

慢性便秘治疗药物临床试验设计和评价考虑要点

Key points to consider in the design and evaluation of clinical trials for chronic constipation

林琳, 陈颖

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022)

LIN Lin, CHEN Ying

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

摘要: 慢性便秘是临床常见疾病, 影响患者生活质量, 进而造成经济和社会负担。我国有多家企业针对慢性便秘适应症开展药物研发, 但国内尚未发布相关临床试验技术指导。本文总结了近年来国内外该领域上市新机制药物的临床研发案例, 包括氯离子通道激动药鲁比前列酮、5-羟色胺受体4激动药普芦卡必利、鸟苷酸环化酶C激动药利那洛肽、普卡那肽, 以及回肠胆汁酸转运蛋白抑制剂Elobixibat; 并通过以上经验总结, 就慢性便秘临床试验各阶段设计和安全有效性评价的重点关注内容, 从技术审评角度提出一些考虑, 以期为药物临床研发提供参考。本文主要讨论功能性便秘, 不包括器质性疾病或药物相关的继发性便秘。

关键词: 慢性便秘; 临床试验设计; 新药研发

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.11.031

中图分类号: R95 文献标志码: C

文章编号: 1001-6821(2022)11-1287-06

Abstract: Chronic constipation is a common clinical disease, which affects the quality of life, and then causes obvious economic and social burden. Many domestic enterprises have been developing drugs for chronic constipation, but the relevant clinical trial technical guidelines have not been published in China. This paper summarizes the clinical development cases of new mechanism drugs listed in this field at home and abroad in recent years, including chloride channel activator Lubiprostone, 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist Prucalopride, Guanylyl Cyclase-C agonist Linaclotide, Plecanatide, and ileal bile acid transporter inhibitor Elobixibat. Through the above experience summary, some considerations for the key points in the design and evaluation of clinical trials are put forward from the perspective of drug evaluation in this article, in order to provide reference for drug clinical development. This paper discusses functional constipation, excluding organic diseases or drug-related constipation.

Key words: chronic constipation; clinical trial design; drug development

便秘是一种(组)症状, 表现为排便困难和(或)排便次数减少、粪便干硬, 影响患者的生活质量。部分患者由于滥用泻药或反复就医造成沉重的经济和社会负担^[1]。慢性便秘是临床常见疾病, 我国成人患病率为4.0%~10.0%, 女性高于男性。近年来我国有多家企业针对慢性便秘适应症开展药物研发。本文总结了近年来国内外上市新机制药物的临床研发案例, 参考2019年发布的《中国慢性便秘专家共识意见》^[1]和2015年欧盟发布的《慢性便秘治疗药物评价指

收稿日期: 2022-01-23

定稿日期: 2022-03-28

作者简介: 林琳(1992-), 女, 助理研究员, 主要从事药品技术审评工作

通信作者: 陈颖, 副研究员

Tel: (010) 85242774

E-mail: chenying@cde.org.cn

南》^[2] 结合审评,梳理了该领域临床试验设计与评价的关注点,为国内开展此类药物临床试验提供参考。本文主要讨论功能性便秘,也称特发性便秘或原发性便秘,不包括器质性疾病或药物相关的继发性便秘。

1 临床需求

国内目前有多种药物可用于慢性便秘治疗。容积类泻剂和渗透性泻剂主要用于轻、中度便秘患者,安全性相对良好;刺激性泻剂可作为补救措施,短期、间断使用,长期使用存在安全性问题;新型高选择性5羟色胺4(5-Hydroxytryptamine 4, 5-HT₄)受体激动药普芦卡必利(Prucalopride, PRU)于2012年批准进口中国。国内便秘治疗药物中,经世界胃肠组织评估^[3],证据等级达到A级、推荐水平为I级的药物仅有聚乙二醇和PRU。国外近年来批准用于治疗慢性功能性便秘的新机制药物还包括鲁比前列酮(Lubiprostone)、利那洛肽(Linaclotide)、普卡那肽(Plecanatide)、Elobixibat,国内尚未批准。

