボ+リナクロチド群），第 I 期リナクロチド 0.5 mg 群の 164 例（リナクロチド 0.5 mg+リナクロチド群）の合計 324 例（リナクロチド投与合計）が文書同意後に第 II 期に移行した。第 II 期を完了した患者はプラセボ+リナクロチド群 126 例，リナクロチド 0.5 mg+リナクロチド群 149 例であり，プラセボ+リナクロチド群 34 例，リナクロチド 0.5 mg+リナクロチド群 15 例が試験を中止した。第 II 期の中止理由は，プラセボ+リナクロチド群では患者による中止の申し出（15 例）が最も多く，次いで有害事象（11 例），その他（3 例）であった。リナクロチド 0.5 mg+リナクロチド群では患者による中止の申し出（7 例）が最も多く，次いで有害事象及びその他（各 3 例）であった（表 2.7.6.7- 2）。第 II 期の 12 週時から 24 週時に減量基準に該当し 0.25 mg に減量した患者は，プラセボ+リナクロチド群 20 例，リナクロチド 0.5 mg+リナクロチド群 7 例であった。減量後，通常用量の 0.5 mg に再増量した患者はいなかった。

ランダム化された 500 例（プラセボ群 251 例，リナクロチド 0.5 mg 群 249 例）は，すべて第 I 期の SAF 及び FAS に含まれた。第 I 期治験薬の投与を受けたうち 31 例（プラセボ群 16 例，リナクロチド 0.5 mg 群 15 例）を PPS から除外した（表 2.7.6.7- 3）。第 II 期に移行した 324 例はすべて第 II 期の SAF 及び FAS に含まれた。

図 2.7.6.7- 1　　患者の内訳



Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table A12.1.1.1，Table A12.1.1.2，Table A12.1.1.3，Table A12.1.1.4，Table A12.1.1.6，Table C12.1.1.1，　Table C12.1.1.2，Table C12.2.1.2.1，Table C12.2.1.2.2，Table C12.2.1.3.1

表 2.7.6.7- 1　　主な中止理由（ランダム化例，第 I 期）

	プラセボ (N=251)	リナクロチド 0.5 mg (N=249)	合計 (N=500)
中止	33 (13.1%)	27 (10.8%)	60 (12.0%)
有害事象	3 (1.2%)	8 (3.2%)	11 (2.2%)
効果不十分	10 (4.0%)	0	10 (2.0%)
観察継続不能	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
対象疾患の悪化	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)
患者による中止の申し出	11 (4.4%)	7 (2.8%)	18 (3.6%)
妊娠	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
その他	6 (2.4%)	5 (2.0%)	11 (2.2%)

例数（割合）

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table A12.1.1.3

表 2.7.6.7- 2　　主な中止理由（登録移行例，第 II 期）

	プラセボ+ リナクロチド (N=160)	リナクロチド 0.5 mg+ リナクロチド (N=164)	リナクロチド 投与合計 (N=324)
中止	34 (21.3%)	15 (9.1%)	49 (15.1%)
有害事象	11 (6.9%)	3 (1.8%)	14 (4.3%)
効果不十分	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
観察継続不能	2 (1.3%)	0	2 (0.6%)
対象疾患の悪化	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	2 (1.3%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
患者による中止の申し出	15 (9.4%)	7 (4.3%)	22 (6.8%)
妊娠	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
その他	3 (1.9%)	3 (1.8%)	6 (1.9%)

例数（割合）

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table C12.1.1.2

表 2.7.6.7- 3　　第 I 期解析対象集団（ランダム化例）

	プラセボ (N=251)	リナクロチド 0.5 mg (N=249)	合計 (N=500)
ランダム化	251 (100.0%)	249 (100.0%)	500 (100.0%)
第 I 期治験薬投与例	251 (100.0%)	249 (100.0%)	500 (100.0%)
SAF[a]	251 (100.0%)	249 (100.0%)	500 (100.0%)
FAS[b]	251 (100.0%)	249 (100.0%)	500 (100.0%)
PPS[c]	235 (93.6%)	234 (94.0%)	469 (93.8%)

例数（割合）

a：第 I 期に治験薬が 1 回以上投与された患者。b：ランダム化された患者のうち，第 I 期治験薬が 1 回以上投与され，治療期に有効性評価項目が 1 項目でも測定された患者。c：FAS のうち以下の基準をすべて満たす患者；選択基準を満たす；除外基準に該当しない；治験薬が処方日より 42 日以上投与された（42 日未満であっても，主たる中止理由が「効果不十分」又は「原疾患の悪化」の場合は PPS 採用）；第 I 期の休薬を除いた服薬率が 5 / 7 × 100% 以上；第 I 期に併用禁止薬剤・療法が使用されなかった；第 I 期に併用制限薬剤・療法が使用されなかった又は使用が条件の範囲内；第 I 期に禁止検査が行われなかった。

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table A12.1.1.2

人口統計学的及び他の基準値

女性の割合は，プラセボ群 90.4%，リナクロチド 0.5 mg 群 85.1%であった。平均年齢は両群とも約 42 歳，65 歳以上の患者はプラセボ群 6 例，リナクロチド 0.5 mg 群 1 例であった。患者背景のうち，IBS-QOL 日本語版の人間関係のベースライン値にのみプラセボ群とリナクロチド 0.5 mg 群で統計的に有意な不均衡がみられた（P=0.034，t 検定）。患者背景全般に，結果の評価に影響を及ぼす可能性のある投与群間の明らかな不均衡はみられなかった（表 2.7.6.7- 4）。第 II 期移行例の患者背景に，第 I 期と比べ明らかな差はみられなかった。

表 2.7.6.7- 4　患者背景（FAS，第 I 期）

因子	統計量又はカテゴリ	プラセボ (N=251)	リナクロチド 0.5 mg (N=249)	P 値
性別	男性	24 (9.6%)	37 (14.9%)	0.077[a]
	女性	227 (90.4%)	212 (85.1%)	
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	42.2 (11.3)	41.6 (10.7)	0.534[b]
	最小値，最大値	20, 73	20, 65	
	65 歳未満	245 (97.6%)	248 (99.6%)	
	65 歳以上	6 (2.4%)	1 (0.4%)	
	40 歳未満	103 (41.0%)	104 (41.8%)	
	40 歳以上	148 (59.0%)	145 (58.2%)	
身長（スクリーニング時）（cm）	平均値（標準偏差）	159.64 (6.97)	160.79 (6.98)	0.065[b]
	最小値，最大値	145.0, 188.0	144.4, 186.1	
体重（スクリーニング時）（kg）	平均値（標準偏差）	54.99 (9.12)	55.67 (10.23)	0.430[b]
	最小値，最大値	34.5, 88.7	35.8, 102.4	
	50 kg 未満	85 (33.9%)	71 (28.5%)	
	50 kg 以上	166 (66.1%)	178 (71.5%)	
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	21.55 (3.13)	21.47 (3.25)	0.774[b]
	最小値，最大値	14.5, 36.4	15.5, 37.2	
	22 kg/m^2 未満	153 (61.0%)	152 (61.0%)	
	22 kg/m^2 以上	98 (39.0%)	97 (39.0%)	
器質所見の有無	なし	154 (61.4%)	139 (55.8%)	0.238[a]
	あり	97 (38.6%)	110 (44.2%)	
罹患期間（月）	例数	249	244	0.965[b]
	平均値（標準偏差）	191.6 (146.7)	191.0 (138.3)	
	最小値，最大値	9, 636	6, 540	
	120 カ月未満	83 (33.1%)	83 (33.3%)	
	120 カ月以上	166 (66.1%)	161 (64.7%)	
	不明	2 (0.8%)	5 (2.0%)	
合併症	あり	175 (69.7%)	178 (71.5%)	算出なし
CSBM 頻度（回）	平均値（標準偏差）	0.39 (0.55)	0.35 (0.56)	0.480[b]
	最小値，最大値	0.0, 2.0	0.0, 2.0	
	0 回	150 (59.8%)	158 (63.5%)	
	1 回以上	101 (40.2%)	91 (36.5%)	
SBM 頻度（回）	平均値（標準偏差）	2.39 (1.19)	2.39 (1.11)	0.964[b]
	最小値，最大値	0.0, 5.0	0.0, 5.0	
	3 回未満	157 (62.5%)	154 (61.8%)	
	3 回以上	94 (37.5%)	95 (38.2%)	
便形状の週平均値	例数	233	241	0.711[b]
	平均値（標準偏差）	2.01 (0.73)	1.99 (0.70)	
	最小値，最大値	1.0, 4.0	1.0, 4.3	
	3 未満	201 (86.3%)	212 (88.0%)	
	3 以上	32 (13.7%)	29 (12.0%)	
	欠測	18	8	
腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値	平均値（標準偏差）	3.03 (0.67)	3.02 (0.72)	0.956[b]
	最小値，最大値	2.0, 5.0	2.0, 4.9	
	3 未満	122 (48.6%)	123 (49.4%)	
	3 以上	129 (51.4%)	126 (50.6%)	
腹部膨満感の重症度スコアの週平均値	平均値（標準偏差）	3.11 (0.72)	3.07 (0.78)	0.593[b]
	最小値，最大値	1.1, 5.0	1.0, 4.9	
	3 未満	110 (43.8%)	114 (45.8%)	
	3 以上	141 (56.2%)	135 (54.2%)	

因子	統計量又はカテゴリ	プラセボ (N=251)	リナクロチド 0.5 mg (N=249)	P 値
いきみの重症度スコアの週平均値	例数	233	241	0.537[b]
	平均値（標準偏差）	3.51 (0.74)	3.55 (0.72)	
	最小値，最大値	1.6, 5.0	1.8, 5.0	
	3 未満	45 (19.3%)	44 (18.3%)	
	3 以上	188 (80.7%)	197 (81.7%)	
	欠測	18	8	
IBS-QOL-J：全体得点	平均値（標準偏差）	66.8 (19.1)	69.5 (17.1)	0.095[b]
	最小値，最大値	17, 100	11, 100	
IBS-QOL-J：憂うつ	平均値（標準偏差）	64.0 (21.7)	66.9 (19.6)	0.120[b]
	最小値，最大値	3, 100	6, 100	
IBS-QOL-J：活動制限	平均値（標準偏差）	65.8 (21.0)	67.9 (20.0)	0.241[b]
	最小値，最大値	11, 100	11, 100	
IBS-QOL-J：ボディ・イメージ	平均値（標準偏差）	64.5 (23.6)	67.2 (22.0)	0.191[b]
	最小値，最大値	0, 100	0, 100	
IBS-QOL-J：健康に対する心配	平均値（標準偏差）	57.9 (24.2)	60.9 (22.3)	0.145[b]
	最小値，最大値	0, 100	0, 100	
IBS-QOL-J：食事回避	平均値（標準偏差）	55.2 (25.1)	59.1 (25.3)	0.080[b]
	最小値，最大値	0, 100	0, 100	
IBS-QOL-J：社会生活	平均値（標準偏差）	76.2 (19.8)	78.5 (17.6)	0.163[b]
	最小値，最大値	6, 100	6, 100	
IBS-QOL-J：性的問題	平均値（標準偏差）	83.2 (20.3)	84.0 (20.1)	0.651[b]
	最小値，最大値	0, 100	13, 100	
IBS-QOL-J：人間関係	平均値（標準偏差）	77.0 (20.9)	80.8 (19.0)	0.034[b]
	最小値，最大値	0, 100	8, 100	

例数（割合）又は統計量

IBS-QOL-J：IBS-QOL 日本語版，a：Fisher’s exact 検定，b：t 検定

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table A12.1.2.1.1，Table A12.1.2.2.1，Table A12.1.3.1

2.7.6.7.3 治験薬の曝露

第I期の治験薬投与期間の中央値は, プラセボ群及びリナクロチド0.5 mg群ともに84.0日であった。治験薬の服薬率はプラセボ群で 85.7%以上，リナクロチド 0.5 mg 群で 56.7%以上，休薬を除いた服薬率はプラセボ群で 85.7%以上，リナクロチド 0.5 mg 群で 75.0%以上であった。

第 I 期を含む第 II 期までの治験薬投与期間の中央値は, プラセボ+リナクロチド群及びリナクロチド 0.5 mg+リナクロチド群ともに 364.0 日であった。第 I 期を含む第 II 期までの治験薬の服薬率はプラセボ+リナクロチド群 82.1%以上，リナクロチド 0.5 mg+リナクロチド群 89.3%以上，休薬を除いた服薬率もそれぞれ同じであった。

2.7.6.7.4 有効性

第 I 期

主要評価項目：

主解析

主たる解析対象集団である FAS での，12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率は，プラセボ群で 17.5%（95%信頼区間 : 13.0%，22.8%），リナクロチド 0.5 mg 群で 33.7%（95%信頼区間：27.9%，40.0%）であった（表 2.7.6.7- 5）。プラセボ群に比べリナクロチド 0.5 mg 群でレスポンダー率が 16.2%（95%信頼区間 : 8.3%, 24.1%）高く，統計的に有意な差がみられた（P<0.001，Fisher's exact 検定，有意水準両側 0.05）。

主たる解析対象集団である FAS での，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%（95%信頼区間 : 14.4%, 24.5%），リナクロチド 0.5 mg 群で 34.9%（95%信頼区間 : 29.0%, 41.2%）であった（表 2.7.6.7- 6）。プラセボ群に比べリナクロチド 0.5 mg 群でレスポンダー率が 15.8%（95%信頼区間 : 7.8%，23.9%）高く，統計的に有意な差がみられた（P<0.001，Fisher's exact 検定，有意水準両側 0.05）。

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

表 2.7.6.7- 5　　12 週間における IBS 症状の全般改善効果レスポンダー率（FAS，第 I 期）

	プラセボ (N=251)	リナクロチド 0.5 mg (N=249)
レスポンダー（%）	44 (17.5%)	84 (33.7%)
95%信頼区間 [a]	(13.0%, 22.8%)	(27.9%, 40.0%)
プラセボとの比較の P 値 [b]	−	P<0.001
プラセボとの差	−	16.2%
プラセボとの差の 95%信頼区間 [c]	−	(8.3%, 24.1%)

a：Clopper-Pearson 法，b：Fisher's exact 検定，c：正規近似（連続修正あり）

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table A12.3.1.1.1

表 2.7.6.7- 6　　12 週間における CSBM レスポンダー率（FAS，第 I 期）

	プラセボ (N=251)	リナクロチド 0.5 mg (N=249)
レスポンダー（%）	48 (19.1%)	87 (34.9%)
95%信頼区間 [a]	(14.4%, 24.5%)	(29.0%, 41.2%)
プラセボとの比較の P 値 [b]	−	P<0.001
プラセボとの差	−	15.8%
プラセボとの差の 95%信頼区間 [c]	−	(7.8%, 23.9%)

a：Clopper-Pearson 法，b：Fisher's exact 検定，c：正規近似（連続修正あり）

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table A12.3.1.2.1

副次的な解析

PPS を対象とした解析及び多重補完法を用いた感度分析の結果，主解析と同様に統計的に有意な差がみられた（P<0.001，Fisher's exact 検定，有意水準両側 0.05）。

副次評価項目：

12 週間における SBM のレスポンダー率（表 2.7.6.7- 7），12 週間における便通状態改善効果のレスポンダー率（表 2.7.6.7- 8），12 週間における腹痛・腹部不快感のレスポンダー率（表 2.7.6.7- 9），初回投与 24 時間以内に SBM がみられた患者の割合及び初回投与 24 時間以内に CSBM がみられた患者の割合に，プラセボ群とリナクロチド 0.5 mg 群で統計的に有意な差がみられ（いずれも P<0.001，Fisher's exact 検定），プラセボ群に比べリナクロチド 0.5 mg 群で高かった。

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は，投与開始後 12 週時までのすべての評価時点で，プラセボ群に比べリナクロチド 0.5 mg 群で高かった。

SBM 頻度の週平均値の変化量，CSBM 頻度の週平均値の変化量，便形状の週平均値の変化量，いきみの重症度スコアの週平均値の変化量のすべての評価時点で，プラセボ群に比べリナクロチド 0.5 mg 群で大きな改善を示し，プラセボ群とリナクロチド 0.5 mg 群で統計的に有意な差がみられた（P≤0.002，共分散分析）。腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量及び腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量のすべての評価時点で，プラセボ群に比べリナクロチド 0.5 mg 群で大きな改善を示し，半数以上の評価時点でプラセボ群とリナクロチド 0.5 mg 群で統計的に有意な差がみられた。

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

表 2.7.6.7- 7　　12 週間における SBM のレスポンダー率（FAS，第 I 期）

	プラセボ (N=251)	リナクロチド 0.5 mg (N=249)
レスポンダー（%）	145 (57.8%)	201 (80.7%)
95%信頼区間 [a]	(51.4%, 64.0%)	(75.3%, 85.4%)
プラセボとの比較の P 値 [b]	−	P<0.001
プラセボとの差	−	23.0%
プラセボとの差の 95%信頼区間 [c]	−	(14.7%, 31.2%)

a：Clopper-Pearson 法，b：Fisher's exact 検定，c：正規近似（連続修正あり）

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table A12.3.2.3

表 2.7.6.7- 8　　12 週間における便通状態改善効果のレスポンダー率（FAS，第 I 期）

	プラセボ (N=251)	リナクロチド 0.5 mg (N=249)
レスポンダー（%）	46 (18.3%)	91 (36.5%)
95%信頼区間 [a]	(13.7%, 23.7%)	(30.6%, 42.9%)
プラセボとの比較の P 値 [b]	−	P<0.001
プラセボとの差	−	18.2%
プラセボとの差の 95%信頼区間 [c]	−	(10.2%, 26.3%)

a：Clopper-Pearson 法，b：Fisher's exact 検定，c：正規近似（連続修正あり）

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table A12.3.2.5

表 2.7.6.7- 9　　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（FAS，第 I 期）

	プラセボ (N=251)	リナクロチド 0.5 mg (N=249)
レスポンダー（%）	39 (15.5%)	73 (29.3%)
95%信頼区間 [a]	(11.3%, 20.6%)	(23.7%, 35.4%)
プラセボとの比較の P 値 [b]	−	P<0.001
プラセボとの差	−	13.8%
プラセボとの差の 95%信頼区間 [c]	−	(6.2%, 21.4%)

a：Clopper-Pearson 法，b：Fisher's exact 検定，c：正規近似（連続修正あり）

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table A12.3.2.7

第 II 期

有効性評価項目：

リナクロチド 0.5 mg+リナクロチド群では，IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンダー率，CSBM の週間レスポンダー率, SBM の週間レスポンダー率, 便通状態改善効果の週間レスポンダー率，腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンダー率，SBM 頻度の週平均値の変化量，CSBM 頻度の週平均値の変化量，便形状の週平均値の変化量，腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量，腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量及びいきみの重症度スコアの週平均値の変化量で 52 週時まで効果が維持された。IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量は，52 週時までおおむね増加する傾向がみられた。

2.7.6.7.5　安全性

有害事象

第 I 期では, 有害事象の発現割合はプラセボ群 25.9%（65/251 例），リナクロチド 0.5 mg 群 31.3%（78/249 例）であり，プラセボ群に比べリナクロチド 0.5 mg 群で高かった。副作用の発現割合はプラセボ群 5.2%（13/251 例），リナクロチド 0.5 mg 群 14.1%（35/249 例）であり，プラセボ群に比べリナクロチド 0.5 mg 群で高かった。死亡はみられなかった。重篤な有害事象の発現割合は，両群ともに 0.4%（プラセボ群 1/251 例，リナクロチド 0.5 mg 群 1/249 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群 1.2%（3/251 例），リナクロチド 0.5 mg 群 3.2%（8/249 例），治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は，プラセボ群 0.8%（2/251 例），リナクロチド 0.5 mg 群 2.8%（7/249 例）であった。治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合はプラ

セボ群 2.8%（7/251 例），リナクロチド 0.5 mg 群 9.2%（23/249 例），治験薬の休薬に至った副作用の発現割合はプラセボ群 0.8%（2/251 例），リナクロチド 0.5 mg 群 7.6%（19/249 例）であり，いずれもプラセボ群に比べリナクロチド 0.5 mg 群で高かった。重度の有害事象はみられず，ほとんどの有害事象は軽度であった（表 2.7.6.7- 10）。

プラセボ群でみられた発現割合が 2%以上の有害事象は，鼻咽頭炎（9.6%，24/251 例）であった。リナクロチド 0.5 mg 群でみられた発現割合が 2%以上の有害事象は，鼻咽頭炎（10.0%，25/249 例）及び下痢（9.6%，24/249 例）であった（表 2.7.6.7- 11）。プラセボ群では発現割合が 2%以上の副作用はみられなかった。リナクロチド 0.5 mg 群でみられた発現割合が 2%以上の副作用は，下痢（9.2%，23/249 例）のみであった（表 2.7.6.7- 12）。

表 2.7.6.7- 10　有害事象の要約（SAF，第 I 期）

	プラセボ (N=251)	リナクロチド 0.5 mg (N=249)
有害事象	65 (25.9%)	78 (31.3%)
副作用	13 (5.2%)	35 (14.1%)
有害事象発現件数	79	129
副作用発現件数	15	62
死亡	0	0
重篤な有害事象	1 (0.4%)	1 (0.4%)
重篤な副作用	1 (0.4%)	1 (0.4%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (1.2%)	8 (3.2%)
治験薬の投与中止に至った副作用	2 (0.8%)	7 (2.8%)
治験薬の休薬に至った有害事象	7 (2.8%)	23 (9.2%)
治験薬の休薬に至った副作用	2 (0.8%)	19 (7.6%)
有害事象の程度		
軽度	59 (23.5%)	70 (28.1%)
中等度	6 (2.4%)	8 (3.2%)
重度	0	0

例数（割合）又は件数

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table A12.6.1.1，Table A12.6.1.5

表 2.7.6.7- 11　すべての有害事象（SAF，第 I 期）

MedDRA/J Version 17.0 器官別大分類／基本語	プラセボ (N=251)	リナクロチド 0.5 mg (N=249)
全有害事象	65 (25.9%)	78 (31.3%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.8%)	0
貧血	1 (0.4%)	0
白血球減少症	1 (0.4%)	0
心臓障害	1 (0.4%)	0
動悸	1 (0.4%)	0
胃腸障害	12 (4.8%)	35 (14.1%)
腹部不快感	1 (0.4%)	2 (0.8%)
腹部膨満	1 (0.4%)	2 (0.8%)
腹痛	0	2 (0.8%)
上腹部痛	2 (0.8%)	2 (0.8%)
便意切迫	0	1 (0.4%)
齲歯	0	1 (0.4%)
下痢	1 (0.4%)	24 (9.6%)
腸炎	1 (0.4%)	0
放屁	0	1 (0.4%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.4%)
血便排泄	1 (0.4%)	0
悪心	1 (0.4%)	3 (1.2%)
口腔内痛	0	1 (0.4%)
肛門周囲痛	1 (0.4%)	0
嘔吐	3 (1.2%)	2 (0.8%)
軟便	1 (0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4%)
無力症	0	1 (0.4%)
肝胆道系障害	3 (1.2%)	0
肝機能異常	3 (1.2%)	0
免疫系障害	0	1 (0.4%)
季節性アレルギー	0	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	45 (17.9%)	38 (15.3%)
気管支炎	0	2 (0.8%)
結膜炎	2 (0.8%)	0
膀胱炎	1 (0.4%)	0
胃腸炎	5 (2.0%)	3 (1.2%)
陰部ヘルペス	1 (0.4%)	0
歯肉炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)
帯状疱疹	1 (0.4%)	0
麦粒腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)
インフルエンザ	4 (1.6%)	2 (0.8%)
鼻咽頭炎	24 (9.6%)	25 (10.0%)
歯冠周囲炎	0	1 (0.4%)
歯周炎	1 (0.4%)	0
咽頭炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)
腎盂腎炎	0	1 (0.4%)
副鼻腔炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)
足部白癬	0	1 (0.4%)
上気道感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腟感染	0	1 (0.4%)
感染性腸炎	1 (0.4%)	0
レンサ球菌感染	1 (0.4%)	0

MedDRA/J Version 17.0 器官別大分類／基本語	プラセボ (N=251)	リナクロチド 0.5 mg (N=249)
口腔ヘルペス	2 (0.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (0.8%)
肋骨骨折	0	1 (0.4%)
熱傷	0	1 (0.4%)
臨床検査	2 (0.8%)	8 (3.2%)
血中トリグリセリド増加	0	2 (0.8%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4%)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.4%)
尿中血陽性	0	1 (0.4%)
総蛋白減少	0	1 (0.4%)
白血球数減少	1 (0.4%)	0
白血球数増加	0	1 (0.4%)
血中リン増加	1 (0.4%)	0
尿中蛋白陽性	0	1 (0.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8%)	0
背部痛	2 (0.8%)	0
神経系障害	1 (0.4%)	2 (0.8%)
頭痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肋間神経痛	0	1 (0.4%)
精神障害	0	1 (0.4%)
ストレス	0	1 (0.4%)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.4%)
月経困難症	0	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (0.8%)
上気道の炎症	0	2 (0.8%)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.6%)	4 (1.6%)
ざ瘡	1 (0.4%)	0
皮膚炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4%)	0
紫斑	0	1 (0.4%)
発疹	1 (0.4%)	0
蕁麻疹	0	2 (0.8%)
社会環境	0	1 (0.4%)
過労	0	1 (0.4%)

例数（割合）

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table A12.6.1.2

表 2.7.6.7- 12　すべての副作用（SAF，第 I 期）

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

例数（割合）

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table A12.6.1.3

第 II 期では，リナクロチド 0.5 mg+リナクロチド群の有害事象の発現割合は 59.8%（98/164 例），副作用の発現割合は 23.2%（38/164 例）であった。死亡はみられなかった。第 II 期では，重篤な有害事象はリナクロチド 0.5 mg+リナクロチド群ではみられず，リナクロチド投与合計（リナクロチド 0.5 mg+リナクロチド群及びプラセボ+リナクロチド群）で 3 例にみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の発現割合はリナクロチド 0.5 mg+リナクロチド群では，それぞれ 1.8%（3/164 例）及び 1.2%（2/164 例）であり，リナクロチド投与合計での発現割合は，それぞれ 4.0%（13/324 例）及び 2.5%（8/324 例）であった。治験薬の休薬に至った有害事象及び副作用の発現割合はリナクロチド 0.5 mg+リナクロチド群では，それぞれ 12.2%（20/164 例）及び 9.8%（16/164 例）であった。重度の有害事象はみられず，ほとんどの有害事象は軽度であった（表 2.7.6.7- 13）。

リナクロチド 0.5 mg+リナクロチド群で発現割合が 5%以上の有害事象は，鼻咽頭炎（24.4%，40/164 例）及び下痢（13.4%，22/164 例）であった（表 2.7.6.7- 14）。リナクロチド 0.5 mg+リナクロチド群で発現割合が 2%以上の副作用は，下痢（11.6%，19/164 例）であった（表 2.7.6.7- 15）。

表 2.7.6.7- 13　有害事象の要約（SAF，第 II 期）

	リナクロチド 0.5 mg+ リナクロチド (N=164)	リナクロチド投与合計 (N=324)
有害事象	98 (59.8%)	179 (55.2%)
副作用	38 (23.2%)	70 (21.6%)
有害事象発現件数	246	440
副作用発現件数	76	145
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	3 (0.9%)
重篤な副作用	0	1 (0.3%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (1.8%)	13 (4.0%)
治験薬の投与中止に至った副作用	2 (1.2%)	8 (2.5%)
治験薬の休薬に至った有害事象	20 (12.2%)	39 (12.0%)
治験薬の休薬に至った副作用	16 (9.8%)	34 (10.5%)
有害事象の程度		
軽度	88 (53.7%)	160 (49.4%)
中等度	10 (6.1%)	19 (5.9%)
重度	0	0

例数（割合）又は件数

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table C12.6.1.1.1，Table C12.6.1.5

表 2.7.6.7- 14　すべての有害事象（SAF，第 II 期）

MedDRA/J Version 17.0 器官別大分類／基本語	リナクロチド 0.5 mg+ リナクロチド (N=164)	リナクロチド投与合計 (N=324)
全有害事象	98 (59.8%)	179 (55.2%)
血液およびリンパ系障害	4 (2.4%)	6 (1.9%)
貧血	3 (1.8%)	3 (0.9%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.6%)	2 (0.6%)
リンパ節症	0	1 (0.3%)
耳および迷路障害	0	1 (0.3%)
突発難聴	0	1 (0.3%)
内分泌障害	1 (0.6%)	1 (0.3%)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.6%)	1 (0.3%)
眼障害	1 (0.6%)	4 (1.2%)
眼精疲労	1 (0.6%)	1 (0.3%)
結膜浮腫	0	1 (0.3%)
アレルギー性結膜炎	0	2 (0.6%)
胃腸障害	45 (27.4%)	78 (24.1%)
腹部不快感	2 (1.2%)	2 (0.6%)
腹部膨満	1 (0.6%)	2 (0.6%)
腹痛	2 (1.2%)	3 (0.9%)
下腹部痛	0	1 (0.3%)
上腹部痛	2 (1.2%)	2 (0.6%)
大腸炎	0	1 (0.3%)
便意切迫	1 (0.6%)	1 (0.3%)
齲歯	2 (1.2%)	3 (0.9%)
下痢	22 (13.4%)	47 (14.5%)
嚥下障害	0	1 (0.3%)
腸炎	2 (1.2%)	2 (0.6%)
放屁	1 (0.6%)	1 (0.3%)
胃ポリープ	1 (0.6%)	1 (0.3%)
胃炎	3 (1.8%)	5 (1.5%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6%)	2 (0.6%)
血便排泄	0	1 (0.3%)
痔核	1 (0.6%)	3 (0.9%)
裂孔ヘルニア	1 (0.6%)	1 (0.3%)
過敏性腸症候群	1 (0.6%)	1 (0.3%)
悪心	3 (1.8%)	4 (1.2%)
口腔内痛	2 (1.2%)	2 (0.6%)
肛門周囲痛	1 (0.6%)	1 (0.3%)
口内炎	0	2 (0.6%)
埋伏歯	1 (0.6%)	1 (0.3%)
嘔吐	2 (1.2%)	3 (0.9%)
肛門出血	1 (0.6%)	1 (0.3%)
軟便	1 (0.6%)	4 (1.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.3%)	15 (4.6%)
医療機器破損	0	1 (0.3%)
疲労	1 (0.6%)	1 (0.3%)
倦怠感	1 (0.6%)	3 (0.9%)
浮腫	1 (0.6%)	1 (0.3%)
発熱	4 (2.4%)	8 (2.5%)
口渇	0	2 (0.6%)
血管穿刺部位疼痛	0	1 (0.3%)
肝胆道系障害	1 (0.6%)	2 (0.6%)

MedDRA/J Version 17.0 器官別大分類／基本語	リナクロチド 0.5 mg+ リナクロチド (N=164)	リナクロチド投与合計 (N=324)
肝機能異常	1 (0.6%)	2 (0.6%)
免疫系障害	1 (0.6%)	1 (0.3%)
季節性アレルギー	1 (0.6%)	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	54 (32.9%)	95 (29.3%)
気管支炎	3 (1.8%)	4 (1.2%)
結膜炎	0	2 (0.6%)
膀胱炎	4 (2.4%)	6 (1.9%)
伝染性紅斑	1 (0.6%)	1 (0.3%)
毛包炎	1 (0.6%)	2 (0.6%)
胃腸炎	3 (1.8%)	6 (1.9%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.3%)
歯肉炎	1 (0.6%)	3 (0.9%)
帯状疱疹	0	1 (0.3%)
麦粒腫	2 (1.2%)	3 (0.9%)
インフルエンザ	3 (1.8%)	7 (2.2%)
鼻咽頭炎	40 (24.4%)	63 (19.4%)
歯冠周囲炎	1 (0.6%)	2 (0.6%)
歯周炎	1 (0.6%)	1 (0.3%)
咽頭炎	4 (2.4%)	6 (1.9%)
腎盂腎炎	1 (0.6%)	1 (0.3%)
足部白癬	1 (0.6%)	1 (0.3%)
扁桃炎	0	1 (0.3%)
上気道感染	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腟感染	1 (0.6%)	1 (0.3%)
β溶血性レンサ球菌感染	1 (0.6%)	1 (0.3%)
感染性腸炎	0	1 (0.3%)
口腔ヘルペス	0	2 (0.6%)
眼部単純ヘルペス	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	7 (4.3%)	16 (4.9%)
節足動物咬傷	1 (0.6%)	2 (0.6%)
節足動物刺傷	1 (0.6%)	1 (0.3%)
上顆炎	0	1 (0.3%)
足骨折	1 (0.6%)	1 (0.3%)
尺骨骨折	0	1 (0.3%)
頚椎骨折	0	1 (0.3%)
挫傷	2 (1.2%)	3 (0.9%)
熱傷	0	1 (0.3%)
肛門損傷	1 (0.6%)	1 (0.3%)
外耳道損傷	0	1 (0.3%)
熱中症	0	2 (0.6%)
爪損傷	1 (0.6%)	1 (0.3%)
臨床検査	15 (9.1%)	25 (7.7%)
血中重炭酸塩減少	0	1 (0.3%)
血中カリウム増加	0	1 (0.3%)
血中トリグリセリド増加	2 (1.2%)	5 (1.5%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.8%)	3 (0.9%)
尿中血陽性	1 (0.6%)	1 (0.3%)
肝機能検査異常	3 (1.8%)	3 (0.9%)
体重減少	2 (1.2%)	3 (0.9%)
白血球数減少	3 (1.8%)	3 (0.9%)
白血球数増加	1 (0.6%)	2 (0.6%)

MedDRA/J Version 17.0 器官別大分類／基本語	リナクロチド 0.5 mg+ リナクロチド (N=164)	リナクロチド投与合計 (N=324)
血中リン増加	0	1 (0.3%)
尿中蛋白陽性	0	2 (0.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.2%)	2 (0.6%)
便潜血陽性	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	1 (0.6%)	1 (0.3%)
代謝障害	1 (0.6%)	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	9 (5.5%)	17 (5.2%)
関節痛	1 (0.6%)	3 (0.9%)
背部痛	5 (3.0%)	8 (2.5%)
筋肉痛	0	1 (0.3%)
肋間筋肉痛	1 (0.6%)	1 (0.3%)
変形性関節症	1 (0.6%)	2 (0.6%)
関節周囲炎	1 (0.6%)	1 (0.3%)
椎間板突出	0	1 (0.3%)
筋骨格硬直	1 (0.6%)	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.2%)	2 (0.6%)
アクロコルドン	1 (0.6%)	1 (0.3%)
軟部組織の良性新生物	1 (0.6%)	1 (0.3%)
神経系障害	6 (3.7%)	11 (3.4%)
頚腕症候群	1 (0.6%)	2 (0.6%)
頭痛	2 (1.2%)	6 (1.9%)
片頭痛	1 (0.6%)	1 (0.3%)
神経痛	1 (0.6%)	1 (0.3%)
肋間神経痛	1 (0.6%)	1 (0.3%)
精神障害	1 (0.6%)	1 (0.3%)
うつ病	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腎および尿路障害	0	1 (0.3%)
尿閉	0	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	2 (1.2%)	3 (0.9%)
子宮頚管ポリープ	1 (0.6%)	1 (0.3%)
不規則月経	1 (0.6%)	1 (0.3%)
不正子宮出血	0	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.4%)	5 (1.5%)
咳嗽	1 (0.6%)	1 (0.3%)
上気道の炎症	3 (1.8%)	4 (1.2%)
皮膚および皮下組織障害	10 (6.1%)	20 (6.2%)
ざ瘡	2 (1.2%)	3 (0.9%)
肝斑	1 (0.6%)	1 (0.3%)
皮膚炎	0	2 (0.6%)
接触性皮膚炎	0	1 (0.3%)
皮膚乾燥	1 (0.6%)	1 (0.3%)
湿疹	1 (0.6%)	3 (0.9%)
紅斑	1 (0.6%)	1 (0.3%)
爪甲離床症	1 (0.6%)	1 (0.3%)
光線過敏性反応	1 (0.6%)	1 (0.3%)
紫斑	1 (0.6%)	1 (0.3%)
発疹	0	1 (0.3%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.6%)	1 (0.3%)
蕁麻疹	1 (0.6%)	4 (1.2%)
血管障害	1 (0.6%)	1 (0.3%)

MedDRA/J Version 17.0 器官別大分類／基本語	リナクロチド 0.5 mg+ リナクロチド (N=164)	リナクロチド投与合計 (N=324)
末梢冷感	1 (0.6%)	1 (0.3%)

例数（割合）

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table C12.6.1.2.1

表 2.7.6.7- 15　すべての副作用（SAF，第 II 期）

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

例数（割合）

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Table C12.6.1.3.1

死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は， 5 例に各 1 件，合計 5 件みられた（表 2.7.6.7- 16）。本試験でみられた重篤な有害事象は，第 I 期にみられたプラセボ群の白血球数減少（1 例），リナクロチド 0.5 mg 群の無力症（1 例，医師記載用語：体調不良），及び第 II 期移行後にみられたプラセボ+リナクロチド群の熱中症，大腸炎，頚椎骨折（各 1 例）であった。白血球数減少，無力症及び大腸炎では治験薬との関連性は否定できなかった。すべての重篤な有害事象の叙述を総括報告書　別添 1 に示す。

表 2.7.6.7- 16　　重篤な有害事象の一覧（第 I 期及び第 II 期）

患者番号 年齢／性別	投与群	有害事象名 基本語 [a]	発現日 /消失日	程度	転帰	治験薬との 関連性	治験薬の 処置
P08012 34 歳／女性	プラセボ	白血球数減少	14/-[b]	軽度	軽快	たぶん関連 あり	中止
P08611 50 歳／男性	リナクロチド 0.5 mg	無力症 [c]	51/-[b]	中等度	未回復	関連あるかも しれない	中止
P09115 31 歳／女性	プラセボ+ リナクロチド	熱中症	127/130 [b] (43/46)[d]	中等度	回復	否定できる	中止
P07603 37 歳／女性	プラセボ+ リナクロチド	大腸炎	256/274[a] (172/190)[b]	中等度	回復	関連あるかも しれない	中止
P07615 20 歳／女性	プラセボ+ リナクロチド	頚椎骨折	182/262[a] (95/175)[b]	中等度	回復	否定できる	中止

-：臨床データベースにデータなし，a：MedDRA/J Version 17.0，b：本登録日を基準日とする，c：医師記載名；体調不良，d：第 II 期治験薬（リナクロチド）初回投与日を基準日とする

Source：CL-0031（5.3.5.1-2.1）Appendix A13.2.7.4，Appendix C13.2.7.4

投与中止に至った有害事象

第 I 期では，2 例以上で治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群ではみられず，リナクロチド 0.5 mg 群では下痢であった（1.6%，4/249 例）。第 II 期治験薬の投与開始後に，2 例以上で治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。すべての投与中止に至った有害事象の叙述を総括報告書　別添 1 に示す。

臨床検査値

第 I 期では，SOC「臨床検査」に分類された有害事象の発現割合は，プラセボ群 0.8%（2/251 例），リナクロチド 0.5 mg 群 3.2%（8/249 例）であり，すべて軽度であった。発現割合が 2%以上の「臨床検査」に分類された有害事象はみられなかった。2 例以上でみられた「臨床検査」に分類された有害事象は，プラセボ群にはなく，リナクロチド 0.5 mg 群では血中トリグリセリド増加（2 例）であった。各検査値の平均値に，明らかな群間差及び臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった。プラセボ群及びリナクロチド 0.5 mg 群のいずれも臨床的に重要な肝機能異常の基準に該当した患者がみられた。該当した基準は，プラセボ群で ALT > 3 × ULN, ALT > 5 × ULN, AST > 3 × ULN, AST > 5 × ULN, ALT 又は AST > 3 × ULN, ALT 又は AST > 3 × ULN

又は総ビリルビン> 2 × ULN，リナクロチド 0.5 mg 群で ALP > 1.5 × ULN であった。臨床的に重要な肝機能異常の基準に該当したすべての事象の叙述を総括報告書 別添 1 に示す。

第 II 期では，リナクロチド 0.5 mg+リナクロチド群で「臨床検査」に分類された有害事象の発現割合は 9.1%（15/164 例）であり，すべて軽度であった。発現割合が 2%以上の「臨床検査」に分類された有害事象はみられなかった。2 例以上でみられた「臨床検査」に分類された有害事象は，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝機能検査異常，白血球数減少（各 3 例）及び血中トリグリセリド増加，体重減少，血中アルカリホスファターゼ増加（各 2 例）であった。各検査値の平均値に，臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった。第 II 期では，臨床的に重要な肝機能異常の基準に該当した患者がみられた。該当した基準は，ALT > 3 × ULN，ALT 又は AST > 3 × ULN，ALP > 1.5 × ULN，ALT 又は AST > 3 × ULN 又は総ビリルビン> 2 × ULN であった。臨床的に重要な肝機能異常の基準に該当したすべての事象の叙述を別添 1 に示す。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

第 I 期では，坐位血圧，坐位脈拍数及び体重の平均値に明らかな群間差及び臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった。第 II 期では，坐位血圧，坐位脈拍数及び体重の平均値に臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった。

2.7.6.7.6 結論

主要評価項目（co-primary endpoints）に設定した 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンダー率及び 12 週間における CSBM のレスポンダー率のいずれもリナクロチド 0.5 mg 群のプラセボ群に対する統計的に有意な差が認められ，優越性が検証された。リナクロチド 0.5 mg の IBS-C に対する効果は，投与開始から 52 週間にわたり維持された。また，リナクロチド 0.5 mg を 1 日 1 回，朝食前に 52 週間投与したときの安全性に大きな問題はみられなかった。

2.7.6.8　海外第 2 相試験［MCP-103-005］（添付資料番号 5.3.5.1-3）

2.7.6.8.1　試験方法

試験の標題：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)

治験実施施設：米国 1 施設

公表文献：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.

