

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 （該当するものにチェックする。）	<input type="checkbox"/> 学会 （学会名； _____） <input type="checkbox"/> 患者団体 （患者団体名； _____） <input type="checkbox"/> 個人 （氏名； _____）	
要 望 す る 医 薬 品	成 分 名 （一 般 名）	plecanatide
	販 売 名	TRULANCE (plecanatide) tablets
	会 社 名	Salix Pharmaceuticals
	国内関連学会	（選定理由）
	未承認薬・適応外薬の分類 （必ずいずれかをチェックする。）	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要 望 内 容	効能・効果 （要望する効能・効果について記載する。）	・慢性特発性便秘（CIC）（器質的疾患による便秘を除く） ・便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	1日1回、3mgを経口投与する。
	備 考	（特記事項等） 6歳未満の小児には使用が禁忌、6歳以上18歳未満の使用は避ける <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 （該当する場合はチェックする。）
希 少 疾 病 用 医 薬 品 の	約 _____ 人 <推定方法>	

<p>該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>慢性特発性便秘 (chronic idiopathic constipation : CIC) および便秘型過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome with constipation : IBS-C) は、生命を直接脅かす疾患ではないものの、いずれも頑固な便秘、腹部膨満感、腹痛などの腹部症状が長期に持続することから、日常生活の制限や精神的苦痛をもたらし、健康関連 QOL (quality of life) を著しく低下させる重篤な機能性消化管障害と位置づけられる¹⁾。特に IBS-C では、便秘症状に加えて強い腹痛や腹部不快感を繰り返すため、CIC よりも QOL 低下が著しいとされる²⁾。</p> <p>CIC 患者の中でも、生活や労働に支障をきたすほどの QOL 障害を抱えるケースが少なくないことが複数の報告から示唆されており¹⁾、また IBS-C 患者のうち多くが週に複数回の腹痛や腹部膨満を訴え、これらの症状が慢性に続くことで精神的ストレスや社会的機能障害に至る例も少なくない。さらに、これらの疾患では診断や治療の難しさも相まって、長期化・慢性化する傾向があり、症状そのもの以上に患者の QOL への悪影響が問題視されている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p>

	<p>plecanatide は linaclotide と同じくグアニル酸シクラーゼ C (GC-C) 受容体のアゴニストに分類されるが、同等の作用機序でありながら、より良好な安全性プロファイルと忍容性、特に高齢者への使用経験において臨床上的差別化が報告されている。例えば、plecanatide 6 mg の 1 日 1 回投与が最も良好な有害事象プロファイルを示し、linaclotide よりも忍容性が高いとされている³⁾。本要望における用法・用量 (3 mg) に関しては、同研究において有害事象発現に関する評価で有害事象の発現割合が高いと報告されており、この点は慎重に考慮すべきである。また、同研究では本剤 3 mg と 6 mg の間に有意差は認められず、他の治療薬 (linaclotide を含む) との間にも安全性における有意な差は示されていないことも併せて報告されている。また、plecanatide は pH 依存性の構造を持ち、小腸で活性化されるため、より生理的な腸液分泌を促進する⁴⁾ことから、下痢の副作用リスクが低減される。</p> <p>一方で、類薬との著しく高い有効性などは示せていない可能性が高い。治療選択肢を増やすという観点から臨床上的有用性がある。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<p><input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
	<p>米国⁵⁾</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>TRULANCE tablets (Synergy Pharmaceuticals Inc)</p>
		<p>効能・効果</p>	<p>成人の慢性特発性便秘 (CIC) の治療</p>
	<p>用法・用量</p>	<p>3mg を 1 日 1 回経口で服用</p>	
	<p>備考</p>		

	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国 ⁶⁾	販売名（企業名）	TRULANCE（Bausch Health, Canada Inc.）
		効能・効果	・成人における便秘を伴う過敏性腸症候群（IBS-C）の治療 ・成人における慢性特発性便秘（CIC）の治療
		用法・用量	3mg を 1 日 1 回、食事の有無にかかわらず経口で服用
		備考	6 歳未満は禁忌、6～18 歳は使用を避けること
豪州	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

欧米等 6 か国での標準的使用状況
（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてののみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等 6 か国での標準的使用内容]

欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライ ン名
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）
	ガイドライン の根拠論文

		備考	
英国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
独国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	

