

なめらかに始まる明日へ。

腹痛や腹部不快感を伴う便秘型過敏性腸症候群の改善を



IBSの便秘 ~~は~~  
1～2Tabを、5粒、  
(4粒まで下は毎日の)

腹部膨満感に配慮した便秘型IBSの治療戦略  
～リンゼスの有効性と安全性～

30年3Aの長期

新発売



グアニル酸シクラーゼC受容体アゴニスト(リナクロチド錠) 薬価基準収載

リンゼス<sup>®</sup>錠0.25mg

処方箋医薬品  
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

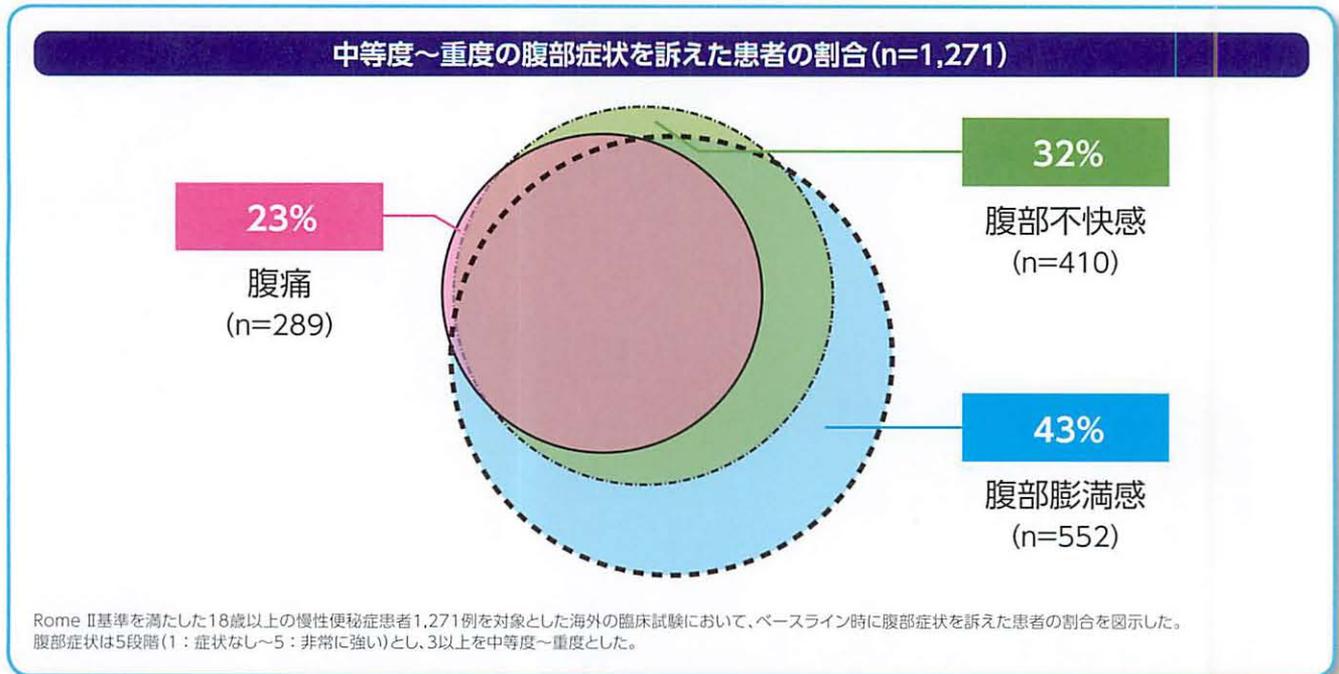
【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 機械的消化管閉塞又はその疑いがある患者
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

