

リナクロチドの臨床開発における実態調査の重要性

2020 年 1 月

幸迫 正憲

リナクロチドの臨床開発における実態調査の重要性

筑波大学大学院

生命環境科学研究科

生命産業科学専攻

博士（生物科学）学位論文

幸迫 正憲

目次

| | |
|---|-----|
| 第 1 章 研究背景及び目的..... | 1 |
| 1.1 はじめに..... | 1 |
| 1.2 リナクロチドの起源と開発の経緯..... | 2 |
| 第 2 章 IBS-C の実態調査..... | 5 |
| 2.1 概要..... | 5 |
| 2.2 方法..... | 5 |
| 2.3 結果..... | 7 |
| 2.4 考察..... | 9 |
| 2.5 まとめ..... | 11 |
| 第 3 章 臨床試験の立案並びにその結果..... | 25 |
| 3.1 概要..... | 25 |
| 3.2 リナクロチドの健康成人を対象とした第 1 相単回投与試験 [CL-0011] | 26 |
| 3.3 リナクロチドの健康成人を対象とした第 1 相反復・投与時期探索試験 [CL-0012] | 32 |
| 3.4 リナクロチドの IBS-C 患者を対象とした第 2 相試験 [CL-0021] .. | 41 |
| 3.5 リナクロチドの IBS-C 患者を対象とした第 3 相試験 [CL-0031] .. | 52 |
| 3.6 臨床試験全体の考察 | 65 |
| 3.7 まとめ | 68 |
| 第 4 章 リナクロチドの臨床開発における実態調査の重要性に関わる総括 | 102 |
| 4.1 リナクロチドの臨床開発における実態調査の重要性に関わる考察.. | 102 |
| 4.2 リナクロチドの臨床開発における実態調査の重要性に関わるまとめ | 103 |
| 引用文献 | 105 |
| 謝辞 | 115 |
| 発表論文目録..... | 116 |

表リスト

| | | |
|------|---|----|
| 表 1 | 予備調査における参加者の人口統計学 | 12 |
| 表 2 | IBS-C 診断者と非 IBS 対照者における排便習慣とその感じ方の比較 | 13 |
| 表 3 | IBS-C 診断者における症状の割合と緊張の程度 (n=759) | 14 |
| 表 4 | IBS-C 診断者における排便習慣とその感じ方の比較 (性差と年齢の影響) | 15 |
| 表 5 | IBS-C 診断者における排便習慣とその感じ方の比較 (Rome 基準の影響) | 16 |
| 表 6 | IBS-C 診断者における最も困窮度の高い症状の発生状況 | 17 |
| 表 7 | IBS-C 診断者における最も困窮度の高い症状の発生状況 (性差と年齢の影響) | 18 |
| 表 8 | IBS-C 診断者における最も困窮度の高い症状の発生状況 (Rome 基準の影響) | 19 |
| 表 9 | ブリストル便形状スケール (BSFS) | 69 |
| 表 10 | 人口統計学及びベースラインの特性 [CL-0011] | 69 |
| 表 11 | 薬力学の成績 [CL-0011] | 70 |
| 表 12 | 有害事象の発現割合 [CL-0011] | 70 |
| 表 13 | 人口統計学及びベースラインの特性 [CL-0012] | 70 |
| 表 14 | 薬力学の成績 (パート 1) [CL-0012] | 71 |
| 表 15 | 薬力学の成績 (パート 2) [CL-0012] | 72 |
| 表 16 | 投与時期の違いに基づく薬力学評価 [CL-0012] | 72 |
| 表 17 | 有害事象の発現割合 [CL-0012] | 73 |
| 表 18 | 人口統計学及びベースラインの特性 [CL-0021] | 74 |
| 表 19 | いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象 [CL-0021] | 75 |
| 表 20 | 移行及び用量減量基準 [CL-0031] | 76 |
| 表 21 | 人口統計学及びベースラインの特性 [CL-0031] | 77 |
| 表 22 | リナクロチドの用量調整 [CL-0031] | 78 |
| 表 23 | 第 I 期のリナクロチドの有効性及び有害事象のパラメータ [CL-0031] | 78 |
| 表 24 | いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象 [CL-0031] | 79 |

図リスト

| | | |
|------|--|----|
| 図 1 | リナクロチドの開発経緯図..... | 4 |
| 図 2 | リナクロチドの構造式..... | 4 |
| 図 3 | リナクロチドの作用機序..... | 4 |
| 図 4 | Rome III IBS と Rome IV IBS-C/FBD 診断者の分布図..... | 20 |
| 図 5 | IBS-C 診断者における最も困窮度の高い症状の割合 (n=759) | 20 |
| 図 6 | IBS-C 診断者における最も困窮度の高い症状の割合 (性差の影響) | 21 |
| 図 7 | IBS-C 診断者における最も困窮度の高い症状の割合 (年齢の影響) | 21 |
| 図 8 | IBS-C 診断者における最も困窮度の高い症状の割合 (Rome 基準の影響) | 22 |
| 図 9 | 最近 3 カ月間に、おなかのどこかの不快感、または痛みが、どのくらいありましたか？に対する被験者の回答..... | 22 |
| 図 10 | IBS-C 診断者における症状の割合 (性差の影響) | 23 |
| 図 11 | IBS-C 診断者における症状の割合 (年齢の影響) | 23 |
| 図 12 | IBS-C 診断者における症状の割合 (Rome 基準の影響) | 24 |
| 図 13 | 試験のフローチャート (被験者の内訳) [CL-0011] | 80 |
| 図 14 | 試験のフローチャート (試験デザインと評価スケジュール) [CL-0012] | 81 |
| 図 15 | パート 1 の試験のフローチャート (被験者の内訳) [CL-0012] | 82 |
| 図 16 | パート 2 の試験のフローチャート (被験者の内訳) [CL-0012] | 83 |
| 図 17 | 試験のフローチャート (患者の内訳) [CL-0021] | 84 |
| 図 18 | 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 [CL-0021] | 85 |
| 図 19 | IBS 症状の全般改善効果の月間レスポnder率 [CL-0021] | 85 |
| 図 20 | IBS 症状の全般改善効果の週間レスポnder率 [CL-0021] | 86 |
| 図 21 | 12 週間における CSBM レスポnder率 [CL-0021] | 86 |
| 図 22 | 12 週間における便通状態改善効果のレスポnder率 [CL-0021] | 87 |
| 図 23 | 12 週間における腹痛・腹部不快感改善効果のレスポnder率 [CL-0021] | 87 |
| 図 24 | 腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポnder率 [CL-0021] | 88 |
| 図 25 | 12 週間における CSBM 頻度の週平均値の変化量 [CL-0021] | 88 |
| 図 26 | CSBM 頻度の週平均値の変化量 [CL-0021] | 89 |
| 図 27 | 12 週間における便形状の週平均値の変化量 [CL-0021] | 89 |
| 図 28 | 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 [CL-0021] | 90 |

| | | |
|------|--|-----|
| 図 29 | 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 [CL-0021] | 90 |
| 図 30 | 12 週間における CSBM+1 のレスポonder率 [CL-0021] | 91 |
| 図 31 | 12 週間における腹痛・不快感の重症度スコアのレスポonder率 [CL-0021] | 91 |
| 図 32 | 12 週間における CSBM+1 及び腹痛・不快感の重症度スコアの複合レスポonder率 [CL-0021] | 92 |
| 図 33 | 試験のフローチャート（試験デザインと評価スケジュール） [CL-0031] | 93 |
| 図 34 | 試験のフローチャート（患者の内訳） [CL-0031] | 94 |
| 図 35 | 主要評価項目：(A) 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率, (B) 12 週間における CSBM レスポonder率 [CL-0031] | 95 |
| 図 36 | 第 I 期の副次評価項目及び追加解析有効性評価項目 [CL-0031] | 96 |
| 図 37 | 第 I 期の追加解析有効性評価項目 [CL-0031] | 97 |
| 図 38 | 腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量 [CL-0031] | 98 |
| 図 39 | IBS-QOL の週平均値の変化量 [CL-0031] | 99 |
| 図 40 | 第 II 期の主要評価項目に準じた有効性評価項目 [CL-0031] | 100 |
| 図 41 | 腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量 [CL-1031] | 101 |

略語一覧

| 略語 | 略語の説明 |
|-----------|---|
| BSFS | Bristol stool form scale : ブリストル便形状スケール |
| BMI | Body mass index : ボディマス指数 |
| cGMP | Cyclic guanosine monophosphate : サイクリック GMP |
| CI | Confidence interval : 信頼区間 |
| CSBM | Complete spontaneous bowel movement : 完全自然排便 |
| EMA | European medicines agency : 欧州医薬品庁 |
| EU | European union : 欧州連合 |
| FAS | Full analysis set : 最大の解析対象集団 |
| FBD | Functional bowel disorders : 機能性腸疾患 |
| FDA | Food and drug administration : 米国食品医薬品局 |
| GC-C | Guanylate cyclase C : グアニル酸シクラーゼ C |
| 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 |
| IBS-D | Irritable bowel syndrome with diarrhea : 下痢型過敏性腸症候群 |
| IBS-QOL | Irritable bowel syndrome quality of life : 便秘型過敏性腸症候群患者の生活の質 |
| ISN | International study number : 国際試験番号 |
| LLOQ | Lower limit of quantification : 定量下限 |
| MedDRA/J | Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version : ICH 国際医薬用語集日本語版 |
| MM-419447 | MM-419447 : Linaclotide の代謝物 |
| PD | Pharmacodynamic : 薬力学 |
| PDAS | Pharmacodynamic analysis set : 薬力学解析対象集団 |
| PK | Pharmacokinetic : 薬物動態 |
| PKAS | Pharmacokinetic analysis set : 薬物動態解析対象集団 |
| PMDA | Pharmaceuticals and medical devices agency : 医薬品医療機器総合機構 |
| PPS | Per protocol set : 治験実施計画書に適合した対象集団 |
| PRO | Patient reported outcome : 患者報告アウトカム |
| PT | Preferred term : 基本語 |
| QOL | Quality of life : 生活の質 |
| QTc | QT interval corrected for heart rate : HR で補正した QT 間隔 |
| SAF | Safety analysis set : 安全性解析対象集団 |
| SBM | Spontaneous bowel movement : 自然排便 |
| SD | Standard deviation : 標準偏差 |
| SOC | System organ class : 器官別大分類 |

用語一覧

| 用語 | 用語の定義 |
|------------|---|
| 有害事象 | 有害事象とは、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であり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。 |
| ベースライン | 1) 当該治験でゼロ状態とみなされる測定値／所見 2) それらの測定値／所見が観察された時点 |
| 中止 | 組み入れられた被験者が、治験実施計画書で規定した治験中のすべての項目が完了する前に、治験への参加を取りやめること。中止は4つのカテゴリに分類される：a) 脱落：被験者の都合による中止（また、そのような中止をした被験者をさす）；b) 治験責任医師などの判断による中止（例えば、原因のあるもの）；c) フォローアップ不能：被験者が、連絡または何の行動も無く、治験参加を取り止めた場合；d) 治験依頼者による中止。 なお、被験者の治験参加の中止は、当該被験者のデータを解析から除外することを、必ずしも意味するものではない。 |
| 組み入れ | 臨床試験へ、他動的または自動的に、登録または入ること。 同意は、組み入れより先に実施される。また、組み入れは無作為化より先あるいは同時に実施される。 |
| 治療期・評価期間 | 実施計画の目的の最も重要な項目が観察される期間、通常この期間に被験薬または対照薬が被験者へ投与され、被験薬または対照薬の投与完了後の最終観察時までの期間となる。 |
| 排便習慣評価期 | 評価期間のうち被験者が被験者日誌・患者日誌にて排便習慣を評価する期間をさす。 |
| 無作為化 | 被験者を治療群に割り当てる行為。治験薬の取り扱いルールに応じて、通常「無作為化」は「治療期」直前に実施される。 |
| スクリーニング | 1) 被験者候補を探索するための過程 2) 通常「治療期前観察期間」に行われる被験者の適格性を確認する過程 |
| 重篤な有害事象 | 治験責任医師などまたは治験依頼者によって「重篤」と判断された以下の状態に至る有害事象を示す。 死に至るもの、生命を脅かすもの、永続的または顕著な障害・機能不全に陥るものまたは通常の生活機能の相当な失調、先天異常を来すもの、入院または入院期間の延長が必要となるもの、その他の医学的に重要な事象。 |
| 被験者・患者 | 臨床試験に参加し、被験薬の投与を受ける、またはその対照となる個人。 |
| 被験者日誌・患者日誌 | 被験者が排便習慣を記載する日誌。 |
| 排便習慣観察期 | 評価期間前観察期間のうち被験者が組み入れ前までに被験者日誌にて排便習慣を評価する期間をさす。 |
| 評価項目 | 評価の対象となる可変数量、質または量が変化するすべての特性、現象、イベント。 |

第1章 研究背景及び目的

1.1 はじめに

過敏性腸症候群（IBS）は、その症状を説明し得る器質的疾患を伴わず、腹痛・腹部不快感と便通異常を主体とし、それら消化器症状が長期間持続若しくは再発・改善を繰り返す機能性疾患である[1]。

機能性消化管障害の国際的基準である Rome III 基準[1]によると、IBS は 6 カ月以上前から症状があり、最近 3 カ月間の間に 1 カ月あたり 3 日以上にわたって腹痛あるいは腹部不快感が繰り返し起こり、3 項目 [1) 排便によって症状が改善する、2) 有症状時に排便頻度の変化がある、3) 有症状時に便形状（外観）の変化がある] のうち、2 項目以上存在する機能性腸障害の 1 つと規定されている。また、IBS には特定の時点の便形状に基づいて分類される 4 つの IBS サブタイプ [便秘型 IBS (IBS-C)、下痢型 IBS (IBS-D)、混合型 IBS 及び分類不能型 IBS] がある。このうち、IBS-C は、硬便または兎糞状便が 25%以上あり、軟便（泥状便）または水様便が 25%未満のものと定義されている[1]。IBS は致死的な疾患ではないが、その症状により行動が制限されることで社会的活動に支障を来し、QOL が著しく低下することが報告されている[2, 3]。

IBS の背景に特異な病態生理学的異常は認められないが、その症状発現には消化管運動性の変調、内臓知覚過敏、脳腸関連の異常、遺伝的・環境的要因、感染の後遺症、心理社会的障害などの様々な要因が関与しており、生物心理社会的観点から疾患を理解することが必要であると考えられている。IBS-C では IBS-D に比較して、腹部膨満感を認めやすいことが欧米で報告されており[4]、便秘は頻繁に腸管通過の遅延を伴っている[5]。しかしながら、国内 IBS-C 患者では最も困窮度の高い症状が何か、また IBS-C の症状がどのような影響を及ぼしているか明確ではない。このことから、図 1 のとおりリナクロチドの開発時におい

て、IBS-C 患者を対象とする第 3 相試験 [ISN/Protocol: 0456-CL-0031, 以下 CL-0031] を実施する前に、インターネットによる国内 IBS-C の実態調査を実施することにした。

なお、Rome の診断基準については、Rome III 基準の改訂版として 2016 年 5 月に Rome IV 基準[6]が刊行されている。IBS の診断に対する重要な改訂点の一つは、腹痛を持たなければならないことであり、Rome III 基準[1]に含まれていた腹部不快感は、IBS の診断には必要とされなくなった (Rome IV : 腹痛, Rome III : 腹痛あるいは腹部不快感)。また、症状頻度が改訂となった (Rome IV : 1 週あたり 1 日以上, Rome III : 1 カ月あたり数日以上)。

1.2 リナクロチドの起源と開発の経緯

リナクロチドは、Ironwood Pharmaceuticals, Inc. (以下、Ironwood 社) が見出した 14 個のアミノ酸からなるペプチド化合物で、腸管上皮細胞に発現するグアニル酸シクラーゼ C (guanylate cyclase C, GC-C) 受容体[7,8]に対する作動薬である[9]。リナクロチドの構造式を図 2 に示す。

リナクロチドは、腸管上皮細胞で細胞内サイクリック GMP (cGMP) 濃度を増加させる。産生された細胞内 cGMP は腸管腔及び粘膜下組織の両方向に作用し、腸管腔ではタンパク質キナーゼ GII による cGMP 依存性リン酸化[10]を介した嚢胞性線維症貫通調節因子の活性化による腸管腔内への塩化物イオン分泌[11, 12]や重炭酸イオン分泌[13]を増大させる。その結果、腸管分泌が増加し腸管輸送能の亢進が示唆された。一方、粘膜下組織では、細胞頂端膜側及び測底膜側の細胞外 cGMP 濃度の増加により大腸痛覚を伝達する求心性神経の起始部の発火の抑制と、それに伴う腹痛の抑制が示唆された[14-16] (図 3[17])。

日本の医療現場では、IBS-C 患者の便秘症状に対しては、主に浸透圧性下剤や刺激性下剤による薬物療法が行われていた。浸透圧性下剤では便形状、排便回数を改善する効果は明らかであると考えられるが、腹痛、腹部膨満などの症状やQOLを改善するかは不明であり[18],

広く用いられている酸化マグネシウムでは、高マグネシウム血症に注意する必要がある[19]。刺激性下剤ではエビデンスは少なく、特にセンナの使用に関しては長期使用について効果の減弱や腹痛の副作用が報告されている[18, 20-23]。一方、粘膜上皮機能変容薬のルビプロストンにおける国内での適応症は慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）であり、主な有害事象は下痢と悪心である[24, 25]。また、国内において IBS に対する効能・効果を有する薬剤として、ポリカルボフィルカルシウム（高分子重合体）及びトリメブチンマレイン酸塩（消化管運動機能調節剤）が挙げられる。ポリカルボフィルカルシウムは、下痢にも便秘にも効果が期待できるとされているが、カルシウムを含有するため腎機能低下例には高カルシウム血症に注意が必要である[26]。トリメブチンマレイン酸塩は、排便回数や便形状のみならず腹痛などの消化器症状を改善する結果が得られているが、全般改善度の改善がなく効果が穏やかであることが報告されている[27]。なお、IBS-C に対する効能・効果を有する薬剤は 2 剤含めこれまで存在していなかった。これらのことから、医療現場では有効性や安全性に優れかつ長期使用が可能な IBS-C に対する効能・効果を有する薬剤の開発が望まれていた。

リナクロチドの作用が便秘の改善と腹痛の改善に寄与すると考え、IBS-C 治療の新たな選択肢としてリナクロチドを開発することは十分に意義があると判断し、臨床試験を開始した。



図 1 リナクロチドの開発経緯図

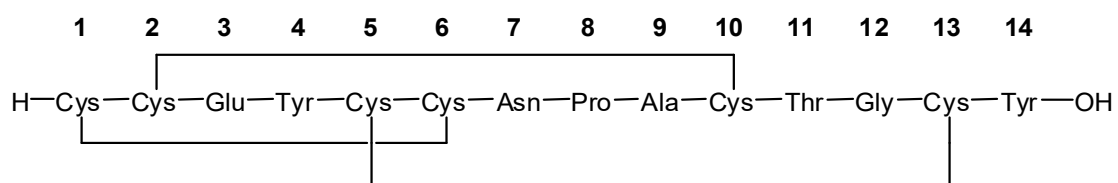


図 2 リナクロチドの構造式

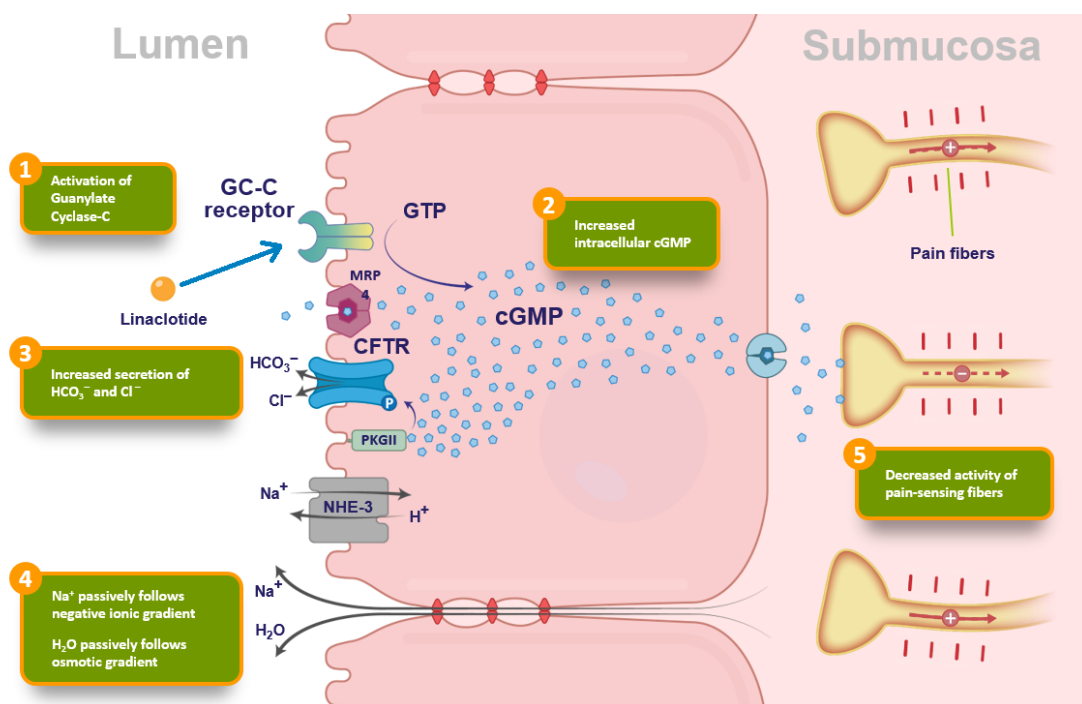


図 3 リナクロチドの作用機序

第2章 IBS-C の実態調査

2.1 概要

1.1 に記載したとおり，国内 IBS-C 患者では最も困窮度の高い症状が何か，また IBS-C の症状がどのような影響を及ぼしているか明確ではなかったことから，国内 IBS-C の実態調査を実施した[28-30]。その結果，IBS-C 診断者で最も困窮度の高い症状は腹部膨満感であり，特に食事によって腹部膨満感や腹部不快感が憎悪することが明らかになった。また，IBS-C の症状には性差や年齢の影響があると考えられているが，これらの結果については性差や年齢による違いはみられなかった。なお，IBS の診断基準である Rome III は Rome IV に改訂された[6]。主な改訂点は腹痛の症状（Rome IV：腹痛，Rome III：腹痛または腹部不快感）であったが，インターネットによる IBS-C の実態調査を Rome IV 基準に準じて再解析した結果，最も困窮度の高い症状や食事によって腹部膨満感や腹部不快感が憎悪する結果に違いはなかった。

以下，実態調査の方法，結果，考察及びまとめについて述べる。筆者は本実態調査のデザイン・データ分析・結果の考察を行った。

2.2 方法

2.2.1 対象集団とデータ収集

予備調査として，IBS の便通サブタイプを特定するために，日本全国（すなわち，日本の 47 都道府県）から抽出された 30,000 人の成人のインターネット調査を 2013 年 10 月 28～31 日に実施した。1) 広告，マーケティングリサーチ，ヘルスケア，あるいは製薬/化学企業との利益相反がない，2) 20～79 歳，3) 日本語を理解し，日本に住んでいる参加者を適格とした。参加者は，オンライン調査システム（自動インターネット調査システム：AIRs，株式会社マクロミル）を用いてランダムに選択した。対象の内訳は各年代の男女各 3,000 例（20

歳代, 30 歳代, 40 歳代, 50 歳代, 60~79 歳) であった。Rome III 診断質問票を用いて, IBS とその便通サブタイプを診断した。その結果, IBS-C 診断者と非 IBS 対照者の中から無作為に選択した同数の年齢・性別適合対照者に対して, 更なる質問調査を本調査として 2013 年 11 月 1~4 日に行い, 日常生活で感じる緊張の程度, 1 週間の排便回数, 排便習慣についての考えなどを評価した。IBS-C 群に対しては, 消化器症状の上位 3 位までと, それらを悪化させる日常生活の状況や時間帯などについても回答を得た。日常生活で感じる緊張は 4 段階尺度で評価した (0 = ほとんどいつも, 1 = 多くの時間, 2 = ときどき, 3 = まったくない)。腹痛, 腹部膨満感などの IBS-C 症状の重症度は 5 段階尺度で評価した (0 = 非常に弱い, 1 = 弱い, 2 = 中程度, 3 = 強い, 4 = 非常に強い)。

なお, 本調査では匿名のインターネット調査を実施したが, オンラインレスポンスによってこの調査に対するインフォームドコンセントを得た。この研究は, 東北大学医学部倫理委員会によって承認された (参照番号: 2015-14-05)。

2.2.2 統計解析

IBS-C 診断者と非 IBS 対照者の 2 つのサブグループに分けて層別解析を実施した。また, IBS-C 診断者については, 年齢を 50 歳未満及び 50 歳以上の 2 つのサブグループに分けて層別解析を実施した。50 歳以上で層別した理由は, 50 歳が本調査の年齢の中央値に近い数値で, かつ 50 歳以上が機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014—過敏性腸症候群 (IBS) [27] に危険因子に規定されていたためである。更に, 本調査で得られた Rome III 基準に基づいた IBS-C 診断者のうち, 1 週間あたり 1 日以上にわたって腹痛あるいは腹部不快感が繰り返している診断者 (Surrogate Rome III IBS-C 診断者) を再分類した上で, 腹痛を持つ Surrogate Rome IV IBS-C 診断者と腹痛を持たない Surrogate Rome IV FBD 診断者の 2 つのサブグループに分けて層別解析を実施した (図 4)。

2つのサブグループは Mann-Whitney U 検定や χ^2 検定を用いて比較した。症状及び悪化因子における2つのサブグループ間の関連性を Kendall の τ -b で評価した。統計的な有意水準は、 $P < 0.05$ で設定され、統計解析は IBM SPSS Statistics によって評価した。

2.3 結果

2.3.1 調査集団と調査結果

予備調査の結果、日本全国の一般成人 3 万人における IBS 診断者は 4,942 例（全体 16.5%；女性 17.4%，男性 15.5%），うち IBS-C 診断者は 835 例（全体 2.8%；女性 4.0%，男性 1.5%）であった（表 1）。

IBS-C 診断者 835 例中 759 例（女性 71.3%，男性 28.7%），非 IBS 対照者 830 例中 746 例（女性 72.0%，男性 28.0%）が本調査の質問票に回答した。IBS-C 群は対照群と比較して日常生活において緊張を感じている人がより多かった（ $p < 0.01$ ）（表 2）。

緊張の程度と有意に関連する因子として、腹部不快感（Kendall の相関係数 $\tau = 0.09$ ， $p < 0.01$ ），腹痛（ $\tau = 0.11$ ， $p < 0.01$ ），腹部膨満感（ $\tau = 0.08$ ， $p < 0.05$ ）が示された。一方，緊張の程度と排便回数には有意な関連が認められなかった（ $\tau = -0.04$ ）（表 3）。

IBS-C 診断者において最も困窮度の高い症状は腹部膨満感（27.5%）であり，腹部不快感（15.3%），排便困難感（12.5%）と続いた（図 5）。また，女性の IBS-C 診断者 541 例において最も困窮度の高い症状は腹部膨満感（30.1%）であり，腹部不快感（13.7%），ガス過多感（12.0%）と続いた。男性の IBS-C 診断者 218 例においても最も困窮度の高い症状は腹部膨満感（21.1%）であり，腹部不快感（19.3%），排便困難感（16.1%）と続いた（表 4，図 6）。一方，20～49 歳の IBS-C 診断者 404 例（女性 73.8%，男性 26.2%）において最も困窮度の高い症状は腹部膨満感（25.7%）であり，腹部不快感（16.3%），ガス過多感（12.1%）と続いた。50～79 歳の IBS-C 診断者 355 例（女性 68.5%，男性 31.5%）においても最も困窮度の高い症

状は腹部膨満感（29.6%）であり，排便困難感（14.9%），腹部不快感（14.1%）と続いた（表 4，図 7）。

更に，Surrogate Rome IV IBS-C 診断者 126 例（女性 73.8%，男性 26.2%）において最も困窮度の高い症状は腹部膨満感（26.2%）であり，腹部不快感（21.4%），腹痛（13.5%）と続いた（表 5，図 8）。なお，被験者の腹痛・腹部不快感のヒストグラムを図 9 に示す。

IBS-C 診断者 759 例において，最も困窮度の高い症状である腹部膨満感が生じる状況としては，食後（52.2%）や学校/職場（29.2%），ストレスを感じているとき（26.8%）が最も多かった（表 6）。女性，男性，20～49 歳及び 50～79 歳の IBS-C 診断者のそれぞれの腹部膨満感が生じる状況としても，食後（それぞれ 54.6%，43.5%，51.9%，52.4%）が最も多かった（表 7）。また，Surrogate Rome IV IBS-C 診断者においても同様（60.6%）であった（表 8）。

一方，IBS-C 診断者 759 例において割合の高い症状は腹部膨満感（80.1%）であり，ガス過多感（71.3%），腹部不快感（64.3%）と続いた（表 3）。また，女性の IBS-C 診断者 541 例において割合の高い症状は腹部膨満感（80.4%）であり，ガス過多感（72.6%），腹部不快感（66.5%）と続いた。男性の IBS-C 診断者 218 例においても割合の高い症状は腹部膨満感（79.4%）であり，ガス過多感（67.9%），腹部不快感（58.7%）と続いた（図 10）。20～49 歳の IBS-C 診断者 404 例において割合の高い症状は腹部膨満感（79.2%）であり，ガス過多感（69.8%），腹部不快感（66.3%）と続いた。50～79 歳の IBS-C 診断者 355 例においても割合の高い症状は腹部膨満感（81.1%）であり，ガス過多感（73.0%），腹部不快感（62.0%）と続いた（図 11）。更に，Surrogate Rome IV IBS-C 診断者 126 例において割合の高い症状は腹痛を除くと腹部膨満感（89.7%）であり，腹部不快感（85.7%），ガス過多感（77.0%）と続いた（図 12）。

2.4 考察

IBS-C の実態調査の結果、IBS-C 診断者で最も困窮度の高い症状は腹部膨満感であり、特に食事によって腹部膨満感が憎悪するとの結果が明らかになった。また、IBS-C の症状には性差や年齢の影響があると考えられていたが、これらの結果については性差や年齢による違いはみられなかった。なお、IBS-C 患者にとって腹部膨満感があるといっても、日本語の腹部膨満感には「おなかが張る感じ (Abdominal bloating)」、「おなかが膨らむこと (Abdominal distention)」、「おなかにガスがたまっている感じ (Sensation of excessive gas)」、「おなかがきつい感じ (Tightness in the abdomen)」、「いつも満腹な感じ (abdominal fullness)」といった捉え方・解釈が包含されていると考えられることから、本調査では、それらの 5 つの症状それぞれの発現割合を調査しており、その結果、5 つの症状の中で「おなかが張る感じ (Abdominal bloating)」が最も割合の高いものということが判明した。

腹部膨満感は QOL の低下と関連し、病院への受診頻度が高くなる可能性がある[31]。アジアの IBS-C 患者の中では腹部膨満感は重要な症状と考えられており[32]、日本でも IBS-C 患者の受診を促す重要な症状と考えられる。腹痛や腹部膨満感などの IBS 症状は、約 2/3 の患者で食後に悪化している[33, 34]。食前のリナクロチドなどの IBS-C 治療薬の投与は、不安に関連する腹部症状の悪化を防止することが可能と考えた。IBS 症状の重症度尺度 (IBS-SSS) [35]は、IBS の重篤度を評価するために広く使用されており、腹痛と同様に腹部膨満感の重症度スコアの項目で構成されている。しかしながら、腹部膨満感は必ずしも IBS やその他の機能性消化管障害（機能性腹部膨満を除く）の診断に必要としない[31]。各国の IBS 評価の有効性に関する合意は得られていないものの、FDA は 2012 年に IBS の臨床試験のガイダンスを提供し[36]、欧州医薬品庁（EMA）は IBS の臨床試験のガイドラインを 2014 年に発表した[37]。これらのガイダンス及びガイドラインでは、IBS-C の臨床試験における主要評価項目として腹痛及び排便頻度の程度が推奨された。日本の医薬品医療機器総合機構

(PMDA) は、IBS の臨床戦略のガイドラインを発表していないものの、腹部膨満感は日本の IBS-C 患者にとって最も価値のある評価項目の 1 つであり、臨床試験では評価されるべきであろう。IBS-C 患者の症状に対処するためには、腹部膨満感を改善するだけでなく排便を促す治療も必要である。

IBS-C の腹部膨満感に対する解釈と感覚の違いは、Rome IV の専門家によって議論されていた。Rome IV では、同じ言語を用いる際でも症状の報告に関して患者と医師が互いに誤解することは珍しくないと述べられており、ブリストル便形状スケールのように腹部膨満感を視覚的に評価することは、患者が言語や文化に基づき要約できないものを容易に評価できる良い例と考えられている[38]。アジアでは腹部膨満感が IBS 患者の重要な評価項目であることから[32]、IBS-C の主な特徴として腹部膨満感を視覚的に評価させる手法が開発されるべきである。

IBS-C 及び機能性便秘または慢性便秘は、Rome IV 基準でよく概念化される一連の障害である。日本の IBS-C 患者における最も困窮度の高い症状（腹部膨満感）は、日本の慢性便秘患者のものと同じであった[39]。日本の慢性便秘症診療ガイドラインには、慢性便秘症及び IBS-C 治療に対して共通の課題と考えるいくつかの意見が含まれている[40]。したがって、IBS-C だけでなく慢性便秘症に対しても臨床現場で腹部膨満感を評価することは有用と考える。

本調査にはいくつかの限界がある。最初に本調査では、日本の居住地リストから無作為にサンプリングしたメール調査ではなく、インターネット調査を使用した。健康に関心のある被験者がインターネット調査に参加する可能性が高くなることがある。一方、日本全国のモニターパネルから比較的大きなサンプル（3 万人）を集めている。更に、日本の Rome III 基準を用いた IBS 及び IBS-C の罹患率が本研究の罹患率に類似していることが示されていたため、診断バイアスは起きにくいと考える[41,42]。また、客観的検査、消化器症状に対する処方、精神療法、あるいは他の疾患治療のデータを収集していなかったため、器質的疾患や