		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) PubMedにて plecanatide および Trulance をキーワードに、chronic idiopathic constipation (CIC) および irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) に関連する文献を検索した結果、以下の臨床試験関連論文が確認された。

<海外における臨床試験等>

1) PubMed 検索結果

- ① Miner PB Jr, Koltun WD, Wiener GJ, et al., A Randomized Phase III Clinical Trial of Plecanatide, a Uroguanylin Analog, in Patients With Chronic Idiopathic Constipation. Am J Gastroenterol. 2017 Apr;112(4):613-621. doi: 10.1038/ajg.2016.611. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28169285.⁵⁾

- 試験名：Plecanatide の CIC 患者における第 III 相試験試験（米国、NCT01982240）
- 実施概要：
 - ・ 慢性特発性便秘症（CIC）患者における plecanatide の有効性と安全性の評価

- ・ 多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第 III 相試験
- ・ 対象
 - ✓ Rome III 基準を満たす 18 歳以上の CIC 患者 1,394 例
- ・ 1 日 1 回、plecanatide 3mg または 6mg、あるいはプラセボの経口投与、12 週間継続

➤ 結果

- ・ 主要評価項目：持続的 CSBM（残便感がない排便）の割合
 - ✓ Plecanatide 3mg 群：21.0%
 - ✓ Plecanatide 6mg 群：19.5%
 - ✓ プラセボ群：10.2%
 - ✓ 両用量ともにプラセボと比較して有意な改善（ $p < 0.001$ ）
- ・ 副作用；最も一般的な副作用は下痢であり、発現率は 3mg 群で 5.9%、6mg 群で 5.7%、プラセボ群で 1.3%

➤ 結論

- ・ plecanatide は CIC 患者において有意な排便頻度の改善を示し、良好な忍容性を有する。

- ② Brenner DM, Fogel R, Dorn SD, et al., Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: results of two phase 3 randomized clinical trials. Am J Gastroenterol. 2018 May;113(5):735-745. doi: 10.1038/s41395-018-0026-7. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29545635.⁸⁾

- 試験名：plecanatide の IBS-C 患者における第 III 相試験（米国、NCT02387359）（2 つの同一の第 III 相試験の報告）

➤ 実施概要：

- ・ 便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）患者における plecanatide の有効性と安全性の評価
- ・ 多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第 III 相試験
- ・ 対象
 - ✓ Rome III 基準を満たす 18 歳以上の CIC 患者 2,189 例。うち 1,879 例が試験を終了した。
- ・ 1 日 1 回、plecanatide 3mg または 6mg、あるいはプラセボの経口投与、12 週間継続

➤ 結果

- ・ 主要評価項目：持続的 CSBM（残便感がない排便）の割合
 - ✓ 試験 1：plecanatide 3mg 群：30.2%
 - plecanatide 6mg 群：29.5%

プラセボ群：17.8%（各用量の $p < 0.001$ ）
✓ 試験 2：plecanatide 3mg 群：21.5%（ $p = 0.009$ ）
plecanatide 6mg 群：24.0%（ $p < 0.001$ ）
プラセボ群：14.2%

・ 副作用；最も一般的な副作用は下痢であり、発現率は 3mg 群で 4.3%、6mg 群で 4.0%、プラセボ群で 1.0%

➤ 結論

・ plecanatide は IBS-C 患者において有意な症状改善を示し、良好な忍容性を有する。

<日本における臨床試験等* >

1) PubMed 検索結果

該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) PubMed で plecanatide または Trulance と、慢性特発性便秘症（CIC）並びに便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）を Keyword に検索してえられたメタ・アナリシス、レビュー、システマティックレビューに該当する文献を選定した（2025年5月23日時点）。

① Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and Tolerability of Guanylate Cyclase-C Agonists for Irritable Bowel Syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2018 Mar;113(3):329-338. doi: 10.1038/ajg.2017.495. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29380823.⁹⁾

➤ plecanatide と linaclotide の有効性と忍容性を、CIC および IBS-C 患者において比較。複数の無作為化比較試験を対象に、FDA 承認の評価項目に基づいてメタ・アナリシスを実施し、両薬剤の効果と副作用の発現率を評価。plecanatide と Linaclotide は CIC および IBS-C の治療で同様の有効性と忍容性を示した。下痢のオッズに差はなかった。

② Luthra P, Camilleri M, Burr NE, et al., Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Nov;4(11):831-844. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30246-8. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31474542.¹⁰⁾