便秘患者さんは排便回数や便形状のみならず、様々な「便秘症状」を訴えます。  
治療満足度を向上するためには、患者さん個々の症状に配慮した治療が重要です。

## 便秘症状の重なり

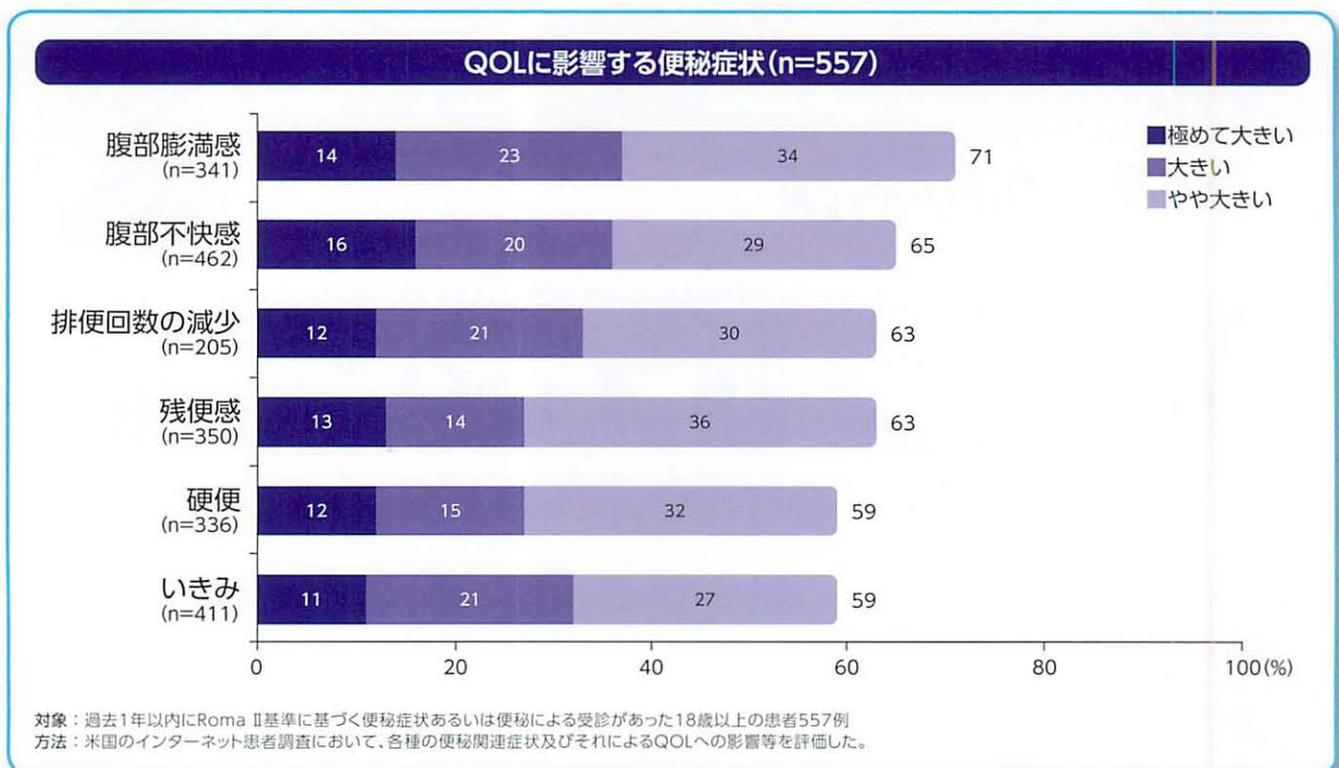
慢性便秘症患者さんの約4割が中等度～重度の腹部膨満感を有しており、腹部膨満感は腹痛及び腹部不快感とオーバーラップしています。



Chang L. et al. : Aliment Pharmacol Ther. 40 : 1302, 2014.

## 症状改善の重要性

腹部膨満感を有する便秘患者さんの約7割が、QOLに与える影響が極めて大きい～やや大きいと回答しています。



Johanson JF. et al. : Aliment Pharmacol Ther. 25 : 599, 2007.

