

審査報告書

平成 30 年 7 月 11 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] リンゼス錠 0.25 mg
[一 般 名] リナクロチド
[申 請 者] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 9 月 11 日
[剤形・含量] 1 錠中にリナクロチド 0.25 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性便秘症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

便秘型過敏性腸症候群

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

(下線部追加)

[用法及び用量]

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

なお、症状により 0.25 mg に減量する。

(変更なし)

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成30年6月25日

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

申請品目

[販売名] リンゼス錠 0.25 mg

[一般名] リナクロチド

[申請者] アステラス製薬株式会社

[申請年月日] 平成29年9月11日

[剤形・含量] 1錠中にリナクロチド 0.25 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果] 便秘型過敏性腸症候群
慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

(下線部追加)

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

(変更なし)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	2
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	19
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	19

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

便秘は、便が大腸内に滞留し排便が順調に行われない状態であり、排便回数の減少、便の硬さ、排便困難感、残便感等により診断され、主な症状は腹痛、直腸残便感、腹部膨満感等である。本邦において、便秘は発症経過から急性便秘と慢性便秘に大別され、さらに原因・病態等により機能性便秘、器質性便秘等に分類されている（「慢性便秘症診療ガイドライン 2017」日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会編）。

便秘に対する薬物治療として、大腸刺激性下剤（センノシド、ピコスルファートナトリウム水和物等）、塩類下剤（酸化マグネシウム等）及び上皮機能変容薬（ルビプロストン）等が単独又は併用で使用されているが、それぞれ長期連用による耐性又は習慣性、高マグネシウム血症を含む電解質異常、悪心の発現等が課題となっている。

リンゼス錠 0.25 mg は、リナクロチド（以下、「本薬」）を有効成分とするグアニル酸シクラーゼ C 受容体作動薬である。非臨床試験において、腸管管腔表面のグアニル酸シクラーゼ C 受容体を活性化して細胞内の cGMP 濃度を増加させ、腸液分泌促進作用及び小腸輸送能促進作用が認められており、便秘を改善することが期待され、開発に至った。

なお、本邦において、本薬は、2016 年 12 月に「便秘型過敏性腸症候群」の効能・効果で承認されている。また、海外では、米国で 2012 年 8 月に承認され、2018 年 5 月現在、本薬は米国及び欧州を含む 18 の国及び地域において承認されている。慢性便秘症（慢性特発性便秘症）の適応については、米国、カナダ及びメキシコで承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、品質に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、本薬の薬理作用（腸液分泌促進作用及び小腸輸送能促進作用）については初回承認時に審査済みであり（「リンゼス錠 0.25 mg 審査報告書」〈平成 28 年 11 月 10 日〉参照）、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、慢性便秘症患者を対象とした国内臨床試験 2 試験が提出された（表 1）。国内第 II 相試験（CL-1021 試験）及び国内第 III 相試験（CL-1031 試験）における主な選択・除外基準、主な評価項目の定義及びブリストル便形状スケール（以下、「BSFS」）をそれぞれ表 2、表

3及び表4に示した。

表1 有効性及び安全性に関する評価資料(各国内試験)の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	投与期間	群(投与例数)	主な有効性評価項目
第II相	0456-CL-1021	慢性便秘症患者 (器質的疾患による便秘を除く)	二重盲検 並行群間比較	2週間	プラセボ(80例) 本薬0.0625mg(82例) 本薬0.125mg(71例) 本薬0.25mg(73例) 本薬0.5mg(76例)	評価期第1週における自然排便(SBM)頻度(週平均値)の排便習慣観察期からの変化量(平均値±標準偏差) プラセボ:1.91±1.96 本薬0.0625mg:3.89±3.25 本薬0.125mg:3.11±2.90 本薬0.25mg:3.87±2.90 本薬0.5mg:3.85±3.84
第III相	0456-CL-1031	慢性便秘症患者 (器質的疾患による便秘を除く)	<第I期> 二重盲検 並行群間比較	4週間	プラセボ(89例) 本薬0.5mg(92例)	評価期(第I期)第1週におけるSBM頻度(週平均値)の排便習慣観察期からの変化量(平均値±標準偏差) プラセボ:1.48±1.84 本薬0.5mg:4.02±3.82
			<第II期> 非盲検 非対照	52週間	本薬0.5mg ^{a)} (165例)	

a) 減量基準を満たした場合、第II期(非盲検期)の8週目までは本薬0.25mgへの減量が可能とされた

表2 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 6カ月以上前から、自発排便(SBM)頻度が週に3回未満である患者 6カ月以上前から、以下の症状のうち1つ以上該当する患者 <ol style="list-style-type: none"> 排便の25%以上にいきみがある 排便の25%以上に兎糞状便又は硬便がある 排便の25%以上に残便感がある 6カ月以上前から、下剤を使わないときに軟便又は水様便になることは稀である患者 慢性便秘症の発症後かつ過去5年以内に全大腸内視鏡検査又は注腸造影検査(ただし、50歳未満の場合はS状結腸内視鏡検査でも可とする)が実施され、消化管通過に影響を与えるような器質的異常が認められなかった患者 排便習慣観察期において、SBM頻度の週平均値が3回未満であった患者 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 以下のRome IIIの過敏性腸症候群の診断基準に合致した患者 過去3カ月の間に、1カ月あたり3日以上にわたって腹痛又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6カ月以上前から症状がある患者 <ol style="list-style-type: none"> 排便によって症状が改善する 有症状時に排便頻度の変化がある 有症状時に便形状(外観)の変化がある 胃、胆嚢、小腸又は大腸の外科的切除手術(ただし虫垂炎、良性ポリープ切除は除く)の既往がある患者 炎症性腸疾患(クローン病又は潰瘍性大腸炎)又は虚血性大腸炎の既往がある又は現在罹患している患者 感染性腸炎を現在罹患している患者 器質的疾患による便秘を現在罹患している患者 薬物投与による便秘を現在罹患している患者 排便習慣観察期において、SBMのうち軟便が2回以上あった又は水様便が1回以上あった患者
--

表3 主な評価項目の定義

自然排便(SBM)	排便の当日又は前日に下剤、座薬、浣腸又は摘便の処置がない排便
完全自然排便(CSBM)	SBMのうち残便感がない排便
排便習慣観察期におけるSBM頻度(週平均値) ^{a)}	(排便習慣観察期2週の合計SBM頻度/2週のSBM頻度の評価可能日数)×7
評価期におけるSBM頻度(週平均値) ^{a)}	(週の合計SBM頻度/週のSBM頻度の評価可能日数)×7
SBMの週間レスポンス ^{a)}	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のSBM頻度の週平均値から1回以上増加
便形状(週平均値)	週のプリストル便形状スケール(BSFS)スコア/週の便形状の評価可能排便頻度

a) 1週間における評価可能日数が5日未満の場合は、該当週の排便回数は欠測として扱う
完全自然排便(CSBM)についても同様に計算

表4 プリストル便形状スケール(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どぐろを巻く便
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

7.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 0456-CL-1021 <2015年4月～2015年10月>）

20歳以上80歳未満の慢性便秘症患者（表2）（目標症例数350例：各群70例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内50施設で実施された。

本試験では、2週間の排便習慣観察期及び2週間の評価期が設定され、本試験に組入れられた被験者は排便習慣観察期から評価期に移行する段階で、プラセボ群、本薬0.0625 mg群、0.125 mg群、0.25 mg群又は0.5 mg群のいずれかにランダムに割り付けられた。

用法・用量は、プラセボ、本薬0.0625、0.125、0.25又は0.5 mgを1日1回朝食前に2週間経口投与することとされた。

ランダム化された383例のうち、1例¹⁾を除いた382例（プラセボ群80例、本薬0.0625 mg群82例、0.125 mg群71例、0.25 mg群73例及び0.5 mg群76例）がFull Analysis Set（以下、「FAS」）及び安全性解析対象集団とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は11例（プラセボ群1例、本薬0.0625 mg群4例、0.125 mg群2例、0.25 mg群2例及び0.5 mg群2例）であり、中止理由は、「有害事象」3例（本薬0.0625 mg群、0.125 mg群及び0.5 mg群各1例）、「効果不十分」3例（プラセボ群、本薬0.0625 mg群及び0.5 mg群各1例）、「被験者による中止の申し出」2例（本薬0.0625 mg群及び0.125 mg群各1例）、「その他」2例（本薬0.0625 mg群及び0.25 mg群各1例）及び「治験実施計画書からの逸脱」（本薬0.25 mg群1例²⁾）であった。

