

再審査報告書

令和8年5月15日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	リンゼス錠 0.25 mg
有 効 成 分 名	リナクロチド
申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① 便秘型過敏性腸症候群 ② 慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）
承 認 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。
承 認 年 月 日	① 平成 28 年 12 月 19 日 ② 平成 30 年 8 月 21 日（効能・効果の追加）
再 審 査 期 間	① 8 年 ② ①の残余期間（平成 30 年 8 月 21 日～令和 6 年 12 月 18 日）
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。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

リンゼス錠 0.25 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の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 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

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

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

長期特定使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤長期使用時の安全性及び有効性を患者因子別に検討する。 ・下痢発現頻度及び重症度を把握し、そのリスク因子を検討 ・本剤の有効性に影響を与える因子を検討
安全性検討事項	下痢
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて使用する以下の患者 ・便秘型過敏性腸症候群 (以下、「IBS-C ^{※1} 」) ・慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く) (以下、「CC ^{※2} 」)
実施期間	平成 29 年 10 月～令和 3 年 12 月
目標症例数	2,000 例
観察期間	36 週間
実施施設数	383 施設
収集症例数	2,417 例 (IBS-C : 1,418 例、CC : 999 例)
安全性解析対象症例数	2,175 例 (IBS-C : 1,306 例、CC : 869 例)
有効性解析対象症例数	1,994 例 (IBS-C : 1,196 例、CC : 798 例)
備考	※1 : irritable bowel syndrome with constipation の略称 ※2 : chronic constipation の略称

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

IBS-C

特定使用成績調査（以下、「本調査」）の IBS-C 患者における副作用発現割合は 20.8%（271/1,306 例）であり、主な副作用（基本語で 2 例以上）は、下痢 18.6%（243/1,306 例）、悪心 0.5%（7/1,306 例）、腹痛 0.4%（5/1,306 例）、腹部膨満 0.3%（4/1,306 例）、下腹部痛、便秘及び軟便がそれぞれ 0.2%（2/1,306 例）であった。重篤な副作用は 5 例（肺炎、胃癌、脳梗塞、関節脱臼の各 1 例、及び多発性硬化症と心不全が発現した 1 例）であった。本調査の IBS-C 患者における副作用の発現割合は、承認時までの IBS-C 患者を対象とした臨床試験¹⁾における副作用発現割合 21.5%（184/855 例）と比較して高くなかった。また、本調査の IBS-C 患者における副作用の発現時期については、本剤の投与期間が長くなるにつれて副作用の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

安全性検討事項とされた本剤の重要な特定されたリスクである「下痢」について、本調査における発現状況は表 4 のとおりであった。承認時までの IBS-C 患者を対象とした臨床試験における下痢の発現割合は 13.0%（111/855 例）であり、本調査における IBS-C 患者の下痢の発現割合は承認時の臨床試験における下痢の発現割合と比べて高い傾向であったが、本調査では重篤な下痢は発現していないこと等から、本剤の安全性上の懸念事項はないと考えられた。また、本調査の IBS-C 患者における下痢の発現割合に関して、統計的に有意な差が認められた要因項目²⁾は、「便秘に対する治療薬（前治療）の有無」及び「平均 1 日投与量」であったが、特段の対応が必要となる問題はなかった。

CC

本調査の CC 患者における副作用発現割合は 11.9%（103/869 例）であり、主な副作用（基本語で 2 例以上）は、下痢 10.5%（91/869 例）、悪心 0.4%（3/869 例）、腹痛 0.2%（2/869 例）であった。重篤な副作用は 3 例（再発乳癌、脳梗塞及び慢性心不全の各 1 例）であった。本調査の CC 患者における副作用の発現割合は、承認時までの CC 患者を対象とした臨床試験³⁾における副作用発現割合 13.8%（66/478 例）と比較して高くなかった。また、本調査の CC 患者における副作用の発現時期については、本剤の投与期間が長くなるにつれて副作用の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