■「禁忌を含む使用上の注意」につきましては、DIページをご参照ください。

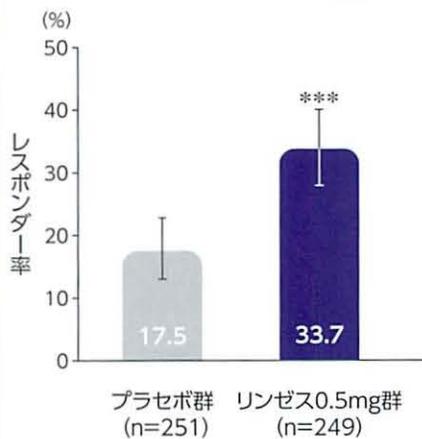
## 臨床成績 [第Ⅲ相臨床試験(プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験)]

(承認時評価資料) 便秘型過敏性腸症候群患者・第Ⅲ相試験

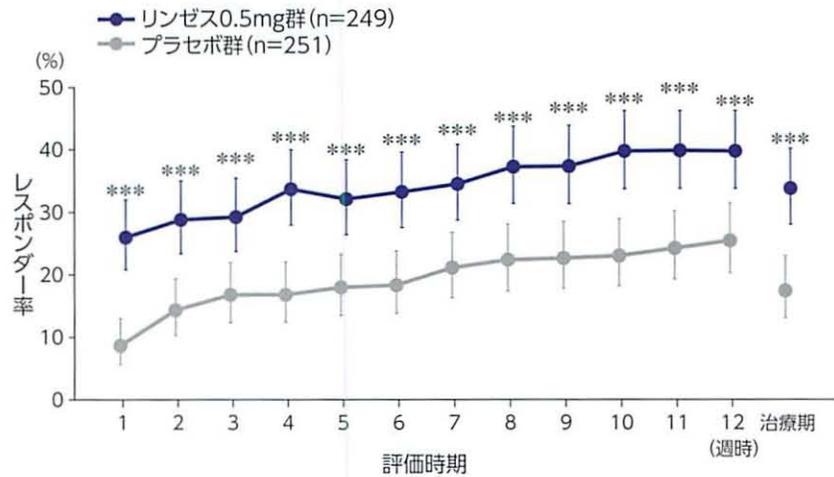
### IBS症状の全般改善効果

リンゼスによる治療で、IBS症状の全般改善効果のレスポンド率が有意に増加しました。

#### [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



#### IBS症状の全般改善効果の週間レスポンド率



バーは95%信頼区間を示す。\*\*\*: P<0.001 (vs プラセボ, Fisher's exact検定)

#### 【評価方法】

12週間におけるIBS症状の全般改善効果のレスポンド率は12週のうち6週以上において週間レスポンドの条件を満たす患者とした。週間レスポンドは、各週の評価時点でIBS症状の全般改善効果のスコア(1=非常に良くなった 2=良くなった 3=少し良くなった 4=変わらない 5=少し悪くなった 6=悪くなった 7=非常に悪くなった)が1あるいは2であった患者とした。

### 腹痛・腹部不快感・腹部膨満感の改善効果

リンゼスによる治療で、腹痛・腹部不快感・腹部膨満感の重症度スコアが有意に改善しました。

#### [副次評価項目] 腹痛・腹部不快感及び腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量



\*\* : p<0.01, \* : p<0.05 (vs プラセボ, 共分散分析)

#### 【評価方法】

週平均値は以下の式より算出した。

腹痛・腹部不快感又は腹部膨満感の重症度スコアの週平均値=腹痛・腹部不快感又は腹部膨満感の重症度スコア合計/腹痛・腹部不快感又は腹部膨満感の評価日数、1週間の日記記載日の合計