目前,国内慢性便秘适应症在研新药处于临床研发早期阶段,已有境外已上市境内未上市药品的仿制药完成临床试验申报生产,尚在审评中,预期将为临床提供更多治疗选择。

2 上市新药的临床研发案例

以下将简要总结近15年国内外上市新药的临床研究经验。几个新药的具体案例显示,支持上市的关键研究均包括短期安全有效性确证研究和至少1年的长期安全性研究。纵向而言,随着国际对疾病认知的进展,功能性胃肠病诊断的罗马标准由1994年的罗马I标准逐渐更新至2016年的罗马IV标准^[4-5],近年来新药关键临床试验的患者入选标准、主要疗效终点和试验周期等关键设计要素在不断更新;横向而言,不同国家间的临床试验设计也略有不同。

2.1 鲁比前列酮

鲁比前列酮是一种局部起效的氯离子通道激动

药,通过活化位于胃肠道上皮尖端管腔细胞膜上的2型氯离子通道,促进肠液的分泌和肠道的蠕动。鲁比前列酮胶囊2006年在美国上市,用于治疗成人慢性特发性便秘(Chronic Idiopathic Constipation, CIC),推荐剂量为每次24 μg *bid*。支持临床安全有效性评价的临床试验主要包括在美国开展的2项相同设计的III期随机双盲安慰剂对照试验(SC0131、SC0232)、1项随机撤药试验(SC01S2第1部分)和3项长期开放试验(SC01S1、SC01S2第2部分、SC02S3),见表1^[6-7]。常见药物不良反应为恶心、腹泻、腹胀、腹痛和头痛等。

2.2 PRU

PRU是一种选择性、高亲和力的5-HT₄受体激动药,通过促肠动力发挥作用。琥珀酸普芦卡必利片2009年10月获欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准上市,用于治疗成年女性患者中通过轻泻剂难以充分缓解的慢性便秘症状,推荐剂量为每次2 mg *qd*。关键有效性试验主要为3项III期随机双盲安慰剂对照试验PRU-INT-6、PRU-USA-11、PRU-USA-13^[8-10],1项剂量滴定试验PRU-USA-25和1项再次治疗试验PRU-USA-28,其他还包括7项为期24周~36个月的长期开放试验。由于其中男性受试者所占比例较低(12.2%),且男性亚组主要疗效终点结果与安慰剂相似,因此该产品在EMA上市时仅批准用于女性。2015年4月,EMA根据一项男性随机双盲安慰剂对照III期临床研究SPD555-302将适应症扩大到男性患者^[11-12]。

PRU于2012年进口中国,支持性数据除3项III期试验PRU-INT-6、PRU-USA-11和PRU-USA-13外,还包括1项中国健康志愿者药代动力学研究和1项亚洲国际多中心随机对照临床试验PRU-CRC-3001^[13],批准“用于治疗成年女性患者中通过轻泻剂难以充分缓解的慢性便秘症状”。

表1 鲁比前列酮胶囊的主要临床试验

Table 1 Main clinical trials of lubiprostone capsules

试验编号	研究人群	目的	设计	周期	主要终点	受试者人数
SC0131、SC0232	随机化前至少6个月内,平均自发的排便次数小于3次并伴有至少1个下列症状:	有效性、安全性	多中心、随机、双盲、安慰剂对照	4周	第1周的自发的排便次数	女性426例,男性53例
SC01S2第1部分	①非常硬的大便至少占有所有排便的1/4;②排便不尽感至少占有所有排便的1/4;③排便费力至少占有所有时间的1/4	评估治疗后反应	多中心、撤药期随机双盲安慰剂对照	4周治疗期+3周随机撤药期	复发	女性104例,男性24例
SC01S1	①非常硬的大便至少占有所有排便的1/4;②排便不尽感至少占有所有排便的1/4;③排便费力至少占有所有时间的1/4	安全性	多中心、开放	24周	常规安全性指标	女性274例,男性32例
SC02S3	①非常硬的大便至少占有所有排便的1/4;②排便不尽感至少占有所有排便的1/4;③排便费力至少占有所有时间的1/4	安全性	多中心、开放	48周	常规安全性指标	女性275例,男性49例
SC01S2第2部分	①非常硬的大便至少占有所有排便的1/4;②排便不尽感至少占有所有排便的1/4;③排便费力至少占有所有时间的1/4	安全性	多中心、开放	48周	常规安全性指标	女性208例,男性40例