安全性検討事項とされた本剤の重要な特定されたリスクである「下痢」について、本調査の CC 患者における発現状況は表 4 のとおりであった。承認時までの CC 患者を対象とした臨床試験における下痢の発現割合は 9.2%（44/478 例）であり、承認時の臨床試験と本調査における下痢の発現割合に明確な差異は認められなかった。また、本調査の CC 患者における下痢の発現割合に関して、統計的に有意な差が認められた要因項目²⁾は「便秘に対する治療薬（併用治療）の有無」及び「投与時期の推移」であったが、特段の対応が必要となる問題はなかった。

¹⁾ 第 II 相プラセボ対照二重盲検比較試験 [試験番号 0456-CL-0021] 及び第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験（I 期）・非盲検非対照試験（II 期）[試験番号 0456-CL-0031] の併合解析

²⁾ 検討された患者背景等：性別、年齢、本剤投与開始時の肝機能障害及び腎機能障害の有無、本剤投与開始時の透析の有無、便秘に対する治療薬（前治療/併用治療）の有無、平均 1 日投与量、投与時期の推移（食前投与からの変更等の影響）等

³⁾ 第 II 相プラセボ対照二重盲検比較試験 [試験番号 0456-CL-1021] 及び第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験（I 期）・非盲検非対照試験（II 期）[試験番号 0456-CL-1031] の併合解析

表 4 特定使用成績調査における副作用発現状況

対象	IBS-C		CC	
症例数	1,306 例		869 例	
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合%)			
	重篤	非重篤	重篤	非重篤
重要な特定されたリスク	-	-	-	-
下痢*	0 (0)	243 (18.6)	0 (0)	91 (10.5)

MedDRA/J version (25.0)

※：リスクの定義 MedDRA PT (基本語)：下痢

以上から、本剤の安全性について、IBS-C 及び CC のいずれにおいても、現時点で新たな懸念事項はなく、特段の対応は不要と判断した。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 1,383 例 1,924 件 (重篤 184 例 251 件、非重篤 1,232 例 1,673 件)、予測できる重篤な副作用は 26 例 26 件であった。なお、感染症症例報告はなかった。「使用上の注意」から予測できない主な副作用 (基本語別で総数 20 件以上) は表 5 のとおりであった。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用 (基本語別)

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,383	1,924	184	251	1,232	1,673
代謝および栄養障害	99	104	31	32	69	72
食欲減退	37	37	2	2	35	35
脱水	22	22	6	6	16	16
神経系障害	81	88	23	26	58	62
浮動性めまい	25	27	1	3	24	24
胃腸障害	788	959	54	57	740	902
異常便	22	23	0	0	22	23
胃腸音異常	50	51	0	0	50	51
硬便	41	41	0	0	41	41
消化管運動障害	38	39	0	0	38	39
排便回数増加	56	60	0	0	56	60
排便困難	49	50	1	1	48	49
変色便	37	37	0	0	37	37
便秘	239	248	2	2	237	246
嘔吐	36	37	3	3	33	34
嚥下障害	69	69	2	2	67	67
肛門失禁	79	79	1	1	78	78
一般・全身障害および投与部位の状態	229	248	8	9	222	239
異常感	31	31	1	1	30	30
治療効果増強	105	105	0	0	105	105
臨床検査	128	142	14	18	117	124
体重減少	23	23	1	1	22	22

MedDRA/J version (27.1)

いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、

情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、更なる注意喚起は不要と判断し、「使用上の注意」への追記等を行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

本調査では有効性評価項目として、全般改善度⁴⁾及び臨床経過⁵⁾の推移について検討を行った。

IBS-C

IBS-C 患者における全般改善度の時期別改善割合は表 6 のとおりであり、経時的な改善がみられた。全般改善度に関して、統計的に有意な差がみられた要因項目²⁾は「本剤投与開始時の肝機能障害の有無」、「便秘に対する治療薬（前治療）の有無」、「便秘に対する治療薬（併用治療）の有無」及び「投与時期の推移」であった。肝機能障害を有する患者の改善割合は 56.0%（14/25 例）であり、肝機能障害を有さない患者の改善割合である 84.4%（718/851 例）と比較して低かったが、肝機能障害を有する患者は 25 例と限られていること等から、詳細な検討は困難であった。その他の要因も含めて、有効性に関して新たな対応が必要な問題は認められなかった。