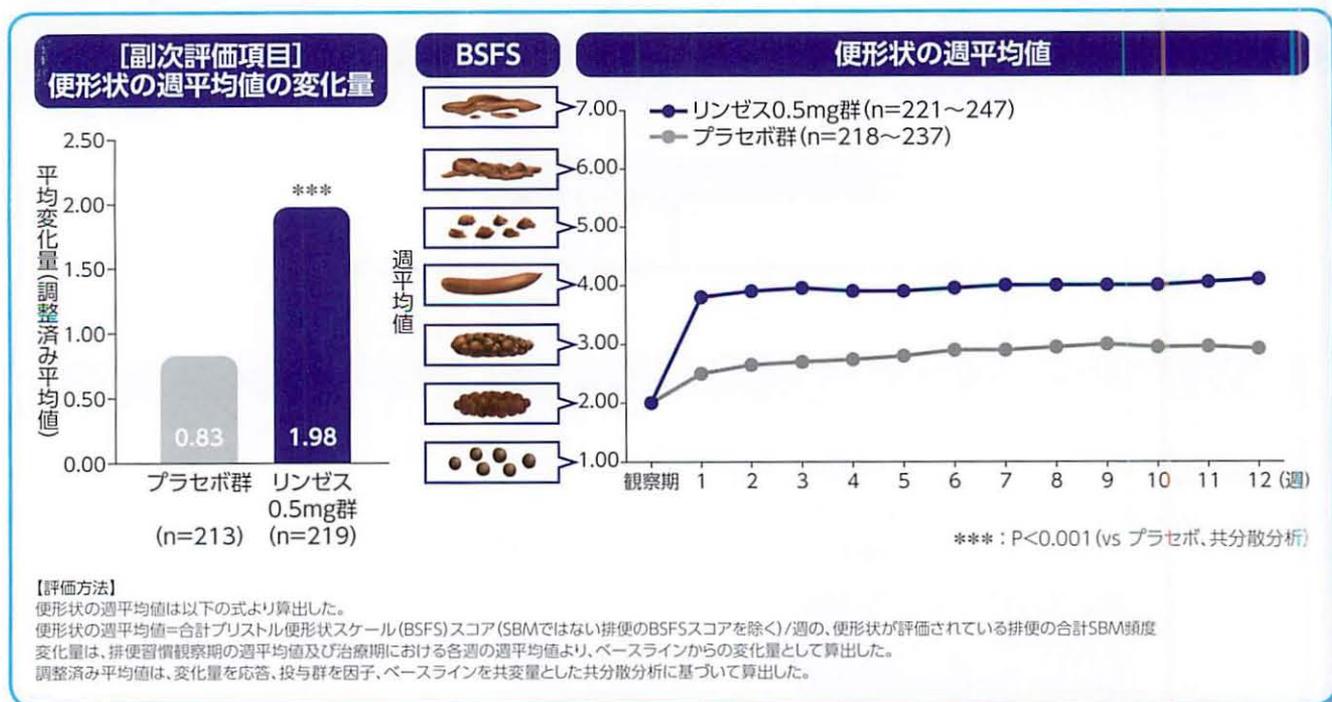
(腹痛・腹部不快感又は腹部膨満感の重症度スコア: 1=なし 2=弱い 3=中程度 4=強い 5=非常に強い)

変化量は、排便習慣観察期の週平均値及び治療期における各週の週平均値より、ベースラインからの変化量として算出した。

調整済み平均値は、変化量を応答、投与群を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析に基づいて算出した。