表2 琥珀酸普芦卡必利片 (PRU) 主要的临床试验

Table 2 Main clinical trials of prucalopride (PRU) succinate tablets

试验编号	研究人群	目的	设计	周期	主要终点	受试者人数
PRU - INT - 6、 PRU - USA - 11、 PRU - USA - 13	CSBM 次数 ≤ 2 次, 在就诊前 下列一项或多项症状出现至 少 6 个月: 至少 1/4 的排便硬 或非常硬, 至少 1/4 的时间有 排便不完全感, 或至少 1/4 的 时间排使用力。	有效性、安全性	多中心、随机、 双盲、安慰剂对 照	12 周	治疗 12 周内每周 平均发生 ≥ 3 次 CSBM 的患者比例	1 924 例(PRU 2 mg: PRU 4 mg; 安慰剂 = 640: 639: 645) 女性 1 704 例, 男性 220 例
SPD555 - 302	同上	男性慢性便秘 患者的有效性、 安全性	多中心、随机、 双盲、安慰剂对 照	12 周	治疗 12 周内每周 平均发生 ≥ 3 次 CSBM 的患者比例	374 例(PRU 1 mg: PRU 1 ~ 2 mg; PRU 2 mg; 安慰剂 = 14: 65: 98: 181) 均为男 性受试者
PRU - CRC - 3001	同上	有效性、安全性	亚洲多中心、随 机、双盲、安慰 剂对照	12 周	治疗 12 周内每周 平均发生 ≥ 3 次 CSBM 的患者比例	501 例(PRU 2 mg: 安慰剂 = 249: 252)
SPD555 - 401	同上	有效性、安全性	多中心、随机、 双盲、安慰剂对 照、IV 期	24 周	治疗 12 周内每周 平均发生 ≥ 3 次 CSBM 的患者比例	340 例(PRU < 2 mg : PRU 2 mg; 安慰剂 = 30: 141: 169)

CSBM: 完全自发排便

自首次上市批准后, PRU 还完成了 1 项 IV 期随机对照临床试验 SPD555 - 401。2018 年 12 月, 美国批准 PRU 用于治疗成人 CIC, 关键有效性试验包括 6 项双盲、随机、安慰剂对照、多中心临床试验(PRU - INT - 6、PRU - USA - 11、PRU - USA - 13、SPD555 - 302、PRU - CRC - 3001、SPD555 - 401), 见表 2^[14-15]。常见的药物不良反应为头痛、恶心、腹泻和腹痛等。

2.3 利那洛肽

利那洛肽是一种鸟苷酸环化酶 C (Guanylyl Cyclase - C, GC - C) 激动药, 可激活胃肠道腔面上的 GC - C 受体, 使细胞内环磷酸鸟苷 (Cyclic Guanosine Monophosphate, cGMP) 升高以及分泌至肠腔内的氯化物和碳酸氢盐增多, 从而使肠液分泌增加和胃肠转运加速; 通过增加胞外 cGMP 水平, 降低内脏对伤害性刺激的敏感性。利那洛肽胶囊于 2012 年 8 月在美国批准上市, 用于治疗成人 CIC 和成人便秘型肠易激综合征 (Constipation Predominant Irritable Bowel Syndrome, IBS - C), CIC 推荐剂量为每次 145 mg *qd*。支持临床安全有效性评价的临床试验主要包括 2 项 III 期随机双盲安慰剂对照试验 (LIN - MD - 01、MCP - 101 - 303) 和 2 项长期开放试验 (MCP - 103 - 305、LIN - MD - 02), 见表 3^[16-17]。常见的药物不良反应为腹泻、腹痛、胀气、上呼吸道感染等。