他の併存疾患を除外できなかった。IBS 診断者は、非 IBS 診断者より日常生活に影響を与える可能性がある身体的/精神疾患の合併をより有する[43]。しかしながら、研究集団の腹痛・腹部不快感のヒストグラムは、医師により下部消化管疾患やその他の併存疾患を診断した被験者を除外した一般集団におけるヒストグラムと同様であり[44]、器質的消化管疾患やその他の併存疾患は、その結果にほとんど影響を与えないものと考えた。更に、その結果には、IBS に関連すると考えられる 20 歳未満の被験者、婚姻状況、及び教育の情報は含まれていなかった。この研究では Rome III 診断質問票を使用したため、Rome IV 診断質問票を使用しなかった。その代わりに、Rome III 診断質問票のデータを用いて、Surrogate Rome IV IBS-C 及び Surrogate Rome IV FBD 診断者を分類した。Rome III 基準で IBS-C と診断されない Rome IV IBS-C 診断者は存在するかもしれないが、この報告では存在しなかった。ただし、Rome III 基準で IBS と診断されない Rome IV IBS 診断者はほとんどいなかった[45]ため、この結果が顕著に影響するものとは考えない。

2.5 まとめ

IBS-C の実態調査の結果、IBS-C 診断者で最も困窮度の高い症状は腹部膨満感であり、特に食事によって腹部膨満感や腹部不快感が憎悪するとの結果が明らかになった。また、IBS-C の症状には性差や年齢の影響があると考えられているが、これらの結果については性差や年齢による違いはみられなかった。なお、IBS の診断基準である Rome III が Rome IV に改訂された[6]。主な改訂点は腹痛の症状（Rome IV：腹痛，Rome III：腹痛または腹部不快感）であったが、IBS-C の実態調査を Rome IV 基準に準じて再解析した結果、最も困窮度の高い症状や特に食事によって腹部膨満感や腹部不快感が憎悪する結果に違いはなかった。

表 1 予備調査における参加者の人口統計学

| | Participants (n=30,000), n (%) |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| Gender and age range (years) | |
| 20-29 in females | 3,000 (10) |
| 20-29 in males | 3,000 (10) |
| 30-39 in females | 3,000 (10) |
| 30-39 in males | 3,000 (10) |
| 40-49 in females | 3,000 (10) |
| 40-49 in males | 3,000 (10) |
| 50-59 in females | 3,000 (10) |
| 50-59 in males | 3,000 (10) |
| 60-79 in females | 3,000 (10) |
| 60-79 in males | 3,000 (10) |
| Marital status | |
| Married | 17,391 (58) |
| Not married | 12,609 (42) |
| Annual household income (yen) | |
| <2 million | 2,557 (8.5) |
| 2-4 million | 6,818 (22.7) |
| 4-6 million | 6,564 (21.9) |
| 6-8 million | 3,940 (13.1) |
| 8-10 million | 2,321 (7.7) |
| 10-12 million | 1,089 (3.6) |
| 12-15 million | 691 (2.3) |
| 15-20 million | 300 (1.0) |
| ≥20 million | 146 (0.5) |
| unknown | 2,795 (9.3) |
| not answered | 2,779 (9.3) |
| Diagnosis of IBS | |
| non-IBS | 25,058 (83.5) |
| IBS (overall) | 4,942 (16.5) |
| IBS with constipation (IBS-C) | 835 (2.8) |
| IBS with diarrhea (IBS-D) | 1,359 (4.5) |
| Mixed IBS (IBS-M) | 2,452 (8.2) |
| Unspecified IBS (IBS-U) | 296 (1.0) |

表 2 IBS-C 診断者と非 IBS 対照者における排便習慣とその感じ方の比較

| | Controls (n=746), n (%) | IBS-C (n=759), n (%) | P-value |
|--|----------------------------|-------------------------|---------|
| Female/male number | 537/209 (72.0/28.0) | 541/218 (71.3/28.7) | n.s. |
| Age (mean \pm SD, years) | 47 \pm 14 | 47 \pm 14 | n.s. |
| Frequency of bowel habit (median, times/week) | 7 | 3 | <0.01 |
| Ideal frequency of bowel habit | | | <0.01 |
| 6 times/week or less | 113 (15.1) | 165 (21.7) | |
| 7 times/week | 581 (77.9) | 563 (74.2) | |
| 8 times/week or more | 52 (7.0) | 31 (4.1) | |
| Considered bowel habit to be an indicator of health | | | <0.01 |
| None | 291 (39.0) | 71 (9.4) | |
| Sometimes | 206 (27.6) | 221 (29.1) | |
| Often | 90 (12.1) | 186 (24.5) | |
| Mostly | 69 (9.2) | 148 (19.5) | |
| Always | 90 (12.1) | 133 (17.5) | |
| Degree of anxiety in daily life | | | <0.01 |
| None | 403 (54.0) | 176 (23.2) | |
| Sometimes | 283 (37.9) | 440 (58.0) | |
| Often | 46 (6.2) | 111 (14.6) | |
| Almost | 14 (1.9) | 32 (4.2) | |

表 3 IBS-C 診断者における症状の割合と緊張の程度 (n=759)

| GI symptoms/Degree of anxiety | None | Sometimes | Often | Always | Kendall's τ |
|------------------------------------|------|-----------|-------|--------|------------------|
| Abdominal discomfort | | | | | 0.09** |
| no (n=271) | 76 | 153 | 34 | 8 | |
| yes (n=488, 64.3%) | 100 | 287 | 77 | 24 | |
| Abdominal pain | | | | | 0.11** |
| no (n=538) | 132 | 323 | 70 | 13 | |
| yes (n=211, 29.1%) | 44 | 117 | 41 | 19 | |
| Abdominal bloating | | | | | 0.08* |
| no (n=151) | 42 | 91 | 13 | 5 | |
| yes (n=608, 80.1%) | 134 | 349 | 98 | 27 | |
| Abdominal distention | | | | | 0.11** |
| no (n=368) | 94 | 224 | 39 | 11 | |
| yes (n=391, 51.5%) | 82 | 216 | 72 | 21 | |
| Sensation of excessive gas | | | | | 0.11** |
| no (n=218) | 65 | 122 | 25 | 6 | |
| yes (n=541, 71.3%) | 111 | 318 | 86 | 26 | |
| Tightness in the abdomen | | | | | 0.11** |
| no (n=408) | 108 | 237 | 52 | 11 | |
| yes (n=351, 46.2%) | 68 | 203 | 59 | 21 | |
| Abdominal fullness | | | | | 0.08* |
| no (n=636) | 157 | 364 | 92 | 23 | |
| yes (n=123, 16.2%) | 19 | 76 | 19 | 9 | |
| Borborygmus | | | | | 0.06 |
| no (n=626) | 148 | 367 | 91 | 20 | |
| yes (n=133, 17.5%) | 28 | 73 | 20 | 12 | |
| Increase in passing of gas | | | | | 0.08* |
| no (n=369) | 99 | 208 | 48 | 14 | |
| yes (n=390, 51.4%) | 77 | 232 | 63 | 18 | |
| Decrease in passing of gas | | | | | 0.01 |
| no (n=736) | 172 | 425 | 109 | 30 | |
| yes (n=23, 3.0%) | 4 | 15 | 2 | 2 | |
| Incomplete evacuation | | | | | 0.00 |
| no (n=326) | 72 | 198 | 41 | 15 | |
| yes (n=433, 57.0%) | 104 | 242 | 70 | 17 | |
| Urgency | | | | | 0.04 |
| no (n=673) | 156 | 397 | 95 | 25 | |
| yes (n=86, 11.3%) | 20 | 43 | 16 | 7 | |
| Sensation of anorectal | | | | | 0.01 |
| no (n=348) | 86 | 194 | 54 | 14 | |
| yes (n=411, 54.2%) | 90 | 246 | 111 | 18 | |
| Frequency of bowel habit in a week | | | | | -0.04 |
| >1 time (n=15) | 3 | 8 | 3 | 1 | |
| 1 time (n=60) | 6 | 39 | 12 | 3 | |
| 2 times (n=156) | 37 | 94 | 19 | 6 | |
| 3 times (n=152) | 40 | 78 | 25 | 9 | |
| 4 times (n=85) | 22 | 49 | 11 | 3 | |
| 5 times (n=79) | 17 | 48 | 11 | 3 | |
| 6 times (n=52) | 12 | 31 | 7 | 2 | |
| 7 times (n=111) | 26 | 61 | 20 | 4 | |
| 8 times or more (n=49) | 13 | 32 | 3 | 1 | |

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, the Kendall's τ -b.

表 4 IBS-C 診断者における排便習慣とその感じ方の比較（性差と年齢の影響）

| | Female (n=541) | Male (n=218) | P-value | Age 20–49 years (n=404) | Age 50–79 years (n=355) | P-value |
|--|-------------------|-----------------|---------|----------------------------|----------------------------|---------|
| Female/male (n) | 541/0 | 0/218 | N/A | 298/106 (73.8/26.2) | 243/112 (68.5/31.5) | n.s. |
| Age (mean \pm SD, years) | 47 \pm 14 | 49 \pm 15 | <0.05 | 36 \pm 8 | 60 \pm 7 | N/A |
| Frequency of bowel movements (median, times/week) | 3 | 5 | <0.001 | 3 | 4 | <0.05 |
| Ideal frequency of bowel movements | | | <0.05 | | | n.s. |
| 6 times/week or less | 123 (22.7) | 42 (19.3) | | 91 (22.5) | 74 (20.8) | |
| 7 times/week | 402 (74.3) | 161 (73.9) | | 299 (74.0) | 264 (74.4) | |
| 8 times/week or more | 16 (3.0) | 15 (6.9) | | 14 (3.5) | 17 (4.8) | |
| Consider bowel habits to be an indicator of health | | | n.s. | | | n.s. |
| None | 50 (9.2) | 21 (9.6) | | 29 (7.2) | 42 (11.8) | |
| Sometimes | 160 (29.6) | 61 (28.0) | | 114 (28.2) | 107 (30.1) | |
| Often | 124 (22.9) | 62 (28.4) | | 100 (24.8) | 86 (24.2) | |
| Mostly | 104 (19.2) | 44 (20.2) | | 80 (19.8) | 68 (19.2) | |
| Always | 103 (19.0) | 30 (13.8) | | 81 (20.0) | 52 (14.6) | |
| Degree of anxiety in daily life | | | n.s. | | | <0.001 |
| None | 126 (23.3) | 50 (22.9) | | 70 (17.3) | 106 (29.9) | |
| Sometimes | 309 (57.1) | 131 (60.1) | | 225 (55.7) | 215 (60.6) | |
| Often | 80 (14.8) | 31 (14.2) | | 84 (20.8) | 27 (7.6) | |
| Almost | 26 (4.8) | 6 (2.8) | | 25 (6.2) | 7 (2.0) | |

Data are expressed as n (%) unless otherwise indicated.

表 5 IBS-C 診断者における排便習慣とその感じ方の比較 (Rome 基準の影響)

| | Total (Abdominal pain or discomfort in the last 3 months ≥ 1 day/week) | Not experiencing abdominal pain | Experiencing abdominal pain | |
|--|--|--|--|---|
| | Surrogate Rome III IBS-C subjects (n=428) | Surrogate Rome IV FBD subjects (n=302) | Surrogate Rome IV IBS-C subjects (n=126) | P-value (Surrogate Rome IV FBD vs Surrogate Rome IV IBS-C) |
| Female/male (n) | 305/123 (71.3/28.7) | 212/90 (70.2/29.8) | 93/33 (73.8/26.2) | n.s. |
| Age (mean ± SD, years) | 47±14 | 49±14 | 43±14 | <0.001 |
| Frequency of bowel movements (median, times/week) | 3 | 3 | 3 | n.s. |
| Ideal frequency of bowel movements | | | | n.s. |
| 6 times/week or less | 92 (21.5) | 71 (23.5) | 21 (16.7) | |
| 7 times/week | 319 (74.5) | 221 (73.2) | 98 (77.8) | |
| 8 times/week or more | 17 (4.0) | 10 (3.3) | 7 (5.6) | |
| Considered bowel habit to be an indicator of health | | | | n.s. |
| None | 37 (8.6) | 27 (8.9) | 10 (7.9) | |
| Sometimes | 100 (23.4) | 72 (23.8) | 28 (22.2) | |
| Often | 110 (25.7) | 86 (28.5) | 24 (19.0) | |
| Mostly | 94 (22.0) | 66 (21.9) | 28 (22.2) | |
| Always | 87 (20.3) | 51 (16.9) | 36 (28.6) | |
| Degree of anxiety in daily life | | | | p<0.001 |
| None | 97 (22.7) | 72 (23.8) | 25 (19.8) | |
| Sometimes | 238 (55.6) | 176 (58.3) | 62 (49.2) | |
| Often | 72 (16.8) | 47 (15.6) | 25 (19.8) | |
| Almost | 21 (4.9) | 7 (2.3) | 14 (11.1) | |

Data are expressed as n (%) unless otherwise indicated.

表 6 IBS-C 診断者における最も困窮度の高い症状の発生状況

| Situations/Symptoms | Abdominal bloating (n=209) | Abdominal discomfort (n=116) | Sensation of anorectal obstruction/ blockage (n=95) | Sensation of excessive gas (n=87) | Increase in passing of gas (n=59) | Incomplete evacuation (n=51) | Abdominal distention (n=41) | Abdominal pain (n=34) |
|---|----------------------------|------------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| On the way to work/school by bus or train | 18.2 | 21.6 | 4.2 | 23.0 | 35.6 | 9.8 | 14.6 | 5.9 |
| At work/school | 29.2 | 25.9 | 11.6 | 43.7 | 45.8 | 17.6 | 31.7 | 29.4 |
| During a conference presentation/an exam | 5.7 | 10.3 | 2.1 | 9.2 | 5.1 | 3.9 | 7.3 | 8.8 |
| After drinking alcohol | 2.4 | 6.9 | 3.2 | 5.7 | 6.8 | 0 | 2.4 | 0 |
| After drinking milk | 2.9 | 5.2 | 3.2 | 4.6 | 3.4 | 0 | 4.9 | 11.8 |
| After a meal | 52.2 | 43.1 | 22.1 | 26.4 | 39.0 | 21.6 | 43.9 | 26.5 |
| On a sightseeing trip | 24.4 | 13.8 | 20.0 | 18.4 | 11.9 | 11.8 | 14.6 | 8.8 |
| On a business trip | 3.3 | 6.9 | 6.3 | 3.4 | 1.7 | 2.0 | 7.3 | 2.9 |
| During time of stress | 26.8 | 31.9 | 25.3 | 28.7 | 25.4 | 27.5 | 31.7 | 29.4 |
| After taking some drugs | 2.9 | 1.7 | 8.4 | 0 | 0 | 0 | 2.4 | 5.9 |
| During menstruation (females only) | 11.7 | 16.2 | 8.3 | 4.6 | 12.2 | 11.4 | 3.6 | 48.0 |

Only symptoms which at least 30 subjects reported were shown. Data were expressed as frequencies (%) in each symptom.

表 7 IBS-C 診断者における最も困窮度の高い症状の発生状況（性差と年齢の影響）

| Situation/Symptom | Abdominal bloating | | | | Abdominal discomfort | | | | Abdominal pain | | | |
|---|--------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|------------------|---------------|--------------------------|--------------------------|
| | Female (n=163) | Male (n=46) | Age | | Female (n=74) | Male (n=42) | Age | | Female (n=25) | Male (n=9) | Age | |
| | | | 20-49 years (n=104) | 50-79 years (n=105) | | | 20-49 years (n=66) | 50-79 years (n=50) | | | 20-49 years (n=24) | 50-79 years (n=10) |
| On the way to work/school by bus or train | 16.6 | 23.9 | 25.0 | 11.4 | 17.6 | 28.6 | 30.3 | 10.0 | 8.0 | 0 | 8.3 | 0 |
| At work/school | 26.4 | 39.1 | 36.5 | 21.9 | 23.0 | 31.0 | 34.8 | 14.0 | 24.0 | 44.4 | 29.2 | 30.0 |
| During a conference presentation/exam | 3.7 | 13.0 | 5.8 | 5.7 | 9.5 | 11.9 | 15.2 | 4.0 | 12.0 | 0 | 12.5 | 0 |
| After drinking alcohol | 1.2 | 6.5 | 3.8 | 1.0 | 8.1 | 4.8 | 9.1 | 4.0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| After drinking milk | 2.5 | 4.3 | 1.9 | 3.8 | 6.8 | 2.4 | 4.5 | 6.0 | 12.0 | 11.1 | 16.7 | 0 |
| After a meal | 54.6 | 43.5 | 51.9 | 52.4 | 50.0 | 31.0 | 40.9 | 46.0 | 32.0 | 11.1 | 20.8 | 40.0 |
| On a sightseeing trip | 28.2 | 10.9 | 18.3 | 30.5 | 16.2 | 9.5 | 9.1 | 20.0 | 12.0 | 0 | 8.3 | 10.0 |
| On a business trip | 2.5 | 6.5 | 3.8 | 2.9 | 5.4 | 9.5 | 7.6 | 6.0 | 4.0 | 0 | 4.2 | 0 |
| During times of stress | 26.4 | 28.3 | 31.7 | 21.9 | 33.8 | 28.6 | 36.4 | 26.0 | 28.0 | 33.3 | 33.3 | 20.0 |
| After taking medication | 3.1 | 2.2 | 1.9 | 3.8 | 1.4 | 2.4 | 3.0 | 0 | 4.0 | 11.1 | 8.3 | 0 |
| During menstruation (females only) | 11.7 | 0 | 14.4 | 3.8 | 16.2 | 0 | 18.2 | 0 | 48.0 | 0 | 45.8 | 10.0 |

Data are expressed as rate (%).

表 8 IBS-C 診断者における最も困窮度の高い症状の発生状況（Rome 基準の影響）

| Situations/Symptoms | Total (Abdominal pain or discomfort in the last 3 months ≥ 1 day/week) | | | Not experiencing abdominal pain | | | Experiencing abdominal pain | | |
|---|---|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| | Surrogate Rome III IBS-C subjects | | | Surrogate Rome IV FBD subjects | | | Surrogate Rome IV IBS-C subjects | | |
| | Abdominal bloating (n=121) | Abdominal discomfort (n=75) | Abdominal pain (n=17) | Abdominal bloating (n=88) | Abdominal discomfort (n=48) | Abdominal pain (n=N/A) | Abdominal bloating (n=33) | Abdominal discomfort (n=27) | Abdominal pain (n=17) |
| On the way to work/school by bus or train | 19.8 | 24.0 | 0 | 17.0 | 18.8 | N/A | 27.3 | 33.3 | 0 |
| At work/school | 31.4 | 36.0 | 23.5 | 31.8 | 27.1 | N/A | 30.3 | 51.9 | 23.5 |
| During a conference presentation/an exam | 5.0 | 12.0 | 5.9 | 6.8 | 4.2 | N/A | 0 | 25.9 | 5.9 |
| After drinking alcohol | 0.8 | 6.7 | 0 | 1.1 | 6.3 | N/A | 0 | 7.4 | 0 |
| After drinking milk | 3.3 | 5.3 | 11.8 | 3.4 | 2.1 | N/A | 3.0 | 11.1 | 11.8 |
| After a meal | 56.2 | 42.7 | 41.2 | 54.5 | 45.8 | N/A | 60.6 | 37.0 | 41.2 |
| On a sightseeing trip | 23.1 | 13.3 | 0 | 19.3 | 14.6 | N/A | 33.3 | 11.1 | 0 |
| On a business trip | 3.3 | 8.0 | 0 | 3.4 | 6.3 | N/A | 3.0 | 11.1 | 0 |
| During time of stress | 28.1 | 28.0 | 35.3 | 27.3 | 22.9 | N/A | 30.3 | 37.0 | 35.3 |
| After taking medication | 2.5 | 1.3 | 11.8 | 3.4 | 0 | N/A | 0 | 3.7 | 11.8 |
| During menstruation (females only) | 7.4 | 10.7 | 35.3 | 6.8 | 4.2 | N/A | 9.1 | 22.2 | 35.3 |

Data are expressed as frequencies (%).

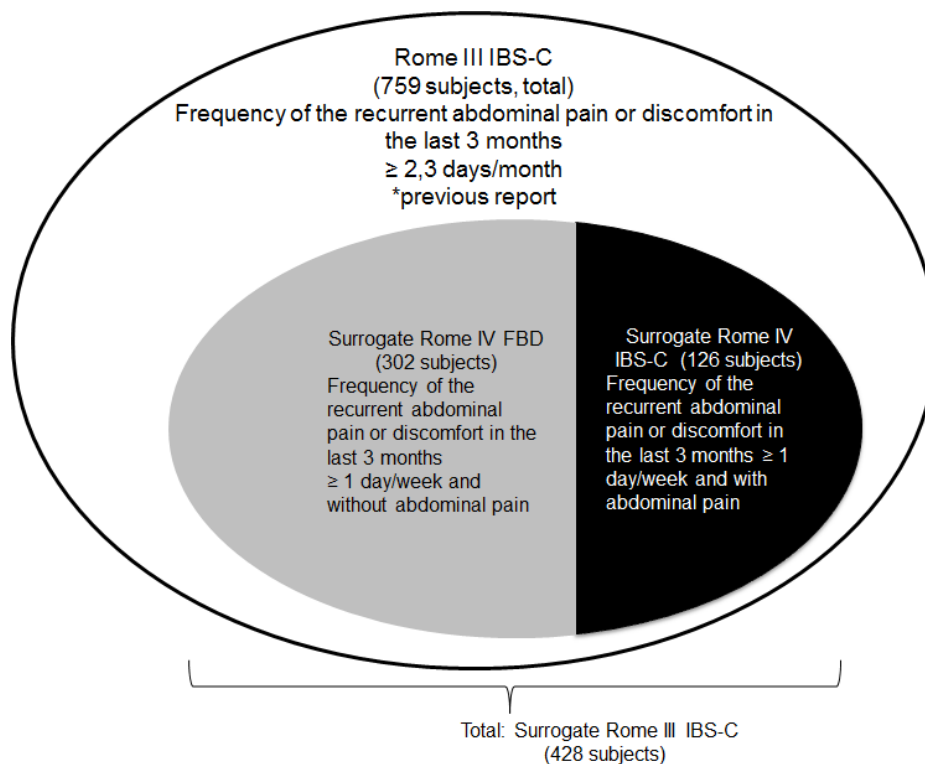


図 4 Rome III IBS と Rome IV IBS-C/FBD 診断者の分布図

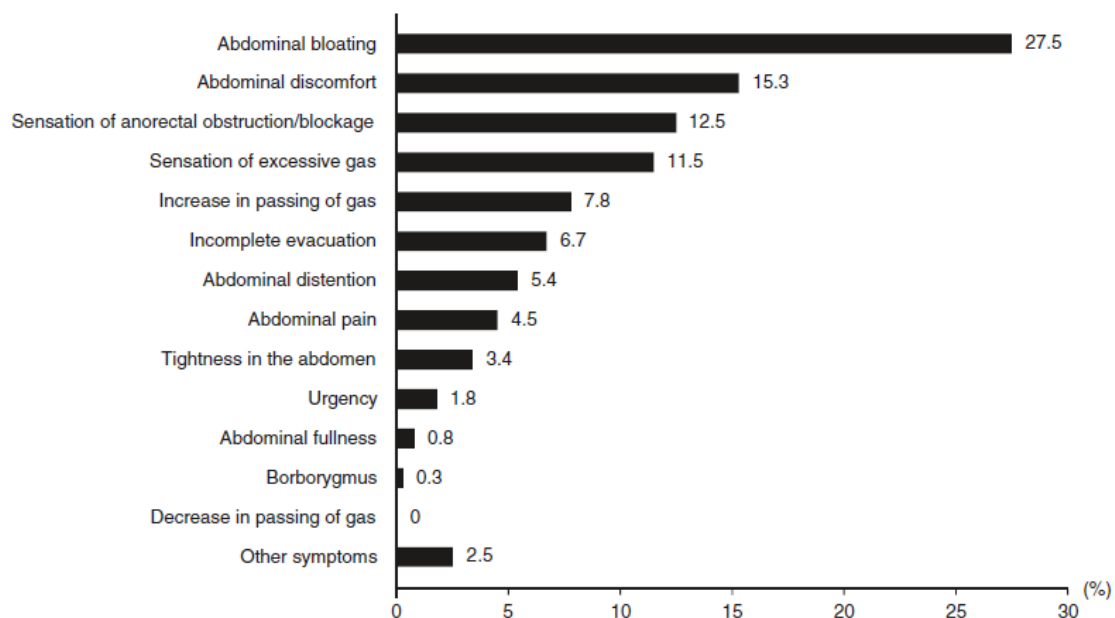


図 5 IBS-C 診断者における最も困窮度の高い症状の割合 (n=759)

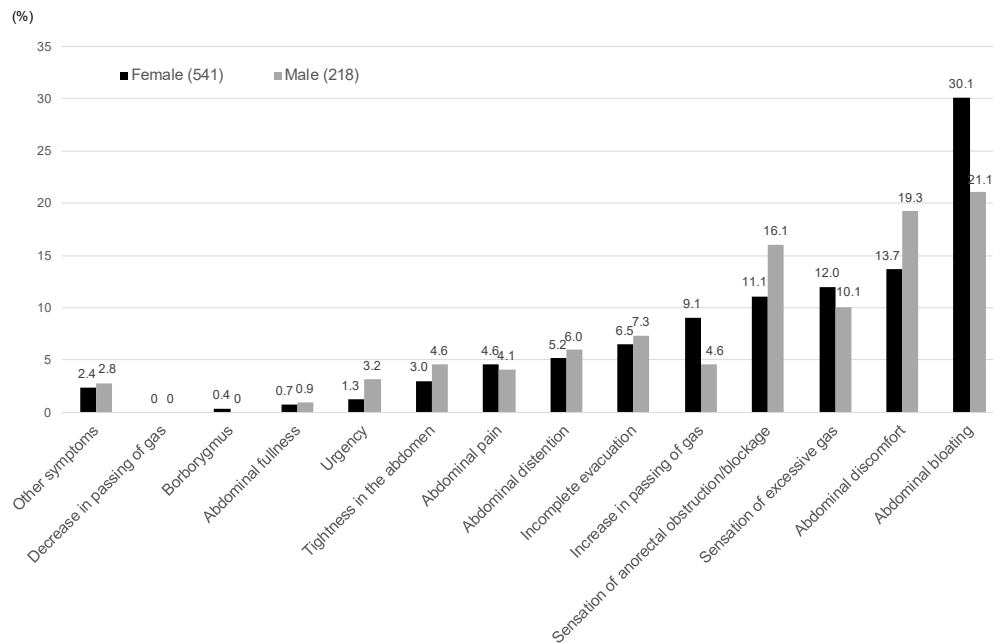


図 6 IBS-C 診断者における最も困窮度の高い症状の割合（性差の影響）

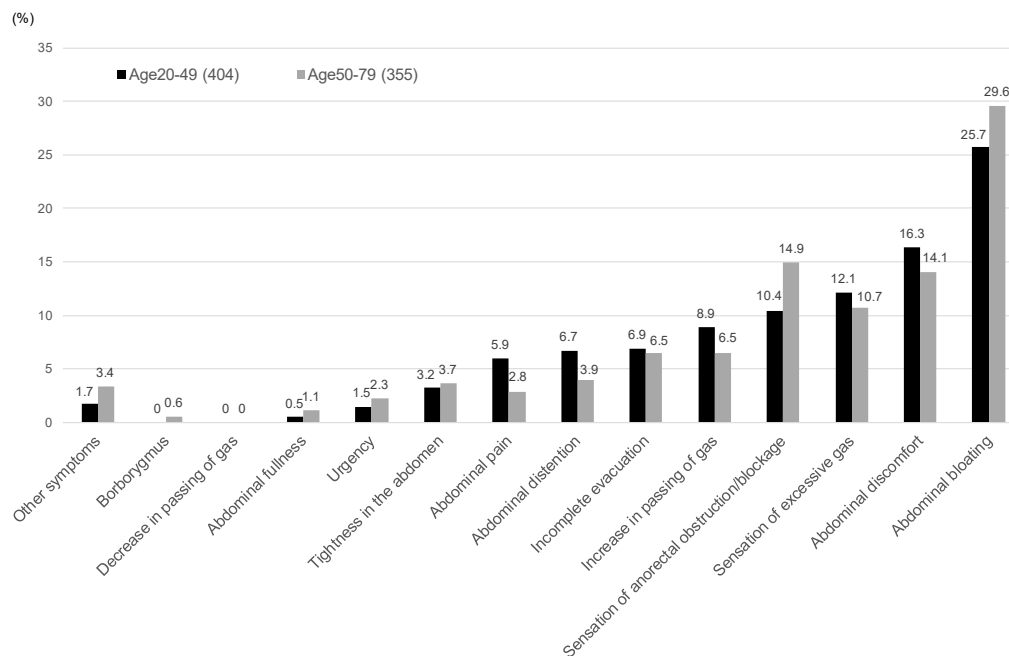


図 7 IBS-C 診断者における最も困窮度の高い症状の割合（年齢の影響）

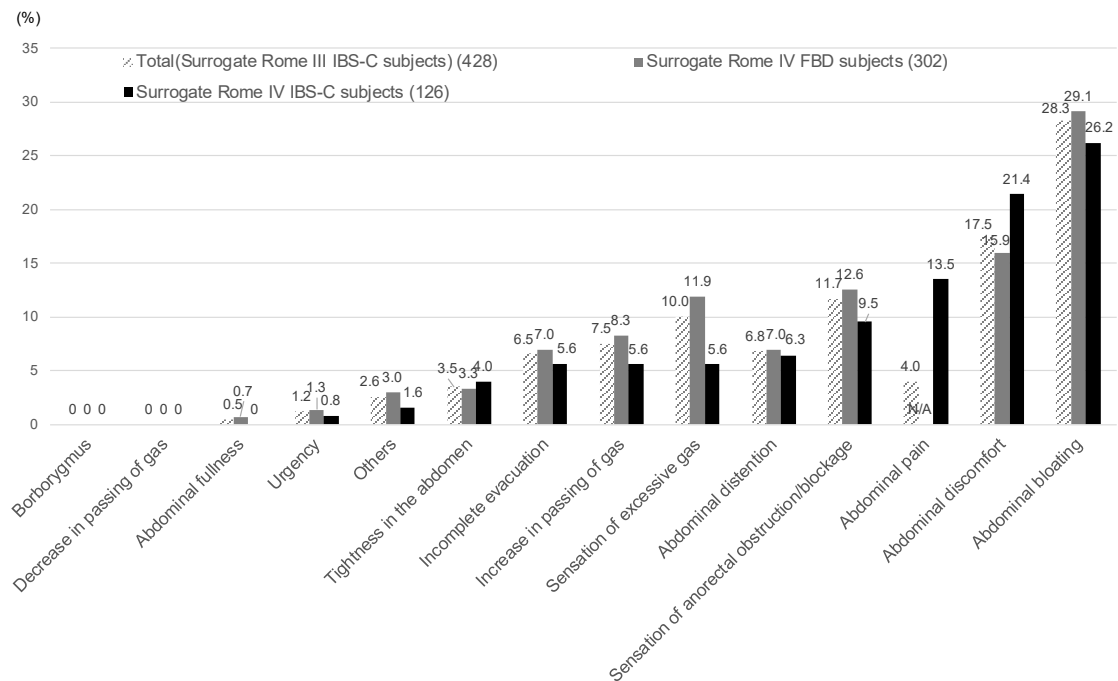


図 8 IBS-C 診断者における最も困窮度の高い症状の割合（Rome 基準の影響）

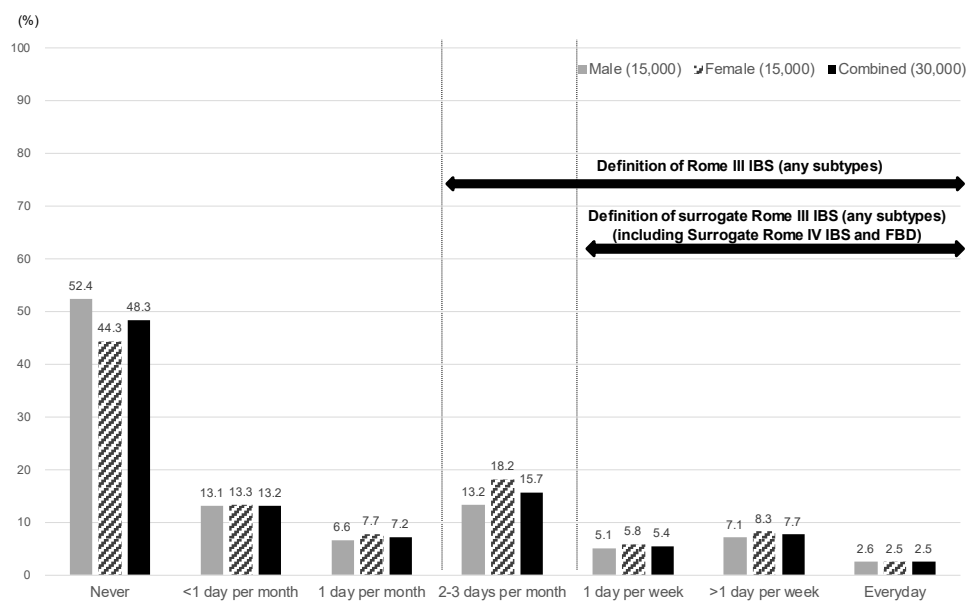


図 9 最近 3 カ月間に、おなかのどこかの不快感、または痛みが、どのくらいありましたか？に対する被験者の回答

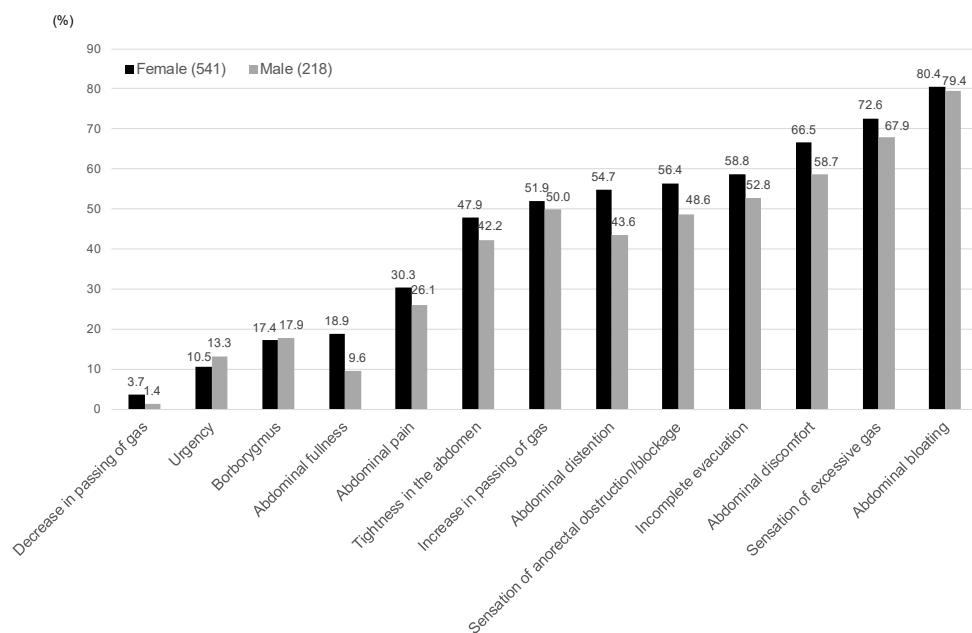


図 10 IBS-C 診断者における症状の割合（性差の影響）

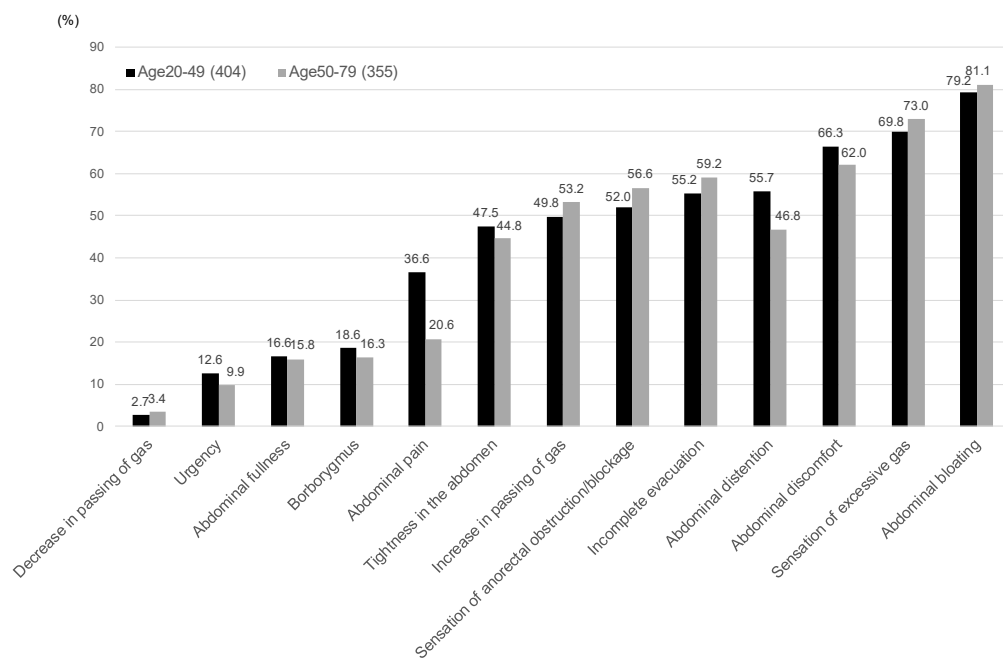


図 11 IBS-C 診断者における症状の割合（年齢の影響）

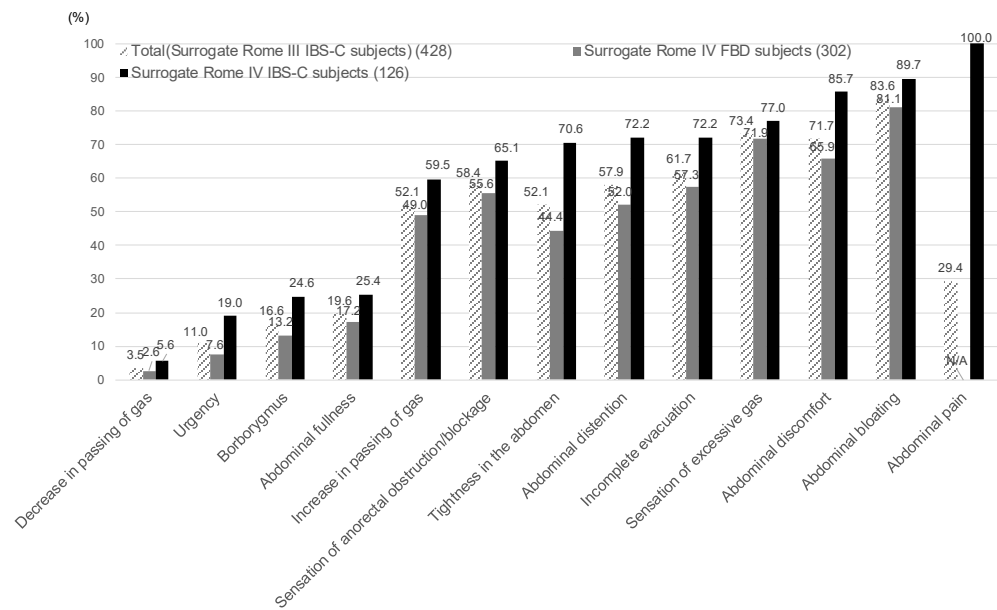


図 12 IBS-C 診断者における症状の割合 (Rome 基準の影響)