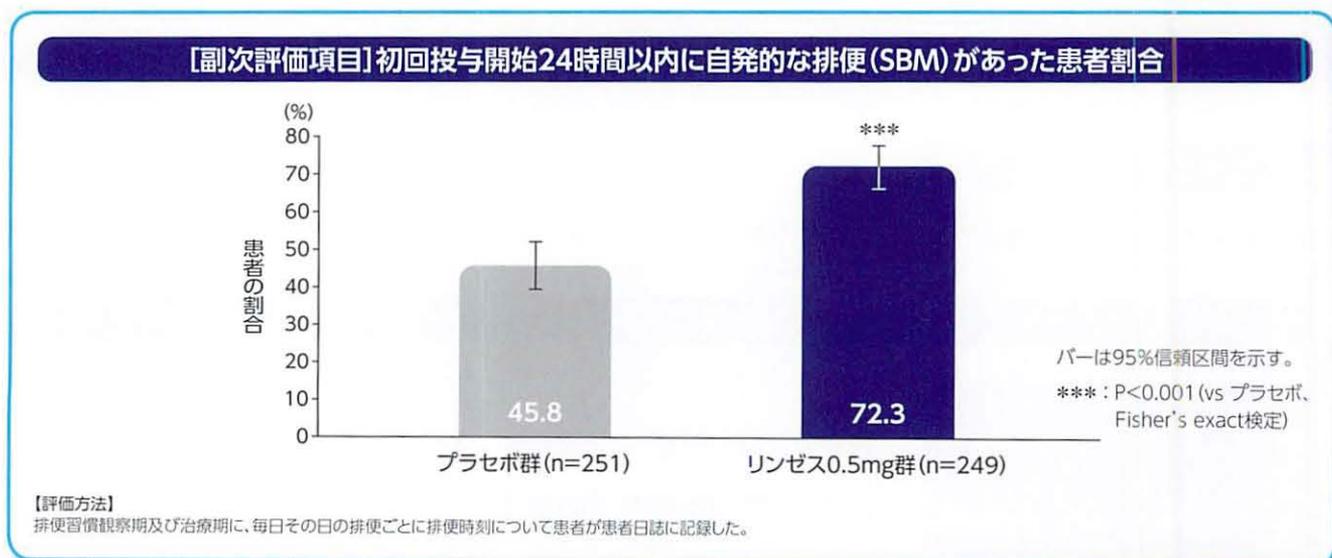
## 便形状の改善効果

リンゼスによる治療で、便形状が有意に改善しました。



## 自発的な排便への影響

リンゼス初回投与開始24時間以内に、72.3%の患者さんで自発的な排便が認められました。



## 安全性

副作用の発現割合はプラセボ群251例中13例(5.2%)、リンゼス0.5mg群249例中35例(14.1%)であった。主な副作用はプラセボ群で肝機能異常2例(0.8%)、下痢1例(0.4%)、白血球減少症1例(0.4%)、白血球減少1例(0.4%)、リンゼス0.5mg群で下痢23例(9.2%)であった。重篤な副作用はプラセボ群で白血球減少1例、リンゼス0.5mg群で無力症1例であった。投与中止に至った副作用はプラセボ群で白血球減少症1例、白血球減少1例、リンゼス0.5mg群で下痢4例、腹部膨満1例、腹痛1例、無力症1例であった。

### 試験概要

対象: Rome III診断基準に準じた便秘型IBS患者500例(プラセボ群251例、リンゼス0.5mg群249例)

投与方法: 便秘型IBS患者をリンゼス0.5mg群(リンゼス0.25mg錠×2)又はプラセボ群(プラセボ錠×2)に無作為に割り付け、1日1回朝食前に12週間経口投与した。