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2006 年 1 月 5 日

試験終了日（最終の観察日）：2006 年 9 月 19 日

開発のフェーズ：第 2 相試験

目的

(1)　主要目的

IBS-C 患者を対象に，リナクロチド 2 用量（0.097 又は 0.966 mg）又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの，消化管通過に対する薬力学的作用の用量反応性を検討する。

(2)　副次目的

- リナクロチド 2 用量（0.097 又は 0.966 mg）又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの，初回投与から最初の排便までの時間に対する作用の用量反応性を検討する。
- リナクロチド 2 用量（0.097 又は 0.966 mg）又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの，排便頻度，便形状，排便のしやすさ及び残便感のベースラインからの変化を検討する。

試験方法

本試験は，IBS-C 患者を対象に，単一施設，二重盲検，プラセボ対照，無作為化，並行群間試験として実施した。

本試験は，前観察期，治療期及び後観察期の 3 つの期間から構成された。前観察期に適格性が確認された患者に，リナクロチド 2 用量（0.097 又は 0.966 mg）又はプラセボのいずれかを割り付け，治験薬を 5 日間経口投与した。治験薬投与終了後に後観察期を設けた。

リナクロチドの薬力学的作用を検討するため，前観察期及び治療期に，放射性同位体を用いた消化管通過テストを実施した。前観察期及び治療期（治験薬投与 3 日目）に放射性同位体を投与し，放射性同位体投与後 48 時間までの腹部画像（シンチグラム）から，消化管通過能を測定した。その他，患者は，前観察期及び治療期のそれぞれ 5 日間，排便日誌（排便回数，便形状，いきみ及び残便感）を記録した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：36 例

解析時：36 例

被験者数設定の根拠

公表論文 [Andreson et al., 2007] 参照

対象被験者

IBS-C 患者

主要な組み入れ基準

- 18～65 歳の Rome II 診断基準によって IBS-C と診断された患者
- 骨盤底障害のない患者
- 排泄障害のない患者
- Geometric center（GC）[a] のベースライン最大値が 24 時間あたり 2.65 以下，又は 24 時間あたり 3.0 以下かつ 48 時間あたり 3.9 以下の患者

a：放射線同位体を用いた消化管通過テストにより，全結腸通過能を結腸 GC として算出した。GC は，各結腸部位［上行結腸（AC），横行結腸（TC），下行結腸（DC），直腸 S 状結腸（RS）］及び便において検出されたカウントの加重平均値であり，次の式のとおり，各結腸部位におけるカウントの割合に加重係数を乗することにより算出した。なお，GC が大きいほど，結腸通過が早いことを意味する。

GC = (%AC × 1 + %TC × 2 + %DC × 3 + %RS × 4 + % stool×5) / 100

治験薬，ロット番号

リナクロチド（ロット番号：PPL-MD11000402B）は，実施施設内で 0.097 又は 0.966 mg の内服液に調製された。

リナクロチド 0.097 mg 内服液：

5 mL 中にリナクロチド 0.097 mg を含有する内服液，ロット番号 PRA-02, H-5459, H-6311

リナクロチド 0.966 mg 内服液：

5 mL 中にリナクロチド 0.966 mg を含有する内服液，ロット番号 PRA-03, H-5460, H-6312

プラセボ内服液：

リナクロチドを含有しない 50 mmol/5 mL のリン酸緩衝液，ロット番号 PRA-01, H-5461, H-6310

治験薬の投与量及び投与方法

治療期に，リナクロチド（0.097 又は 0.966 mg）又はプラセボを，1 日 1 回 8 時間以上の絶食下で 5 日間投与した。患者は，毎朝，リナクロチド内服液 5 mL 又はプラセボ内服液 5 mL を服用し，60 mL の水ですすいだ後，更に水 175 mL を飲むこととした。

試験期間

前観察期：7～34 日間

治療期：5 日間

後観察期：3～5 日間

評価項目

薬力学

消化管通過テスト

- 24 時間後の結腸 GC（colonic GC at 24 hours）
- 上行結腸内容物半減時間（ascending colon emptying half-time）
- 胃内容物半減時間（gastric emptying half-time）
- 6 時間後の結腸充満度（colonic filling at 6 hours）
- 48 時間後の結腸 GC（colonic GC at 48 hours）

排便日誌

- 治験薬初回投与から最初の排便までの時間
- 排便頻度
- 便形状（BSFS）
- いきみ（7 段階の排便のしやすさスケール）
- 残便感

安全性

- 有害事象
- 身体所見
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，以下の基準に従って，治験担当医師により軽度，中等度又は重度に分類された。

軽　度：日常の活動に支障がないもの

中等度：日常の活動にある程度支障があるもの

重　度：日常の活動に明らかに支障があるもの

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に従って，治験担当医師により判定された。治験薬と“明らかに関連あり”，“多分関連あり”又は“関連あるかもしれない”と判定された有害事象を副作用とした。

関連なし（Not related）：

有害事象発現と治験薬投与との間に妥当な時間的関係がなく，基礎疾患，合併症，併用薬又は併用治療等の他の要因により説明ができる。

関連あるかもしれない（Possible）：

有害事象発現と治験薬投与との間に妥当な時間的関係（治験薬の投与中止後の経過も含む）があり，基礎疾患，合併症，併用薬又は併用治療等の他の要因も考え得るが，治験薬投与による事象の発現が否定できない（例：被疑薬及び／又は類似薬，治験薬の薬理作用に起因する反応を原因とする同様の報告がある）。

多分関連あり（Probable）：

有害事象発現と治験薬投与との間に妥当な時間的関係（治験薬の投与中止後の経過も含む）があり，基礎疾患，合併症，併用薬又は併用治療等の他の要因による事象の発現が否定できる。

明らかに関連あり（Definite）：

有害事象発現と治験薬投与との間に妥当な時間的関係（治験薬の投与中止後の経過も含む）があり，既知の又は仮定し得る因果関係がある。また，（適切な場合）以下に該当する；薬剤感受性検査が陽性の場合，血液又は他の体液中の薬剤が毒性量の場合

統計手法

解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：無作為化され，1 回以上の治験薬投与を受けた患者を対象とした。

被験者背景及びその他の基準値

ITT 解析対象集団に対し，投与群別に要約統計量を算出した。

薬力学

公表論文 [Andreson et al., 2007] 参照

安全性

- 有害事象

器官分類別及び症状別に，投与群別の有害事象の件数及び発現割合を算出した。

- 臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見

各検査項目について，投与群別の要約統計量を算出した。

2.7.6.8.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

本試験に組み入れられた患者のうち，36 例がリナクロチドの 2 群（0.097 又は 0.966 mg）又はプラセボ群のいずれかに 12 例ずつ無作為に割り付けられた。24 例がリナクロチドを投与され，12 例がプラセボを投与された。試験を中止した患者はいなかった（表 2.7.6.8- 1）。

表 2.7.6.8- 1　　被験者の内訳及び解析対象集団

	プラセボ n=12	リナクロチド		合計 n=36
		0.097 mg n=12	0.966 mg n=12	
無作為化された患者	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	36 (100.0)
試験を完了した患者	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	36 (100.0)
試験を中止した患者	0	0	0	0
ITT 解析対象集団	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	36 (100.0)

例数（割合）

Source：MCP-103-005（5.3.5.1-3）Amendment Table 14.1.1

人口統計学的及び他の基準値

無作為化された患者はすべて白人の女性で，年齢の平均値は 38.6 歳であった。患者背景は各群でおおむね同様であった（表 2.7.6.8- 2）。

表 2.7.6.8- 2　　人口統計学的及び他の基準値（ITT 解析対象集団）

		プラセボ n=12	リナクロチド		合計 n=36
			0.097 mg n=12	0.966 mg n=12	
年齢，歳	平均値（SD）	38.0 (9.52)	42.8 (9.60)	35.0 (8.00)	38.6 (9.39)
	中央値（範囲）	37.5 (25, 59)	42.5 (21, 61)	33.0 (26, 47)	40.5 (21, 61)
性別，n（%）	女性	12 (100)	12 (100)	12 (100)	36 (100)
人種，n（%）	白人	12 (100)	12 (100)	12 (100)	36 (100)
身長，cm	平均値（SD）	166.07 (6.432)	166.44 (7.310)	163.98 (3.539)	165.49 (5.911)
	中央値（範囲）	165.80 (153.3, 174.3)	167.30 (153.6, 178.7)	163.70 (158.1, 172.8)	164.10 (153.3, 178.7)
体重，kg	平均値（SD）	71.57 (7.694)	69.87 (7.030)	67.18 (11.972)	69.54 (9.085)
	中央値（範囲）	71.00 (60.6, 86.1)	68.20 (61.3, 85.1)	64.85 (52.1, 90.6)	68.20 (52.1, 90.6)
BMI，kg/m^2	平均値（SD）	25.98 (2.578)	25.45 (4.276)	24.94 (3.883)	25.46 (3.572)
	中央値（範囲）	25.85 (21.2, 30.5)	24.50 (20.4, 32.3)	24.75 (19.5, 32.0)	25.05 (19.5, 32.3)

Source：MCP-103-005（5.3.5.1-3）Amendment Table 14.1.2

2.7.6.8.3 治験薬の曝露

無作為化された 36 例全例が少なくとも 1 回治験薬を投与され（ITT 解析対象集団），安全性の解析に含まれた。リナクロチド 0.966 mg 群の 1 例は，治療期の 5 日目に治験薬を投与されなかったが，その他の患者は 5 日間にわたって治験薬を投与された。

2.7.6.8.4 薬力学

公表論文 [Andreson et al., 2007] 参照

2.7.6.8.5 安全性

有害事象

治験薬投与後にみられた有害事象の発現割合は，プラセボ群で 66.7%（8/12 例），リナクロチド 0.097 mg 群で 83.3%（10/12 例），リナクロチド 0.966 mg 群で 83.3%（10/12 例）であった。有害事象の多くは，治験担当医師によって，治験薬と関連あるかもしれない又は多分関連ありのいずれかと判定された。また，有害事象の多くは軽度又は中等度であり，重度と判定された有害事象を発現した患者数に，投与群間で大きな違いはなかった（表 2.7.6.8- 3）。すべての有害事象で回復が確認された。

プラセボ群と比べて，発現した患者が 2 例以上多かった有害事象は，頭痛，腹部膨満，下痢，腸雑音異常及び鼓腸であった。本試験の患者数が少ないため，頭痛，腹部膨満，腸雑音異常及び鼓腸の発現割合にプラセボ群とリナクロチド群で違いが見られたことについて，臨床的な意義を判断することはできないが，下痢の発現割合が高かったことは，リナクロチドの薬理作用と一致している（表 2.7.6.8- 4，表 2.7.6.8- 5）。

表 2.7.6.8- 3　　有害事象の要約（ITT 解析対象集団）

	プラセボ n=12	リナクロチド	
		0.097 mg n=12	0.966 mg n=12
有害事象	8 (66.7)	10 (83.3)	10 (83.3)
軽度	4 (33.3)	4 (33.3)	2 (16.7)
中等度	2 (16.7)	5 (41.7)	5 (41.7)
重度	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (25.0)
副作用	8 (66.7)	10 (83.3)	10 (83.3)
重篤な有害事象	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0

例数（割合）

Source：MCP-103-005（5.3.5.1-3）Amendment Table 14.3.1.1，Amendment Table 14.3.1.2，Amendment Table 14.3.1.3，Amendment Listing 16.2.7.1，Amendment Listing 16.2.7.2

表 2.7.6.8- 4　　リナクロチド群で 1 例以上に発現した有害事象（ITT 解析対象集団）

MedDRA/J Version 8.1 器官別大分類／基本語	プラセボ n=12	リナクロチド 0.097 mg n=12	リナクロチド 0.966 mg n=12
すべての有害事象	8 (66.7)	10 (83.3)	10 (83.3)
胃腸障害	5 (41.7)	10 (83.3)	6 (50.0)
腹部膨満	1 (8.3)	4 (33.3)	2 (16.7)
腹痛	3 (25.0)	2 (16.7)	1 (8.3)
腸雑音異常	0	5 (41.7)	1 (8.3)
下痢	0	2 (16.7)	3 (25.0)
切迫排便	1 (8.3)	2 (16.7)	0
鼓腸	0	3 (25.0)	0
悪心	1 (8.3)	1 (8.3)	0
腹部不快感	0	1 (8.3)	0
下腹部痛	0	1 (8.3)	0
上腹部痛	0	1 (8.3)	0
神経系障害	3 (25.0)	5 (41.7)	3 (25.0)
頭痛	2 (16.7)	5 (41.7)	3 (25.0)
傾眠	0	1 (8.3)	1 (8.3)
全身障害および投与局所様態	1 (8.3)	0	2 (16.7)
疲労	0	0	1 (8.3)
易刺激性	0	0	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (16.7)	0	1 (8.3)
ざ瘡	0	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	1 (8.3)	0	1 (8.3)
尿路感染	0	0	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (16.7)
背部痛	0	0	1 (8.3)
筋痛	0	0	1 (8.3)
代謝および栄養障害	0	1 (8.3)	0
食欲減退	0	1 (8.3)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (8.3)	0
月経困難症	0	1 (8.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (8.3)
鼻閉	0	0	1 (8.3)
血管障害	0	1 (8.3)	0
潮紅	0	1 (8.3)	0

例数（割合）

Source：MCP-103-005（5.3.5.1-3）Amendment Table 14.3.1.1

表 2.7.6.8- 5　　リナクロチド群で 1 例以上に発現した副作用（ITT 解析対象集団）

MedDRA/J Version 8.1 器官別大分類／基本語	治験薬との関連性	プラセボ n=12	リナクロチド 0.097 mg n=12	リナクロチド 0.966 mg n=12
すべての副作用	関連あるかもしれない	6 (50.0)	3 (25.0)	5 (41.7)
	多分関連あり	2 (16.7)	7 (58.3)	5 (41.7)
	明らかに関連あり	0	0	0
胃腸障害	関連あるかもしれない	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (8.3)
	多分関連あり	1 (8.3)	7 (58.3)	5 (41.7)
	明らかに関連あり	0	0	0
腹部膨満	関連あるかもしれない	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
	多分関連あり	0	3 (25.0)	1 (8.3)
	明らかに関連あり	0	0	0
腹痛	関連あるかもしれない	3 (25.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
	多分関連あり	0	1 (8.3)	0
	明らかに関連あり	0	0	0
腸雑音異常	関連あるかもしれない	0	0	0
	多分関連あり	0	5 (41.7)	1 (8.3)
	明らかに関連あり	0	0	0
下痢	関連あるかもしれない	0	1 (8.3)	0
	多分関連あり	0	1 (8.3)	3 (25.0)
	明らかに関連あり	0	0	0
切迫排便	関連あるかもしれない	0	1 (8.3)	0
	多分関連あり	1 (8.3)	1 (8.3)	0
	明らかに関連あり	0	0	0
鼓腸	関連あるかもしれない	0	1 (8.3)	0
	多分関連あり	0	2 (16.7)	0
	明らかに関連あり	0	0	0
悪心	関連あるかもしれない	1 (8.3)	1 (8.3)	0
	多分関連あり	0	0	0
	明らかに関連あり	0	0	0
腹部不快感	関連あるかもしれない	0	0	0
	多分関連あり	0	1 (8.3)	0
	明らかに関連あり	0	0	0
下腹部痛	関連あるかもしれない	0	0	0
	多分関連あり	0	1 (8.3)	0
	明らかに関連あり	0	0	0
上腹部痛	関連あるかもしれない	0	0	0
	多分関連あり	0	1 (8.3)	0
	明らかに関連あり	0	0	0
神経系障害	関連あるかもしれない	2 (16.7)	4 (33.3)	3 (25.0)
	多分関連あり	0	0	0
	明らかに関連あり	0	0	0
頭痛	関連あるかもしれない	1 (8.3)	4 (33.3)	3 (25.0)
	多分関連あり	0	0	0
	明らかに関連あり	0	0	0

MedDRA/J Version 8.1 器官別大分類／基本語	治験薬との関連性	プラセボ n=12	リナクロチド 0.097 mg n=12	 0.966 mg n=12
傾眠	関連あるかもしれない	0	1 (8.3)	1 (8.3)
	多分関連あり	0	0	0
	明らかに関連あり	0	0	0
感染症および寄生虫症	関連あるかもしれない	0	0	1 (8.3)
	多分関連あり	0	0	0
	明らかに関連あり	0	0	0
尿路感染	関連あるかもしれない	0	0	1 (8.3)
	多分関連あり	0	0	0
	明らかに関連あり	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	関連あるかもしれない	0	0	1 (8.3)
	多分関連あり	0	0	0
	明らかに関連あり	0	0	0
筋痛	関連あるかもしれない	0	0	1 (8.3)
	多分関連あり	0	0	0
	明らかに関連あり	0	0	0
代謝および栄養障害	関連あるかもしれない	0	1 (8.3)	0
	多分関連あり	0	0	0
	明らかに関連あり	0	0	0
食欲減退	関連あるかもしれない	0	1 (8.3)	0
	多分関連あり	0	0	0
	明らかに関連あり	0	0	0
血管障害	関連あるかもしれない	0	1 (8.3)	0
	多分関連あり	0	0	0
	明らかに関連あり	0	0	0
潮紅	関連あるかもしれない	0	1 (8.3)	0
	多分関連あり	0	0	0
	明らかに関連あり	0	0	0

例数（割合）

Source：MCP-103-005（5.3.5.1-3）Amendment Table 14.3.1.2

死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図

臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図に，臨床的に意義がある異常所見は認められなかった。

2.7.6.8.6 結論

- リナクロチドは，IBS-C の女性患者において，上行結腸内容物半減時間及び全結腸通過を有意に改善した。
- リナクロチドは，便形状，排便頻度，いきみ及び最初の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。
- 本試験の結果は，これまでに知られているグアニル酸シクラーゼ C 活性のメカニズムと一貫性があった。
- リナクロチド（0.097 及び 0.966 mg）は良好な忍容性を示し，臨床的に意義のある又は安全性の懸念と考えられる傾向は認められなかった。

2.7.6.9　海外第 2 相試験［MCP-103-202］（添付資料番号 5.3.5.1-4）

2.7.6.9.1　試験方法

試験の標題：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

治験実施施設：米国 92 施設

公表文献：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.

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2007 年 3 月 14 日

試験終了日（最終の観察日）：2008 年 2 月 8 日

開発のフェーズ：第 2 相試験

目的

IBS-C 患者を対象に，リナクロチドを経口カプセルとして投与したときの，安全性，有効性及び用量反応性を検討する。

試験方法

本試験は，IBS-C 患者を対象に，多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，用量設定試験として実施した。

本試験は，スクリーニング期，前観察期，治療期及び後観察期の 4 つの時期から構成された。スクリーニング期及び前観察期で適格性が確認された患者に，リナクロチドの 4 用量（0.072, 0.145, 0.290 又は 0.579 mg）又はプラセボのいずれかを割り付け，治験薬を 12 週間経口投与した。治験薬投与終了後に後観察期を設けた。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：無作為化された被験者数として，400 例（各群 80 例）

解析時：無作為化後に治験薬を投与された被験者数として，420 例

被験者数設定の根拠

被験者数は，プラセボ対照試験として実施した海外第 2 相試験［MCP-103-005］の結果に基づいて算出された。海外第 2 相試験［MCP-103-005］では，IBS-C 患者を対象に，リナクロチド 0.097 又は 0.966 mg を 1 日 1 回 5 日間投与したときの消化管通過に対する薬力学的作用の用量反応性を検討し，CSBM 頻度の週平均値のベースラインからの変化量はプラセボ群 1.2，リナクロチド群 3.55 であり，共通標準偏差は 3.90 と推定された。この仮定の下，各群 80 例，評価不能症例率 12.5%，

リナクロチド群とプラセボ群の比較に有意水準 5%を用いた場合の検出力は約 94%と算出された。なお，評価不能症例率を 19%とした場合の検出力は約 92%であった。

対象被験者

IBS-C 患者

主要な選択基準

- 18 歳以上の男性又は女性で，IBS の Rome II 診断基準を満たす患者，すなわち，スクリーニング検査来院前 12 カ月に，合計 12 週間以上で腹部不快感又は腹痛が繰り返し起こり，次の項目の 2 つ以上がある者 : (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。
- 過去 12 カ月の合計 12 週間において，SBM が週 3 回未満で，次の項目に 1 つ以上あてはまる患者 : (1) 25%以上の排便時にいきみがある, (2) 25%以上の排便時に兎糞状便又は硬便がある, (3) 25%を超える排便時に残便感がある。
- 前観察期 2 週間において，月経時期以外に軽度以上の腹痛又は腹部不快感があり（患者日誌の腹痛又は腹部不快感の重症度スコアの平均値が 5 段階評価で 2.0 以上），CSBM の週平均値が 3 回未満，SBM の週平均値が 6 回以下，かつ音声自動応答システム（IVRS）を遵守できた（IVRS の質問に 10 日以上適切に回答）患者。

主要な除外基準

- スクリーニング検査来院前 12 週間において，下剤，浣腸，坐薬又は併用禁止療法を使用していない状態で，25%を超える排便が軟便（泥状便）又は水様便であった患者。
- 前観察期において，いずれかの排便で BSFS が 7（水様便），又は 2 回以上の排便で BSFS が 6（軟便，泥状便）であった患者。
- 治験薬の初回投与日前 3 日間又は前観察期に 3 日以上，下剤，浣腸又は坐薬のいずれかを使用した患者。
- 便秘の原因となる他の疾患に罹患している患者。

治験薬，ロット番号

リナクロチド 0.072 mg 経口カプセル :

1 カプセル中にリナクロチド 0.072 mg を含有するカプセル，ロット番号 2007A003A，2007D050A

リナクロチド 0.145 mg 経口カプセル :

1 カプセル中にリナクロチド 0.145 mg を含有するカプセル，ロット番号 2007A004A，2007E051A

リナクロチド 0.290 mg 経口カプセル :

1 カプセル中にリナクロチド 0.290 mg を含有するカプセル，ロット番号 2007A005A，2007E052A

リナクロチド 0.579 mg 経口カプセル：

1 カプセル中にリナクロチド 0.579 mg を含有するカプセル，ロット番号 2007A006A，2007E053A

プラセボ経口カプセル：

リナクロチドカプセルと外観上識別不能なプラセボカプセル，ロット番号 2007A002A，2007D048A

治験薬の投与量及び投与方法

リナクロチド（0.072，0.145，0.290 又は 0.579 mg）又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与した。患者は，朝食の 30 分以上前に，空腹下で水とともに治験薬を服用した。

試験期間

スクリーニング期：最大 28 日間（ウォッシュアウト期間）

前観察期：14～17 日間

治療期：84 日間

後観察期：14 日間

評価項目

有効性

主要評価項目：

- 治療期 12 週間における CSBM 頻度の週平均値[a]の前治療期（ベースライン）からの変化量

副次評価項目：

- CSBM 75%レスポンダー[b]（CSBM 頻度に基づく）
- 治療期における SBM 頻度の週平均値[a]のベースラインからの変化量
- 治療期における便形状[c]のベースラインからの変化量
- 治療期におけるいきみ[d]のベースラインからの変化量
- 治療期における IBS 症状の改善度[e]のベースラインからの変化量
- 治療期における腹痛[f]のベースラインからの変化量

a：治療期 12 週間における CSBM（又は SBM）頻度の週平均値は，治療期 12 週間でみられた CSBM（又は SBM）回数を観察期間（IVRS 応答のなかった時間を 12 週から差し引いた週数）で除して算出した。

b：CSBM 75%レスポンダーは，治療期 12 週のうち 9 週以上で，週 4 日以上の IVRS データがあり，CSBM 頻度が週 3 回以上，かつベースラインから 1 回以上増加した患者とした。

c：便形状は，7 段階の BSFS を用いて評価し，各時期でみられた SBM に対するスコア（欠測値を除く）の平均を算出した。

d : いきみは，5 段階の順序尺度のいきみスコアを用いて評価し，各時期でみられた SBM に対するスコア（欠測値を除く）の平均を算出した。

e : IBS 症状の改善度は，7 段階の平衡尺度の IBS 症状の改善度スコアを用いて評価し，各時期でみられたスコア（欠測値を除く）の平均を算出した。

f : 腹痛は，5 段階の順序尺度の腹痛スコアを用いて評価し，各時期でみられたスコア（欠測値を除く）の平均を算出した。

安全性

- 有害事象
- 身体所見
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 体重
- 12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，CTCAE バージョン 3.0 に従い，治験担当医師によって判定された。CTCAE に規定されていない項目については，以下の基準を用いた。

軽　度（Grade 1）　：日常の活動に支障がないもの
中等度（Grade 2）　：日常の活動に支障があるが，対症療法や安静により対応可能なもの
重　度（Grade 3）　：対症療法を行っても，日常の活動に著しく制限が必要となるもの
生命を脅かす（Grade 4）：被験者が死亡の危険性に直面している場合
死　亡（Grade 5）

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の規定に従い，治験担当医師の臨床判断に基づいて判定された。治験薬と“明らかに関連あり”，“多分関連あり”又は“関連あるかもしれない”と判断された有害事象を副作用とした。

関連なし（Unrelated）：
事象の発現が，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療によって完全に説明できる場合。

多分関連なし（Unlikely）：
事象の発現が，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療によっておそらく説明できそうな場合。

関連あるかもしれない（Possible）：
事象の発現が，治験薬の投与，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療によって説明できる場合。

多分関連あり（Probable）：

事象の発現が，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療よりも，治験薬の投与によっておそらく説明できそうな場合。

明らかに関連あり（Definite）：

事象の発現が，治験薬の投与によって完全に説明できる場合。

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団：

治験薬を 1 回以上投与された患者を対象とした。

Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：

治験薬を 1 回以上投与され，投与後に IVRS の質問 15 番（昨日の電話以降，排便は何回ありましたか）に 1 回以上回答した患者を対象とした。

評価可能集団：

ITT 解析対象集団に含まれた患者のうち，治験薬を 4 日以上投与され，治療期 12 週のうち 9 週以上で IVRS の質問に週 4 日以上回答し，前観察期又は治療期中に重大な治験実施計画書からの違反がなかった患者を対象とした。

試験評価可能集団：

評価可能集団に含まれた患者のうち，後観察期 2 週とも IVRS の質問に週 4 日以上回答し，後観察期中に重大な治験実施計画書からの違反がなかった患者を対象とした。

被験者背景及びその他の基準値

すべての解析対象集団について，患者背景及びベースライン値の要約統計量を算出した。

有効性

主要評価項目：

主要な解析は，評価可能集団を用いて実施した。ITT 解析対象集団についても同様の解析を実施した。

- 治療期 12 週間における CSBM 頻度の週平均値のベースラインからの変化量は，投与群及び地域ごとにプールした治験実施施設を固定効果，CSBM 頻度のベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて，リナクロチドの各用量群とプラセボ群を比較した（有意水準両側 0.05，多重性を調整せず）。

副次評価項目：

副次評価項目の解析は，評価可能集団及び ITT 解析対象集団を用いて実施した。

- CSBM 75%レスポンダーは，地域ごとにプールした治験実施施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて，リナクロチドの各用量群とプラセボ群を比較した。

- SBM 頻度，便形状，いきみ，IBS 症状の改善度及び腹痛のベースラインからの変化量は，投与群及び地域ごとにプールした治験実施施設を固定効果，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて解析した。

<u>安全性</u>

- 有害事象

安全性解析対象集団について，有害事象を器官分類別及び症状別に集計した。

治験薬の初回投与後から最終投与後 24 時間以内に発現又は悪化した有害事象は，“治療下で発現した有害事象（TEAE)”として，最終投与後 24 時間以降に発現又は悪化した有害事象は，“後観察期の有害事象”として扱った。各患者で程度の異なる同一の TEAE が複数みられた場合は，最も重症の程度（軽度，中等度，重度，生命を脅かす又は死亡）を用いることとした。治験薬との関連性も同様に，最も強い関連性を用いることとした。

- 臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，体重

安全性解析対象集団について，臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図は，臨床的に意義があると考えられる値を事前に規定して評価した。各測定項目について，投与期間に事前の規定値を逸脱した異常値が認められた例数及び割合を，投与群ごとにまとめた。

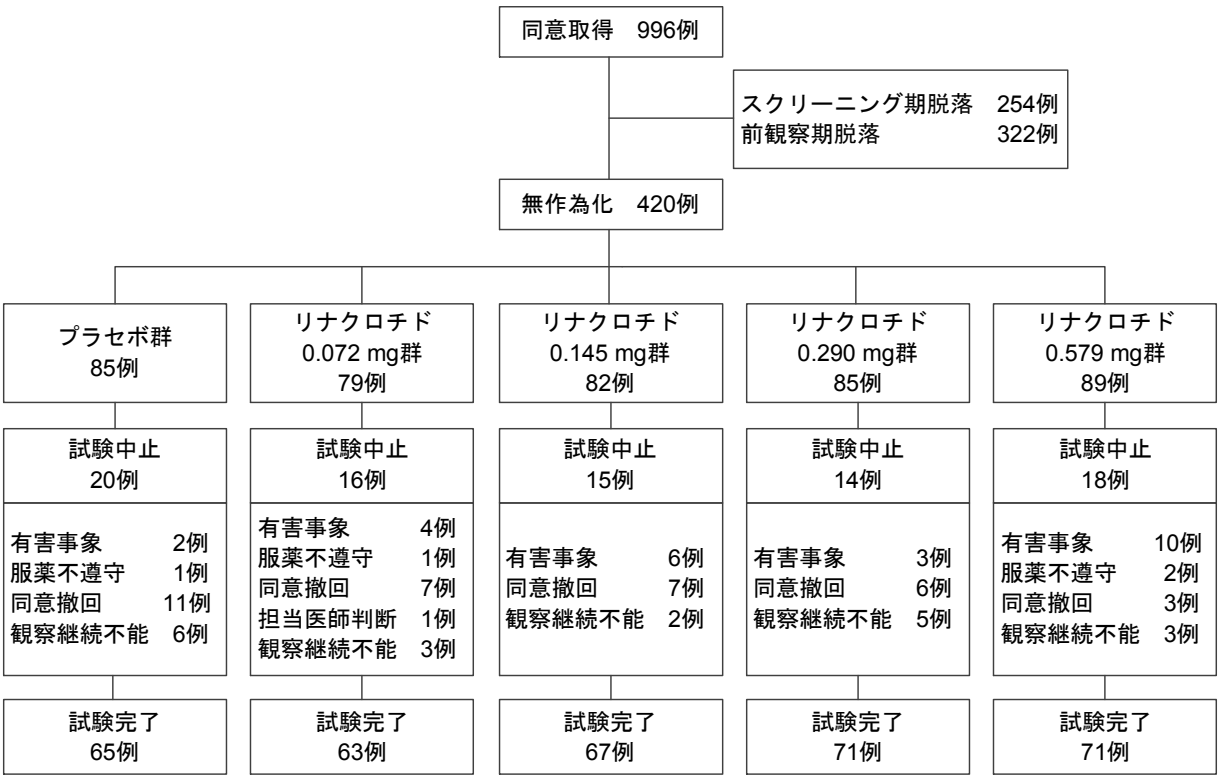
2.7.6.9.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

同意取得後に適格性を確認された患者 420 例が，無作為化され治験薬を投与された。無作為化された患者のうち，337 例（80.2%）が治験実施計画書どおりに試験を完了し，83 例（19.8%）が試験を中止した。中止理由は，有害事象 25 例（6.0%），服薬不遵守 4 例（1.0%），同意の撤回 34 例（8.1%），治験担当医師の判断 1 例（0.2%），及び観察継続不能 19 例（4.5%）であった（図 2.7.6.9-1）。

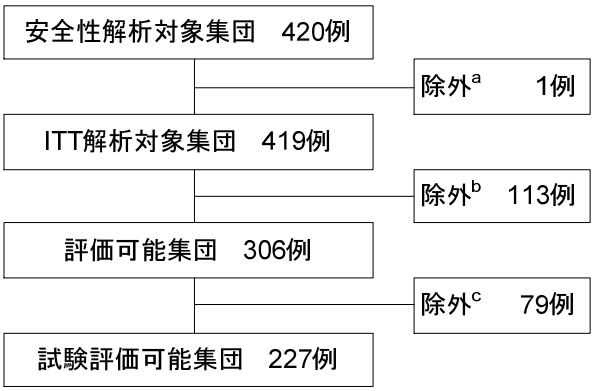
無作為化された患者 420 例のうち，419 例（99.8%）が ITT 解析対象集団に，306 例（72.9%）が評価可能集団に含まれた（図 2.7.6.9- 2）。

図 2.7.6.9- 1　　被験者の内訳



Source：MCP-103-202（5.3.5.1-4）Table 14.1.1.1，Table 14.1.1.2

図 2.7.6.9- 2　　解析対象集団



a：有効性主要評価項目（CSBM 頻度）の投与後のデータなし
b：投与期間 4 日未満，及び／又は治療期 12 週のうち 3 週超で IVRS 回答 4 日未満
c：後観察期の 2 週とも IVRS 回答が 4 日未満
Source：MCP-103-202（5.3.5.1-4）Table 14.1.1.1，Appendix 16.2.3.1

人口統計学的及び他の基準値

安全性解析対象集団の患者背景は，投与群間でおおむね同様であった。全患者の年齢の平均値は 44.4 歳であり，リナクロチド 0.072 mg 群で 42.3 歳と最も低く，リナクロチド 0.290 mg 群で 45.8

歳と最も高かった。2.9%（12/420 例）が 65 歳を超えていた。多くの患者が女性（92.1%）で，白人（79.8%）であった。アフリカンアメリカンは 17.1%で，ヒスパニック／ラテン系は 7.1%であった（表 2.7.6.9- 1）。

患者背景は，各解析対象集団（安全性解析対象集団，ITT 解析対象集団，評価可能集団及び試験評価可能集団）間でも類似していた。

表 2.7.6.9- 1　　人口統計学的及び他の基準値（安全性解析対象集団）

項目	プラセボ n=85	リナクロチド				合計 n=420
		0.072 mg n=79	0.145 mg n=82	0.290 mg n=85	0.579 mg n=89	
年齢，歳						
n	85	79	82	85	89	420
平均値（SD）	44.3 (11.3)	42.3 (12.5)	45.6 (10.8)	45.8 (11.4)	43.7 (11.4)	44.4 (11.5)
中央値	45.0	43.0	46.5	46.0	44.0	45.0
（最小値, 最大値）	(21, 65)	(18, 69)	(24, 70)	(21, 72)	(19, 69)	(18, 72)
年齢，n（%）						
> 65 歳	0	2 (2.5)	3 (3.7)	4 (4.7)	3 (3.4)	12 (2.9)
18～65 歳	85 (100)	77 (97.5)	79 (96.3)	81 (95.3)	86 (96.6)	408 (97.1)
性別，n（%）						
女性	78 (91.8)	74 (93.7)	78 (95.1)	78 (91.8)	79 (88.8)	387 (92.1)
男性	7 (8.2)	5 (6.3)	4 (4.9)	7 (8.2)	10 (11.2)	33 (7.9)
人種，n（%）[a]						
アメリカンインディアン／アラスカ先住民	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.2)
アジア人	0	0	0	2 (2.4)	2 (2.2)	4 (1.0)
黒人／アフリカンアメリカン	16 (18.8)	8 (10.1)	18 (22.0)	13 (15.3)	17 (19.1)	72 (17.1)
ハワイ先住民／太平洋諸島民	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.2)
白人	67 (78.8)	68 (86.1)	62 (75.6)	69 (81.2)	69 (77.5)	335 (79.8)
その他	1 (1.2)	3 (3.8)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	7 (1.7)
民族，n（%）						
ヒスパニック／ラテン系	6 (7.1)	9 (11.4)	5 (6.1)	4 (4.7)	6 (6.7)	30 (7.1)
非ヒスパニック／ラテン系	79 (92.9)	70 (88.6)	77 (93.9)	81 (95.3)	83 (93.3)	390 (92.9)
身長（cm）						
n	85	79	82	85	89	420
平均値（SD）	165.0 (7.0)	163.2 (6.8)	164.1 (8.4)	166.0 (7.9)	163.6 (8.2)	164.4 (7.7)
中央値	165.1	162.5	163.0	165.1	162.6	163.8
（最小値, 最大値）	(152.0, 190.5)	(149.9, 179.0)	(144.8, 198.0)	(151.9, 183.0)	(147.0, 183.0)	(144.8, 198.0)
体重（kg）						
n	84	79	82	85	88	418
平均値（SD）	73.2 (16.6)	72.9 (14.6)	76.2 (21.5)	73.7 (16.4)	74.6 (15.9)	74.1 (17.1)
中央値	68.2	69.8	71.6	70.3	72.5	70.9
（最小値, 最大値）	(43.0, 127.3)	(51.6, 122.7)	(49.5, 178.7)	(46.4, 149.0)	(45.9, 130.5)	(43.0, 178.7)
BMI（kg/m^2）						
n	84	79	82	85	88	418
平均値（SD）	27.0 (5.9)	27.3 (5.0)	28.2 (7.0)	26.9 (6.4)	27.8 (5.5)	27.5 (6.0)
中央値	25.9	26.5	27.4	25.9	27.2	26.5
（最小値, 最大値）	(15.6, 44.6)	(20.0, 45.6)	(18.8, 58.0)	(14.3, 56.1)	(17.4, 47.0)	(14.3, 58.0)

a：複数の人種に該当した患者がいる場合，割合の合計が 100 を超えることがある。

Source：MCP-103-202（5.3.5.1-4）Table 14.1.2.4

前観察期の排便習慣（排便頻度，便形状及びいきみ）及び IBS-C 症状（腹痛，腹部不快感及び腹部膨満）については，リナクロチド 0.145 mg 群で SBM 頻度のベースライン値が 2.47 回／週と他の投与群（3.05 回／週以上）と比べて明らかに低かった。それ以外の項目では，ベースライン値は投与群間でおおむね同様であった。リナクロチド 0.145 mg 群は，いきみ以外の項目で平均スコアが最も高かった（表 2.7.6.9- 2）。

表 2.7.6.9- 2　　排便習慣及び IBS-C 症状のベースライン値（ITT 解析対象集団）

項目		プラセボ	リナクロチド				
			0.072 mg	0.145 mg	0.290 mg	0.579 mg	合計
CSBM 頻度／週	n	85	79	82	84	89	334
	平均値（SD）	0.32 (0.544)	0.40 (0.652)	0.23 (0.495)	0.24 (0.488)	0.29 (0.564)	0.29 (0.554)
	中央値	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	最小値, 最大値	0.0, 2.5	0.0, 2.4	0.0, 2.4	0.0, 2.4	0.0, 2.5	0.0, 2.5
SBM 頻度／週	n	85	79	82	84	89	334
	平均値（SD）	3.05 (1.775)	3.23 (2.055)	2.47 (1.704)	3.17 (2.771)	3.14 (2.568)	3.00 (2.334)
	中央値	2.92	2.86	2.07	2.43	2.49	2.42
	最小値, 最大値	0.0, 11.1	0.0, 9.2	0.0, 8.7	0.0, 21.6	0.0, 15.0	0.0, 21.6
便形状（BSFS）[a]	n	84	76	78	82	85	321
	平均値（SD）	2.28 (0.877)	2.31 (0.824)	2.23 (0.945)	2.41 (0.945)	2.37 (0.971)	2.33 (0.923)
	中央値	2.40	2.40	2.00	2.45	2.33	2.29
	最小値, 最大値	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.7	1.0, 4.7	1.0, 6.0	1.0, 6.0
いきみ [b]	n	84	76	78	82	85	321
	平均値（SD）	3.43 (0.849)	3.41 (0.835)	3.50 (0.915)	3.42 (0.706)	3.60 (0.724)	3.49 (0.797)
	中央値	3.59	3.31	3.50	3.40	3.67	3.50
	最小値, 最大値	1.6, 5.0	1.8, 5.0	1.0, 5.0	1.0, 5.0	1.0, 5.0	1.0, 5.0
腹部不快感 [c]	n	85	79	82	84	89	334
	平均値（SD）	3.18 (0.617)	3.27 (0.673)	3.34 (0.756)	3.11 (0.543)	3.28 (0.621)	3.25 (0.654)
	中央値	3.14	3.17	3.27	3.07	3.21	3.20
	最小値, 最大値	2.0, 5.0	2.0, 5.0	1.5, 5.0	2.0, 4.3	2.0, 4.9	1.5, 5.0
腹痛 [c]	n	85	79	82	84	89	334
	平均値（SD）	2.98 (0.683)	3.08 (0.808)	3.13 (0.838)	2.87 (0.688)	3.06 (0.697)	3.04 (0.761)
	中央値	2.93	3.07	3.08	2.88	3.00	3.00
	最小値, 最大値	1.3, 5.0	1.1, 5.0	1.4, 5.0	1.0, 4.3	1.4, 4.9	1.0, 5.0
腹部膨満 [c]	n	85	79	82	84	89	334
	平均値（SD）	3.33 (0.715)	3.50 (0.798)	3.56 (0.801)	3.32 (0.598)	3.50 (0.741)	3.47 (0.740)
	中央値	3.33	3.50	3.53	3.33	3.47	3.47
	最小値, 最大値	1.0, 5.0	1.3, 5.0	1.0, 5.0	1.7, 4.6	1.0, 5.0	1.0, 5.0

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

b：いきみの評価尺度：1=少しも感じなかった，2=ほんの少し感じた，3=中等度に感じた，4=かなり感じた，5=ものすごく感じた

c：5 段階の順序尺度に基づく症状の重症度：1=なし，2=弱い，3=中等度，4=強い，5=非常に強い

Source：MCP-103-202（5.3.5.1-4）Table 14.2.1.1.2，Table 14.2.4.1.2，Table 14.2.7.1.2，Table 14.2.8.1.2，Table 14.2.11.1.2，Table 14.2.12.1.2，Table 14.2.13.1.2

2.7.6.9.3 治験薬の曝露

患者の服薬状況は，IVRS によって毎日記録された。服薬率 80%以上の患者の割合は，リナクロチド群 74.3%（248/334 例），プラセボ群 75.3%（64/85 例）であった。99%超の治験薬が空腹下で服用された。