有効性について、主要評価項目である「評価期第1週における自発排便（以下、「SBM」）頻度（週平均値）の排便習慣観察期からの変化量」は表5のとおりであり、いずれの本薬群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた（本薬0.125 mg群 $p=0.016$ 、その他の群 $p<0.001$ 、有意水準両側5%、共分散分析、閉手順による多重性の調整）。

表5 評価期第1週における自発排便（SBM）頻度（週平均値）の排便習慣観察期からの変化量（FAS）

	プラセボ群 (80例)	本薬0.0625 mg群 (82例)	本薬0.125 mg群 (71例)	本薬0.25 mg群 (73例)	本薬0.5 mg群 (76例)
排便習慣観察期のSBM頻度（週平均値）	1.72±0.74	1.71±0.74	1.75±0.71	1.69±0.79	1.81±0.73
評価期第1週のSBM頻度（週平均値）	3.63±2.12	5.60±3.21	4.84±2.97 ^{c)}	5.56±3.00 ^{d)}	5.66±3.99
SBM頻度（週平均値）の変化量	1.91±1.96	3.89±3.25	3.11±2.90 ^{c)}	3.87±2.90 ^{d)}	3.85±3.84
調整済みSBM頻度（週平均値）の群間差 (本薬各群－プラセボ群) [95%信頼区間] ^{a)}		1.98 [1.04, 2.92]	1.20 [0.23, 2.18]	1.96 [0.99, 2.93]	1.95 [0.99, 2.90]
p値 ^{a) b)}		<0.001	0.016	<0.001	<0.001

平均値±標準偏差

a) ベースライン値を共変量、投与群を固定効果とする共分散分析

b) 高用量群からの閉手順により多重性の調整、有意水準両側5%

c) 70例

d) 72例

安全性について、有害事象はプラセボ群3.8%（3/80例）、本薬0.0625 mg群13.4%（11/82例）、0.125 mg群8.5%（6/71例）、0.25 mg群12.3%（9/73例）及び0.5 mg群11.8%（9/76例）に認められ、副作用はプラセボ群1.3%（1/80例）、本薬0.0625 mg群9.8%（8/82例）、0.125 mg群5.6%（4/71例）、0.25 mg群11.0%（8/73例）及び0.5 mg群6.6%（5/76例）に認められた。いずれかの群で2.0%以上に認められた有害事象及び副作用は、それぞれ表6及び表7のとおりであった。

¹⁾ 治験薬が投与されなかった（本薬0.25 mg群）

²⁾ ランダム化された383例のうち、FAS及び安全性解析対象集団から除外された1例

表 6 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (80 例)	本薬群				合計 (302 例)
		0.0625 mg 群 (82 例)	0.125 mg 群 (71 例)	0.25 mg 群 (73 例)	0.5 mg 群 (76 例)	
全有害事象	3.8 (3)	13.4 (11)	8.5 (6)	12.3 (9)	11.8 (9)	11.6 (35)
下痢	0 (0)	7.3 (6)	4.2 (3)	8.2 (6)	3.9 (3)	6.0 (18)
鼻咽頭炎	0 (0)	0 (0)	2.8 (2)	1.4 (1)	2.6 (2)	1.7 (5)

MedDRA/J ver.17.1

発現割合% (発現例数)

表 7 いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用

	プラセボ群 (80 例)	本薬群				合計 (302 例)
		0.0625 mg 群 (82 例)	0.125 mg 群 (71 例)	0.25 mg 群 (73 例)	0.5 mg 群 (76 例)	
全副作用	1.3 (1)	9.8 (8)	5.6 (4)	11.0 (8)	6.6 (5)	8.3 (25)
下痢	0 (0)	7.3 (6)	4.2 (3)	8.2 (6)	3.9 (3)	6.0 (18)

MedDRA/J ver.17.1

発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 1.3% (1/80 例:「血中カリウム増加」) 及び本薬 0.125 mg 群 1.4% (1/71 例:「下痢」) に認められ、いずれも副作用とされた。重篤な副作用の転帰は、プラセボ群の「血中カリウム増加」は未回復 (追跡調査にて回復)、本薬 0.125 mg 群の「下痢」は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、本薬 0.0625 mg 群 1.2% (1/82 例)、0.125 mg 群 1.4% (1/71 例) 及び 0.5 mg 群 1.3% (1/76 例) に認められ、いずれも「下痢」で、副作用とされた。転帰は、本薬 0.0625 mg 群の 1 例は未回復 (追跡調査で回復)、その他の 2 例は回復であった。

7.2 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-2-1: 試験番号 0456-CL-1031 <2016 年 6 月~2017 年 11 月>)

20 歳以上 80 歳未満の慢性便秘症患者 (表 2) (目標症例数 170 例: 各群 85 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験 (第 I 期) 及び第 I 期に続く非盲検非対照長期投与試験 (第 II 期) が国内 39 施設で実施された。

本試験では、2 週間の排便習慣観察期及び 56 週間の評価期 (第 I 期: 4 週間、第 II 期: 52 週間) が設定され、本試験に組み入れられた被験者は排便習慣観察期から評価期に移行する段階で、プラセボ群又は本薬 0.5 mg 群のいずれかにランダムに割り付けられた。

用法・用量は、第 I 期 (二重盲検期) ではプラセボ又は本薬 0.5 mg を 1 日 1 回朝食前に 4 週間経口投与することとされた。第 II 期 (非盲検期) では、本薬 0.5 mg を 1 日 1 回朝食前に 52 週間経口投与することとされ、評価期 4 週時の来院翌日から評価期 12 週時までの期間 (第 II 期 <非盲検期>) に移行後 8 週までの期間) は、表 8 の基準に従い本薬 0.25 mg への減量と 0.5 mg への再増量が可能とされた。なお、評価期 12 週から 56 週 (第 II 期 <非盲検期>) に移行後 8 週から 52 週) は、評価期 12 週時点での用量を維持することとされた。

表 8 国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) の第 II 期 (非盲検期) における減量・再増量基準

減量・再増量が可能な期間
評価期 4 週時の来院日翌日から評価期 12 週来院時まで (第 II 期 (非盲検期) に移行後 8 週まで)
本薬 0.25 mg への減量基準
以下の基準全てを満たす場合
<ul style="list-style-type: none"> ・第 II 期 (非盲検期) 以降に本薬の薬理作用に基づく有害事象として下痢 (軟便含む) が発現した患者 ・治験責任医師又は治験分担医師により、減量が必要と判断された患者 ・減量を希望する患者
本薬 0.5 mg への再増量基準
減量後、以下の基準を全て満たす場合
<ul style="list-style-type: none"> ・減量翌日以降無排便が 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の評価において SBM の週間レスポンスを満たさない患者 ・治験責任医師又は治験分担医師により、再増量が必要と判断された患者 ・治験責任医師又は治験分担医師により、安全性に問題がないと判断された患者 ・再増量を希望する患者

第 I 期 (二重盲検期) では、ランダム化された 186 例のうち、4 例³⁾ を除いた 182 例 (プラセボ群 90 例及び本薬 0.5 mg 群 92 例) が第 I 期 (二重盲検期) の安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、有効性に関する評価項目が 1 項目も測定されていなかった 1 例 (プラセボ群) を除いた 181 例 (プラセボ群 89 例及び本薬 0.5 mg 群 92 例) が第 I 期 (二重盲検期) の FAS とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

第 I 期 (二重盲検期) の中止例は 21 例 (プラセボ群 7 例及び本薬 0.5 mg 群 14 例) であり、中止理由の内訳は「被験者による中止の申し出」6 例⁴⁾ (プラセボ群 2 例及び本薬 0.5 mg 群 4 例)、「有害事象」4 例 (プラセボ群 1 例及び本薬 0.5 mg 群 3 例)、「効果不十分」2 例 (プラセボ群 2 例)、「治験実施計画書からの逸脱」1 例 (本薬 0.5 mg 群) 及び「その他」8 例⁵⁾ (プラセボ群 2 例及び本薬 0.5 mg 群 6 例) であった。