臨床経過の推移については、週あたりの排便日数の平均は本剤投与開始時 2.6 日（875 例）、4 週時 4.6 日（660 例）、12 週時 5.0 日（498 例）、24 週時 5.2 日（391 例）、36 週時 5.4 日（377 例）であり、その他の臨床経過（便の形状、いきみ、残便感、腹痛・腹部不快感及び腹部膨満感）についても、36 週時までの改善が維持されていた。IBS-C 患者を対象とした承認時の臨床試験¹⁾とは有効性の評価方法等が異なるため厳密な比較は困難であるが、本調査の IBS-C 患者において全般改善度及び臨床経過の各指標は経時的に改善していることから、有効性は確認されたと考えた。

CC

CC 患者における全般改善度の時期別改善割合は、表 6 のとおりであり、経時的な改善がみられた。全般改善度に関して、統計的に有意な差がみられた要因項目²⁾は「便秘に対する治療薬（併用治療）の有無」及び「投与時期の推移」であったが、新たな対応が必要な問題は認められなかった。

臨床経過の推移については、週あたりの排便日数の平均は本剤投与開始時 2.7 日（648 例）、4 週時 4.7 日（491 例）、12 週時 5.0 日（406 例）、24 週時 5.2 日（333 例）、36 週時 5.3 日（297 例）であり、その他の臨床経過（便の形状、いきみ、残便感、腹痛・腹部不快感及び腹部膨満感）についても、36 週時までの改善が維持されていた。CC 患者を対象とした承認時の臨床試験³⁾とは有効性の評価方法等が異なるため厳密な比較は困難であるが、本調査の CC 患者において全般改善度及

⁴⁾ 全般改善度は、本剤投与開始 4、12、24、36 週後、及び本剤投与中止時に、本剤投与開始時からの臨床経過の変化から総合的に判断し、担当医が本剤投与開始時と比較して「①非常に良くなった、②良くなった、③少し良くなった、④変わらないう、⑤少し悪くなった、⑥悪くなった、⑦非常に悪くなった、⑧判定不能」の 8 段階で評価した。改善割合は、①～⑦の患者数に対する①～③の患者数の比率とした（判定不能の症例を除く）。

⁵⁾ 臨床経過の推移は、本剤投与開始時、開始後 4、12、24、36 週時点、及び本剤投与中止時点での週あたりの排便日数、便の形状、いきみ、残便感、腹痛又は腹部不快感、腹部膨満感の状況について問診にて確認し集計した。

び臨床経過の各指標は経時的に改善していることから、有効性は確認されたと考えた。

表 6 全般改善度の時期別改善割合

	IBS-C	CC
	改善割合 (%)	
4 週時	84.1 (775/921 例)	85.8 (524/611 例)
12 週時	88.9 (689/775 例)	90.7 (496/547 例)
24 週時	90.3 (584/647 例)	92.6 (440/475 例)
36 週時	92.6 (590/637 例)	93.1 (404/434 例)

以上から、使用実態下における本剤の有効性に関して、IBS-C 及び CC のいずれにおいても、特段の問題は認められないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 3 件あり、その概要は表 7 のとおりであった。研究報告はなかった。情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	①英国添付文書の改訂に関する報告（Special warnings and precautions for use の項に激しい腹痛、持続性の腹痛、または悪化する腹痛がある患者は、医療機関受診を勧めること及びリナクロチドを中止する旨の追記、副作用一覧にまれに発現する事象として消化管穿孔の追記）（令和 3 年 6 月） ②欧州添付文書の改訂に関する報告（①と同一の内容）（令和 3 年 6 月） ③米国添付文書の改訂に関する報告（BOXED WARNING 等において、投与禁忌である小児患者を 6 歳未満から 2 歳未満へ変更）（令和 3 年 9 月）
研究報告	なし
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上