2.7.6.9.4 有効性

有効性

本試験では，主たる解析対象集団である評価可能集団に加えて，ITT 解析対象集団についても同様の解析を行った。本項では，第 3 相試験での解析対象集団を考慮し，主に ITT 解析対象集団での有効性の結果を示した。なお，多くの有効性の解析において，評価可能集団の結果は，ITT 解析対象集団の結果と同様であった。

有効性主要評価項目である治療期の CSBM 頻度は，評価可能集団では，リナクロチド 0.072, 0.290 及び 0.579 mg 投与群で, プラセボ群と比較して統計的に有意にベースラインから増加した。

ITT 解析対象集団では，リナクロチドの全用量群で，複数の排便習慣パラメータ（CSBM 頻度及び SBM 頻度の週平均値, 便形状の BSFS スコア及びいきみスコアのベースラインからの変化量）がプラセボ群と比較して有意に改善した（表 2.7.6.9- 3）。その他の副次評価項目では，リナクロチド 0.072，0.290 及び 0.579 mg 群で，SBM 及び CSBM レスポンダーの割合がプラセボ群と比較して有意に増加した。リナクロチドの全用量群で，腹痛，IBS 症状の改善度，IBS 症状 50%改善レスポンダーの割合, IBS 症状の重症度及び便秘の重症度がプラセボ群と比較して有意に改善した。また，リナクロチド 0.290 及び 0.579 mg 群では，腹部不快感，腹部膨満及び IBS 症状 75%改善レスポンダーの割合がプラセボ群と比較して有意に改善した（表 2.7.6.9- 3）。

後観察期において，リナクロチドのいずれの用量群でもリバウンド作用（IBS-C 症状の悪化）はみられなかった。2 週間の後観察期間にわたって，各パラメータの平均値はベースラインと比較して改善を維持した。

表 2.7.6.9- 3　　排便習慣と IBS-C 症状のベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

評価項目 [a]	プラセボ n=85	リナクロチド			
		0.072 mg n=79	0.145 mg n=82	0.290 mg n=84	0.579 mg n=89
CSBM 頻度 [b]（CSBM/週）	1.01	2.90**	2.49*	3.61***	2.68**
CSBM75%レスポンダー[c]	11.8%	25.3%*	19.5%	32.1%*	23.6%*
SBM 頻度 [b]（SBM/週）	1.68	4.62***	4.36***	4.97***	5.64***
SBM75%レスポンダー[c]	29.4%	54.4%*	39.0%	65.5%***	52.8%*
便形状（BSFS[d]）	0.56	1.91***	1.80***	2.28***	2.20***
いきみ [e]（5 段階の順序尺度）	-0.71	-1.23***	-1.20***	-1.48***	-1.35***
腹痛 [f]（5 段階の順序尺度）	-0.49	-0.71*	-0.71*	-0.90***	-0.86**
腹部不快感 [f]（5 段階の順序尺度）	-0.45	-0.65	-0.68*	-0.90***	-0.81**
腹部膨満 [f]（5 段階の順序尺度）	-0.38	-0.64*	-0.59	-0.88***	-0.75**
IBS 症状の改善度 [g]（7 段階の相対的な尺度）	-0.81	-1.33**	-1.37**	-1.66***	-1.49***
IBS 症状の 50%改善レスポンダー[h]	29.4%	50.6%*	51.2%*	67.9%***	62.9%***
IBS 症状の 75%改善レスポンダー[i]	22.4%	38.0%*	32.9%	51.2%**	42.7%*
IBS 症状の重症度 [f]（5 段階の順序尺度）	-0.56	-0.87*	-0.88*	-1.08**	-1.02**
便秘の重症度 [f]（5 段階の順序尺度）	-0.65	-1.09**	-1.04*	-1.42***	-1.23***

P 値：* ≤0.05，** <0.001，*** <0.0001

a：レスポンダー評価項目の値は割合で示し，各リナクロチド群とプラセボ群を対比較した CMH 検定によって得られた P 値も併せて示した。他の評価項目の値はベースラインからの変化量（最小二乗平均値）で示し，投与群及び地域ごとにプールした治験実施施設を固定効果，ベースライン値を共変量とした共分散分析によって得られた P 値も併せて示した。

b：SBM は排便に先立つ 24 時間の間に緩下剤や浣腸，坐薬を使用することなく生じた排便。CSBM は残便感を伴わない SBM。

c：(C)SBM75%レスポンダーは，週 4 日以上の IVRS データがあり，治療期 12 週間のうち 9 週間で平均(C)SBM 頻度が週 3 回以上，かつ前治療期（ベースライン）から 1 回以上の増加がみられた患者。

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

e：いきみの評価尺度：1=少しも感じなかった，2=ほんの少し感じた，3=中等度に感じた，4=かなり感じた，5=ものすごく感じた

f：5 段階の順序尺度に基づく症状の重症度：1=なし，2=弱い，3=中等度，4=強い，5=非常に強い

g：IBS 症状の改善度の評価尺度：1=非常に良くなった，2=良くなった，3=少し良くなった，4=変わらない，5=少し悪くなった，6=悪くなった，7=非常に悪くなった

h：IBS 症状の 50%改善レスポンダーは，12 週の 50%以上で，IBS 症状に十分な改善があると回答した患者。

i：IBS 症状の 75%改善レスポンダーは，12 週の 75%以上で，IBS 症状に十分な改善があると回答した患者。

Source：MCP-103-202（5.3.5.1-4）Table 14.2.1.1.2，Table 14.2.2.1.2，Table 14.2.4.1.2，Table 14.2.5.1.2，Table 14.2.7.1.2，Table 14.2.8.1.2，Table 14.2.11.1.2，Table 14.2.12.1.2，Table 14.2.13.1.2，Table 14.2.15.1.2，Table 14.2.16.2.2，Table 14.2.17.1.2，Table 14.2.18.1.2

2.7.6.9.5 安全性

有害事象

治験薬初回投与から最終投与後 24 時間以内にみられた TEAE の発現割合は，プラセボ群で 41.2%（35/85 例），0.072 mg 群で 51.9%（41/79 例），0.145 mg 群で 48.8%（40/82 例），0.290 mg 群で 58.8%（50/85 例），0.579 mg 群で 68.5%（61/89 例）であった。投与群間で TEAE の発現割合には差がみられ，これは主に胃腸障害関連の TEAE によるものと考えられた。特に，最も多くみられた下痢の発現割合の違いが顕著であった。胃腸障害以外の TEAE の発現割合は，プラセボ群とリナクロチド群で同程度であった。TEAE の多くは軽度又は中等度であり，重度の TEAE はプラセボ群で 7 例及びリナクロチド群で 21 例にみられた。このうち，リナクロチドを投与された 10 例に重度で治験薬との関連性を否定できない TEAE がみられ，1 例（腎結石症）は治療を要したものの，全例が試験終了までに回復した。TEAE がみられた 227 例のうち，25 例が TEAE により試験を中止した。その内訳は，プラセボ群 2/85 例（2.4%），0.072 mg 群 4/79 例（5.1%），0.145 mg 群で 6/82 例（7.3%），0.290 mg 群で 3/85 例（3.5%），0.579 mg 群で 10/89 例（11.2%）であった（表 2.7.6.9- 4）。

下痢の発現は用量依存的であり，プラセボ群で 1.2%（1/85 例），0.072 mg 群で 11.4%（9/79 例），0.145 mg 群で 12.2%（10/82 例），0.290 mg 群で 16.5%（14/85 例），0.579 mg 群で 18.0%（16/89 例）にみられた（表 2.7.6.9- 5）。リナクロチド群で下痢がみられた患者 49 例のうち，34 例（69.4%）が初回投与後 2 週間以内に発現し，20 例（40.8%）が初回投与後 2 日以内の発現であった。重度の下痢がリナクロチド群 9 例（0.072 mg 群 2 例，0.145 mg 群 2 例，0.290 mg 群 1 例，0.579 mg 群 4 例）でみられ，そのうち 6 例は下痢のため試験を中止した。下痢がみられた患者のうち 3 例では，便失禁もみられた（0.145 mg 群 1 例，0.579 mg 群 2 例）。また，リナクロチド 0.579 mg 群の 3 例では，下痢はみられなかったものの，便失禁（軽度 1 例）又は切迫排便（軽度 1 例，中等度 1 例）がみられた。このうち，中等度の切迫排便の患者は，切迫排便のため試験を中止した。下痢，便失禁又は切迫排便がみられた患者は，下痢に対して Pepto-Bismol を投与された 1 例を除いて，治療を必要とせず，下痢に起因した脱水や電解質異常等の TEAE が生じることもなかった。

下痢及び下痢に類似した TEAE 以外に，プラセボ群とリナクロチド群の間で TEAE の種類に違いはなく，リナクロチドの用量と TEAE の性質，発現割合，頻度及び程度の間にも，明らかな関連性はみられなかった（表 2.7.6.9- 5 及び表 2.7.6.9- 6）。

表 2.7.6.9- 4　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	プラセボ n=85	リナクロチド				
		0.072 mg n=79	0.145 mg n=82	0.290 mg n=85	0.579 mg n=89	計 n=335
TEAE[a]	35 (41.2)	41 (51.9)	40 (48.8)	50 (58.8)	61 (68.5)	192 (57.3)
副作用	13 (15.3)	13 (16.5)	18 (22.0)	22 (25.9)	27 (30.3)	80 (23.9)
重度の TEAE	7 (8.2)	5 (6.3)	5 (6.1)	6 (7.1)	5 (5.6)	21 (6.3)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な TEAE[b]	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
投与中止に至った TEAE	2 (2.4)	4 (5.1)	6 (7.3)	3 (3.5)	10 (11.2)	23 (6.9)
後観察期の有害事象[c]	5 (5.9)	7 (8.9)	10 (12.2)	7 (8.2)	6 (6.7)	30 (9.0)

例数（割合）

a：TEAE は，治験薬の初回投与後から最終投与後 24 時間以内に発現又は悪化した有害事象とした。
b：重篤な TEAE は，治験薬の初回投与後から治療期終了来院後 30 日以内に発現した重篤な有害事象とした。
c：後観察期の有害事象は，治験薬の最終投与後 24 時間以降に発現又は悪化した有害事象とした。

Source：MCP-103-202（5.3.5.1-4）Table 14.3.1.1.1.1，Table 14.3.1.1.1.2，Appendix 16.2.7.3

表 2.7.6.9- 5　　いずれかの投与群で 3%以上に発現した TEAE[a]（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 9.1 器官別大分類／基本語	プラセボ n=85	リナクロチド				
		0.072 mg n=79	0.145 mg n=82	0.290 mg n=85	0.579 mg n=89	計 n=335
すべての TEAE	35 (41.2)	41 (51.9)	40 (48.8)	50 (58.8)	61 (68.5)	192 (57.3)
胃腸障害	16 (18.8)	12 (15.2)	20 (24.4)	21 (24.7)	32 (36.0)	85 (25.4)
下痢	1 (1.2)	9 (11.4)	10 (12.2)	14 (16.5)	16 (18.0)	49 (14.6)
腹痛	3 (3.5)	4 (5.1)	3 (3.7)	4 (4.7)	7 (7.9)	18 (5.4)
悪心	5 (5.9)	1 (1.3)	8 (9.8)	1 (1.2)	3 (3.4)	13 (3.9)
腹部膨満	5 (5.9)	1 (1.3)	3 (3.7)	1 (1.2)	4 (4.5)	9 (2.7)
鼓腸	4 (4.7)	0	1 (1.2)	3 (3.5)	3 (3.4)	7 (2.1)
便失禁	0	0	1 (1.2)	0	3 (3.4)	4 (1.2)
感染症および寄生虫症	15 (17.6)	19 (24.1)	20 (24.4)	14 (16.5)	14 (15.7)	67 (20.0)
鼻咽頭炎	5 (5.9)	3 (3.8)	6 (7.3)	1 (1.2)	1 (1.1)	11 (3.3)
尿路感染	2 (2.4)	7 (8.9)	1 (1.2)	5 (5.9)	1 (1.1)	14 (4.2)
上気道感染	3 (3.5)	0	2 (2.4)	4 (4.7)	5 (5.6)	11 (3.3)
副鼻腔炎	2 (2.4)	3 (3.8)	2 (2.4)	3 (3.5)	2 (2.2)	10 (3.0)
気管支炎	0	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.4)	7 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.7)	2 (2.5)	5 (6.1)	7 (8.2)	6 (6.7)	20 (6.0)
背部痛	1 (1.2)	0	4 (4.9)	1 (1.2)	1 (1.1)	6 (1.8)
神経系障害	6 (7.1)	5 (6.3)	8 (9.8)	5 (5.9)	5 (5.6)	23 (6.9)
頭痛	6 (7.1)	1 (1.3)	3 (3.7)	5 (5.9)	2 (2.2)	11 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (8.2)	2 (2.5)	5 (6.1)	1 (1.2)	5 (5.6)	13 (3.9)
咳嗽	3 (3.5)	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)

例数（割合）

a：TEAE は，治験薬の初回投与後から最終投与後 24 時間以内に発現又は悪化した有害事象とした。

Source：MCP-103-202（5.3.5.1-4）Table 14.3.1.3.1.1，Table 14.3.1.3.1.2

表 2.7.6.9- 6　　すべての副作用[a]（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 9.1 器官別大分類／基本語	プラセボ n=85	リナクロチド				
		0.072 mg n=79	0.145 mg n=82	0.290 mg n=85	0.579 mg n=89	計 n=335
すべての副作用	13 (15.3)	13 (16.5)	18 (22.0)	22 (25.9)	27 (30.3)	80 (23.9)
胃腸障害	8 (9.4)	11 (13.9)	15 (18.3)	18 (21.2)	24 (27.0)	68 (20.3)
下痢	0	8 (10.1)	9 (11.0)	13 (15.3)	16 (18.0)	46 (13.7)
腹痛	3 (3.5)	3 (3.8)	2 (2.4)	4 (4.7)	4 (4.5)	13 (3.9)
悪心	3 (3.5)	1 (1.3)	6 (7.3)	0	1 (1.1)	8 (2.4)
腹部膨満	3 (3.5)	0	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (3.4)	6 (1.8)
鼓腸	2 (2.4)	0	0	3 (3.5)	3 (3.4)	6 (1.8)
便失禁	0	0	1 (1.2)	0	3 (3.4)	4 (1.2)
消化不良	1 (1.2)	1 (1.3)	0	1 (1.2)	0	2 (0.6)
腸雑音異常	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (0.6)
口内乾燥	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
嘔吐	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
腹部不快感	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
上腹部痛	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
便秘	1 (1.2)	0	0	0	0	0
切迫排便	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
直腸出血	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態	1 (1.2)	2 (2.5)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	5 (1.5)
疲労	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	0	3 (0.9)
重力性浮腫	1 (1.2)	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
末梢性浮腫	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (2.4)	0	0	2 (0.6)
胃腸炎	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
鼻咽頭炎	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
臨床検査	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (0.9)
肝酵素上昇	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
体重増加	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	4 (1.2)
食欲亢進	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (0.6)
体液貯留	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.3)	1 (1.2)	0	0	2 (0.6)
背部痛	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
筋痙縮	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
神経系障害	5 (5.9)	1 (1.3)	4 (4.9)	3 (3.5)	1 (1.1)	9 (2.7)
頭痛	5 (5.9)	0	2 (2.4)	3 (3.5)	1 (1.1)	6 (1.8)
浮動性めまい	0	0	2 (2.4)	0	0	2 (0.6)
嗅覚減退	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
腎結石症	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)

MedDRA/J Version 9.1 器官別大分類／基本語	プラセボ n=85	リナクロチド				
		0.072 mg n=79	0.145 mg n=82	0.290 mg n=85	0.579 mg n=89	計 n=335
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
咽喉刺激感	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	4 (1.2)
発疹	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.6)
脱毛症	1 (1.2)	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
蕁麻疹	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
血管障害	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (0.9)
ほてり	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (0.6)
高血圧	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)

例数（割合）

a：治験薬との関連性が否定できない TEAE

Source：MCP-103-202（5.3.5.1-4）Table 14.3.1.6.1.1，Table 14.3.1.6.1.2

死亡及び重篤な有害事象

治験期間中に死亡例はなく，重篤な TEAE が 1 例にみられた（表 2.7.6.9- 7）。

表 2.7.6.9- 7　　重篤な有害事象発現例の一覧表（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	MedDRA/J Version 9.1 基本語	発現日 [a]（Day）	消失日 [a]（Day）	治験薬の処置	転帰	程度／治験薬との関連性
リナクロチド 0.290 mg	231019	64	女性	糞腫	30	31	休薬	回復	重度／関連なし

a：有害事象の発現日及び消失日は，治験薬初回投与日を Day 1 として計算した。

Source：MCP-103-202（5.3.5.1-4）Table 14.3.2，Appendix 16.2.4.1，Appendix 16.2.5.1，Appendix 16.2.7.3

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った TEAE の発現割合は，プラセボ群 2.4%（2/85 例），リナクロチド群 6.9%（23/335 例）であり，リナクロチド群で発現割合が高かった。これは，主に下痢及び他の胃腸関連の TEAE によるものと考えられた。リナクロチド群では，2 例以上で投与中止に至った胃腸障害関連の TEAE として，下痢 13 例（3.9%），腹痛 4 例（1.2%），悪心 3 例（0.9%）及び便失禁 2 例（0.6%）がみられたが，プラセボ群ではこれらの TEAE により中止した患者はいなかった。この他，リナクロチド群で 3 例（0.9%）が頭痛により試験を中止した。

リナクロチド群間では，投与中止に至った TEAE の発現割合は，0.072 mg 群で 5.1%（4/79 例），0.145 mg 群で 7.3%（6/82 例），0.290 mg 群で 3.5%（3/85 例），0.579 mg 群で 11.2%（10/89 例）であった。投与中止に至った TEAE の発現割合に明らかな用量依存性はなかったものの，0.579 mg 群で最も高かった。これは，主に下痢の発現によるものと考えられた。投与中止に至った下痢の発現割合は，0.072 mg 群で 2.5%（2/79 例），0.145 mg 群で 4.9%（4/82 例），0.290 mg 群で 1.2%（1/85 例），0.579mg 群で 6.7%（6/89 例）であったが，プラセボ群では下痢により中止した患者はいなかっ

た。リナクロチド群で TEAE により試験を中止した患者 23 例のうち，13 例が下痢による中止であった（表 2.7.6.9- 8）。投与中止に至った下痢の程度は，軽度 1 例，中等度 6 例，重度 6 例であり，いずれも治験薬との関連性が否定されなかった。

表 2.7.6.9- 8　リナクロチド群で 1 例以上にみられた投与中止に至った TEAE[a]（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 9.1 器官別大分類／基本語	プラセボ n=85	リナクロチド				
		0.072 mg n=79	0.145 mg n=82	0.290 mg n=85	0.579 mg n=89	計 n=335
投与中止に至った TEAE	2 (2.4)	4 (5.1)	6 (7.3)	3 (3.5)	10 (11.2)	23 (6.9)
胃腸障害	1 (1.2)	2 (2.5)	5 (6.1)	1 (1.2)	9 (10.1)	17 (5.1)
下痢	0	2 (2.5)	4 (4.9)	1 (1.2)	6 (6.7)	13 (3.9)
腹痛	0	1 (1.3)	0	1 (1.2)	2 (2.2)	4 (1.2)
悪心	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.1)	3 (0.9)
便失禁	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
腹部膨満	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
嘔吐	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
切迫排便	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
過敏性腸症候群	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態	0	1 (1.3)	2 (2.4)	0	0	3 (0.9)
疲労	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
易刺激性	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
末梢性浮腫	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
鼻咽頭炎	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
臨床検査	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
血圧上昇	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
体重増加	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
体液貯留	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.3)	1 (1.2)	0	0	2 (0.6)
背部痛	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
筋痙縮	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
乳癌	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.3)
神経系障害	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.2)	4 (1.2)
頭痛	0	0	0	1 (1.2)	2 (2.2)	3 (0.9)
浮動性めまい	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
腎結石症	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	2 (0.6)
多汗症	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
発疹	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)
血管障害	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
ほてり	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)

例数（割合）

a：TEAE は，治験薬の初回投与後から最終投与後 24 時間以内に発現又は悪化した有害事象とした。

Source：MCP-103-202（5.3.5.1-4）Table 14.3.1.8.1.1，Table 14.3.1.8.1.2

臨床検査値，バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

臨床検査値，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図に，治験薬に関連すると思われる又は安全性の問題を示唆するような，臨床的に重要な異常所見はみられなかった。

2.7.6.9.6 結論

- 評価可能集団において，主要評価項目である治療期の CSBM 頻度は，リナクロチド 0.072，0.290 及び 0.579 mg/日投与により，プラセボと比較してベースラインから増加した。ITT 解析対象集団でも，リナクロチドの全用量群で CSBM 頻度が増加した。
- リナクロチド 0.072，0.145，0.290 及び 0.579 mg/日投与により，複数の IBS-C 症状（CSBM 及び SBM 頻度，便形状，いきみ，腹痛，IBS 症状の改善度，IBS 症状の 50%改善レスポンダー，IBS 症状の重症度及び便秘の重症度）が，プラセボと比較して有意に改善した。また，リナクロチド 0.072，0.290 及び 0.579 mg/日投与により，腹部膨満及び IBS 症状の 75%改善レスポンダーが，プラセボと比較して有意に改善した。CSBM 頻度及び CSBM 75%レスポンダーを除くすべての評価項目において，リナクロチドの高用量（0.290 及び 0.579 mg 群）では，低用量（0.072 及び 0.145 mg 群）と比較して，ベースラインから変化量により大きな治療効果がみられた。CSBM 頻度及び CSBM 75%レスポンダーでは，0.579 mg が低用量よりわずかに劣っていた（0.290 mg は 0.072 及び 0.145 mg より効果が高かった）。SBM 頻度を除くすべての項目で，0.290 mg は 0.579 mg の治療効果を上回った。
- 臨床症状の所見では，後観察期に IBS-C 症状のリバウンド（ベースラインと比較した症状の悪化）の兆候はみられなかった。
- 最もよくみられた TEAE は下痢であり，その発現割合は治験薬の用量に依存した。下痢の発現状況に，他の TEAE あるいは臨床検査値やバイタルサイン値の臨床的に意義のある変化との関連はみられなかった。治験薬の投与中あるいは投与中止後に，すべての患者で下痢は消失した。
- 試験を中止した患者数はプラセボ群よりもリナクロチド群のほうが多く，主として下痢による中止が原因であった。
- リナクロチド群の 4 用量はいずれも良好な忍容性を示し，安全性上の懸念は確認されなかった。

2.7.6.10 海外第 3 相試験［MCP-103-302］（添付資料番号 5.3.5.1-5）

2.7.6.10.1 試験方法

試験の標題：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

治験実施施設：米国 111 施設

公表文献：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.

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2009 年 7 月 2 日

試験終了日（最終の評価日）：2010 年 9 月 3 日

開発のフェーズ：第 3 相試験

目的

IBS-C 患者を対象に，リナクロチドを投与したときの，有効性及び安全性を検討する。

試験方法

本試験は，IBS-C 患者を対象に，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，26 週間投与試験として実施した。

本試験は，スクリーニング期，前観察期及び治療期の 3 つの時期から構成された。スクリーニング期及び前観察期で適格性が確認された患者に，リナクロチド 0.290 mg 又はプラセボを 1:1 の割合で無作為に割り付け，治験薬を 1 日 1 回朝食前に 26 週間経口投与した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：無作為化された被験者数として，約 800 例（各群 400 例）

解析時：無作為化された被験者数として，805 例（リナクロチド群 402 例，プラセボ群 403 例）

被験者数設定の根拠

被験者数は，IBS-C 患者 420 例を対象に二重盲検無作為化 12 週間投与試験として実施した，海外第 2 相試験［MCP-103-202］の有効性成績に基づいて設定された。しかし，本試験と海外第 2 相試験［MCP-103-202］では，使用可能とした救済薬，腹痛評価尺度，レスポンダーの定義等に違いがあり，各項目のレスポンダー率に影響を与える可能性があった。これらの試験デザインの差による未知の影響を勘案すると，海外第 2 相試験［MCP-103-202］の結果のみに基づいて算出された被験者数よりも多くの例数を確保することが適切と考えられた。

検出力及び被験者数の算出にあたっては，海外第 2 相試験［MCP-103-202］の結果から算出した，本試験の有効性主要評価 4 項目に対するレスポンダー率の推定値を用いた。主要評価 4 項目に対するレスポンダー率の推定値に基づいて，各群 400 例，多重性を調整した上で，有意水準両側 5%による 2 標本カイ二乗検定を用いた場合の検出力は，99%超と算出された（これは，固定順序検定手法を用いた場合の 6/12 週 APC +1 レスポンダーの検出力と同等であった）。

対象被験者

IBS-C 患者

選択基準

- 18 歳以上の男性又は女性で，IBS の Rome II 診断基準を満たす患者，すなわち，スクリーニング検査来院前 12 カ月に，合計 12 週間以上で腹部不快感又は腹痛が繰り返し起こり，次の項目の 2 つ以上がある者 : (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。
- 過去 12 カ月の合計 12 週間において，SBM が週 3 回未満で，次の項目に 1 つ以上あてはまる患者 : (1) 25%以上の排便時にいきみがある, (2) 25%以上の排便時に兎糞状便又は硬便がある, (3) 25%を超える排便時に残便感がある。
- 前観察期最後の 2 週間において，次の基準を満たした患者 : IVRS による報告で腹痛の重症度（11 段階の数値化尺度）の平均スコアが 3 以上，患者日誌による評価で腹痛の重症度（11 段階の数値化尺度）の平均スコアが 3 以上，CSBM の週平均値が 3 回未満，SBM の週平均値が 5 回以下，かつ IVRS の使用法を遵守した。

除外基準

- スクリーニング検査来院前 12 週間において，下剤，浣腸，坐薬又は併用禁止療法を使用していない状態で，25%を超える排便が軟便（泥状便）又は水様便であった患者。
- 治療期開始前 14 日間において，2 回以上の SBM で BSFS が 6（軟便，泥状便），又はいずれかの SBM で BSFS が 7（水様便）であった患者。
- 治療期開始日又はその前日に, 救済薬（ビサコジルの錠剤又は坐薬）, あるいはその他の下剤, 坐薬又は浣腸を使用した患者。

治験薬，ロット番号

リナクロチド 0.290 mg 経口カプセル：

1 カプセル中にリナクロチドを 0.290 mg 含有するカプセル，ロット番号 BN0005007

プラセボ経口カプセル：

リナクロチド 0.290 mg 経口カプセルと外観上識別不能なプラセボカプセル，ロット番号 BN0004920

治験薬の投与量及び投与方法

リナクロチド 0.290 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。無作為化来院日の初回投与時のみ，治験実施施設内で治験薬を服用し，それ以外の日では治験薬を 1 日 1 回朝食の 30 分以上前に服用した。試験の最終来院日は治験薬を服用しないこととした。なお，無作為化来院日に，患者は来院 2 時間前から絶食することとした。

試験期間

スクリーニング期：最大 21 日間（ウォッシュアウト期間）
前観察期：14～21 日間
治療期：182 日間

評価項目

有効性

主要評価項目：

有効性の主要評価には，IVRS の情報に基づく腹痛スコア及び CSBM を用いた。主要評価項目として，以下の 4 項目を設定した。なお，各主要評価項目に対する週間レスポンダーは，治療期の各週で IVRS に週 4 回以上適切に回答する必要があった。

- 9/12 週腹痛及び CSBM（APC）3+1 レスポンダー
  特定の 1 週間で，CSBM が 3 回以上かつ，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 3+1 レスポンダーとし，治療期前半 12 週のうち 9 週以上，この基準に合致した患者を 9/12 週 APC 3+1 レスポンダーと定義した。
- 9/12 週 CSBM 3+1 レスポンダー
  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 CSBM 3+1 レスポンダーとし，治療期前半 12 週のうち 9 週以上，この基準に合致した患者を 9/12 週 CSBM 3+1 レスポンダーと定義した。
- 9/12 週腹痛レスポンダー
  特定の 1 週間で，ベースラインから平均腹痛スコアが 30%以上減少した患者を週間の腹痛レスポンダーとし，治療期前半 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した。
- 6/12 週 APC +1 レスポンダー
  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，治療期前半 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した。

副次評価項目：

- 12 週間における CSBM 頻度のベースラインからの変化量[a]
- 12 週間における SBM 頻度のベースラインからの変化量[a]
- 12 週間における便形状のベースラインからの変化量[b]
- 12 週間におけるいきみの重症度のベースラインからの変化量[c]
- 12 週間における腹痛のベースラインからの変化量[d]
- 12 週間における腹部不快感のベースラインからの変化量[e]
- 12 週間における腹部膨満のベースラインからの変化量[e]
- 12 週間における腹痛のない日数の割合（%）のベースラインからの変化量[f]
- 6/12 週 CSBM +1 レスポンダー[g]
- 6/12 週腹痛レスポンダー[h]

a：12 週間における CSBM（又は SBM）頻度は，治療期前半 12 週に対して算出した。

b：便形状は，7 段階の BSFS を用いて各排便の状態を評価した。12 週間における便形状は，治療期前半 12 週でみられた SBM に対する BSFS スコア（欠測値を除く）の平均とした。

c：いきみの重症度は，5 段階の順序尺度を用いて各排便の状態を評価した。12 週間におけるいきみの重症度は，治療期前半 12 週でみられた SBM に対するいきみの重症度スコア（欠測値を除く）の平均とした。

d：腹痛の重症度は，11 段階の数値化尺度を用いて，直近 24 時間で最悪の状態を毎日評価した。12 週間における腹痛は，治療期前半 12 週でみられた腹痛症状の評価（欠測値を除く）の平均とした。

e：IBS 症状（腹部不快感，腹部膨満）の重症度は，11 段階の数値化尺度を用いて評価した。12 週間における各症状は，治療期前半 12 週でみられた症状の重症度スコア（欠測値を除く）の平均とした。

f：腹痛の重症度は，11 段階の数値化尺度を用いて，直近 24 時間で最悪の状態を毎日評価した。腹痛のない日は，直近 24 時間で最悪の状態に基づく腹痛の重症度が 0（腹痛なし）であった日とした。12 週間における腹痛のない日数の割合（%）は，治療期前半 12 週で，腹痛がない日数を腹痛の重症度を評価した合計日数（欠測日を除く）で除した値に 100 を乗じて算出した。

g：特定の 1 週間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 CSBM+1 レスポンダーとし，治療期前半 12 週のうち 6 週以上，この基準に合致した患者を 6/12 週 CSBM+1 レスポンダーと定義した。

h：特定の 1 週間でベースラインからの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，治療期前半 12 週のうち 6 週以上，この基準に合致した患者を 6/12 週腹痛レスポンダーと定義した。

安全性

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，以下の基準に従い，治験担当医師によって判定された。

軽　度：煩わしさを感じるものの，日常の活動に支障がない場合。有害事象は断続的又は持続的な場合もある。

中等度：不便さを感じ日常の活動に支障があるものの，健康上危険ではない場合。何らかの薬物治療が必要となる場合もある。
重　度：非常に不便で日常の活動に著しい制限や支障があり，健康上明らかに危険な場合。薬物治療や入院が必要となる場合もある。

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に従い，治験担当医師によって判定された。治験薬と“明らかに関連あり”，“多分関連あり”又は“関連あるかもしれない”と判断された有害事象を副作用とした。

関連なし（Unrelated）：
事象の発現が，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療によって完全に説明できる場合。

多分関連なし（Unlikely）：
事象の発現が，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療によっておそらく説明できそうな場合。

関連あるかもしれない（Possible）：
事象の発現が，治験薬の投与，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療によって説明できる場合。

多分関連あり（Probable）：
事象の発現が，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療よりも，治験薬の投与によっておそらく説明できそうな場合。

明らかに関連あり（Definite）：
事象の発現が，治験薬の投与によって完全に説明できる場合。

統計手法

解析対象集団

無作為化集団：
無作為化来院日に投与群に割り付けられた患者を対象とした。

安全性解析対象集団：
無作為化集団に含まれた患者のうち，治療期に治験薬を 1 回以上投与された患者を対象とした。

Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：
安全性解析対象集団に含まれた患者のうち，主要評価項目（腹痛の重症度評価又は IVRS による CSBM の情報）の評価が 1 回以上されている患者を対象とした。

被験者背景及びその他の基準値

安全性解析対象集団及び ITT 解析対象集団について，患者背景（年齢，人種，民族，性別，体重，身長及び BMI）及びベースライン値（排便習慣，腹部症状等）を投与群ごとにまとめた。投

与群間の類似性は，計量値に対しては投与群及び地理的地域を因子とした分散分析モデル，計数値に対しては地理的地域を調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した。

有効性

主要評価項目及び副次評価項目の検定においては，5-step serial gatekeeping multiple comparisons procedure を用いることにより，多重比較全体の第 I 種の過誤率を有意水準 0.05 に調整した。

ITT 解析対象集団について，有効性の解析を実施した。

主要評価項目：

主要評価 4 項目について，リナクロチド群のレスポンダー割合とプラセボ群のレスポンダー割合を，地理的地域を調整した CMH 検定を用いて比較した。各投与群のレスポンダーの例数及び割合，リナクロチド群とプラセボ群のレスポンダー率の差，オッズ比及びその信頼区間，並びに CMH 検定による両側 P 値を算出した。

主要評価 4 項目の帰無仮説に対して，9/12 週 APC 3+1 レスポンダーから順に，閉手順にて検定した。9/12 週 APC 3+1 レスポンダーの検定において，リナクロチド群が有意水準 0.05 で統計的に有意となった場合，プラセボ群と差があるとみなした。

副次評価項目：

ベースラインからの変化量（副次評価 10 項目中 8 項目）は，治療期の前半 12 週に基づいて解析した。8 項目のベースラインからの変化量について，投与群と地理的地域を固定効果，ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて，リナクロチド群とプラセボ群を比較した。投与群ごとのベースラインからの変化量の最小二乗平均値，リナクロチド群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均値）の差及びその信頼区間，並びに群間比較による両側 P 値を算出した。

その他の副次評価 2 項目については，リナクロチド群のレスポンダー割合とプラセボ群のレスポンダー割合を，地理的地域を調整した CMH 検定を用いて比較した。投与群ごとのレスポンダーの例数及び割合，リナクロチド群とプラセボ群のレスポンダー率の差，オッズ比及びその信頼区間，並びに CMH 検定による両側 P 値を算出した。

安全性

安全性解析対象集団について，安全性の解析を実施した。

- 有害事象

治験薬の初回投与後から最終投与日の翌日までに発現した有害事象を集計した。有害事象の発現例数及び割合を，器官分類別及び症状別に投与群ごとにまとめた。重症度別又は治験薬との関連性別の集計においては，各患者で程度又は関連性の分類が異なる同一の有害事象が複数みられた場合は，最も重症の程度又は最も強い関連性を用いることとした。

- 臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図

臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図は，臨床的に意義があると考えられる値を事前に規定して評価した。3 回連続の心電図測定（triplicate ECG）では，3 回の測定結果の平均を用いて異常値を評価した。各測定項目について，治療期に事前の規定値を逸脱した異常値が認められた例数及び割合を，投与群ごとにまとめた。

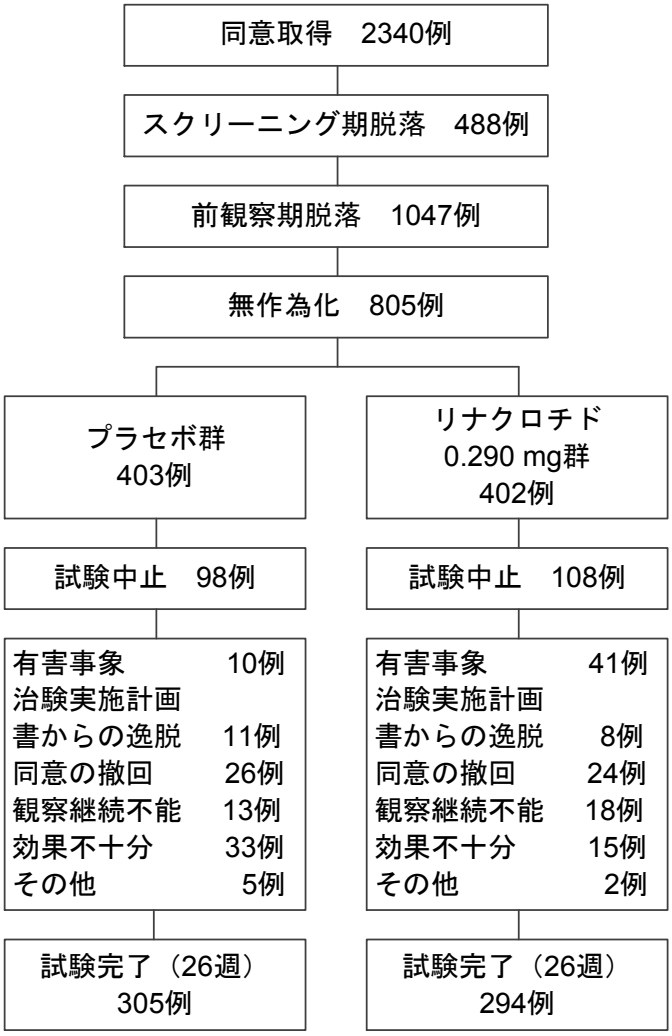
2.7.6.10.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

同意取得後，スクリーニング期及び前観察期で適格性が確認された患者 805 例に，治験薬を無作為に割り付けた。無作為化された 805 例のうち，599 例（74%）が治験実施計画書の規定どおりに治療期を完了した。206 例（26%）は 26 週間の治療期中に試験を中止した。治療期中止例の割合は，リナクロチド群とプラセボ群で同程度であった［リナクロチド群 26.9%（108/402 例），プラセボ群 24.3%（98/403 例）］。有害事象による試験中止は，プラセボ群 2.5%（10/403 例）に対してリナクロチド群 10.2%（41/402 例）であり，リナクロチド群で高かった（P<0.0001，Fisher's exact 検定）。効果不十分による試験中止は，プラセボ群 8.2%（33/403 例）に対してリナクロチド群 3.7%（15/402 例）であり，リナクロチド群で低かった（P=0.0107，Fisher's exact 検定）（図 2.7.6.10- 1）。

無作為化された患者 805 例のうち，805 例が治験薬を投与され，804 例が ITT 解析対象集団に含まれた（表 2.7.6.10- 1）。

図 2.7.6.10- 1　被験者の内訳



Source：MCP-103-302（5.3.5.1-5）Table 14.1.1，Table 14.1.2，Table 14.1.3

表 2.7.6.10- 1　解析対象集団

	プラセボ	リナクロチド 0.290 mg	合計
試験に組み入れられた患者	―	―	2340
無作為化集団	403	402	805
安全性解析対象集団	403	402	805
ITT 解析対象集団	403	401	804

例数

Source：MCP-103-302（5.3.5.1-5）Table 14.1.1

人口統計学的及び他の基準値

ITT 解析対象集団では，患者の多くは白人（78.0%）で，女性（89.6%）であった。患者背景及びベースライン値は，投与群間でおおむね同様であった。

患者全体の年齢の平均値は 44.3 歳で，65 歳以上の患者は 40 例（5.0%）であった。投与群別の平均値はプラセボ群 44.0 歳，リナクロチド群 44.6 歳であった。患者の 18.4%をアフリカンアメリカンが占め，ヒスパニック／ラテン系民族は 10.1%であった。男性患者の割合はリナクロチド群（8.2%）よりもプラセボ群（12.7%）で高かった。身長の平均値はリナクロチド群よりもプラセボ群の方が高かったが，中央値は同じ値であった（表 2.7.6.10- 2）。

表 2.7.6.10- 2　人口統計学的及び他の基準値（ITT 解析対象集団）

項目	プラセボ n=403	リナクロチド 0.290 mg n=401	合計 n=804	P 値 [a]
年齢，歳				
平均値（SD）	44.0 (13.4)	44.6 (13.1)	44.3 (13.3)	0.4695
中央値（最小値，最大値）	44.0 (18, 87)	45.0 (19, 82)	44.0 (18, 87)	
年齢，n（%）				
18 以上 40 歳未満	153 (38.0)	142 (35.4)	295 (36.7)	0.5174
40 以上 65 歳未満	233 (57.8)	236 (58.9)	469 (58.3)	
65 歳以上	17 (4.2)	23 (5.7)	40 (5.0)	
性別，n（%）				
女性	352 (87.3)	368 (91.8)	720 (89.6)	0.0379
男性	51 (12.7)	33 (8.2)	84 (10.4)	
人種，n（%）				
アジア人	6 (1.5)	2 (0.5)	8 (1.0)	0.5619
黒人／アフリカンアメリカン	78 (19.4)	70 (17.5)	148 (18.4)	
白人	311 (77.2)	316 (78.8)	627 (78.0)	
その他	8 (2.0)	13 (3.2)	21 (2.6)	
民族，n（%）				
ヒスパニック／ラテン系	38 (9.4)	43 (10.7)	81 (10.1)	0.5390
非ヒスパニック／ラテン系	365 (90.6)	358 (89.3)	723 (89.9)	
身長（cm）				
平均値（SD）	165.8 (7.8)	164.7 (7.9)	165.2 (7.9)	0.0343
中央値（最小値，最大値）	165.1 (139.7, 193.0)	165.1 (134.6, 188.0)	165.1 (134.6, 193.0)	
体重（kg）				
平均値（SD）	76.4 (18.4)	75.5 (18.1)	75.9 (18.3)	0.4924
中央値（最小値，最大値）	73.0 (43.9, 142.5)	72.1 (43.6, 173.6)	72.6 (43.6, 173.6)	
BMI（kg/m^2）				
平均値（SD）	27.7 (6.2)	27.8 (5.9)	27.7 (6.1)	0.9348
中央値（最小値，最大値）	26.5 (16.4, 54.2)	26.6 (17.7, 51.0)	26.6 (16.4, 54.2)	

同意取得日の年齢を使用した。

a：計量値（年齢，体重，身長及び BMI）に対する P 値は投与群と地理的地域を因子とした分散分析，計数値（性別，民族及び人種）に対する P 値は地理的地域を調整した CMH 検定に基づいて算出した。