第3章 臨床試験の立案並びにその結果

3.1 概要

1.2 に記載したとおり IBS-C 治療の新たな選択肢としてリナクロチドを開発することは十分に意義があると判断し、臨床試験を開始した。IBS-C の実態調査の結果を踏まえて第 3 相試験 [CL-0031] では、腹部膨満感を新たに副次評価項目として設定し、患者に対する質問項目としては、5 つの症状の中で最も明確な症状であった「おなかが張る感じ」を設定した。また、リナクロチドでは、国内の臨床開発時において、第 1 相単回投与試験 [ISN/Protocol: 0456-CL-0011, 以下 CL-0011] 後に実施された第 1 相反復・投与時期探索試験 [ISN/Protocol: 0456-CL-0012, 以下 CL-0012] では、朝食前投与に比べて朝食後投与で薬理作用が大きく認められ、IBS-C 患者では食事を摂取することによって特に腹痛・腹部不快感が増悪することを想定していた。こうした事例に基づいて、食事の影響を回避し、腹痛・腹部不快感の増悪やそれに伴う不安感を払拭することを想定して、第 2 相試験 [ISN/Protocol: 0456-CL-0021, 以下 CL-0021] でのリナクロチドの投与時期を食前投与とすることとしていたが、IBS-C の実態調査の結果を踏まえて、第 3 相試験 [CL-0031] でも第 2 相試験 [CL-0021] 試験と同様にリナクロチドの用法を食前とした。

以下、IBS-C の実態調査の前後に実施されたそれぞれのリナクロチドの第 1 相単回投与試験 [CL-0011]、第 1 相反復・投与時期探索試験 [CL-0012]、第 2 相試験 [CL-0021] 及び第 3 相試験 [CL-0031] の方法、結果、考察及びまとめについて述べる。筆者はこれらの臨床試験のデザイン・試験の遂行・結果の考察を行った。

3.2 リナクロチドの健康成人を対象とした第 1 相単回投与試験 [CL-0011]

3.2.1 方法

3.2.1.1 対象集団

リナクロチドの健康成人を対象とした第 1 相単回投与試験 [CL-0011] は、2010 年 10 月から 2010 年 12 月まで 1 施設（財団法人ライフ・エクステンション研究所付属柳橋病院 臨床試験センター）で実施した[46]。健康男性被験者（年齢：20～44 歳，体重：50.0～80.0 kg 未満，BMI：17.6～26.4 未満）を適格とした。また被験者は，過去 3 カ月間に異常な便形状（外観）を示さず基準を満たしていれば適格とした。被験者は，排便の 25%未満の兎糞状便または硬便，25%未満の軟便（泥状便）または水様便を有していなければならなかった。治験実施計画書はヘルシンキ宣言に基づいて設計され，倫理委員会である施設の治験審査委員会によって承認された（参照番号：0456-CL-0011）。すべての被験者は，治験に参加する前に同意説明文書による同意をした。

1 週間の排便習慣観察期中に異常な排便習慣に関する選択基準を満たし，かつ除外基準のいずれも満たさない被験者を登録した。排便の週平均値は 3 回以上，排便頻度は 1 日 3 回以下であることが必要とした。便形状はブリストル便形状スケール（BSFS）[1, 6]を用いて分類した [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]（表 9）。被験者は，排便習慣観察期中，排便の 25%未満の兎糞状便または硬便，25%未満の軟便（泥状便）または水様便を有していなければならなかった。排便習慣観察期中に被験者日誌のすべての項目を記録した被験者を適格とした。無作為化の前 10 日以内に薬を使用した可能性のある被

験者は除外した。ベースラインの臨床検査に基づいて試験に不適格と判断されなかった被験者を無作為化し、続いて薬剤を投与した。

3.2.1.2 試験デザイン

この試験は、スクリーニング期間、1 週間の排便習慣観察期及び評価期間を含んだ第 1 相試験（非高齢健康成人男性患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回経口投与試験）であった。広範囲の用量の忍容性を確認するために、4 つのリナクロチド用量（0.109, 0.327, 1.09, 3.27 mg）で試験を実施した。各内服液（プラセボ及びリナクロチド）は、実施施設の薬剤師によって準備され、データの収集には関与しなかった。内服液は、治験依頼者提供のリナクロチド原体を用いて調製した。この試験前に、内服液の質を確保するために文書（治験薬の溶解方法その他の取り扱い方法を説明した文書）を作成した。排便習慣観察期の後、適格な被験者について、プラセボまたはリナクロチドを空腹時に 1 日 1 回経口投与に無作為に割り付けた（群の比率 1 : 3）。実施施設の薬剤師が無作為化を行ったが、データの収集には関与しなかった。各用量の安全性を用量漸増手順に従い盲検で評価した。低用量の安全性に問題無いことを確認後、高用量の漸増を進めた。すべての被験者、治験担当医師及び治験依頼者を、すべての観察や評価が完了して解析計画書が最終化しデータベースがロックされるまで盲検化した。この試験で使用されたすべての安全性及び薬力学評価は広く利用される標準的な手法であり、一般的に信頼性があり正確で適切であるものと認識している。

3.2.1.3 データ収集

排便習慣観察期及び評価期間（Day -7～Day 3）の間、被験者は排便毎に紙の日誌を使用して毎日排便習慣を記録した。紙の日誌では、被験者は便の頻度を記録し、排便毎にブリス

トル便形状スケール、いきみの重症度及び残便感を記録した。いきみは、5段階（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）で評価された。残便感は2段階（0 = なし、1 = あり）で評価された。

3.2.1.4 薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び安全性

リナクロチド及びその主要代謝産物 MM-419447 の血中濃度を投与前、Day 1 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24 及び 48 時間にそれぞれ収集した。

薬力学は、便形状、日々の排便頻度 [完全自然排便（CSBM）及び自然排便（SBM）を含む]、いきみの重症度及び初回排便までの時間を評価した。SBM は、排便の当日または前日に下剤、坐薬、浣腸または摘便の処置がない排便と定義した。CSBM は SBM のうち残便感がない排便と定義した[47, 48]。

安全性には、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図を含み、すべての有害事象を治療期間中に記録した。

3.2.1.5 統計解析

統計解析は、SAS Data Integration Studio（ver. 3.4）、SAS Drug Development（ver. 3.4）及び PC-SAS（ver. 9.1.3）（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）を用いて実施した。被験者数は、米国で実施された第 1 相試験 [MCP-103-001 及び MCP-103-002] の被験者数に従って実現可能性を考慮して推定し[49, 50]、無作為に 32 例の被験者（各ステップでプラセボ群 2 例、リナクロチド群 6 例）を選択した。

薬物動態解析対象集団（PKAS）には、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）には、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。安全性解析対象集団 (SAF) には治験薬が投与された被験者を対象とした。

PK, PD 及び安全性の要約統計量や度数集計が行った。有害事象は MedDRA/J を用いてコード化した。被験者数と発生割合は SOC と PT で集計した。

3.2.2 結果

3.2.2.1 全試験集団

文書同意を取得した 187 例の被験者のうち, 155 例がスクリーニング期間で脱落し, 32 例がプラセボ群 (8 例), 0.109 mg (6 例), 0.327 mg (6 例), 1.09 mg (6 例) または 3.27 mg (6 例) を無作為に割り付けた。プラセボ群及びリナクロチド群の全被験者が試験を完了した (図 13)。人口統計学及びベースラインの特性を表 10 に示す。PK, PD 及び安全性は 32 例の被験者で評価した。

3.2.2.2 薬物動態の成績

0.109~3.27 mg を投与された被験者におけるリナクロチド及びその代謝物 MM-419447 の血漿中濃度は, すべての全採血時点で定量下限値 (LLOQ) 未満であった。本治験におけるリナクロチド及びその代謝物 MM-419447 の血漿中濃度の LLOQ は, それぞれ 0.218 ng/mL, 2.0 ng/mL であった。

3.2.2.3 薬力学の成績

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 スコアの差の平均値でもほぼ同様な結果であった。すべての投与群で、投与前 48 時間の最小いきみスコア、投与後 48 時間の最小いきみスコアに明らかな変化はみられなかった。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（表 11）。SBM 頻度が 4 回であった被験者は 3.27 mg 群で 1 例（Day 2）、5 回であった被験者は 3.27 mg 群で 1 例（Day 1）にみられた。CSBM 頻度が 4 回であった被験者は、3.27 mg 群で 1 例（Day 1）にみられた。他の SBM 頻度及び CSBM 頻度はすべて 3 回以下であった。

3.2.2.4 安全性の成績

有害事象発現率は、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率が高かった（表 12）。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）であり、すべての事象が治験薬との関連性を否定されなかった。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。本治験中に死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び体重及び 12 誘導心電図では、治験薬投与後に明らかな変動はみられなかった。

3.2.3 考察

日本の健康成人におけるリナクロチド及びその代謝物 MM-419447 の血漿中濃度は、すべての採血時点で定量下限値 (LLOQ) 未満であった。日本の健康成人に対するリナクロチドの単回投与時にほとんど吸収されないことは、米国の臨床試験でみられた極めて低い経口バイオアベイラビリティと一致し[49, 50]、この傾向は次相以降の研究でもみられた。

この試験では、リナクロチドの PK とは対照的にリナクロチドの PD を評価するために設計した。この理由としてはリナクロチドの低い全身バイオアベイラビリティが、臨床的に意義のある PK データの創出を妨げるからである。健康成人では腹部症状(腹痛, 腹部不快感, 腹部膨満感など) がほとんどないため、健康成人に対する腹部症状に対する薬理作用は明確ではない。したがって、本試験における PD については、便秘に対する標準的な有効性評価として、腹部症状ではなく健康なボランティアでもリナクロチド投与で変動すると考えられる排便習慣(便形状, 日々の排便頻度, いきみの重症度及び初回排便までの時間)を設定した。特に 1.09 mg 及び 3.27 mg 群では、Rome III 基準[1]に基づく異常な便形状あるいは異常な排便回数(1 日に 3 回より多い排便)がみられた。便形状において、1.09 mg 群及び 3.27 mg での投与後 48 時間の最大 BSFS スコア平均値は 5 を超えていた (BSFS スコア 3~5 は、正常な便形状の範囲内と考えられる)。SBM 頻度が 4 回であった被験者は 3.27 mg 群で 1 例 (Day 2), 5 回であった被験者は 3.27 mg 群で 1 例 (Day 1) にみられたが、他のリナクロチド群では異常な排便回数はみられなかった。排便頻度は大きく変化しなかったものの、便形状は健康成人におけるリナクロチドの薬理学的作用を観察するのに最も有用な評価項目であると考えられる。

この試験の結果は、リナクロチドが日本の消化管に直接作用することを示しているものとする。その理由として、リナクロチド及びその代謝物 MM-419447 の血漿中濃度が、すべての採血時点で LLOQ 未満であり、BSFS スコアの増加がプラセボ群よりも 1.09 mg 及び

3.27 mg 群で大きく、胃腸障害の有害事象がみられたためである。胃腸障害の有害事象である下痢（リナクロチドの薬理作用に基づくと考えられる）及び腹痛は、リナクロチドを投与された被験者のみでみられた。

すべての有害事象の程度は軽度であり、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は報告されなかった。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図に明らかな変化はみられなかった。日本の健康成人に対するリナクロチド内服液の単回投与（0.109, 0.327, 1.09 及び 3.27 mg）については、米国第 1 相試験[MCP-103-001][49]の単回投与（0.029, 0.097, 0.29, 0.966 及び 2.897 mg）と同様、安全で忍容性も良好であった。

本試験の症例数は少ないことから評価は困難であるものの、日本の健康成人に対するリナクロチドの単回投与でリナクロチド及びその代謝物 MM-419447 の血漿中濃度に基づく全身的な非暴露、薬力学変化や下痢の発現がみられたことを踏まえると、リナクロチドは便秘を主症状とする日本の IBS-C や慢性便秘症患者の治療に対して有望な化合物であることを示唆していた。

3.3 リナクロチドの健康成人を対象とした第 1 相反復・投与時期探索試験

[CL-0012]

3.3.1 方法

3.3.1.1 対象集団

リナクロチドの健康成人を対象とした第 1 相反復・投与時期探索試験 [CL-0012] は、2011 年 6 月から 2011 年 9 月まで 1 施設（財団法人ライフ・エクステンション研究所附属柳橋病院 臨床試験センター）で実施した[46]。健康被験者（年齢：20～44 歳，体重：男性 50.0～80.0 kg 未満，女性 40.0～70.0 kg 未満，BMI：17.6～26.4 未満）を適格とした。また，被験者

は、過去 3 カ月間に異常な便形状（外観）を示さず基準を満たしていれば適格とした。被験者は、排便の 25%未満の兎糞状便または硬便、25%未満の軟便（泥状便）または水様便を有していなければならなかった。治験実施計画書はヘルシンキ宣言に基づいて設計され、倫理委員会である施設の治験審査委員会によって承認された（参照番号：0456-CL-0012）。すべての被験者は、治験に参加する前に同意・説明文書による同意をした。

1 週間の排便習慣観察期中に異常な排便習慣に関する選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれも満たさない被験者を登録した。排便の週平均値は 3 回以上、排便頻度は 1 日 3 回以下であることを必要とした。便形状はブリストル便形状スケール（BSFS）[1, 6]を用いて分類した。被験者は、排便習慣観察期中、排便の 25%未満の兎糞状便または硬便、25%未満の軟便（泥状便）または水様便を有していなければならなかった。排便習慣観察期中に被験者日誌のすべての項目を記録した被験者を適格とした。無作為化の前 10 日以内に薬を使用した可能性のある被験者は除外した。ベースラインの臨床検査に基づいて試験に不適格と判断されなかった被験者を無作為化し、続いて薬剤を投与した。

3.3.1.2 試験デザイン

この反復投与試験は 2 つのパート（非高齢健康被験者を対象とした二重盲検、プラセボ対照、用量漸増反復経口投与試験及び投与時期探索試験）から構成した。

パート 1 では、図 14 のとおりスクリーニング期間、1 週間の排便習慣観察期及び評価期間を含み、広範囲の用量の忍容性を確認するために、2 つのリナクロチド用量（0.25, 1 mg）で試験を実施した。排便習慣観察期の後、適格な対象に対して、朝食 30 分前に 1 日 1 回、7 日間のプラセボまたはリナクロチドの経口投与（群の比率 1 : 2 で性別の比率 1 : 1）に無作為に割り付けた。実施施設の薬剤師が無作為化を行ったが、データの収集には関与しな

かった。各用量の安全性を用量漸増手順に従い盲検で評価した。低用量（0.25 mg）の安全性に問題無いことを確認後、高用量（1 mg）の漸増及びパート 2 への移行を進めた。

パート 2 では、図 14 のとおり 2 つのクロスオーバー期間（時期 I と時期 II）を設定した。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。時期 I はスクリーニング期間、1 週間の排便習慣観察期、評価期間及び休薬期間を含んでいた。時期 II は、1 週間の排便習慣観察期及び評価期間を含めた。時期 I の排便習慣観察期の後、適格な被験者に対して、食前投与先行群または食後投与先行群の 7 日間のリナクロチド経口投与（0.25 mg）に無作為に割り当てた（群の比率 1 : 1 で性別の比率 1 : 1）。実施施設の薬剤師が無作為化を行ったが、データの収集には関与しなかった。食前投与先行群では、被験者は朝食 30 分前に 1 日 1 回プラセボを服薬し、朝食後 30 分に 1 日 1 回リナクロチドを服薬した。食後投与先行群では、被験者は朝食 30 分前に 1 日 1 回リナクロチドを服薬し、朝食の 30 分後に 1 日 1 回プラセボを服薬した。

すべての被験者、治験担当医師及び治験依頼者を、すべての観察や評価が完了し、解析計画書が最終化しデータベースがロックされるまで盲検化した。この試験で使用されたすべての安全性及び薬力学評価は広く利用される標準的な手法であり、一般的に信頼性があり、正確で適切であるものと認識している。

3.3.1.3 データ収集

全てのパート及び時期の排便習慣観察期及び評価期間（Day -7～Day 9）の間、被験者は排便毎に紙の日誌を使用して毎日排便習慣を記録した。紙の日誌では、被験者は便の頻度を記録し、排便毎にブリストル便形状スケール、いきみの重症度及び残便感を記録した。いきみは、5 段階（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) で評価した。残便感は 2 段階 (0= なし, 1= あり) で評価した。

3.3.1.4 薬物動態 (PK), 薬力学 (PD) 及び安全性

リナクロチド及びその主要代謝産物 MM-419447 の血中濃度を投与前及び評価期間に収集した (パート 1 ; 投与前 0.5 時間, Day 1 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 12 時間, Day 2~6 投与前 0.5 時間, Day 7 投与前 0.5 時間, 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48 時間, パート 2 ; 各時期の Day 1, 2, 4 の食前投与前 0.5 時間, Day 7 の食前投与前 0.5 時間, 食前投与後 0.5, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24, 48 時間)。

薬力学は, 便形状, 日々の排便頻度 [完全自然排便 (CSBM) 及び自然排便 (SBM) を含む], いきみの重症度及び初回排便までの時間を評価した。SBM は, 排便の当日または前日に下剤, 坐薬, 浣腸または排便の処置がない排便と定義した。CSBM は SBM のうち残便感がない排便と定義した[47, 48]。

安全性には, 臨床検査値, バイタルサイン, 体重, 12 誘導心電図及び QT 評価 (パート 1) を含み, すべての有害事象を治療期間中に記録した。

3.3.1.5 統計解析

統計解析は, SAS Data Integration Studio (ver. 3.4), SAS Drug Development (ver. 3.4) 及び PC-SAS (ver. 9.1.3) (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて実施した。パート 1 の被験者数は, 米国で実施された第 1 相試験 [MCP-103-001 及び MCP-103-002] の被験者数に従って実現可能性を考慮して推定した[49, 50]。

パート 1 では, 無作為に 24 例の被験者 (プラセボ群で男性 6 例, 女性 6 例, リナクロチド群で男性 6 例, 女性 6 例) を選択した。パート 2 の被験者数は, 米国で実施された食事の

影響試験[51, 52]及び平成9年12月22日付医薬審発第487号医薬安全局審査管理課長通知（平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号一部改正）・別紙1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って実現可能性を考慮して推定した。パート2では、無作為に10例の被験者（食前投与先行群で男性5例、女性5例、食後投与先行群で男性5例、女性5例）を選択した。

薬物動態解析対象集団（PKAS）には、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）には、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。安全性解析対象集団（SAF）には治験薬が投与された被験者を対象とした。

PK、PD 及び安全性の要約統計量や度数集計を行った。有害事象は MedDRA/J を用いてコード化した。被験者数と発生割合は SOC と PT で集計した。

パート2では、ベースラインからの変化量が時期、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算出した。投与条件（食後投与、食前投与）における安全性を評価した。

3.3.2 結果

3.3.2.1 全試験集団

パート1では、文書同意を取得した162例の被験者のうち、138例がスクリーニング期間で脱落し、24例をプラセボ群（8例）、0.25 mg（8例）または0.5 mg（8例）に無作為に割り付けた。プラセボ群及びリナクロチド群の全被験者が試験を完了した（図15）。

パート2では、文書同意を取得した98例の被験者のうち、78例がスクリーニング期間で脱落し、20例を食前投与先行群（10例）または食後投与先行群（10例）に無作為に割り付

けた。そのうち、食前投与先行群の 10 例の被験者及び食後投与先行群の 8 例の被験者が試験を完了した（図 16）。中止の理由を図 16 に示す。

人口統計学及びベースラインの特性を表 13 に示す。PK, PD 及び安全性は、パート 1 で 24 例の被験者及びパート 2 で 20 例の被験者で評価した。

3.3.2.2 薬物動態の成績

パート 1 及びパート 2 で、0.25 あるいは 1 mg を投与された被験者におけるリナクロチド及びその代謝物 MM-419447 の血漿中濃度は、すべての全採血時点で定量下限値（LLOQ）未満であった。本治験におけるリナクロチド及びその代謝物 MM-419447 の血漿中濃度の LLOQ は、それぞれ 0.218 ng/mL, 2.0 ng/mL であった。

3.3.2.3 薬力学の成績

パート 1 では、排便習慣評価期 5 日間（Day 3 から Day7）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（Day -7 から Day -3）からの変化量の平均値〔標準偏差（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 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 5 日間と比較した評価期 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、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。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 14）。

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 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 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。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 15)。

排便習慣観察期 5 日間と比較した評価期 5 日間での、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) であり統計的に有意な差が認められた。排便習慣観察期 5 日間と比較した評価期 5 日間での SBM 頻度の調整済み平均値の差 (食後投与 - 食前投与) (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。排便習慣観察期 5 日間と比較した評価期 5 日間での CSBM 頻度の調整済み平均値の差 (食後投与 - 食前投与) (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 16)。

3.3.2.4 安全性の成績

パート 1 の有害事象は、プラセボ群 7/8 例 (87.5%)、0.25 mg 群 6/8 例 (75.0%) 及び 1.0 mg 群 6/8 例 (75.0%) にみられた。パート 2 の有害事象は、食事投与で 11/18 例 (61.1%)、食後投与で 17/20 例 (85.0%) にみられた。いずれかの投与群及び投与条件で 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

事象であった（表 17）。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、その他の事象はすべて軽度であった。中止に至った有害事象は、パート 1 ではみられなかったが、パート 2 では 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。本治験中に死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び体重では、治験薬投与後に明らかな変動はみられなかった。

12 誘導心電図所見では、パート 2 の 1 例で食後投与時に心室性期外収縮がみられたが、その他に「臨床的に重要な異常」はみられなかった。

パート 1 で実施した QT 評価では、Bazett 式、Fridericia 式及び Framingham 式で算出した QTc 間隔が 450 msec を超える被験者はみられず、ベースラインからの QTc 間隔の変化量が 30 msec を超える被験者もみられなかった。

3.3.3 考察

日本の健康成人におけるリナクロチド及びその代謝物 MM-419447 の血漿中濃度は、すべての採血時点で定量下限値（LLOQ）未満であり、3.2.3 と同様であった。

本試験における PD については、便秘に対する標準的な有効性評価として、腹部症状ではなく、健康なボランティアでもリナクロチド投与で変動すると考えられる排便習慣（便形状、日々の排便頻度、いきみの重症度及び初回排便までの時間）を設定した。特にパート 1 の 1 mg 及びパート 2 の食後投与群（0.25 mg）では、Rome III 基準[1]に基づく異常な便形状がみられた。パート 1 の 1 mg 及びパート 2 の食後投与群（0.25 mg）の 5 日間（Day 3 から Day 7）の BSFS スコア平均値は 5 を超えていた（BSFS スコア 3～5 は、正常な便形状の範囲内と考えられる）。便形状は、日本における第 1 相単回投与試験 [CL-0011] の結果と同様、健

健康成人におけるリナクロチドの薬理学的作用を観察するのに最も有用な評価項目であると考えられる。

この試験の結果は、日本における第 1 相単回投与試験 [CL-0011] と同様に、リナクロチドが日本の消化管に直接作用することを示しているものと考えられる。その理由として、リナクロチド及びその代謝物 MM-419447 の血漿中濃度が、すべての採血時点で LLOQ 未満であり、日本の健康成人に対してリナクロチドの薬理作用に基づく PD 変化及び下痢含む胃腸障害の有害事象が反復投与後にみられたためである。

パート 2 において、食後で中等度の下痢を発現した 1 例を除いて、すべての有害事象の程度は軽度であり、死亡または重篤な有害事象は報告されなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び体重に明らかな変化はみられなかった。パート 1 で実施した QT 評価で明らかな変化はなく、この試験の後に実施された第 2 相試験 [CL-0021] でも明らかな変化はみられなかった。これらの試験結果では、リナクロチドによる QTc 間隔に影響を及ぼす可能性が低いことが示唆された。日本の健康成人に対するリナクロチドの反復投与（パート 1 : 0.25 mg 及び 1 mg 投与、パート 2 : 0.25 mg の食前・食後投与）については、米国第 1 相試験 [MCP-103-002] [50] の反復投与 (0.029, 0.097, 0.29, 1 mg) と同様、安全で忍容性も良好であった。

パート 2 では、リナクロチドの PD 効果はより大きく、下痢（軟便を含む）の発現率は、食前投与よりも食後投与のほうが高い傾向であった。米国の食事の影響試験 [MCP-103-103] では、高脂肪の朝食直後投与では、絶食下投与と比較して便が緩くなり便の頻度が高くなることが示された[51, 52]。

リナクロチドの対象患者となる IBS-C 患者や慢性便秘症患者に対して、食後投与時によりリナクロチドの用量を食前投与時と比較して下げる可能性がある。しかしながら、この試験でみられた有害事象の程度はほとんど軽度であり、いずれの用法においても安全性及び忍容性に問題がないことが確認された。また、特に IBS-C 患者では、食事を摂取することによって腹痛・腹部不快感が憎悪すると考えられる。したがってリナクロチドを食前に投与す

ることにより、腹痛・腹部不快感の憎悪やそれに伴う不快感を払拭することができる可能性
があることから、日本におけるリナクロチドの用法を検討するためには、これらを考慮すべ
きである。この第 1 相試験 [CL-0012] の後、日本での第 2 相試験 [CL-0021] と並行して
日本人の IBS-C 患者の実態調査を行った。その調査では、日本の IBS-C 患者の腹部膨満感
及び腹部不快感が食後に発生する可能性が高いことが確認された(それぞれ 52.2%, 43.1%)。
更に、日本の慢性便秘症患者を対象とした別の調査では、腹部膨満感が最も困窮度の高い症
状として患者より報告されている[39]ことから、用法は IBS-C だけでなく慢性便秘症でも考
慮する必要がある。

本試験の症例数は少ないことから評価は困難であるものの、日本の健康成人に対するリ
ナクロチドの反復投与でリナクロチド及びその代謝物 MM-419447 の血漿中濃度に基づく全
身的な非暴露、薬力学変化や下痢の発現がみられたことを踏まえると、リナクロチドは便秘
を主症状とする日本の IBS-C や慢性便秘症患者の治療に対して有望な化合物であることを
示唆していた。

3.4 リナクロチドの IBS-C 患者を対象とした第 2 相試験 [CL-0021]

3.4.1 方法

3.4.1.1 患者集団

リナクロチドの IBS-C 患者を対象とした第 2 相試験 [CL-0021] は、2012 年 8 月から 2013
年 12 月まで、日本の消化器医のいる 66 施設で実施した[53]。Rome III 基準[1]に基づく 20
～64 歳の男性及び女性の IBS-C 患者を適格とした (Rome IV 基準はこの試験開始時には利
用できなかった。)。患者は、過去 3 カ月間に 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、過去

6 カ月以上前から上記症状（IBS 症状）を有していなければならなかった。また、患者は排便の少なくとも 25%に兎糞状便または硬便を有し、25%未満の軟便（泥状便）または水様便を有していなければならなかった[1]。器質的変化を持つ患者を大腸内視鏡検査または注腸造影検査によって除外した。治験実施計画書はヘルシンキ宣言に基づいて設計され、倫理委員会であるすべての施設の治験審査委員会によって承認された（参照番号:0456-CL-0021）。すべての患者は、治験に参加する前に同意・説明文書による同意をした。

2 週間のベースライン期間中に選択・除外基準に基づき明確な IBS-C 症状を示す患者を登録した。腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値は、5 段階評価（1 = なし、2 = 弱い、3 = 中程度、4 = 強い、5 = 非常に強い）で少なくとも 2.0 以上である必要があった[47]。自然排便（SBM）は、排便の当日または前日に下剤、坐薬、浣腸または摘便の処置がない排便と定義した[25]。完全自然排便（CSBM）は SBM のうち残便感がない排便と定義した[54]。患者は CSBM の週平均値が 3 回未満、SBM の週平均値が 5 回以下である必要があった。便形状はブリストル便形状スケール（BSFS）[1, 6]を用いて分類された。SBM 頻度のうち BSFS タイプ 6 が 2 回以上あった、あるいは BSFS タイプ 7 が 1 回以上あった患者を除外した。無作為化の前 17 日以内に治験薬の有効性の評価に影響する可能性のある治療や検査を受けた患者を除外した。ベースライン期間の各週に 5 日間以上、患者日誌にすべての項目を記録し、ベースライン期間前に受けた臨床検査結果に基づいて試験に不適格でないと判断されなかった者を無作為化し、治療を行った。

3.4.1.2 試験デザイン

この無作為化、二重盲検、プラセボ対照及び群間比較の第 2 相用量探索試験は、スクリーニング検査期、2 週間の排便習慣観察期及び 12 週間の治療期から構成した（ClinicalTrial.gov 番号：NCT01714843）。前治療期間の後、適格である患者にプラセボ、0.0625、0.125、0.25 ま

たは 0.5 mg のリナクロチドに無作為に割り付け朝食前 1 日 1 回，12 週間経口投与した。治療の有効性，服薬遵守及び有害事象の発現状況を評価するために，来院は投与後 2 週時，4 週時，8 週時及び 12 週時（または中止時）に設定した。無作為化は，第三者の医薬業務受託機関（株式会社アジャスト，北海道，日本）によって作成された無作為化リストに基づいて，ブロックサイズ 5 を使用して 1:1:1:1:1 の比率で実行した。すべての患者，治験担当医師，治験依頼者をすべての観察や評価が完了し，解析計画書が最終化されるまで盲検化した。

3.4.1.3 データ収集

排便習慣観察期及び治療期中，患者は就寝時及び各排便時に紙の患者日誌を用いて毎日 IBS 症状を記録し，その後日々の紙の患者日誌への入力をサポートするために，インタラクティブな音声応答システムを用いて電子データベースに入力した。この IBS 症状を評価するシステムについては，以前に信頼性や有効であることが報告されている[55,56]。患者は，紙の患者日誌に排便頻度，排便毎にブリストル便形状スケール，いきみの重症度及び残便感を記録した。いきみは 5 段階（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）で評価した。残便感は 2 段階（0 = なし，1 = あり）で評価した。また，患者は腹痛・腹部不快感の重症度を 5 段階で評価した。治療期の 1 週間毎の最終の 7 日目に，患者はベースライン（排便習慣観察期）と比べた IBS 症状の全般改善効果，便通状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果を 7 段階（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）で評価した。患者は IBS-QOL 日本語版調査票（IBS-QOL-J）[57]を用いて疾患特異性の健康関連 QOL[58]を毎月評価した。