第 I 期 (二重盲検期) を完了した 165 例 (プラセボ群 84 例及び本薬 0.5 mg 群 81 例) 全例が第 II 期 (非盲検期) へ移行した。第 II 期 (非盲検期) における中止例は 31 例であり、中止理由の内訳は「被験者による中止の申し出」15 例、「有害事象」4 例、「治験実施計画書からの逸脱」2 例及び「その他」10 例であった。

なお、全評価期間 (第 I 期及び第 II 期) を通じて本薬を 1 回以上投与された症例は 178 例であった。このうち、症例報告書に治験責任医師の署名がされていない 2 例⁶⁾ を除いた 176 例 (第 I 期 (二重盲検期) におけるプラセボ群 84 例及び本薬 0.5 mg 群 92 例) が、全評価期間 (第 I 期及び第 II 期) の FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である「評価期第 1 週における SBM 頻度 (週平均値) の排便習慣観察期からの変化量」は表 9 のとおりであり、本薬 0.5 mg 群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた ($p < 0.001$ 、有意水準両側 5%、共分散分析)。

³⁾ 「治験薬が投与されなかった」1 例 (本薬 0.5 mg 群) 及び「その他 (治験責任医師の署名がされていない)」3 例 (プラセボ群 1 例及び本薬 0.5 mg 群 2 例)

⁴⁾ ランダム化された 186 例のうち、治験薬が投与されず安全性解析対象集団から除外された 1 例 (本薬 0.5 mg 群) も含む

⁵⁾ ランダム化された 186 例のうち、治験責任医師の署名がされていないため安全性解析対象集団から除外された 3 例 (プラセボ群 1 例及び本薬 0.5 mg 群 2 例) も含む

⁶⁾ いずれも第 I 期 (二重盲検期) の本薬 0.5 mg 群の被験者であり、第 I 期 (二重盲検期) に中止された

表9 評価期第1週における自発排便（SBM）頻度（週平均値）の排便習慣観察期からの変化量（第I期〈二重盲検期〉FAS）

	プラセボ群 (89例)	本薬0.5mg群 (92例)
排便習慣観察期のSBM頻度（週平均値）	1.74±0.64	1.68±0.74
評価期第1週のSBM頻度（週平均値）	3.22±1.78 ^{c)}	5.69±3.92 ^{d)}
SBM頻度（週平均値）の変化量	1.48±1.84 ^{c)}	4.02±3.82 ^{d)}
調整済みSBM頻度（週平均値）の群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	2.53 [1.64, 3.42]	
p値 ^{a)b)}	<0.001	

平均値±標準偏差

a) ベースライン値を共変量、投与群を固定効果とする共分散分析

b) 有意水準両側5%

c) 88例

d) 91例

安全性について、第I期（二重盲検期）において、有害事象はプラセボ群14.4%（13/90例）及び本薬0.5mg群28.3%（26/92例）に認められ、副作用はプラセボ群2.2%（2/90例）及び本薬0.5mg群19.6%（18/92例）に認められた。いずれかの群で2.0%以上に認められた有害事象及び副作用は、表10及び表11のとおりであった。

表10 第I期（二重盲検期）にいずれかの群で2.0%以上に認められた有害事象（第I期安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (90例)	本薬0.5mg群 (92例)
全有害事象	4.4 (13)	28.3 (26)
下痢	1.1 (1)	13.0 (12)
鼻咽頭炎	5.6 (5)	4.3 (4)
血中カリウム増加	1.1 (1)	2.2 (2)

MedDRA/J ver.19.0

発現割合%（発現例数）

表11 第I期（二重盲検期）にいずれかの群で2.0%以上に認められた副作用（第I期安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (90例)	本薬0.5mg群 (92例)
全副作用	2.2 (2)	19.6 (18)
下痢	1.1 (1)	13.0 (12)
血中カリウム増加	0 (0)	2.2 (2)

MedDRA/J ver.19.0

発現割合%（発現例数）

第I期（二重盲検期）において死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。第I期（二重盲検期）で投与中止に至った有害事象は、プラセボ群1.1%（1/90例：「便秘」）及び本薬0.5mg群3.3%（3/92例：「下痢」3例）に認められ、いずれも副作用とされた。転帰は、本薬0.5mg群の「下痢」の1例が未回復（追跡調査で回復）、プラセボ群の「便秘」の1例及び本薬0.5mg群の「下痢」の2例は回復であった。

全評価期間（第I期＋第II期）で本薬を1回以上投与された集団において、本薬投与後に認められた有害事象は64.8%（114/176例）、副作用は23.3%（41/176例）であった。本薬投与後に2.0%以上に認められた有害事象及び副作用は、それぞれ表12及び表13のとおりであった。

表 12 全評価期間（第Ⅰ期＋第Ⅱ期）で本薬を1回以上投与された集団で本薬投与後に2.0%以上に認められた有害事象（全評価期間〈第Ⅰ期及び第Ⅱ期〉の安全性解析対象集団）

	本薬投与例 (176例)		本薬投与例 (176例)
全有害事象	64.8 (114)	インフルエンザ	2.4 (4)
鼻咽頭炎	23.9 (42)	咽頭炎	2.4 (4)
下痢	15.9 (28)	血中カリウム増加	2.4 (4)
胃腸炎	5.1 (9)	背部痛	2.4 (4)
軟便	4.0 (7)	筋骨格硬直	2.4 (4)
季節性アレルギー	3.4 (6)	上気道の炎症	2.4 (4)
頭痛	2.8 (5)		

MedDRA/J ver.19.0
発現割合%（発現例数）

表 13 全評価期間（第Ⅰ期＋第Ⅱ期）で本薬を1回以上投与された集団で本薬投与後に2.0%以上に認められた副作用（全評価期間〈第Ⅰ期及び第Ⅱ期〉の安全性解析対象集団）

	本薬投与例 (176例)
全副作用	23.3 (41)
下痢	14.8 (26)
軟便	4.0 (7)

MedDRA/J ver.19.0
発現割合%（発現例数）

全評価期間（第Ⅰ期＋第Ⅱ期）で本薬を1回以上投与された集団において、死亡例は認められなかった。全評価期間（第Ⅰ期＋第Ⅱ期）で本薬を1回以上投与された集団において、本薬投与後に認められた重篤な有害事象は、1.1%（2/176例：「浸潤性乳癌」及び「腹痛」）であり、いずれも治験薬との関連性は否定された。

全評価期間（第Ⅰ期＋第Ⅱ期）で本薬を1回以上投与された集団において、本薬投与後に投与中止に至った有害事象は、4.0%（7/176例、「下痢」3例、「血中ビリルビン増加」、「血中カリウム増加」、「浸潤性乳癌」及び「蕁麻疹」各1例）に認められ、「浸潤性乳癌」以外の6例は、いずれも副作用とされた。副作用の転帰は、「下痢」の1例及び「血中ビリルビン増加」1例が未回復（いずれも追跡調査で回復）、「蕁麻疹」の1例の転帰が軽快（追跡調査で回復）であり、その他の3例（「下痢」2例及び「血中カリウム増加」1例）は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の7.R.1.1～7.R.1.4の検討から、慢性便秘症に対する本薬の有効性は示されたと考える。本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.1 主要評価項目について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CL-1031試験）の主要評価項目の設定根拠と結果について、以下のよう

に説明した。
機能性の消化管疾患に関して国際的に用いられている Rome 基準⁷⁾では機能性便秘の診断項目の一つとして「排便回数が週に3回未満」が挙げられていることから、SBM頻度を評価項目とした。評価時期は、慢性便秘症の治療では速やかな効果発現が期待されていることから、国内第Ⅱ相試験（CL-1021試

