

処方箋医薬品
注意-医師等の処方箋により
使用すること

グアニル酸シクラーゼC受容体アゴニスト

リンゼス錠0.25mg

リナクロチド錠
Linzess® Tablets 0.25mg

日本標準商品分類番号	
872399	
承認番号	22800AMX00726
* 薬価収載	2017年2月
* 販売開始	2017年3月
** 効能追加	2018年8月
国際誕生	2012年8月

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

【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
- **・慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

****効能共通**

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

****慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）**

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

【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

****○便秘型過敏性腸症候群**

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）

****○慢性便秘症**

承認時までの国内臨床試験で慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）患者を対象に安全性を評価した総症例数478例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は66例（13.8%）であり、主な副作用は下痢44例（9.2%）であった。（効能・効果追加時：2018年8月）

(1) 重大な副作用

重度の下痢（頻度不明^{※1}）：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(11.6%)	腹痛	腹部不快感、腹部膨満、上腹部痛、便意切迫、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

	5%以上	1~5%未満	1%未満
** 臨床検査			ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、血中ビリルビン上昇、血中カリウム上昇、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、尿中蛋白陽性
** 神経系障害			頭痛
** 腎及び尿路障害			尿閉
** 皮膚及び皮下組織障害			発疹、蕁麻疹

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¹）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ベ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²⁾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³⁾）で、重度の脱水による死亡例が報告されている。〕

【薬物動態】

1. 吸収

健康成人24例に本剤0.109~3.27mgを単回経口投与及び健康成人36例に本剤0.25~1mgを1日1回7日間反復経口投与した結果、本剤及び活性代謝物である脱チロシン体の血漿中濃度は、すべての時点で定量下限未満であった⁴⁾⁵⁾。更に、便秘型過敏性腸症候群患者446例に本剤0.0625~0.5mgを1日1回4週間または8週間投与したときの本剤及び脱チロシン体血漿中濃度は、すべての時点で定量下限未満であった⁶⁾。この結果より、本剤の吸収性は非常に低いと推察された。

(注)本剤の承認された1日通常用量は0.5mgである。

2. 代謝

本剤は腸液において、タンパク質分解酵素により、活性代謝物である脱チロシン体に代謝され、更に小ペプチドや天然型アミノ酸に代謝された (*in vitro*試験)⁷⁾。

3. 相互作用

本剤はCYPの基質にはならず⁸⁾、また、本剤並びに活性代謝物である脱チロシン体はCYP分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4/5）に対する阻害作用は弱く、CYP1A2、2B6及び3A4/5に対する誘導作用も示さなかった^{9)~11)} (*in vitro*試験)。

本剤はP-gpの基質にはならず、排出又は取り込みトランスポーターのうち、OATP2B1に対して阻害作用（10 μ mol/Lにて55%の阻害）を示したが、P-gp、BCRP、MRP2、MRP3、MRP4、OATP1B1、OATP1B3、PEPT1及びOCTN1に対しては阻害作用を示さなかった (IC_{50} 値>10 μ mol/L)¹²⁾¹³⁾。また、脱チロシン体は排出又は取り込みトランスポーターに対して阻害作用を示さなかった (IC_{50} 値>10 μ mol/L)¹³⁾ (*in vitro*試験)。

【臨床成績】

**1. 便秘型過敏性腸症候群

国内で実施された便秘型過敏性腸症候群患者を対象とした第III相プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験及び長期投与試験における成績は以下のとおりであった¹⁴⁾。

(1)第III相プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験¹⁴⁾

本剤0.5mgもしくはプラセボを1日1回12週間、朝食前に経口投与したときの結果は、2つの主要評価項目である12週間における過敏性腸症候群症状の全般改善効果のレスポンス率及び12週間における完全自然排便のレスポンス率に関して、本剤0.5mg群はプラセボ群を上回り有意な差が認められた。

12週間における過敏性腸症候群症状の全般改善効果のレスポンス率

投与群	症例数	レスポンス率	両側 95% 信頼区間		P 値*	プラセボとの差
			下限	上限		
プラセボ	251	17.5%	13.0	22.8	<0.001	16.2%
本剤 0.5mg	249	33.7%	27.9	40.0		

*：Fisher's exact検定（有意水準：0.05）

12週間における完全自然排便のレスポンス率

投与群	症例数	レスポンス率	両側 95% 信頼区間		P 値*	プラセボとの差
			下限	上限		
プラセボ	251	19.1%	14.4	24.5	<0.001	15.8%
本剤 0.5mg	249	34.9%	29.0	41.2		

*：Fisher's exact検定（有意水準：0.05）

(2)長期投与試験¹⁴⁾

上記の第III相プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を完了した被験者のうち、移行基準を満たした症例を対象として、本剤0.5mgを1日1回朝食前に、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を含めて52週間経口投与した。本剤が52週間投与された164例における過敏性腸症候群症状の全般改善効果の週間レスポンス率及び完全自然排便の週間レスポンス率は、本剤投与開始後、経時的に上昇し、その後、概ね一定に推移した。

**2. 慢性便秘症

国内で実施された慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）患者を対象とした第III相プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験及び長期投与試験における成績は以下のとおりであった¹⁵⁾。