3.4.1.4 有効性, 安全性, 薬物動態 (PK) のエンドポイント

主要評価項目は, 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率であった。特定の 1 週間で IBS 症状の全般改善効果のスコア (7 段階スコア: 1~7) が 1 あるいは 2 の患者を週間レスポonderと定義し, 12 週間におけるレスポonderは, 12 週のうち 6 週以上において週間レスポonderを満たす患者とした。医薬品医療機器総合機構 (PMDA) は, IBS 患者を対象とした試験で主要評価項目として, IBS 症状の全般改善効果のレスポonderを使用することを認めている[55, 56]。

副次評価項目は, 週あたりの腹痛・腹部不快感改善効果, 便通状態改善効果, また, 日々の排便頻度 (SBM, CSBM), 便形状, いきみ, 腹痛・腹部不快感の重症度スコア, 更に IBS-QOL-J を含む。特定の 1 週間で腹痛・腹部不快感改善効果や便通状態改善効果のスコア (7 段階スコア: 1~7) が, 1 あるいは 2 の患者をそれぞれ週間レスポonderと定義した。また, 特定の 1 週間で SBM または CSBM が 3 回以上かつベースラインから SBM または CSBM が 1 回以上増加した患者をそれぞれ週間レスポonderと定義した。12 週間における各評価項目のレスポonderは, 12 週のうち 6 週以上において各評価項目の週間レスポonderを満たす患者とした。

すべての有害事象を治験中に記録した。

リナクロチド及びその主要代謝産物 MM-419447 の血中濃度を投与前及び治療期に収集した [本登録日 (1 日目), 治療期 4 週時 (投与後 2 時間), 8 週時 (4 週時において投与後 2 時間に採血できなかった場合, 投与後 2 時間), 中止時)]。

3.4.1.5 統計解析

統計解析は, SAS Drug Development (ver. 3.4, SAS ver. 9.1.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて実施した。

本治験の被験者数設定は、海外で実施された第2相試験 [MCP-103-202] [47]の用量反応関係、第3相試験 [MCP-103-302 及び LIN-MD-31] [59, 60]のプラセボ及びリナクロチドとの12週間におけるIBS症状の全般改善効果のレスポonder率の成績を参考に1群105例(5群525例)と設定した。

有効性の解析は Full analysis set (FAS) に基づいて実施した。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項目でも測定されている被験者を FAS とした。結果の頑健性を確認するために、主要評価項目は Per protocol set (PPS) でも解析した。安全性解析は治験薬が1回以上投与された被験者に基づいて解析した。薬物動態の解析は薬物動態解析対象集団 (PKAS) に基づいて実施した。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。

追加の有効性解析として、FDA ガイドライン[36]で推奨されている主要評価項目を参考にして、特定の1週間でベースラインから CSBM が1回以上増加し、腹痛・腹部不快感の重症度スコアが30%以上減少した患者をそれぞれ CSBM+1 の週間レスポonder、腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週間レスポonderと定義し、12週のうち6週以上において週間レスポonderを満たす患者を12週間における各評価項目のレスポonderとした。複合レスポonder (Composite responder) は FDA ガイドライン[36]で推奨されている複合レスポonderを参考にして、CSBM+1 と腹痛・腹部不快感の重症度スコアの両方のレスポonderを満たす患者とした。

12週間におけるレスポonder率は、患者の割合と95%信頼区間(95%CI)で示した。Fisher's exact 検定を用いて、プラセボとリナクロチド群で対比較し(有意水準は両側0.05とした)、多重性は Hochberg 法を用いて調整した。他のレスポonder率も同様に解析したが多重性は調整されなかった。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、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及び IBS-QOL-J の全体得点及び下位尺度得点の変化量につ

いては、投与群を因子及びベースラインを共変量とした共分散分析を行った。主要評価項目のみ多重性を調整した。

3.4.2 結果

3.4.2.1 全試験集団

文書同意を取得した 1,276 例の患者のうち、717 例がスクリーニング期間で脱落し、559 例を無作為化に割り付けた。プロトコルで定義されたように、治験薬投与後にデータのないプラセボ群の 1 例の患者を有効性評価で用いられる FAS から除外した。FAS はプラセボ群 (112 例)、0.0625 mg (116 例)、0.125 mg (111 例)、0.25 mg (112 例)、0.5 mg (107 例) のリナクロチド群であった (図 17)。そのうち、プラセボ群の 102 例、リナクロチド群の 95 例 (0.0625 mg)、97 例 (0.125 mg)、99 例 (0.25 mg)、95 例 (0.5 mg) が治療を完了した。中止理由を図 17 に示す。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。

腹痛・腹部不快感の重症度を除くすべての人口統計学及びベースラインの特性は、各群に割り当てられた全ての患者間で明らかな不均衡はみられなかった (表 18)。有効性評価に関連したベースライン特性に明らかな不均衡はみられなかった。治験薬の服薬率はそれぞれプラセボ群で 99.35%、0.0625 mg で 98.61%、0.125 mg で 98.10%、0.25 mg で 98.09%、0.5 mg で 98.41%であった。

3.4.2.2 主要評価項目の成績

12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンス率は、プラセボ、0.0625、0.125、0.25 及び 0.5 mg のリナクロチド群においてそれぞれ 23.2、36.2、38.7、34.8 及び 38.3%であった (図 18)。Hochberg 法により多重性を調整した Fisher's exact 検定によって、プラセ

が群と各リナクロチド群との比較を行ったところ、統計的に有意な差は認められなかった。しかしながら、プラセボ群と各リナクロチド群との 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率の差は、臨床的に意義のあると考えられる 10%以上であった (13.0% ; 95%CI : 0.4-25.6, 15.5% ; 95%CI : 2.7-28.4, 11.6% ; 95%CI : -1.1-24.3, 15.1% ; 95%CI : 2.1-28.1, それぞれ 0.0625, 0.125, 0.25 及び 0.5 mg 群に対して)。

3.4.2.3 副次評価項目の成績

1 カ月時点の、すべてのリナクロチド群における IBS 症状の全般改善効果の月間レスポonder率は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (図 19)。3 カ月時点の、リナクロチド 0.5 mg 及び 0.125 mg 群における IBS 症状の全般改善効果の月間レスポonder率は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。治療期 1 週から 12 週では、4 週時及び 7 週時を除いて、リナクロチド 0.5 mg 群における IBS 症状の全般改善効果の週間レスポonder率は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (図 20)。リナクロチド 0.5 mg 群と同様の期間ではないものの、いくつかの週で他のリナクロチド用量群における IBS 症状の全般改善効果の週間レスポonder率は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。

リナクロチド 0.5 mg 群での 12 週間における CSBM レスポonder率 (45.8%, 95%CI 36.1-55.7) は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (25.9%, 95%CI 18.1-35.0, $p = 0.003$) (図 21)。リナクロチド 0.0625 mg (34.5%, 25.9-43.9), 0.125 mg (32.4%, 23.9-42.0) 及び 0.25 mg 群 (37.5%, 28.5-47.1) での 12 週間における CSBM レスポonder率には、用量依存的な増加がみられたものの統計的に有意な差はみられなかった。また、リナクロチド 0.5 mg 群での 12 週間における便通状態改善効果のレスポonder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onder率を含む他の全てのレスポonder率は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (図 22, 図 23)。治療期 1-2 週時及び 8 週時に、リナ

クロチド 0.5 mg 群の腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポonder率は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (図 24)。リナクロチド群での 12 週間における CSBM 頻度の週平均値の変化量は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (図 25)。また、リナクロチド 0.0625 mg 群を除き、ほとんど毎週で統計的に有意な改善がみられた (図 26)。リナクロチド群での 12 週間における便形状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は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (図 27, 図 28)。

12 週間における腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量は、プラセボ群と各リナクロチド群とで明らかな違いはなかった (図 29)。リナクロチドは、プラセボと比較して IBS-QOL を有意に改善しなかった。

リナクロチド 0.25 mg 及び 0.5 mg 群での 12 週間における CSBM+1 のレスポonder率は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (図 30)。FDA ガイドライン[36]を参考にした、リナクロチド群での 12 週間における腹痛・不快感の重症度スコアのレスポonder率、CSBM+1 及び腹痛・不快感の重症度スコアの複合レスポonder率は、プラセボ群と各リナクロチド群で明らかな違いはなかった (図 31, 図 32)。

3.4.2.4 安全性の成績

安全性を 559 例の患者で評価した。有害事象は、プラセボ群 41 例 (36.3%)、リナクロチド 0.0625, 0.125, 0.25 及び 0.5 mg の患者 39 例 (33.6%)、56 例 (50.5%)、46 例 (41.1%) 及び 50 例 (46.7%) にみられた。リナクロチドの薬理学的作用により発現すると考えられる下痢の発現率は、すべてのリナクロチド群においてプラセボ群よりも高かった (表 19)。この試験における下痢の程度はすべて軽度または中程度であり、いずれの群の患者でも重度の下痢はみられなかった。下痢は、試験終了時まで 54 例、治療期後に 6 例で回復した。重篤な副作用は、リナクロチド 0.0625 mg 及び 0.25 mg 群の肝機能障害 (2 例) 及びリナク

ロチド 0.5 mg の憩室炎（1 例）であった。この試験を中止した患者数に用量依存的な増加はみられなかった。

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。

3.4.2.5 薬物動態の成績

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値未満であった。本試験におけるリナクロチド及びその代謝物 MM-419447 の血漿中濃度の LLOQ は、それぞれ 0.2 ng/mL, 2.0 ng/mL であった。

3.4.3 考察

日本人における IBS-C 患者に対するリナクロチドの治療の結果は、米国及び EU で IBS-C として承認された用量（0.29 mg/日）とは異なる 0.5 mg/日の推奨用量を支持している[47, 59-61]。日本人患者に対するこの試験では、リナクロチド 0.5 mg/日は他のリナクロチド群の用量と比較して最も効果がみられる 3 カ月時点の全般改善効果の月間レスポonder率、12 週時点の IBS 症状の全般改善効果の週間レスポonder率、12 週間における CSBM レスポonder率、12 週間における CSBM 頻度の週平均値の変化量、12 週間における便形状の週平均値の変化量及び 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と関連していたため、この用量が最適であると判断した。また、リナクロチド 0.5 mg 群では、プラセボ群と比較して、良好な 12 週間における SBM レスポonder率、12 週間における便通状態改善効果のレスポonder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onder率、12 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量がみられた。主要評価項目のレスポonder率である、リナクロチド 0.5 mg 群での 12 週間における IBS 症状の全般改善効果の週間レスポ

ンダー率でも、プラセボ群と比較して良好である傾向がみられた（この評価項目は主要評価項目であったため、解析では多重性を調整した。多重性を調整しない場合には、全てのリナクロチドの用量はプラセボと比較して有意な改善を示していた。）。更に、下痢はプラセボ群と比較してリナクロチド群で有意に多く報告される唯一の有害事象であり、リナクロチド 0.5 mg 群での割合は、リナクロチド 0.125 及び 0.25 mg 群と比較して低かった。したがって、この試験の有効性及び安全性の結果に基づいて、リナクロチド 0.5 mg が日本人の IBS-C 患者の治療に最適な用量であると考えられた。

日本の推奨用量が米国や EU と異なる理由を考察した。リナクロチドは、腸管の管腔表面に存在するグアニル酸シクラーゼ C (GC-C) 受容体を活性化する[62, 63]。この活性化は、腸管上皮細胞における細胞内のサイクリック GMP (cGMP) の増加をもたらす[62, 63]、塩素イオン及び重炭酸イオンは、水分の分泌とともに腸管腔に分泌される[64-66]。GC-C 受容体は、小児便秘と高頻度で合併する注意欠陥・多動性障害に関連する遺伝的多型を有する[67]。知る限り GC-C 受容体遺伝子の共通多型の分布パターン及び機能的役割は、米国、欧州、または日本の健康な対照者及び IBS-C 患者において報告されていない[68]。しかしながら、GC-C 受容体遺伝子 GUCY2C の機能獲得を伴うヘテロ接合性ミスセンス変異 (c.2519G→T) は、家族性下痢症候群を引き起こしていた[68]。したがって今後、日本と他国の人々との間の GC-C 受容体遺伝子の多型分布と機能の差異には注目すべきである。

米国/ヨーロッパと日本の間のリナクロチドの推奨用量の差異の他の要因として、GC-C 受容体の天然リガンドにおける差異の可能性がある。グアニリンとウログアニリンを含むグアニリン系ホルモンは、腸内で合成され、内腔と血中の両方に移行し、GC-C 受容体の内在性リガンドとして働く[68]。グアニリン及びウログアニリンは、リナクロチドと競合的に GC-C 受容体に結合すると考えられている[69]。興味深いことに、グアニリン (GUCA2A) 遺伝子多型 rs2071499 の分布は、ヨーロッパ人と日本人との間で異なっている[70]。この SNP はコード領域にあり、(切断されたシグナルペプチド内の) 7 番目のセリン (mRNA : TCC)

をミスセンス変異として知られるフェニルアラニン（mRNA : TTC）に変化させる。この遺伝子多型がグアニリンの発現または活性にどのように影響するかまだ分かっていないものの、リナクロチドに対する臨床反応に影響を与えるかもしれない。GUCA2A 遺伝子と管腔内グアニリン効果との関係を明らかにするために更なる研究が必要である。

西洋諸国と日本の間で食生活は非常に異なっている[38]。米国人は日本人[71]より食生活でより多くの脂肪を摂取する[72]。食事誘発性肥満は結腸におけるグアニリン発現の減少を引き起こし、その後の GUCY2C 抑制をもたらす[73]。したがって、日本食は、西洋食よりも管腔内のグアニリンの発現を増加させる可能性がある。腸内細菌叢は西洋諸国と日本で非常に異なっており[74]、腸管毒素原性大腸菌によって産生される耐熱性エンテロトキシンもグアニリンファミリーホルモン同様、GC-C 受容体に結合する[68]。腸のメタゲノム解析では、北米人のメタゲノムデータには存在しないポルフィラナーゼとアガラーゼは日本人集団で頻繁にみられた[75]。よって日本人患者の腸内細菌叢により産生される天然リガンドが GC-C 受容体に対してリナクロチドと競合する可能性がある。また、リナクロチドは胃の酸性環境で安定であり、小腸で代謝物 MM-419447 に変換され、リナクロチドの2つのジスルフィド結合は小腸で減少し、続いてそれらが分解される[69]。更に日本人は他の国[74]よりもビフィズス菌を豊富に有しており、多くのビフィズス菌はエキソペプチダーゼを有している[76]。したがって、内因性または細菌性プロテアーゼの差異が、日本の IBS-C 患者の推奨用量 0.5 mg/日を説明することに役立つかもしれない。また、集団全体での正常な腸管上皮細胞における GC-C mRNA 発現には 10 から 100 倍の個体間変動がある[77]。この試験は、各個体に対するリナクロチドの効果が内因性因子及び外因性因子によってどのように変化するかの重要性を示唆している。

本試験にはいくつかの限界がある。第一に、この試験の主要評価項目は、多重性を調整した際に有意ではなかった。リナクロチド 0.5 mg 群における 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンス率では、プラセボ群のより良好である傾向があったが、統計的に有

意ではなかった。しかしながら、プラセボ群と各リナクロチド群の 12 週間における IBS 症状の全般改善効果の差は臨床的に意義のある差と考えられた。12 週間における CSBM レスポンダー率と 12 週間における腹痛・腹部不快感改善効果のレスポナー率は、FDA ガイドライン[36]により主要評価項目として推奨された重要な副次評価項目であった。第二に、IBS-QOL が本試験でプラセボと比較してリナクロチドで改善されなかったことである。薬物療法による IBS 患者の QOL 改善は、より長い治療期間や多くの症例数を必要とすることがある[25, 78]。日本の IBS-C 患者のリナクロチドに関しては更なる試験が必要である。

結論として、この試験はリナクロチドが米国外で臨床的に使用可能であることを明らかにした。しかしながら、米国の第 2 相試験 [MCP-103-202] で推奨された用量 (0.29 mg) と異なり、第 2 相試験 [CL-0021] の結果はリナクロチド 0.5 mg が日本の IBS-C 患者に対して適切であることを示唆していた。

3.5 リナクロチドの IBS-C 患者を対象とした第 3 相試験 [CL-0031]

3.5.1 方法

3.5.1.1 患者集団

リナクロチドの IBS-C 患者を対象とした第 3 相試験 [CL-0031] は、2014 年 10 月から 2016 年 3 月まで、日本の消化器医のいる 60 施設で実施した[79]。Rome IV 基準はこの試験開始時には利用できなかったため、Rome III 基準[1]に基づいて患者を選定し、20～79 歳の男性及び女性の IBS-C 患者を適格とした。患者は、過去 3 カ月間に 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、過去 6 カ月以上前から上記症状 (IBS 症状) を有していなければならなかった。また、患者は排便の少なくとも 25%に兔糞状便または硬便を有し、25%未満の軟便 (泥状便)

または水様便を有していなければならなかった[1]。器質的変化を持つ患者を大腸内視鏡検査または注腸造影検査によって除外した。治験実施計画書はヘルシンキ宣言に基づいて設計され、倫理委員会であるすべての施設の治験審査委員会によって承認された（参照番号：0456-CL-0031）。すべての患者は、治験に参加する前に同意・説明文書による同意をした。

2 週間のベースライン期間中に選択・除外基準に基づき明確な IBS-C 症状を示す患者が登録された。腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値は、5 段階評価（1 = なし、2 = 弱い、3 = 中程度、4 = 強い、5 = 非常に強い）で少なくとも 2.0 以上である必要があった[47]。

自然排便（SBM）は、排便の当日または前日に下剤、坐薬、浣腸または摘便の処置がない排便と定義した[47]。完全自然排便（CSBM）は SBM のうち残便感がない排便と定義した[36, 47, 59, 60]。患者は CSBM の週平均値が 3 回未満、SBM の週平均値が 5 回以下である必要があった。便形状はブリストル便形状スケール（BSFS）[80]を用いて以下のように分類した。SBM 頻度のうち BSFS タイプ 6 が 2 回以上あった、あるいは BSFS タイプ 7 が 1 回以上あった患者を除外した。無作為化の前 17 日以内に治験薬の有効性の評価に影響する可能性のある治療や検査を受けた患者を除外した。ベースライン期間の各週に 5 日間以上、患者日誌にすべての項目を記録し、ベースライン期間前に受けた臨床検査結果に基づいて試験に不適格でないと判断されなかった者を無作為化し、治療を行った。

3.5.1.2 試験デザイン

この試験は、スクリーニング検査期、2 週間の排便習慣観察期及び 52 週間の治療期から構成された第 3 相試験である（図 33）。治療期は、第 I 期（二重盲検期：12 週間、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験）と第 II 期（非盲検期：40 週、多施設共同、非盲検、非対照試験）から構成した。前治療期間の後、適格である患者にプラセボ、またはリナクロチド 0.5 mg に無作為に割り付け朝食前 1 日 1 回、12 週間経口投与した。無作為化

は、Web に基づいた無作為化システムを使用して、ブロックサイズ 6 を使用して 1:1 の比率で実行した。すべての患者、治験担当医師、治験依頼者を第 I 期のすべての観察や評価が完了し、解析計画書が最終化されるまで盲検化した。治療の有効性、服薬遵守及び有害事象の発現状況を評価するために、来院を第 I 期では投与後 2 週時、4 週時、8 週時及び 12 週時（または中止時）に設定した。第 I 期の後、移行基準（表 20）を満たす患者に朝食前 1 日 1 回、更に 40 週間リナクロチド 0.5 mg を経口投与した。少なくとも 100 例の患者が 1 年のリナクロチドの投与を受けるために、約 320 例の患者が第 I 期から第 II 期に移行する予定とした。治療の有効性、服薬遵守及び有害事象の発現状況を評価するために、第 II 期の来院を、4 週間毎（または中止時）に設定した。治療期 12 週時から第 II 期の治療期 24 週時の来院時まで治験担当医師による 0.25 mg への減量を許容した（表 20）。

3.5.1.3 データ収集

排便習慣観察期及び治療期中、患者は就寝時及び各排便時に紙の患者日誌を用いて毎日 IBS 症状を記録し、その後日々の紙の患者日誌への入力をサポートするためにインタラクティブな音声応答システムを用いて電子データベースに入力した。この IBS 症状を評価するシステムについては、以前に信頼性や有効であることが報告されている[55,56]。患者は、紙の患者日誌に排便頻度、排便毎にブリストル便形状スケール、いきみの重症度及び残便感を記録した。いきみは 5 段階（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）で評価した。残便感は 2 段階（0 = なし、1 = あり）で評価した。また、患者は腹痛・腹部不快感や腹部膨満感の重症度を 5 段階で評価した。腹部膨満感の患者に対する質問事項は IBS-C の実態調査の結果に基づき「その日のおなかが張る感じはありましたか。1～5 のいずれか 1 つだけ○を付けて下さい（1 = なし、2 = 弱い、3 = 中程度、4 = 強い、5 = 非常に強い）。」とした。治療期の 1 週間毎の

最終の 7 日目に、患者はベースライン（排便習慣観察期）と比べた IBS 症状の全般改善効果、便通状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果を 7 段階（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）で評価した。患者は治療期 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 40, 52 週（あるいは中止時）の来院時に IBS-QOL 日本語版調査票（IBS-QOL-J）[57]を用いて疾患特異性の健康関連 QOL を評価した[58]。

3.5.1.4 有効性と安全性のエンドポイント

PMDA との協議により 2 つの主要評価項目（Co-primary endpoints）を、12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポnder率と 12 週間における CSBM のレスポnder率と設定した。特定の 1 週間で IBS 症状の全般改善効果のスコア（7 段階スコア：1～7）が 1 あるいは 2 の患者、また特定の 1 週間で CSBM が 3 回以上かつベースラインから CSBM が 1 回以上増加した患者をそれぞれ週間レスポnderと定義した。12 週間における各評価項目のレスポnderは、12 週のうち 6 週以上において各評価項目の週間レスポnderを満たす患者とした。

副次評価項目は、週あたりの腹痛・腹部不快感改善効果、便通状態改善効果、また、日々の排便頻度（SBM, CSBM）、便形状、いきみ、腹痛・腹部不快感、腹部膨満感の重症度スコア、更に IBS-QOL-J を含む。特定の 1 週間で腹痛・腹部不快感改善効果、便通状態改善効果のスコア（7 段階スコア：1～7）が 1 あるいは 2 の患者をそれぞれ週間レスポnderと定義した。また、特定の 1 週間で SBM が 3 回以上かつベースラインから SBM が 1 回以上増加した患者を週間レスポnderと定義した。12 週間における各評価項目のレスポnderは、12 週のうち 6 週以上において各評価項目の週間レスポnderを満たす患者とした。

追加解析として、FDA ガイドライン[36]で推奨されている主要評価項目を参考にして、特定の 1 週間でベースラインから CSBM が 1 回以上増加し、腹痛・腹部不快感の重症度スコアが 30%以上減少した患者をそれぞれ CSBM+1 の週間レスポnder、腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週間レスポnderと定義し、12 週のうち 6 週以上において週間レスポnderを満たす患者を 12 週間における各評価項目のレスポnderとした。複合レスポnder (Composite responder) は FDA ガイドライン[36]で推奨されている複合レスポnderを参考にして、CSBM+1 及び腹痛・腹部不快感の重症度スコアの両方のレスポnderを満たす患者とした。初回 SBM または CSBM までの時間の中央値は、それぞれ初回治験薬投与から初回 SBM または CSBM までの時間として算出した。更に、初回治験薬投与 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 及び 48 時間以内に CSBM または SBM があつた患者の割合を評価した。

すべての有害事象を治験中に記録した。

3.5.1.5 統計解析

統計解析は、SAS Drug Development (ver. 3.4, SAS ver. 9.1.3 及び ver. 4.5, SAS ver. 9.4) (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて実施した。2 つの主要評価項目でプラセボとリナクロチド 0.5 mg 間で、90%以上の検出力を確保できる目標被験者数として第 2 相試験 [CL-0021] の結果に基づいて 1 群 240 例 (2 群計 480 例) と設定した。

有効性の解析を Full analysis set (FAS) に基づいて実施した。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 項目でも測定されている被験者を FAS とした。結果の頑健性を確認するために、主要評価項目は Per protocol set (PPS) でも解析した。安全性解析は治験薬が 1 回以上投与された被験者に基づいて解析した。

2 つの主要評価項目のレスポnder率は、患者の割合と 95%信頼区間 (95%CI) で示され、Fisher's exact 検定を用いて投与群間の不均衡を検討した (有意水準は両側 0.05 とした)。他

のレスポンス率や初回治験薬投与 24 時間以内に CSBM または SBM があった患者の割合も同様に解析した。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, 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及び IBS-QOL-J の全体得点及び下位尺度得点の変化量については, 投与群を因子及びベースラインを共変量とした共分散分析を行った。第 II 期では, 治療期 24 週時及び治療期 52 週時に得られた IBS-QOL-J の全体得点及び下位尺度得点を対応のある t 検定を用いてベースラインと比較した。初回 SBM または CSBM までの時間の中央値は Kaplan-Meier 法や log-rank 検定を用いて比較した。治験薬初回投与開始後特定の時間以内に CSBM または SBM があった患者の累積割合は Kaplan-Meier 法により推定した。

3.5.2 結果

3.5.2.1 全試験集団

文書同意を取得した 1,008 例の患者のうち, 508 例がスクリーニング期間で脱落した。第 I 期では, 500 例をプラセボ群 (251 例) またはリナクロチド群 (249 例) に無作為化した。そのうち, プラセボ群 218 例及びリナクロチド群 222 例が治療を完了した (図 34)。第 I 期完了後, 324 例が第 II 期でリナクロチドを投与した。そのうち, プラセボ-リナクロチド群 126 例, リナクロチド-リナクロチド群 149 例が治療を完了した。中止理由は図 34 に示す。第 I 期中止理由は, プラセボ群では患者による中止の申し出 (11 例), リナクロチド群では有害事象 (8 例) が最も多かった。第 II 期中止理由は, プラセボ-リナクロチド群, リナクロチド-リナクロチド群のいずれの群でも患者による中止の申し出が最も多かった (それぞれ 15 例, 7 例)。人口統計学及びベースラインの特性は, 第 I 期及び第 II 期の各群に割り当てられた全ての患者間で明らかな不均衡はみられなかった (表 21)。第 I 期の治験薬の

服薬率はプラセボ群で 98.65%, リナクロチド群で 97.21%, 第 II 期の治験薬の服薬率はプラセボ-リナクロチド群で 98.90%, リナクロチド-リナクロチド群で 99.05%であった。リナクロチドの用量に関して, 27 例 (8.3%) の患者が第 I 期の治療期 12 週来院時から第 II 期の治療期 24 週来院時まで 0.5 mg から 0.25 mg に減量したが, 減量基準に基づいて再増量した患者はいなかった (表 22)。

3.5.2.2 主要評価項目の成績

リナクロチド群での 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率 (33.7%, 95%CI 27.9-40.0) は, プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (17.5%, 95%CI 13.0-22.8, Fisher's exact 検定, $P < 0.001$) (図 35A)。リナクロチド群での 12 週間における CSBM レスポンド率 (34.9%, 95%CI 29.0-41.2) は, プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (19.1%, 95%CI 14.4-24.5, Fisher's exact 検定, $P < 0.001$) (図 35B)。リナクロチドとプラセボ群との IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率に対する差は, 相対リスク (RR, Relative risk) 1.92 (95%CI 1.40-2.65) 及び治療必要数 (NNT, Number needed to treat) 7 (95%CI 5-13) で 16.2% (95%CI 8.3-24.1) であった。CSBM レスポンド率の差は, RR 1.83 (95%CI 1.35-2.48) 及び NNT 7 (95%CI 5-13) で 15.8% (95%CI 7.8-23.9) であった (表 23)。

3.5.2.3 第 I 期のその他の評価項目の成績

リナクロチド群での 12 週間における腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンド率 (29.3%, 95%CI 23.7-35.4) は, プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (15.5%, 95%CI 11.3-20.6, Fisher's exact 検定, $P < 0.001$) (図 36A)。リナクロチド群での 12 週間における腹痛・腹部不快感の重症度スコアのレスポンド率 (24.5%, 95%CI 19.3-30.3) は, プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (15.1%, 95%CI 10.9-20.2, Fisher's exact 検定, $P = 0.010$)

(図 36B)。リナクロチドとプラセボ群との IBS 症状の腹痛・腹部不快感の重症度スコアのレスポonder率に対する差は, RR 1.62 (95%CI 1.12-2.33) 及び NNT 11 (95%CI 6-50) で 9.4% (95%CI 2.0-16.7) であった (表 23)。

リナクロチド群での 12 週間における CSBM+1 のレスポonder率 (54.6%, 95%CI 48.2-60.9) は, プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (40.2%, 95%CI 34.1-46.6, Fisher's exact 検定, $P=0.002$) (図 36C)。リナクロチドとプラセボ群との CSBM+1 のレスポonder率に対する差は, RR 1.36 (95%CI 1.12-1.64) 及び NNT 7 (95%CI 5-19) で 14.4% (95%CI 5.3-23.4) であった (表 23)。

リナクロチド群での 12 週間における CSBM+1 及び腹痛・腹部不快感の重症度スコアの複合レスポonder率 (19.7%, 95%CI 14.9-25.2) は, プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (10.0%, 95%CI 6.5-14.4, Fisher's exact 検定, $P=0.002$) (図 36D)。リナクロチドとプラセボ群との CSBM+1 及び腹痛・腹部不快感の重症度スコアの複合レスポonder率に対する差は, RR 1.98 (95%CI 1.26-3.09) 及び NNT 11 (95%CI 7-32) で 9.7% (95%CI 3.1-16.3) であった (表 23)。

リナクロチド群での 12 週間における SBM レスポonder率 (80.7%, 95%CI 75.3-85.4) は, プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (57.8%, 95%CI 51.4-64.0, Fisher's exact 検定, $P<0.001$) (図 36E)。リナクロチド群での 12 週間における便通状態改善効果のレスポonder率 (36.5%, 95%CI 30.6-42.9) は, プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (18.3%, 95%CI 13.7-23.7, Fisher's exact 検定, $P<0.001$) (図 36F)。

リナクロチド群での初回 CSBM までの時間の中央値 (89.33 時間, 95%CI 69.75-119.67) は, プラセボ群と比較して統計的に有意に短かった (211.67 時間, 95%CI 160.88-291.62, 累積割合曲線の log-lank 検定, $P<0.001$) (図 37A)。リナクロチド群での初回 SBM までの時間の中央値 (16.17 時間, 95%CI 10.00-19.17) は, プラセボ群と比較して統計的に有意に

短かった (26.40 時間, 95%CI 23.08-31.63, 累積割合曲線の log-rank 検定, $P < 0.001$) (図 37B)。

リナクロチドは, 初回投与開始後 6 時間以内に患者の 14.9% (95%CI 10.4-19.3), 38.2% (95%CI 32.1-44.2) に CSBM 及び SBM がそれぞれみられたが, プラセボは初回投与開始後 6 時間以内に患者の 2.4% (95%CI 0.5-4.3) 及び 15.5% (95%CI 11.1-20.0) に CSBM 及び SBM がみられた。リナクロチド群における治験薬初回投与開始後の SBM または CSBM があった患者の累積割合は, 各時点でプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった (Kaplan-Meier 法による推定の差に対する Wald 検定, $P < 0.001$) (図 37C, D)。

腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量は, 第 I 期のすべての評価時点でプラセボ群と比較してリナクロチド群のほうが大きく, 腹部膨満感の改善が示された (図 38)。リナクロチド群での IBS-QOL-J の全体得点は, 治療期 4 週時ではプラセボ群と比較して統計的に有意に良好であり ($P = 0.022$), 治療期 8 週時, 治療期 12 週時及び第 I 期最終時点では数値的には良好であったが有意ではなかった (図 39A)。第 I 期最終時点では, リナクロチド群での IBS-QOL-J のボディ・イメージ ($P = 0.002$) 及び社会生活 ($P = 0.040$) の下位尺度得点でプラセボ群と比較して統計的に有意に良好であったが, その他の下位尺度得点では有意でなかった (図 39B)。リナクロチドはその他の副次評価項目でもプラセボ群と比較して良好な有効性を示した。

3.5.2.4 第 II 期の有効性評価項目の成績

第 I 期からリナクロチドを継続して投与された患者, 及び第 I 期のプラセボから第 II 期にリナクロチドに切り替えられた患者は, IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンス率 (図 40A), CSBM の週間レスポンス率 (図 40B) で効果がみられた。リナクロチド-リナクロチド群での IBS-QOL-J の全体得点はベースライン ($n=164$) で 69.5 (95%CI 66.8-72.2) か

ら治療期 52 週時 (n=150) で 88.3 (95%CI 86.2-90.4) に増加した。リナクロチドの長期投与は、第 I 期のベースラインの IBS-QOL-J の全体得点及び下位尺度得点と比較して治療期 24 週時及び治療期 52 週時のそれぞれの得点で統計的に有意に改善した (対応のある t 検定, $P < 0.001$) (図 40C)。第 II 期のその他の有効性評価でも効果がみられた。

3.5.2.5 第 I 期の安全性の成績

第 I 期の安全性は 500 例の患者で評価した。有害事象は、プラセボ群 65 例 (25.9%) 及びリナクロチド群 78 例 (31.3%) にみられた。リナクロチド群での下痢の発現率はプラセボ群より高かった (9.6% vs 0.4%, Fisher's exact 検定, $P < 0.001$) (表 24)。第 I 期の下痢の程度はすべて軽度または中等度であった。重篤な副作用には、リナクロチド群の無力症 (1 例) 及びプラセボ群の白血球数減少 (1 例) が含まれていた。有害事象の RR 及び有害必要数 (NNH, Number needed to harm) は表 23 に示した。

臨床検査値、バイタルサイン及び体重に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。

3.5.2.6 第 II 期の安全性の成績

第 II 期の安全性は 324 例の患者で評価した。有害事象は、プラセボ-リナクロチド群 81 例 (50.6%) 及びリナクロチド-リナクロチド群 98 例 (59.8%) にみられた。リナクロチド-リナクロチド群での下痢を含む胃腸障害の発現率はプラセボ-リナクロチド群と同じ程度であった (表 24)。第 II 期の下痢の程度はすべて軽度または中等度であった。重篤な副作用には、プラセボ-リナクロチド群の大腸炎 (1 例) が含まれていた。