⁷⁾ 試験計画立案時に発表されていた Rome III (Longstreth GF, et al. editors. Rome III: The functional gastrointestinal disorders. 3rd ed. McLean: Degnon Associates; 487-555, 2006) を用いた
なお、2016年5月に Rome IV (Meain F, et al. editors. Rome IV: Functional Gastrointestinal Disorders. 4th ed. Rome Foundation: 967-1057, 2016) が公表されたが、機能性便秘の診断基準は Rome III と同様である

験)及び国内第III相試験(CL-1031試験)では、投与1週間(評価期第1週)とした。

以上より、主要評価項目は「評価期第1週におけるSBM頻度(週平均値)の排便習慣観察期からの変化量」と設定した。

国内第III相試験(CL-1031試験)において、主要評価項目である「評価期第1週におけるSBM頻度(週平均値)の排便習慣観察期からの変化量」(平均値±標準偏差)は、プラセボ群1.48±1.84回、本薬0.5mg群4.02±3.82回であり、本薬0.5mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された(p<0.001、共分散分析、有意水準両側5%)。

以上より、本薬の慢性便秘症に対する有効性が示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第III相試験(CL-1031試験)の主要評価項目を「評価期第1週におけるSBM頻度(週平均値)の排便習慣観察期からの変化量」と設定したことについては、特段問題はない。国内第III相試験(CL-1031試験)において本薬0.5mg群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことから、本薬の慢性便秘症に対する有効性が示された。

7.R.1.2 主な副次評価項目について

申請者は、国内第III相試験(CL-1031試験)の主な副次評価項目の結果について、以下のように説明した。

国内第III相試験(CL-1031試験)において、「評価期第1週における完全自発排便(以下、「CSBM」)頻度(週平均値)の排便習慣観察期からの変化量」、「評価期第1週におけるBSFSに基づく便形状(週平均値)の排便習慣観察期からの変化量」、「評価期第1週におけるSBMの週間レスポンス率」及び「評価期第1週におけるCSBMの週間レスポンス率」は表14のとおりであった。いずれの評価項目においても本薬0.5mg群はプラセボ群よりも効果が高い傾向が認められた。

表14 主な副次評価項目の結果(国内第III相試験<CL-1031試験>、第I期<二重盲検期>FAS)

	プラセボ群 (89例)	本薬0.5mg群 (92例)
評価期第1週におけるCSBM頻度(週平均値)の排便習慣観察期からの変化量(平均値±標準偏差)	0.78±1.28 (88例)	2.45±2.81 (91例)
群間差[95%信頼区間] ^{a)}	1.67 [1.02, 2.32]	
評価期第1週におけるBSFSに基づく便形状(週平均値)の排便習慣観察期からの変化量(平均値±標準偏差)	0.39±1.24 (84例)	1.44±1.61 (84例)
群間差[95%信頼区間] ^{a)}	1.25 [0.87, 1.64]	
評価期第1週におけるSBMの週間レスポンス率	56.8% (50/88例)	83.5% (76/91例)
群間差[95%信頼区間]	26.7% [12.7, 40.7]	
評価期第1週におけるCSBMの週間レスポンス率	26.1% (23/88例)	52.7% (48/91例)
群間差[95%信頼区間]	26.6% [11.7, 41.5]	

括弧内は評価例数

a) ペースライン値を共変量、投与群を固定効果とする共分散分析による調整済み平均値

機構は、国内第III相試験(CL-1031試験)の主な副次評価項目について、いずれの評価項目においても本薬0.5mg群はプラセボ群より高い傾向が認められ、本薬の長期投与においても、SBM頻度(週平均値)の排便習慣観察期からの変化量は、本薬投与1週間後から56週間まで概ね一定の値で推移したことを確認した。

7.R.1.3 長期投与時の有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（CL-1031 試験）において、第 I 期（二重盲検期）から本薬を投与された集団における評価期終了時（本薬最大 56 週投与）までの「SBM 頻度（週平均値）の変化量」は、評価期 1 週より効果がみられ、評価期終了時（本薬最大 56 週間投与）まで概ね一定の有効性が維持された（投与 56 週時：4.88±4.42 回〈65 例の平均値±標準偏差〉）。また、「CSBM 頻度（週平均値）の変化量」の推移についても、同様の傾向であった（投与 56 週時：4.12±4.07 回〈65 例の平均値±標準偏差〉）。

機構は、SBM 頻度の週平均値の変化量は本薬投与 1 週後に上昇し、56 週まで概ね一定の値で推移したことを確認した。

7.R.1.4 患者背景別の有効性について

申請者は、本薬の患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（CL-1031 試験）における主な患者背景別の「評価期第 1 週における SBM 頻度（週平均値）の排便習慣観察期からの変化量」は表 15 のとおりであり、本薬 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して変化量が大きい傾向が認められた。なお、男性や年齢が「65 歳以上」の患者については限られた症例数であった。

表 15 患者背景別の評価期第 1 週における SBM 頻度（週平均値）の排便習慣観察期からの変化量（国内第 III 相試験〈CL-1031 試験〉、第 I 期 FAS）

背景因子	区分	プラセボ群 (89 例 ^{a)})	本薬 0.5 mg 群 (92 例 ^{b)})	調整済み平均値の群間差 (本薬 0.5 mg 群－プラセボ群) [95%信頼区間]
性別	男性	0.79±0.63 (14)	2.94±0.56 (18)	2.15 [0.43, 3.87]
	女性	1.62±0.36 (74)	4.28±0.37 (73)	2.66 [1.64, 3.68]
年齢	65 歳未満	1.54±0.33 (85)	4.07±0.33 (87)	2.53 [1.61, 3.45]
	65 歳以上	-0.38±1.19 (3)	3.16±0.99 (4)	3.53 [-1.37, 8.43]
BMI	22 kg/m ² 未満	1.26±0.49 (50)	4.42±0.48 (51)	3.16 [1.79, 4.52]
	22 kg/m ² 以上	1.69±0.39 (38)	3.58±0.38 (40)	1.89 [0.82, 2.97]
排便習慣観察期の SBM 頻度の週平均値	2 未満	1.97±0.39 (36)	3.56±0.37 (41)	1.59 [0.51, 2.66]
	2 以上	1.13±0.47 (52)	4.40±0.48 (50)	3.27 [1.93, 4.60]
排便習慣観察期の CSBM 頻度の週平均値	0	1.89±0.44 (40)	4.24±0.43 (42)	2.35 [1.12, 3.58]
	0 を超える	1.17±0.46 (48)	3.81±0.46 (49)	2.63 [1.35, 3.92]
排便習慣観察期の BSFS に基づく便形状の週平均値 ^{c)}	3 未満	1.30±0.43 (59)	4.30±0.47 (48)	2.99 [1.73, 4.25]
	3 以上	1.44±0.47 (26)	3.57±0.40 (36)	2.13 [0.90, 3.36]

調整済み平均値±標準誤差（評価例数）

a) 変化量は 88 例で集計

b) 変化量は 91 例で集計

c) BSFS に基づく評価が得られた患者はプラセボ群 85 例、本薬 0.5 mg 群 84 例であった

機構は、現時点では特定の集団で本薬の有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないと考えるが、男性や 65 歳以上の患者が限られていたことから、製造販売後調査等において、引き続き情報収集し、患者背景別の有効性について確認する必要がある。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.5 の検討から、慢性便秘症の患者に対する本薬の安全性は許容可能と考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 プラセボとの比較について

申請者は、プラセボと比較した本薬の安全性について、国内第 II 相試験 (CL-1021 試験) 及び国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) の併合解析に基づき以下のように説明した。

国内第 II 相試験 (CL-1021 試験) 及び国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) の第 I 期 (二重盲検期) で認められた有害事象及び副作用の発現状況の併合解析結果を、表 16 に示した。有害事象及び副作用のいずれも本薬 0.5 mg 群で発現割合が最も高かったが、認められた有害事象及び副作用は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象はプラセボ群及び本薬 0.125 mg 群で 1 例ずつ認められたのみであり、死亡例はみられなかった。投与中止に至った有害事象については、各群間で大きな差は認められなかった。