2.4 普卡那肽

普卡那肽是一种 GC - C 受体激动药, 与利那洛肽机制相同。普卡那肽片 2017 年在美国批准上市, 用于成人 CIC, 推荐剂量为每次 3 mg *qd*。支持临床

安全有效性评价的临床试验主要包括 2 项 III 期随机双盲安慰剂对照试验 (研究 SP304203 - 00 和 SP304203 - 03) 和 1 项长期开放试验 (SP304203 - 01), 见表 4^[18-19]。常见的药物不良反应为腹泻。

2.5 Elobixibat

Elobixibat 是回肠胆汁酸转运蛋白 (ileal bile acid transporter, IBAT) 抑制药, 可以干扰胆汁酸盐的肠肝循环, 促进胆汁酸在肝的合成并将其排入肠腔, 从而发挥促进肠道分泌及蠕动的的作用。Elobixibat 片 2018 年在日本上市, 用于慢性便秘症 (除器质性疾病引起的便秘), 成人推荐剂量为饭前口服 10 mg *qd* 根据症状适当增减, 最高用量为每日 15 mg。支持临床安全有效性评价的临床试验主要包括在日本开展的 1 项 II 期研究 AJG533/ET1、1 项 III 期研究 AJG533/CT1 和 1 项长期给药研究 AJG533/LT1, 见表 5^[20-21]。常见的不良反应为腹痛、腹泻、腹胀等。

3 临床试验设计

结合上述案例和审评经验, 以下就临床试验设计和评价的关键点提出一些考虑。

3.1 临床药理学研究

在早期研发阶段药效学研究方面, 建议根据药物特点, 考虑在健康志愿者和患者中探索药物对整个胃肠道和/或结肠传输、相关症状 (如: 大便性状、频次、其他感觉等) 和大便检查 (如: 重量、所含电解质等) 的影响, 并建议记录结肠压力。肠道传输功能评估有多种方法可采用, 包括不透 X 线的标志物、核素法等。当药物首次用于人体时, 有必要排除有排便障碍的患

表3 利那洛肽胶囊主要的临床试验

Table 3 Main clinical trials of linaclotide capsules

试验编号	研究人群	目的	设计	周期	主要终点	受试者人数
LIN - MD - 01	满足功能性便秘的改良罗马 II 标准。	有效性、安全性	多中心、随机、双盲、安慰剂对照	12 周	12 周治疗期内至少 9 周中,每周 CSBM \geq 3 次,并比基线增加至少 1 次的患者	630 例(利那洛肽 145 μ g : 利那洛肽 290 μ g : 安慰剂 = 213 : 202 : 215) 女性 570 例,男性 60 例
MCP - 101 - 303	同上	有效性、安全性、随机撤药	多中心、随机、双盲、安慰剂对照	16 周(12 周治疗期 + 4 周随机撤药期)	12 周治疗期内至少 9 周中,每周 CSBM \geq 3 次,并比基线增加至少 1 次的患者	642 例(利那洛肽 145 μ g : 利那洛肽 290 μ g : 安慰剂 = 217 : 216 : 209) 女性 561 例,男性 81 例
MCP - 103 - 305	CIC 或 IBS - C 患者	长期安全性和治疗满意度	开放、单臂	78 周	常规安全性指标	1 725 例
LIN - MD - 02	CIC 或 IBS - C 患者	长期安全性和治疗满意度	开放、单臂	78 周	常规安全性指标	1 553 例