臨床検査値、バイタルサイン及び体重に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。

3.5.3 考察

この試験の結果は、日本の患者に対してリナクロチド 0.5 mg がプラセボより有効性で優れており許容可能な安全性プロファイルを有している仮説を支持していた。この試験前に実施された第 2 相試験 [CL-0021] に基づき、日本の IBS-C 患者を治療するためのリナクロチドの推奨用量を 0.5 mg と設定した。したがって、本試験では、リナクロチド 0.5 mg について日本の IBS-C 患者に対して有効かつ忍容性があることを検証した。この用量の所見は、米国の第 2 相試験 [MCP-103-202] [47]、第 3 相試験 [MCP-103-302 及び LIN-MD-31] [59, 60]とは対照的であった。これらの 3 試験では、リナクロチド 0.29 mg が米国の IBS-C 患者に対する推奨用量であった。米国の慢性便秘患者に対しては 0.145 mg のリナクロチドが有効であることが検証されている[48]。FDA は、IBS-C に対して 0.29 mg、慢性便秘症に対して 0.145 mg[81]及び 0.072 mg[82]を承認した。更に、この試験での FDA の複合レスポンスの NNT は、11 (95%CI 7-32) であり、米国で行われた IBS-C の第 3 相試験 [5.2 (95%CI 4.0-7.3) [59]及び 8.0 (95%CI 5.4-15.5) [60]] よりも高かった。これらのデータは、日本の IBS-C 患者が米国の IBS-C 患者よりも高用量のリナクロチドを必要とすることを示唆しているため、Rome IV で予測された IBS の多文化/国家的な側面の重要性が裏付けられた[38]。

日本人集団でリナクロチドの高い推奨用量を必要とする背景には、内因性（遺伝子的背景）、腸内細菌叢、食生活などのいくつかの要因が関与している可能性がある。腸管の管腔表面に存在するグアニル酸シクラーゼ C (GC-C) 受容体は、GC-C リガンドによって活性化される[62, 63]。活性化された GC-C 受容体は、腸管上皮細胞における細胞内のサイクリック GMP (cGMP) の増加をもたらし、腸管腔での塩素イオン及び重炭酸イオンの分泌を増加させ、それと同時に水分の分泌を増加させる[64-66, 83]。GUCY2C 遺伝子[68] (GC-C をコードする) のような、日本人と米国人の間の遺伝的多型における差異は、日本人集団で高い推

奨用量を必要とする要因の一つである可能性がある。また、グアニリンとウログアニリンはグアニリン系のホルモンに属し、腸内で合成され、内腔と血中の両方に移行し、GC-C 受容体の内在性リガンドとして働く[68]。日本人の患者は、米国またはヨーロッパの患者よりGC-C 受容体に競合的に結合する管腔内グアニリンを多く有する可能性がある。更に、正常な腸管上皮細胞における GC-C mRNA 発現に 10~100 倍の個体間変動性が存在している[77]。遺伝的多型を含む以上の因子が、北米と日本間における用量効果の違いに影響を及ぼしている可能性がある。

また、日本人は西洋諸国とは異なる腸内細菌叢を持っている[74]ことも用量効果の違いに影響している可能性がある。食物細菌叢に由来するポルフィラナーゼ及びアガラーゼは、日本人には一般的であるが、北米の人々には存在しない[75]。リナクロチドは小腸で代謝物の MM-419447 に代謝され[68]、更にリナクロチドの 2 つのジスルフィド結合が切断、分解される[68]。日本人は、他の国々と比較してエキソペプチダーゼを持つビフィドバクテリアをより多く持つ[76]。したがって、内因性または細菌性のプロテアーゼの違いが、日本の IBS-C 患者の 0.5 mg/日の推奨用量の適切性を説明することができるかもしれない。

日本人は西洋人の食生活とは異なる食事をしている[38]。日本人の食物脂肪摂取[71]は米国人より少ない[72]。過食による肥満は、腸のグアニリン発現減少、GUCY2C の遺伝子制御をもたらす[73]。日本食は西洋食よりも管腔内のグアニリンの発現を増加し、リナクロチドの効果を弱める可能性がある[68]。

この試験では、IBS 症状の全般改善効果と CSBM のレスポonder 率が主要評価項目であった。また、腹痛・腹部不快感の重症度スコアのレスポonder 率が重要な評価項目であった。この評価項目と CSBM+1 のレスポonder 率は、IBS-C の臨床試験で FDA ガイドライン[36]により推奨されている 2 つの主要評価項目と同様である。一方、12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder 率は、日本の PMDA[55, 56]により臨床試験の主要評価項目として認められており、Rome IV の推奨にも準拠している[38]。したがって、本試験の主要

評価項目は、米国における近年の試験[47, 59, 60]と同一ではないものの、この試験における主要な評価指標は、FDA ガイドライン[36]の要素を含んでいる。

リナクロチド群では、初回試験薬投与 6 時間以内に患者の 14.9%, 38.2%に CSBM 及び SBM がそれぞれみられたが、それに続いて残りの試験集団でも初回 CSBM 及び SBM が徐々にみられることを見出した。興味深いことに、この反応パターンはリナクロチド群と比較してより低い発生率であるにもかかわらず、プラセボ群でもみられた（初回投与開始後 6 時間以内に 2.4%及び 15.5%）。知る限りこの研究は、IBS-C に対する薬剤投与後の初回 CSBM 及び SBM までの時間経過の差異に関する最初の報告である[47, 48, 59-61, 81, 82]。

この試験の第 II 期のリナクロチドの長期投与（第 I 期からリナクロチドを継続して投与された患者及び第 I 期のプラセボから第 II 期にリナクロチドに切り替えられた患者の両方を含む）は、52 週間まで IBS-C 患者に対する持続的な有効性を示した。以前の試験[59]で明らかになったように、リナクロチドは効果の減弱を示さなかった。52 週間までのリナクロチド投与で示された安全性プロファイルは、忍容可能でありその他の第 3 相試験とも一貫性があった。この試験では、リナクロチド投与患者の 55.2%に全有害事象、24.1%に胃腸障害及び 14.5%に下痢がみられた。これらの発現割合は、米国での 26 週間の試験でみられたものと同様であり、その試験では 65.4%に治療下で発生した有害事象、33.8%に累積胃腸障害、19.7%に下痢がみられた[59]。日本人集団に対するリナクロチド 0.5 mg 投与は、米国人集団に対する 0.29 mg の投与と比較して有害事象を顕著に増加させず、これは注目に値する結果であった。

本試験にはいくつかの限界がある。初めに、リナクロチドは第 I 期において、治療期 4 週時を除きプラセボと比較して IBS-QOL-J の全体得点を有意に改善しなかった。プラセボ群と比較したリナクロチド群の IBS-QOL の改善は、より大きな症例数で検出することができるだろう。しかしながら、第 I 期最終時点では、リナクロチド群での IBS-QOL-J のボディ・イメージ及び社会生活の下位尺度得点はプラセボ群と比較して有意に改善された。また、プ

ラセボ群を欠いているものの、リナクロチドの長期投与では IBS-QOL の改善がみられた。IBS 患者の QOL は、より長い治療期間あるいは、より大きな症例数を用いた薬物治療により、改善させることが可能である[78]。次に、この試験の主要評価項目は、IBS 治療に対する FDA ガイドライン[36]または EMA ガイドライン[37]と正確に同じではなかったものの、これらの評価項目は、日本の試験で副次評価項目及び追加解析項目として含まれていた。また、この試験の主要評価項目は、日本の PMDA に認められていた。IBS の評価項目に対する各地域のガイドラインが異なることを考慮すると、主要評価項目は必ずしも試験の制限ではなく、実際にこの試験は多文化の差異を考慮した薬物治療開発の良い例と考えられた[38]。

結論として、この試験は、リナクロチドが米国外でも臨床的に使用可能であることを明らかにした。この第 3 相試験の結果は、リナクロチド 0.5 mg が日本の IBS-C 患者に対して有効かつ安全であることを示唆していた。

3.6 臨床試験全体の考察

非高齢健康成人男性を対象とした第 1 相単回投与試験 [CL-0011] では、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や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。

非高齢健康成人を対象とした第 1 相反復・投与時期探索試験 [CL-0012] では、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及び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や忍容性に問題はないと考えられた。

IBS-C 患者を対象とした第 2 相試験 [CL-0021] では、主要評価項目では有意差はみられなかったものの、リナクロチドのすべての用量群でプラセボ群と比較して 12 週間における全般改善効果のレスポnder率が高く、かつ 12 週間における CSBM のレスポnder率では、0.5 mg 群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。また、リナクロチド群でも多く認められた有害事象である下痢の発現割合は、リナクロチド 0.125 mg 群及び 0.25 mg 群と比較して、0.5 mg 群で低かったことから、第 3 相試験 [CL-0031] でのリナクロチドの用量を 0.5 mg と設定した。

IBS-C 患者を対象とした第 3 相試験 [CL-0031] では、主要評価項目に設定した 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポnder率及び 12 週間における CSBM のレスポnder率のいずれにおいても、食前投与におけるリナクロチド 0.5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。IBS-C の実態調査の結果に基づき設定した腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量は、第 I 期のすべての評価時点でプラセボ群と比較してリナクロチド群のほうが大きく、腹部膨満感の改善が示された (図 38)。またその効果は緩やかにみられ、第 II 期でも維持された。リナクロチド 0.5 mg 群での IBS-C に対する効果は、IBS-QOL も含め投与開始から 52 週間維持されており、また、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。

リナクロチドでは慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く) 患者を対象とした第 2 相試験 [ISN/Protocol: 0456-CL-1021, 以下 CL-1021] 及び第 3 相試験 [ISN/Protocol: 0456-CL-1031, 以下 CL-1031] を国内で実施し、以下のとおりの結果を得ており、IBS-C 患者と同様に慢性便秘症患者でも、リナクロチドによる慢性便秘症の改善効果が確認され、食前投与におけるリナクロチドの有効性も検証されている。

慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く) 患者を対象とした第 2 相試験 [CL-1021] [84] では、リナクロチド 0.0625~0.5 mg 群で主要評価項目である SBM 頻度の速やかな増加と、0.5 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に高い CSBM のレスポnder率が認められた。安

全性では、リナクロチドの用量が増えても下痢の程度が悪化することはなく、臨床検査値、バイタルサイン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。CSBM レスポンダーは副次評価項目であったが、EMA の慢性便秘症の治療に関するガイドライン[85]では、当該項目が慢性便秘症の有効性評価項目として重視されていることなどを考慮し、有効性・安全性の結果から、慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）患者を対象とした第3相試験 [CL-1031] でのリナクロチドの用量を 0.5 mg と設定した。

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）患者を対象とした第3相試験 [CL-1031] [17] では、主要評価項目に設定した投与1週目の SBM 頻度の週平均値の変化量で、食前投与におけるリナクロチド 0.5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。腹部膨満感の重症度スコアは、リナクロチド群（第Ⅰ期）では12週目まで徐々に減少し、56週目までその改善が維持された。プラセボ群（第Ⅰ期）では、第Ⅱ期開始後（リナクロチド投与開始後）に徐々に減少し、7週目以降はその改善が維持された（図 41）。リナクロチド 0.5 mg 群で SBM 頻度、腹部膨満感及び IBS-QOL の改善は長期にわたり維持され、また最長 56 週間リナクロチドを投与したときの安全性に大きな問題はみられなかった。

なお、第3相試験 [CL-0031] では、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、3以上）で主要評価項目がサブグループ解析されているが、プラセボ群とリナクロチド 0.5 mg 群で一定の傾向はみられなかった。ベースライン時に著明な腹部膨満感が認められる慢性便秘患者を対象とした海外第3相試験 [LIN-MD-04] では、リナクロチドを朝食 30 分前に投与したときの有効性及び安全性が検討されている。その試験では、プラセボ投与と比較して、リナクロチド 0.145 または 0.29 mg の初回投与後 1 週間以内に腹部膨満感の症状が改善し、その改善は治療期間を通して持続されていた[86]。

3.7 まとめ

これまでに得られた国内の臨床試験成績から、IBS-C 患者に対して食前投与におけるリナクロチドの有用性が確認され、腹部膨満感にも改善効果があることが確認された。また、IBS-C 患者のみならず、慢性便秘症患者でも同様の効果が確認された。

排便頻度及び残便感の改善効果は、早期から認められ、長期に投与した際に効果の減弱は認められなかった。特筆すべき遅発性の有害事象は認められず、リナクロチドがほぼ吸収されないという薬物特性から全身曝露に基づく毒性の懸念は少ないと期待される。一方、リスクとして薬理作用に基づく下痢の発現が認められるが、重度な下痢の発現に留意することで、重大な問題は避けられると考えられる。

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

国内では、これまでに得られた国内の臨床試験成績より、リナクロチドは2016年12月に「便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）」を効能・効果として承認され、2018年8月に「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」への適応が追加されている。

表 9 ブリストル便形状スケール (BSFS)







| | | |
|---|---|-------------------------------------|
| 1 |  | 硬くてコロコロの兔糞状の（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，ふにやふにやの不定形の小片便，泥状の便 |
| 7 | まったくの液体状 | 水様で，固形物を含まない液体状の便 |

表 10 人口統計学及びベースラインの特性 [CL-0011]

| Characteristic | Placebo (n=8) | 0.109 mg (n=6) | 0.327 mg (n=6) | 1.09 mg (n=6) | 3.27 mg (n=6) |
|-------------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Age - yr | 30.4 ± 7.31 | 27.3 ± 8.50 | 30.3 ± 9.77 | 32.0 ± 8.65 | 31.2 ± 5.53 |
| Height - cm | 169.54 ± 6.632 | 171.00 ± 4.854 | 170.83 ± 6.055 | 171.45 ± 3.436 | 169.17 ± 5.118 |
| Weight - kg | 61.50 ± 4.519 | 60.37 ± 7.777 | 63.80 ± 4.075 | 69.03 ± 6.525 | 60.85 ± 5.816 |
| BMI - kg/m ² | 21.51 ± 2.588 | 20.62 ± 2.027 | 21.92 ± 1.543 | 23.47 ± 1.743 | 21.25 ± 1.993 |

表 11 薬力学の成績 [CL-0011]

| Pharmacodynamics | Placebo (n=8) | 0.109 mg (n=6) | 0.327 mg (n=6) | 1.09 mg (n=6) | 3.27 mg (n=6) |
|--|------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Stool consistency | | | | | |
| Mean maximum baseline BSFS score † | 3.8 ± 0.71 | 3.8 ± 0.41 | 4.5 ± 0.55 | 4.2 ± 0.75 | 4.0 ± 0.00 |
| Mean maximum BSFS score †† | 4.5 ± 0.93 | 3.2 ± 1.17 | 4.3 ± 1.37 | 5.2 ± 1.33 | 5.5 ± 0.55 |
| Change from baseline score | 1.1 ± 0.81 | -0.6 ± 1.28 | 0.1 ± 1.31 | 1.4 ± 1.57 | 1.6 ± 0.49 |
| Straining severity | | | | | |
| Mean minimum baseline severity score † | 2.4 ± 1.06 | 2.0 ± 0.63 | 1.7 ± 0.52 | 2.0 ± 0.89 | 1.5 ± 0.55 |
| Mean minimum severity score †† | 2.0 ± 0.76 | 2.0 ± 1.10 | 1.7 ± 0.52 | 1.7 ± 0.82 | 1.3 ± 0.52 |
| Change from baseline severity score | -0.4 ± 0.52 | 0.0 ± 1.55 | 0.0 ± 0.00 | -0.3 ± 0.52 | -0.2 ± 0.41 |
| BM | | | | | |
| Mean time to first BM | 6.733 ± 3.6768 | 16.208 ± 10.9505 | 10.314 ± 9.4163 | 5.586 ± 2.4868 | 4.069 ± 2.6063 |
| Median time to first BM | 6.683 | 16.125 | 8.200 | 4.992 | 4.092 |

†: for 48 h before dosing

††: for 48 h after dosing

表 12 有害事象の発現割合 [CL-0011]

| 器官別大分類／基本語 | Placebo (n=8) | 0.109 mg (n=6) | 0.327 mg (n=6) | 1.09 mg (n=6) | 3.27 mg (n=6) | Total (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%) |

表 13 人口統計学及びベースラインの特性 [CL-0012]

| Part 1 Characteristic | Placebo (n=8) | 0.25 mg (n=8) | 1 mg (n=8) | Total (n=24) |
|---------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------|-----------------|
| Sex – no. of patients (%) | | | | |
| Female | 4 (50.0%) | 4 (50.0%) | 4 (50.0%) | 12 (50.0%) |
| Male | 4 (50.0%) | 4 (50.0%) | 4 (50.0%) | 12 (50.0%) |
| Age – yr | 29.1 ± 8.15 | 31.5 ± 4.81 | 32.5 ± 10.43 | - |
| Height - cm | 166.91 ± 7.924 | 167.19 ± 6.884 | 167.21 ± 9.403 | - |
| Weight – kg | 57.98 ± 7.604 | 57.21 ± 6.125 | 60.54 ± 7.688 | - |
| BMI – kg/m ² | 20.74 ± 1.763 | 20.48 ± 1.905 | 21.60 ± 1.663 | - |
| Part 2 Characteristic | First pre-meal dosing (n=10) | First post-meal dosing (n=10) | Total (n=20) | |
| Sex – no. of patients (%) | | | | |
| Female | 5 (50.0%) | 5 (50.0%) | 10 (50.0%) | |
| Male | 5 (50.0%) | 5 (50.0%) | 10 (50.0%) | |
| Age – yr | 27.4 ± 6.38 | 26.8 ± 4.29 | - | |
| Height - cm | 162.84 ± 8.675 | 162.80 ± 5.581 | - | |
| Weight – kg | 59.00 ± 9.293 | 52.57 ± 4.907 | - | |
| BMI – kg/m ² | 22.11 ± 1.887 | 19.81 ± 0.939 | - | |

表 14 薬力学の成績（パート 1）[CL-0012]

| Pharmacodynamics | Placebo (n=8) | 0.25 mg (n=8) | 1 mg (n=8) |
|-------------------------------------|------------------|------------------|---------------|
| Stool consistency | | | |
| Mean baseline BSFS score † | 3.91 ± 0.420 | 3.79 ± 0.182 | 3.93 ± 0.433 |
| Mean BSFS score †† | 4.51 ± 0.911 | 4.57 ± 1.088 | 5.18 ± 0.769 |
| Change from baseline BSFS score | 0.61 ± 0.732 | 0.78 ± 1.114 | 1.25 ± 0.643 |
| SBMs | | | |
| Mean baseline no./day † | 1.18 ± 0.446 | 1.25 ± 0.298 | 1.00 ± 0.262 |
| Mean no./day †† | 1.08 ± 0.282 | 1.55 ± 0.707 | 1.55 ± 0.812 |
| Change from baseline frequency | -0.10 ± 0.513 | 0.30 ± 0.641 | 0.55 ± 0.682 |
| CSBMs | | | |
| Mean baseline no./day † | 1.10 ± 0.545 | 1.18 ± 0.362 | 0.90 ± 0.239 |
| Mean no./day †† | 0.80 ± 0.302 | 1.25 ± 0.769 | 1.08 ± 0.354 |
| Change from baseline frequency | -0.30 ± 0.414 | 0.08 ± 0.575 | 0.18 ± 0.459 |
| Straining severity | | | |
| Mean baseline severity score † | 1.89 ± 0.727 | 1.70 ± 0.711 | 2.20 ± 0.623 |
| Mean severity score †† | 1.98 ± 0.586 | 1.49 ± 0.518 | 1.82 ± 0.575 |
| Change from baseline severity score | 0.09 ± 0.807 | -0.21 ± 0.630 | -0.38 ± 0.355 |
| BM | | | |
| Mean time to first BM | 18.42 ± 10.110 | 6.73 ± 8.409 | 5.13 ± 8.219 |
| Median time to first BM | 18.12 | 3.92 | 2.47 |

†: for 5 days before dosing

††: for 5 days after dosing

表 15 薬力学の成績（パート 2）[CL-0012]

| Pharmacodynamics | Pre-meal dosing (n=18) | Post-meal dosing (n=19-20) |
|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Stool consistency | | |
| Mean baseline BSFS score † | 3.88 ± 0.353 | 3.79 ± 0.358 |
| Mean BSFS score †† | 4.77 ± 0.659 | 5.34 ± 0.852 |
| Change from baseline BSFS score | 0.89 ± 0.738 | 1.57 ± 0.940 |
| SBMs | | |
| Mean baseline no./day † | 1.18 ± 0.504 | 1.05 ± 0.454 |
| Mean no./day †† | 1.22 ± 0.489 | 1.67 ± 0.703 |
| Change from baseline frequency | 0.04 ± 0.442 | 0.60 ± 0.600 |
| CSBMs | | |
| Mean baseline no./day † | 1.18 ± 0.504 | 0.99 ± 0.492 |
| Mean no./day †† | 1.14 ± 0.503 | 1.62 ± 0.699 |
| Change from baseline frequency | -0.03 ± 0.587 | 0.61 ± 0.624 |
| Straining severity | | |
| Mean baseline severity score † | 2.02 ± 0.650 | 2.06 ± 0.757 |
| Mean severity score †† | 1.92 ± 0.698 | 1.72 ± 0.531 |
| Change from baseline severity score | -0.10 ± 0.453 | -0.34 ± 0.725 |
| BM | | |
| Mean time to first BM | 5.00 ± 5.398 | 4.60 ± 6.318 |
| Median time to first BM | 2.57 | 3.21 |

†: for 5 days before dosing
††: for 5 days after dosing

表 16 投与時期の違いに基づく薬力学評価 [CL-0012]

| Pharmacodynamics | Pre-meal dosing | Post-meal dosing | Post-meal dosing - Pre-meal dosing | p-value |
|-----------------------------------|--------------------|-------------------|---------------------------------------|---------|
| Stool consistency | | | | |
| Change from baseline BSFS score † | 0.88 [0.55, 1.22] | 1.56 [1.23, 1.88] | 0.68 [0.33, 1.02] | 0.0038 |
| SBMs | | | | |
| Change from baseline frequency † | 0.07 [-0.14, 0.28] | 0.59 [0.39, 0.79] | 0.52 [0.26, 0.77] | 0.0030 |
| CSBMs | | | | |
| Change from baseline frequency † | 0.01 [-0.22, 0.25] | 0.60 [0.36, 0.83] | 0.58 [0.37, 0.80] | 0.0002 |

†: for 5 days before dosing vs after dosing

表 17 有害事象の発現割合 [CL-0012]

| 器官別大分類／基本語 | Part 1 | | | | Part 2 | |
|---------------------|-------------------|------------------|---------------|------------------|----------------|----------------|
| | Placebo (n= 8) | 0.25 mg (n=8) | 1 mg (n=8) | Total (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 |
| 血中蛋白陽性 | 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%) |

表 18 人口統計学及びベースラインの特性 [CL-0021]

| | Placebo | Linacotide | | | | P-value |
|---|------------------|----------------------|---------------------|--------------------|-------------------|---------------|
| | (n=112) | 0.0625 mg (n=116) | 0.125 mg (n=111) | 0.25 mg (n=112) | 0.5 mg (n=107) | |
| Age (years) | 41.6 ± 10.8 | 41.5 ± 11.3 | 41.7 ± 11.9 | 41.8 ± 9.8 | 38.9 ± 11.0 | 0.253 |
| Sex | Male | 12 (10.7%) | 7 (6.0%) | 9 (8.1%) | 13 (11.6%) | 8 (7.5%) |
| | Female | 100 (89.3%) | 109 (94.0%) | 102 (91.9%) | 99 (88.4%) | 99 (92.5%) |
| | | | | | | 0.554 |
| Duration of disease (months) | 182.8 ± 128.9 | 161.7 ± 128.7 | 184.2 ± 142.8 | 193.7 ± 134.2 | 163.4 ± 126.2 | 0.413 |
| ^a CSBM frequency (/week) | 0.38 ± 0.58 | 0.31 ± 0.52 | 0.40 ± 0.59 | 0.38 ± 0.55 | 0.34 ± 0.49 | 0.788 |
| ^b SBM frequency (/week) | 2.80 ± 1.09 | 2.65 ± 1.24 | 2.78 ± 1.29 | 2.71 ± 1.13 | 2.80 ± 1.12 | 0.833 |
| Bristol Stool Form Scale (1-7, weekly) | 2.13 ± 0.71 | 2.01 ± 0.77 | 2.08 ± 0.72 | 2.05 ± 0.73 | 1.97 ± 0.69 | 0.549 |
| Abdominal pain/ discomfort severity score (1-5, weekly) | 3.07 ± 0.69 | 3.08 ± 0.66 | 2.91 ± 0.64 | 2.87 ± 0.64 | 3.05 ± 0.69 | 0.049 |
| Straining severity score (1-5, weekly) | 3.56 ± 0.69 | 3.51 ± 0.66 | 3.43 ± 0.68 | 3.51 ± 0.74 | 3.60 ± 0.73 | 0.508 |

^aCSBM (complete spontaneous bowel movement); SBM without a sensation of incomplete evacuation, ^bSBM (spontaneous bowel movement); bowel movement without the use of a laxative, suppository, or enema, or taking measures for stool extraction on the day or prior to the day of this bowel movement. Data were expressed as mean ± SD, actual numbers, or %.

表 19 いずれかの群で発現割合が2%以上の有害事象 [CL-0021]

| Event | Placebo (n = 113) | Linacotide | | | |
|-------------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
| | | 0.0625 mg (n = 116) | 0.125 mg (n = 111) | 0.25 mg (n = 112) | 0.5 mg (n = 107) |
| All adverse events | 41 (36.3%) | 39 (33.6%) | 56 (50.5%)* | 46 (41.1%) | 50 (46.7%) |
| Gastrointestinal disorders | 10 (8.8%) | 13 (11.2%) | 28 (25.2%)** | 24 (21.4%)** | 19 (17.8%) |
| Diarrhoea | 3 (2.7%) | 8 (6.9%) | 17 (15.3%***) | 20 (17.9%***) | 15 (14.0%)** |
| Abdominal pain | 1 (0.9%) | 2 (1.7%) | 4 (3.6%) | 2 (1.8%) | 2 (1.9%) |
| Infections and infestations | 24 (21.2%) | 15 (12.9%) | 20 (18.0%) | 15 (13.4%) | 26 (24.3%) |
| Nasopharyngitis | 18 (15.9%) | 9 (7.8%) | 13 (11.7%) | 10 (8.9%) | 17 (15.9%) |
| Influenza | 1 (0.9%) | 1 (0.9%) | 1 (0.9%) | 2 (1.8%) | 4 (3.7%) |
| Abnormal laboratory test | 6 (5.3%) | 9 (7.8%) | 12 (10.8%) | 7 (6.3%) | 5 (4.7%) |
| Increased plasma triglyceride | 1 (0.9%) | 0 | 4 (3.6%) | 2 (1.8%) | 1 (0.9%) |
| Decreased leukocyte count | 0 | 3 (2.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Nervous system disorders | 4 (3.5%) | 1 (0.9%) | 1 (0.9%) | 1 (0.9%) | 0 |
| Headache | 3 (2.7%) | 1 (0.9%) | 0 | 0 | 0 |

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 vs placebo

Data were expressed as numbers (%). P-values were calculated by using Fisher's exact test as ad-hoc analysis.

表 20 移行及び用量減量基準 [CL-0031]

| Criteria | |
|-------------------------|--|
| Transfer Criteria | <p>Transition to Part 2 is allowed for any subject who meets all of the following criteria at the Week 12 visit of the treatment period.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Subjects who do not fall under any of the discontinuation criteria 2. Subjects who have completed all evaluations at Week 12 of the treatment period as specified in the assessment schedule 3. Subjects who have submitted all patient diaries and the Japanese version of Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QOL-J), which should be filled out up to the Week 12 visit of the treatment period 4. Subjects judged to have no safety concerns (symptoms and signs until scheduled visit) by the investigator or sub-investigator 5. Subjects who have submitted a written consent for the confirmed intention of transition from Part 1 to Part 2 <p>Some subjects may not be eligible for transition if 100 subjects (including those who have received a reduced dose) are already expected to complete the 52-week administration of linaclotide (combined with Part 1).</p> |
| | |
| Dose Reduction Criteria | <p>In Part 2 (open-label period), dose reduction is allowed if subjects meet all of the following criteria in the period from the following date of the Week 12 visit until the Week 24 visit of the treatment period;</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Subjects who experienced diarrhea (including loose stools) induced by the pharmacological actions of linaclotide during the treatment period from Part 2 onward (if the dose interruption criteria have been met, dose reduction should be considered at visits after resuming administration following an interruption of linaclotide) 2. Subjects judged as in need of a dose reduction by the investigator or sub-investigator 3. Subjects who desire a dose reduction |
| | <p>After the dose reduction, the study will be continued until the last observation while maintaining the reduced dose. If subjects meet all of the following criteria until the Week 24 visit of the treatment period, the dose can be returned to the standard dose at the study visit.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Subjects who have no bowel movement continues for ≥ 3 days from the following day of dose reduction or whose score of global assessment of relief of IBS symptoms evaluated ≥ 1 week after the dose reduction is 4 to 7 on a scale of 1 to 7 (7-score scale) 2. Subjects judged as in need of a dose escalation to the standard dose by the investigator or sub-investigator 3. Subjects judged to have no safety concerns (symptoms/signs until scheduled visit) by the investigator or sub-investigator 4. Subjects who desire a dose escalation to the standard dose |

表 21 人口統計学及びベースラインの特性 [CL-0031]

| Characteristic | | Part 1 | | | Part 2 | |
|--|--------|----------------------|-------------------------|----------|-------------------------------------|--|
| | | Placebo (n = 251) | Linacotide (n = 249) | P-value* | Placebo →Linacotide (n = 160) | Linacotide →Linacotide (n = 164) |
| Age (years) | | 42.2 ± 11.3 | 41.6 ± 10.7 | 0.534 | 42.8 ± 11.7 | 42.2 ± 10.3 |
| Sex | Male | 24 (9.6%) | 37 (14.9%) | 0.077 | 12 (7.5%) | 22 (13.4%) |
| | Female | 227 (90.4%) | 212 (85.1%) | | 148 (92.5%) | 142 (86.6%) |
| Duration of disease (months) ^a | | 191.6 ± 146.7 | 191.0 ± 138.3 | 0.965 | 197.3 ± 148.8 | 192.3 ± 142.1 |
| CSBM frequency | | 0.39 ± 0.55 | 0.35 ± 0.56 | 0.480 | 0.34 ± 0.51 | 0.33 ± 0.55 |
| SBM frequency | | 2.39 ± 1.19 | 2.39 ± 1.11 | 0.964 | 2.47 ± 1.05 | 2.24 ± 1.09 |
| Weekly mean stool form score (1-7) ^b | | 2.01 ± 0.73 | 1.99 ± 0.70 | 0.711 | 1.98 ± 0.76 | 1.98 ± 0.69 |
| Weekly mean abdominal pain/discomfort severity score (1-5) | | 3.03 ± 0.67 | 3.02 ± 0.72 | 0.956 | 3.08 ± 0.65 | 3.01 ± 0.73 |
| Weekly mean abdominal bloating severity score (1-5) | | 3.11 ± 0.72 | 3.07 ± 0.78 | 0.593 | 3.17 ± 0.67 | 3.06 ± 0.78 |
| Weekly mean straining severity score (1-5) ^b | | 3.51 ± 0.74 | 3.55 ± 0.72 | 0.537 | 3.55 ± 0.73 | 3.59 ± 0.70 |
| IBS-QOL-J overall score | | 66.8 ± 19.1 | 69.5 ± 17.1 | 0.095 | 66.3 ± 19.5 | 69.5 ± 17.4 |

CSBM (complete spontaneous bowel movement); SBM without a sensation of incomplete evacuation, SBM (spontaneous bowel movement); bowel movement without the use of a laxative, suppository, or enema, or taking measures for stool extraction on the day or prior to the day of this bowel movement.

a: Number of subjects of placebo, linacotide, placebo→linacotide and linacotide→linacotide are 249, 244, 158 and 162 respectively, because of unknown data.

b: Number of subjects of placebo, linacotide, placebo→linacotide and linacotide→linacotide are 233, 241, 156 and 157 respectively, because of missing data.

*Calculated with t-test except sex (evaluated by Fisher's exact test).

表 22 リナクロチドの用量調整 [CL-0031]

| | Placebo →Linacotide (n = 160) | Linacotide →Linacotide (n = 164) | Total (n = 324) |
|---------------------------------------|-------------------------------------|--|--------------------|
| No dose reduction (0.5 mg) | 140 (87.5%) | 157 (95.7%) | 297 (91.7%) |
| Dose reduction (0.5 mg→0.25 mg) | 20 (12.5%) | 7 (4.3%) | 27 (8.3%) |
| Re-escalation (0.5 mg→0.25 mg→0.5 mg) | 0 | 0 | 0 |

表 23 第Ⅰ期のリナクロチドの有効性及び有害事象のパラメータ [CL-0031]

| Parameters | | Value | 95% CI |
|--|------------------------|-------|-------------|
| Responder rate of global assessment of relief of IBS symptoms | Difference | 16.2% | 8.3-24.1 |
| | Relative Risk | 1.92 | 1.40-2.65 |
| | Number Needed to Treat | 7 | 5-13 |
| CSBM Responder | Difference | 15.8% | 7.8-23.9 |
| | Relative Risk | 1.83 | 1.35-2.48 |
| | Number Needed to Treat | 7 | 5-13 |
| CSBM+1 Responder | Difference | 14.4% | 5.3-23.4 |
| | Relative Risk | 1.36 | 1.12-1.64 |
| | Number Needed to Treat | 7 | 5-19 |
| Abdominal Pain/Discomfort Responder | Difference | 9.4% | 2.0-16.7 |
| | Relative Risk | 1.62 | 1.12-2.33 |
| | Number Needed to Treat | 11 | 6-50 |
| FDA Composite (CSBM+1 and Abdominal Pain/Discomfort) Responder | Difference | 9.7% | 3.1-16.3 |
| | Relative Risk | 1.98 | 1.26-3.09 |
| | Number Needed to Treat | 11 | 7-32 |
| Diarrhea | Relative Risk | 24.19 | 3.30-177.46 |
| | Number Needed to Harm | 11 | 8-20 |
| GI Adverse Event | Relative Risk | 2.94 | 1.56-5.53 |
| | Number Needed to Harm | 11 | 7-27 |
| Any Adverse Event | Relative Risk | 1.21 | 0.92-1.60 |
| | Number Needed to Harm | 19 | <-35, >8 |

CSBM (complete spontaneous bowel movement); SBM without a sensation of incomplete evacuation, SBM (spontaneous bowel movement); bowel movement without the use of a laxative, suppository, or enema, or taking measures for stool extraction on the day or prior to the day of this bowel movement.