表 16 国内臨床試験 (比較試験併合) における有害事象及び副作用の発現状況^{a)}

	プラセボ群 (170 例)	本薬群				合計 (394 例)
		0.0625 mg 群 (82 例)	0.125 mg 群 (71 例)	0.25 mg 群 (73 例)	0.5 mg 群 (168 例)	
有害事象	9.4 (16)	13.4 (11)	8.5 (6)	12.3 (9)	20.8 (35)	15.5 (61)
副作用	1.8 (3)	9.8 (8)	5.6 (4)	11.0 (8)	13.7 (23)	10.9 (43)
重篤な有害事象	0.6 (1)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)
重篤な副作用	0.6 (1)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)
投与中止に至った有害事象	0.6 (1)	1.2 (1)	1.4 (1)	0 (0)	2.4 (4)	1.5 (6)
投与中止に至った副作用	0.6 (1)	1.2 (1)	1.4 (1)	0 (0)	2.4 (4)	1.5 (6)

発現割合% (発現例数)

a) 国内第 II 相試験 (CL-1021 試験) 及び国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) の第 I 期 (二重盲検期) の併合解析

機構は、国内第 II 相試験 (CL-1021 試験) 及び国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) の併合解析データにおいて、プラセボ群と比較すると有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向にあるものの、認められた有害事象及び副作用は軽度又は中等度であり、本薬の安全性で臨床的に問題となる傾向は認められていないことを確認した。有害事象のうち、プラセボ群に比べ発現割合が高い傾向が認められた「下痢」については、7.R.2.2 で別途検討する。

7.R.2.2 下痢の発現状況について

申請者は、国内第 II 相試験 (CL-1021 試験) 及び国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) で認められた有害事象のうち、プラセボ群に比べ発現割合が高かった「下痢」の発現状況について、以下のように説明した。

国内第 II 相試験 (CL-1021 試験) 及び国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) の第 I 期 (二重盲検期) で認められた「下痢」の有害事象の発現状況の併合解析結果を、表 17 に示した。投与量の増加に伴う発現割合の増加は認められず、いずれも軽度又は中等度であった。

「下痢」の有害事象により休薬した本薬群 25 例のうち、76.0% (19/25 例) が発現から 8 日以内に、16.0% (4/25 例) が 9~15 日以内に回復した。また「下痢」の有害事象により投与中止に至った本薬群 6 例のうち 4 例は、発現から 8 日以内に回復した。残る 2 名は試験中止とされたが、追跡調査において発現から 8 日以内に回復が確認された。なお、国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) の減量可能期間中 (評価期 4 週時の来院翌日から評価期 12 週時まで (第 II 期 (非盲検期) に移行後 8 週まで)) に、減量したのは 9.1% (15/165 例: 第 I 期 (二重盲検期) から本薬が投与され第 II 期 (非盲検期) に移行した集団 8 例、第 I 期 (二重盲検期) にプラセボ群が投与され第 II 期 (非盲検期) から本薬を投与された集団: 7 例) であったが、このうち減量に至った有害事象と判断された症例は 3 例 (いずれも「軟便」) であった。

表 17 国内臨床試験（比較試験併合）における下痢（有害事象）の発現状況^{a)}

	プラセボ群 (170 例)	本薬群				合計 (394 例)
		0.0625 mg 群 (82 例)	0.125 mg 群 (71 例)	0.25 mg 群 (73 例)	0.5 mg 群 (168 例)	
合計	0.6 (1)	7.3 (6)	4.2 (3)	8.2 (6)	8.9 (15)	7.6 (30)
軽度	0.6 (1)	6.1 (5)	2.8 (2)	8.2 (6)	7.7 (13)	6.6 (26)
中等度	0 (0)	1.2 (1)	1.4 (1)	0 (0)	1.2 (2)	1.0 (4)
重度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬 の処置	休薬 0 (0)	6.1 (5)	2.8 (2)	6.8 (5)	7.7 (13)	6.3 (25)
	投与中止 0 (0)	1.2 (1)	1.4 (1)	0 (0)	2.4 (4)	1.5 (6)

MedDRA/J ver19.0

発現割合%（発現例数）

a) 国内第 II 相試験（CL-1021 試験）及び国内第 III 相試験（CL-1031 試験）の第 I 期（二重盲検期）の併合解析

機構は、以下のように考える。

国内第 II 相試験（CL-1021 試験）及び国内第 III 相試験（CL-1031 試験）の併合解析データにおいて、本薬各群では「下痢」が一定の割合で認められたが、いずれも軽度及び中等度であり、休薬等の適切な処置を行うことで回復していることから、本薬投与中は下痢に注意する必要がある。

7.R.2.3 時期別の安全性について

申請者は、本薬投与後の時期別の安全性について、以下のように説明した。

全評価期間（第 I 期＋第 II 期）で本薬を 1 回以上投与された集団において、本薬投与後の時期別の有害事象の発現状況を表 18 に示した。本薬の投与期間の長期化に伴う有害事象の増加は認められなかった。また、「下痢」は本薬投与初期の発現割合が高く、本薬の投与期間の長期化に伴う発現割合の増加は認められなかった。

表 18 本薬投与後の時期別の有害事象の発現状況
(国内第 III 相試験〈CL-1031 試験〉、全評価期間〈第 I 期＋第 II 期〉の安全性解析対象集団)

本薬投与開始後 日数	1～14 日 (176 例)	15～28 日 (174 例)	29～56 日 (171 例)	57～84 日 (159 例)	85～112 日 (156 例)	113～140 日 (153 例)	141～168 日 (148 例)	169～196 日 (148 例)
全有害事象	13.6 (24)	13.2 (23)	20.5 (35)	11.9 (19)	14.7 (23)	11.1 (17)	11.5 (17)	13.5 (20)
下痢	8.0 (14)	5.2 (9)	5.3 (9)	0.6 (1)	2.6 (4)	0.7 (1)	0.7 (1)	0.7 (1)
本薬投与開始後 日数	197～224 日 (142 例)	225～252 日 (141 例)	253～280 日 (138 例)	281～308 日 (138 例)	309～336 日 (137 例)	336～360 日 (135 例)	361 日～ (129 例)	全期間 (176 例)
全有害事象	5.6 (8)	9.9 (14)	6.5 (9)	8.0 (11)	5.8 (8)	1.5 (2)	3.9 (5)	64.8 (114)
下痢	0 (0)	1.4 (2)	0.7 (1)	1.4 (2)	2.2 (3)	0 (0)	0 (0)	15.9 (28)

MedDRA/J ver19.0

発現割合%（発現例数）

機構は、本薬の長期投与に伴い、有害事象（「下痢」を含む）の発現が増加する傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.4 患者背景別の有害事象の発現状況について

申請者は、患者背景別の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

全有害事象及び本薬の主な有害事象である下痢について、国内第 II 相試験（CL-1021 試験）及び国内第 III 相試験（CL-1031 試験）の第 I 期（二重盲検期）の併合解析と、国内第 III 相試験（CL-1031 試験）の全評価期間（第 I 期＋第 II 期）で本薬を 1 回以上投与された集団における、患者背景別の発現状況を表 19 に示した。

表 19 国内臨床試験における患者背景別の全有害事象及び下痢（有害事象）の発現状況

背景因子		区分	比較試験併合 ^{a)}		国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) 全評価期間 ^{c)} (176 例)
			プラセボ群 (170 例)	本薬群 ^{b)} (394 例)	
性別	全有害事象	男性	3.1 (1/32)	14.1 (9/64)	48.4 (15/31)
		女性	10.9 (15/138)	15.8 (52/330)	68.3 (99/145)
	下痢	男性	0 (0/32)	12.5 (8/64)	19.4 (6/31)
		女性	0.7 (1/138)	6.7 (22/330)	15.2 (22/145)
年齢	全有害事象	65 歳未満	9.1 (15/165)	15.8 (60/380)	65.9 (112/170)
		65 歳以上	20.0 (1/5)	7.1 (1/14)	33.3 (2/6)
	下痢	65 歳未満	0.6 (1/165)	7.9 (30/380)	15.9 (27/170)
		65 歳以上	0 (0/5)	0 (0/14)	16.7 (1/6)