評価項目: [主要評価項目] 12週間におけるIBS症状の全般改善効果のレスポンス率、12週間におけるCSBMのレスポンス率

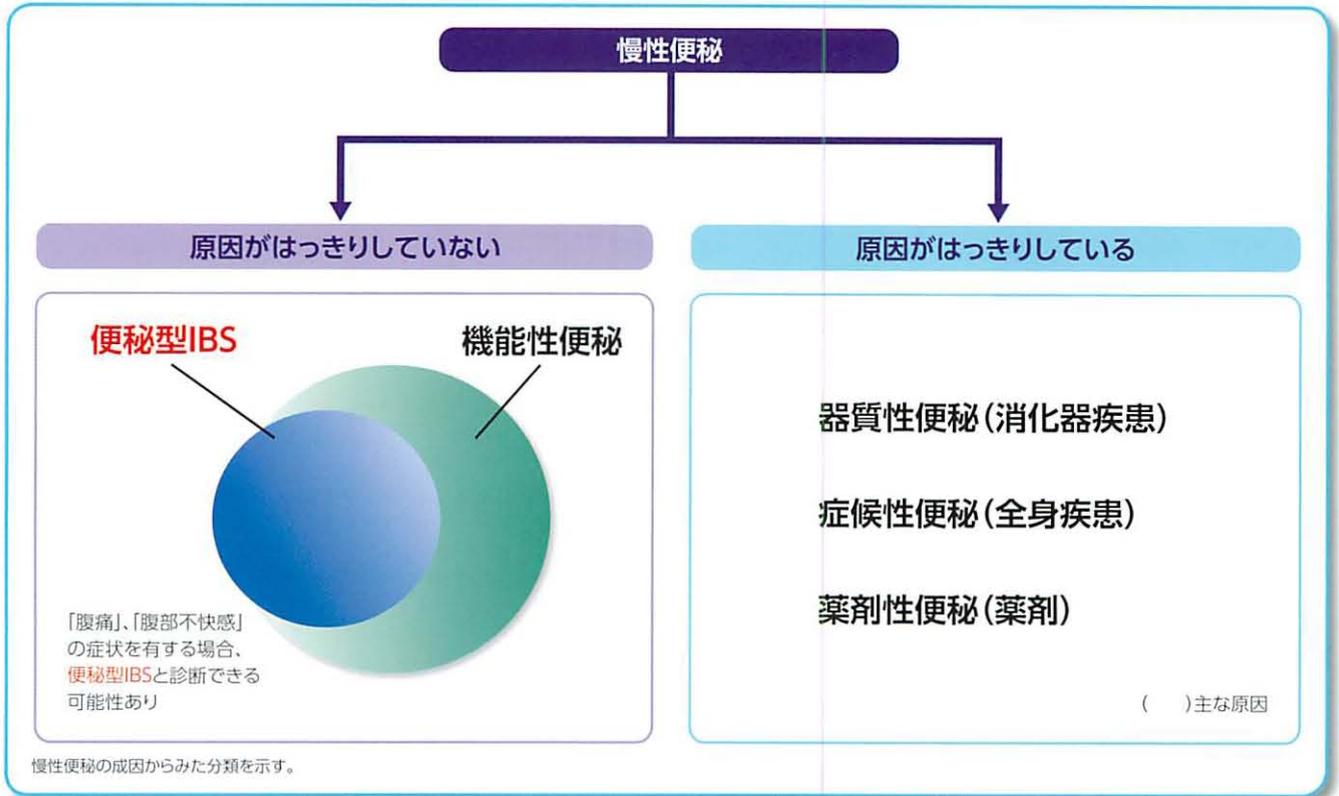
[副次評価項目] 腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量、腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量、便形状の週平均値の変化量、初回投与開始24時間以内にSBMがあった患者割合 など

評価方法: 患者日誌のデータを用いて評価した。排便習慣観察期及び治療期に、毎日その日の排便ごとに排便時刻について患者が患者日誌に記録した。レスポンス率は、各解析対象集団に対するレスポンス率の割合として算出した。

解析計画: 各評価項目のレスポンス率に対し、プラセボ群とリンゼス0.5mg群の差とその95%信頼区間を算出し、Fisher's exact検定を用いて両群の比較を行った。

# 便秘症における機能的便秘と便秘型IBSの位置づけ

慢性便秘症は、原因がはっきりしている「器質性便秘」「症候性便秘」及び「薬剤性便秘」と、原因がはっきりしていない「便秘型IBS」及び「機能的便秘」に分けられます。「便秘型IBS」では腹痛・腹部不快感が特徴的です。



春間 賢 他：新薬と臨床. 65：1584, 2016.