表 24 いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象 [CL-0031]

| Part 1: System Organ Class Preferred Term | Placebo (n = 251) | Linacotide (n = 249) | Total (n = 500) | P-value |
|---|---------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------|
| All adverse events | 65 (25.9%) | 78 (31.3%) | 143 (28.6%) | p = 0.1986 |
| Gastrointestinal disorders | 12 (4.8%) | 35 (14.1%) | 47 (9.4%) | p < 0.001 |
| Diarrhoea | 1 (0.4%) | 24 (9.6%) | 25 (5.0%) | p < 0.001 |
| Infections and infestations | 45 (17.9%) | 38 (15.3%) | 83 (16.6%) | p = 0.4713 |
| Nasopharyngitis | 24 (9.6%) | 25 (10.0%) | 49 (9.8%) | p = 0.8814 |
| Part 2: System Organ Class Preferred Term | Placebo→Linacotide (n = 160) | Linacotide→Linacotide (n = 164) | Total (n = 324) | |
| All adverse events | 81 (50.6%) | 98 (59.8%) | 179 (55.2%) | |
| Gastrointestinal disorders | 33 (20.6%) | 45 (27.4%) | 78 (24.1%) | |
| Diarrhoea | 25 (15.6%) | 22 (13.4%) | 47 (14.5%) | |
| General disorders and administration site conditions | 8 (5.0%) | 7 (4.3%) | 15 (4.6%) | |
| Pyrexia | 4 (2.5%) | 4 (2.4%) | 8 (2.5%) | |
| Infections and infestations | 41 (25.6%) | 54 (32.9%) | 95 (29.3%) | |
| Cystitis | 2 (1.3%) | 4 (2.4%) | 6 (1.9%) | |
| Influenza | 4 (2.5%) | 3 (1.8%) | 7 (2.2%) | |
| Nasopharyngitis | 23 (14.4%) | 40 (24.4%) | 63 (19.4%) | |
| Pharyngitis | 2 (1.3%) | 4 (2.4%) | 6 (1.9%) | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 8 (5.0%) | 9 (5.5%) | 17 (5.2%) | |
| Back pain | 3 (1.9%) | 5 (3.0%) | 8 (2.5%) | |
| Nervous system disorders | 5 (3.1%) | 6 (3.7%) | 11 (3.4%) | |
| Headache | 4 (2.5%) | 2 (1.2%) | 6 (1.9%) | |

Data are expressed as “number (%)”. Events with an incidence of $\geq 2\%$ in the placebo group or the linacotide group in Part 1, and those in the placebo→linacotide group or the linacotide→linacotide group in Part 2 are all listed. P-values were calculated using Fisher’s exact test.

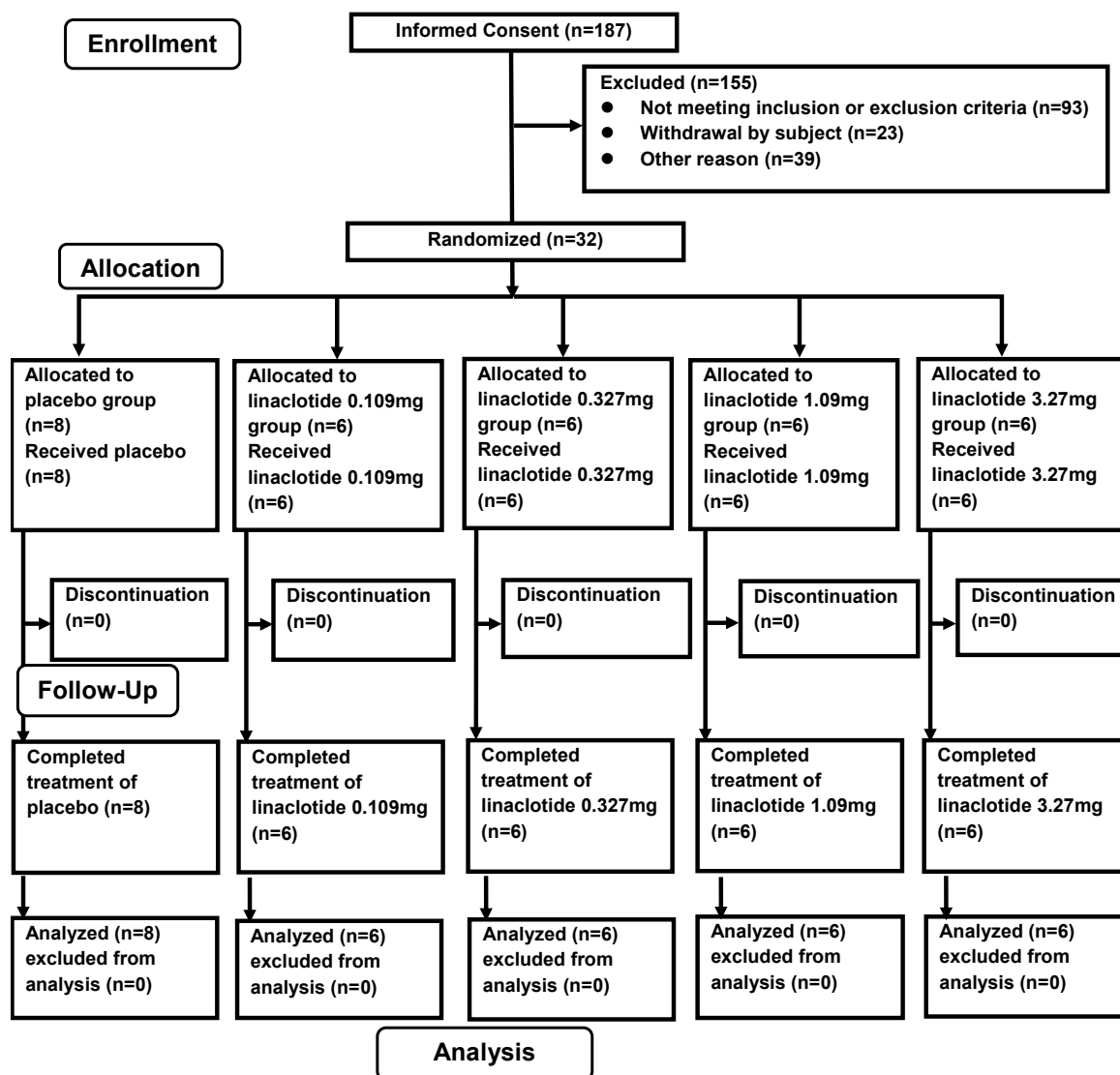
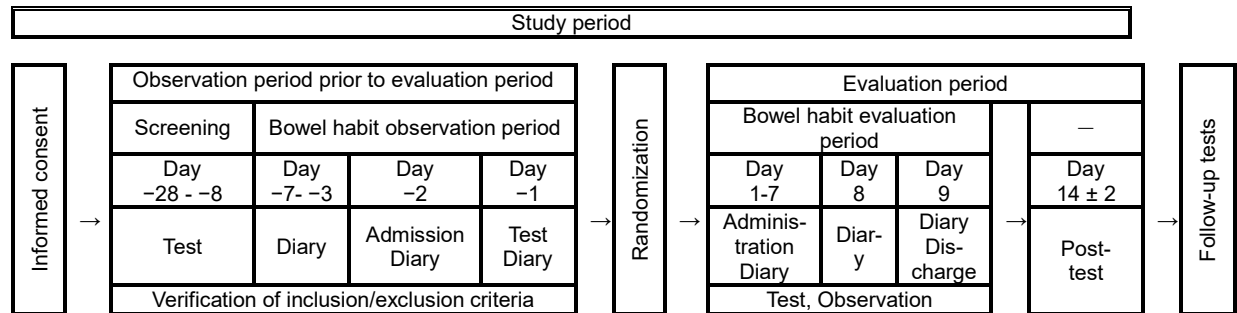
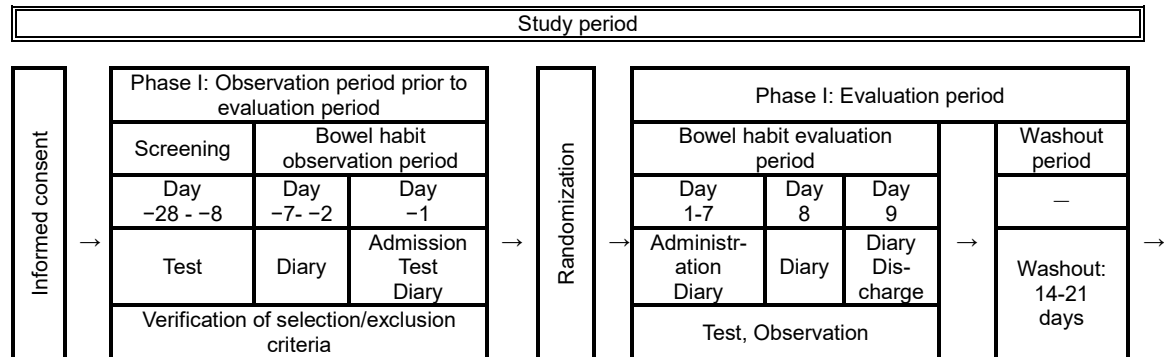


図 13 試験のフローチャート（被験者の内訳）[CL-0011]

<Part 1>



<Part 2: Phase I (including screening, washout period)>



<Part 2: Phase II (including Post-test)>

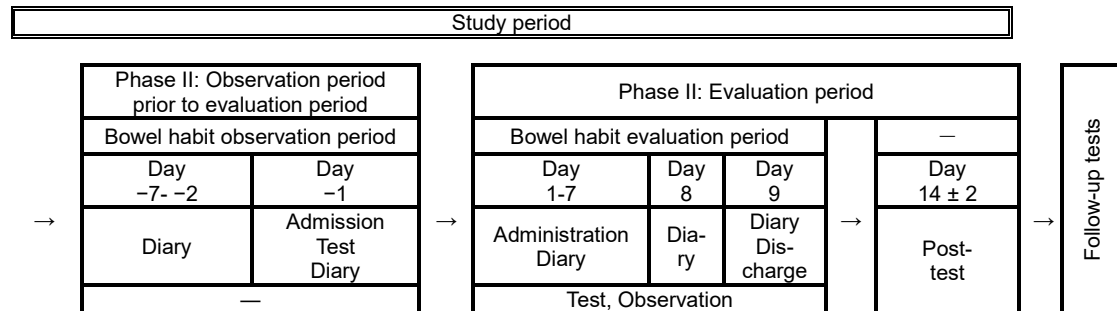


図 14 試験のフローチャート（試験デザインと評価スケジュール）[CL-0012]

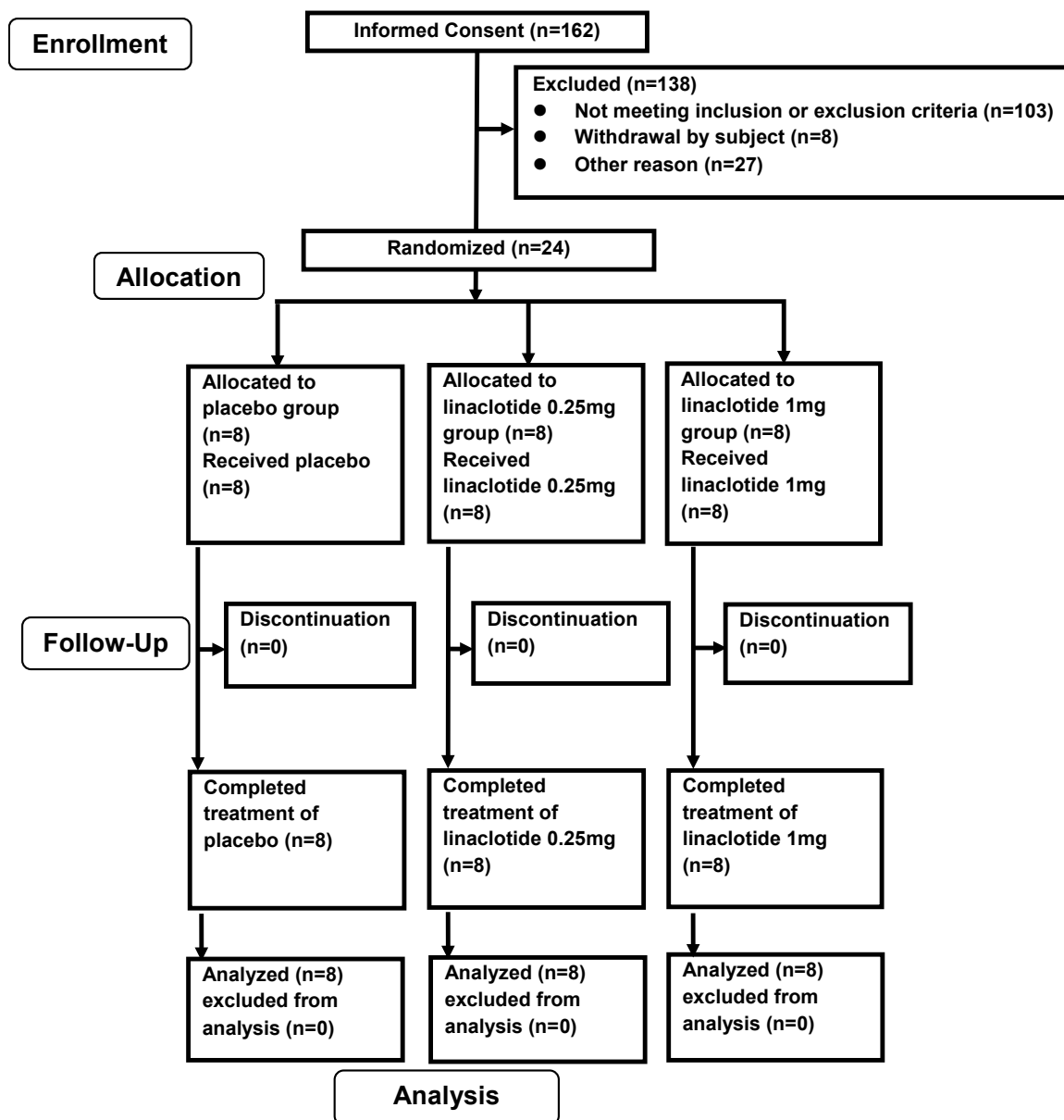


図 15 パート 1 の試験のフローチャート（被験者の内訳）[CL-0012]



図 16 パート 2 の試験のフローチャート（被験者の内訳）[CL-0012]

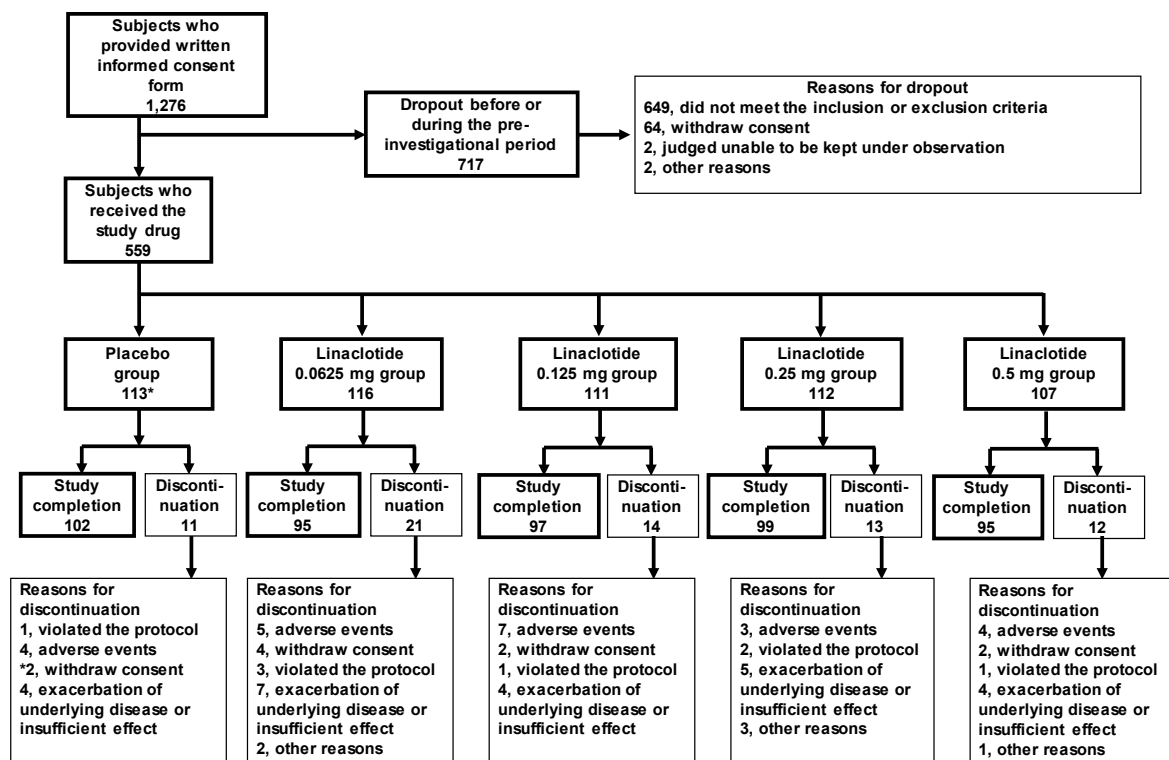


図 17 試験のフローチャート（患者の内訳）[CL-0021]

Note that 113 patients were allocated to the placebo group at first but 1 patient withdraw consent (*). This patient provided no data. From the rule of full analysis set, placebo group consisted of 112 patients as was shown in Table 18.

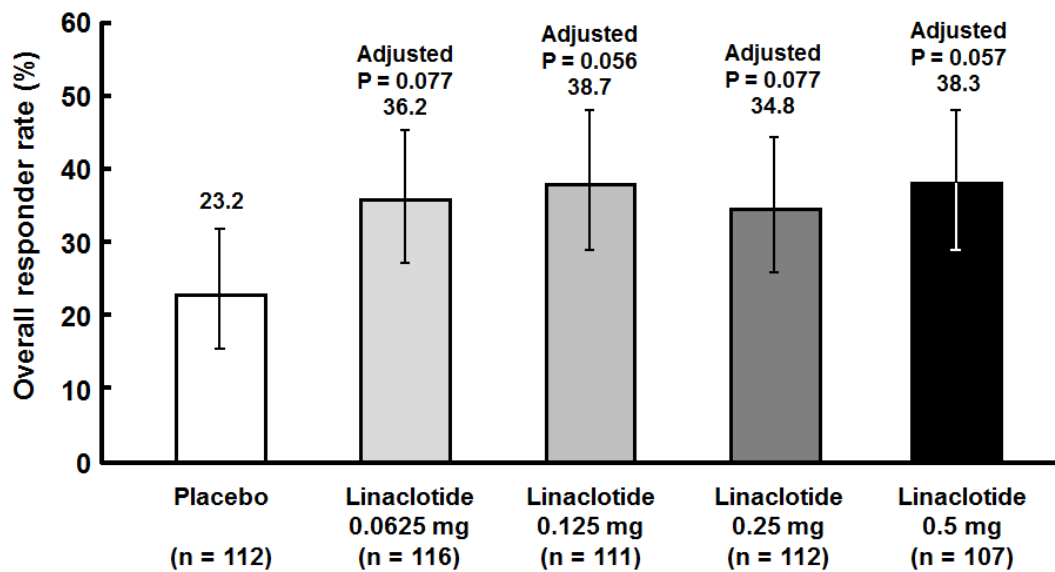


図 18 主要評価項目：12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率

[CL-0021]

Column height: responder rate (%). Error bar: 95% CI. P-values derived by Fisher's exact test compared to placebo were adjusted by Hochberg method to treat multiplicity.

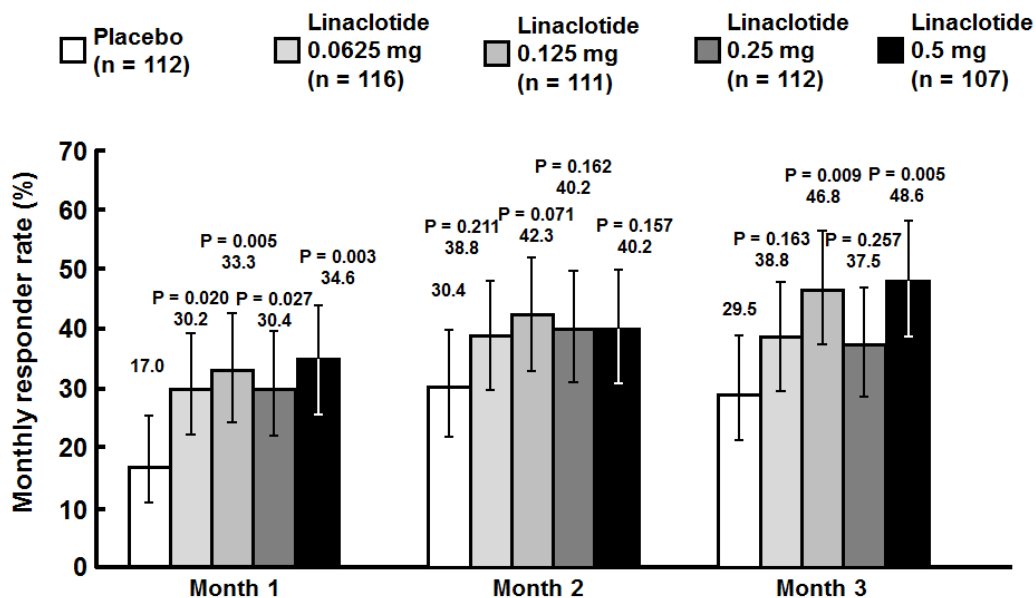


図 19 IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンド率 [CL-0021]

Column height: responder rate (%). Error bar: 95% CI. P-values were calculated by using Fisher's exact test.

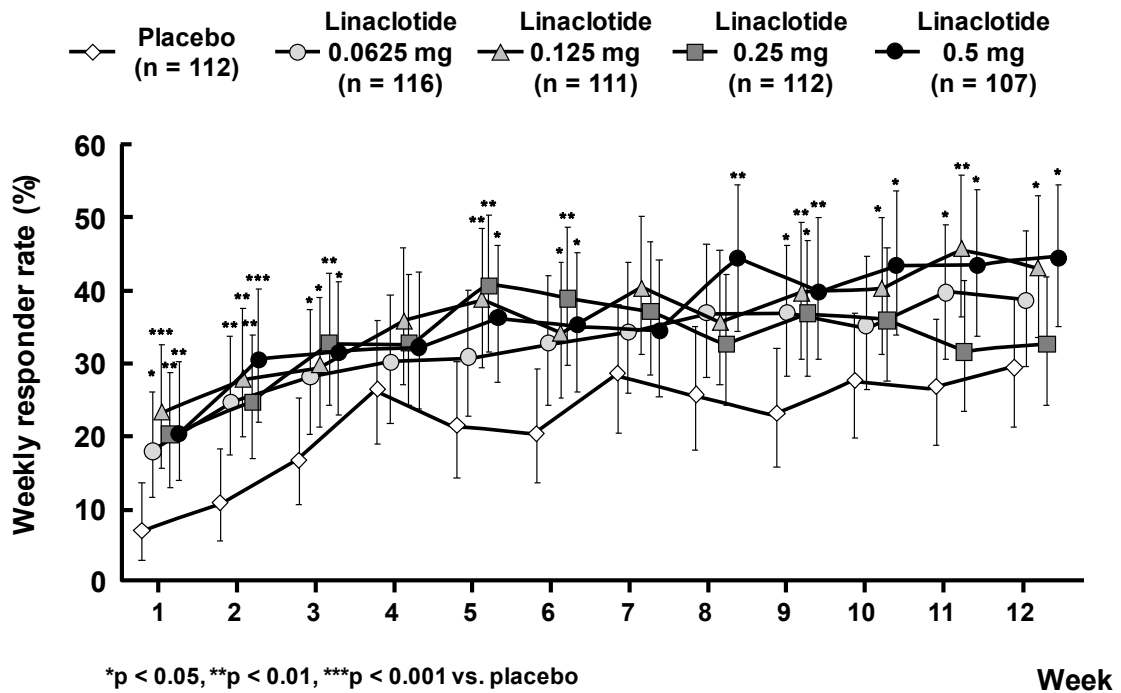


図 20 IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンド率 [CL-0021]

Error bar: 95% CI. P-values were calculated by using Fisher's exact test.

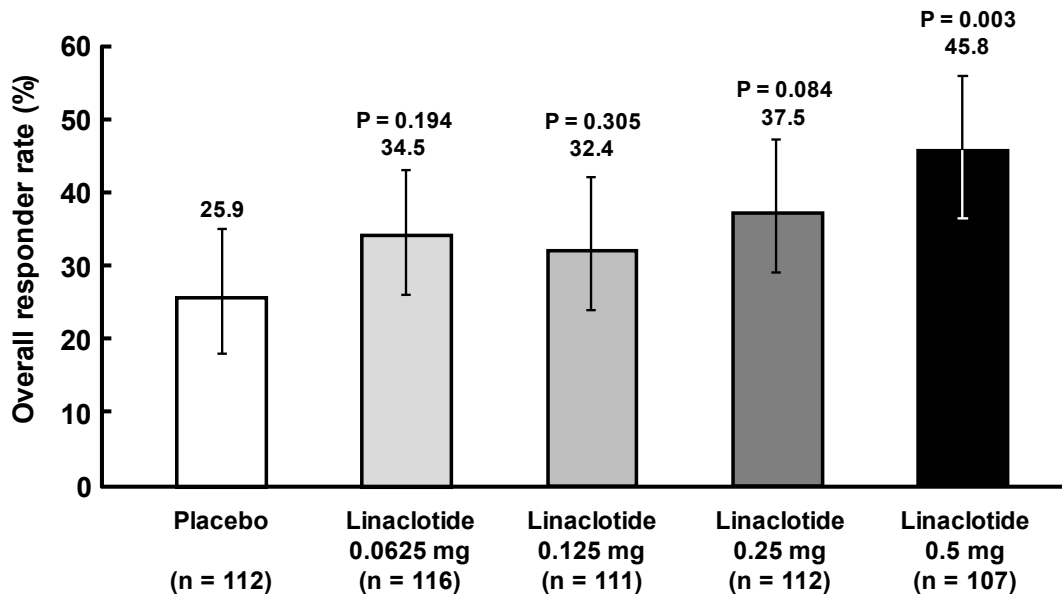


図 21 12 週間における CSBM レスポンド率 [CL-0021]

Column height: responder rate (%). Error bar: 95% CI. P-values were calculated by using Fisher's exact test.

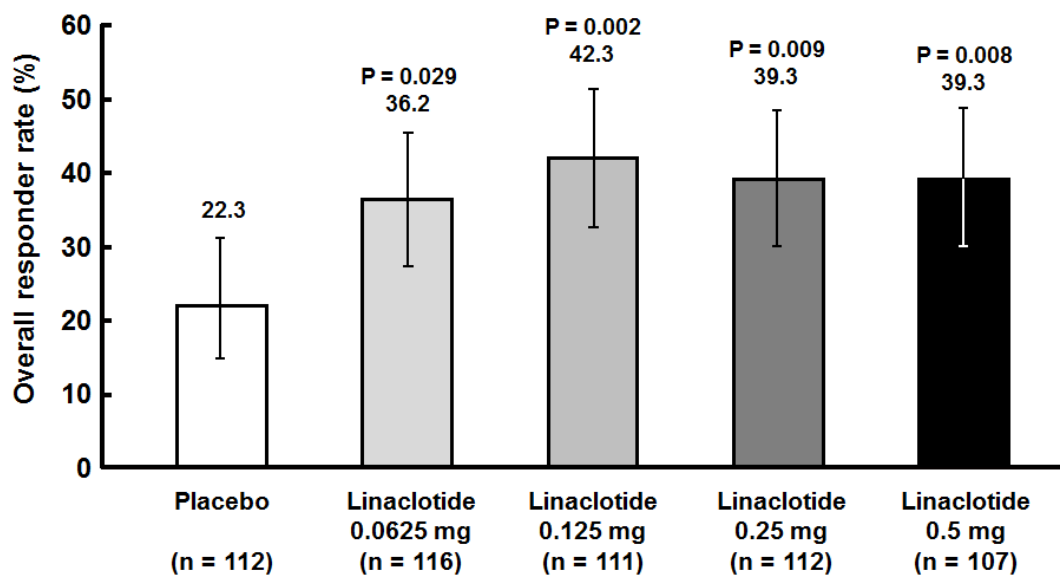


図 22 12 週間における便秘状態改善効果のレスポンド率 [CL-0021]

Column height: responder rate (%). Error bar: 95% CI. P-values were calculated by using Fisher's exact test.

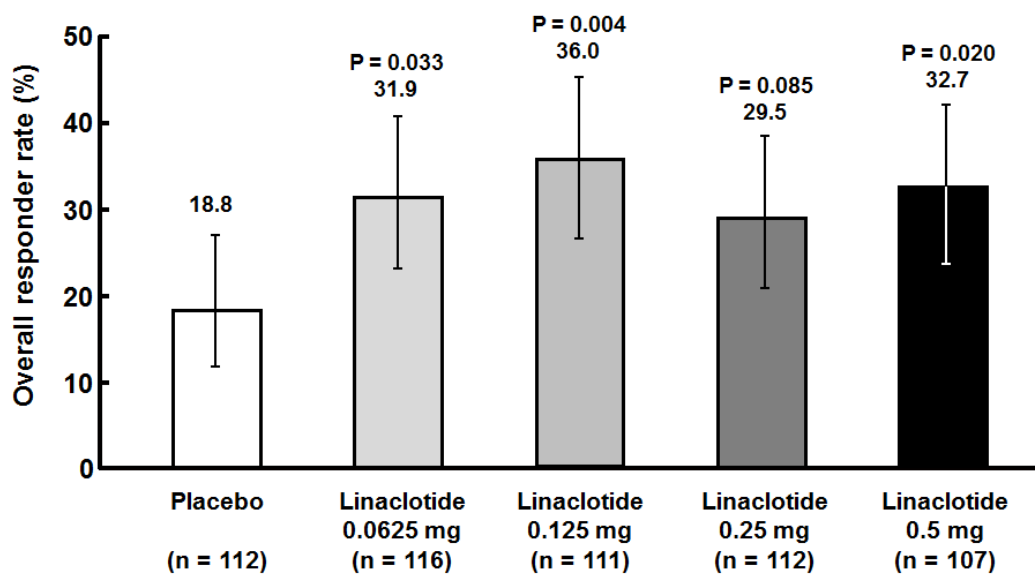


図 23 12 週間における腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンド率 [CL-0021]

Column height: responder rate (%). Error bar: 95% CI. P-values were calculated by using Fisher's exact test.

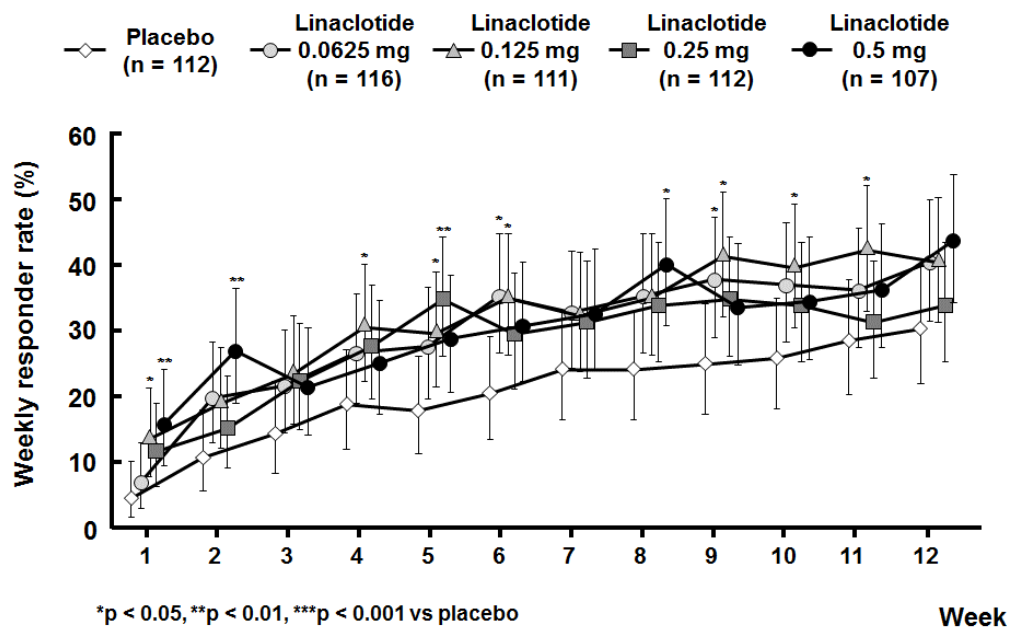


図 24 腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンス率 [CL-0021]

Error bar: 95% CI. P-values were calculated by using Fisher's exact test.

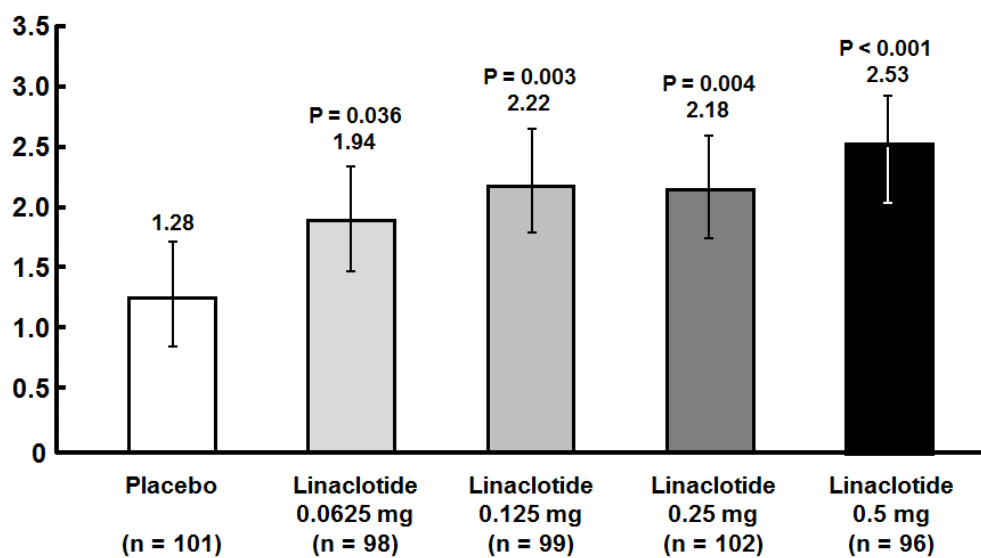


図 25 12 週間における CSBM 頻度の週平均値の変化量 [CL-0021]

Error bar: 95% CI. P-values were calculated by using analysis of covariance with the treatment groups as a factor and baseline scores as covariates.