(1)第III相プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験¹⁵⁾

本剤0.5mgもしくはプラセボを1日1回4週間、朝食前に経口投与したときの結果は、主要評価項目である評価期第1週における自然排便頻度（週平均値）の観察期からの変化量に関して、本剤0.5mg群はプラセボ群を上回り有意な差が認められた。

評価期第1週における自然排便頻度(週平均値)の観察期からの変化量

投与群	症例数	観察期の自然排便頻度	評価期第1週の自然排便頻度	観察期からの変化量	プラセボとの調整済み平均値の差 [95%信頼区間]*	P値*
プラセボ	88	1.74±0.64	3.22±1.78	1.48±1.84	2.53[1.64, 3.42]	<0.001
本剤0.5mg	91	1.67±0.75	5.69±3.92	4.02±3.82		

(平均値±標準偏差)

※：共分散分析(投与群、ベースライン値をモデルに含む)(有意水準：0.05)

(2)長期投与試験¹⁵⁾

上記の第III相プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を完了した被験者のうち、移行基準を満たした症例を対象として、本剤0.5mgを1日1回朝食前に、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を含めて56週間経口投与した。本剤が56週間投与された65例における自然排便頻度の週平均値の変化量は、本剤投与開始後、早期に増加し、その後、概ね一定に推移した。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

- (1)グアニル酸シクラーゼC (GC-C) 受容体親和性
本剤は、受容体結合実験において、ヒトGC-C受容体に高い親和性を示した¹⁶⁾。
- (2)GC-C受容体刺激作用
本剤は、ヒト結腸上皮細胞において、細胞内サイクリックGMP濃度を増加させた¹⁷⁾。
- (3)腸管分泌及び腸管輸送能に対する作用
本剤は、ラット及びマウスにおいて、腸管分泌を促進するとともに、小腸輸送能を促進させた^{18)~21)}。
- (4)大腸痛覚過敏に対する作用
本剤は、ラット及びマウスにおいて、ストレスや大腸炎によって引き起こされる大腸痛覚過敏を抑制した^{22)~24)}。

**2. 作用機序

本剤の腸管分泌及び腸管輸送能促進作用並びに大腸痛覚過敏改善作用が、排便異常及び腹痛・腹部不快感の改善に寄与すると考えられる。

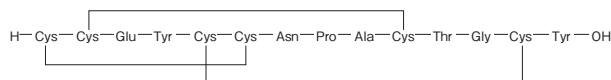
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リナクロチド (Linaclotide)

本質：リナクロチドは、グアニル酸シクラーゼC受容体アゴニストであり、14個のアミノ酸残基からなる合成ペプチドである。化学名は以下のとおりである。

L-Cysteiny-L-cysteiny-L- α -glutamyl-L-tyrosyl-L-cysteiny-L-cysteiny-L-asparaginy-L-prolyl-L-alanyl-L-cysteiny-L-threonylglycyl-L-cysteiny-L-tyrosine cyclic (1→6),(2→10),(5→13)-tris(disulfide)

構造式：



分子式：C₅₉H₇₉N₁₅O₂₁S₆

分子量：1526.74

性状：リナクロチドは白色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水及びエタノール(99.5)に溶けにくい。

【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)

【主要文献及び文献請求先】

1. 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)
- 4) 社内報告書 (健康成人・第I相単回投与試験) (DIR160072)
- 5) 社内報告書 (健康成人・第I相反復投与試験) (DIR160073)
- 6) 社内報告書 (便秘型過敏性腸症候群患者・第II相試験) (DIR160078)
- 7) 社内報告書 (ヒト腸液中安定性・薬物動態) (DIR160104)
- 8) 社内報告書 (ヒト小腸マイクロソーム中安定性・薬物動態) (DIR160092)
- 9) 社内報告書 (ヒト肝臓CYP阻害・薬物動態) (DIR160093)
- 10) 社内報告書 (ヒト小腸CYP阻害・薬物動態) (DIR160094)
- 11) 社内報告書 (ヒト肝臓CYP誘導・薬物動態) (DIR160095)
- 12) 社内報告書 (ヒトP-gp基質・阻害・薬物動態) (DIR160096)
- 13) 社内報告書 (ヒトトランスポーター阻害・薬物動態) (DIR160097)
- 14) 社内報告書 (便秘型過敏性腸症候群患者・第III相試験) (DIR160071)
- **15) 社内報告書 (慢性便秘症患者・第III相試験) (DIR170080)
- 16) 社内報告書 (ヒトGC-C受容体親和性・薬理作用) (DIR160081)
- 17) 社内報告書 (ヒトGC-C受容体刺激・薬理作用) (DIR160083)
- 18) 社内報告書 (マウス腸管分泌・薬理作用) (DIR160084)
- 19) 社内報告書 (ラット腸管分泌・薬理作用) (DIR160085)
- 20) 社内報告書 (マウス腸管輸送能・薬理作用) (DIR160086)
- 21) 社内報告書 (ラット腸管輸送能・薬理作用) (DIR160087)
- 22) 社内報告書 (ラットストレス誘発大腸痛覚過敏・薬理作用) (DIR160089)
- 23) 社内報告書 (ラット大腸炎誘発大腸痛覚過敏・薬理作用) (DIR160090)

24) 社内報告書（マウス大腸炎誘発大腸痛覚過敏・薬理作用）
（DIR160091）

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
☎0120-189-371

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丁目5番1号

提携



EkN003MrE
LNZ31103Z01