Source：MCP-103-302（5.3.5.1-5）Table 14.2.2

有効性評価項目のベースライン値は，前観察期（無作為化前 14 日間）に記録した IVRS のデータに基づいて算出した。有効性評価項目のベースライン値は，リナクロチド群とプラセボ群でおおむね同様であった（表 2.7.6.10- 3）。

表 2.7.6.10- 3　有効性評価項目のベースライン値（ITT 解析対象集団）

項目		プラセボ	リナクロチド 0.290 mg	合計	P 値 [a]
CSBM 頻度／週	n	403	401	804	0.2080
	平均値（SD）	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)	
	中央値	0.0	0.0	0.0	
	最小値，最大値	0.0, 2.9	0.0, 2.4	0.0, 2.9	
SBM 頻度／週	n	403	401	804	0.9748
	平均値（SD）	1.7 (1.4)	1.7 (1.4)	1.7 (1.4)	
	中央値	1.5	1.5	1.5	
	最小値，最大値	0.0, 5.4	0.0, 5.8	0.0, 5.8	
便形状（BSFS）	n	344	342	686	0.2499
	平均値（SD）	2.3 (1.0)	2.4 (1.1)	2.3 (1.0)	
	中央値	2.0	2.0	2.0	
	最小値，最大値	1.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0	
いきみ	n	344	342	686	0.6346
	平均値（SD）	3.5 (0.8)	3.6 (0.8)	3.6 (0.8)	
	中央値	3.6	3.6	3.6	
	最小値，最大値	1.0, 5.0	1.0, 5.0	1.0, 5.0	
腹痛	n	403	401	804	0.4525
	平均値（SD）	5.5 (1.7)	5.6 (1.7)	5.6 (1.7)	
	中央値	5.3	5.4	5.4	
	最小値，最大値	2.9, 10.0	2.9, 10.0	2.9, 10.0	
腹痛のない日数の割合	n	403	401	804	0.9702
	平均値（SD）	2.1 (6.3)	2.1 (7.0)	2.1 (6.7)	
	中央値	0.0	0.0	0.0	
	最小値，最大値	0.0, 57.1	0.0, 53.8	0.0, 57.1	
腹部不快感	n	403	401	804	0.2282
	平均値（SD）	6.0 (1.7)	6.1 (1.7)	6.1 (1.7)	
	中央値	5.8	6.1	5.9	
	最小値，最大値	2.1, 10.0	2.5, 10.0	2.1, 10.0	
腹部膨満	n	403	401	804	0.2304
	平均値（SD）	6.5 (1.8)	6.6 (1.9)	6.6 (1.8)	
	中央値	6.5	6.6	6.6	
	最小値，最大値	1.6, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	

有効性評価項目のベースライン値は，前観察期（無作為化前 14 日間）に記録した IVRS の情報に基づいて算出した。

a：P 値は，投与群と地理的地域を因子とした分散分析を用いて算出した。

Source：MCP-103-302（5.3.5.1-5）Table 14.2.4

2.7.6.10.3 治験薬の曝露

両投与群ともに，治療期間中の治験薬服薬遵守率（平均値）は 96%以上であった（プラセボ群 97.2%，リナクロチド群 96.8%）。また，投与時期別の集計においても，服薬遵守率（平均値）は 96%台を維持していた。

2.7.6.10.4 有効性

主要評価項目

主要評価 4 項目において，多重性を考慮した上で，リナクロチド群はプラセボ群と比較して統計的に有意な差を示した（表 2.7.6.10- 4）。

9/12 週 APC 3+1 レスポンダーの割合は，プラセボ群（3.0%）よりもリナクロチド群（12.7%）で高く，オッズ比は 4.65 であった。9/12 週 CSBM 3+1 レスポンダーの割合は，プラセボ群（5.0%）よりもリナクロチド群（18.0%）で高く，オッズ比は 4.19 であった。9/12 週腹痛レスポンダーの割合は，プラセボ群（19.6%）よりもリナクロチド群（38.9%）で高く，オッズ比は 2.62 であった。6/12 週 APC +1 レスポンダーの割合は，プラセボ群（13.9%）よりもリナクロチド群（33.7%）で高く，オッズ比は 3.16 であった。

表 2.7.6.10- 4　有効性主要評価項目の結果の概要（ITT 解析対象集団）

主要評価項目		プラセボ n=403	リナクロチド 0.290 mg n=401
9/12 週 APC 3+1 レスポンダー[a]	レスポンダー，n (%)	12 (3.0)	51 (12.7)[e]
	オッズ比（95% CI）	―	4.65 (2.44, 8.84)
9/12 週 CSBM 3+1 レスポンダー[b]	レスポンダー，n (%)	20 (5.0)	72 (18.0)[e]
	オッズ比（95% CI）	―	4.19 (2.50, 7.03)
9/12 週腹痛レスポンダー[c]	レスポンダー，n (%)	79 (19.6)	156 (38.9)[e]
	オッズ比（95% CI）	―	2.62 (1.91, 3.60)
6/12 週 APC +1 レスポンダー[d]	レスポンダー，n (%)	56 (13.9)	135 (33.7)[e]
	オッズ比（95% CI）	―	3.16 (2.22, 4.49)

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 APC 3+1 レスポンダーとし，治療期前半 12 週のうち 9 週以上，この基準に合致した患者を 9/12 週 APC 3+1 レスポンダーと定義した。

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 CSBM 3+1 レスポンダーとし，治療期前半 12 週のうち 9 週以上，この基準に合致した患者を 9/12 週 CSBM 3+1 レスポンダーと定義した。

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，治療期前半 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した。

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，治療期前半 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した。

e：地理的地域を調整した CMH 検定による P 値；P<0.0001。Serial gatekeeping 法により多重性を調整した上ですべて統計学的有意差が認められた。

Source：MCP-103-302（5.3.5.1-5）Table 14.4.1.1A，Table 14.4.1.2A，Table 14.4.1.3A，Table 14.4.1.4A，Table 14.4.1.5A

副次評価項目

副次評価 10 項目においても，多重性を考慮した上で，リナクロチド群はプラセボ群と比較して統計的に有意な差を示した（表 2.7.6.10- 5）。リナクロチド群では投与開始 1 週以内に効果がみられ，治療期 26 週間にわたって維持された。

表 2.7.6.10- 5　有効性副次評価項目の結果の概要（ITT 解析対象集団）

副次評価項目		ベースラインの平均値	ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）	
			プラセボ n=403	リナクロチド 0.290 mg n=401
便形状（BSFS）		2.3	0.6 (0.1)	1.9 (0.1)[d]
SBM/週		1.7	1.3 (0.2)	4.0 (0.2)[d]
いきみ（5 段階の順序尺度）		3.6	-0.7 (0.0)	-1.2 (0.0)[d]
CSBM/週		0.2	0.7 (0.1)	2.2 (0.1)[d]
腹部膨満（11 段階の数値化尺度）		6.6	-1.0 (0.1)	-1.9 (0.1)[d]
腹部不快感（11 段階の数値化尺度）		6.1	-1.1 (0.1)	-1.9 (0.1)[d]
腹痛（11 段階の数値化尺度）		5.6	-1.1 (0.1)	-1.9 (0.1)[d]
6/12 週 CSBM +1 レスポンダー[a]	レスポンダー，n (%)	―	91 (22.6)	191 (47.6)[e]
	オッズ比（95% CI）	―	―	3.1 (2.3, 4.2)
6/12 週腹痛レスポンダー[b]	レスポンダー，n (%)	―	139 (34.5)	196 (48.9)[e]
	オッズ比（95% CI）	―	―	1.8 (1.4, 2.4)
腹痛のない日数の割合 [c]		2.1	-0.1 (0.0)	0.1 (0.0)[d]

a：特定の 1 週間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 CSBM +1 レスポンダーとし，治療期前半 12 週のうち 6 週以上，この基準に合致した患者を 6/12 週 CSBM +1 レスポンダーと定義した。

b:特定の 1 週間でベースラインからの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，治療期前半 12 週のうち 6 週以上，この基準に合致した患者を 6/12 週腹痛レスポンダーと定義した。

c：階数変換した正規スコアを用いて，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値及び P 値を算出した。

d：投与群と地理的地域を固定効果，ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルでプラセボ群とリナクロチド群の比較による P 値；腹痛のない日数の割合（P=0.0003）以外は，すべて P<0.0001。Serial gatekeeping 法により多重性を調整した上ですべて統計学的有意差が認められた。

e：地理的地域を調整した CMH 検定による P 値；P<0.0001。Serial gatekeeping 法により多重性を調整した上ですべて統計学的有意差が認められた。

Source：MCP-103-302（5.3.5.1-5）Table 14.2.4，Table 14.4.1.5A，Table 14.4.2.1A，Table 14.4.2.2A，Table 14.4.2.3A，Table 14.4.2.4A，Table 14.4.2.5A，Table 14.4.2.6A，Table 14.4.2.7A，Table 14.4.2.8A，Table 14.4.2.9A，Table 14.4.2.10A

2.7.6.10.5 安全性

有害事象

治療期中の有害事象の発現割合は，リナクロチド群で 65.4%（263/402 例），プラセボ群で 56.6%（228/403 例）であった。両投与群ともに，有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象は，リナクロチド群で 31 例（7.7%），プラセボ群で 19 例（4.7%）にみられた。リナクロチド群で 2 例以上にみられた重度の有害事象は，下痢（8 例，2.0%），腹痛（3 例，0.7%）及び腹部膨満（2 例，0.5%）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，リナクロチド群で 10.2%（41/402 例），プラセボ群で 2.5%（10/403 例）であった（表 2.7.6.10- 6）。

いずれかの投与群で 10%を超える患者にみられた有害事象は，器官別大分類別に，感染症および寄生虫症（リナクロチド群 28.6%，プラセボ群 29.8%）及び胃腸障害（リナクロチド群 33.8%，プラセボ群 19.6%）であった。胃腸障害関連の有害事象の発現状況に，リナクロチド群とプラセボ群に差がみられた。リナクロチド群で 3%以上かつプラセボ群よりも発現割合が高かった有害事

象は，下痢（リナクロチド群 19.7%，プラセボ群 2.5%），腹痛（リナクロチド群 4.5%，プラセボ群 4.0%），鼓腸（リナクロチド群 3.7%，プラセボ群 2.2%），ウイルス性胃腸炎（リナクロチド群 3.7%，プラセボ群 2.2%）及び頭痛（リナクロチド群 3.2%，プラセボ群 2.7%）であった（表 2.7.6.10-7）。本試験で最もよくみられた有害事象である下痢の発現割合に顕著な差が認められた。リナクロチド群では 8 例（2.0%）に重度の下痢がみられた一方で，プラセボ群では重度の下痢はみられなかった。リナクロチド群で下痢がみられた患者 79 例のうち，50 例（63.3%）で治験薬投与開始 2 週間以内に下痢が発現した。

表 2.7.6.10- 6　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	プラセボ n=403	リナクロチド 0.290 mg n=402
有害事象	228 (56.6)	263 (65.4)
軽度	102 (25.3)	104 (25.9)
中等度	107 (26.6)	128 (31.8)
重度	19 (4.7)	31 (7.7)
副作用	57 (14.1)	119 (29.6)
死亡 [a]	0	0
重篤な有害事象 [a]	7 (1.7)	4 (1.0)
投与中止に至った有害事象	10 (2.5)	41 (10.2)

例数（割合）

a : 死亡及び重篤な有害事象は，治験薬初回投与後から最終投与後 30 日以内に発現した有害事象とした。しかし，長期投与試験に移行した患者で治験薬初回投与後に発現した重篤な有害事象は，長期投与試験での発現として取り扱い，すべての重篤な有害事象は長期投与試験の報告書で報告する。

Source：MCP-103-302（5.3.5.1-5）Table 14.5.1.1B, Table 14.5.1.4B，Table 14.5.1.5.2B

表 2.7.6.10- 7　リナクロチド群で 1%以上かつプラセボ群よりも発現割合が高かった有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 13.0 基本語	有害事象		副作用	
	プラセボ n=403	リナクロチド 0.290 mg n=402	プラセボ n=403	リナクロチド 0.290 mg n=402
すべての有害事象／副作用	228 (56.6)	263 (65.4)	57 (14.1)	119 (29.6)
下痢	10 (2.5)	79 (19.7)	6 (1.5)	73 (18.2)
腹痛	16 (4.0)	18 (4.5)	12 (3.0)	16 (4.0)
鼓腸	9 (2.2)	15 (3.7)	8 (2.0)	12 (3.0)
ウイルス性胃腸炎	9 (2.2)	15 (3.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
頭痛	11 (2.7)	13 (3.2)	5 (1.2)	8 (2.0)
腹部膨満	6 (1.5)	9 (2.2)	5 (1.2)	8 (2.0)
胃食道逆流性疾患	6 (1.5)	9 (2.2)	0	1 (0.2)
疲労	4 (1.0)	8 (2.0)	0	1 (0.2)
副鼻腔うっ血	4 (1.0)	8 (2.0)	1 (0.2)	0
嘔吐	7 (1.7)	8 (2.0)	2 (0.5)	2 (0.5)
外陰腟真菌感染	6 (1.5)	7 (1.7)	0	0
うつ病	5 (1.2)	6 (1.5)	0	0
季節性アレルギー	3 (0.7)	6 (1.5)	0	0
筋挫傷	1 (0.2)	5 (1.2)	0	0
頚部痛	1 (0.2)	5 (1.2)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	4 (1.0)	0	0
歯痛	1 (0.2)	4 (1.0)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	4 (1.0)	0	0
関節捻挫	1 (0.2)	4 (1.0)	0	0
血中カリウム増加	1 (0.2)	4 (1.0)	0	1 (0.2)
胃腸音異常	0	4 (1.0)	0	4 (1.0)
食欲減退	0	4 (1.0)	0	4 (1.0)
関節炎	0	4 (1.0)	0	0

例数（割合）

Source：MCP-103-302（5.3.5.1-5）Table 14.5.1.2B，Table 14.5.1.5.2B

死亡及び重篤な有害事象

本試験中に死亡例はなかった。重篤な有害事象は，リナクロチド群で 4 例 4 件，プラセボ群で 7 例 8 件にみられた。治験担当医師が治験薬との関連性がありと判断した重篤な有害事象はなかった（表 2.7.6.10- 8）。

表 2.7.6.10- 8　重篤な有害事象発現例の一覧表（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	MedDRA/J Version 13.0 基本語	発現日（Day）[a]	消失日（Day）[a]	程度／治験薬との関連性
プラセボ	0362009	87	女性	一過性脳虚血発作	100	100	中等度／関連なし
	0892011	47	女性	子宮平滑筋腫	75	145	中等度／関連なし
	0942003	54	女性	血管浮腫	54	56	重度／多分関連なし
	0982012	56	女性	気管支炎[c]	92	94	中等度／多分関連なし
				ウイルス性肺炎[c]	94	104	中等度／多分関連なし
	1032002	51	女性	回転性めまい	139	182	重度／多分関連なし
	1092029	55	女性	下腹部痛	165	166	重度／関連なし
	1282015	28	男性	直腸癌第 4 期[b]	35	継続	重度／関連なし
リナクロチド 0.290 mg	0102033	45	女性	肩回旋筋腱板症候群[c]	142	142	重度／関連なし
	0282013	38	女性	虫垂炎	101	103	重度／多分関連なし
	0392013	78	女性	膀胱固定	161	162	中等度／関連なし
	0672020	62	女性	結節性硬化症型ホジキン病第 4 期[b]	115	継続	中等度／多分関連なし

a：有害事象の発現日及び消失日は，治療期の治験薬初回投与日を Day 1 として計算した。
b：患者は，重篤な有害事象により試験を中止した。
c：患者は，重篤な有害事象により治験薬を休薬した。
Source：MCP-103-302（5.3.5.1-5）Table 14.5.2.4

投与中止に至った有害事象

リナクロチド群では下痢による中止例が最も多く，18 例（4.5%）にみられた。一方で，プラセボ群では下痢による中止例は 1 例（0.2%）であった。腹痛による中止例は，リナクロチド群で 5 例（1.2%），プラセボ群で 0 例であった。リナクロチド群の腹痛による中止例の全例が下痢を併発していた（5 例のうち 2 例は，投与中止に至った有害事象として下痢も挙げられていた）。下痢及び腹痛以外の投与中止に至った有害事象の発現割合は，両投与群とも 0.5%以下であった（表 2.7.6.10- 9）。

表 2.7.6.10- 9　リナクロチド群で 1 例以上にみられた投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 13.0 基本語	プラセボ n=403	リナクロチド 0.290 mg n=402
投与中止に至った有害事象	10 (2.5%)	41 (10.2%)
下痢	1 (0.2%)	18 (4.5%)
腹痛	0	5 (1.2%)
腹部膨満	1 (0.2%)	2 (0.5%)
下腹部痛	0	1 (0.2%)
胸痛	0	1 (0.2%)
びくびく感	0	1 (0.2%)
鼓腸	0	1 (0.2%)
排便回数増加	0	1 (0.2%)
消化管運動障害	0	1 (0.2%)
痔核	0	1 (0.2%)
悪心	1 (0.2%)	1 (0.2%)
洞性頻脈	0	1 (0.2%)
不安障害	0	1 (0.2%)
血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン陽性	0	1 (0.2%)
気管支炎	0	1 (0.2%)
浮動性めまい	0	1 (0.2%)
頭痛	0	1 (0.2%)
結節性硬化症型ホジキン病第 4 期	0	1 (0.2%)
片頭痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)
発疹	0	1 (0.2%)
白血球数減少	0	1 (0.2%)

例数（割合）

Source：MCP-103-302（5.3.5.1.5）Table 14.5.2.5B

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図

臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図（triplicate ECG 解析も含む）の異常所見の発現割合に，リナクロチド群とプラセボ群で臨床的に意味のある差はみられず，ベースラインからの変化も問題となるレベルではなかった。臨床的に意義があると考えられる値の発現割合は，投与群間で同様であった。臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータに関連した有害事象の発現も投与群間で同様であり，問題となる傾向はみられなかった。

2.7.6.10.6 結論

- 有効性主要評価 4 項目（9/12 週 APC 3+1 レスポンダー, 9/12 週 CSBM 3+1 レスポンダー, 9/12 週腹痛レスポンダー及び 6/12 週 APC +1 レスポンダー）において，リナクロチドは，多重性を考慮した上で，プラセボと比較して統計的に有意な差を示した（P<0.0001）。

- 有効性副次評価 10 項目において，リナクロチドは，多重性を考慮した上で，プラセボと比較して統計的に有意な差を示した。リナクロチド群では投与開始 1 週以内に効果がみられ，治療期 26 週間にわたって維持された。
- 有効性の主要評価項目及び副次評価項目の双方で，結果の頑健性及び一貫性が確認された。
- 本試験中に最もよくみられた有害事象は下痢であり，治療期中の下痢の発現割合は，プラセボ群 2.5%（10/403 例）に対して，リナクロチド群では 19.7%（79/402 例）であった。

2.7.6.11 海外第 3 相試験［LIN-MD-31］（添付資料番号 5.3.5.1-6）

2.7.6.11.1 試験方法

試験の標題：A Phase III, 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

治験実施施設：米国 111 施設，カナダ 7 施設

公表文献：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.

試験期間

試験開始日（最初の来院日）：2009 年 7 月 14 日

試験終了日（最終の評価日）：2010 年 7 月 12 日

開発のフェーズ：第 3 相試験

目的

IBS-C 患者を対象に，リナクロチドを投与したときの，有効性及び安全性を検討する。

試験方法

本試験は，改訂版 Rome II 基準を満たした IBS-C 患者を対象に，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施した。

本試験は，スクリーニング期，前観察期，治療期，無作為化治療中止（RW）期の 4 つの時期から構成された。スクリーニング期及び前観察期で適格性が確認された患者に，リナクロチド 0.290 mg 又はプラセボを 1:1 の割合で無作為に割り付け，二重盲検下で治験薬を 12 週間経口投与した。12 週間の治療期を完了した患者は，4 週間の RW 期に移行した。RW 期では，治療期にリナクロチド群であった患者にはリナクロチド 0.290 mg 又はプラセボを 1:1 の割合で無作為に割り付け，プラセボ群であった患者にはリナクロチド 0.290 mg を割り付け，二重盲検下で治験薬を 4 週間投与した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：無作為化された被験者数として，約 800 例（各群 400 例）

解析時：無作為化された被験者数として，803 例

被験者数設定の根拠

被験者数は，IBS-C 患者 420 例を対象に二重盲検無作為化 12 週間投与試験として実施した，海外第 2 相試験［MCP-103-202］の有効性成績に基づいて設定された。しかし，本試験と海外第 2

相試験［MCP-103-202］では，使用可能とした救済薬，腹痛評価尺度，レスポンダーの定義等に違いがあり，各項目のレスポンダー率に影響を与える可能性があった。これらの試験デザインの差による未知の影響を勘案すると，海外第 2 相試験［MCP-103-202］の結果のみに基づいて算出された被験者数よりも多くの例数を確保することが適切と考えられた。

検出力及び被験者数の算出にあたっては，海外第 2 相試験［MCP-103-202］の結果から算出した，本試験の有効性主要評価 4 項目に対するレスポンダー率の推定値を用いた。主要評価 4 項目に対するレスポンダー率の推定値に基づいて，各群 400 例，多重性を調整した上で，有意水準両側 5%による 2 標本カイ二乗検定を用いた場合の検出力は，99%超と算出された（これは，固定順序検定手法を用いた場合の 6/12 週 APC +1 レスポンダーの検出力と同等であった）。

対象被験者

IBS-C 患者

選択基準

- 18 歳以上の男性又は女性
- スクリーニング検査来院，あるいはテガセロッド又はルビプロストンの継続治療を開始する 12 カ月前から，合計 12 週間以上で腹部不快感又は腹痛が繰り返し起こり，次の項目の 2 つ以上がある者 : (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。
- 過去 12 カ月の合計 12 週以上において，24 時間以内に下剤／浣腸／坐薬を使用していない状態での排便が週 3 回未満で，次の項目に 1 つ以上あてはまる患者 : (1) 25%以上の排便時にいきみがある，(2) 25%以上の排便時に兎糞状便又は硬便がある，(3) 25%を超える排便時に残便感がある。
- 治療期開始前 14 日間において，IVRS による報告で，腹痛の重症度（11 段階の数値化尺度）の平均スコアが 3 以上の患者。
- 治療期開始前 14 日間において，IVRS による報告で，CSBM の週平均値が 3 回未満，SBM の週平均値が 5 回以下, かつ IVRS を遵守できた（治療期開始前 14 日間のうち 10 日以上で IVRS の質問に適切に回答した）患者。

除外基準

- スクリーニング検査来院前 12 週間において，25%を超える排便が軟便（泥状便）であった患者。
- 前観察期間において，2 回以上の SBM で BSFS が 6（軟便，泥状便），又はいずれかの SBM で BSFS が 7（水様便）であった患者。
- 治療期開始日（無作為化来院日）又はその前日に，救済薬（ビサコジルの錠剤又は坐薬），あるいはその他の下剤，坐薬又は浣腸を使用した患者。

治験薬，ロット番号

リナクロチド 0.290 mg 経口カプセル：

1 カプセル中にリナクロチドを 0.290 mg 含有するカプセル，ロット番号 BN0005032（米国），BN0005033（カナダ）

プラセボ経口カプセル：

リナクロチド 0.290 mg 経口カプセルと外観上識別不能なプラセボカプセル，ロット番号 BN0004920（米国及びカナダ）

治験薬の投与量及び投与方法

リナクロチド 0.290 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。無作為化来院日の初回投与時のみ，治験実施施設内で治験薬を服用し，それ以外の日では治験薬を 1 日 1 回朝食の 30 分以上前に服用した。試験の最終来院日には治験薬を服用しないこととした。なお，無作為化来院日及び試験の最終来院日に，患者は来院 2 時間前から絶食することとした。

試験期間

スクリーニング期：最大 21 日間（ウォッシュアウト期間）

前観察期：14～21 日間

治療期：84 日間

RW 期：28 日間

評価項目

有効性

主要評価項目：

有効性の主要評価には，IVRS の情報に基づく腹痛スコア及び CSBM を用いた。主要評価項目として，以下の 4 項目を設定した。なお，各主要評価項目に対する週間レスポンダーは，治療期の各週で IVRS に週 4 回以上適切に回答する必要があった。

- 9/12 週 APC 3+1 レスポンダー
  特定の 1 週間で，CSBM が 3 回以上かつ，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 3+1 レスポンダーとし，治療期 12 週のうち 9 週以上，この基準に合致した患者を 9/12 週 APC 3+1 レスポンダーと定義した。
- 9/12 週 CSBM 3+1 レスポンダー
  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 CSBM 3+1 レスポンダーとし，治療期 12 週のうち 9 週以上，この基準に合致した患者を 9/12 週 CSBM 3 +1 レスポンダーと定義した。

- 9/12 週腹痛レスポンダー
  特定の 1 週間で，ベースラインから平均腹痛スコアが 30%以上減少した患者を週間の腹痛レスポンダーとし，治療期 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した。
- 6/12 週 APC +1 レスポンダー
  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，治療期 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した。

副次評価項目：

有効性の副次評価には，IVRS の情報に基づいて，以下の 10 項目を設定した。

- 12 週間における CSBM 頻度のベースラインからの変化量 [a]
- 12 週間における SBM 頻度のベースラインからの変化量 [a]
- 12 週間における便形状のベースラインからの変化量 [b]
- 12 週間におけるいきみの重症度のベースラインからの変化量 [c]
- 12 週間における腹痛のベースラインからの変化量 [d]
- 12 週間における腹部不快感のベースラインからの変化量 [e]
- 12 週間における腹部膨満のベースラインからの変化量 [e]
- 12 週間における腹痛のない日数の割合（%）のベースラインからの変化量 [f]
- 6/12 週 CSBM +1 レスポンダー[g]
- 6/12 週腹痛レスポンダー[h]

a：12 週間における CSBM（又は SBM）頻度は，治療期 12 週間に対して算出した。

b：便形状は，7 段階の BSFS を用いて各排便の状態を評価した。12 週間における便形状は，治療期 12 週でみられた SBM に対する BSFS スコア（欠測値を除く）の平均とした。

c：いきみの重症度は，5 段階の順序尺度を用いて各排便の状態を評価した。12 週間におけるいきみの重症度は，治療期 12 週でみられた SBM に対するいきみの重症度スコア（欠測値を除く）の平均とした。

d：腹痛の重症度は，11 段階の数値化尺度を用いて，直近 24 時間で最悪の状態を毎日評価した。12 週間における腹痛は，治療期 12 週でみられた腹痛症状の評価（欠測値を除く）の平均とした。

e：IBS 症状（腹部不快感，腹部膨満）の重症度は，11 段階の数値化尺度を用いて評価した。12 週間における各症状は，治療期 12 週でみられた症状の重症度スコア（欠測値を除く）の平均とした。

f：腹痛の重症度は，11 段階の数値化尺度を用いて，直近 24 時間で最悪の状態を毎日評価した。腹痛のない日は，直近 24 時間で最悪の状態に基づく腹痛の重症度が 0（腹痛なし）であった日とした。12 週間における腹痛のない日数の割合（%）は，治療期 12 週で，腹痛がない日数を腹痛の重症度を評価した合計日数（欠測日を除く）で除した値に 100 を乗じて算出した。

g：特定の 1 週間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 CSBM +1 レスポンダーとし，治療期 12 週のうち 6 週以上，この基準に合致した患者を 6/12 週 CSBM +1 レスポンダーと定義した。

h：特定の 1 週間でベースラインからの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，治療期 12 週のうち 6 週以上，この基準に合致した患者を 6/12 週腹痛レスポンダーと定義した。

安全性

- 有害事象
- 身体検査
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，以下の基準に従い，治験担当医師によって判定された。

軽　度：煩わしさを感じるものの，日常の活動に支障がない場合。有害事象は断続的又は持続的な場合もある。

中等度：不便さを感じ日常の活動に支障があるものの，健康上危険ではない場合。何らかの薬物治療が必要となる場合もある。

重　度：非常に不便で日常の活動に著しい制限や支障があり，健康上明らかに危険な場合。薬物治療や入院が必要となる場合もある。

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に従い，治験担当医師によって判定された。治験薬と“明らかに関連あり”，“多分関連あり”又は“関連あるかもしれない”と判断された有害事象を副作用とした。

関連なし（Unrelated）：

事象の発現が，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療によって完全に説明できる場合。

多分関連なし（Unlikely）：

事象の発現が，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療によっておそらく説明できそうな場合。

関連あるかもしれない（Possible）：

事象の発現が，治験薬の投与，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療によって説明できる場合。

多分関連あり（Probable）：

事象の発現が，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療よりも，治験薬の投与によっておそらく説明できそうな場合。

明らかに関連あり（Definite）：

事象の発現が，治験薬の投与によって完全に説明できる場合。

統計手法

解析対象集団

無作為化集団：

無作為化来院日に投与群に割り付けられた患者を対象とした。

安全性解析対象集団：

無作為化集団に含まれた患者のうち，治療期に治験薬を 1 回以上投与された患者を対象とした。

Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：

安全性解析対象集団に含まれた患者のうち，主要評価項目（腹痛の重症度評価又は IVRS による CSBM の情報）の評価が 1 回以上されている患者を対象とした。

RW 解析対象集団：

RW 期に，再無作為化された又は治験薬を割り付けられた後，治験薬を 1 回以上投与された患者を対象とした。なお，RW 期では，以下の 3 つの投与群が存在した。

- リナクロチド - リナクロチド：
  治療期にリナクロチド 0.290 mg を投与後，RW 期にリナクロチド 0.290 mg を投与。
- リナクロチド - プラセボ：
  治療期にリナクロチド 0.290 mg を投与後，RW 期にプラセボを投与。
- プラセボーリナクロチド：
  治療期にプラセボを投与後，RW 期にリナクロチド 0.290 mg を投与。

被験者背景及びその他の基準値

安全性解析対象集団及び ITT 解析対象集団について，患者背景（年齢，人種，民族，性別，体重，身長及び BMI）及びベースライン値（排便習慣，腹部症状等）を投与群ごとにまとめた。投与群間の類似性は，計量値に対しては投与群及び地理的地域を因子とした分散分析モデル，計数値に対しては地理的地域を調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した。

有効性

治療期の有効性の解析は ITT 解析対象集団について，RW 期及び併合 16 週間（治療期+ RW 期）の有効性の解析は RW 解析対象集団について実施した。

主要評価項目及び副次評価項目の検定においては，5-step serial gatekeeping multiple comparisons procedure を用いることにより，多重比較全体の第 I 種の過誤率を有意水準 0.05 に調整した。信頼区間は両側 95%とした。

主要評価項目：

主要評価 4 項目について，リナクロチド群のレスポンダー割合とプラセボ群のレスポンダー割合を，地理的地域を調整した CMH 検定を用いて比較した。各投与群のレスポンダーの例数及び

割合，リナクロチド群とプラセボ群のレスポンダー率の差，オッズ比及びその信頼区間，並びにCMH 検定による両側 P 値を算出した。

主要評価 4 項目の帰無仮説に対して，9/12 週 APC 3+1 レスポンダーから順に，閉手順にて検定した。9/12 週 APC 3+1 レスポンダーの検定において，リナクロチド群が有意水準 0.05 で統計的に有意となった場合，プラセボ群と差があるとみなした。

副次評価項目：

全副次評価項目は，治療期 12 週間の結果に基づいて解析した。

副次評価項目のうち，計数値の評価項目は地理的地域を調整した CMH 検定を用いて解析した。計量値の評価項目（ベースラインからの変化量）は投与群と地理的地域を固定効果，ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。投与群ごとのベースラインからの変化量の最小二乗平均値，リナクロチド群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均値）の差及びその信頼区間，並びに群間比較による両側 P 値を算出した。

安全性

治療期の安全性の解析は安全性解析対象集団について，RW 期及び併合 16 週間（治療期+ RW 期）の安全性の解析は RW 解析対象集団について実施した。

- 有害事象

治療期の治験薬初回投与後から最終投与日の翌日までに発現した有害事象を，“治療期の有害事象”として集計した。ただし，RW 期の治験薬初回投与日に発現した有害事象は，治療期の有害事象としなかった。RW 期の治験薬の初回投与日から最終投与日の翌日までに発現した有害事象を，“RW 期の有害事象”として集計した。このうち，治療期にはみられず RW 期で初めて発現した有害事象を“RW 期の新たな有害事象”として集計した。

各時期の有害事象の発現例数及び割合を，器官分類別及び症状別に投与群ごとにまとめた。重症度別又は治験薬との関連性別の集計においては，各患者で程度又は関連性の分類が異なる同一の TEAE が複数みられた場合は，最も重症の程度又は最も強い関連性を用いることとした。

- 臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図

臨床検査及びバイタルサインについては，投与群ごとに，測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。事前に規定した臨床的に意義があると考えられる値を逸脱した異常値が認められた例数及び割合を，投与群ごとに集計した。12 誘導心電図については，投与群ごとに，各心電図パラメータの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。QTc 間隔は，Bazett 法［$QTcB = QT/(RR)^{1/2}$］及び Fridericia 法［$QTcF = QT/(RR)^{1/3}$］の補正式を用いて算出した。RR 値が得られない場合は，代わりに 60/心拍数を補正式に用いた。

2.7.6.11.2 試験対象

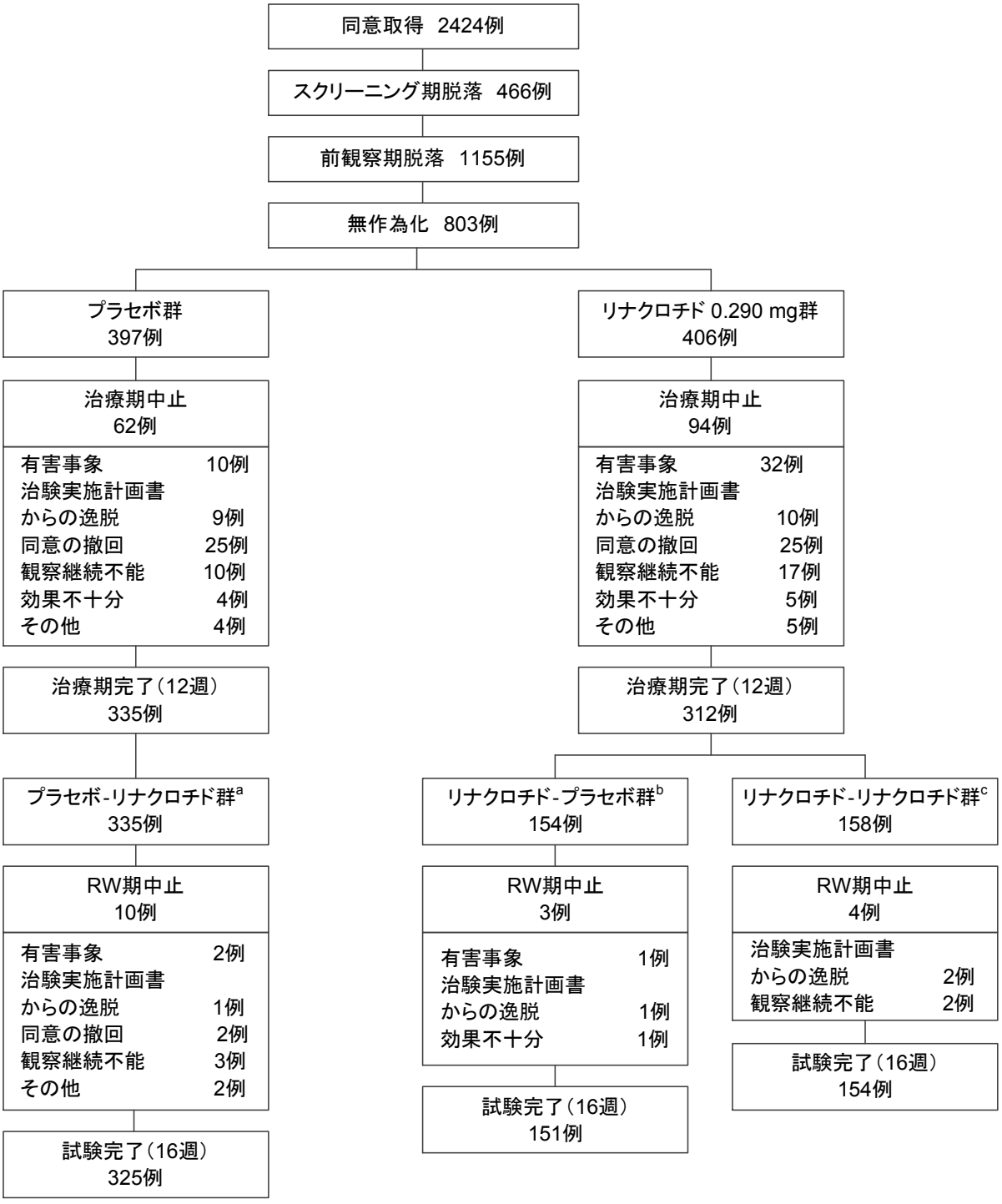
被験者の内訳及び解析対象集団

全体で 803 例の患者が無作為化され，802 例が治療期治験薬の投与を受けた。治療期 12 週間を完了した患者数は，プラセボ群 335 例及びリナクロチド群 312 例であった。治療期を中止した患者は，プラセボ群（62 例，15.6%）よりもリナクロチド群（94 例，23.2%）で多かった。これは，有害事象による中止例数の違いによるものと考えられた（リナクロチド群 7.9%, プラセボ群 2.5%）。

治療期 12 週間にプラセボ投与を完了した 335 例のうち, 333 例が RW 期にリナクロチド 0.290 mg を投与された。治療期 12 週間にリナクロチド 0.290 mg 投与を完了した 312 例のうち，154 例はプラセボを，158 例はリナクロチドを RW 期に投与された。RW 期 4 週間を完了した患者は，プラセボ - リナクロチド群 325 例，リナクロチド - プラセボ群 151 例，及びリナクロチド - リナクロチド群 154 例であった（図 2.7.6.11- 1）。

治療期の治験薬を投与された 802 例のうち，800 例が主要評価項目の評価を受け，ITT 解析対象集団に含まれた。RW 期に移行した 647 例のうち，645 例が RW 期の治験薬を 1 回以上投与され，RW 解析対象集団に含まれた（表 2.7.6.11- 1）。

図 2.7.6.11- 1　被験者の内訳



a：プラセボ - リナクロチド群は，治療期にプラセボを投与後，RW 期にリナクロチド 0.290 mg を投与された。なお，RW 期に移行した 335 例のうち 2 例は，リナクロチド投与前に RW 期を中止した。

b：リナクロチド - プラセボ群は，治療期にリナクロチド 0.290 mg を投与後，RW 期にプラセボを投与された。

c：リナクロチド - リナクロチド群は，治療期にリナクロチド 0.290 mg を投与後，RW 期にリナクロチド 0.290 mg を投与された。

Source：LIN-MD-31（5.3.5.1-6）Table 14.1.2，Table 14.1.3A，Table 14.1.3B

表 2.7.6.11- 1　　解析対象集団

	治療期			
	プラセボ	リナクロチド 0.290 mg		合計
無作為化集団	397	406		803
安全性解析対象集団	396	406		802
ITT 解析対象集団	395	405		800
	RW 期			
	プラセボ - リナクロチド n=335	リナクロチド - プラセボ n=154	リナクロチド - リナクロチド n=158	合計
RW 解析対象集団	333	154	158	645

例数

Source：LIN-MD-31（5.3.5.1-6）Table 14.1.1，　Table 14.1.3B

人口統計学的及び他の基準値

安全性解析対象集団において，患者全体の年齢の平均値は 43.5 歳で，90.5%が女性であった。患者の多くは白人（76.9%）で，非ヒスパニック系（85.9%）であった。リナクロチド群の体重の平均値（77.2 kg）がプラセボ群（74.6 kg）よりも高かったものの，その他の患者背景に投与群間で大きな違いはなかった（表 2.7.6.11- 2）。ITT 解析対象集団においても，患者背景は同様であった。

表 2.7.6.11- 2　人口統計学的及び他の基準値（安全性解析対象集団）

項目	プラセボ n=396	リナクロチド 0.290 mg n=406	合計 n=802	P 値 [a]
年齢，歳				
平均値（SD）	43.7 (12.9)	43.3 (12.7)	43.5 (12.8)	0.6528
中央値（最小値，最大値）	44.0 (18, 84)	43.0 (19, 81)	44.0 (18, 84)	
年齢，n（%）				
18 以上 40 歳未満	140 (35.4)	156 (38.4)	296 (36.9)	0.3832
40 以上 65 歳未満	230 (58.1)	231 (56.9)	461 (57.5)	
65 歳以上	26 (6.6)	19 (4.7)	45 (5.6)	
性別，n（%）				
女性	358 (90.4)	368 (90.6)	726 (90.5)	0.9295
男性	38 (9.6)	38 (9.4)	76 (9.5)	
人種，n（%）				
白人	302 (76.3)	315 (77.6)	617 (76.9)	0.6391
非白人	94 (23.7)	91 (22.4)	185 (23.1)	
民族，n（%）				
ヒスパニック系	57 (14.4)	56 (13.8)	113 (14.1)	0.8354
非ヒスパニック系	339 (85.6)	350 (86.2)	689 (85.9)	
身長（cm）				
平均値（SD）	164.3 (8.3)	165.2 (8.3)	164.7 (8.3)	0.1186
中央値（最小値，最大値）	163.0 (142.2, 195.6)	165.0 (136.1, 194.0)	163.9 (136.1, 195.6)	
体重（kg）				
平均値（SD）	74.6 (18.3)	77.2 (18.8)	75.9 (18.6)	0.0375
中央値（最小値，最大値）	71.7 (43.0, 182.4)	74.5 (44.9, 164.2)	73.3 (43.0, 182.4)	
BMI（kg/m^2）				
平均値（SD）	27.6 (6.2)	28.3 (6.4)	27.9 (6.3)	0.1172
中央値（最小値，最大値）	26.4 (15.2, 64.9)	27.6 (17.7, 58.2)	27.1 (15.2, 64.9)	

a：計量値（年齢，体重，身長及び BMI）に対する P 値は投与群と地理的地域を因子とした分散分析，計数値（性別，民族及び人種）に対する P 値は地理的地域を調整した CMH 検定に基づいて算出した。