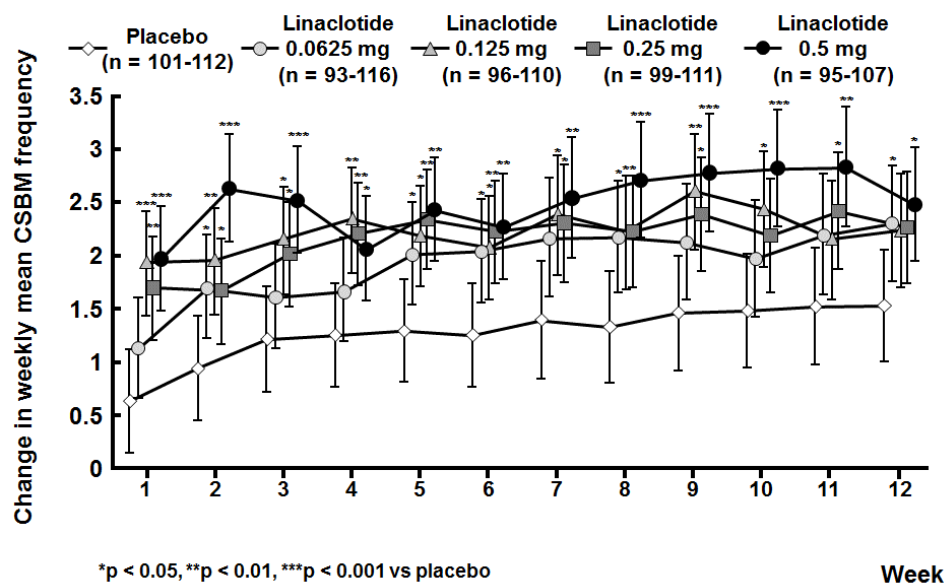


図 26 CSBM 頻度の週平均値の変化量 [CL-0021]

Error bar: 95% CI. P-values were calculated by using analysis of covariance with the treatment groups as a factor and baseline scores as covariates.

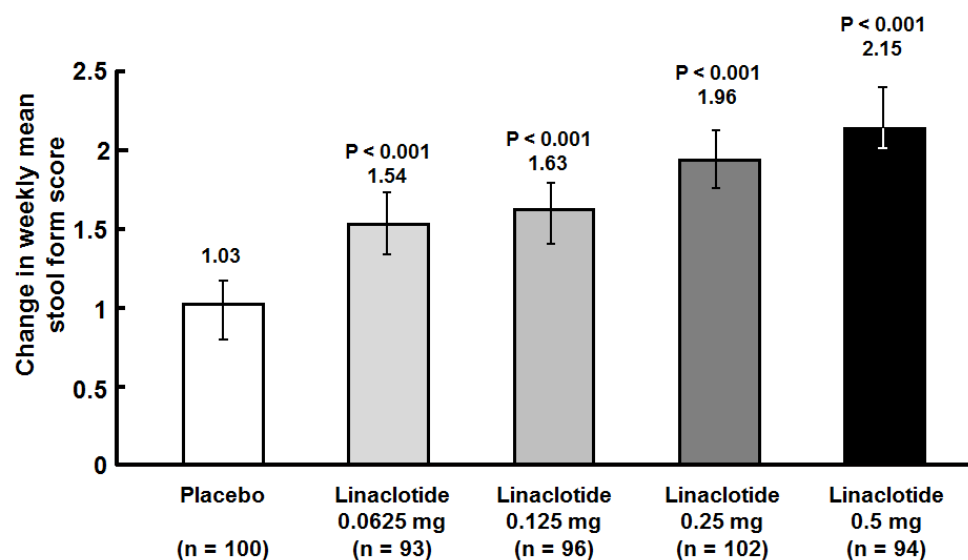


図 27 12 週間における便形状の週平均値の変化量 [CL-0021]

Error bar: 95% CI. P-values were calculated by using analysis of covariance with the treatment groups as a factor and baseline scores as covariates.

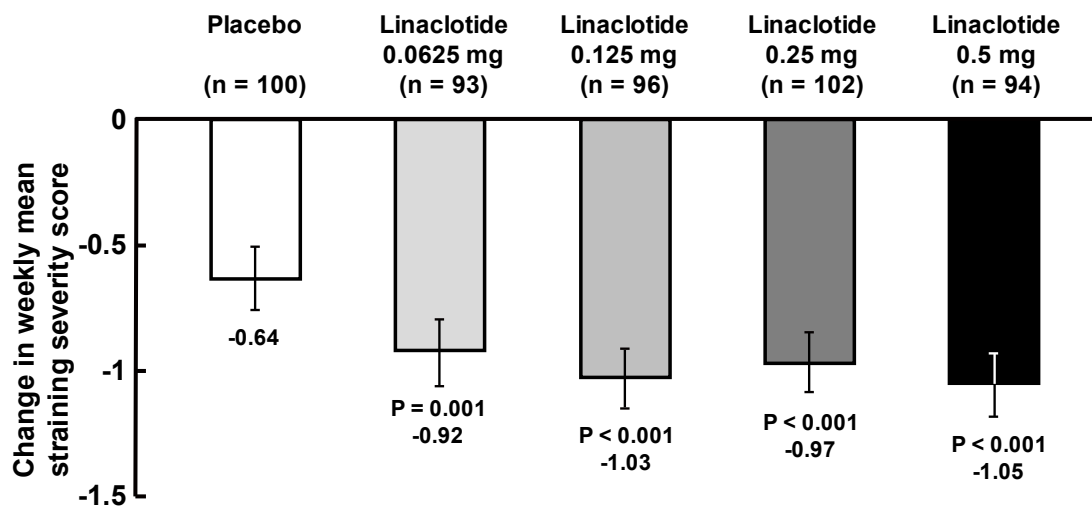


図 28 12 週間におけるいきみの重症度スコアの週平均値の変化量 [CL-0021]

Error bar: 95% CI. P-values were calculated by using analysis of covariance with the treatment groups as a factor and baseline scores as covariates.

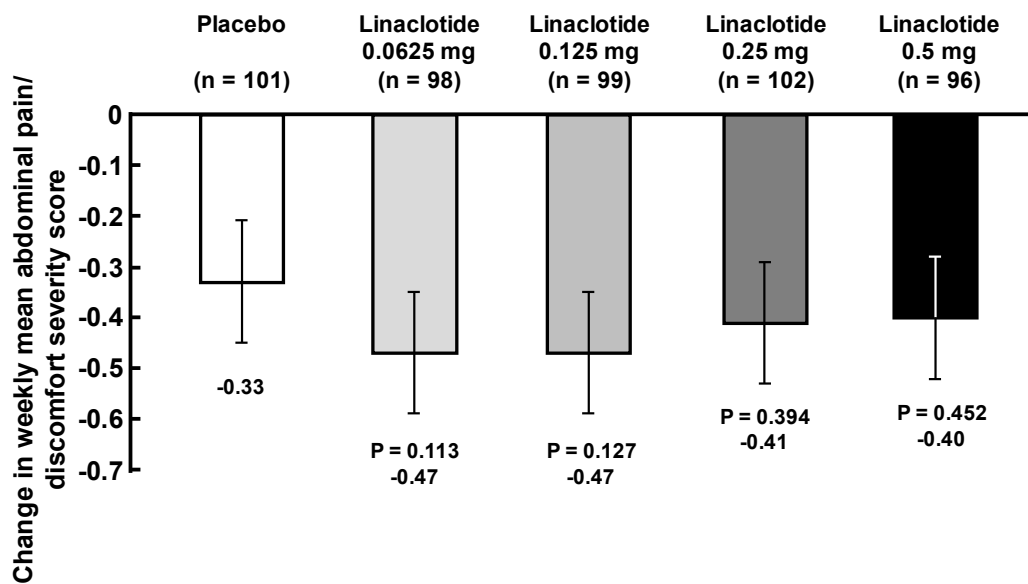


図 29 12 週間における腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量 [CL-0021]

Error bar: 95% CI. P-values were calculated by using analysis of covariance with the treatment groups as a factor and baseline scores as covariates.

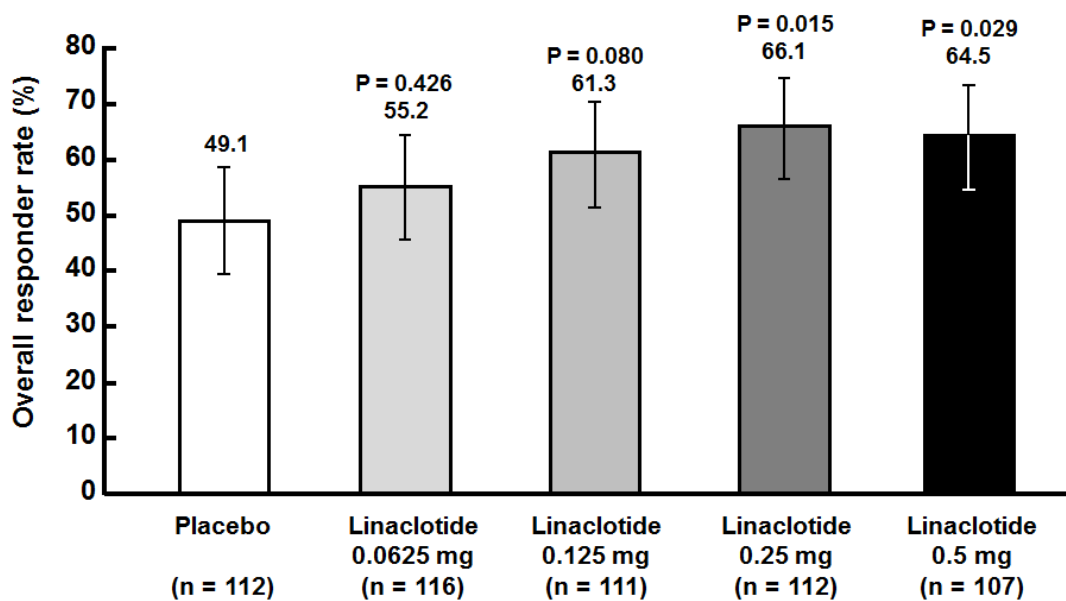


図 30 12 週間における CSBM+1 のレスポンド率 [CL-0021]

Column height: responder rate (%). Error bar: 95% CI. P-values were calculated by using Fisher's exact test.

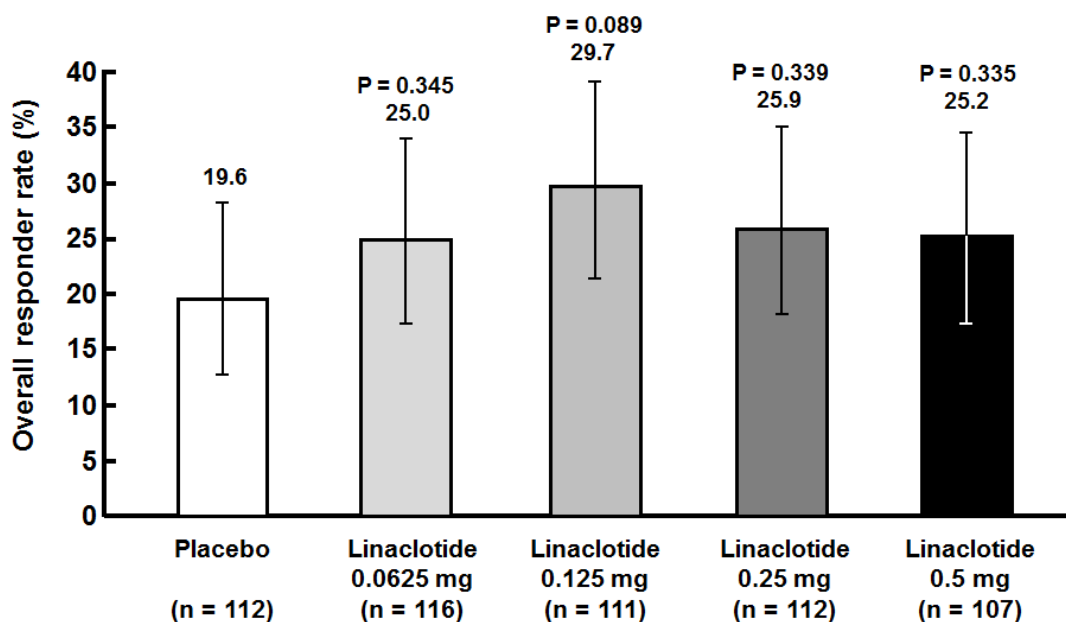


図 31 12 週間における腹痛・不快感の重症度スコアのレスポンド率 [CL-0021]

Column height: responder rate (%). Error bar: 95% CI. P-values were calculated by using Fisher's exact test.

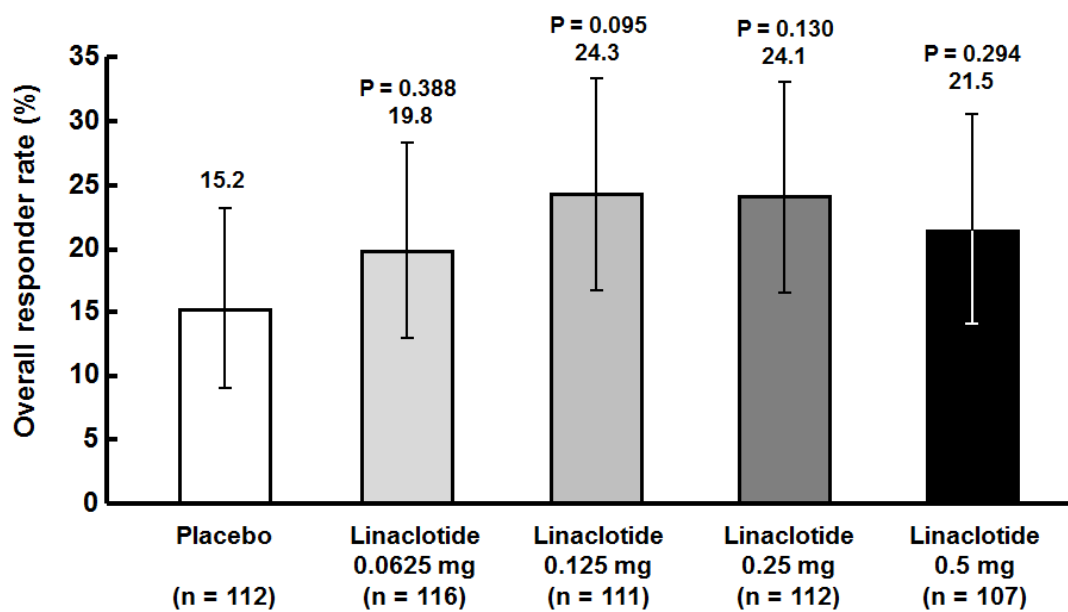


図 32 12 週間における CSBM+1 及び腹痛・不快感の重症度スコアの複合レスポンス率 [CL-0021]

Column height: responder rate (%). Error bar: 95% CI. P-values were calculated by using Fisher's exact test.

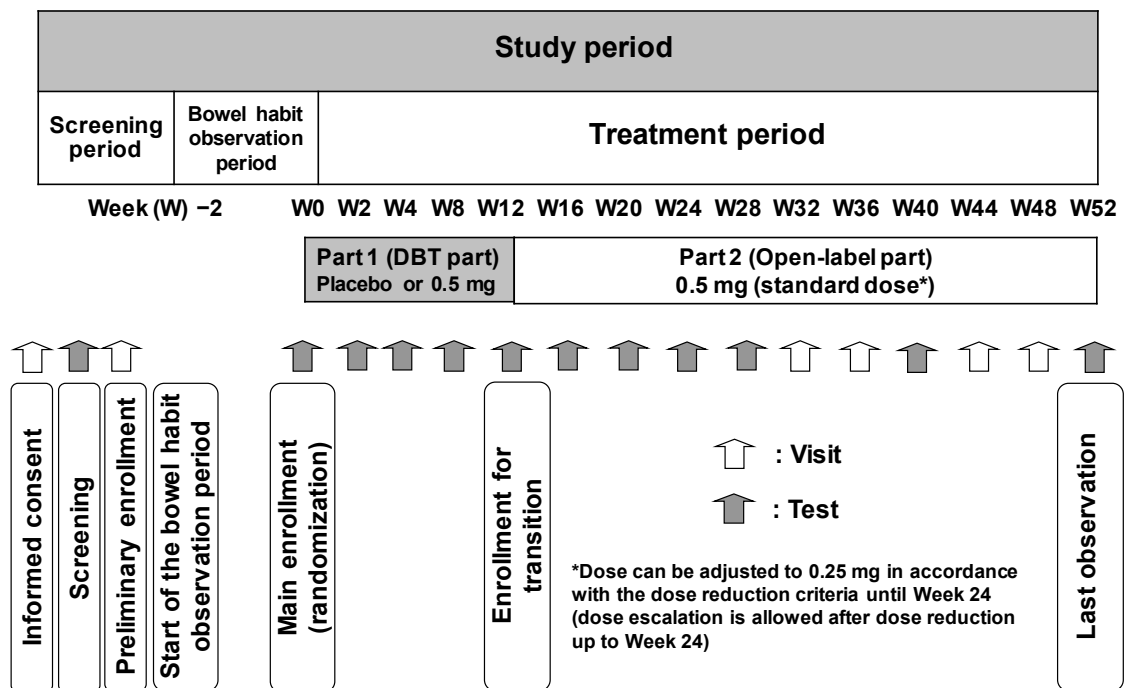


図 33 試験のフローチャート（試験デザインと評価スケジュール）[CL-0031]

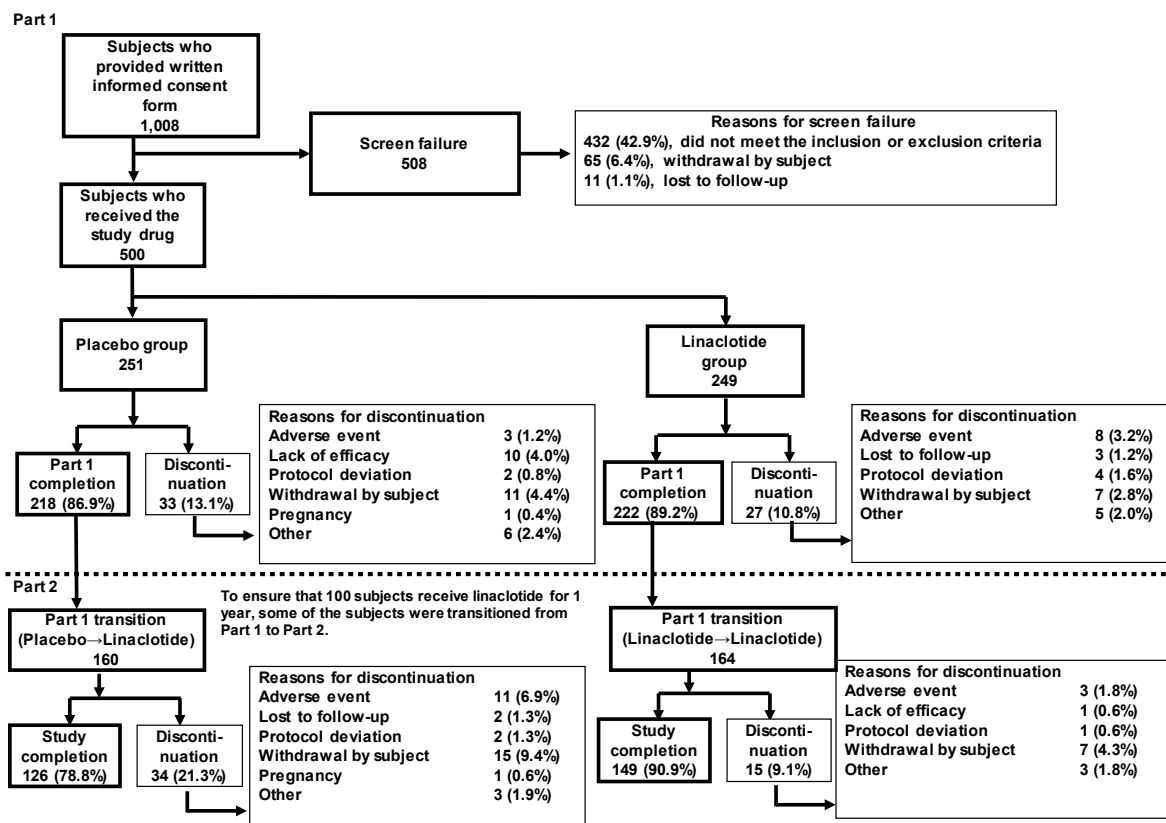


図 34 試験のフローチャート（患者の内訳）[CL-0031]

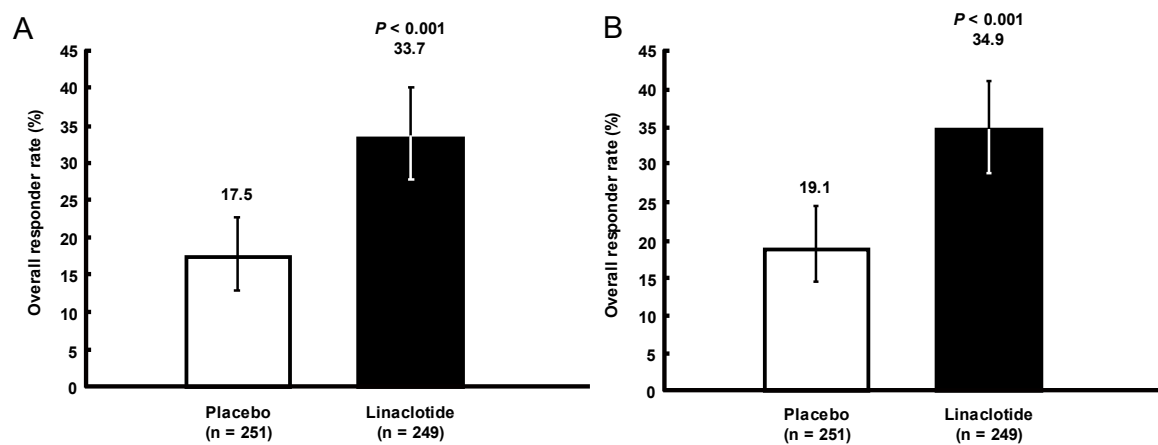


図 35 主要評価項目：(A) 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率, (B) 12 週間における CSBM レスポンド率 [CL-0031]

Column height: responder rate (%). Error bar: 95% CI. P-values derived by Fisher's exact test, compared to placebo.

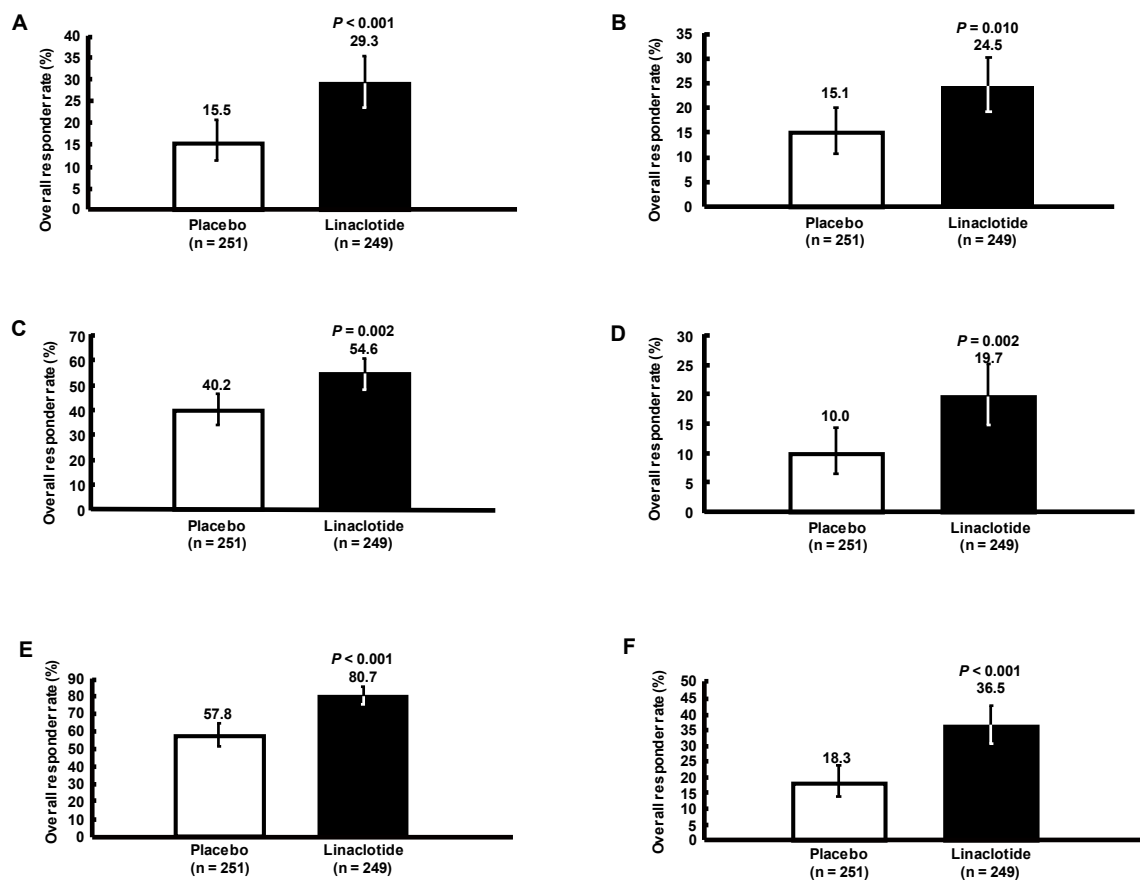


図 36 第 I 期の副次評価項目及び追加解析有効性評価項目 [CL-0031]

Column height: responder rate (%). Error bar: 95% CI. P-values derived by Fisher's exact test, compared to placebo. A, Responder rate of abdominal pain/discomfort relief during 12 wk; B, Responder rate of abdominal pain/discomfort severity score during 12 wk; C, Responder rate of CSBM + 1 during 12 wk; D, Composite responder rate of CSBM + 1 and abdominal pain/discomfort severity score during 12 wk; E, Responder rate of SBM during 12 wk; F, Responder rate of abnormal bowel habits improvement during 12 wk

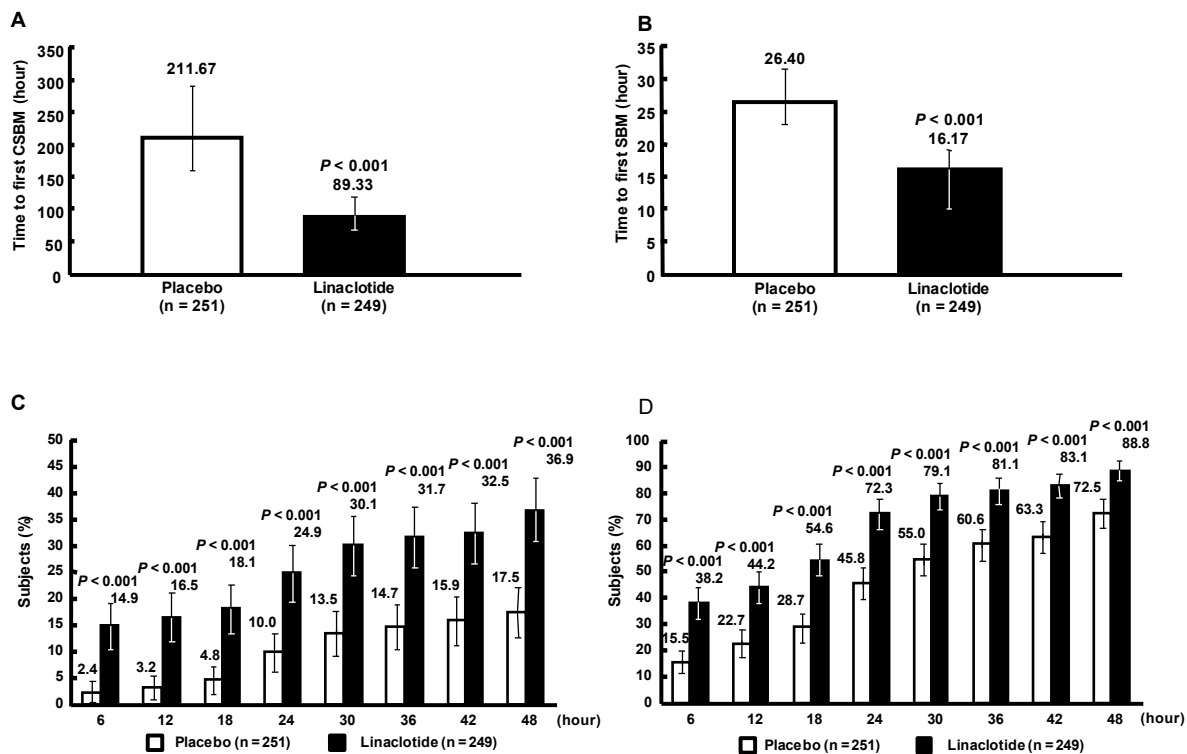


図 37 第Ⅰ期の追加解析有効性評価項目 [CL-0031]

(A, B), Column height: median time. Error bar: 95% CI. P-values derived by log - rank test for comparison of cumulative incidence curve compared to placebo. (C, D), Column height: percentage (%). Error bar: 95% CI. P-values derived by Wald test of difference of Kaplan-Meier estimates compared to placebo. A, Time to first CSBM; B, Time to first SBM; C, Cumulative incidence of CSBM after start of the initial administration; D, Cumulative incidence of SBM after start of the initial administration

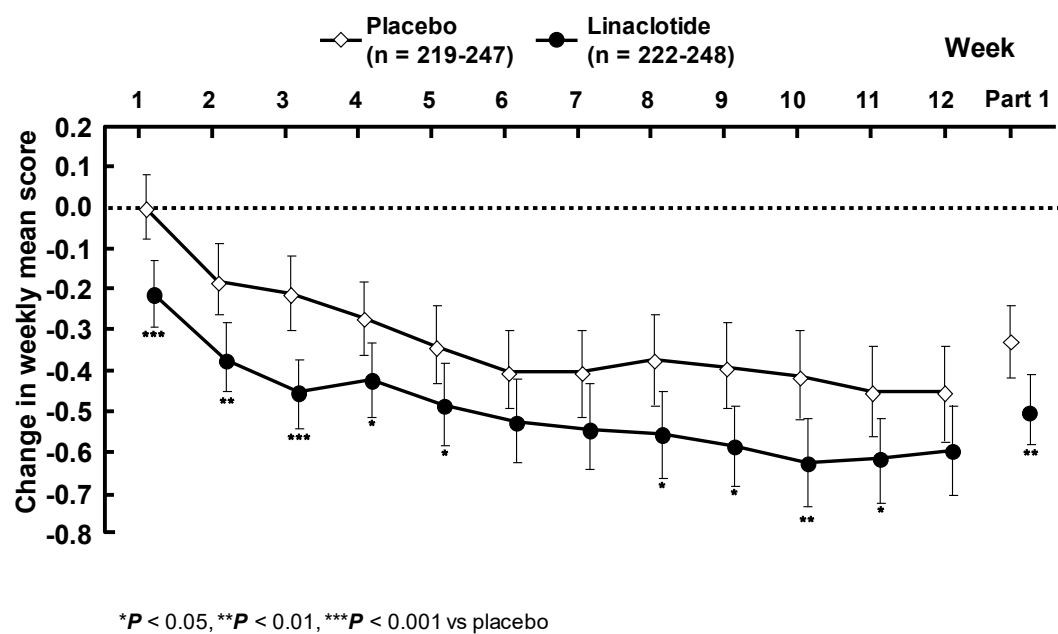


図 38 腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量 [CL-0031]

Error bar: 95% CI. P-values derived by analysis of covariance.