➤ CIC の治療に使用される複数の薬剤（plecanatide を含む）の有

効性を比較するため、33 の無作為化比較試験を対象にネットワークメタ・アナリシスを実施。各薬剤の効果を相対リスク (RR) で評価した。患者の背景により高価の評価に影響がある可能性も指摘されているが、Plecanatide 1mg と elobixibat 10mg 以外、全ての薬剤は 8~12 週間においてプラセボよりも有意に効果的であった。安全性評価では plecanatide 0.3mg (1日1回) が最も安全であった。

- ③ Black CJ, Burr NE, Quigley EMM, et al., Efficacy of Secretagogues in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018 Dec;155(6):1753-1763. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.021. Epub 2018 Aug 23. Erratum in: *Gastroenterology*. 2021 May;160(6):2227-2228. doi: 10.1053/j.gastro.2021.04.017. PMID: 30144426. エラー! 参照元が見つかりません。

- IBS-C の治療に使用される plecanatide、linaclotide、lubiprostone、tenapanor の有効性と安全性を比較するため、15 の無作為化比較試験を対象にネットワークメタ・アナリシスを実施。各薬剤の効果を相対リスクで評価し、有効性は 12 週の時点で全ての薬剤がプラセボよりも優れていた。副作用は plecanatide 3mg (1日1回) は多かったが、6mg (1日1回) は安全性が 1 位の評価であった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) 該当なし

<日本における教科書等>

- 1) 該当なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) (米国) American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Pharmacological Management of Chronic Idiopathic Constipation. *Gastroenterology*. 2023 Jun;164(7):1086-1106. ¹¹⁾.

推奨事項：成人の慢性特発性便秘 (CIC) 患者に対し、市販薬 (OTC) で効果が不十分な場合、plecanatide の使用を、管理せずに治療するよりも推奨する (Strong recommendation (強く推奨)) とされ、エビデンスの確実

性は中程度 (moderate certainty of evidence) としている (Recommendation 9 参照)。

- 2) (米国) Chang L, Sultan S, Lembo A, Verne GN, Smalley W, Heidelbaugh JJ. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *Gastroenterology*. 2022 Jul;163(1):118-136. ¹²⁾
推奨事項：便秘型過敏性腸症候群 (IBS-C) に対して、AGA は、IBS-C 患者に plecanatide を使用することを提案 (Conditional recommendation, moderate certainty とする) している。(p127 参照)

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 該当なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

- 1)

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

plecanatide は、グアニル酸シクラーゼ C (GC-C) 受容体アゴニストとして、腸管内の水分分泌と腸管運動を促進する作用を有し、米国およびカナダでは慢性特発性便秘症 (CIC) に対する適応で承認されている。第 III 相試験において、CIC では CSBM レスponder 率がプラセボに比して有意に高く (21.0% vs. 19.5%、NCT02122471¹³⁾)、IBS-C では腹痛と排便の複合レスポンスも有意に改善された (24.0% vs. 14.2%、NCT02387359¹⁴⁾)。したがって、これら 2 疾患に対する適応は医学的妥当性が高いと評価できる。

<要望用法・用量について>

plecanatide は、CIC に対して 1 日 1 回 3mg の経口投与が米国およびカナダで承認されており、複数の第 III 相試験 (NCT02122471¹³⁾、NCT02387359¹⁴⁾) において、その用量で有効性と良好な安全性が示されている。下痢を主とする副作用の発現率は低く、投与中止を要する有害事象はまれであった。したがって、当該用量は臨床試験データと整合し、安全性と利便性のバランスが取れた実用的な用法・用量である。

<臨床的位置づけについて>

plecanatide は、既存の GC-C 作動薬である linaclotide と同様の作用機序を有する一方で、下痢の副作用が少なく、上部小腸で局所的に活性化されるため、生理的で穏やかな作用が期待される。ネットワークメタアナリシス¹⁰⁾でも、忍容性の面で他薬より優れると評価されている。米国 AGA ガイドライン (2023)

では、CIC に対する使用を「強く推奨」、IBS-C に対しても「条件付き推奨」とされており米国では標準治療の一選択肢と位置づけられている。一方で、類薬との著しく高い有効性などは示せていない可能性が高い。治療選択肢を増やすという観点から臨床上の有用性がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