CIC: 慢性特发性便秘; IBS - C: 便秘型肠易激综合征

表4 普卡那肽片的主要临床试验

Table 4 Main clinical trials of plecanatide tablets

试验编号	研究人群	目的	设计	周期	主要终点	受试者人数
SP304203 - 00、 SP304203 - 03	在筛查访视前至少 3 个月内符合 CIC 改良罗马 III 标准,并且在诊断前至少 6 个月内出现症状。	有效性、安全性、	多中心、随机、双盲、安慰剂对照	12 周	12 周治疗期内至少 9 周中(包括最后 4 周的至少 3 周),每周 CSBM \geq 3 次,并比基线增加至少 1 次的患者。	2 683 例(3 mg : 6 mg : 安慰剂 = 896 : 890 : 897) 女性受试者占 80%
SP304203 - 01	成人 CIC 患者	长期安全性	多中心、开放	72 周	常规安全性指标	1 782 例(3 mg : 6 mg = 230 : 1 552)

表5 Elobixibat 片的主要临床试验

Table 5 Main clinical trials of Elobixibat tablets

试验编号	研究人群	目的	设计	周期	主要终点	受试者人数
AJG533/ET1	满足功能性便秘的改良罗马 III 标准	有效性、安全性、	随机、双盲、安慰剂对照	14 d	给药第 1 周自发排便变化量	163 例(5 mg : 10 mg : 15 mg : 安慰剂 = 43 : 39 : 41 : 40)
AJG533/CT1	同上	有效性、安全性、	随机、双盲、安慰剂对照	14 d	给药第 1 周自发排便变化量	132 例(10 mg : 安慰剂 = 69 : 63)
AJG533/LT1	同上	长期安全性	开放、5 ~ 15 mg (适量增减)	52 周	常规安全性指标	340 例

者。依据罗马 IV 标准中的慢性功能性便秘的定义,对正常传输型便秘(Normal Transit Constipation, NTC)和慢传输型便秘(Slow Transit Constipation, STC)分层,确定适用人群。必要时,可将一部分人群排除(如明确对于 STC 有效者,可将 NTC 排除)。

早期试验建议考虑到性别因素,试验组同时纳入男性和女性受试者。

3.2 探索性临床试验

探索性临床试验主要是为确证性试验设计和给药方案提供数据支持。一般采用随机、双盲、对照设计,受试者选择参考确证性临床试验部分,基于前期

药代动力学/药效学评估结果设置多个剂量组,充分评价药物的量效关系。

3.3 确证性临床试验

3.3.1 总体设计

确证性临床试验建议采用随机、双盲、平行对照设计。

慢性便秘发病原因复杂,存在一定精神因素的影响,故为显示新药的确切疗效,需采用安慰剂对照。同时,为了支持新药作为一线治疗,需要证明该药对比临床标准治疗具有同样或更好的获益风险比,即非劣效或优效,阳性对照需采用有确切临床证据的产

品,遵循相关指导原则预先确定合理界值。

试验需要考虑年龄、性别、地理区域、疾病严重程度等,以及前期研究提示对研究药物反应有差异的基线因素。为减少偏倚,必要时可采用分层随机化的方法。

3.3.2 受试者

受试者应符合罗马IV标准^[22]中功能性便秘的定义,排除因器质性疾病和药物因素引起的便秘。受试者尽可能接近目标治疗人群,包括入组足够数量的男性受试者和老年受试者,除非前期证据提示在该人群中潜在获益小于风险。

一般设置至少2周的导入期,以洗脱之前的阳性治疗,并且确认患者病情稳定,符合入选标准。在基线时给予患者相同的生活方式建议,或对膳食纤维和水的摄入、运动等生活方式进行统一培训,以保证组间均衡。

3.3.3 给药方案

给药方案应有前期临床试验数据等科学支持,根据量效关系和整体获益风险评估合理选择剂量、频率。治疗持续时间应足够长,以评价药效是否持续,并覆盖可能的后期病例脱落或退出,推荐至少为3个月。之后至少随访4周,以评估撤药和反弹。

如果患者连续3 d或3 d以上没有排便,则允许患者服用泻剂(如比沙可啶)作为补救治疗。

3.3.4 疗效评估

主要疗效终点推荐使用:平均每周完全自发排便(Completely Spontaneous Bowel Movement,CSBM)次数 ≥ 3 次,同时较基线增加至少1次。美国2012年批准的利那洛肽和2017年批准的普卡那肽有效性指标及其判断标准可供参考,见表3和表4。