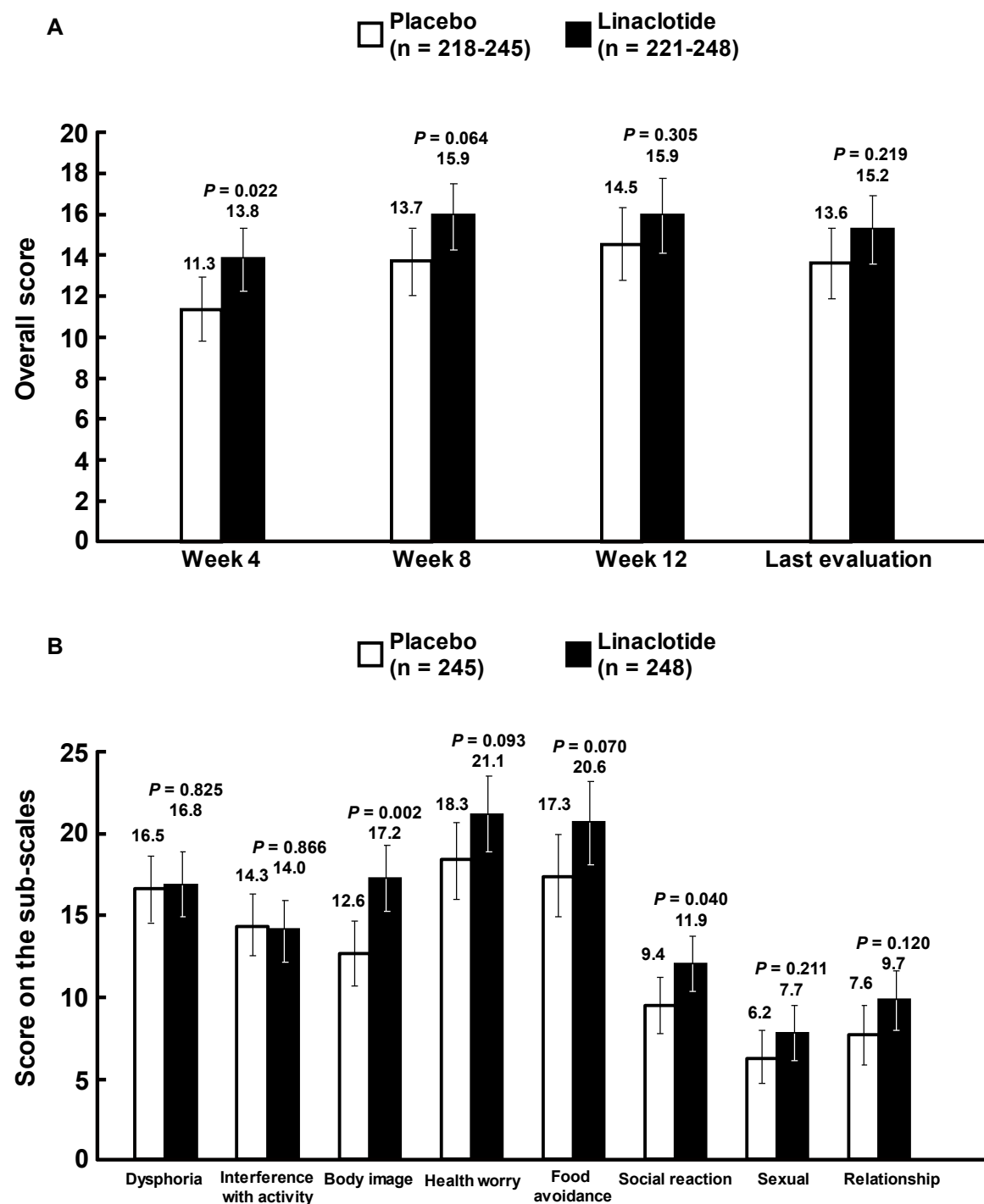


図 39 IBS-QOL の週平均値の変化量 [CL-0031]

Error bar: 95% CI. P-values derived by analysis of covariance. A, Change in IBS-QOL-J Overall Score in Part 1; B, Change in IBS-QOL-J Score on the Sub-scales at the Last Evaluation in Part 1

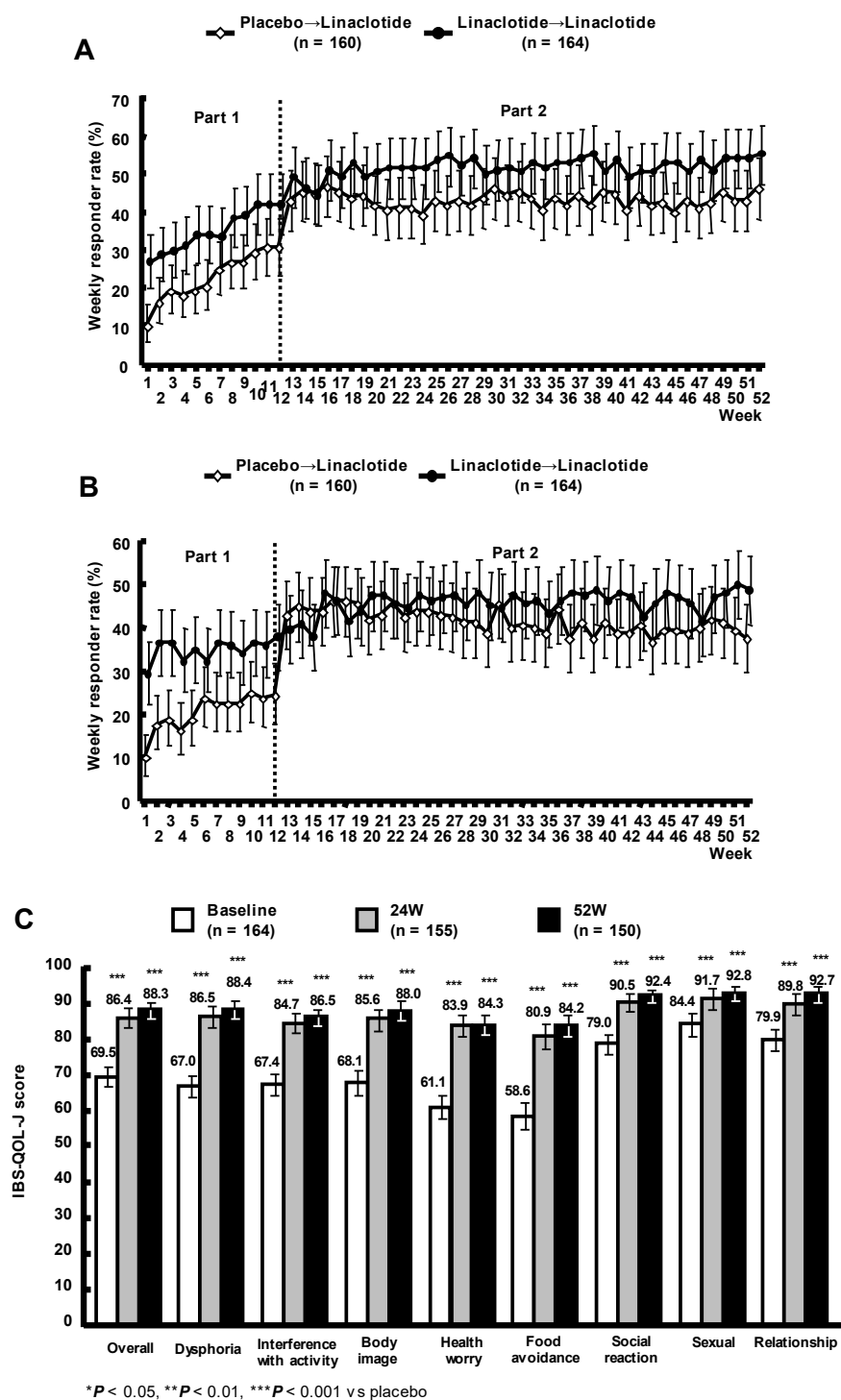


図 40 第 II 期の主要評価項目に準じた有効性評価項目 [CL-0031]

(A, B), Symbol height: responder rate (%). Error bar: 95% CI. In the Figure C, P-values derived by paired t test compared to baseline. A, Weekly responder rate of global assessment of relief of IBS symptoms; B, Weekly responder rate of CSBM; C, IBS - QOL - J score in Part 2

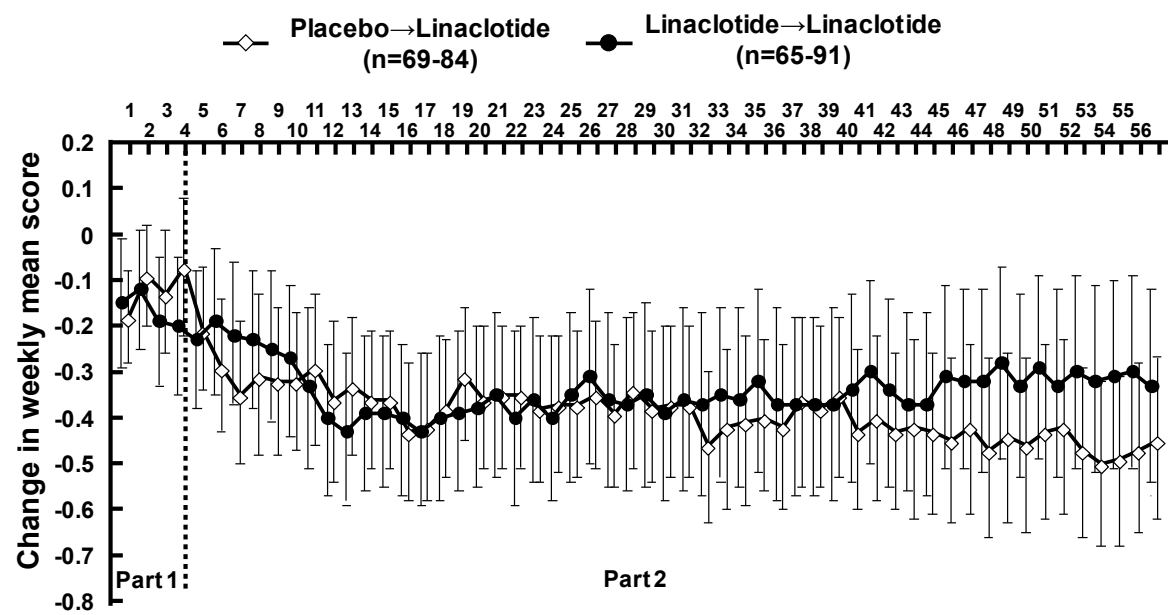


図 41 腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量 [CL-1031]

Error bar: 95% CI

第4章 リナクロチドの臨床開発における実態調査の重要性に関わる総括

4.1 リナクロチドの臨床開発における実態調査の重要性に関わる考察

国内で Rome III 基準に合致する IBS-C 診断者のうち、インターネット調査で回答が得られた 759 例を対象とした調査で、最も煩わしい症状は「腹部膨満感 (27.5%)」で、食後、日中活動時（学校/職場など）及びストレスを感じているときによく自覚するとの結果が得られた。同じデータベースを用いて別途解析を行ったところ、最も煩わしく発現割合の高い消化器症状は、性別及び年齢を問わず「腹部膨満感」であった。更に、Rome IV 基準に準じて仮定した Rome IV の IBS-C 診断者 126 例においても、最も煩わしく発現割合の高い消化器症状は同様であった。なお、IBS-C 患者にとって腹部膨満感があるといっても、日本語の腹部膨満感には「おなかが張る感じ (Abdominal bloating)」、「おなかが膨らむこと (Abdominal distention)」、「おなかにガスがたまっている感じ (Sensation of excessive gas)」、「おなかがきつい感じ (Tightness in the abdomen)」、「いつも満腹な感じ (abdominal fullness)」といった捉え方・解釈が包含されていると考えられることから、本調査では、それらの 5 つの症状それぞれの発現割合を調査しており、その結果、5 つの症状の中で「おなかが張る感じ (Abdominal bloating)」が最も割合の高いものということが判明した。

また米国で、約 10,000 人の中から Rome III 基準に合致する IBS-C または機能性便秘とみられる診断者について調査票を用いて抽出し、インターネット調査を実施したところ、機能性便秘診断者の約 2/3 が腹部症状を有しており (363 例/552 例中)、その症状をとて最も煩わしいと感じていると報告されている[87]。日本で実施した、慢性便秘症とみられる症状が 6 ヶ月以上持続している患者 700 例を対象としたインターネット調査では、24%の患者が最も困っている症状として、腹部症状の中で特に「腹部膨満感」を挙げている[39]。米国で 24,000 例から Rome II 基準に合致する機能性便秘とみられる診断者 557 例を抽出し実施されたインターネット調査でも、Health-related quality of life (HR QOL) に最も影響する症状と

して「腹部膨満感（71%）」が挙げられ、69%の診断者で日中活動時（会社、学校など）に何らかの支障があると回答している[88]。これらの調査結果から、IBS-C 及び慢性便秘症ではその疾患に伴う自覚症状、特に「腹部膨満感」が多く、患者の社会的活動に支障をきたしていると示唆された。なお、IBS-D 患者を対象としたアロセトロンの海外臨床試験では、最も困窮度の高い症状として便意切迫や腹痛がみられていた[89, 90]。

IBS-C の実態調査の結果を踏まえて第3相試験 [CL-0031] では、腹部膨満感を新たに副次評価項目として設定し、患者に対する質問項目としては、5つの症状の中で最も明確な症状であった「おなかが張る感じ」を設定した。リナクロチドの国内の臨床試験を実施した結果、IBS-C 患者に対して食前投与におけるリナクロチドの有用性が確認され、腹部膨満感にも改善効果があることが確認された。

4.2 リナクロチドの臨床開発における実態調査の重要性に関わるまとめ

リナクロチドの開発において、本研究のような疾患の実態調査は医薬品開発に重要な役割を担っており、その調査の結果はリナクロチドの臨床試験の副次評価項目の設定や用法の設定根拠に用いられていた。また実態調査の結果、新たに設定した臨床試験の副次評価項目についてリナクロチドによる改善効果が確認され、食前投与におけるリナクロチドの有効性も検証された。更に、その調査の結果については IBS の最新の診断基準（Rome IV）からも確認がなされており、新たな IBS-C 治療薬の開発時にも参考にできるものとする。

また、IBS-C 患者における腹部膨満感の捉え方・解釈の違いについては、Rome IV においても同様の議論が行われていた。その Rome IV の中では、たとえ同じ言語であっても患者と医師で認識に相違が発生する可能性があり、腹部膨満感について便形状を評価する際に用いるブリストル便形状スケール（BSFS）のように、異なる文化圏においても視覚的かつ一貫して評価することの重要性が述べられていた。今後、腹部膨満感の評価指標についても

そのような評価を行う方向性となることが期待される。更に、日本の慢性便秘症患者を対象とした別の調査では、腹部膨満感が最も困窮度の高い症状として患者より報告されている[39]ことから、慢性便秘症でも同様であると考えられる。

患者は、自身の疾患が自身の生活にどのような影響を与えるか知りうる専門家である。患者に対する実態調査により、定量的または定性的洞察ができ臨床試験のデザインや評価などに生かせる可能性がある。最近では、日本製薬工業協会（製薬協）は2016年度より「患者の声を活かした医薬品開発（Patient Centricity）」というテーマで、患者と共に進める医薬品開発を目指しており、製薬企業は医薬品開発で患者の意見を取り入れた臨床試験のデザインや患者による直接評価である Patient reported outcome（PRO）の活用の Patient Centricity 活動を開始している[91]。本研究はその活動の発展にも寄与するものと考えられる。なお、機能性腸障害の領域では、生物心理社会的観点から疾患を理解することが必要であると考えられており、未だ明確でないものの疾患を理解するための枠組みが提供されている。したがって、実態調査の結果は医薬品開発だけではなく、生物心理社会的観点から IBS-C を理解するための一助に繋がるかもしれない。

以上のとおり、IBS-C の実態調査はリナクロチドの臨床開発に重要な役割を担っており、また今後の Patient Centricity 活動の発展にも寄与するものと考えられる。早期の開発ステージで疾患の実態調査を実施し、取得予定の効能・効果の疾患の特性を十分理解した上で臨床試験を実施することが、薬剤の有用性を適切に評価する上で重要なポイントであると考えられる。

引用文献

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterol.* 2006; 130(5):1480-1491.
2. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterol.* 2000; 119(3):654-660.
3. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe K, Watanabe T, Tominaga K, Arakawa T. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroen Hepatol.* 2010; 25(6):1151-1156.
4. Chang L, Lee OY, Naliboff B, Mayer EA. Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(12):3341-3347.
5. Tornblom H, Van Oudenhove L, Sadik R, Abrahamsson H, Tack J, Simren M. Colonic transit time and IBS symptoms: What's the link. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(5):754-760.
6. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel disorders. *Gastroenterol.* 2016; 150(6):1393-1407.
7. Carrithers SL, Parkinson SJ, Goldstein SD, Park PK, Urbanski RW, Waldman SA. *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin receptors - A novel marker for colorectal tumors. *Dis Colon Rectum.* 1996; 39(2):171-181.
8. Krause WJ, Cullingford GL, Freeman RH, Eber SL, Richardson KC, Fok KF, Currie MG, Forte LR. Distribution of heat-stable enterotoxin/guanylin receptors in the intestinal tract of man and other mammals. *J Anat.* 1994; 184 (2):407-417.
9. Bryant AP, Busby RW, Bartolini WP, Cordero EA, Hannig G, Kessler MM, Pierce CM, Solinga RM, Tobin JV, Mahajan-Miklos S, Cohen MB, Kurtz CB, Currie MG. Linaclotide is a potent and selective guanylate cyclase C agonist that elicits pharmacological effects locally in the gastrointestinal tract. *Life Sci.* 2010; 86(19-20):760-765.
10. Pfeifer A, Aszodi A, Seidler U, Ruth P, Hofmann F, Fassler R. Intestinal secretory defects and dwarfism in mice lacking cGMP-dependent protein kinase II. *Science.* 1996; 274(5295):2082-2086.

11. Selvaraj NG, Prasad R, Goldstein JL, Rao MC. Evidence for the presence of cGMP-dependent protein kinase-II in human distal colon and in T84, the colonic cell line. *Bba-Mol Cell Res*. 2000; 1498(1):32-43.
12. Vaandrager AB, Smolenski A, Tilly BC, Houtsmuller AB, Ehlert EME, Bot AGM, Edixhoven M, Boomaars WEM, Lohmann SM, De Jonge HR. Membrane targeting of cGMP-dependent protein kinase is required for cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl⁻ channel activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95(4):1466-1471.
13. Vaandrager AB. Structure and function of the heat-stable enterotoxin receptor/guanylyl cyclase C. *Mol Cell Biochem*. 2002; 230(1-2):73-83.
14. Silos-Santiago I, Hannig G, Eutamene H, Ustinova EE, Bernier SG, Ge P, Graul C, Jacobson S, Jin H, Liong E, Kessler MM, Reza T, Rivers S, Shea C, Tchernychev B, Bryant AP, Kurtz CB, Bueno L, Pezzone MA, Currie MG. Gastrointestinal pain: Unraveling a novel endogenous pathway through uroguanylin/guanylate cyclase-C/cGMP activation. *Pain*. 2013; 154(9):1820-1830.
15. Castro J, Harrington AM, Hughes PA, Martin CM, Ge P, Shea CM, Jin H, Jacobson S, Hannig G, Mann E, Cohen MB, MacDougall JE, Lavins BJ, Kurtz CB, Silos-Santiago I, Johnston JM, Currie MG, Blackshaw LA, Brierley SM. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. *Gastroenterol*. 2013; 145(6):1334-1346 e1-11.
16. Keto Y, Kosako M. Pharmacological and clinical profile of linaclotide (Linzess®, a novel therapeutic agent for irritable bowel syndrome with constipation and chronic constipation. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2019; 153(6):289-298.
17. Fukudo S, Miwa H, Nakajima A, Kinoshita Y, Kosako M, Hayashi K, Akiho H, Kuroishi K, Johnston JM, Currie M, Ohkusa T. High-dose linaclotide is effective and safe in patients with chronic constipation: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study with a long-term open-label extension study in Japan. *Neurogastroent Motil*. 2019; 31(1):e1-13.
18. Khan S, Chang L. Diagnosis and management of IBS. *Nat Rev Gastro Hepat*. 2010; 7(10):565-581.

19. 稲森正彦, 中島淳, 福土審, 三輪洋人. 消化管の機能性疾患診療マニュアル. 医学書出版
診断と治療社. 2015; 176 頁
20. Cash BD, Chang E, Talley NJ, Wald A. Fresh perspectives in chronic constipation and other
functional bowel disorders. *Rev Gastroenterol Di.* 2007; 7(3):116-133.
21. Saad RJ, Chey WD. Recent developments in the therapy of irritable bowel syndrome. *Expert Opin
Inv Drug.* 2008; 17(2):117-130.
22. Sood MR. Treatment approaches to irritable bowel syndrome. *Pediatr Ann.* 2009; 38(5):272-276.
23. Irritable bowel syndrome: a mild disorder; purely symptomatic treatment. *Prescrire Int.* 2009;
18(100):75-79.
24. Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Ueno R. Efficacy and safety of oral lubiprostone in constipated
patients with or without irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled and dose-
finding study. *Neurogastroent Motil.* 2011; 23(6):544-E205.
25. Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Takano M, Ueno R. Lubiprostone increases spontaneous bowel
movement frequency and quality of life in patients with chronic idiopathic constipation. *Clin
Gastroenterol H.* 2015; 13(2):294-301.
26. Akiho H, Nakamura K. Pharmacological therapy for irritable bowel syndrome. *Nihon Shokakibyo
Gakkai Zasshi.* 2014; 111(7):1353-1358.
27. Japanese society of gastroenterology. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable
bowel syndrome. 2014; http://www.jsge.or.jp/files/uploads/IBSGL2_re.pdf.
28. Kanazawa M, Miwa H, Nakagawa A, Kosako M, Akiho H, Fukudo S. Abdominal bloating is the
most bothersome symptom in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a large
population-based internet survey in Japan. *Biopsychosoc Med.* 2016; 10:19:e1-8.
29. Kosako M, Akiho H, Miwa H, Kanazawa M, Fukudo S. Impact of symptoms by gender and age
in Japanese subjects with irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a large population-
based internet survey. *Biopsychosoc Med.* 2018; 12:12:e1-11.
30. Kosako M, Akiho H, Miwa H, Kanazawa M, Fukudo S. Influence of the requirement for
abdominal pain in the diagnosis of irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) under the
Rome IV criteria using data from a large Japanese population-based internet survey. *Biopsychosoc*

- Med. 2018; 12:18:e1-11.
31. Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, Tolman KG, Hickam DH. Abdominal bloating in employed adults: Prevalence, risk factors, and association with other bowel disorders. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(5):1241-1248.
 32. Gwee KA, Bak YT, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Lee OY, Fock KM, Chua ASB, Lu CL, Goh KL, Kositchaiwat C, Makharia G, Park HJ, Chang FY, Fukudo S, Choi MG, Bhatia S, Ke MY, Hou XH, Hongo M. Asian consensus on irritable bowel syndrome. *J Gastroen Hepatol.* 2010; 25(7):1189-1205.
 33. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome - etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60(5):667-672.
 34. Simren M, Mansson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U, Bjornsson ES. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion.* 2001; 63(2):108-115.
 35. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: A simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharm Ther.* 1997; 11(2):395-402.
 36. Department of Health and Human Services FDA (US). Guidance for industry on irritable bowel syndrome—clinical evaluation of drugs for treatment. *Fed Regist.* 2012; 77:32124-32125.
 37. Agency EM. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. CPMP/EWP/785/97 Rev 1. 2014; EMA/CHMP/60337/2013:1-18.
 38. Francisconi CF, Sperber AD, Fang XC, Fukudo S, Gerson MJ, Kang JY, Schmulson M. Multicultural aspects in functional gastrointestinal disorders (FGIDs). *Gastroenterol.* 2016; 150(6):1344-1354.
 39. Miwa H, Hyashi T, Hyodo S. Recognizing the gap between physicians and patients suffering chronic constipation over symptoms and treatment satisfaction in Japan. *Therap. Res.* 2017; 38:1101-1110.
 40. Research society for the diagnosis and treatment of chronic constipation/ Affiliated to the Japanese society of gastroenterology. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic

- constipation. 2017; 1-95.
41. Kubo M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe K, Watanabe T, Tominaga, K, Arakawa T. Differences between risk factors among irritable bowel syndrome subtypes in Japanese adults. *Neurogastroent Motil.* 2011; 23(3):249-254.
 42. Miwa H. Prevalence of irritable bowel syndrome in Japan: Internet survey using Rome III criteria. *Patients Prefer Adherence.* 2008; 2:143-147.
 43. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: What are the causes and implications? *Gastroenterol.* 2002; 122(4):1140-1156.
 44. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL, Chang L, Chey W, Crowell MD, Keefer L, Lembo AJ, Parkman HP, Rao SSC, Sperber A, Spiegel B, Tack J, Vanner S, Walker LS, Whorwell P, Yang YS. Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. *Gastroenterol.* 2016; 150(6):1481-1491.
 45. Bai T, Xia J, Jiang YD, Cao H, Zhao Y, Zhang L, Wang H, Song J, Hou XH. Comparison of the Rome IV and Rome III criteria for IBS diagnosis: A cross-sectional survey. *J Gastroen Hepatol.* 2017; 32(5):1018-1025.
 46. PMDA. Package insert of linaclotide. 2018; http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/-ResultDataSetPDF/800126_2399017F1020_1_03.
 47. Johnston JM, Kurtz CB, MacDougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, O'Dea C, Baird M, Lembo AJ. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterol.* 2010; 139(6):1877-1886.
 48. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, Kurtz CB, MacDougall JE, Jia XWD, Shao JZ, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, Jeglinski BI, Eng P, Fox SM, Johnston JM. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *New Engl J Med.* 2011; 365(6):527-536.
 49. Currie MG, Kurtz C, Mahajan-Miklos S, Busby RW, Fretzen A, Geis S. Effects of single dose administration of MD-1100 on safety, tolerability, exposure, and stool consistency in healthy subjects. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(9):S328.
 50. Kurtz C, Fitch D, Busby RW, Fretzen A, Geis GS, Currie MG. Effects of multidose administration

- of MD-1100 on safety, tolerability, exposure, and pharmacodynamics in healthy subjects. *Gastroenterol.* 2006; 130(4):A26.
51. FDA. Package insert of linaclotide. 2017; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/-2017/202811s013lbl.pdf
 52. EMA. Product information of linaclotide. 2019; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human-/EPAR/constella#product-information-section>
 53. Fukudo S, Nakajima A, Fujiyama Y, Kosako M, Nakagawa A, Akiho H, Nakashima Y, Johnston JM, Miwa H. Determining an optimal dose of linaclotide for use in Japanese patients with irritable bowel syndrome with constipation: A phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroent Motil.* 2018; 30(5):e1-12.
 54. Andresen V, Camilleri M, Busciglio IA, Grudell A, Burton D, Mckinzie S, Foxx-Orenstein A, Kurtz CB, Sharma V, Johnston JM, Currie MG, Zinsmeister AR. Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterol.* 2007; 133(3):761-768.
 55. Fukudo S, Ida M, Akiho H, Nakashima Y, Matsueda K. Effect of ramosetron on stool consistency in male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol H.* 2014; 12(6):953-959.
 56. Fukudo S, Kinoshita Y, Okumura T, Ida M, Akiho H, Nakashima Y, Nishida A, Haruma K. Ramosetron reduces symptoms of irritable bowel syndrome with diarrhea and improves quality of life in women. *Gastroenterol.* 2016; 150(2):358-366.
 57. Kanazawa M, Drossman DA, Shinozaki M, Sagami Y, Endo Y, Palsson OS, Hongo M, Whitehead WE, Fukudo S. Translation and validation of a Japanese version of the irritable bowel syndrome-quality of life measure (IBS-QOL-J). *Biopsychosoc Med.* 2007; 1:6:e1-7.
 58. Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, Dicesare J, Puder KL. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome - Development and validation of a new measure. *Digest Dis Sci.* 1998; 43(2):400-411.
 59. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, MacDougall JE, Jia XWD, Shao JZ, Fitch DA, Baird MJ, Schneier HA, Johnston JM. 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(11):1702-1712.
60. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XWD, Shi K, MacDougall JE, Shao JZ, Eng P, Fox SM, Schneier HA, Kurtz CB, Johnston JM. 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(11):1714-1724.
 61. Quigley EMM, Tack J, Chey WD, Rao SS, Fortea J, Falques M, Diaz C, Shiff, SJ, Currie MG, Johnston JM. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C - a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharm Ther.* 2013; 37(1):49-61.
 62. Currie MG, Fok KF, Kato J, Moore RJ, Hamra FK, Duffin KL, Smith CE. Guanylin - an endogenous activator of intestinal guanylate-cyclase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89(3):947-951.
 63. Kita T, Smith CE, Fok KF, Duffin KL, Moore WM, Karabatsos PJ, Kachur JF, Hamra FK, Pidhorodeckyj NV, Forte LR, Currie MG. Characterization of human uroguanylin - a member of the guanylin peptide family. *Am J Physiol.* 1994; 266(2):F342-F348.
 64. Hamra FK, Forte LR, Eber SL, Pidhorodeckyj NV, Krause WJ, Freeman RH, Chin DT, Tompkins JA, Fok KF, Smith CE, Duffin KL, Siegel NR, Currie MG. Uroguanylin - structure and activity of a 2nd endogenous peptide that stimulates intestinal guanylate-cyclase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90(22):10464-10468.
 65. Giannella RA. *Escherichia-coli* heat-stable enterotoxins, guanylins, and their receptors - what are they and what do they do. *J Lab Clin Med.* 1995; 125(2):173-181.
 66. Forte LR. Guanylin regulatory peptides: structures, biological activities mediated by cyclic GMP and pathobiology. *Regul Peptides.* 1999; 81(1-3):25-39.
 67. McKeown C, Hisle-Gorman E, Eide M, Gorman GH, Nylund CM. Association of constipation and fecal incontinence with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2013; 132(5):E1210-E1215.
 68. Fiskerstrand T, Arshad N, Haukanes BI, Tronstad RR, Pham KDC, Johansson S, Havik B, Tonder

- SL, Levy SE, Brackman D, Boman H, Biswas KH, Apold J, Hovdenak N, Visweswariah SS, Knappskog PM. Familial diarrhea syndrome caused by an activating GUCY2C mutation. *New Engl J Med*. 2012; 366(17):1586-1595.
69. Busby RW, Kessler MM, Bartolini WP, Bryant AP, Hannig G, Higgins CS, Solinga RM, Tobin JV, Wakefield JD, Kurtz CB, Currie MG. Pharmacologic properties, metabolism, and disposition of linaclotide, a novel therapeutic peptide approved for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013; 344(1):196-206.
 70. NIH. dbSNP of rs2071449. 2019; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2071499>
 71. 厚生労働省. 国民健康・栄養調査. 2017; https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html
 72. USDA food surveys research group. WWEIA data tables. 2016; <https://www.ars.usda.gov/northeast-area/beltsville-md-bhnrc/beltsville-human-nutrition-research-center/food-surveys-research-group/docs/wweia-data-tables/>
 73. Lin JRE, Colon-Gonzalez F, Blomain E, Kim GW, Aing A, Stoecker B, Rock J, Snook AE, Zhan TT, Hyslop TM, Tomczak M, Blumberg RS, Waldman SA. Obesity-induced colorectal cancer is driven by caloric silencing of the guanylin-GUCY2C paracrine signaling axis. *Cancer Res*. 2016; 76(2):339-346.
 74. Nishijima S, Suda W, Oshima K, Kim SW, Hirose Y, Morita H, Hattori M. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA Res*. 2016; 23(2):125-133.
 75. Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czjzek M, Michel G. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature*. 2010; 464(7290):908-912.
 76. Minagawa E, Kaminogawa S, Tsukasaki F, Motoshima H, Yamauchi K. Exopeptidase profiles of bifidobacteria. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1985; 31(6):599-606.
 77. Bharucha AE, Waldman SA. Taking a lesson from microbial diarrheagenesis in the management of chronic constipation. *Gastroenterol*. 2010; 138(3):813-817.
 78. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, Niesler B, Quigley EMM, Rajilic-

- Stojanovic M, Schemann M, Schwille-Kiuntke J, Simren M, Zipfel S, Spiller RC. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:e1-24.
79. Fukudo S, Miwa H, Nakajima A, Haruma K, Kosako M, Nakagawa A, Akiho H, Yamaguchi Y, Johnston JM, Currie M, Kinoshita Y. A randomized controlled and long-term linaclotide study of irritable bowel syndrome with constipation patients in Japan. *Neurogastroent Motil*. 2018; 30(12):e1-12.
 80. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroentero*. 1997; 32(9):920-924.
 81. Layer P, Stanghellini V. Review article: linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharm Ther*. 2014; 39(4):371-384.
 82. Brooks M. FDA okays new linaclotide (Linzess) dose for constipation. *Medscape*. 2017; <https://www.medscape.com/viewarticle/875013>.
 83. Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP, Cordero EA, Hannig G, Kessler MM, Mahajan-Miklos S, Pierce CM, Solinga RM, Sun LJ, Tobin JV, Kurtz CB, Currie MG. Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. *Eur J Pharmacol*. 2010; 649(1-3):328-335.
 84. Fukudo S, Miwa H, Nakajima A, Kinoshita Y, Kosako M, Nakagawa A, Akiho H, Kuroishi K, Johnston JM, Currie M, Ohkusa T. Dose-finding study of linaclotide in Japanese patients with chronic constipation: A phase II randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Neurogastroent Motil*. 2018; 30(12):e1-9.
 85. Agency EM. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid induced constipation) and for bowel cleansing. 2015; EMA/CHMP/336243/2013.
 86. Lacy BE, Schey R, Shiff SJ, Lavins BJ, Fox SM, Jia XWD, Blakesley RE, Hao XM, Cronin JA, Currie MG, Kurtz CB, Johnston JM, Lembo AJ. Linaclotide in chronic idiopathic constipation patients with moderate to severe abdominal bloating: A randomized, controlled trial. *PLOS ONE*. 2015; 10(7):e1-17.
 87. Heidelbaugh JJ, Stelwagon M, Miller SA, Shea EP, Chey WD. The spectrum of constipation-

- predominant irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: US survey assessing symptoms, care seeking, and disease burden. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(4):580-587.
88. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharm Ther*. 2007; 25(5):599-608.
89. Mangel AW, Northcutt AR. Review article: the safety and efficacy of alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, in female irritable bowel syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13 Suppl 2:77-82.
90. Chang L, Ameen VZ, Dukes GE, McSorley DJ, Carter EG, Mayer EA. A dose-ranging, phase II study of the efficacy and safety of alosetron in men with diarrhea-predominant IBS. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(1):115-123.
91. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 タスクフォース 3. 患者の声を活かした医薬品開発-製薬企業による Patient centricity. 2018; http://www.jpma.or.jp/medicine-/shinyaku/tiken/allotment/pdf/patient_centricity.pdf

謝辞

本学位論文の作成にあたり，ご指導並びにご鞭撻を賜りました国立大学法人筑波大学 生命環境系 繁森 英幸教授に謹んで深謝の意を表します。ご審査賜りました国立大学法人筑波大学 生命環境系 臼井 健郎教授，内海 真生准教授，山田 小須弥准教授に深謝の意を表します。IBS-C の実態調査・臨床試験に関し，その実施並びに論文作成にあたり多大なるご指導とご支援を頂きました国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 行動医学 福土 審教授，金澤 素准教授，兵庫医科大学 内科学 消化管科 三輪 洋人教授，公立大学法人 横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学教室 中島 淳教授，独立行政法人地域医療機能推進機構 滋賀病院 藤山 佳秀顧問，川崎医科大学 春間 賢特任教授，社会医療法人 製鉄記念広畑病院 木下 芳一病院長に謹んで深謝致します。

本研究の機会を与えて下さいました，元アステラス製薬株式会社 末吉 俊幸氏，アステラス製薬株式会社 メディカルアフェアーズ本部 押田 卓也本部長，日本・アジア臨床開発第2部 駒野 譲部長，塚田 純子グループリーダー，日本・アジア臨床開発第1部 石倉 宏明部長，伊藤 哲史元グループリーダー（渉外部），須賀 一崇グループリーダーに心から感謝申し上げます。本研究は，元アステラス製薬株式会社 秋保 啓博士の終始ご懇篤なご指導ご助言のもとに遂行したものであり，厚く御礼申し上げます。IBS-C の実態調査・臨床試験実施の際にご尽力頂きましたアステラス製薬株式会社 日本・アジア臨床開発第2部 中川 彩子氏，データサイエンス部 中島 吉弘氏，山口 祐介氏に厚く御礼申し上げます。

最後に，日常の議論を通じ，多くの知識や示唆を頂きましたリナクロチドのプロジェクトに関わったアステラス製薬株式会社及び Ironwood 社の皆様，繁森研究室の皆様に深く感謝致します。

発表論文目録

1. Masanori Kosako, Hiraku Akiho, Hiroto Miwa, Motoyori Kanazawa, Shin Fukudo. Impact of symptoms by gender and age in Japanese subjects with irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a large population-based internet survey. *BioPsychoSocial Medicine*. 2018; 12:12:e1-11. doi: 10.1186/s13030-018-0131-2
2. Masanori Kosako, Hiraku Akiho, Hiroto Miwa, Motoyori Kanazawa, Shin Fukudo. Influence of the requirement for abdominal pain in the diagnosis of irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) under the Rome IV criteria using data from a large Japanese population-based internet survey. *BioPsychoSocial Medicine*. 2018; 12:18:e1-11. doi: 10.1186/s13030-018-0137-9