発現割合%（発現例数／各集団の例数）

a) 国内第 II 相試験（CL-1021 試験）及び国内第 III 相試験（CL-1031 試験）の第 I 期（二重盲検期）の併合解析

b) 国内第 II 相試験（CL-1021 試験）及び国内第 III 相試験（CL-1031 試験）の第 I 期（二重盲検期）における全本薬群

c) 国内第 III 相試験（CL-1031 試験）の全評価期間（第 I 期＋第 II 期）において、本薬投与後に発現が認められた事象を収集

性別について、全有害事象の発現割合は、比較試験併合解析データでは本薬群で男性と女性で同程度であったのに対し、国内第 III 相試験（CL-1031 試験）の全評価期間（第 I 期＋第 II 期）の解析データでは女性は男性と比較して高い傾向が認められたが、全副作用は男性 29.0%（9/31 例）及び女性 22.1%（32/145 例）であり、大きな違いは認められなかった。「下痢」の有害事象の発現割合は、比較試験併合解析データでは本薬群の男性でやや高かったが、国内第 III 相試験（CL-1031 試験）の全評価期間（第 I 期＋第 II 期）の解析データでは同程度であった。男性の症例数は限られていたことに留意する必要があるが、性別による大きな差異は認められなかった。

年齢の影響について、65 歳以上の症例数は限られていることに留意する必要があるが、65 歳以上の患者で 65 歳未満の患者に比べて有害事象及び下痢が増加するような傾向は認められなかった。

なお、本邦における便秘型過敏性腸症候群（以下、「IBS-C」）を対象とした臨床試験において、日本人 IBS-C 患者を対象にプラセボ又は本薬（0.0625～0.5 mg）を投与したときの有害事象の発現割合は、性別、年齢、併用薬等の患者背景別による大きな差異は認められなかったが、「下痢」については男性で発現割合がやや高かった（男性：プラセボ群 0%〈0/36 例〉及び本薬群 27.0%〈20/74 例〉、女性：プラセボ群 1.2%〈4/328 例〉及び本薬群 10.3%〈64/621 例〉、IBS-C 患者を対象とした国内第 II 相試験〈CL-0021 試験〉及び国内第 III 相試験〈CL-0031 試験〉の併合解析）。また、本邦における IBS-C 患者を対象とした製造販売後調査（特定使用成績調査）では、2018 年 6 月 20 日時点までに IBS-C 患者 1,184 例が登録され、患者背景別の登録状況は、性別では男性 36.2%（429/1,184 例）及び女性 63.8%（755/1,184 例）、年齢別では 65 歳未満 35.1%（415/1,184 例）及び 65 歳以上 64.9%（769/1,184 例）である。2018 年 2 月 28 日までに集積された本薬の製造販売後の安全性情報（自発報告）⁸⁾において、性別、年齢等の患者背景別により有害事象又は副作用の発現状況が異なる傾向は認められていない。

機構は、現時点で特定の集団で本薬の安全性に大きな差異は認められていないと考えるが、男性患者や 65 歳以上の患者における安全性の情報は限られているため、製造販売後調査等において、引き続き情報収集する必要があると考える。

⁸⁾ IBS-C 患者を対象とした製造販売後調査（特定使用成績調査）は観察期間満了前のため、現時点で安全性データの収集は未実施である（2018 年 6 月時点）

7.R.2.5 市販後の安全性情報について

申請者は、本薬の市販後の安全性情報について、以下のように説明した。

本薬の最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査対象期間：2016年8月30日～2017年8月29日）において、本薬は米国での2012年8月の承認以降、2017年8月29日までの期間での全世界における市販後曝露患者数は累積で約125万人・年である。

また、2017年8月29日までに、重篤な副作用は977件に報告され、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」、「直腸出血」、「腹痛」、「嘔吐」、「悪心」、「腹部膨満」、「脱水」、「高血圧」、「憩室炎」、「失神」、「浮動性めまい」、「呼吸困難」、「便秘」及び「死亡」であった。また、下痢に関連する事象として、「低カリウム血症」、「血中ナトリウム減少」（各5件）、「血中カリウム減少」（4件）、「電解質失調」、「血中電解質減少」（各2件）及び「低ナトリウム血症」（1件）が報告されている。これらの事象は、電解質の補給等の処置により概ね回復が認められている。

なお、本邦において、2018年2月28日までに集積された本薬の製造販売後の安全性情報（自発報告）⁸⁾では、2件以上報告された重篤な副作用は、「下痢」（8件）、「低カリウム血症」（3件）、「脱水」、「心不全」、「イレウス」、「腸閉塞」、「肝障害」、「尿閉」及び「血圧低下」（各2件）であった。

以上より、現時点における本薬の市販後安全性情報において、新たに安全対策が必要な事象は報告されていない。

機構は、本薬の市販後の安全性情報について、現時点では新たな安全性の問題は認められていないことを確認した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

一般的に、慢性便秘症患者の治療は、食事指導及び生活指導を基本とし、必要に応じて薬物療法が行われる。現在、本邦において慢性便秘症における治療薬として、主に塩類下剤、刺激性下剤又は上皮機能変容薬が用いられているが、塩類下剤の代表である酸化マグネシウムは、高マグネシウム血症のリスクのために特に高齢者では慎重な投与が必要であること、刺激性下剤は、耐性や習慣性が知られており、腹痛が副作用として報告されている。上皮機能変容薬のルビプロストンは、悪心が副作用として報告されている。このように、既存の薬剤には安全性及び長期使用時の耐性や習慣性に課題があることが知られている。本薬は、上皮機能変容薬に分類される新規作用機序の薬剤であり、腸管の管腔表面に存在するグアニル酸シクラーゼC受容体作動薬として、腸管分泌促進作用、小腸輸送能促進作用及び大腸痛覚過敏抑制作用を示す。本薬の国内第III相試験（CL-1031試験）において、慢性便秘症患者における有効性が示され、長期投与時においても本薬の有効性について減弱はみられなかった（7.R.1.3）。主な副作用は本薬の薬理作用に起因する「下痢」であり、その他に安全性で特段懸念される傾向は認められていない。以上より、本薬は慢性便秘症の新たな治療選択肢になると考える。

機構は、以下のように考える。

慢性便秘症患者を対象とした国内臨床試験において、本薬の有効性が示され（7.R.1）、安全性も許容可能であることから（7.R.2）、慢性便秘症に対する本薬の有用性は示されたと考える。本薬は既存治療薬とは異なる作用機序を有していることから、慢性便秘症に対する治療選択肢の一つになり得ると考え

る。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、申請効能・効果の設定理由について、以下のように説明した。

便秘は、その原因から機能性と器質性に分類されるが、器質性便秘は原則として原因疾患の治療が優先されることから、国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) では器質的疾患による便秘を除く慢性便秘症患者を対象にした。なお、国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) では、Rome III 基準に基づいて慢性便秘症患者を選択したが、Rome III の診断基準の改訂版として 2016 年 5 月に発表された Rome IV においても、機能性便秘の診断基準は Rome III と基本的な違いはない。したがって、国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) に基づき、申請効能・効果は「慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)」とした。ただし、一般的に慢性便秘症患者の治療の第一歩は食事指導及び生活指導であると考えられるため、既承認の効能・効果である IBS-C と同様に、食事指導及び生活指導を行った上で症状の改善が得られない患者に対して本薬の投与を考慮する必要がある。

また、国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) では、原因疾患の多様性やその治療に使用される薬剤が有効性及び安全性の評価に大きく影響を及ぼすことが推測されたため、薬剤性便秘及び症候性便秘を有する患者は除外した。しかしながら、本薬の作用機序を考慮すると、これらの便秘患者においても本薬の効果は期待でき、本薬の投与対象になると想定されるが、本薬の使用経験はない旨の注意喚起が必要と考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) において、慢性便秘症患者を対象に、本薬の有効性が検証され (7.R.1)、安全性について許容可能であると考えられたことから (7.R.2)、本薬の効能・効果を「慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)」とすることに特段問題ない。また、本薬の作用機序、実施した臨床試験及び市販後の安全性データ等を勘案すると、薬剤性及び症候性の便秘を有する患者に対して、現時点で特に投与を制限する必要はない。ただし、原因疾患の多様性やその治療薬剤の種類により本薬の有効性及び安全性が異なる可能性も想定されることから、薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験がない旨を注意喚起する必要がある。