## 便秘症の治療目標

便秘治療にあたっては、排便回数の正常化のみならず、便秘症状や便形状の改善が重要です。

便秘症の治療目標	
①症状	腹痛・腹部不快感、腹部膨満感の改善 いきみ、会陰部痛などの排便困難感の是正 残便感の解消
②便形状	硬便でも軟便でもない普通便を目指す
③排便回数	「週3回」の数字にとらわれない 兔糞状便や水様便でも回数は多くなる

グアニル酸シクラーゼC受容体アゴニスト(リナクロチド錠) 薬価基準収載

## リンゼス錠0.25mg

処方箋医薬品  
(注意一医師等の処方箋により使用すること)

貯法:室温保存 使用期限:ケース等に表示(製造後2.5年) 注意:[取扱い上の注意]の項参照

販 売 名	リンゼス錠0.25mg
承 認 番 号	22800AMX00726
承 認 年 月	2016年12月
* 薬 価 基 準 収 載	2017年2月
* 販 売 開 始	2017年3月
国 際 誕 生	2012年8月

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 機械的消化管閉塞又はその疑いがある患者
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

## 1. 組成

有効成分(1錠中)	添加物
リナクロチド 0.25mg	D-マンニトール、セルロース、クロスカルメロースナトリウム、イソマル、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、塩化カルシウム、L-ロイシン、黄色三二酸化鉄

## 2. 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
		表	裏	側面	
フィルム コーティング錠	淡黄色				★725
		直径	厚さ	重量	
		約9.6mm	約4.5mm	約340mg	

## 【効能・効果】

便秘型過敏性腸症候群

## 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

## 【用法・用量】

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

## 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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

## 【使用上の注意】

## 1. 副作用

承認時までの国内臨床試験で便秘型過敏性腸症候群患者を対象に安全性を評価した総症例数855例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は184例(21.5%)であり、主な副作用は下痢111例(13.0%)であった。

(承認時:2016年12月)

## (1) 重大な副作用

重度の下痢(頻度不明<sup>(\*)</sup>): 重度の下痢があらわれるおそれがあるので、症状の経過を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤を減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。

注) 国内臨床試験ではみられていないが、海外の臨床試験、海外の市販後の使用経験により報告されている副作用のため、頻度不明。

## (2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には症状に応じて、減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害			貧血
胃腸障害	下痢 (13.0%)	腹痛	腹部不快感、腹部膨満、上腹部痛、放屁、便秘型過敏性腸症候群の悪化、悪心、軟便
一般・全身障害及び投与部位の状態			発熱、口渇
肝胆道系障害			肝機能異常
臨床検査			ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、血中ビリルビン上昇、血中カルシウム上昇、血中トリグリセリド上昇、γ-GTP上昇、白血球数減少、血中リン上昇、血小板数増加
腎及び尿路障害			尿閉

発現頻度は、承認時までの国内臨床試験の結果に基づいている。

## 2. 高齢者への投与

一般に高齢者は生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意すること。

## 3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等: 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(マウス<sup>1)</sup>)で胎児毒性(胎児体重の低値及び胎児の形態異常)が報告されている。〕

(2) 授乳婦: 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

## 4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。2歳以下の乳幼児では成人に比べグアニル酸シクラーゼC受容体発現量が多いという報告<sup>2)</sup>があり、本剤の薬理作用の過剰発現によって重度な下痢のリスクが高まるおそれがある。動物実験(幼若マウス<sup>3)</sup>)で、重度の脱水による死亡例が報告されている。〕

## 【取扱い上の注意】

注意: 錠剤は防湿及び乾燥機能を有するアルミ包装により品質保持をはかっている。服用直前に錠剤を取り出すこととし、無包装状態、あるいは別容器に移しての保存はしないこと。

## 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 【包装】

100錠(10錠×10)

## 【主要文献】

- 1) 社内報告書(マウス・生殖発生毒性試験)(DIR160112)
- 2) Cohen M.B. et al.: Gastroenterology 94(2): 367, 1988[R-07344]
- 3) 社内報告書(マウス・幼若毒性試験)(DIR160113)

(2017年2月改訂)

■詳細は製品添付文書をご参照ください。なお、このD.I.I.は印刷日現在の製品添付文書に準じたものです。禁忌を含む使用上の注意等の改訂にご留意ください。

製造販売 アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2-5-1

【資料請求先】 メディカルインフォメーションセンター ☎0120-189-371  
【医薬品情報サイト】 <https://amn.astellas.jp/>

提携 Ironwood®

('17年7月印刷)PI-KI  
LNZ11007201