Source：LIN-MD-31（5.3.5.1-6）Table 14.2.1

有効性評価項目のベースライン値は，前観察期（無作為化前 14 日間）に記録した IVRS のデータに基づいて算出した。BSFS スコア及びいきみスコアに有意差（P<0.05）がみられたものの，その他のベースライン値に投与群間で大きな違いはなかった。プラセボ群と比較して，リナクロチド群ではベースラインの BSFS スコアが低く，いきみスコアは高かった（表 2.7.6.11- 3）。

表 2.7.6.11- 3　有効性評価項目のベースライン値（ITT 解析対象集団）

項目		プラセボ	リナクロチド 0.290 mg	合計	P 値[a]
CSBM 頻度／週	n 平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	395 0.24 (0.50) 0.00 0.0, 2.9	405 0.20 (0.46) 0.00 0.0, 2.4	800 0.22 (0.48) 0.00 0.0, 2.9	0.3149
SBM 頻度／週	n 平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	395 1.90 (1.40) 1.46 0.0, 6.8	405 1.94 (1.38) 1.92 0.0, 6.3	800 1.92 (1.39) 1.91 0.0, 6.8	0.6937
便形状（BSFS）	n 平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	348 2.41 (1.03) 2.23 1.0, 6.0	360 2.26 (1.00) 2.20 1.0, 6.0	708 2.34 (1.02) 2.20 1.0, 6.0	0.0463
いきみの重症度	n 平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	348 3.43 (0.81) 3.50 1.0, 5.0	360 3.57 (0.76) 3.50 1.0, 5.0	708 3.50 (0.79) 3.50 1.0, 5.0	0.0196
腹痛	n 平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	395 5.63 (1.71) 5.43 2.8, 10	405 5.66 (1.65) 5.50 2.9, 10	800 5.64 (1.68) 5.46 2.8, 10	0.8553
腹痛のない日数の割合（%）	n 平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	395 1.69 (6.00) 0.00 0.0, 47	405 2.06 (6.48) 0.00 0.0, 43	800 1.88 (6.25) 0.00 0.0, 47	0.3971
腹部不快感	n 平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	395 6.04 (1.67) 5.93 2.3, 10	405 6.17 (1.60) 6.13 2.8, 10	800 6.11 (1.64) 6.00 2.3, 10	0.2734
腹部膨満	n 平均値（SD） 中央値 最小値，最大値	395 6.50 (1.89) 6.40 0.0, 10	405 6.71 (1.77) 6.93 0.4, 10	800 6.61 (1.83) 6.67 0.0, 10	0.0996

有効性評価項目のベースライン値は，前観察期（無作為化前 14 日間）に記録した IVRS の情報に基づいて算出した。

a：P 値は投与群と地理的地域を因子とした分散分析を用いて算出した。

Source：LIN-MD-31（5.3.5.1-6）Table 14.2.4

2.7.6.11.3 治験薬の曝露

試験全体を通じて，各投与群の治験薬服薬遵守率（平均値）は 90%以上であった。

2.7.6.11.4 有効性

治療期の有効性

主要評価項目：

主要評価 4 項目において，多重性を考慮した上で，リナクロチド群はプラセボ群と比較して統計的に有意な差を示した（表 2.7.6.11- 4）。

9/12 週 APC 3+1 レスポンダーの割合は，プラセボ群（5.1%）よりもリナクロチド群（12.1%）で高く，オッズ比は 2.60 であった。9/12 週 CSBM 3+1 レスポンダーの割合は，プラセボ群（6.3%）よりもリナクロチド群（19.5%）で高く，オッズ比は 3.65 であった。9/12 週腹痛レスポンダーの割合は，プラセボ群（27.1%）よりもリナクロチド群（34.3%）で高く，オッズ比は 1.41 であった。6/12 週 APC +1 レスポンダーの割合は，プラセボ群（21.0%）よりもリナクロチド群（33.6%）で高く，オッズ比は 1.93 であった。

表 2.7.6.11- 4　　有効性主要評価項目の結果の概要（ITT 解析対象集団）

主要評価項目	プラセボ n=395	リナクロチド n=405	統計量	
	n (%)	n (%)	オッズ比 (95% CI)	P 値 [a] (多重比較法による有意差)
9/12 週 APC 3+1 レスポンダー[b]	20 (5.1)	49 (12.1)	2.60 (1.51, 4.47)	0.0004 (あり)
9/12 週 CSBM 3+1 レスポンダー[c]	25 (6.3)	79 (19.5)	3.65 (2.26, 5.88)	<0.0001 (あり)
9/12 週腹痛レスポンダー[d]	107 (27.1)	139 (34.3)	1.41 (1.04, 1.91)	0.0262 (あり)
6/12 週 APC +1 レスポンダー[e]	83 (21.0)	136 (33.6)	1.93 (1.40, 2.66)	<0.0001 (あり)

計数値項目に対するプラセボとの比較は地理的地域を調整した CMH 検定により算出した。計量値項目に対するプラセボとの比較は，投与群と地理的地域を固定効果，ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルで算出した。

a：主要評価 4 項目のリナクロチドとプラセボとの比較を示した P 値は多重性を調整しておらず，名目上の値である。なお，serial gatekeeping 法により多重性を調整した上で，すべての評価項目で統計学的有意差が認められた。

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，平均の腹痛スコアが 30%以上減少した患者を週間の APC 3+1 レスポンダーとし，治療期 12 週のうち 9 週以上，この基準に合致した患者を 9/12 週 APC 3+1 レスポンダーと定義した。

c：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 CSBM 3+1 レスポンダーとし，治療期 12 週のうち 9 週以上，この基準に合致した患者を 9/12 週 CSBM 3+1 レスポンダーと定義した。

d：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，治療期 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した。

e：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，治療期 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した。

Source：LIN-MD-31（5.3.5.1-6）Table 14.4.1.1，Table 14.4.1.2，Table 14.4.1.3，Table 14.4.1.4，Table 14.4.1.5

副次評価項目：

副次評価 10 項目においても，多重性を考慮した上で，リナクロチド群はプラセボ群と比較して統計的に有意な差を示した（表 2.7.6.11- 5）。リナクロチド群では投与開始 1 週以内に効果がみられ，治療期 12 週間にわたって維持された。

表 2.7.6.11- 5　有効性副次評価項目の結果の概要（ITT 解析対象集団）

副次評価項目	ベースラインの平均値（SD）	プラセボ n=395	リナクロチド 0.290 mg n=405	統計量	
		LSMC (SE)	LSMC (SE)	LSMD（95% CI）	P 値[a]（多重比較法による有意差）
CSBM 頻度のベースラインからの変化量	0.22 (0.48)	0.705 (0.128)	2.272 (0.127)	1.568 (1.241, 1.895)	<0.0001（あり）
SBM 頻度のベースラインからの変化量	1.92 (1.39)	1.130 (0.177)	3.898 (0.176)	2.769 (2.315, 3.223)	<0.0001（あり）
便形状のベースラインからの変化量	2.34 (1.02)	0.662 (0.061)	2.071 (0.060)	1.409 (1.253, 1.565)	<0.0001（あり）
いきみの重症度のベースラインからの変化量	3.50 (0.79)	-0.651 (0.042)	-1.306 (0.042)	-0.655 (-0.763, -0.546)	<0.0001（あり）
腹痛のベースラインからの変化量	5.64 (1.68)	-1.129 (0.094)	-1.869 (0.093)	-0.740 (-0.981, -0.499)	<0.0001（あり）
腹部不快感のベースラインからの変化量	6.11 (1.64)	-1.211 (0.097)	-1.953 (0.096)	-0.742 (-0.990, -0.494)	<0.0001（あり）
腹部膨満のベースラインからの変化量	6.61 (1.83)	-1.100 (0.100)	-1.944 (0.099)	-0.844 (-1.101, -0.587)	<0.0001（あり）
12 週での腹痛のない日数の割合のベースラインからの変化量	1.88 (6.25)	5.31[b] (0.79)	9.81[b] (1.08)	N/A	0.0014[c]（あり）
副次評価項目		プラセボ n=395	リナクロチド 0.290 mg n=405	統計量	
		n (%)	n (%)	オッズ比（95% CI）	P 値[a]（多重比較法による有意差）
6/12 週 CSBM +1 レスポンダー[d]		117 (29.6)	197 (48.6)	2.28 (1.70, 3.06)	<0.0001（あり）
6/12 週腹痛レスポンダー[e]		148 (37.5)	203 (50.1)	1.69 (1.27, 2.24)	0.0003（あり）

計数値項目に対するプラセボとの比較は地理的地域を調整した CMH 検定により算出した。計量値項目に対するプラセボとの比較は，投与群と地理的地域を固定効果，ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルで算出した。

a：副次評価 10 項目のリナクロチドとプラセボとの比較を示した P 値は多重性を調整しておらず，名目上の値である。なお, serial gatekeeping 法により多重性を調整した上で, すべての評価項目で統計学的有意差が認められた。

b：平均値（SEM）

c : 12 週での腹痛のない日数の割合のベースラインからの変化量に対するリナクロチドとプラセボとの比較の P 値は，ベースラインからの変化量の正規スコアに対して，投与群と地理的地域を固定効果，ベースライン値の正規スコアを共変量として共分散分析モデルで算出した。

d：特定の 1 週間でベースラインから CSBM が 1 回以上増加した患者を週間の CSBM +1 レスポンダーとし，治療期 12 週のうち 6 週以上，この基準に合致した患者を 6/12 週 CSBM +1 レスポンダーと定義した。

e：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，治療期 12 週のうち 6 週以上，この基準に合致した患者を 6/12 週腹痛レスポンダーと定義した。

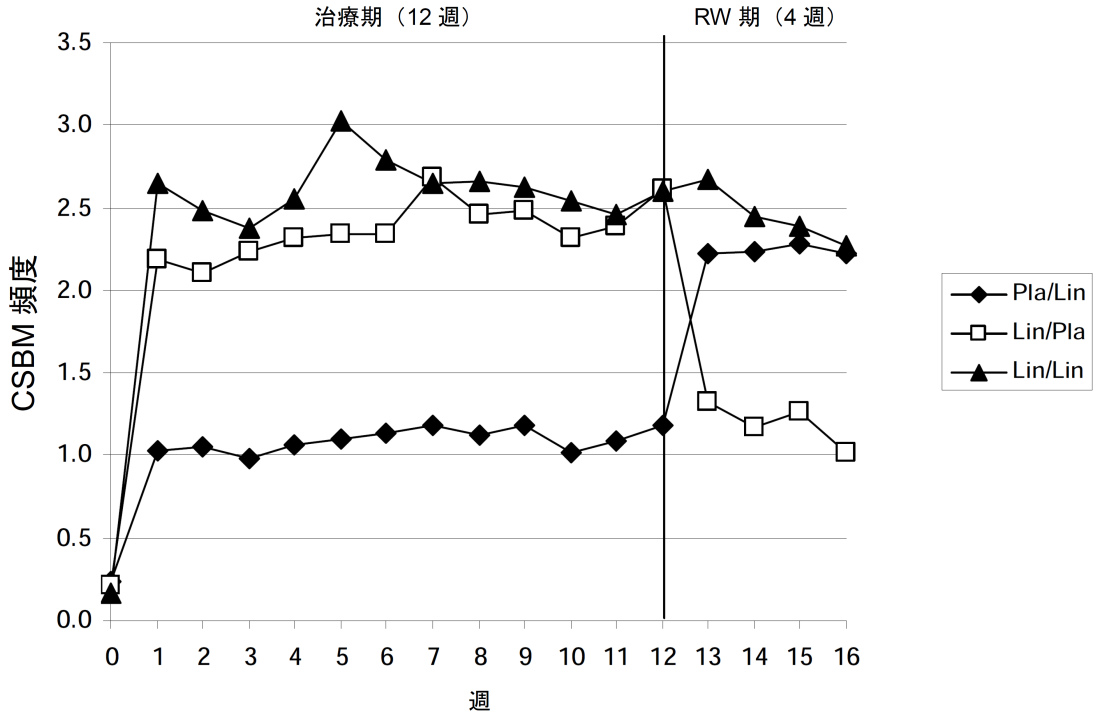
LSMC：最小二乗平均変化量，LSMD：最小二乗平均差（プラセボとの比較），N/A：該当なし，SE：最小二乗平均値の標準誤差，SEM：平均値の標準誤差

Source : LIN-MD-31（5.3.5.1-6）Table 14.2.4，Table 14.4.1.5，Table 14.4.2.1A，Table 14.4.2.2A，Table 14.4.2.3A，Table 14.4.2.4A，Table 14.4.2.5A，Table 14.4.2.6A，Table 14.4.2.7A，Table 14.4.2.8，Table 14.4.2.9，Table 14.4.2.10A.

RW 期間の有効性

RW 期に移行した 645 例のうち，630 例（97.7%）が 4 週間の RW 期を完了した。RW 期間中，リナクロチド - プラセボ群の CSBM 頻度は減少し，12 週間の治療期終了時のプラセボ群と同様なレベルまで減少したものの，前治療期のベースライン値よりも高値となった。リナクロチドの投与を中止したことによる明らかなリバウンド効果はみられなかった。一方で，リナクロチド - リナクロチド群の CSBM 頻度は，12 週間の治療期終了時のレベルを維持した。プラセボ - リナクロチド群では，RW 期に CSBM 頻度が増加し，12 週間の治療期終了時のリナクロチド群のレベルに迫る増加がみられた（図 2.7.6.11- 2）。腹痛，腹部不快感及び腹部膨満等の他の有効性評価項目でも同様な傾向がみられた。

図 2.7.6.11- 2　　無作為化治療中止（RW）期における CSBM 頻度の平均値の推移（RW 解析対象集団）



Pla/Lin：プラセボ - リナクロチド群
Lin/Pla：リナクロチド - プラセボ群
Lin/Lin：リナクロチド - リナクロチド群
Source：LIN-MD-31（5.3.5.1-6）Table 16.1.9.2.1B

2.7.6.11.5 安全性

有害事象

治療期の有害事象：

治療期中の有害事象の発現割合は，リナクロチド群で 56.2%（228/406 例），プラセボ群で 53.0%（210/396 例）であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象は，リナクロチド群で 26 例（6.4%），プラセボ群で 8 例（2.0%）にみられた。リナクロチド群で 2 例以上にみられた重度の有害事象は，下痢（8 例，2.0%），腹痛（4 例，1.0%），頭痛（2 例，0.5%）及び悪心（2 例，0.5%）であった。治療期中に，有害事象により試験を中止した患者は，リナクロチド群で 7.9%（32/406 例），プラセボ群で 2.8%（11/396 例）であった（表 2.7.6.11- 6）。

リナクロチド群で 3%以上かつプラセボ群よりも発現割合が高かった有害事象は，下痢（リナクロチド群 19.5%，プラセボ群 3.5%），腹痛（リナクロチド群 5.4%，プラセボ群 2.5%），鼓腸（リナクロチド群 4.9%，プラセボ群 1.5%）及び頭痛（リナクロチド群 4.9%，プラセボ群 3.5%）であった。下痢，腹痛及び鼓腸の発現状況に，投与群間で顕著な違いがみられた（表 2.7.6.11- 7）。リナクロチド群で下痢のみられた患者 79 例のうち 42 例（53.2%）では，治験薬投与開始 1 週以内に下痢が発現した。

表 2.7.6.11- 6　　治療期：有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	プラセボ n=396	リナクロチド 0.290 mg n=406
有害事象	210 (53.0)	228 (56.2)
軽度	105 (26.5)	88 (21.7)
中等度	97 (24.5)	114 (28.1)
重度	8 (2.0)	26 (6.4)
副作用	57 (14.4)	123 (30.3)
死亡	0	0
重篤な有害事象	2 (0.5)	2 (0.5)
投与中止に至った有害事象	11 (2.8)	32 (7.9)

例数（割合）

Source：LIN-MD-31（5.3.5.1-6）Table 14.5.1.1A，Table 14.5.1.4A，Table 14.5.1.5.2A

表 2.7.6.11- 7　治療期: リナクロチド群で 1%以上かつプラセボ群よりも発現割合が高かった有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 13.0 基本語	有害事象		副作用	
	プラセボ n=396	リナクロチド 0.290 mg n=406	プラセボ n=396	リナクロチド 0.290 mg n=406
すべての有害事象／副作用	210 (53.0)	228 (56.2)	57 (14.4)	123 (30.3)
下痢	14 (3.5)	79 (19.5)	8 (2.0)	71 (17.5)
腹痛	10 (2.5)	22 (5.4)	8 (2.0)	15 (3.7)
鼓腸	6 (1.5)	20 (4.9)	3 (0.8)	17 (4.2)
頭痛	14 (3.5)	20 (4.9)	5 (1.3)	11 (2.7)
腹部膨満	3 (0.8)	9 (2.2)	3 (0.8)	9 (2.2)
咳嗽	4 (1.0)	7 (1.7)	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (0.5)	6 (1.5)	0	0
嘔吐	3 (0.8)	6 (1.5)	0	1 (0.2)
挫傷	2 (0.5)	5 (1.2)	0	0
便意切迫	3 (0.8)	5 (1.2)	3 (0.8)	5 (1.2)
末梢性浮腫	2 (0.5)	5 (1.2)	1 (0.3)	0
筋挫傷	3 (0.8)	5 (1.2)	0	0
発疹	4 (1.0)	5 (1.2)	0	1 (0.2)
脱毛症	1 (0.3)	4 (1.0)	0	3 (0.7)
胃腸音異常	0	4 (1.0)	0	4 (1.0)
副鼻腔うっ血	3 (0.8)	4 (1.0)	0	0

例数（割合）

Source：LIN-MD-31（5.3.5.1-6）Table 14.5.1.2A，Table 14.5.1.5.2A

RW 期の有害事象：

RW 期の有害事象の発現割合は，治療期と同様の傾向がみられ，下痢及び腹痛を除き，3 つの投与群間でおおむね同様であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり，重度の有害事象は，RW 解析対象集団 645 例中 14 例（2.2%）にみられた。RW 期中に 2 例が有害事象により試験を中止し，1 例はプラセボ - リナクロチド群，もう 1 例はリナクロチド - プラセボ群であった（表 2.7.6.11- 8）。RW 期中の下痢の発現割合は，プラセボ - リナクロチド群で 11.7%（39/333 例），リナクロチド - リナクロチド群で 1.9%（3/158 例），リナクロチド - プラセボ群で 0.6%（1/154 例）であった。RW 期中の腹痛の発現割合は，プラセボ - リナクロチド群で 2.4%（8/333 例），リナクロチド - リナクロチド群で 1.3%（2/158 例）に対して，リナクロチド - プラセボ群では腹痛を発現した患者がいなかった（表 2.7.6.11- 9）。2 例以上に発現した重度の有害事象は，下痢 6 例（プラセボ - リナクロチド群 6 例）及び腹痛 4 例（プラセボ - リナクロチド群 2 例，リナクロチド - リナクロチド群 2 例）であった。

RW 期で初めて発現した有害事象（RW 期の新たな有害事象）の多くは軽度又は中等度であり，重度の有害事象は，RW 解析対象集団 645 例中 13 例（2.0%）にみられた（表 2.7.6.11- 8）。下痢の発現割合は，プラセボ - リナクロチド群で 11.4%（38/333 例），リナクロチド - リナクロチド群で 1.9%（3/158 例），リナクロチド - プラセボ群で 0.6%（1/154 例）であった。2 例以上に発現した

重度の有害事象は，下痢 6 例（プラセボ - リナクロチド群 6 例）及び腹痛 3 例（プラセボ - リナクロチド群 2 例，リナクロチド - リナクロチド群 1 例）であった。

表 2.7.6.11- 8　　RW 期：有害事象の要約（RW 解析対象集団）

	プラセボ - リナクロチド n=333	リナクロチド - プラセボ n=154	リナクロチド - リナクロチド n=158
RW 期の有害事象	102 (30.6)	34 (22.1)	35 (22.2)
軽度	56 (16.8)	20 (13.0)	16 (10.1)
中等度	37 (11.1)	12 (7.8)	16 (10.1)
重度	9 (2.7)	2 (1.3)	3 (1.9)
RW 期の副作用	47 (14.1)	6 (3.9)	10 (6.3)
RW 期の新たな有害事象 [a]	99 (29.7)	33 (21.4)	33 (20.9)
軽度	53 (15.9)	20 (13.0)	16 (10.1)
中等度	37 (11.1)	11 (7.1)	15 (9.5)
重度	9 (2.7)	2 (1.3)	2 (1.3)
RW 期の新たな副作用 [a]	47 (14.1)	6 (3.9)	9 (5.7)
RW 期の死亡	0	0	0
RW 期の重篤な有害事象	0	0	0
RW 期の投与中止に至った有害事象	1 (0.3)	1 (0.6)	0

例数（割合）

a：RW 期に発現した有害事象（又は副作用）のうち，治療期にはみられず RW 期で初めて発現した有害事象（又は副作用）を“RW 期の新たな有害事象（又は副作用）”として集計した。

Source : LIN-MD-31（5.3.5.1-6）Table 14.5.1.1B，Table 14.5.1.4B，Table 14.5.1.4C，Table 14.5.1.5.2B，Table 14.5.1.5.2C

表 2.7.6.11- 9　　RW 期：リナクロチド投与群で 1%以上かつプラセボ投与群よりも発現割合が高かった有害事象（RW 解析対象集団）

MedDRA/J Version 13.0 基本語	有害事象			副作用		
	プラセボ - リナクロチド n=333	リナクロチド - プラセボ n=154	リナクロチド - リナクロチド n=158	プラセボ - リナクロチド n=333	リナクロチド - プラセボ n=154	リナクロチド - リナクロチド n=158
すべての有害事象／副作用	102 (30.6)	34 (22.1)	35 (22.2)	47 (14.1)	6 (3.9)	10 (6.3)
下痢	39 (11.7)	1 (0.6)	3 (1.9)	34 (10.2)	0	2 (1.3)
腹痛	8 (2.4)	0	2 (1.3)	6 (1.8)	0	1 (0.6)
鼓腸	5 (1.5)	2 (1.3)	0	4 (1.2)	2 (1.3)	0
悪心	4 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	0	0
耳痛	4 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0
上気道感染	3 (0.9)	0	3 (1.9)	0	0	0
尿路感染	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0	1 (0.6)
頭痛	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.3)	0	2 (1.3)

例数（割合）

Source：LIN-MD-31（5.3.5.1-6）Table 14.5.1.2B，Table 14.5.1.5.2B

死亡及び重篤な有害事象

本試験では投与期間中に死亡例はみられなかった。ただし，スクリーニング期に，1 例の患者が心肺停止及び心室細動のために死亡し，死因は薬物過量投与（薬物名不明）によるものと考えられた。本患者は無作為化されず，治験薬も投与されなかった。

治療期では，重篤な有害事象がリナクロチド群で 2 例 3 件，プラセボ群で 2 例 7 件にみられた（表 2.7.6.11- 10）。RW 期では，重篤な有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.11- 10　治療期：重篤な有害事象発現例の一覧表（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	MedDRA/J Version 13.0 基本語	発現日（Day）[a]	消失日（Day）[a]	程度／治験薬との関連性
プラセボ	0063115	27	女性	慢性胆嚢炎	71	81	重度／関連なし
	1243109	71	女性	十二指腸炎	75	79	中等度／多分関連なし
				胃腸炎			
				裂孔ヘルニア			
				食道炎			
				腎嚢胞			
				尿路感染			
リナクロチド 0.290 mg	0373114	40	女性	喘息	4	10	重度／関連なし
	1133111	62	女性	心嚢液貯留[b]	55	114	重度／関連あるかもしれない
				心膜炎[b]			

本試験完了後，リナクロチドの海外長期投与試験［LIN-MD-02］に移行した患者で，海外長期投与試験［LIN-MD-02］の治験薬初回投与日以降に発現した重篤な有害事象は，海外長期投与試験［LIN-MD-02］の報告書で取り扱うこととし，本報告書には含めなかった。

a：有害事象の発現日及び消失日は，治療期の治験薬初回投与日を Day 1 として計算した。

b：患者は，重篤な有害事象により試験を中止した。

Source：LIN-MD-31（5.3.5.1-6）Table 14.5.2.4

治験中止に至った有害事象

治療期では，リナクロチド群で 1%以上にみられた中止に至った有害事象は，下痢（リナクロチド群 5.7%，プラセボ群 0.3%）及び腹痛（リナクロチド群 1.2%，プラセボ群 0%）であった（表 2.7.6.11- 11）。RW 期では，2 例が有害事象により試験を中止した。1 例はプラセボ - リナクロチド群で下痢及び腹痛による中止，もう 1 例はリナクロチド - プラセボ群で体液貯留による中止であった（表 2.7.6.11- 12）。

表 2.7.6.11- 11　治療期：リナクロチド群で 1 例以上にみられた投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 13.0 基本語	プラセボ n=396	リナクロチド 0.290 mg n=406
投与中止に至った有害事象	11 (2.8)	32 (7.9)
下痢	1 (0.3)	23 (5.7)
腹痛	0	5 (1.2)
便意切迫	0	2 (0.5)
鼓腸	0	2 (0.5)
悪心	0	2 (0.5)
腹部不快感	0	1 (0.2)
腹部膨満	1 (0.3)	1 (0.2)
消化不良	0	1 (0.2)
便失禁	0	1 (0.2)
頭痛	1 (0.3)	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.2)
月経過多	0	1 (0.2)
心嚢液貯留	0	1 (0.2)
心膜炎	0	1 (0.2)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.2)
発疹	0	1 (0.2)
嘔吐	0	1 (0.2)

例数（割合）

Source：LIN-MD-31（5.3.5.1-6）Table 14.5.2.5A

表 2.7.6.11- 12　RW 期：投与中止に至った有害事象（RW 解析対象集団）

MedDRA/J Version 13.0 基本語	プラセボ - リナクロチド n=333	リナクロチド - プラセボ n=154	リナクロチド - リナクロチド n=158
RW 期の投与中止に至った有害事象	1 (0.3)	1 (0.6)	0
腹痛	1 (0.3)	0	0
下痢	1 (0.3)	0	0
体液貯留	0	1 (0.6)	0

例数（割合）

Source：LIN-MD-31（5.3.5.1-6）Table 14.5.2.5B

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図

治療期の臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の解析では，いずれもプラセボ群とリナクロチド群に臨床的に意味のある差は認められず，ベースラインからの変化も問題となるレベルではなかった。事前に規定した臨床的に意義があると考えられる値の発現割合は，投与群間で同様であった。臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータに関連した有害事象の発現割合も投与群間で同様であり，問題となる傾向はみられなかった。

RW 期の臨床検査値及びバイタルサインに，問題となる所見はなかった。

2.7.6.11.6 結論

- 有効性主要評価 4 項目（9/12 週 APC 3+1 レスポンダー, 9/12 週 CSBM 3+1 レスポンダー, 9/12 週腹痛レスポンダー及び 6/12 週 APC +1 レスポンダー）において，リナクロチドは，多重性を考慮した上で，プラセボと比較して統計的に有意な差を示した。
- 有効性副次評価 10 項目において，リナクロチドは，多重性を考慮した上で，プラセボと比較して統計的に有意な差を示した。リナクロチド群では投与開始 1 週以内に効果がみられ，治療期 12 週間にわたって維持された。
- 有効性の主要評価項目及び副次評価項目の双方で，結果の頑健性及び一貫性が確認された。
- リナクロチド投与中止後のリバウンド効果はみられなかった。
- 本試験中に最もよくみられた有害事象は下痢であり，治療期中の下痢の発現割合は，プラセボ群 3.5%（14/396 例）に対して，リナクロチド群では 19.5%（79/406 例）であった。

2.7.6.12 海外第 3 相試験［ICP-103-307］（添付資料番号 5.3.5.1-7）

2.7.6.12.1 試験方法

試験の標題：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)

治験実施施設：中国 40 施設，オーストラリア 10 施設，ニュージーランド 5 施設，米国 42 施設，カナダ 1 施設

公表文献：未公表

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2013 年 7 月 31 日

試験終了日（最終の評価日）：2015 年 5 月 5 日

開発のフェーズ：第 3 相試験

目的

IBS-C 患者を対象に，リナクロチドを投与したときの，有効性及び安全性を検討する。

試験方法

本試験は，IBS-C 患者を対象に，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，国際共同試験として実施した。

本試験は，スクリーニング期，前観察期，治療期及び後観察期の 4 つの時期から構成された。スクリーニング期及び前観察期で適格性が確認された患者に，リナクロチド 0.290 mg 又はプラセボを 1:1 の割合で無作為に割り付け，治験薬を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与した。治験薬投与終了後に 14 日間の後観察期を設けた。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：無作為化された被験者数として，約 800 例（中国 640 例，他の国又は地域 160 例）

解析時：無作為化された被験者数として，839 例（中国 659 例，北米 139 例，オセアニア 41 例）

被験者数設定の根拠

被験者数は，北米で実施した海外第 3 相試験［LIN-MD-31］の有効性の成績に基づいて設定された。海外第 3 相試験［LIN-MD-31］では，12 週間における腹痛／腹部不快感レスポンダーはリナクロチド群 54.8%及びプラセボ群 41.8%，12 週間における IBS 症状の改善レスポンダーはリナクロチド群 37.0%及びプラセボ群 18.5%であった。この仮定の下，無作為化例を各群 400 例とした場合，12 週間における腹痛／腹部不快感レスポンダー及び 12 週間における IBS 症状の改善レスポンダーの割合について，リナクロチド群とプラセボ群の差を検出するための検出力は約 95%と

算出された。なお，検出力の算出には，有意水準両側 5%，連続性を補正したカイ二乗検定を用いた。

対象被験者

IBS-C 患者

選択基準

- 18 歳以上の男性又は女性
- 診断の 6 カ月以上前から症状があり，IBS の Rome III 診断基準を満たす患者，すなわち，スクリーニング検査来院前 3 カ月で月に 3 日以上にわたって腹部不快感又は腹痛が繰り返し起こり，次の項目の 2 つ以上がある者：(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。
- スクリーニング検査来院前 3 カ月において，SBM が週 3 回未満で，次の項目に 1 つ以上あてはまる患者：(1) 25%を超える排便時にいきみがある，(2) 25%を超える排便時に兎糞状便又は硬便がある，(3) 25%を超える排便時に残便感がある。
- 前観察期の各週で 2 日以上に腹痛があり，前観察期最後の 14 日間において，患者日誌（eDiary）による報告で腹痛の重症度（11 段階の数値化尺度）の平均スコアが 3 以上，CSBM の週平均値が 3 回未満，SBM の週平均値が 5 回以下，かつ患者日誌（eDiary）の記入方法を遵守した患者。

除外基準

- スクリーニング検査来院前 3 カ月において，下剤，浣腸，坐薬等の併用禁止療法を使用していない状態で，25%を超える排便が軟便（泥状便）又は水様便であった患者。
- 治療期開始前 14 日間において，2 回以上の SBM で BSFS が 6（軟便，泥状便），又はいずれかの SBM で BSFS が 7（水様便）であった患者。
- 治療期開始日又はその前日に，救済薬（ビサコジルの錠剤又は坐薬），あるいはその他の下剤，坐薬又は浣腸を使用した患者。

治験薬，ロット番号

リナクロチド 0.290 mg 経口カプセル：

1 カプセル中にリナクロチドを 0.290 mg 含有するカプセル，ロット番号 400H，110H

プラセボ経口カプセル：

リナクロチド 0.290 mg 経口カプセルと外観上識別不能なプラセボカプセル，ロット番号 100H，1J

治験薬の投与量及び投与方法

リナクロチド 0.290 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。無作為化来院日の初回投与時のみ，治験実施施設内で治験薬を服用した。なお，患者は，無作為化来院日の来院前に 2 時間以上絶食することとした。それ以外の日には治験薬を 1 日 1 回朝食の 30 分以上前に服用し，治療期終了日には治験薬を服用しないこととした。

試験期間

スクリーニング期：最大 21 日間（ウォッシュアウト期間）
前観察期：14～21 日間
治療期：84 日間
後観察期：14 日間

評価項目

有効性

主要評価項目：

主要評価項目として，以下の 2 項目（co-primary）を設定した。

- 12 週間における腹痛／腹部不快感レスポンダー
  特定の 1 週間で，腹痛スコア又は腹部不快感スコア [a] の平均値のいずれかがベースラインから 30%以上改善し，かつどちらもベースラインから悪化していない患者を週間の腹痛／腹部不快感レスポンダーとした。治療期 12 週のうち 6 週以上，この基準に合致した患者を 12 週間における腹痛／腹部不快感レスポンダーと定義した。
- 12 週間における IBS 症状の改善レスポンダー
  特定の 1 週間で，IBS 症状の改善度 [b] に対する質問に「良くなった」又は「非常に良くなった」（すなわち，スコアが 2 以下）と回答した患者を週間の IBS 症状の改善レスポンダーとした。治療期 12 週のうち 6 週以上，この基準に合致した患者を 12 週間における IBS 症状の改善レスポンダーと定義した。

副次評価項目：

- 12 週間における CSBM 頻度のベースラインからの変化量 [c]
- 12 週間における SBM 頻度のベースラインからの変化量 [c]
- 12 週間における便形状のベースラインからの変化量 [d]
- 12 週間におけるいきみの重症度のベースラインからの変化量 [e]
- 12 週間における腹部膨満のベースラインからの変化量 [f]
- 12 週間における腹痛のベースラインからの変化量 [a, g]
- 12 週間における腹部不快感のベースラインからの変化量 [a, g]

a：腹痛及び腹部不快感の重症度は，11 段階の数値化尺度を用いて，直近 24 時間の症状を評価した。

b：IBS 症状の改善度は，7 段階の順序尺度を用いて，直近 7 日間の症状を評価した。

c：12 週間における CSBM（又は SBM）頻度（回数／週）は，治療期 12 週に対して算出された。

d：便形状は，7 段階の BSFS を用いて各排便の状態を評価した。12 週間における便形状スコアは，治療期 12 週でみられた SBM に対する BSFS スコア（欠測値を除く）の平均とした。

e：いきみの重症度は，5 段階の順序尺度を用いて各排便の状態を評価した。12 週間におけるいきみの重症度スコアは，治療期 12 週でみられた SBM に対するいきみの重症度スコア（欠測値を除く）の平均とした。

f：腹部膨満の重症度は，11 段階の数値化尺度を用いて，直近 24 時間の症状を評価した。12 週間における腹部膨満スコアは，治療期 12 週でみられた腹部膨満スコア（欠測値を除く）の平均とした。

g：12 週間における腹痛スコア又は腹部不快感スコアは，治療期 12 週でみられた腹痛スコア又は腹部不快感スコア（欠測値を除く）の平均とした。

薬物動態

- 血漿中未変化体及び MM-419447 濃度（中国人患者のみ対象）

安全性

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン（血圧，脈拍）
- 12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，以下の基準に従い，治験担当医師によって判定された。

軽　度：煩わしさを感じるものの，日常の活動に支障がない場合。有害事象は断続的又は持続的な場合もある。

中等度：不便さを感じ日常の活動に支障があるものの，健康上危険ではない場合。何らかの薬物治療が必要となる場合もある。

重　度：非常に不便で日常の活動に著しい制限や支障があり，健康上明らかに危険な場合。薬物治療や入院が必要となる場合もある。

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に従い，治験担当医師によって判定された。治験薬と“明らかに関連あり”，“多分関連あり”又は“関連あるかもしれない”と判断された有害事象を副作用とした。

関連なし（Unrelated）：

事象の発現が，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療によって完全に説明できる場合。

多分関連なし（Unlikely）：

事象の発現が，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療によっておそらく説明できそうな場合。

関連あるかもしれない（Possible）：
事象の発現が，治験薬の投与，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療によって説明できる場合。
多分関連あり（Probable）：
事象の発現が，被験者の臨床状態又は他の薬剤／治療よりも，治験薬の投与によっておそらく説明できそうな場合。
明らかに関連あり（Definite）：
事象の発現が，治験薬の投与によって完全に説明できる場合。

統計手法

解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：
被験者番号を付与された患者のうち，無作為化来院日に投与群に割り付けられた患者を対象とした。
安全性解析対象集団：
ITT 解析対象集団に含まれた患者のうち，治療期に治験薬を 1 回以上投与された患者を対象とした。
Per-protocol（PP）解析対象集団：
ITT 解析対象集団に含まれた患者のうち，有効性評価に影響のある選択除外基準を満たし，有効性に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱がない患者を対象とした。

被験者背景及びその他の基準値

ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団について，患者背景（年齢，人種，民族，性別，体重，身長及び BMI）及びベースライン値（排便習慣，腹部症状等）を投与群別にまとめた。投与群間の類似性は，計量値に対しては投与群及び地理的地域を因子とした分散分析モデル，計数値に対しては地理的地域を調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した。

有効性

ITT 解析対象集団について有効性の解析を実施した。更に，試験結果の頑健性を評価するために，PP 解析対象集団についても解析を行った。

主要評価項目及び副次評価項目の検定においては，3-step serial gatekeeping multiple comparisons procedure を用いることにより，多重比較全体の第 I 種の過誤率を有意水準 0.05 に調整した。

主要評価項目：

12 週間における腹痛／腹部不快感レスポンダー, 12 週間における IBS 症状の改善レスポンダーともに，以下の解析手法を用いた。両方の主要評価項目において，プラセボに対する統計的に有意な改善がみられた場合（それぞれ有意水準 0.05），主要な目的が達成されたとみなした。

- 主要評価 2 項目について，リナクロチド群のレスポンダー割合とプラセボ群のレスポンダー割合を，地理的地域を調整した CMH 検定を用いて比較した。
- 各投与群のレスポンダーの例数及び割合，リナクロチド群とプラセボ群のレスポンダー率の差，オッズ比及びその信頼区間，並びに CMH 検定による両側 P 値を算出した。

副次評価項目：

副次評価 7 項目について，投与群と地理的地域を固定効果，ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。投与群ごとのベースラインからの変化量の最小二乗平均値，リナクロチド群とプラセボ群の変化量（最小二乗平均値）の差及びその信頼区間，並びに群間比較による両側 P 値を算出した。

薬物動態

薬物動態解析に関して同意が得られた中国人患者から，無作為化来院日及び 4 週来院日の治験薬投与約 2 時間後に薬物動態解析用の血液試料を採取し, 血漿中未変化体及び MM-419447 濃度を測定した。

安全性

安全性解析対象集団について，安全性の解析を実施した。12 週間の治療期及び 2 週間の後観察期に対して解析を行った。

- 有害事象

治験薬の初回投与後から最終投与日の翌日までに発現した有害事象を集計した。有害事象の発現例数及び割合を，器官分類別及び症状別に投与群別にまとめた。重症度別又は治験薬との関連性別の集計においては，各患者で程度又は関連性の分類が異なる同一の有害事象が複数みられた場合は，最も重症の程度又は最も強い関連性を用いることとした。

下痢としてコードされた有害事象について，治験薬の初回投与から初回発現までの日数を投与群別にまとめた。また，下痢の時期別発現割合を集計した。

- 臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図

臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図については，投与群別に，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。また，事前に規定した臨床的に意義があると考えられる値を逸脱した異常値が認められた例数及び割合を，投与群別に集計した。QTc 間隔は，Bazett 法［$QTcB = QT/(RR)^{1/2}$］及び Fridericia 法［$QTcF = QT/(RR)^{1/3}$］の補正式を用いて算出した。RR 値が得られない場合は，代わりに 60/心拍数を補正式に用いた。

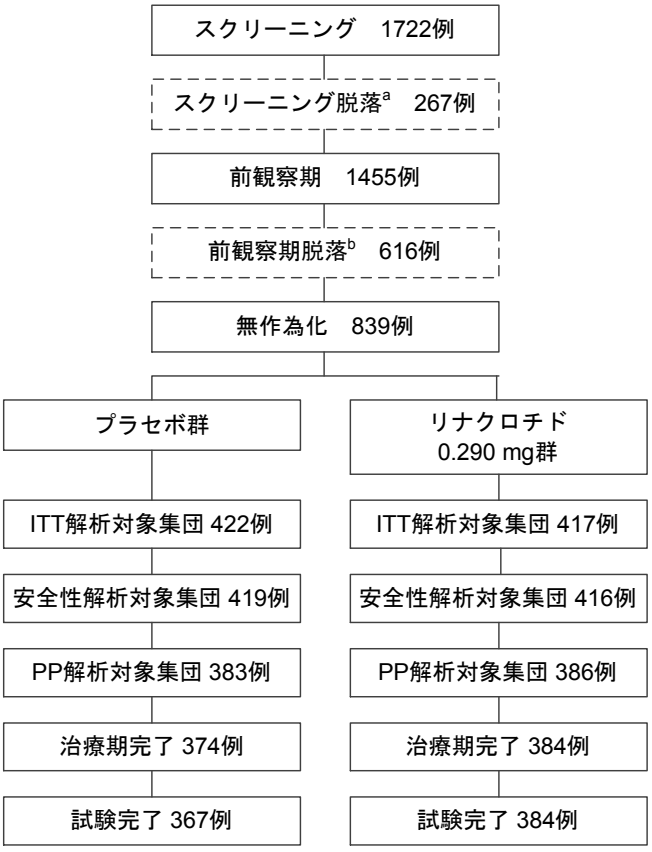
2.7.6.12.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

同意取得後，スクリーニング期及び前観察期で適格性が確認された患者 839 例に，治験薬を無作為に割り付けた。無作為化された 839 例のうち，758 例（90.3%）が治験実施計画書の規定どおりに治療期を完了した。81 例（9.7%）は 12 週間の治療期中に試験を中止した。治療期中止例の割合は，リナクロチド群 7.9%（33/417 例），プラセボ群 11.4%（48/422 例）であった。プラセボ群では同意撤回による中止がリナクロチド群よりも多かったが（リナクロチド群 2.4%，プラセボ群 5.9%），その他の理由による中止は投与群間で同様であった（図 2.7.6.12- 1）。