--

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1) 便秘の推定患者数は約 466 万人

慢性便秘症の正確な患者数についてのデータは取得できていないが、平成 25 年の国民生活基礎調査において、便秘の有訴者率は男性 26.0 (人口千人対)、女性 48.7 (人口千人対) であった¹⁵⁾。

国内の人口を、男性約 6,023 万人、女性約 6,357 万人¹⁶⁾とすると、便秘の有訴者数は男性約 157 万人、女性約 310 万人と推計できる。

ただし、医療機関を受診する患者が限定されることと、類薬との使い分けも想定されることから、本品目の使用者は 466 万人よりも少なくなる。

6. 参考文献一覧

- 1) 大久保 秀則, 中島 淳, 6. 難治性便秘, 日本内科学会雑誌, 2013, 102 巻, 1 号, p. 83-89
- 2) 尾高 健夫, I. 慢性便秘の定義と分類, 日本内科学会雑誌, 2019, 108 巻, 1 号, p. 10-15
- 3) Black CJ, Burr NE, Quigley EMM, et al., Efficacy of Secretagogues in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018 Dec;155(6):1753-1763. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.021. Epub 2018 Aug 23. Erratum in: *Gastroenterology*. 2021 May;160(6):2227-2228. doi: 10.1053/j.gastro.2021.04.017. PMID: 30144426.
- 4) Brenner DM. Mechanism of Action Considerations in the Management of IBS-C. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2023 Dec;19(12):749-756. PMID: 38404415.
- 5) U.S. Food and Drug Administration. TRULANCE (plecanatide) tablets.: Highlights of Prescribing Information. Reference ID: 4044252. Available from:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2087451b1.pdf

- 6) Health Canada. Product Monograph Including Patient Medication Information. TRULANCE Plecanatide Tablets. Date of Revision: DEC 24, 2024. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00078195.PDF
- 7) Miner PB Jr, Koltun WD, Wiener GJ, et al., A Randomized Phase III Clinical Trial of Plecanatide, a Uroguanylin Analog, in Patients With Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol.* 2017 Apr;112(4):613-621. doi: 10.1038/ajg.2016.611. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28169285.
- 8) Brenner DM, Fogel R, Dorn SD, et al., Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: results of two phase 3 randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol.* 2018 May;113(5):735-745. doi: 10.1038/s41395-018-0026-7. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29545635.
- 9) Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and Tolerability of Guanylate Cyclase-C Agonists for Irritable Bowel Syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2018 Mar;113(3):329-338. doi: 10.1038/ajg.2017.495. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29380823.
- 1 0) Luthra P, Camilleri M, Burr NE, et al., Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Nov;4(11):831-844. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30246-8. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31474542.
- 1 1) Chang L, Chey WD, Imdad A, Almario CV, Bharucha AE, Diem S, Greer KB, Hanson B, Harris LA, Ko C, Murad MH, Patel A, Shah ED, Lembo AJ, Sultan S. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Pharmacological Management of Chronic Idiopathic Constipation. *Gastroenterology.* 2023 Jun;164(7):1086-1106. doi: 10.1053/j.gastro.2023.03.214. PMID: 37211380; PMCID: PMC10542656.
- 1 2) Chang L, Sultan S, Lembo A, Verne GN, Smalley W, Heidelbaugh JJ. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *Gastroenterology.* 2022 Jul;163(1):118-136. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.016. PMID: 35738724.
- 1 3) DeMicco M, Barrow L, Hickey B, et al., Randomized clinical trial: efficacy and safety of plecanatide in the treatment of chronic idiopathic constipation. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017

Nov;10(11):837-851. doi: 10.1177/1756283X17734697. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29147135.

- 1 4) Brenner DM, Dorn SD, Fogel RP, et al., Plecanatide Improves Symptoms of Irritable Bowel Syndrome with Constipation: Results of an Integrated Efficacy and Safety Analysis of Two Phase 3 Trials. *Int J Gen Med*. 2023 Aug 25;16:3769-3777. doi: 10.2147/IJGM.S400431. PMID: 37649852.
- 1 5) 平成 25 年 国民生活基礎調査の概況 [Online] Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa13/dl/16.pdf> [accessed 2025 Augst 29]
- 1 6) 総務省 統計局 人口推計 (2024 年 (令和 6 年) 10 月 1 日現在) 結果の要約 [Online] Available from: <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2024np/index.html> [accessed 2025 Augst 29]