また、既承認の効能・効果である IBS-C と同様に、慢性便秘症においても、食事指導及び生活指導を行った上で症状の改善が得られない患者に対して本薬の投与を考慮する必要がある。

本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用量について、以下のように説明した。

国内第 II 相試験 (CL-1021 試験) では、本薬 0.0625、0.125、0.25 及び 0.5 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与した結果、主要評価項目である「評価期第 1 週における SBM 頻度 (週平均値) の排便習慣観察期からの変化量」(表 5) は、いずれの用量でもプラセボ群に対する統計学的に有意な差が認められた。また副次評価項目の「評価期第 1 週における CSBM 頻度 (週平均値) の排便習慣観察期からの変化量」についても同様の結果であった。副次評価項目の「評価期第 2 週における SBM 頻度 (週平均値) 及び CSBM 頻度 (週平均値) の排便習慣観察期からの変化量」は、プラセボ群 1.53 ± 1.78 、本薬 0.0625 mg 群 3.47 ± 3.38 、本薬 0.125 mg 群 2.86 ± 2.78 、本薬 0.25 mg 群 3.73 ± 3.41 及び本薬 0.5 mg 群 3.97 ± 3.62 であり (い

ずれも平均値±標準偏差)、本薬 0.5 mg 群で有効性が最も高く維持されていた。

安全性については、有害事象及び副作用いずれにおいても「下痢」の発現割合が最も高かったが、軽度及び中等度で、本薬の用量の増加に伴う発現割合の上昇は認められなかった(表 6 及び表 7)。

以上より、本薬 0.5 mg のリスク・ベネフィットバランスが最も良好であると考え、国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) の用量を本薬 0.5 mg (1 日 1 回経口投与) と設定した。国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) の結果、本薬 0.5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示され、安全性は許容可能であることから、国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) に準じて本薬の通常用量を本薬 0.5 mg (1 日 1 回) と設定することは妥当と考える。

申請者は、本薬の減量について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) の評価期 4 週時の来院翌日から評価期 12 週時までの期間 (第 II 期〈非盲検期〉) に移行後 8 週までの期間) では、本薬 0.5 mg から 0.25 mg への減量を可能とした (表 8)。国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) の第 II 期 (非盲検期) に移行した 165 例 (第 I 期〈二重盲検期〉) から本薬が投与され第 II 期 (非盲検期) に移行した集団 81 例及び第 I 期 (二重盲検期) にプラセボ群が投与され第 II 期 (非盲検期) から本薬を投与された集団 84 例) のうち、評価期 4 週時の来院日翌日から評価期 12 週時の来院時までの期間に減量したのは 15 例 (第 I 期〈二重盲検期〉) から本薬が投与され第 II 期 (非盲検期) に移行した集団 8 例、第 I 期 (二重盲検期) にプラセボ群が投与され第 II 期 (非盲検期) から本薬を投与された集団 : 7 例) であった。なお、再増量が許容されていた評価期 12 週時までの期間で、減量後に本薬 0.5 mg へ再増量した患者はいなかった。

減量の時期は表 20 のとおりであり、第 I 期 (二重盲検期) のいずれの投与群からの移行例においても、特定の時期に集中する傾向は認められなかった。

表 20 本薬 0.25 mg への減量時期 (国内第 III 相試験 (CL-1031 試験)、第 II 期 (非盲検期))

減量時期 ^{a)}	第 I 期 (二重盲検期) から本薬が投与され 第 II 期 (非盲検期) に移行した集団 (81 例)	第 I 期 (二重盲検期) にプラセボが投与され 第 II 期 (非盲検期) から本薬を投与された集団 (84 例)
	減量例数 : 8 例	減量例数 : 7 例
評価期 5 週目	0 (0/8)	14.3 (1/7)
評価期 6 週目	25.0 (2/8)	14.3 (1/7)
評価期 7 週目	12.5 (1/8)	14.3 (1/7)
評価期 8 週目	0 (0/8)	14.3 (1/7)
評価期 9 週目	50.0 (4/8)	42.9 (3/7)
評価期 10 週目	0 (0/8)	0 (0/7)
評価期 11 週目	12.5 (1/8)	0 (0/7)

割合% (当該時期に減量した例数/減量した総例数)

a) 評価期 4 週時の来院日翌日 (評価期第 5 週目) から評価期 12 週時の来院時までの期間、本薬 0.25 mg への減量が可能とされた

以上より、症状に応じて本薬の用量を 0.25 mg に減量することは妥当と考えた。

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

日本人健康成人を対象とした国内第 I 相反復投与試験 (CL-0012 試験) において、食前投与と比較して食後投与で「下痢」の有害事象の発現割合が高かったこと等を踏まえ (「リンゼス錠 0.25 mg 審査報告書」〈平成 28 年 11 月 10 日〉参照)、既承認効能・効果である IBS-C と同様に慢性便秘症においても、本薬の投与タイミングは食前が妥当であると考えた。

また、日本人慢性便秘症患者を対象に国内第 II 相試験 (CL-1021 試験) 及び国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) で、本薬を原則朝食前投与と設定し、有効性が検証され、安全性に特段の問題は認められなかつ

た。なお、国内第Ⅱ相試験（CL-1021 試験）及び国内第Ⅲ相試験（CL-1031 試験）では、治験薬の投与は朝食前と設定していたが、初回投与時⁹⁾ や服用を忘れた場合等は朝食以外の食前投与も可能としていた。実際に、国内第Ⅱ相試験（CL-1021 試験）及び国内第Ⅲ相試験（CL-1031 試験）の初回投与時刻の記録からも、朝食以外のタイミングで服用していたと考えられる患者が確認されているが、本薬の安全性及び有効性に特段の問題は認められなかった。

なお、本邦における本薬の既承認効能・効果である IBS-C では、IBS-C 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CL-0031 試験）の投与開始 1 日目の投与時刻の記録から、朝食以外の時間帯に服用していたと考えられる患者も認められ、安全性及び有効性に特段問題は認められなかったこと等を踏まえ、承認用法での投与タイミングは食前とし、朝食前に限定されていない（「リンゼス錠 0.25 mg 審査報告書」〈平成 28 年 11 月 10 日〉参照）。なお、現時点までに市販後の安全性情報（自発報告）において、本薬の投与タイミングの違いにより安全性及び有効性が異なるという情報は得られていない。

以上より、IBS-C と同様に慢性便秘症においても、製造販売後においては患者の個々の生活リズム等に合わせた服用が可能となるように、朝食前に限定せず、食前とすることが妥当であると考えた。

機構は、本薬の用法・用量について、以下のように考える。

本薬の用法・用量について、国内第Ⅲ相試験（CL-1031 試験）に準じて、「通常、成人には本薬 0.5 mg を 1 日 1 回、食前に経口投与とする。なお、症状により 0.25 mg に減量する」と設定することは差し支えない。慢性便秘症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CL-1021 試験）及び国内第Ⅲ相試験（CL-1031 試験）において「下痢」が一定の割合で認められたが、休薬等で回復していたことから、IBS-C の添付文書で注意喚起しているように、慢性便秘症においても症状の経過を十分に観察し、本薬を漫然と投与しないよう、定期的に本薬の投与継続の必要性を検討する必要がある。

本薬の用法・用量等については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 既存の便秘治療薬との併用について

本薬と既存の便秘治療薬の併用が想定されることから、既存の便秘治療薬併用時の有効性及び安全性について申請者に説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内第Ⅱ相試験（CL-1021 試験）及び国内第Ⅲ相試験（CL-1031 試験）において、連続して 72 時間以上排便が認められない場合に、救済薬としてピサコジル坐剤、ピコスルファートナトリウム、酸化マグネシウム又は浣腸の使用が認められていた。なお、救済薬の使用は、国内第Ⅱ相試験（CL-1021 試験）では 2 週間の評価期に 2 回まで、国内第Ⅲ相試験（CL-1031 試験）では 4 週間の第Ⅰ期（二重盲検期）に 2 回までとし、いずれも 3 回目の救済薬が必要となった場合は、中止基準に従い当該被験者は治験を中止することとされた。国内第Ⅲ相試験（CL-1031 試験）の第Ⅱ期（非盲検期）では救済薬の使用回数は制限されていない。