無作為化来院日に投与群に割り付けられた患者 839 例が ITT 解析対象集団に，治療期に治験薬を投与された患者 835 例が安全性解析対象集団に含まれた。無作為化された患者のうち，769 例が有効性評価に影響のある選択除外基準を満たし，有効性に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱がない患者（PP 解析対象集団）とされた（表 2.7.6.12- 1）。

図 2.7.6.12- 1　　被験者の内訳



a：同意取得後スクリーニング検査で試験への組み入れが不適格とされた患者

b：同意取得後，前観察期を開始したが無作為化されなかった患者

Source：ICP-103-307（5.3.5.1-7）Table 14A.1.1A，Table 14A.1.1B，Table 14A.1.4

表 2.7.6.12- 1　解析対象集団

	プラセボ	リナクロチド 0.290 mg	合計
スクリーニング患者	―	―	1722
ITT 解析対象集団	422	417	839
安全性解析対象集団	419	416	835
PP 解析対象集団	383	386	769

例数

Source：ICP-103-307（5.3.5.1-7）Table 14A.1.1A

人口統計学的及び他の基準値

ITT 解析対象集団では，患者の多くはアジア人（80.6%）で，女性（82.0%）であった。患者背景及びベースライン値は，投与群間でおおむね同様であった。患者全体の年齢の平均値は 41.1 歳（リナクロチド群 41.0 歳，プラセボ群 41.3 歳）で，65 歳以上の患者は 34 例（4.1%）であった。患者全体に対して，白人は 16.0%，黒人／アフリカンアメリカンは 3.2%，ヒスパニック／ラテン系民族は 10.0%であった。身長の平均値はプラセボ群（162.5 cm）よりもリナクロチド群（163.8 cm）の方が高かったが，臨床的に意味がある程の違いではなかった。その他の患者背景因子に，統計的に有意な差はみられなかった（いずれも，P>0.05）（表 2.7.6.12- 2）。

表 2.7.6.12- 2　人口統計学的及び他の基準値（ITT 解析対象集団）

項目	プラセボ n=422	リナクロチド 0.290 mg n=417	合計 n=839	P 値 [a]
年齢，歳				
平均値（SD）	41.3 (13.5)	41.0 (13.1)	41.1 (13.3)	0.7525
中央値（最小値，最大値）	41.0 (18, 80)	41.0 (18, 77)	41.0 (18, 80)	
年齢，n（%）				
65 歳未満	405 (96.0)	400 (95.9)	805 (95.9)	0.9945
65 歳以上	17 (4.0)	17 (4.1)	34 (4.1)	
性別，n（%）				
女性	355 (84.1)	333 (79.9)	688 (82.0)	0.0839
男性	67 (15.9)	84 (20.1)	151 (18.0)	
人種，n（%）				
アジア人	338 (80.1)	338 (81.1)	676 (80.6)	0.1375
白人	70 (16.6)	64 (15.3)	134 (16.0)	
黒人／アフリカンアメリカン	12 (2.8)	15 (3.6)	27 (3.2)	
その他	2 (0.5)	0	2 (0.2)	
民族，n（%）				
ヒスパニック／ラテン系	44 (10.4)	40 (9.6)	84 (10.0)	0.8076
非ヒスパニック／ラテン系	378 (89.6)	377 (90.4)	755 (90.0)	
身長（cm）				
平均値（SD）	162.5 (6.8)	163.8 (7.1)	163.1 (7.0)	0.0049
中央値（最小値，最大値）	162.0 (141.0, 183.0)	163.0 (148.0, 188.0)	162.0 (141.0, 188.0)	
体重（kg）				
平均値（SD）	61.9 (13.4)	62.5 (14.5)	62.2 (13.9)	0.3884
中央値（最小値，最大値）	59.5 (38.0, 120.0)	59.0 (36.5, 140.0)	59.2 (36.5, 140.0)	
BMI（kg/m^2）				
平均値（SD）	23.4 (4.4)	23.2 (4.4)	23.3 (4.4)	0.4567
中央値（最小値，最大値）	22.6 (16.5, 45.2)	22.4 (14.3, 46.8)	22.4 (14.3, 46.8)	

同意取得日の年齢を使用した。

a：計量値（年齢，体重，身長及び BMI）に対する P 値は投与群と地理的地域を因子とした分散分析，計数値（性別，民族及び人種）に対する P 値は地理的地域を調整した CMH 検定に基づいて算出した。

Source：ICP-103-307（5.3.5.1-7）Table 14A.2.1A

ITT 解析対象集団では，前観察期に得られた有効性評価項目のベースライン値は，リナクロチド群とプラセボ群でおおむね同様であった（表 2.7.6.12- 3）。

表 2.7.6.12- 3　有効性評価項目のベースライン値（ITT 解析対象集団）

項目		プラセボ	リナクロチド 0.290 mg	合計	P 値 [a]
CSBM 頻度／週	n	422	417	839	0.0631
	平均値（SD）	0.2 (0.5)	0.3 (0.6)	0.3 (0.5)	
	中央値	0.0	0.0	0.0	
	最小値，最大値	0.0, 2.4	0.0, 2.9	0.0, 2.9	
SBM 頻度／週	n	422	417	839	0.1556
	平均値（SD）	1.6 (1.2)	1.7 (1.2)	1.6 (1.2)	
	中央値	1.5	1.5	1.5	
	最小値，最大値	0.0, 6.8	0.0, 7.3	0.0, 7.3	
便形状（BSFS）	n	367	374	741	0.1544
	平均値（SD）	2.5 (1.2)	2.6 (1.1)	2.6 (1.2)	
	中央値	2.5	2.6	2.5	
	最小値，最大値	1.0, 6.0	1.0, 6.5	1.0, 6.5	
いきみ	n	367	374	741	0.2770
	平均値（SD）	3.3 (0.9)	3.2 (0.9)	3.2 (0.9)	
	中央値	3.2	3.1	3.2	
	最小値，最大値	1.0, 5.0	1.0, 5.0	1.0, 5.0	
腹部膨満	n	422	417	839	0.5423
	平均値（SD）	5.6 (1.9)	5.6 (1.9)	5.6 (1.9)	
	中央値	5.7	5.5	5.5	
	最小値，最大値	0.4, 10.0	0.3, 10.0	0.3, 10.0	
腹痛	n	422	417	839	0.6062
	平均値（SD）	5.2 (1.5)	5.2 (1.5)	5.2 (1.5)	
	中央値	4.9	4.9	4.9	
	最小値，最大値	1.4, 9.3	2.2, 9.8	1.4, 9.8	
腹部不快感	n	422	417	839	0.8328
	平均値（SD）	5.4 (1.7)	5.4 (1.7)	5.4 (1.7)	
	中央値	5.3	5.1	5.2	
	最小値，最大値	1.1, 9.3	0.4, 10.0	0.4, 10.0	

有効性評価項目のベースライン値は，前観察期（無作為化前 14 日間）に収集した患者日誌（eDiary）の情報に基づいて算出した。

a：P 値は，投与群と地理的地域を因子とした分散分析を用いて算出した。

Source：ICP-103-307（5.3.5.1-7）Table 14A.2.3

2.7.6.12.3 治験薬の曝露

服薬遵守率は，（[実際に服薬したカプセル数]／[処方されたカプセル数]）x 100 として算出された。両投与群ともに，治療期間中の治験薬服薬遵守率（平均値）は 97.1%であった。また，投与時期別の集計においても，服薬遵守率（平均値）は 95%を超えていた。

2.7.6.12.4 有効性

主要評価項目

主要評価 2 項目（co-primary endpoint）において，多重性を考慮した上で，リナクロチド群はプラセボ群と比較して統計的に有意な差を示した。

12 週間における腹痛／腹部不快感レスポンダーの割合は，プラセボ群（48.8%）よりもリナクロチド群(60.0%)で高く, レスポンダーの割合の差は約 11%, オッズ比は 1.59 であった(p=0.0010, 多重性調整後)。12 週間における IBS 症状の改善レスポンダーの割合は，プラセボ群（15.4%）よりもリナクロチド群（31.7%）で高く，レスポンダー割合の差は約 16%，オッズ比は 2.56 であった（P<0.0001，多重性調整後）（表 2.7.6.12- 4）。

表 2.7.6.12- 4　　有効性主要評価項目の結果の概要（ITT 解析対象集団）

主要評価項目 [a]	プラセボ n=422	リナクロチド 0.290 mg n=417
12 週間における腹痛／腹部不快感レスポンダー		
レスポンダー，n (%)	206 (48.8)	250 (60.0)
オッズ比（95% CI）	1.59 (1.21, 2.09)	
12 週間における IBS 症状の改善レスポンダー		
レスポンダー，n (%)	65 (15.4)	132 (31.7)
オッズ比（95% CI）	2.56 (1.83, 3.58)	

a：地理的地域を調整した CMH 検定による P 値；12 週間における腹痛／腹部不快感レスポンダーでは P=0.0010。12 週間における IBS 症状の改善レスポンダーでは P<0.0001。

Source：ICP-103-307（5.3.5.1-7）Table 14A.4.1.1A，Table 14A.4.1.2A

副次評価項目

副次評価 7 項目においても，多重性を考慮した上で，リナクロチド群はプラセボ群と比較して統計的に有意な差を示した（表 2.7.6.12- 5）。リナクロチド群では投与開始 1 週以内に効果がみられ，治療期 12 週間にわたって維持された。

表 2.7.6.12- 5　有効性副次評価項目の結果の概要（ITT 解析対象集団）

副次評価項目 [a]	ベースラインの平均値 [b]	ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）	
		プラセボ n=422	リナクロチド 0.290 mg n=417
CSBM／週	0.3	0.973 (0.147)	1.943 (0.145)
SBM／週	1.6	1.509 (0.172)	2.963 (0.171)
便形状（BSFS）	2.6	0.821 (0.073)	1.512 (0.070)
いきみ（5 段階の順序尺度）	3.2	−0.692 (0.050)	−1.020 (0.049)
腹部膨満（11 段階の数値化尺度）	5.6	−0.944 (0.124)	−1.496 (0.122)
腹痛（11 段階の数値化尺度）	5.2	−1.067 (0.119)	−1.558 (0.117)
腹部不快感（11 段階の数値化尺度）	5.4	−0.982 (0.118)	−1.460 (0.116)

a：投与群と地理的地域を固定効果，ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルでプラセボ群とリナクロチド群の比較による P 値；すべて P<0.0001。すべての P 値は多重性を考慮した上で統計的に有意差を示した。

b：ベースラインは ITT 解析対象集団のすべての患者のベースライン値の平均。

Source：ICP-103-307（5.3.5.1-7）Table 14A.2.3，Table 14A.4.1.3

サブグループ解析

性別，年齢，BMI，ベースラインの腹痛スコア又は地理的地域に関わらず，主要評価項目及び副次評価項目のサブグループ解析において，リナクロチドは一貫してプラセボよりも大きな改善を示した。

2.7.6.12.5 薬物動態

薬物動態解析に関して同意の得られた中国人患者 73 例のうち，41 例がリナクロチド群，32 例がプラセボ群に割り付けられた。薬物動態解析の対象となった中国人患者 73 例において，血漿中未変化体及び MM-419447 濃度はいずれも定量下限（未変化体は 0.200 ng/mL，MM-419447 は 2.00 ng/mL）を下回り，薬物動態パラメータを算出できなかった。

2.7.6.12.6 安全性

有害事象

有害事象の発現割合は，リナクロチド群で 30.3%（126/416 例），プラセボ群で 27.2%（114/419 例）で，投与群間で同様であった。両投与群ともに，有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象は，リナクロチド群で 1.7%（7/416 例），プラセボ群で 1.9%（8/419 例）にみられた。リナクロチド群で 2 例以上にみられた重度の有害事象は下痢のみであった（リナクロチド群 2 例，プラセボ群 0 例）。投与中止に至った有害事象は，リナクロチド群で 2.2%（9/416 例），プラセボ群で 2.4%（10/419 例）にみられた（表 2.7.6.12- 6）。

いずれかの投与群で 10%を超える患者にみられた有害事象は，器官別大分類別では，胃腸障害（リナクロチド群 13.5%，プラセボ群 6.0%）及び感染症および寄生虫症（リナクロチド群 9.1%，

プラセボ群 10.7%）であった。最もよくみられた有害事象である下痢の発現割合に，リナクロチド群とプラセボ群で顕著な差がみられた。下痢以外に，リナクロチド群で 2%以上かつプラセボ群よりも発現割合が高い有害事象はなかった（表 2.7.6.12- 7）。

下痢の発現割合は，リナクロチド群 9.4%（39/416 例），プラセボ群 1.2%（5/419 例）であった。リナクロチド群では 2 例（0.5%）に重度の下痢がみられたが，プラセボ群では重度の下痢はみられなかった。リナクロチド群で下痢がみられた患者 39 例のうち，15 例（38.5%）は治験薬投与開始 1 週間以内に下痢が発現し，6 例（15.4%）は初回投与日（無作為化来院日）の発現であった。

リナクロチド群で最もよくみられた副作用は下痢であり，治験薬との関連性別の発現割合は，「関連あるかもしれない」4.3%（プラセボ群 0.5%），「多分関連あり」2.2%（プラセボ群 0.2%），「明らかに関連あり」2.2%（プラセボ群 0 例）であった（表 2.7.6.12- 8）。

表 2.7.6.12- 6　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	プラセボ n=419	リナクロチド 0.290 mg n=416
有害事象	114 (27.2)	126 (30.3)
軽度	80 (19.1)	83 (20.0)
中等度	26 (6.2)	36 (8.7)
重度	8 (1.9)	7 (1.7)
副作用	19 (4.5)	45 (10.8)
死亡	0	0
重篤な有害事象	10 (2.4)	4 (1.0)
投与中止に至った有害事象	10 (2.4)	9 (2.2)

例数（割合）

Source : ICP-103-307（5.3.5.1-7）Table 14A.5.1.1，Table 14A.5.1.2，Table 14A.5.1.3，Table 14A.5.1.5.1，Table 14A.5.1.6，Table 14A.5.1.7

表 2.7.6.12- 7　　リナクロチド群で 2 例以上にみられた有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 16.0 基本語	プラセボ n=419	リナクロチド 0.290 mg n=416
すべての有害事象	114 (27.2)	126 (30.3)
下痢	5 (1.2)	39 (9.4)
上気道感染	21 (5.0)	18 (4.3)
鼻咽頭炎	7 (1.7)	6 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.4)	6 (1.4)
腹痛	9 (2.1)	5 (1.2)
上腹部痛	2 (0.5)	5 (1.2)
背部痛	1 (0.2)	5 (1.2)
頭痛	6 (1.4)	4 (1.0)
気管支炎	3 (0.7)	4 (1.0)
浮動性めまい	2 (0.5)	4 (1.0)
悪心	2 (0.5)	4 (1.0)
尿路感染	4 (1.0)	3 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	3 (0.7)
高血糖	1 (0.2)	3 (0.7)
腹部膨満	4 (1.0)	2 (0.5)
貧血	4 (1.0)	2 (0.5)
咳嗽	3 (0.7)	2 (0.5)
血尿	2 (0.5)	2 (0.5)
血便排泄	1 (0.2)	2 (0.5)
発熱	1 (0.2)	2 (0.5)
下腹部痛	0	2 (0.5)
歯肉炎	0	2 (0.5)
不規則月経	0	2 (0.5)
口腔内潰瘍形成	0	2 (0.5)
好中球数減少	0	2 (0.5)
蛋白尿	0	2 (0.5)
そう痒症	0	2 (0.5)
白血球数減少	0	2 (0.5)

例数（割合）

Source：ICP-103-307（5.3.5.1-7）Table 14A.5.1.1

表 2.7.6.12- 8　すべての副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 16.0 基本語	プラセボ n=419			リナクロチド 0.290 mg n=416		
	関連あるかもしれない	多分関連あり	明らかに関連あり	関連あるかもしれない	多分関連あり	明らかに関連あり
すべての副作用	13 (3.1)	5 (1.2)	1 (0.2)	25 (6.0)	10 (2.4)	10 (2.4)
下痢	2 (0.5)	1 (0.2)	0	18 (4.3)	9 (2.2)	9 (2.2)
上腹部痛	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)	0
腹痛	4 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.7)	0	1 (0.2)
悪心	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
腹部膨満	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
下腹部痛	0	0	0	1 (0.2)	0	0
便秘	0	0	0	1 (0.2)	0	0
口内乾燥	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0
痔核	0	1 (0.2)	0	0	0	0
肝機能異常	1 (0.2)	0	0	0	0	0
胆嚢障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	1 (0.2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0
頭痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0
失禁	0	0	0	0	1 (0.2)	0
高血圧	0	0	0	1 (0.2)	0	0

例数（割合）

Source：ICP-103-307（5.3.5.1-7）Table 14A.5.1.3

死亡及び重篤な有害事象

本試験中に死亡例はなかった。重篤な有害事象の発現割合も低く，リナクロチド群で 4 例（1.0%），プラセボ群で 10 例（2.4%）にみられた。リナクロチド群で，治験担当医師が治験薬との関連性があると判断した重篤な有害事象はなかった（表 2.7.6.12- 9）。

表 2.7.6.12- 9　重篤な有害事象発現例の一覧表（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	MedDRA/J Version 16.0 基本語	発現日（Day）[a]	消失日（Day）[a]	程度／治験薬との関連性
プラセボ	E0106020	32	女性	人工流産	49	49	重度／関連なし
	E0112028	32	女性	人工流産[b]	92	92	重度／関連なし
	E0114041	62	女性	大腸炎	95	103	中等度／関連なし
	E0118001	54	女性	膀胱出口部閉塞	2	11	重度／関連なし
	E0118019	60	男性	多系統萎縮症[b]	67	80	重度／関連なし
	E0124010	51	女性	子宮平滑筋腫	24	76	重度／多分関連なし
	E0137001	33	女性	自然流産	90	90	重度／関連あるかもしれない
	E0138008	21	女性	人工流産	112	112	中等度／関連なし
	E0303023	18	女性	人工流産	21	21	中等度／関連なし
	E4049003	38	女性	非心臓性胸痛	34	35	中等度／関連なし
リナクロチド 0.290 mg	E0111038	45	女性	歯冠周囲炎	11	76	重度／関連なし
	E0122014	31	女性	異所性妊娠[b]	27	34	重度／関連なし
	E0128007	33	女性	人工流産	25	25	重度／関連なし
	E4030003	64	女性	慢性閉塞性肺疾患	58	68	重度／関連なし

重篤な有害事象は，治験薬の初回投与日以降最終投与日から 30 日以内に発現した事象とした。
a：有害事象の発現日及び消失日は，治療期の治験薬初回投与日を Day 1 として計算した。
b：患者は，重篤な有害事象により試験を中止した。
Source：ICP-103-307（5.3.5.1-7）Table 14A.5.1.5.2

投与中止に至った有害事象

リナクロチド群では下痢による中止例が最も多く，3 例（0.7%）にみられた。一方で，プラセボ群では下痢による中止例は 1 例（0.2%）であった。上腹部痛による中止例は，リナクロチド群で 2 例（0.5%），プラセボ群で 0 例であった。その他の投与中止に至った有害事象の発現は，両投与群とも 1 例以下であった（表 2.7.6.12- 10）。

表 2.7.6.12- 10　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 16.0 基本語	プラセボ n=419	リナクロチド 0.290 mg n=416
投与中止に至った有害事象	10 (2.4)	9 (2.2)
下痢	1 (0.2)	3 (0.7)
上腹部痛	0	2 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2)
背部痛	0	1 (0.2)
異所性妊娠	0	1 (0.2)
妊娠	3 (0.7)	1 (0.2)
腹部膨満	1 (0.2)	0
腹痛	1 (0.2)	0
人工流産	1 (0.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0
頭痛	1 (0.2)	0
多系統萎縮症	1 (0.2)	0

例数（割合）

Source：ICP-103-307（5.3.5.1-7）Table 14A.5.1.6

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図

臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常所見の発現割合に，リナクロチド群とプラセボ群で臨床的に意味のある差はみられなかった。

2.7.6.12.7 結論

- 本試験は，すべての有効性主要評価項目及び副次評価項目を達成した。
- 有効性主要評価 2 項目（12 週間における腹痛／腹部不快感レスポンダー及び 12 週間における IBS 症状の改善レスポンダー）のいずれにおいても，リナクロチドは，多重性を考慮した上で，プラセボと比較して統計的に有意な差を示した。
- 有効性副次評価 7 項目のすべてにおいて，リナクロチドは，多重性を考慮した上で，プラセボと比較して統計的に有意な差を示した。リナクロチド群では投与開始 1 週以内に効果がみられ，治療期 12 週間にわたって維持された。
- サブグループ内で個々の評価項目の結果にややばらつきがみられたが，全体的には，主要評価項目及び副次評価項目のサブグループ解析結果はサブグループ間で一致していた。中国で組み入れられた患者での有効性成績は，グローバルでの成績と一貫性がみられた。
- 薬物動態解析の対象となった患者において，血漿中未変化体及び MM-419447 濃度は定量下限を下回った。
- リナクロチドは，多くの患者で良好な忍容性を示した。これまでの試験と比較しても，安全性に新たな傾向や懸念はみられなかった。本試験中に死亡例はなく，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象の発現割合は低かった。

- 本試験中に最もよくみられた有害事象は下痢であったが，臨床的に重要な下痢の合併症は報告されなかった。
- 本試験の結果によって，これまでの第 3 相試験で示されたリナクロチドの安全性及び IBS-C 患者の治療における有効性が裏付けられ，更に確固たるものとなった。

2.7.6.13 海外長期投与試験［MCP-103-305］（添付資料番号 5.3.5.2-1）

2.7.6.13.1 試験方法

試験の標題: An Open-label, Long-term Safety Study of Oral Linaclotide Administered to Patients with Chronic Constipation or Irritable Bowel Syndrome with Constipation

治験実施施設：米国 116 施設

公表文献：未公表

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2008 年 9 月 15 日

試験終了日（最終の評価日）：2012 年 3 月 9 日

開発のフェーズ：第 3 相試験

目的

主目的として，慢性便秘（CC）又は IBS-C 患者にリナクロチドを長期投与したときの安全性を検討する。安全性の検討に加え，患者の治療満足度を検討する。

試験方法

本試験は, CC 患者又は IBS-C 患者を対象に多施設共同, 非盲検, 長期投与試験として実施した。

本試験には, 海外第 2 相試験又は海外第 3 相試験を終了した CC 患者又は IBS-C 患者［継続（RO）患者］を組み入れた。更に，海外第 3 相試験の前観察期を完了したが，改訂版 Rome II 基準の CC 又は IBS-C に関する項目以外で無作為化の適格性を満たさなかった患者［無作為化不適格（RI）患者］も組み入れた。海外第 2 相試験を完了した患者は，本試験の適格性を確認するためにスクリーニング期間を設けた。海外第 3 相試験を完了した又は無作為化不適格となった患者はスクリーニング期間を不要とし，海外第 3 相試験のスクリーニング期及び前観察期の情報に基づいて適格性を判断することとした。本試験の適格性を確認された患者は，リナクロチド 0.29 mg（0.145 mg への減量可）を 1 日 1 回最大 78 週間投与された。本試験の組み入れの対象となった試験は以下のとおり。

第 2 相試験：

- MCP-103-004：CC 患者を対象にリナクロチド 0.097，0.29，0.966 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間経口投与し, 安全性及び探索的有効性を検討した無作為化, 多施設共同, 二重盲検, プラセボ対照，並行群間第 2 相試験
- MCP-103-005 : IBS-C 患者を対象にリナクロチド 0.097 及び 0.966 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し，消化管通過に対する薬力学を検討した，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間第 2 相試験

- MCP-103-201：CC 患者を対象にリナクロチド 0.072，0.145，0.29，0.579 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間経口投与し，安全性及び有効性を検討した，無作為化，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，用量設定，並行群間第 2 相試験
- MCP-103-202：IBS-C 患者を対象にリナクロチド 0.072，0.145，0.29，0.579 mg 又はプラセボを 1 日 1 回，12 週間経口投与し，安全性及び有効性を検討した，無作為化，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，用量設定，並行群間第 2 相試験

第 3 相試験：

- MCP-103-302：IBS-C 患者を対象にリナクロチド 0.29 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 26 週間経口投与し，安全性及び有効性を検討した，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間第 3 相試験
- MCP-103-303：CC 患者を対象にリナクロチド 0.145，0.29 mg 又はプラセボを 1 日 1 回，12 週間経口投与し，安全性及び有効性を検討した後に 4 週間の無作為化治療中止期を伴う，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間第 3 相試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：1700 例

解析時：1743 例

被験者数設定の根拠

本試験は，リナクロチドの海外長期投与試験［LIN-MD-02］と合わせて，ICH-E1 ガイドラインに照らして十分な例数の CC 及び IBS-C 患者を，最大 18 カ月の治験期間に組み入れられるよう設定した。第 2 相試験の RO，第 3 相試験の RI 又は RO から約 1700 例の患者を組み入れられるよう設定した。

対象被験者

18 歳以上の CC 又は IBS-C 患者

主要な組み入れ基準

改訂版 Rome II 診断基準を満たす CC 又は IBS-C 患者で，18 歳以上の男女とした。

以下の 3 群の患者を，本試験の対象とした。

- 第 2 相終了患者群：海外第 2 相試験［MCP-103-004, MCP-103-005, MCP-103-201, MCP-103-202］のいずれかを終了した患者。
- 第 3 相無作為化不適格患者群：海外第 3 相試験［MCP-103-302 又は MCP-103-303］の投与前期間を終了したが，特定の組み入れ基準に合致しなかった患者。

- 第 3 相終了患者群：海外第 3 相試験［MCP-103-302］の全 26 週間又は海外第 3 相試験［MCP-103-303］の全 16 週間を終了した患者。

治験薬，ロット番号

リナクロチド 0.145 mg 経口カプセル　ロット番号：BN0004965，BN0005035，BN0008230，BN0008180，BN0008082

リナクロチド 0.29 mg 経口カプセル　ロット番号：BN0005007，BN0005033，BN0005034，BN0005641，BN0005642，BN0006430，BN0006822，BN0006986，BN0007259，BN0007738，BN0007049

治験薬の投与量及び投与方法

リナクロチド 0.29 mg（0.145 mg への減量可）を 1 日 1 回経口投与した。無作為化来院日の初回投与時のみ，治験実施施設内で治験薬を服用し，それ以外の日では治験薬を 1 日 1 回朝食の 30 分以上前に服用した。試験の最終来院日は治験薬を服用しないこととした。なお，無作為化来院日に，患者は来院 2 時間前から絶食することとした。

用量調整

治験薬の投与中止を考慮すべき有害事象がみられた場合に，治験担当医師は，必要に応じて治験薬を休薬又は 0.29 mg から 0.145 mg に減量することとした。休薬期間が 7 日以上になった場合には，治験担当医師は治験依頼者と治験薬投与再開の可否等を協議した。休薬の後，投与を再開する場合は，休薬前と同量（0.29 mg）又は半量（0.145 mg）を投与した。

試験期間

スクリーニング期（第 2 相試験からの継続患者）：最大 28 日間

治験薬投与期間：最長 78 週間（18 カ月）

評価項目

治療満足度

安全性

- 有害事象
- 臨床検査値
- 身体所見
- バイタルサイン
- 心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，以下の基準に従って，治験担当医師により軽度，中等度又は重度に分類された。

軽度：煩わしさを感じるものの，日常の活動に支障がない場合。有害事象は断続的又は持続的な場合もある。

中等度：不便さを感じ日常の活動に支障があるものの，健康上危険ではない場合。何らかの薬物治療が必要となる場合もある。

重度：非常に不便で日常の活動に著しい制限や支障があり，健康上明らかに危険な場合。薬物治療や入院が必要となる場合もある。

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に従って，治験担当医師により判定された。治験薬と明らかに関連あり，多分関連あり又は関連あるかもしれないと判定された有害事象を副作用とした。

関連なし（Unrelated）：事象の発現が，患者の臨床状態又は他の薬剤／治療によって完全に説明できる場合

多分関連なし（Unlikely）：事象の発現が，患者の臨床状態又は他の薬剤／治療によっておそらく説明できそうな場合。

関連あるかもしれない（Possible）：事象の発現が，治験薬の投与，患者の臨床状態又は他の薬剤／治療によって説明できる場合。

多分関連あり（Probable）：事象の発現が，患者の臨床状態又は他の薬剤／治療よりも，治験薬の投与によっておそらく説明できそうな場合。

明らかに関連あり（Definite）：事象の発現が，治験薬の投与によって完全に説明できる場合。

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団：1 回以上の治験薬投与を受けたすべての患者を対象とした。

CC 安全性解析対象集団：安全性解析対象集団の中で，改訂版 Rome II 診断基準を満たす CC 患者を対象とした。

IBS-C 安全性解析対象集団:安全性解析対象集団の中で, 改訂版 Rome II 診断基準を満たす IBS-C 患者を対象とした。

患者背景及びその他の基準値

安全性解析対象集団，CC 安全性解析対象集団及び IBS-C 安全性解析対象集団について，患者背景及びベースライン値の要約統計量を算出した。

治療満足度

CC 安全性解析対象集団及び IBS-C 安全性解析対象集団での治療満足度について, 記述的に要約した。治療満足度は 5 段階の順序尺度（1＝非常に不満，2＝やや不満，3＝どちらともいえない，4＝やや満足，5＝非常に満足）を使用し評価した。

安全性

- 有害事象

症状別に，CC 安全性解析対象集団，IBS-C 安全性解析対象集団及びすべての安全性解析対象集団での有害事象の発現例数及び発現割合を算出した。

- 臨床検査値，身体所見，バイタルサイン及び心電図

CC 安全性解析対象集団，IBS-C 安全性解析対象集団及びすべての安全性解析対象集団での各検査項目について，記述的に要約した。

2.7.6.13.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

本試験に組み入れられた 1743 例のうち，1725 例が治験薬の投与を受け，安全性解析対象集団（CC 安全性解析対象集団 607 例，IBS-C 安全性解析対象集団 1119 例）とされた。1 例の患者が CC 安全性解析対象集団及び IBS-C 安全性解析対象集団に各 1 回ずつ含まれた。安全性解析対象集団の 954 例（CC 安全性解析対象集団の 328 例，IBS-C 安全性解析対象集団の 626 例）が試験を完了した(表 2.7.6.13- 1)。

表 2.7.6.13- 1　被験者の内訳及び解析対象集団（安全性解析対象集団）

	CC 安全性解析対象集団 n=607			IBS-C 安全性解析対象集団 n=1119			安全性解析対象集団 n=1725		
患者状況	RI n=82	RO n=525	合計 n=607	RI n=469	RO n=650	合計 n=1119	RI n=550	RO n=1175	合計 n=1725
試験完了	39 (47.6)	289 (55.0)	328 (54.0)	219 (46.7)	407 (62.6)	626 (55.9)	258 (46.9)	696 (59.2)	954 (55.3)
中止又は脱落	43 (52.4)	236 (45.0)	279 (46.0)	250 (53.3)	243 (37.4)	493 (44.1)	292 (53.1)	479 (40.8)	771 (44.7)
中止又は脱落の理由									
選択基準／除外基準関連	0	2 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.3)
有害事象	12 (14.6)	52 (9.9)	64 (10.5)	70 (14.9)	59 (9.1)	129 (11.5)	82 (14.9)	111 (9.4)	193 (11.2)
治験実施計画書からの逸脱	4 (4.9)	24 (4.6)	28 (4.6)	13 (2.8)	7 (1.1)	20 (1.8)	17 (3.1)	31 (2.6)	48 (2.8)
同意の撤回	12 (14.6)	58 (11.0)	70 (11.5)	67 (14.3)	65 (10.0)	132 (11.8)	79 (14.4)	123 (10.5)	202 (11.7)
追跡不能	4 (4.9)	30 (5.7)	34 (5.6)	41 (8.7)	46 (7.1)	87 (7.8)	45 (8.2)	76 (6.5)	121 (7.0)
治療効果不十分[a]	8 (9.8)	61 (11.6)	69 (11.4)	37 (7.9)	35 (5.4)	72 (6.4)	45 (8.2)	96 (8.2)	141 (8.2)
その他の理由	3 (3.7)	9 (1.7)	12 (2.0)	20 (4.3)	30 (4.6)	50 (4.5)	22 (4.0)	39 (3.3)	61 (3.5)

例数（割合）

a：治療効果不十分であることを理由に患者が試験を中止した。

Source：MCP-103-305（5.3.5.2-1）Table 14.1.2

人口統計学的及び他の基準値

CC 安全性解析対象集団及び IBS-C 安全性解析対象集団では，患者の多くが白人（それぞれ 77.6% 及び 78.6%），女性（それぞれ 86.0%及び 90.3%）であり，平均年齢はそれぞれ 48.8 歳及び 46.1 歳であった（表 2.7.6.13- 2）。

表 2.7.6.13- 2　　人口統計学的及び他の基準値（安全性解析対象集団）

	CC 安全性解析対象集団			IBS-C 安全性解析対象集団			安全性解析対象集団		
特性	RI n=82	RO n=525	合計 n=607	RI n=469	RO n=650	合計 n=1119	RI n=550	RO n=1175	合計 n=1725
年齢（歳）[a]									
平均 (SD)	50.4 (14.9)	48.6 (13.4)	48.8 (13.6)	47.5 (14.5)	45.2 (12.5)	46.1 (13.4)	48.0 (14.6)	46.7 (13.0)	47.1 (13.5)
中央値 (最小値，最大値)	51.0 (21, 83)	49.0 (19, 87)	49.0 (19, 87)	48.0 (18, 88)	46.0 (19, 85)	47.0 (18, 88)	49.0 (18, 88)	47.0 (19, 87)	48.0 (18, 88)
年齢，n (%) [a]									
< 65 歳	66 (80.5)	464 (88.4)	530 (87.3)	416 (88.7)	622 (95.7)	1038 (92.8)	481 (87.5)	1086 (92.4)	1567 (90.8)
65 歳～75 歳	11 (13.4)	48 (9.1)	59 (9.7)	36 (7.7)	21 (3.2)	57 (5.1)	47 (8.5)	69 (5.9)	116 (6.7)
≥ 75 歳	5 (6.1)	13 (2.5)	18 (3.0)	17 (3.6)	7 (1.1)	24 (2.1)	22 (4.0)	20 (1.7)	42 (2.4)
性別，n (%)									
女性	65 (79.3)	457 (87.0)	522 (86.0)	420 (89.6)	591 (90.9)	1011 (90.3)	484 (88.0)	1048 (89.2)	1532 (88.8)
男性	17 (20.7)	68 (13.0)	85 (14.0)	49 (10.4)	59 (9.1)	108 (9.7)	66 (12.0)	127 (10.8)	193 (11.2)
人種，n (%)									
白人	60 (73.2)	411 (78.3)	471 (77.6)	361 (77.0)	518 (79.7)	879 (78.6)	421 (76.5)	929 (79.1)	1350 (78.3)
黒人／アフリカ系アメリカ人	20 (24.4)	101 (19.2)	121 (19.9)	85 (18.1)	115 (17.7)	200 (17.9)	104 (18.9)	216 (18.4)	320 (18.6)
その他	2 (2.4)	13 (2.5)	15 (2.5)	23 (4.9)	17 (2.6)	40 (3.6)	25 (4.5)	30 (2.6)	55 (3.2)
民族									
ヒスパニック／ラテン系	5 (6.1)	28 (5.3)	33 (5.4)	42 (9.0)	58 (8.9)	100 (8.9)	47 (8.5)	86 (7.3)	133 (7.7)
非ヒスパニック／ラテン系	77 (93.9)	497 (94.7)	574 (94.6)	427 (91.0)	592 (91.1)	1019 (91.1)	503 (91.5)	1089 (92.7)	1592 (92.3)
体重（kg）									
n	82	525	607	469	649	1118	550	1174	1724
平均値 (SD)	78.2 (19.3)	76.3 (17.1)	76.6 (17.4)	74.7 (17.6)	75.6 (17.8)	75.2 (17.7)	75.1 (17.8)	75.9 (17.5)	75.7 (17.6)
身長（cm）									
n	81	525	606	468	650	1118	548	1175	1723
平均値 (SD)	166.8 (9.2)	165.8 (8.5)	165.9 (8.6)	165.2 (8.3)	164.8 (7.9)	165.0 (8.0)	165.5 (8.4)	165.3 (8.2)	165.3 (8.3)
BMI (kg/m^2)									
n	81	525	606	468	649	1117	548	1174	1722
平均値 (SD)	28.0 (6.0)	27.7 (5.5)	27.7 (5.6)	27.3 (5.7)	27.8 (6.1)	27.6 (5.9)	27.4 (5.7)	27.8 (5.8)	27.6 (5.8)

a：年齢は生年月日と同意書の日付により算出した。

Source：MCP-103-305（5.3.5.2-1）Table 14.2.1

2.7.6.13.3 治験薬の曝露

投与期間の平均値は, CC 安全性解析対象集団及び IBS-C 安全性解析対象集団でそれぞれ，381.8 日及び 381.9 日であった。投与期間の中央値は，CC 安全性解析対象集団及び IBS-C 安全性解析対象集団でそれぞれ，539 日及び 540 日であった。

曝露人年（各患者の投与期間の総和を 365.25 で除した値）は，CC 安全性解析対象集団で 634.5 人年，IBS-C 安全性解析対象集団で 1170.1 人年であった（表 2.7.6.13- 3）。

表 2.7.6.13- 3　　治験薬投与期間（安全性解析対象集団）

	CC 安全性解析対象集団			IBS-C 安全性解析対象集団			安全性解析対象集団		
	RI (n=82)	RO (n=525)	合計 (n=607)	RI (n=469)	RO (n=650)	合計 (n=1119)	RI (n=550)	RO (n=1175)	合計 (n=1725)
治験薬投与期間（日）									
平均値 (SD)	351.0 (213.7)	386.6 (204.0)	381.8 (205.5)	332.6 (227.1)	417.5 (190.1)	381.9 (210.6)	335.7 (225.1)	403.7 (197.0)	382.0 (208.7)
中央値 (最小値, 最大値)	456.5 (1, 564)	540.0 (1, 567)	539.0 (1, 567)	454.0 (1, 592)	543.0 (1, 672)	540.0 (1, 672)	455.5 (1, 592)	541.0 (1, 672)	540.0 (1, 672)
投与期間別患者数 （割合）									
≥1 日	82 (100)	525 (100)	607 (100)	469 (100)	650 (100)	1119 (100)	550 (100)	1175 (100)	1725 (100)
≥7 日	81 (99)	520 (99)	601 (99)	451 (96)	637 (98)	1088 (97)	531 (97)	1157 (98)	1688 (98)
≥30 日	76 (93)	498 (95)	574 (95)	401 (86)	621 (96)	1022 (91)	476 (87)	1119 (95)	1595 (92)
≥60 日	71 (87)	454 (86)	525 (86)	356 (76)	597 (92)	953 (85)	426 (77)	1051 (89)	1477 (86)
≥120 日	60 (73)	418 (80)	478 (79)	322 (69)	554 (85)	876 (78)	381 (69)	972 (83)	1353 (78)
≥180 日	57 (70)	399 (76)	456 (75)	311 (66)	537 (83)	848 (76)	368 (67)	936 (80)	1304 (76)
≥240 日	53 (65)	379 (72)	432 (71)	282 (60)	504 (78)	786 (70)	335 (61)	883 (75)	1218 (71)
≥360 日	47 (57)	344 (66)	391 (64)	250 (53)	455 (70)	705 (63)	297 (54)	799 (68)	1096 (64)
≥540 日	36 (44)	267 (51)	303 (50)	204 (43)	371 (57)	575 (51)	240 (44)	638 (54)	878 (51)
曝露量（患者年）	78.8	555.7	634.5	427.0	743.1	1170.1	505.5	1298.8	1804.3

治験薬投与期間 = 治験薬最終服薬日 − 治験薬初回服薬日 − 治験薬未服薬日数 + 1

患者年 = 治験薬投与日数 / 365.25

Source：MCP-103-305（5.3.5.2-1）Table 14.3.1.1

2.7.6.13.4 治療満足度

78 週（LOCF）の CC 安全性解析対象集団及び IBS-C 安全性解析対象集団での治療満足度の平均値は，それぞれ 4.0 及び 3.7 であった。

2.7.6.13.5 安全性

有害事象

治療期間中に，1 件以上の有害事象が発現した CC RI，CC RO，IBS-C RI 及び IBS-C RO 患者の割合（RO 患者は第 2 相試験終了患者と第 3 相試験終了患者の合計）は，74.1%～79.3%であった（表 2.7.6.13- 4）。CC 及び IBS-C の両安全性解析対象集団で最も多くみられた有害事象は下痢であり，有害事象が発現した患者の 28.2%～37.8%にみられた（表 2.7.6.13- 5, 表 2.7.6.13- 6, 表 2.7.6.13- 7）。下痢がみられた患者で，治験薬投与から初回の下痢の症状がみられるまでの日数の中央値は安全性解析対象集団で 8 日，初めてリナクロチドの投与を受けた患者及び第 2 相試験の RO 患者では 5 日であった。概して，下痢がみられた患者のうち 17.7%（306/1725 例）で投与開始から 2 週以内に下痢がみられた（表 2.7.6.13- 8）。

表 2.7.6.13- 4　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

事象	CC 安全性解析対象集団			IBS-C 安全性解析対象集団			安全性解析対象集団		
	RI n=82	RO n=525	合計 n=607	RI n=469	RO n=650	合計 n=1119	RI n=550	RO n=1175	合計 n=1725
有害事象 [a]	65 (79.3)	389 (74.1)	454 (74.8)	360 (76.8)	484 (74.5)	844 (75.4)	425 (77.3)	873 (74.3)	1298 (75.2)
死亡 [b]	0	2 (0.4)	2 (0.3)	0	1 (0.2)[c]	1 (0.1)	0	3 (0.3)	3 (0.2)
重篤な有害事象 [b]	6 (7.3)	35 (6.7)	41 (6.8)	27 (5.8)	29 (4.5)	56 (5.0)	33 (6.0)	64 (5.4)	97 (5.6)
中止に至った有害事象	12 (14.6)	52 (9.9)	64 (10.5)	70 (14.9)	59 (9.1)	129 (11.5)	82 (14.9)	111 (9.4)	193 (11.2)

例数（割合）

a：RI 及び第 2 相 RO については，治験薬の初回投与日前に発現がない場合，若しくは治験薬の初回投与日前に発現があるが初回投与日以降に程度が悪化した場合，試験中に発現した事象を有害事象とみなした。第 3 相 RO については，MCP-103-302 及び MCP-103-303 試験において治験薬の初回投与日前に発現がない場合，若しくはこれらの試験において治験薬の初回投与日前に発現があるが初回投与日以降に程度が悪化した場合，試験中に発現した事象を有害事象とした。

b：死亡及び重篤な有害事象は，治験薬の初回投与日以降，最終投与日から 30 日以内に発現した事象を含めた。

c：IBS-C 安全性解析対象集団の RO 1 例で試験後（治験薬の最終投与から 30 日を超える）に死亡があった。

Source：MCP-103-305（5.3.5.2-1）Table 14.5.1.1，Table 14.5.2.1

表 2.7.6.13- 5　2%以上の患者に発現した有害事象（CC 安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 13.0 基本語	有害事象			副作用		
	RI (n=82)	RO (n=525)	合計 (n=607)	RI (n =82)	RO (n =525)	合計 (n =607)
下痢	31 (37.8)	148 (28.2)	179 (29.5)	26 (31.7)	136 (25.9)	162 (26.7)
尿路感染	5 (6.1)	39 (7.4)	44 (7.2)	0	6 (1.1)	6 (1.0)
副鼻腔炎	3 (3.7)	37 (7.0)	40 (6.6)	0	0	0
悪心	5 (6.1)	31 (5.9)	36 (5.9)	3 (3.7)	11 (2.1)	14 (2.3)
鼓腸	6 (7.3)	28 (5.3)	34 (5.6)	6 (7.3)	25 (4.8)	31 (5.1)
上気道感染	3 (3.7)	24 (4.6)	27 (4.4)	0	0	0
腹痛	2 (2.4)	21 (4.0)	23 (3.8)	1 (1.2)	12 (2.3)	13 (2.1)
頭痛	6 (7.3)	14 (2.7)	20 (3.3)	3 (3.7)	2 (0.4)	5 (0.8)
腹部膨満	4 (4.9)	16 (3.0)	20 (3.3)	3 (3.7)	13 (2.5)	16 (2.6)
上腹部痛	3 (3.7)	16 (3.0)	19 (3.1)	3 (3.7)	7 (1.3)	10 (1.6)
気管支炎	1 (1.2)	18 (3.4)	19 (3.1)	0	0	0
鼻咽頭炎	5 (6.1)	14 (2.7)	19 (3.1)	0	0	0
痔核	3 (3.7)	14 (2.7)	17 (2.8)	0	4 (0.8)	4 (0.7)
便秘	3 (3.7)	13 (2.5)	16 (2.6)	1 (1.2)	6 (1.1)	7 (1.2)
うつ病	1 (1.2)	14 (2.7)	15 (2.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
背部痛	2 (2.4)	12 (2.3)	14 (2.3)	0	0	0
インフルエンザ	5 (6.1)	9 (1.7)	14 (2.3)	0	0	0
不安	4 (4.9)	9 (1.7)	13 (2.1)	0	0	0
関節痛	1 (1.2)	12 (2.3)	13 (2.1)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.2)	12 (2.3)	13 (2.1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.4)	11 (2.1)	13 (2.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
高血圧	1 (1.2)	11 (2.1)	12 (2.0)	0	0	0
処置による疼痛	0	12 (2.3)	12 (2.0)	0	0	0
嘔吐	3 (3.7)	9 (1.7)	12 (2.0)	1 (1.2)	1 (0.2)	2 (0.3)
腹部不快感	3 (3.7)	8 (1.5)	11 (1.8)	2 (2.4)	7 (1.3)	9 (1.5)
直腸出血	3 (3.7)	7 (1.3)	10 (1.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
不眠症	2 (2.4)	7 (1.3)	9 (1.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
筋痙縮	2 (2.4)	7 (1.3)	9 (1.5)	0	2 (0.4)	2 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.7)	5 (1.0)	8 (1.3)	0	0	0
四肢痛	2 (2.4)	6 (1.1)	8 (1.3)	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.4)	4 (0.8)	6 (1.0)	0	0	0
血中コレステロール増加	3 (3.7)	3 (0.6)	6 (1.0)	1 (1.2)	0	1 (0.2)
帯状疱疹	3 (3.7)	3 (0.6)	6 (1.0)	0	0	0
膀胱炎	3 (3.7)	2 (0.4)	5 (0.8)	1 (1.2)	0	1 (0.2)
便意切迫	2 (2.4)	2 (0.4)	4 (0.7)	2 (2.4)	2 (0.4)	4 (0.7)
ヘモグロビン減少	2 (2.4)	2 (0.4)	4 (0.7)	0	0	0
片頭痛	2 (2.4)	2 (0.4)	4 (0.7)	0	0	0
肛門周囲痛	2 (2.4)	0	2 (0.3)	0	0	0
注意欠陥多動性障害	2 (2.4)	1 (0.2)	3 (0.5)	0	0	0
霧視	2 (2.4)	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (1.2)	0	1 (0.2)

例数（割合）

Source：MCP-103-305（5.3.5.2-1）Table 14.5.1.2, Table 14.5.1.5A

表 2.7.6.13- 6　2%以上の患者に発現した有害事象（IBS-C 安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 13.0 基本語	有害事象			副作用		
	RI (n=469)	RO (n=650)	合計 (n=1119)	RI (n=469)	RO (n=650)	合計 (n=1119)
下痢	175 (37.3)	183 (28.2)	358 (32.0)	165 (35.2)	177 (27.2)	342 (30.6)
尿路感染	35 (7.5)	50 (7.7)	85 (7.6)	3 (0.6)	2 (0.3)	5 (0.4)
副鼻腔炎	30 (6.4)	53 (8.2)	83 (7.4)	0	0	0
腹痛	35 (7.5)	39 (6.0)	74 (6.6)	24 (5.1)	28 (4.3)	52 (4.6)
便秘	19 (4.1)	46 (7.1)	65 (5.8)	4 (0.9)	14 (2.2)	18 (1.6)
上気道感染	22 (4.7)	39 (6.0)	61 (5.5)	0	0	0
悪心	27 (5.8)	32 (4.9)	59 (5.3)	15 (3.2)	10 (1.5)	25 (2.2)
頭痛	26 (5.5)	20 (3.1)	46 (4.1)	11 (2.3)	4 (0.6)	15 (1.3)
鼻咽頭炎	21 (4.5)	25 (3.8)	46 (4.1)	0	0	0
腹部膨満	24 (5.1)	20 (3.1)	44 (3.9)	19 (4.1)	14 (2.2)	33 (2.9)
鼓腸	21 (4.5)	15 (2.3)	36 (3.2)	18 (3.8)	15 (2.3)	33 (2.9)
気管支炎	16 (3.4)	17 (2.6)	33 (2.9)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
背部痛	15 (3.2)	18 (2.8)	33 (2.9)	0	0	0
うつ病	11 (2.3)	21 (3.2)	32 (2.9)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
不安	16 (3.4)	16 (2.5)	32 (2.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
関節痛	16 (3.4)	16 (2.5)	32 (2.9)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	11 (2.3)	17 (2.6)	28 (2.5)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	9 (1.9)	18 (2.8)	27 (2.4)	2 (0.4)	4 (0.6)	6 (0.5)
インフルエンザ	6 (1.3)	19 (2.9)	25 (2.2)	0	0	0
高血圧	11 (2.3)	15 (2.3)	26 (2.3)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
嘔吐	9 (1.9)	14 (2.2)	23 (2.1)	4 (0.9)	2 (0.3)	6 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.1)	13 (2.0)	18 (1.6)	1 (0.2)	7 (1.1)	8 (0.7)
咳嗽	10 (2.1)	6 (0.9)	16 (1.4)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
便意切迫	12 (2.6)	4 (0.6)	16 (1.4)	12 (2.6)	4 (0.6)	16 (1.4)
下腹部痛	10 (2.1)	4 (0.6)	14 (1.3)	3 (0.6)	2 (0.3)	5 (0.4)

例数（割合）

Source：MCP-103-305（5.3.5.2-1）Table 14.5.1.2，Table 14.5.1.5B

表 2.7.6.13- 7　2%以上の患者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 13.0 基本語	有害事象			副作用		
	RI (n=550)	RO (n=1175)	合計 (n=1725)	RI (n=550)	RO (n=1175)	合計 (n=1725)
下痢	206 (37.5)	331 (28.2)	537 (31.1)	191 (34.7)	313 (26.6)	504 (29.2)
尿路感染	40 (7.3)	89 (7.6)	129 (7.5)	3 (0.5)	8 (0.7)	11 (0.6)
副鼻腔炎	33 (6.0)	90 (7.7)	123 (7.1)	0	0	0
腹痛	37 (6.7)	60 (5.1)	97 (5.6)	25 (4.5)	40 (3.4)	65 (3.8)
悪心	32 (5.8)	63 (5.4)	95 (5.5)	18 (3.3)	21 (1.8)	39 (2.3)
上気道感染	25 (4.5)	63 (5.4)	88 (5.1)	0	0	0
便秘	22 (4.0)	59 (5.0)	81 (4.7)	5 (0.9)	20 (1.7)	25 (1.4)
鼓腸	27 (4.9)	43 (3.7)	70 (4.1)	24 (4.4)	40 (3.4)	64 (3.7)
頭痛	32 (5.8)	34 (2.9)	66 (3.8)	14 (2.5)	6 (0.5)	20 (1.2)
鼻咽頭炎	26 (4.7)	39 (3.3)	65 (3.8)	0	0	0
腹部膨満	28 (5.1)	36 (3.1)	64 (3.7)	22 (4.0)	27 (2.3)	49 (2.8)
気管支炎	17 (3.1)	35 (3.0)	52 (3.0)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
背部痛	17 (3.1)	30 (2.6)	47 (2.7)	0	0	0
うつ病	12 (2.2)	35 (3.0)	47 (2.7)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
不安	20 (3.6)	25 (2.1)	45 (2.6)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
関節痛	17 (3.1)	28 (2.4)	45 (2.6)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	12 (2.2)	29 (2.5)	41 (2.4)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	11 (2.0)	29 (2.5)	40 (2.3)	2 (0.4)	5 (0.4)	7 (0.4)
インフルエンザ	11 (2.0)	28 (2.4)	39 (2.3)	0	0	0
上腹部痛	11 (2.0)	27 (2.3)	38 (2.2)	7 (1.3)	11 (0.9)	18 (1.0)
高血圧	12 (2.2)	26 (2.2)	38 (2.2)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
嘔吐	12 (2.2)	23 (2.0)	35 (2.0)	5 (0.9)	3 (0.3)	8 (0.5)
筋痙縮	11 (2.0)	11 (0.9)	22 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
便意切迫	14 (2.5)	6 (0.5)	20 (1.2)	14 (2.5)	6 (0.5)	20 (1.2)
下腹部痛	11 (2.0)	6 (0.5)	17 (1.0)	4 (0.7)	2 (0.2)	6 (0.3)

例数（割合）

Source：MCP-103-305（5.3.5.2-1） Table 14.5.1.2, Table 14.5.1.5C

表 2.7.6.13- 8　治験薬投与から初回の下痢発現時期までの要約統計量（安全性解析対象集団）

	治療未経験／第 2 相 RO[a] n=1020	安全性解析対象集団 n=1725
平均値（SD）	45.4 (94.6)	51.0 (98.5)
中央値（最小値，最大値）	5.0 (1, 546)	8.0 (1, 546)
下痢の有害事象を発現した患者数	363	537
分布，n (%)[b]		
ベースラインから Week 2	224 (22.0)	306 (17.7)
Week 2 から Week 6	53 (5.2)	90 (5.2)
Week 6 から Week 14	32 (3.1)	54 (3.1)
Week 14 から Week 26	25 (2.5)	35 (2.0)
Week 26 から Week 39	14 (1.4)	25 (1.4)
Week 39 から Week 52	5 (0.5)	11 (0.6)
Week 52 から Week 65	4 (0.4)	9 (0.5)
Week 65 から Week 78	6 (0.6)	7 (0.4)

a : 治療未経験／第 2 相 RO は，MCP-103-302 試験においてプラセボを服用した第 3 相 RO，前試験（MCP-103-303 及び MCP-103-302）において無作為化不適格患者及び第 2 相 RO とした。

b : %は下痢の有害事象を発現した患者数を分母として算出した。

Source : MCP-103-305（5.3.5.2-1）Table 14.5.2.7

死亡及び重篤な有害事象

本試験での治療中の死亡は，多発性外傷及び食道扁平上皮癌ステージ IV によって死亡した CC 患者 2 例及び薬物毒性（モルヒネ）によって死亡した IBS-C 患者 1 例であった。もう 1 例の IBS-C 患者が，治験薬の最終投与後 30 日以上経過してから薬物毒性（モルヒネ及びアルプラゾラム）により死亡した。これら 4 例の死亡はいずれも，治験担当医師によって治験薬投与との関連性はないと判断された。

重篤な有害事象（死亡例を含む）は CC 安全性解析対象集団では 6.8%（41/607 例），IBS-C 安全性解析対象集団では 5.0%（56/1119 例）にみられた。3 例以上にみられた重篤な有害事象は，CC 患者では変形性関節症（3/607 例，0.5%），IBS-C 患者では変形性関節症，乳癌及び胆石症（各 3/1119 例，0.3%）であった（表 2.7.6.13- 9）。

CC 安全性解析対象集団及び IBS-C 安全性解析対象集団での変形性関節症，CC 安全性解析対象集団での乳癌及び胆石症は，治験担当医師によって治験薬投与との関連性はないと判断された（表 2.7.6.13- 10）。

表 2.7.6.13- 9　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 13.0 基本語	CC 安全性解析対象集団			IBS-C 安全性解析対象集団			安全性解析対象集団		
	RI (n=82)	RO (n=525)	計 (n=607)	RI (n=469)	RO (n=650)	計 (n=1119)	RI (n=550)	RO (n=1175)	計 (n=1725)
すべての重篤な有害事象	6 (7.3)	35 (6.7)	41 (6.8)	27 (5.8)	29 (4.5)	56 (5.0)	33 (6.0)	64 (5.4)	97 (5.6)
変形性関節症	0	3 (0.6)	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.4)	6 (0.3)
乳癌	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	3 (0.3)	0	4 (0.3)	4 (0.2)
急性心筋梗塞	0	2 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
胆石症	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)
冠動脈疾患	1 (1.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)
うつ病	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	2 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)
転倒	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	3 (0.3)	3 (0.2)
肺炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	2 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)
足関節部骨折	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
背部痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
胆道ジスキネジー	0	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	2 (0.1)
徐脈	0	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
気管支炎	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)	2 (0.4)	0	2 (0.1)
胸痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	2 (0.1)
慢性胆嚢炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	2 (0.1)
膀胱瘤	1 (1.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
脱水	1 (1.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
憩室穿孔	0	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
憩室炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
月経困難症	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	2 (0.1)
胃腸炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
胃食道逆流性疾患	1 (1.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
椎間板突出	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	2 (0.1)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)	2 (0.4)	0	2 (0.1)
子宮脱	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
急性骨髄性白血病	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腺筋症	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
狭心症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
神経性無食欲症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
再生不良性貧血	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
関節痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
心房細動	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
胆管結石	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
双極 1 型障害	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
乳房の上皮内癌	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
乳癌第 1 期	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
頚腕症候群	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
胆嚢炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
クロストリジウム感染	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
虚血性大腸炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
痙攣	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
薬物毒性	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
十二指腸潰瘍	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
心電図 QT 延長	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
子宮内膜肥厚	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

MedDRA/J Version 13.0 基本語	CC 安全性解析対象集団			IBS-C 安全性解析対象集団			安全性解析対象集団		
	RI (n=82)	RO (n=525)	計 (n=607)	RI (n=469)	RO (n=650)	計 (n=1119)	RI (n=550)	RO (n=1175)	計 (n=1725)
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
穿孔性胃潰瘍	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
サルモネラ菌性胃腸炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
銃創	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
痔核	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
頭痛	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
高血圧	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
低体温	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
イレウス	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
カンジダ性間擦疹	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
椎間板変性症	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
脊柱後弯症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
後天性リポジストロフィー	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
腰髄神経根障害	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
悪性黒色腫	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
不正咬合	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ウイルス性髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
機能性子宮出血	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
小顎症	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
多発性外傷	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
非心臓性胸痛	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
食道扁平上皮癌第 4 期	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
起立性低血圧	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
骨壊死	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
四肢痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
膵炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
骨盤骨折	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
腹膜炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
外傷性気胸	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
顎前突症	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
偽関節	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
直腸瘤	1 (1.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腎細胞癌	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
敗血症	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
小腸閉塞	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
変形性脊椎症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
脊椎すべり症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
腹圧性尿失禁	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
自殺念慮	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
自殺企図	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
失神	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
甲状腺中毒クリーゼ	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
移行上皮癌	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (0.1)

例数（割合）

Source：MCP-103-305（5.3.5.2-1）Table 14.5.2.3.1A，Table 14.5.2.3.1B，Table 14.5.2.3.1C

表 2.7.6.13- 10　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

安全性の背景	前試験（RI/RO）	被験者番号	年齢（歳）	性別	発現日 [a]	程度／関連性	MedDRA/J Version 13.0 基本語
CC 安全性	MCP-103-004 (RO)	0425001	62	女性	508	重度／多分関連なし	急性心筋梗塞
	MCP-103-201 (RO)	0095006	64	女性	256	中等度／関連なし	穿孔性胃潰瘍 [b]
		0335002	45	女性	67	重度／関連なし	失神 [c]
					73	重度／関連なし	徐脈 [c]
					73	重度／関連なし	心電図 QT 延長 [b]
	MCP-103-303 (RI)	0443001	59	女性	69	中等度／多分関連なし	非心臓性胸痛
		0563006	21	男性	99	重度／関連あるかもしれない	再生不良性貧血 [b]
		0733013	65	女性	362	中等度／関連なし	膀胱癌 [c]
					362	中等度／関連なし	直腸癌 [c]
		0893018	61	男性	139	重度／関連なし	痙攣
		1013007	45	男性	25	中等度／関連なし	胃食道逆流性疾患
		1033003	76	女性	125	軽度／関連なし	脱水
					178	重度／関連なし	冠動脈疾患 [b]
	MCP-103-303 (RO)	0033008	50	女性	23	重度／関連なし	胃食道逆流性疾患
		0033016	63	女性	480	中等度／関連なし	徐脈
					480	中等度／関連なし	高血圧
		0043007	61	男性	501	重度／関連なし	腎細胞癌
		0073013	60	女性	459	重度／関連なし	十二指腸潰瘍 [c]
		0093006	43	女性	412	重度／関連なし	憩室穿孔 [b]
		0093022	68	男性	97	重度／関連なし	多発性外傷 [b,d]
		0103013	51	女性	237	重度／多分関連なし	急性心筋梗塞
		0103014	35	女性	14	重度／関連なし	甲状腺中毒クリーゼ
		0183002	58	女性	403	中等度／関連なし	肩回旋筋腱板症候群
		0183007	73	男性	250	重度／関連なし	外傷性気胸
		0203003	62	女性	268	中等度／関連なし	乳癌 [b]
		0223002	52	女性	469	中等度／関連なし	双極１型障害
		0243010	41	男性	143	中等度／関連あるかもしれない	痔核
		0343006	47	女性	327	重度／関連なし	月経困難症 [c]
					342	軽度／関連なし	腺筋症 [c]
		0403008	64	女性	413	重度／関連あるかもしれない	憩室穿孔 [b]
					413	重度／関連あるかもしれない	腹膜炎 [b]
		0423003	66	女性	162	重度／多分関連なし	敗血症 [c]
		0573007	50	女性	147	重度／関連なし	大腸菌性尿路感染
					147	重度／関連なし	脱水
		0673007	65	女性	254	重度／関連なし	変形性関節症
		0673014	62	女性	362	中等度／関連なし	悪性黒色腫
		0743018	50	女性	65	中等度／関連なし	腹圧性尿失禁
					114	中等度／関連なし	膀胱癌
					114	中等度／関連なし	子宮内膜肥厚
					114	中等度／関連なし	子宮脱
		0763007	40	女性	480	重度／多分関連なし	骨壊死
		0793010	51	女性	26	中等度／関連なし	転倒
					26	重度／関連なし	骨盤骨折
		0923015	64	女性	243	重度／関連なし	肺炎
		1003001	29	男性	435	重度／関連なし	小顎症 [c]

安全性の背景	前試験（RI/RO）	被験者番号	年齢（歳）	性別	発現日 [a]	程度／関連性	MedDRA/J Version 13.0 基本語
					435	重度／関連なし	不正咬合 [c]
					435	重度／関連なし	顎前突症 [c]
		1013017	47	女性	42	中等度／関連なし	憩室炎 [b]
		1033022	48	男性	383	重度／関連なし	食道扁平上皮癌第 4 期 [b,d]
		1033024	50	男性	404	重度／関連なし	椎間板突出
					501	中等度／関連なし	皮下組織膿瘍
		1053011	55	女性	77	中等度／関連なし	変形性関節症
					147	重度／多分関連なし	慢性胆嚢炎
		1063003	59	女性	177	中等度／関連なし	椎間板変性症 [c]
		1073017	69	女性	119	中等度／関連なし	変形性関節症
		1103005	72	女性	19	軽度／関連なし	胸痛
					19	軽度／関連なし	背部痛
		1143001	58	女性	115	重度／多分関連なし	うつ病 [c]
					115	重度／多分関連なし	自殺企図
	MCP-103-302 (RI)	0032028	51	女性	544	中等度／関連なし	胆嚢炎 [c]
					544	中等度／関連なし	胆石症 [c]
		0082019	38	女性	273	中等度／多分関連なし	狭心症 [c]
		0082047	52	女性	121	中等度／多分関連なし	胃腸炎 [c]
		0092045	50	女性	285	中等度／関連なし	気管支炎
					285	重度／関連なし	副鼻腔炎
					294	重度／関連なし	副鼻腔炎
		0162009	47	女性	79	重度／関連あるかもしれない	胆管結石
		0172004	49	女性	118	中等度／多分関連なし	気管支炎
		0202012	72	男性	32	中等度／関連なし	急性心筋梗塞 [c]
					552	中等度／関連なし	腰部脊柱管狭窄症
		0262004	22	女性	30	重度／関連なし	サルモネラ菌性胃腸炎 [b]
		0282022	61	女性	464	重度／関連なし	うつ病
		0542012	62	女性	549	重度／関連あるかもしれない	虚血性大腸炎 [b,e]
		0322007	67	女性	498	重度／多分関連なし	移行上皮癌
		0342017	19	女性	476	重度／関連なし	うつ病
					476	中等度／関連なし	自殺念慮
		0362079	53	女性	19	重度／関連なし	背部痛
					238	重度／多分関連なし	憩室炎
		0362090	45	女性	301	重度／多分関連なし	急性骨髄性白血病 [b]
		0362112	35	女性	150	中等度／関連なし	子宮脱
		0372006	36	女性	417	重度／関連なし	肺炎
		0452005	60	女性	272	中等度／関連なし	胆石症
		0472013	66	女性	347	中等度／多分関連なし	小腸閉塞 [c]
		0672004	76	女性	385	中等度／関連なし	変形性関節症
		0822007	58	女性	472	重度／多分関連なし	末梢性浮腫 [c]
		0822013	69	男性	36	中等度／関連なし	腰部脊柱管狭窄症
					36	中等度／関連なし	腰髄神経根障害
		0902002	43	女性	134	重度／関連なし	クロストリジウム感染 [b]
		0962006	59	女性	36	中等度／多分関連なし	起立性低血圧
		1032029	42	女性	109	重度／関連なし	足関節部骨折 [b]
		1032046	86	男性	86	重度／関連なし	関節痛
					86	重度／関連なし	四肢痛

安全性の背景	前試験（RI/RO）	被験者番号	年齢（歳）	性別	発現日 [a]	程度／関連性	MedDRA/J Version 13.0 基本語
		1062006	88	女性	77	中等度／関連なし	肺炎
		1092036	55	女性	379	重度／多分関連なし	冠動脈疾患
IBS-C 安全性	MCP-103-202 (RO)	0035003	58	女性	30	中等度／関連なし	転倒
					30	中等度／関連なし	脊椎すべり症
		0085006	45	女性	107	軽度／関連あるかもしれない	イレウス [b]
		0105005	61	女性	257	中等度／多分関連なし	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 [c]
		0205007	36	女性	324	重度／関連なし	椎間板突出 [c]
		0865003	55	女性	16	中等度／関連なし	乳癌 [b]
		0915002	40	女性	351	重度／関連なし	薬物毒性 [b,d]
IBS-C 安全性	MCP-103-302 (RO)	0042008	71	女性	511	重度／関連なし	変形性関節症
		0042012	55	女性	41	重度／関連なし	低体温
		0052041	51	女性	365	重度／関連なし	乳癌 [b]
		0102009	58	女性	280	重度／関連なし	変形性脊椎症
		0122005	55	女性	420	中等度／関連なし	乳房の上皮内癌 [b]
					420	中等度／関連なし	乳癌 [b]
		0192007	40	男性	421	中等度／関連なし	蜂巣炎
		0362040	62	女性	193	中等度／関連なし	足関節部骨折
		0362111	20	女性	93	重度／多分関連なし	神経性無食欲症 [b]
					152	重度／多分関連なし	低カリウム血症
		0492008	23	男性	445	重度／関連なし	銃創 [b]
		0582006	43	女性	92	重度／多分関連なし	胆道ジスキネジー[c]
		0632035	42	女性	8	重度／関連なし	膵炎 [c]
					8	重度／関連なし	胆石症 [c]
		0662009	72	男性	296	重度／関連なし	冠動脈疾患 [c]
		0672010	45	女性	241	中等度／関連なし	月経困難症
					241	中等度／関連なし	機能性子宮出血
					243	中等度／関連なし	頭痛
		0732004	72	女性	128	重度／関連なし	変形性関節症 [c]
					218	重度／関連なし	変形性関節症 [c]
		0872010	36	女性	29	中等度／多分関連なし	胆道ジスキネジー
					123	重度／関連なし	薬物毒性 [b,d]
		0882009	49	女性	60	中等度／関連なし	カンジダ性間擦疹
					60	中等度／関連なし	脊柱後弯症
					60	中等度／関連なし	後天性リポジストロフィー
					60	中等度／関連なし	後天性リポジストロフィー
		0892037	47	男性	244	中等度／関連なし	胃腸炎 [b]
		0942026	60	男性	165	重度／関連なし	偽関節
					165	重度／関連なし	頚腕症候群
		0952004	35	男性	371	重度／多分関連なし	慢性胆嚢炎 [c]
		1002006	47	女性	256	重度／関連なし	乳癌第 1 期 [b]
		1032002	51	女性	181	軽度／関連なし	胸痛
		1072013	49	女性	183	中等度／関連なし	ウイルス性髄膜炎 [c]
		1092029	55	女性	11	重度／関連なし	転倒
		1222011	56	女性	509	中等度／関連あるかもしれない	心房細動

a : SAE 発現日が治験薬の初回投与日以降の場合，SAE 発現日 ＝SAE 発現日 － 治験薬の初回投与日 ＋1 ; SAE 発現が治験薬の初回投与日以降かつ最終投与日から 30 日以内である場合，SAE は治療による事象とみなした。

b：本事象のため試験を中止した。

c：本事象のため試験を一時的に中断した。

d：本事象のため死亡した。

e：虚血性大腸炎は後遺症なく回復した。

Source：MCP-103-305（5.3.5.2-1）Table 14.5.2.4，Table 14.5.3，Patient Narratives

投与中止に至った有害事象

有害事象による中止が，CC RI，CC RO，IBS-C RI 及び IBS-C RO 患者の 9.1%～14.9%にみられた。最も多くみられた中止理由は下痢であり，4.9% (85/1725 例)が下痢のために投与中止した（表 2.7.6.13- 11）。

用量調整の結果

CC 安全性解析対象集団及び IBS-C 安全性解析対象集団のいずれでも，およそ 70%の患者がリナクロチド 0.29 mg で投与継続され，およそ 22%の患者が有害事象のために 0.145 mg に減量された。

表 2.7.6.13- 11　2 例以上で中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 13.0 基本語	CC 安全性解析対象集団			IBS-C 安全性解析対象集団			安全性解析対象集団		
	RI n=82	RO n=525	合計 n=607	RI n=469	RO n=650	合計 n=1119	RI n=550	RO n=1175	合計 n=1725
有害事象による中止	12 (14.6)	52 (9.9)	64 (10.5)	70 (14.9)	59 (9.1)	129 (11.5)	82 (14.9)	111 (9.4)	193 (11.2)
下痢	7 (8.5)	19 (3.6)	26 (4.3)	36 (7.7)	23 (3.5)	59 (5.3)	43 (7.8)	42 (3.6)	85 (4.9)
腹痛	0	3 (0.6)	3 (0.5)	6 (1.3)	2 (0.3)	8 (0.7)	6 (1.1)	5 (0.4)	11 (0.6)
悪心	1 (1.2)	4 (0.8)	5 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)	4 (0.7)	5 (0.4)	9 (0.5)
腹部膨満	1 (1.2)	3 (0.6)	4 (0.7)	4 (0.9)	0	4 (0.4)	5 (0.9)	3 (0.3)	8 (0.5)
鼓腸	0	2 (0.4)	2 (0.3)	3 (0.6)	3 (0.5)	6 (0.5)	3 (0.5)	5 (0.4)	8 (0.5)
上腹部痛	0	3 (0.6)	3 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.4)	4 (0.3)	6 (0.3)
便秘	0	3 (0.6)	3 (0.5)	0	3 (0.5)	3 (0.3)	0	6 (0.5)	6 (0.3)
乳癌	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	3 (0.3)	0	4 (0.3)	4 (0.2)
高血圧	1 (1.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)
腹部不快感	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
下腹部痛	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
貧血	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)	2 (0.4)	0	2 (0.1)
関節痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	2 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
便意切迫	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
憩室穿孔	0	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
憩室炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	2 (0.1)
薬物毒性	0	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	2 (0.1)
痔核	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	2 (0.1)
変形性関節症	1 (1.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)

例数（割合）

Source：MCP-103-305（5.3.5.2-1）Table 14.5.2.5A，Table 14.5.2.5B，Table 14.5.2.5C

臨床検査値，身体所見，バイタルサイン及び心電図

臨床検査値，身体所見，バイタルサイン及び心電図の結果について臨床的に意義のある所見はみられなかった。

2.7.6.13.6 結論

- これまでのリナクロチド試験と同様に，最も多くみられた有害事象は下痢であった。
- 試験中止の可能性があった場合でも，リナクロチドを 0.29 mg から 0.145 mg に減量することで継続が可能と考えられた。
- 重篤な有害事象の発現割合は，CC 及び IBS-C いずれの安全性解析対象集団でも低かった（18 カ月の試験期間中，それぞれ 6.8%及び 5.0%の患者に 1 件以上の重篤な有害事象がみられた）。

重篤な有害事象の発現状況から，リナクロチドの投与による安全性の懸念を高めるような傾向はみられなかった。

- 本試験では，新たな安全性の問題はみられなかった。
- 第 2 相及び第 3 相試験のこれまでの結果と総合すると，本試験の結果は，リナクロチドが CC 及び IBS-C 患者に対して良好な安全性プロファイルを有することを示唆している。

2.7.6.14 海外長期投与試験［LIN-MD-02］（添付資料番号 5.3.5.2-2）

2.7.6.14.1 試験方法

試験の標題：An Open-label, Long-term Safety Study of Oral Linaclotide Administered to Patients With Chronic Constipation or Irritable Bowel Syndrome With Constipation

治験実施施設：米国 110 施設，カナダ 8 施設

公表文献：未公表

試験期間

試験開始日（初回来院日）：2008 年 10 月 31 日

試験終了日（最終来院日）：2012 年 1 月 12 日

開発のフェーズ：第 3 相試験

目的

主目的として，CC 又は IBS-C 患者にリナクロチドを長期投与したときの安全性を検討する。安全性の検討に加え，患者の治療満足度を検討する。

試験方法

本試験は，CC 患者又は IBS-C 患者を対象に多施設共同，非盲検，長期投与試験として実施した。

本試験には，海外第 2 相試験又は海外第 3 相試験を終了した CC 患者又は IBS-C 患者［継続（RO）患者］を組み入れた。更に，海外第 3 相試験の前観察期を完了したが，改訂版 Rome II 基準の CC 又は IBS-C に関する項目以外で無作為化の適格性を満たさなかった患者［無作為化不適格（RI）患者］も組み入れた。海外第 2 相試験を完了した患者は，本試験の適格性を確認するためにスクリーニング期間を設けた。海外第 3 相試験を完了した又は無作為化不適格となった患者はスクリーニング期間を不要とし，海外第 3 相試験のスクリーニング期及び前観察期の情報に基づいて適格性を判断することとした。本試験の適格性を確認された患者は，リナクロチド 0.29 mg（0.145 mg への減量可）を 1 日 1 回最大 78 週間投与された。本試験の組み入れの対象となった試験は以下のとおり。

第 2 相試験：

- MCP-103-004：CC 患者を対象にリナクロチド 0.097，0.29，0.966 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間経口投与し，安全性及び探索的有効性を検討した無作為化，多施設共同，二重盲検，並行群間第 2 相試験
- MCP-103-005：IBS-C 患者を対象にリナクロチド 0.097 及び 0.966 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し，消化管通過に対する薬力学を検討した，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間第 2 相試験

- MCP-103-201：CC 患者を対象にリナクロチド 0.072，0.145，0.29，0.579 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間経口投与し，安全性及び有効性を検討した，無作為化，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，用量設定，並行群間第 2 相試験
- MCP-103-202：IBS-C 患者を対象にリナクロチド 0.072，0.145，0.29，0.579 mg 又はプラセボを 1 日 1 回，12 週間経口投与し，安全性及び有効性を検討した，無作為化，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，用量設定，並行群間第 2 相試験

第 3 相試験：

- LIN-MD-01：CC 患者を対象にリナクロチド 0.145，0.29 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与し，安全性及び有効性を検討した，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間第 3 相試験
- LIN-MD-31：IBS-C 患者を対象にリナクロチド 0.29 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与した後に，無作為化治療中止期間として，リナクロチド 0.29 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間経口投与し，有効性及び安全性を検討した，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，第 3 相試験

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：1200 例

解析時：1554 例（3 例が 2 度登録されたが，それぞれ 1 例とした）

被験者数設定の根拠

本試験はリナクロチドの海外長期投与試験［MCP-103-305］と合わせて，ICH-E1 ガイドラインに照らして十分な例数の CC 及び IBS-C 患者を，最大 18 カ月の治験期間に組み入れられるよう設定した。第 2 相試験の RO，第 3 相試験の RI 又は RO から約 1200 例の患者を組み入れられるよう設定した。

対象被験者

18 歳以上の CC 又は IBS-C 患者

主要な組み入れ基準

改訂版 Rome II 診断基準を満たす CC 又は IBS-C 患者で，18 歳以上の男女とした。

以下の 3 群の患者を，本試験の対象とした。

- 第 2 相終了患者群：海外第 2 相試験［MCP-103-004, MCP-103-005, MCP-103-201, MCP-103-202］のいずれかを終了した患者。
- 第 3 相無作為化不適格患者群：海外第 3 相試験［LIN-MD-01 又は LIN-MD-31］の投与前期間を終了したが，特定の組み入れ基準に合致しなかった患者。

- 第3相終了患者群:海外第3相試験［LIN-MD-01］の全12週間又は海外第3相試験［LIN-MD-31］の全16週間を終了した患者。

治験薬，ロット番号

リナクロチド0.145 mg経口カプセル　ロット番号：BN0004965，BN0005035，BN0008230，BN0008180，BN0008082

リナクロチド0.29 mg経口カプセル　ロット番号：BN0005032，BN0005033，BN0005034，BN0005642，BN0006430，BN0006822，BN0006986，BN0007259，BN0007738，BN0007049，BN0008691

治験薬の投与量及び投与方法

リナクロチド0.29 mg（0.145 mgへの減量可）を1日1回経口投与した。無作為化来院日の初回投与時のみ，治験実施施設内で治験薬を服用し，それ以外の日では治験薬を1日1回朝食の30分以上前に服用した。試験の最終来院日は治験薬を服用しないこととした。なお，無作為化来院日に，患者は来院2時間前から絶食することとした。

用量調整

治験薬の投与中止を考慮すべき有害事象がみられた場合に，治験担当医師は，必要に応じて治験薬を休薬又は0.29 mgから0.145 mgに減量することとした。休薬期間が7日以上になった場合，もしくは1回以上の休薬が必要となった場合には，治験担当医師は治験依頼者と治験薬投与再開の可否等を協議した。休薬の後，投与を再開する場合は，休薬前と同量（0.29 mg）又は半量（0.145 mg）を投与した。

試験期間

スクリーニング期（第2相試験からの継続患者）：最大28日間

治験薬投与期間：最長78週間（18カ月）

評価項目

治療満足度

安全性

- 有害事象
- 臨床検査値
- 身体所見
- バイタルサイン
- 心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，以下の基準に従って，治験担当医師により軽度，中等度又は重度に分類された。

軽度：煩わしさを感じるものの，日常の活動に支障がない場合。有害事象は断続的又は持続的な場合もある。

中等度：不便さを感じ日常の活動に支障があるものの，健康上危険ではない場合。何らかの薬物治療が必要となる場合もある。

重度：非常に不便で日常の活動に著しい制限や支障があり，健康上明らかに危険な場合。薬物治療や入院が必要となる場合もある。

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に従って，治験担当医師により判定された。治験薬と明らかに関連あり，多分関連あり又は関連あるかもしれないと判定された有害事象を副作用とした。

関連なし（Unrelated）：事象の発現が，患者の臨床状態又は他の薬剤／治療によって完全に説明できる場合

多分関連なし（Unlikely）：事象の発現が，患者の臨床状態又は他の薬剤／治療によっておそらく説明できそうな場合。

関連あるかもしれない（Possible）：事象の発現が，治験薬の投与，患者の臨床状態又は他の薬剤／治療によって説明できる場合。

多分関連あり（Probable）：事象の発現が，患者の臨床状態又は他の薬剤／治療よりも，治験薬の投与によっておそらく説明できそうな場合。

明らかに関連あり（Definite）：事象の発現が，治験薬の投与によって完全に説明できる場合。

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団：1 回以上の治験薬投与を受けたすべての患者を対象とした。

CC 安全性解析対象集団：安全性解析対象集団の中で，改訂版 Rome II 診断基準を満たす CC 患者を対象とした。

IBS-C 安全性解析対象集団:安全性解析対象集団の中で, 改訂版 Rome II 診断基準を満たす IBS-C 患者を対象とした。

患者背景及びその他の基準値

安全性解析対象集団，IBS-C 安全性解析対象集団及び CC 安全性解析対象集団について，患者背景及びベースライン値の要約統計量を算出した。

治療満足度

安全性解析対象集団, CC 安全性解析対象集団及び IBS-C 安全性解析対象集団での治療満足度について，記述的に要約した。治療満足度は 5 段階の順序尺度（1＝非常に不満，2＝やや不満，3＝どちらともいえない，4＝やや満足，5＝非常に満足）を使用し評価した。

安全性

- 有害事象

症状別に，CC 安全性解析対象集団，IBS-C 安全性解析対象集団及びすべての安全性解析対象集団での有害事象の発現例数及び発現割合を算出した。

- 臨床検査値，身体所見，バイタルサイン及び心電図

CC 安全性解析対象集団，IBS-C 安全性解析対象集団及びすべての安全性解析対象集団での各検査項目について，記述的に要約した。

2.7.6.14.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

本試験に組み入れられた 1559 例のうち，1554 例が治験薬の投与を受け，安全性解析対象集団（CC 安全性解析対象集団 523 例，IBS-C 安全性解析対象集団 1032 例）とされた。1 例の患者が CC 安全性解析対象集団及び IBS-C 安全性解析対象集団の両方に含まれた。安全性解析対象集団の 770 例（CC 安全性解析対象集団の 270 例，IBS-C 安全性解析対象集団の 500 例）が試験を完了した（表 2.7.6.14- 1，表 2.7.6.14- 2）。

表 2.7.6.14- 1　　解析対象集団

背景	合計	RI	RO
組み入れられた患者	1559	–	–
安全性解析対象集団	1554	561	993
CC 安全性解析対象集団	523	73	450
IBS-C 安全性解析対象集団	1032	488	544

Source：LIN-MD-02（5.3.5.2-2）Table 14.1.1

表 2.7.6.14- 2　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

患者状況	CC 安全性解析対象集団 n=523			IBS-C 安全性解析対象集団 n=1032			安全性解析対象集団 n=1554		
	RI n=73	RO n=450	合計 n=523	RI n=488	RO n=544	合計 n=1032	RI n=561	RO n=993	合計 n=1554
試験完了	28 (38.4)	242 (53.8)	270 (51.6)	203 (41.6)	297 (54.6)	500 (48.4)	231 (41.2)	539 (54.3)	770 (49.5)
中止又は脱落	45 (61.6)	208 (46.2)	253 (48.4)	285 (58.4)	247 (45.4)	532 (51.6)	330 (58.8)	454 (45.7)	784 (50.5)
中止又は脱落の理由									
有害事象	14 (19.2)	51 (11.3)	65 (12.4)	87 (17.8)	51 (9.4)	138 (13.4)	101 (18.0)	102 (10.3)	203 (13.1)
治療効果不十分	4 (5.5)	28 (6.2)	32 (6.1)	36 (7.4)	32 (5.9)	68 (6.6)	40 (7.1)	60 (6.0)	100 (6.4)
治験実施計画書からの逸脱	4 (5.5)	27 (6.0)	31 (5.9)	32 (6.6)	33 (6.1)	65 (6.3)	36 (6.4)	59 (5.9)	95 (6.1)
同意の撤回	11 (15.1)	59 (13.1)	70 (13.4)	61 (12.5)	71 (13.1)	132 (12.8)	72 (12.8)	130 (13.1)	202 (13.0)
追跡不能	8 (11.0)	28 (6.2)	36 (6.9)	54 (11.1)	41 (7.5)	95 (9.2)	62 (11.1)	69 (6.9)	131 (8.4)
治験依頼者による試験の中止	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
その他	4 (5.5)	15 (3.3)	19 (3.6)	14 (2.9)	18 (3.3)	32 (3.1)	18 (3.2)	33 (3.3)	51 (3.3)