本薬の投与期間中に救済薬を 1 回以上使用した患者割合は、国内第Ⅱ相試験（CL-1021 試験）で 12.3%（37/302 例）、国内第Ⅲ相試験（CL-1031 試験）の第Ⅰ期（二重盲検期）では 9.8%（9/92 例）、国内第Ⅲ相試験（CL-1031 試験）の第Ⅱ期（非盲検期）では 14.8%（26/176 例）であったことから、製造販売後において本薬と既存の便秘治療薬の併用が必要な患者が一定数存在すると考える。

⁹⁾ 本登録後、速やかに治験薬を投与するために設定した

国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) の全評価期間 (第 I 期 + 第 II 期) で、第 I 期 (二重盲検期) から本薬を投与された集団 (本薬最大 56 週間投与) のうち、便秘に対する救済薬を 1 回以上使用した患者 (15 例) 及び救済薬未使用の患者 (77 例) における「投与 56 週間における SBM 頻度 (週平均値) の排便習慣観察期からの変化量」はそれぞれ 4.38 ± 3.41 及び 5.00 ± 4.63 であり (それぞれ平均値 ± 標準偏差)、救済薬を使用した患者においても本薬の効果は維持されていた。安全性について、有害事象の発現割合は、便秘に対する救済薬を 1 回以上使用した患者集団 73.3% (11/15 例)、救済薬未使用の患者集団 64.9% (50/77 例) であり、救済薬使用による有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

以上から、本薬と既存の便秘治療薬併用時には「下痢」の症状に応じて本薬又は既存の便秘治療薬の用量を適宜増減する必要があるものの、現時点では臨床上特段大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、国内第 II 相試験 (CL-1021 試験) 及び国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) において、他の便秘治療薬併用時の有効性及び安全性については現時点において特段問題ないことを確認した。現時点において、安全性の観点から本薬との併用を制限する必要がある他の便秘治療薬はないと考える。ただし、国内第 II 相試験 (CL-1021 試験) 及び国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) で併用された薬剤は限られており、臨床現場では国内臨床試験で併用されなかった薬剤も含め様々な便秘治療薬との併用が想定されること等から、他の便秘治療薬併用時における安全性及び有効性については製造販売後の調査等で引き続き情報収集する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、慢性便秘症に係る製造販売後調査 (特定使用成績調査) を、現在実施している IBS-C 患者対象の特定使用成績調査に含め一つの調査で実施することを計画しており (表 21)、その妥当性について、以下のように説明した。

慢性便秘症患者を対象とした国内臨床試験における本薬 0.5 mg 群での下痢の有害事象発現割合 (国内第 II 相試験 (CL-1021 試験) 3.9%、国内第 III 相試験 (CL-1031 試験) 13.0%) は、IBS-C 患者を対象とした臨床試験における本薬 0.5 mg 群での下痢の有害事象発現割合 (国内第 II 相試験 14.0%、国内第 III 相試験 9.6%) と同程度であった。したがって、慢性便秘症においても IBS-C 患者と同様に、下痢を安全性検討事項 (重要な特定されたリスク) に設定した。IBS-C 患者を対象とした特定使用成績調査では、下痢のリスク因子について、患者背景、本薬の投与量、併用薬及び前治療薬等を検討する計画であり、慢性便秘症でも同様に情報収集し検討することが適切と考えた。また、有効性についても、IBS-C 患者で調査している臨床経過 (排便日数、便の形状、いきみ、残便感、腹痛・腹部不快感、腹部膨満感) 及び全般改善度を用いて慢性便秘症の有効性を検討することが可能である。したがって、両疾患を一つの調査で情報収集することは可能と考えた。なお、本薬の安全性及び有効性について、原疾患 (IBS-C 及び慢性便秘症) 別に分析し検討を実施する予定としている。

表 21 特定使用成績調査の実施計画骨子（案）

目的	本薬の使用実態下における安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	4年3カ月（登録期間：3年間）
対象患者	IBS-C患者及び慢性便秘症患者
予定症例数	2,000例（IBS-C患者と慢性便秘症患者別の症例数は設定していない）
観察期間	36週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性別、妊娠・授乳の有無、体重、罹病期間、慢性便秘症の分類^{a)}、合併症（肝機能・腎機能障害の程度含む）、既往歴、前治療薬、アレルギー歴等） ・本薬の投与量・投与方法（投与タイミング、減量、休薬の有無等） ・併用薬の投与、併用療法の実施状況 ・安全性（有害事象〈下痢、臨床検査値異常も含む〉） ・有効性（臨床経過、全般改善度）

a) 慢性便秘症患者のみ

機構は、申請者の提示した特定使用成績調査の実施計画骨子（案）について、慢性便秘症患者についても一定の症例数をもとに評価する必要があることから、IBS-C患者と同程度の症例数を集積すること、他の便秘治療薬との併用時における本薬の安全性及び有効性等を検討できるような計画とすることが適切と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の慢性便秘症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は慢性便秘症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 7 月 11 日

申請品目

[販 売 名] リンゼス錠 0.25 mg
[一 般 名] リナクロチド
[申 請 者] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 9 月 11 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、安全性、効能・効果、用法・用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議を踏まえ、以下の【効能又は効果】及び【用法及び用量】並びに添付文書の＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を了承した。また、機構は、添付文書の＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能又は効果】

便秘型過敏性腸症候群

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

(下線部追加)

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

効能共通

治療の基本である食事指導及び生活指導を行った上で、症状の改善が得られない患者に対して、本剤の適用を考慮すること。

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

薬剤性及び症候性の慢性便秘症患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していない。

(下線部追加)

【用法及び用量】

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

なお、症状により 0.25 mg に減量する。

(変更なし)

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

重度の下痢があらわれるおそれがあるので、症状の経過を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の必要性を検討すること。

(変更なし)

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 22 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施すること並びに表 24 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 下痢	・ 該当なし	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性		

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 長期特定使用成績調査	・ 該当なし

表 24 特定使用成績調査計画骨子（案）

目的	本薬の使用実態下における安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	4年3カ月（登録期間：3年間）
対象患者	IBS-C 患者及び慢性便秘症患者
予定症例数	2,000 例（IBS-C 患者と慢性便秘症患者別の症例数は設定していない）
観察期間	36 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（年齢、性別、妊娠・授乳の有無、体重、罹病期間、慢性便秘症の分類^{a)}、合併症（肝機能・腎機能障害の程度含む）、既往歴、前治療薬、アレルギー歴等） 本薬の投与量・投与方法（投与タイミング、減量、休薬の有無等） 併用薬の投与、併用療法の実施状況 安全性（有害事象（下痢、臨床検査値異常も含む）） 有効性（臨床経過、全般改善度）

a) 慢性便秘症患者のみ

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であるものの、既に付与さ

れている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間（平成36年12月18日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

便秘型過敏性腸症候群

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

（下線部追加）

[用法及び用量]

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

なお、症状により0.25 mgに減量する。

（変更なし）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BMI	Body mass index	体格指数
BSFS	Bristol stool form scale	ブリストル便形状スケール
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシンーリン酸
CSBM	Complete spontaneous bowel movement	完全自然排便
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IBS	Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群
IBS-C	Irritable bowel syndrome with constipation	便秘型過敏性腸症候群
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
Rome III	—	機能性消化管障害に関する国際的なワーキンググループである Rome 委員会が提唱する基準 (Gastroenterology 130 : 1480-1491, 2006)
Rome IV	—	機能性消化管障害に関する国際的なワーキンググループである Rome 委員会が提唱する基準 (Bowel Dis Gastroenterol 150: 1393-1407, 2016)
SBM	Spontaneous bowel movement	自然排便
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内第 II 相試験 (CL-1021 試験)	—	国内第 II 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : 試験番号 0456-CL-1021)
国内第 III 相試験 (CL-1031 試験)	—	国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-2 : 試験番号 0456-CL-1031)
副作用	—	本薬との因果関係が否定できない有害事象
本薬	—	リナクロチド