例数（割合）

Source：LIN-MD-02（5.3.5.2-2）Table 14.1.2

人口統計学的及び他の基準値

患者の平均年齢は 46.0 歳であった。患者の多くは白人（77.0%）で，女性（91.0%）であった（表 2.7.6.14- 3）。

表 2.7.6.14- 3　人口統計学的及び他の基準値（安全性解析対象集団）

特性	CC 安全性解析対象集団			IBS-C 安全性解析対象集団			安全性解析対象集団		
	RI n=73	RO n=50	合計 n=523	RI n=488	RO n=544	合計 n=1032	RI n=561	RO n=993	合計 n=1554
年齢（歳）									
平均（SD）[a]	47.3 (14.1)	47.5 (12.8)	47.5 (13.0)	46.5 (14.0)	44.1 (12.5)	45.2 (13.3)	46.6 (14.0)	45.6 (12.8)	46.0 (13.2)
性別, n (%)									
男性	11 (15.1)	48 (10.7)	59 (11.3)	33 (6.8)	48 (8.8)	81 (7.8)	44 (7.8)	96 (9.7)	140 (9.0)
女性	62 (84.9)	402 (89.3)	464 (88.7)	455 (93.2)	496 (91.2)	951 (92.2)	517 (92.2)	897 (90.3)	1414 (91.0)
人種, n (%)									
白人	51 (69.9)	343 (76.2)	394 (75.3)	366 (75.0)	437 (80.3)	803 (77.8)	417 (74.3)	780 (78.5)	1197 (77.0)
黒人	19 (26.0)	97 (21.6)	116 (22.2)	110 (22.5)	86 (15.8)	196 (19.0)	129 (23.0)	183 (18.4)	312 (20.1)
その他	3 (4.1)	10 (2.2)	13 (2.5)	12 (2.5)	21 (3.9)	33 (3.2)	15 (2.7)	30 (3.0)	45 (2.9)
民族, n (%)									
ヒスパニック	12 (16.4)	59 (13.1)	71 (13.6)	50 (10.2)	71 (13.1)	121 (11.7)	62 (11.1)	130 (13.1)	192 (12.4)
非ヒスパニック	61 (83.6)	391 (86.9)	452 (86.4)	438 (89.8)	473 (86.9)	911 (88.3)	499 (88.9)	863 (86.9)	1362 (87.6)
その他特性									
体重（kg） 平均（SD）	80.35 (20.44)	75.86 (17.41)	76.48 (17.91)	76.26 (17.36)	75.31 (18.24)	75.76 (17.83)	76.79 (17.82)	75.58 (17.87)	76.02 (17.85)
身長（cm） 平均（SD）	164.53 (8.18)	164.55 (8.21)	164.54 (8.20)	164.72 (7.73)	164.51 (8.20)	164.61 (7.98)	164.69 (7.78)	164.53 (8.20)	164.59 (8.05)
BMI (kg/m^2) 平均（SD）	29.64 (7.05)	28.02 (6.14)	28.25 (6.30)	28.04 (5.85)	27.79 (6.22)	27.91 (6.05)	28.25 (6.04)	27.90 (6.19)	28.03 (6.14)

a：年齢は出生日及び同意取得日に基づいて算出した。

Source：LIN-MD-02（5.3.5.2-2）Table 14.2.1

2.7.6.14.3 治験薬の曝露

投与期間の平均値は，CC 安全性解析対象集団及び IBS-C 安全性解析対象集団でそれぞれ，378.2 日及び 349.7 日であった。投与期間の中央値は，CC 安全性解析対象集団及び IBS-C 安全性解析対象集団でそれぞれ，534 日及び 469 日であった。

曝露人年（各患者の投与期間の総和を 365.25 で除した値）は，CC 安全性解析対象集団で 541.6 人年，IBS-C 安全性解析対象集団で 988.1 人年であった（表 2.7.6.14- 4）。

表 2.7.6.14- 4　　治験薬投与期間（安全性解析対象集団）

	CC 安全性解析対象集団			IBS-C 安全性解析対象集団			安全性解析対象集団		
	RI n=73	RO n=450	合計 n=523	RI n=488	RO n=544	合計 n=1032	RI n=561	RO n=993	合計 n=1554
投与期間別患者数（割合）									
≥ 1 日	73 (100.0)	450 (100.0)	523 (100.0)	488 (100.0)	544 (100.0)	1032 (100.0)	561 (100.0)	993 (100.0)	1554 (100.0)
≥ 7 日	72 (98.6)	445 (98.9)	517 (98.9)	475 (97.3)	541 (99.4)	1016 (98.4)	547 (97.5)	985 (99.2)	1532 (98.6)
≥ 30 日	66 (90.4)	425 (94.4)	491 (93.9)	443 (90.8)	515 (94.7)	958 (92.8)	509 (90.7)	939 (94.6)	1448 (93.2)
≥ 60 日	55 (75.3)	396 (88.0)	451 (86.2)	388 (79.5)	481 (88.4)	869 (84.2)	443 (79.0)	876 (88.2)	1319 (84.9)
≥ 120 日	49 (67.1)	364 (80.9)	413 (79.0)	317 (65.0)	442 (81.3)	759 (73.5)	366 (65.2)	805 (81.1)	1171 (75.4)
≥ 180 日	45 (61.6)	350 (77.8)	395 (75.5)	293 (60.0)	415 (76.3)	708 (68.6)	338 (60.2)	765 (77.0)	1103 (71.0)
≥ 240 日	40 (54.8)	327 (72.7)	367 (70.2)	260 (53.3)	380 (69.9)	640 (62.0)	300 (53.5)	707 (71.2)	1007 (64.8)
≥ 360 日	34 (46.6)	296 (65.8)	330 (63.1)	229 (46.9)	345 (63.4)	574 (55.6)	263 (46.9)	641 (64.6)	904 (58.2)
≥ 540 日	23 (31.5)	215 (47.8)	238 (45.5)	190 (38.9)	276 (50.7)	466 (45.2)	213 (38.0)	491 (49.4)	704 (45.3)
治験薬投与期間（日）									
平均値	304.7	390.2	378.2	309.2	386.1	349.7	308.6	388.2	359.4
SD	217.7	199.9	204.4	223.6	202.7	216.2	222.6	201.3	212.6
中央値	344.0	539.0	534.0	284.0	540.0	469.0	296.0	539.0	508.0
最小値，最大値	1, 554	1, 570	1, 570	1, 572	1, 587	1, 587	1, 572	1, 587	1, 587
患者年	60.9	480.7	541.6	413.1	575.0	988.1	474.0	1055.3	1529.3

治験薬投与期間=治験薬最終服薬日−治験薬初回服薬日−治験薬未服薬日数+ 1

患者年=治験薬投与日数の合計/365.25

Source：LIN-MD-02（5.3.5.2-2）Table 14.3.1.1

2.7.6.14.4 治療満足度

78 週（LOCF）の CC 安全性解析対象集団及び IBS-C 安全性解析対象集団での治療満足度の平均値は，それぞれ 4.1 及び 3.6 であった。

2.7.6.14.5 安全性

有害事象

本試験中に，1 件以上の有害事象が発現した CC RI，CC RO，IBS-C RI 及び IBS-C RO 患者の割合（RO 患者は第 2 相試験終了患者と第 3 相試験終了患者の合計）は，69.3%～80.8%であった（表 2.7.6.14- 5）。CC 及び IBS-C の両安全性解析対象集団で最も多くみられた有害事象は下痢と腹痛であり，それぞれ 32.2%～46.6%，5.8%～12.3%にみられた（表 2.7.6.14- 6，表 2.7.6.14- 7，表 2.7.6.14- 8）。初めてリナクロチドの投与を受けた患者で，投与開始から 2 週までに初回の下痢の症状がみられた患者の割合は 27.6%（202/732 例）であり，すべての安全性解析対象集団では 21.0%（326/1554 例）にみられた（表 2.7.6.14- 9）。

表 2.7.6.14- 5　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	CC 安全性解析対象集団			IBS-C 安全性解析対象集団			安全性解析対象集団		
	RI n=73	RO n=450	合計 n=523	RI n=488	RO n=544	合計 n=1032	RI n=561	RO n=993	合計 n=1554
有害事象 [a]	59 (80.8)	340 (75.6)	399 (76.3)	371 (76.0)	377 (69.3)	748 (72.5)	430 (76.6)	716 (72.1)	1146 (73.7)
死亡	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (< 0.1)	0	1 (0.1)	1 (< 0.1)
重篤な有害事象	5 (6.8)	26 (5.8)	31 (5.9)	28 (5.7)	29 (5.3)	57 (5.5)	33 (5.9)	55 (5.5)	88 (5.7)
投与中止に至った有害事象	14 (19.2)	51 (11.3)	65 (12.4)	87 (17.8)	51 (9.4)	138 (13.4)	101 (18.0)	102 (10.3)	203 (13.1)

例数（割合）

a : RI 患者及び第 2 相試験 RO 患者については，本試験の治験薬初回投与前にはみられず投与期間中に発現した事象又は初回投与前から発現していたが初回投与後に重症度が悪化した事象を有害事象とした。第 3 相試験 RO 患者については，LIN-MD-01 試験又は LIN-MD-31 試験において治験薬初回投与前にはみられず投与期間中に発現した事象又はこれらの試験において初回投与前から発現していたが初回投与後に重症度が悪化した事象を有害事象とした。

Source：LIN-MD-02（5.3.5.2-2）Table 14.5.1.1

表 2.7.6.14- 6　2%以上の患者に発現した有害事象（CC 安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 13.0 基本語	有害事象			副作用		
	RI n=73	RO n=450	合計 n=523	RI n=73	RO n=450	合計 n=523
すべての有害事象／副作用	53 (72.6)	277 (61.6)	330 (63.1)	39 (53.4)	177 (39.3)	216 (41.3)
下痢	34 (46.6)	145 (32.2)	179 (34.2)	32 (43.8)	137 (30.4)	169 (32.3)
腹痛	9 (12.3)	26 (5.8)	35 (6.7)	6 (8.2)	16 (3.6)	22 (4.2)
頭痛	4 (5.5)	30 (6.7)	34 (6.5)	2 (2.7)	8 (1.8)	10 (1.9)
副鼻腔炎	5 (6.8)	27 (6.0)	32 (6.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
上気道感染	2 (2.7)	29 (6.4)	31 (5.9)	0	0	0
尿路感染	6 (8.2)	24 (5.3)	30 (5.7)	2 (2.7)	1 (0.2)	3 (0.6)
悪心	6 (8.2)	23 (5.1)	29 (5.5)	3 (4.1)	5 (1.1)	8 (1.5)
腹部膨満	8 (11.0)	20 (4.4)	28 (5.4)	4 (5.5)	19 (4.2)	23 (4.4)
鼓腸	7 (9.6)	19 (4.2)	26 (5.0)	7 (9.6)	16 (3.6)	23 (4.4)
気管支炎	1 (1.4)	23 (5.1)	24 (4.6)	0	0	0
背部痛	4 (5.5)	18 (4.0)	22 (4.2)	0	0	0
上腹部痛	2 (2.7)	14 (3.1)	16 (3.1)	1 (1.4)	4 (0.9)	5 (1.0)
関節痛	2 (2.7)	13 (2.9)	15 (2.9)	0	0	0
高血圧	3 (4.1)	12 (2.7)	15 (2.9)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
処置による疼痛	4 (5.5)	11 (2.4)	15 (2.9)	0	0	0
鼻咽頭炎	4 (5.5)	10 (2.2)	14 (2.7)	0	0	0
歯痛	2 (2.7)	11 (2.4)	13 (2.5)	0	0	0
腹部不快感	4 (5.5)	8 (1.8)	12 (2.3)	2 (2.7)	8 (1.8)	10 (1.9)
ウイルス性胃腸炎	2 (2.7)	10 (2.2)	12 (2.3)	0	0	0
インフルエンザ	4 (5.5)	8 (1.8)	12 (2.3)	0	0	0
体重増加	2 (2.7)	9 (2.0)	11 (2.1)	1 (1.4)	3 (0.7)	4 (0.8)
不安	0	10 (2.2)	10 (1.9)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	4 (5.5)	6 (1.3)	10 (1.9)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
筋挫傷	1 (1.4)	9 (2.0)	10 (1.9)	0	0	0
四肢痛	0	10 (2.2)	10 (1.9)	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	10 (2.2)	10 (1.9)	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	9 (2.0)	9 (1.7)	0	0	0
便秘	3 (4.1)	5 (1.1)	8 (1.5)	1 (1.4)	3 (0.7)	4 (0.8)
消化不良	2 (2.7)	6 (1.3)	8 (1.5)	1 (1.4)	3 (0.7)	4 (0.8)
味覚異常	2 (2.7)	0	2 (0.4)	2 (2.7)	0	2 (0.4)

例数（割合）

Source：LIN-MD-02（5.3.5.2-2）Table 14.5.1.3A，Table 14.5.1.5A

表 2.7.6.14- 7　2%以上の患者に発現した有害事象（IBS-C 安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 13.0 基本語	有害事象			副作用		
	RI n=488	RO n=544	合計 n=1032	RI n=488	RO n=544	合計 n=1032
すべての有害事象／副作用	305 (62.5)	293 (53.9)	598 (57.9)	246 (50.4)	201 (36.9)	447 (43.3)
下痢	200 (41.0)	145 (26.7)	345 (33.4)	190 (38.9)	132 (24.3)	322 (31.2)
腹痛	35 (7.2)	35 (6.4)	70 (6.8)	27 (5.5)	23 (4.2)	50 (4.8)
上気道感染	34 (7.0)	31 (5.7)	65 (6.3)	0	0	0
副鼻腔炎	28 (5.7)	33 (6.1)	61 (5.9)	0	0	0
尿路感染	26 (5.3)	32 (5.9)	58 (5.6)	5 (1.0)	5 (0.9)	10 (1.0)
悪心	26 (5.3)	26 (4.8)	52 (5.0)	17 (3.5)	7 (1.3)	24 (2.3)
頭痛	26 (5.3)	16 (2.9)	42 (4.1)	10 (2.0)	7 (1.3)	17 (1.6)
腹部膨満	18 (3.7)	17 (3.1)	35 (3.4)	14 (2.9)	12 (2.2)	26 (2.5)
鼻咽頭炎	16 (3.3)	16 (2.9)	32 (3.1)	0	0	0
鼓腸	23 (4.7)	8 (1.5)	31 (3.0)	22 (4.5)	8 (1.5)	30 (2.9)
背部痛	18 (3.7)	8 (1.5)	26 (2.5)	0	0	0
気管支炎	14 (2.9)	12 (2.2)	26 (2.5)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
ウイルス性胃腸炎	10 (2.0)	16 (2.9)	26 (2.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
不安	12 (2.5)	11 (2.0)	23 (2.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
便意切迫	13 (2.7)	10 (1.8)	23 (2.2)	12 (2.5)	10 (1.8)	22 (2.1)
疲労	11 (2.3)	11 (2.0)	22 (2.1)	2 (0.4)	4 (0.7)	6 (0.6)
高血圧	14 (2.9)	8 (1.5)	22 (2.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
関節痛	6 (1.2)	15 (2.8)	21 (2.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
うつ病	7 (1.4)	14 (2.6)	21 (2.0)	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
インフルエンザ	13 (2.7)	8 (1.5)	21 (2.0)	0	0	0
嘔吐	9 (1.8)	12 (2.2)	21 (2.0)	4 (0.8)	2 (0.4)	6 (0.6)
胃食道逆流性疾患	13 (2.7)	6 (1.1)	19 (1.8)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
便秘	5 (1.0)	12 (2.2)	17 (1.6)	2 (0.4)	8 (1.5)	10 (1.0)
筋挫傷	3 (0.6)	13 (2.4)	16 (1.6)	0	0	0
便失禁	10 (2.0)	2 (0.4)	12 (1.2)	9 (1.8)	2 (0.4)	11 (1.1)
外陰膣真菌感染	1 (0.2)	11 (2.0)	12 (1.2)	0	0	0

例数（割合）

Source：LIN-MD-02（5.3.5.2-2）Table 14.5.1.3B，Table 14.5.1.5B

表 2.7.6.14- 8　2%以上の患者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 13.0 基本語	有害事象			副作用		
	RI n=561	RO n=993	合計 n=1554	RI n=561	RO n=993	合計 n=1554
すべての有害事象／副作用	355 (63.3)	560 (56.4)	915 (58.9)	285 (50.8)	378 (38.1)	663 (42.7)
下痢	234 (41.7)	290 (29.2)	524 (33.7)	222 (39.6)	269 (27.1)	491 (31.6)
腹痛	44 (7.8)	61 (6.1)	105 (6.8)	33 (5.9)	39 (3.9)	72 (4.6)
上気道感染	36 (6.4)	60 (6.0)	96 (6.2)	0	0	0
副鼻腔炎	33 (5.9)	60 (6.0)	93 (6.0)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
尿路感染	32 (5.7)	56 (5.6)	88 (5.7)	7 (1.2)	6 (0.6)	13 (0.8)
悪心	32 (5.7)	49 (4.9)	81 (5.2)	20 (3.6)	12 (1.2)	32 (2.1)
頭痛	30 (5.3)	46 (4.6)	76 (4.9)	12 (2.1)	15 (1.5)	27 (1.7)
腹部膨満	26 (4.6)	37 (3.7)	63 (4.1)	18 (3.2)	31 (3.1)	49 (3.2)
鼓腸	30 (5.3)	27 (2.7)	57 (3.7)	29 (5.2)	24 (2.4)	53 (3.4)
気管支炎	15 (2.7)	35 (3.5)	50 (3.2)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
背部痛	22 (3.9)	26 (2.6)	48 (3.1)	0	0	0
鼻咽頭炎	20 (3.6)	26 (2.6)	46 (3.0)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	12 (2.1)	26 (2.6)	38 (2.4)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
高血圧	17 (3.0)	20 (2.0)	37 (2.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.3)
関節痛	8 (1.4)	28 (2.8)	36 (2.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
不安	12 (2.1)	21 (2.1)	33 (2.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
インフルエンザ	17 (3.0)	16 (1.6)	33 (2.1)	0	0	0
処置による疼痛	12 (2.1)	19 (1.9)	31 (2.0)	0	0	0
疲労	12 (2.1)	18 (1.8)	30 (1.9)	3 (0.5)	5 (0.5)	8 (0.5)
嘔吐	10 (1.8)	20 (2.0)	30 (1.9)	4 (0.7)	2 (0.2)	6 (0.4)
便意切迫	14 (2.5)	15 (1.5)	29 (1.9)	13 (2.3)	15 (1.5)	28 (1.8)
胃食道逆流性疾患	17 (3.0)	12 (1.2)	29 (1.9)	2 (0.4)	2 (0.2)	4 (0.3)
うつ病	7 (1.2)	20 (2.0)	27 (1.7)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
筋挫傷	4 (0.7)	22 (2.2)	26 (1.7)	0	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.2)	21 (2.1)	22 (1.4)	0	0	0

例数（割合）

Source：LIN-MD-02（5.3.5.2-2）Table 14.5.1.3C，Table 14.5.1.5C

表 2.7.6.14- 9　治験薬投与から初回の下痢発現時期までの要約統計量（安全性解析対象集団）

統計 [a]	本試験で初めてリナクロチドを服用した患者 [b] (N=732)	安全性解析対象集団 (N=1554)
日数		
平均値（SD）	32.6 (67.5)	41.3 (81.4)
中央値（最小値, 最大値）	4.0 (1, 448)	5.0 (1, 514)
n	304	524
分布，n1 (%)[c]		
ベースラインから Week 2	202 (27.6)	326 (21.0)
Week 2 から Week 6	44 (6.0)	79 (5.1)
Week 6 から Week 14	25 (3.4)	47 (3.0)
Week 14 から Week 26	17 (2.3)	35 (2.3)
Week 26 から Week 39	8 (1.1)	19 (1.2)
Week 39 から Week 52	7 (1.0)	11 (0.7)
Week 52 から Week 65	1 (0.1)	6 (0.4)
Week 65 から Week 78	0	1 (0.1)

a：下痢の有害事象を経験した患者のみが本解析の対象である。

b：本試験で初めてリナクロチドを服用した患者とは，前 LIN-MD-01 試験においてプラセボを投与された第 3 相 RO 患者，第 2 相 RO 患者，又は前試験（LIN-MD-01 又は LIN-MD-31）において無作為化不適格であった患者である。

c：パーセンテージは n1/N で求めている。

n：下痢の有害事象を経験し治験薬初回投与後の有害事象開始日が欠落していない安全性解析対象集団の患者数，
n1：下痢の有害事象を経験し治験薬初回投与後の有害事象開始日が欠落していない該当カテゴリーの患者数

Source：LIN-MD-02（5.3.5.2-2）Table 14.5.2.7

死亡及び重篤な有害事象

1 例が重篤な有害事象（貧血及び食道癌）により試験期間中に死亡した。有害事象はいずれも重度で，治験薬との関連性はないと判断された。重篤な有害事象（死亡例を含む）は，CC 患者の 5.9%（31/523 例）及び IBS-C 患者の 5.5%（57/1032 例）にみられた。3 例以上にみられた重篤な有害事象は，CC 安全性解析対象集団では胆石症（5/523 例，1.0 %），IBS-C 安全性解析対象集団では非心臓性胸痛（4/1032 例，0.4 %），狭心症（3/1032 例，0.3%），乳癌（3/1032 例，0.3%）であった（表 2.7.6.14- 10）。治験担当医師によって，これらの重篤な有害事象に治験薬投与との関連性はないと判断された（表 2.7.6.14- 11）。重篤な有害事象に下痢はみられなかった。

表 2.7.6.14- 10　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 13.0 基本語	CC 安全性解析対象集団			IBS-C 安全性解析対象集団			安全性解析対象集団		
	RI n=73	RO n=450	計 n=523	RI n=488	RO n=544	計 n=1032	RI n=561	RO n=993	計 n=1554
すべての重篤な有害事象	5 (6.8)	26 (5.8)	31 (5.9)	28 (5.7)	29 (5.3)	57 (5.5)	33 (5.9)	55 (5.5)	88 (5.7)
胆石症	1 (1.4)	4 (0.9)	5 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	1 (0.2)	5 (0.5)	6 (0.4)
非心臓性胸痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.3)
狭心症	1 (1.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)	4 (0.3)
胆嚢炎	0	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.3)
失神	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0	4 (0.4)	4 (0.3)
乳癌	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)
甲状腺腫	0	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
卵巣嚢胞	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0	3 (0.3)	3 (0.2)
腹痛	1 (1.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
腺筋症	1 (1.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
背部痛	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
膀胱脱	1 (1.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
気管支炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	2 (0.1)
脳血管発作	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
膀胱瘤	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
転倒	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
高血圧	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
イレウス	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)	2 (0.4)	0	2 (0.1)
悪心	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)	2 (0.4)	0	2 (0.1)
頚部痛	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
肺塞栓症	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	2 (0.2)	2 (0.1)
子宮平滑筋腫	1 (1.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
子宮脱	1 (1.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
嘔吐	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)	2 (0.4)	0	2 (0.1)
腹部膿瘍	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
上腹部痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
自然流産	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
癒着	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
貧血	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
足関節部骨折	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
虫垂炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
関節痛	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
胆道ジスキネジー	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
バニオン	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
白内障	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
胸部不快感	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
胸痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
感染性胆嚢炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
うつ病	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
憩室炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
月経困難症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
子宮外妊娠	1 (1.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
子宮内膜癌	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
多形紅斑	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
消化管運動障害	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

MedDRA/J Version 13.0 基本語	CC 安全性解析対象集団			IBS-C 安全性解析対象集団			安全性解析対象集団		
	RI n=73	RO n=450	計 n=523	RI n=488	RO n=544	計 n=1032	RI n=561	RO n=993	計 n=1554
鼡径部痛	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
頭蓋内出血	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
低血糖症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
鼡径ヘルニア	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
損傷	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
腸閉塞	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
関節腫脹	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
下肢骨折	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
月経過多	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
心筋梗塞	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
腎結石症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
非ホジキンリンパ腫	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
非小細胞肺癌	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
食道癌	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
卵巣嚢胞破裂	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
急性膵炎	1 (1.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
骨盤癒着症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
骨盤痛	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
肺炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
嚥下性肺炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
処置後出血	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
処置後感染	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
前立腺癌	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
直腸脱	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
呼吸窮迫	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
側弯症	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
敗血症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
小腸閉塞	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
スピゲリウスヘルニア	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
腹圧性尿失禁	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
自殺企図	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
上室性頻脈	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
頻呼吸	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
甲状腺癌	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
脛骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
臍ヘルニア	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
術後尿閉	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
子宮腟脱	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
心室性頻脈	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
回転性めまい	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
前庭神経炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
創部内臓脱出	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

例数（割合）

Source：LIN-MD-02（5.3.5.2-2）Table 14.5.2.3.1A，Table 14.5.2.3.1B，Table 14.5.2.3.1C

表 2.7.6.14- 11　重篤な有害事象発現例の一覧表（安全性解析対象集団）

安全性の背景	前試験（RI/RO）	被験者番号	年齢（歳）	性別	発現日 [a]	程度／関連性	MedDRA/J Version 13.0 基本語
CC 安全性	LIN-MD-01 (RI)	0310135	52	女	18	重度／多分関連なし	胆石症 [b]
					18	重度／多分関連なし	急性膵炎 [b]
					18	中等度／多分関連なし	腹痛 [b]
	LIN-MD-01 (RI)	0370103	46	女	227	重度／関連なし	狭心症
	LIN-MD-01 (RI)	0770127	26	女	15	中等度／関連なし	子宮外妊娠 [b]
	LIN-MD-01 (RI)	0800106	62	女	124	中等度／関連なし	膀胱脱
					124	中等度／関連なし	子宮脱
	LIN-MD-01 (RI)	1140102	48	女	145	軽度／関連なし	腺筋症
					180	軽度／関連なし	子宮平滑筋腫
	LIN-MD-01 (RO)	0100103	55	女	70	重度／関連なし	背部痛
					70	重度／関連なし	頚部痛
					379	重度／関連なし	肺塞栓症 [c]
	LIN-MD-01 (RO)	0100112	36	女	42	重度／関連なし	転倒 [c]
					42	重度／関連なし	脛骨骨折 [c]
	LIN-MD-01 (RO)	0130104	28	女	80	中等度／関連なし	頚部痛
	LIN-MD-01 (RO)	0200110	44	女	327	中等度／関連なし	胆石症
	LIN-MD-01 (RO)	0250101	64	女	-6	中等度／関連なし	鼠径ヘルニア（右）[d]
					-6	中等度／関連なし	鼠径ヘルニア（左）[d]
					16	中等度／関連なし	甲状腺腫瘤
					368	中等度／関連なし	胸部不快感
	LIN-MD-01 (RO)	0290103	40	女	120	重度／関連なし	胆石症
					213	重度／関連なし	憩室炎 [b]
	LIN-MD-01 (RO)	0290108	70	女	498	重度／関連なし	股関節部骨折
					500	重度／多分関連なし	多発性骨髄腫
	LIN-MD-01 (RO)	0290111	27	女	228	中等度／多分関連なし	鼠径部痛
	LIN-MD-01 (RO)	0330101	54	女	10	重度／関連なし	スピゲリウスヘルニア [c]
	LIN-MD-01 (RO)	0430103	51	女	119	中等度／関連なし	胃食道逆流性疾患
	LIN-MD-01 (RO)	0450108	57	女	329	中等度／関連なし	卵巣嚢胞
					428	重度／関連なし	腹部膿瘍
					463	重度／関連なし	処置後感染
	LIN-MD-01 (RO)	0450110	46	女	140	重度／関連なし	うつ病 [c]
	LIN-MD-01 (RO)	0520107	72	女	165	軽度／関連なし	失神
	LIN-MD-01 (RO)	0570105	55	女	334	中等度／関連なし	バニオン
	LIN-MD-01 (RO)	0610112	48	女	154	重度／多分関連なし	胆道ジスキネジー
	LIN-MD-01 (RO)	0610117	40	女	537	重度／多分関連なし	胆嚢炎 [c]
					537	中等度／多分関連なし	胆石症 [c]
	LIN-MD-01 (RO)	0680101	44	女	257	重度／多分関連なし	気管支炎
	LIN-MD-01 (RO)	0690127	62	女	191	重度／関連なし	子宮脱
	LIN-MD-01 (RO)	0700101	57	女	57	重度／関連なし	側弯症 [c]
	LIN-MD-01 (RO)	0720108	59	女	459	中等度／多分関連なし	失神 [b]
					459	中等度／関連なし	高血圧 [b]

安全性の背景	前試験（RI/RO）	被験者番号	年齢（歳）	性別	発現日[a]	程度／関連性	MedDRA/J Version 13.0 基本語
	LIN-MD-01 (RO)	0880132	37	女	25	中等度／多分関連なし	胆嚢炎
					25	中等度／多分関連なし	胆石症
					28	中等度／多分関連なし	非心臓性胸痛
					28	中等度／多分関連なし	頻呼吸
	LIN-MD-01 (RO)	0950122	48	女	11	中等度／関連なし	背部痛
	LIN-MD-01 (RO)	0950143	55	女	8	重度／関連なし	膀胱脱
					125	重度／関連なし	直腸脱
	LIN-MD-01 (RO)	0980101	45	女	289	中等度／関連なし	甲状腺腫
	LIN-MD-01 (RO)	0980107	50	女	140	重度／多分関連なし	非小細胞肺癌[b]
	LIN-MD-01 (RO)	1030106	49	女	209	重度／関連なし	子宮内膜癌[b]
	MCP-103-201(RO)	0720201	55	女	226	中等度／多分関連なし	胸痛
IBS-C 安全性	LIN-MD-31 (RI)	0033120	71	女	272	重度／関連なし	膀胱瘤[c]
					387	重度／関連あるかもしれない	イレウス[b]
	LIN-MD-31 (RI)	0043115	58	女	370	中等度／多分関連なし	感染性胆嚢炎[c]
	LIN-MD-31 (RI)	0093110	77	男	314	中等度／関連なし	前立腺癌[b]
	LIN-MD-31 (RI)	0113113	52	男	397	中等度／関連なし	鼠径ヘルニア
	LIN-MD-31 (RI)	0113116	56	男	130	中等度／関連なし	心筋梗塞
	LIN-MD-31 (RI)	0133115	87	男	528	中等度／関連なし	狭心症
					652	重度／関連なし	冠動脈疾患[d]
	LIN-MD-31 (RI)	0153118	51	女	163	重度／関連なし	一過性脳虚血発作
	LIN-MD-31 (RI)	0413120	24	女	90	重度／関連あるかもしれない	上腹部痛[b]
					91	中等度／多分関連なし	悪心
					91	中等度／多分関連なし	嘔吐
	LIN-MD-31 (RI)	0413123	50	女	441	中等度／関連なし	甲状腺腫
					502	重度／関連なし	甲状腺癌
	LIN-MD-31 (RI)	0453106	57	女	244	重度／多分関連なし	高血圧
					273	重度／関連なし	高血圧
	LIN-MD-31 (RI)	0463124	28	女	385	重度／多分関連なし	ウイルス性胃腸炎[c]
	LIN-MD-31 (RI)	0553102	39	女	133	重度／関連なし	乳癌[b]
	LIN-MD-31 (RI)	0573144	23	女	26	重度／関連なし	非ホジキンリンパ腫[b]
	LIN-MD-31 (RI)	0613108	49	女	266	重度／関連なし	癒着[c]
					267	中等度／関連なし	悪心[c]
					267	中等度／関連なし	嘔吐[c]
	LIN-MD-31 (RI)	0643101	44	女	115	重度／関連なし	虫垂炎
	LIN-MD-31 (RI)	0723101	45	女	11	中等度／多分関連なし	非心臓性胸痛
	LIN-MD-31 (RI)	0763123	72	男	532	重度／関連なし	術後尿閉
	LIN-MD-31 (RI)	0763138	44	女	327	重度／関連あるかもしれない	イレウス[c]
					332	重度／関連なし	嚥下性肺炎[c]
					387	重度／関連あるかもしれない	イレウス[c]
					458	重度／関連あるかもしれない	イレウス
					503	重度／関連なし	脳血管発作[b]
	LIN-MD-31 (RI)	0833110	51	女	15	重度／多分関連なし	前庭神経炎[c]
	LIN-MD-31 (RI)	1023104	54	女	251	軽度／関連なし	非心臓性胸痛
	LIN-MD-31 (RI)	1083110	60	女	226	重度／関連なし	胆嚢炎
	LIN-MD-31 (RI)	1103141	58	女	430	重度／関連なし	回転性めまい

安全性の背景	前試験（RI/RO）	被験者番号	年齢（歳）	性別	発現日[a]	程度／関連性	MedDRA/J Version 13.0 基本語
	LIN-MD-31 (RI)	1123103	73	女	501	中等度／関連なし	転倒[b]
					501	重度／関連なし	足関節部骨折[b]
	LIN-MD-31 (RI)	1213103	38	女	521	重度／多分関連なし	臍ヘルニア
	LIN-MD-31 (RI)	1213115	53	女	124	重度／関連なし	白内障
	LIN-MD-31 (RI)	1213117	63	女	143	重度／関連なし	乳癌[b]
	LIN-MD-31 (RI)	1213126	32	女	267	重度／関連なし	消化管運動障害[b]
	LIN-MD-31 (RI)	1233119	38	男	79	重度／関連なし	損傷[b]
	LIN-MD-31 (RO)	0033112	49	女	83	重度／多分関連なし	上室性頻脈
	LIN-MD-31 (RO)	0053109	70	女	121	中等度／関連なし	膀胱瘤
					121	中等度／関連なし	腹圧性尿失禁
					121	中等度／関連なし	子宮腟脱
	LIN-MD-31 (RO)	0083114	52	女	231	中等度／多分関連なし	腸閉塞[b]
					238	重度／関連なし	創部内臓脱出
	LIN-MD-31 (RO)	0083117	29	女	87	中等度／多分関連なし	肺塞栓症
	LIN-MD-31 (RO)	0083119	60	女	39	重度／関連なし	乳癌
	LIN-MD-31 (RO)	0133111	50	女	125	重度／多分関連なし	頭蓋内出血[c]
	LIN-MD-31 (RO)	0133118	29	女	481	重度／関連あるかもしれない	自然流産
	LIN-MD-31 (RO)	0143107	44	女	222	中等度／多分関連なし	子宮平滑筋腫
					222	中等度／多分関連なし	骨盤癒着症
					222	中等度／多分関連なし	骨盤痛
					230	重度／多分関連なし	処置後出血
	LIN-MD-31 (RO)	0193123	52	女	245	重度／関連なし	関節痛
					245	重度／関連なし	関節腫脹
					258	重度／関連なし	下肢骨折
	LIN-MD-31 (RO)	0233118	54	女	197	重度／関連なし	非心臓性胸痛
	LIN-MD-31 (RO)	0253127	42	女	93	中等度／関連なし	狭心症
	LIN-MD-31 (RO)	0293103	45	男	222	重度／関連なし	腎結石症
	LIN-MD-31 (RO)	0293106	49	女	201	重度／多分関連なし	小腸閉塞
	LIN-MD-31 (RO)	0303103	48	女	183	中等度／関連なし	失神
					183	中等度／関連なし	気管支炎
	LIN-MD-31 (RO)	0373104	56	女	325	中等度／関連なし	卵巣嚢胞
	LIN-MD-31 (RO)	0383101	43	女	17	中等度／関連なし	卵巣嚢胞破裂
	LIN-MD-31 (RO)	0423107	49	男	489	重度／関連なし	非心臓性胸痛
	LIN-MD-31 (RO)	0463113	26	女	181	重度／関連なし	自殺企図
					209	重度／関連なし	自殺企図
	LIN-MD-31 (RO)	0543105	40	女	175	軽度／関連なし	胆石症
	LIN-MD-31 (RO)	0563109	65	女	250	中等度／多分関連なし	敗血症[c]
					251	中等度／多分関連なし	肺炎
					252	中等度／関連なし	呼吸窮迫[c]
	LIN-MD-31 (RO)	0703115	28	女	52	重度／関連なし	腹痛[c]
	LIN-MD-31 (RO)	0733119	49	男	104	重度／関連なし	貧血[b, e]
					109	重度／関連なし	食道癌[b, e]
	LIN-MD-31 (RO)	0803103	52	女	419	中等度／多分関連なし	心室性頻脈
	LIN-MD-31 (RO)	0803110	59	女	455	重度／多分関連なし	多形紅斑[c]
	LIN-MD-31 (RO)	1163110	76	男	512	軽度／関連なし	狭心症
					531	軽度／関連なし	低血糖症
					531	軽度／関連なし	失神

安全性の背景	前試験（RI/RO）	被験者番号	年齢（歳）	性別	発現日[a]	程度／関連性	MedDRA/J Version 13.0 基本語
	LIN-MD-31 (RO)	1193104	81	女	133	重度／関連なし	脳血管発作[b]
	LIN-MD-31 (RO)	1193120	32	女	389	重度／関連あるかもしれない	胆嚢炎[c]
	LIN-MD-31 (RO)	1223109	75	女	105	重度／多分関連なし	呼吸困難
	LIN-MD-31 (RO)	1243112	40	女	61	中等度／関連なし	腺筋症[c]
					61	中等度／関連なし	月経困難症[c]
					61	中等度／関連なし	月経過多[c]
					61	中等度／関連なし	卵巣嚢胞[c]

a：発現日＝重篤な有害事象が発現した日－治験薬の初回投与日＋1

b：本事象のために試験を中止した。

c：本事象のために試験を一時的に中断した。

d：治験薬投与期間外の事象。

e：本事象のため死亡した。

Source：LIN-MD-02（5.3.5.2-2）Table 14.5.2.4

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は各投与群で 9.4%～19.2%の患者にみられた。最も多くみられた中止理由は，下痢であり，全体の 6.4% (99/1554 例) が下痢のために投与中止した (表 2.7.6.14- 12)。

用量調整の結果

安全性解析集団の中で，66.5%（1034/1554 例）の患者がリナクロチド 0.29 mg で投与継続され，33.5%（520/1554 例）の患者が有害事象のために 0.145 mg に減量又は休薬した。

表 2.7.6.14- 12　2 例以上で投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 13.0 基本語	CC 安全性解析対象集団			IBS-C 安全性解析対象集団			安全性解析対象集団		
	RI (n=73)	RO (n=450)	計 (n=523)	RI (n=488)	RO (n=544)	計 (n=1032)	RI (n=561)	RO (n=993)	計 (n=1554)
有害事象による中止	14 (19.2)	51 (11.3)	65 (12.4)	87 (17.8)	51 (9.4)	138 (13.4)	101 (18.0)	102 (10.3)	203 (13.1)
下痢	6 (8.2)	25 (5.6)	31 (5.9)	47 (9.6)	21 (3.9)	68 (6.6)	53 (9.4)	46 (4.6)	99 (6.4)
腹痛	2 (2.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	6 (1.2)	8 (1.5)	14 (1.4)	8 (1.4)	9 (0.9)	17 (1.1)
腹部膨満	1 (1.4)	3 (0.7)	4 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)	4 (0.7)	4 (0.4)	8 (0.5)
鼓腸	2 (2.7)	2 (0.4)	4 (0.8)	3 (0.6)	0	3 (0.3)	5 (0.9)	2 (0.2)	7 (0.5)
便秘	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.2)	4 (0.3)
便意切迫	0	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)	3 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.3)
便失禁	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	3 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.3)
悪心	1 (1.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)	4 (0.3)
下腹部痛	1 (1.4)	0	1 (0.2)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
上腹部痛	0	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (< 0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
貧血	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (< 0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
肝酵素上昇	1 (1.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (< 0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
高血圧	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (< 0.1)	0	3 (0.3)	3 (0.2)
腹部不快感	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
無力症	1 (1.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (< 0.1)	2 (0.4)	0	2 (0.1)
乳癌	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)	2 (0.4)	0	2 (0.1)
脳血管発作	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
憩室炎	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (< 0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
消化管運動障害	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)	2 (0.4)	0	2 (0.1)
動悸	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (< 0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
尿路感染	1 (1.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
体重増加	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (< 0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)

例数（割合）

長期安全性試験期間中の有害事象による脱落例のみを解析対象とした。

同一患者に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。

Source：LIN-MD-02（5.3.5.2-2）Table 14.5.2.5A，Table 14.5.2.5B，Table 14.5.2.5C

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図

臨床検査値，身体所見，バイタルサイン及び心電図の結果について臨床的に意義のある所見はみられなかった。

2.7.6.14.6 結論

- これまでのリナクロチド試験と同様に，最も多くみられた有害事象は下痢であり，安全性解析対象集団の 33.7%（524/1554 例）で 1 回以上の下痢がみられた。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり，リナクロチドとの関連性は否定された。

- 試験中止の可能性があった場合でも，リナクロチドを 0.29 mg から 0.145 mg へ減量することで継続が可能と考えられた。
- 重篤な有害事象の発現割合はCC 及びIBS-C のいずれの安全性解析対象集団でも低かった（18カ月の試験期間中，それぞれ 5.9%と 5.5%の患者に 1 件以上の重篤な有害事象がみられた）。
- 試験終了時の安全性解析対象集団での治療満足度の平均値は，5 段階評価の 3.8 であり，多くの患者がリナクロチドによる治療に満足していることが示された。
- 本試験では，新たな安全性の問題はみられなかった。