次要疗效终点可以包括以下内容:①评估CSBM和自发排便(spontaneous bowel movement,SBM)的频率;②大便一致性评价;③其他症状的评价,如费力、完全排出、肛门直肠堵塞的感觉、疼痛和不适,以及需要手动助排(例如“轻松”即李克特量表5~7分,手动助排的二分类评价等);④使用部分已验证的量表评估患者的便秘症状(如BFI、BF日记),PAC-SYM等;⑤“变化”的总体印象量表(PGIC),评价“满意的排便习惯”等;⑥一般的生命质量(如SF-36、SF-12)以及特定疾病生命质量(如PAC-QOL);⑦急救治疗;⑧首次用药后第1次SBM或CSBM。

3.3.5 安全性评估

由于慢性便秘的治疗可能需要间歇或连续长期给药,根据ICH E1,通常需在足够的样本量中观察至少12个月以评价安全性。根据前期证据,设计充分的安全性监测项目、频率和随访计划。

4 临床结果评价

原则上遵循药物上市申请的基本评价标准,包括数据来源和质量、有效性评价、安全性评价、获益-风险评估等。

4.1 有效性评价

评价临床试验关键设计是否合理,实际入选人群是否可充分代表目标人群,分析基线是否均衡可比,重要亚组结果是否与整体人群一致。

女性患病率高于男性,临床试验中通常实际招募的男性受试者有限,而临床试验数据的局限性可能影响最终批准的适应症人群。例如PRU最初在欧盟仅批准用于成年女性,后通过一项男性受试者III期临床试验将适应症扩大到男性患者。

65岁以上老年人群患病率增加,理论上对药物的敏感性更高,且合并其他疾病、合用其他药物的可能性更高,因此建议进行亚组分析,考虑结合老年患者药代动力学特征等,综合评价老年患者的有效性和安全性。另外还需要关注肝肾功能不全和药物相互作用等影响因素。

慢性便秘临床试验中常见的可能影响有效性评价的方案偏离包括:违背方案使用可能影响有效性评价的合并用药,涉及主要疗效指标判断的患者日记内容缺失等。对于所有可能影响有效性评价的方案偏离,均应从保守角度进行必要的敏感性分析,以进一步评价整体结论的稳健性。

4.2 安全性评价

目前临床上已有安全性较好的慢性便秘治疗药物可供选择,因此对于研究药物的安全性特征相对要求较高。

分析入选人群特征和暴露程度,是否存在可能影响安全性评价的局限性因素。特别是对于方案中列为特殊关注的安全性问题等,需要重点考虑监测相关不良事件的措施和频率是否足够用于安全性评价。

需特别关注对药物作用机制相关的潜在风险、药物对于心血管安全性的评估等。关注胃肠道事件,服药后引起的腹泻和腹泻导致的一系列水、电解质、酸碱平衡改变,以及这些原因引起的心率与血压变化,如低血压、晕厥类的特殊事件都是安全性评价的重点。

综合考虑不良事件的发生频率、严重程度、与研究药物的相关性、预后和可逆性等因素,关注是否存在剂量或治疗持续时间等相关趋势。重视实验室及心电图检查中研究者判定为有临床意义的异常情况,不应仅作为“各类检查异常”孤立解读。对于一些安全性特征可能存在差异的特殊人群,如老年患者等,需要关注亚组安全性特征

与整体人群的一致性。对于重要的已确定风险、潜在风险和缺失信息,制定必要的风险管理措施。

5 讨论

近年来国际上有较多新机制药物获批用于慢性便秘治疗,我国也有多家企业针对该适应症开展药物研发,但国内尚未发布慢性便秘治疗药物临床试验技术指南。慢性便秘具有病因复杂、临床患病率高、女性多见、易间歇或长期用药等特点,近年来学界对疾病的认知和临床诊治均有较大进展。本文总结了国内外近15年上市新药研发经验:随着国际功能性胃肠病诊断的罗马标准更新,药物临床试验的入选标准随之更新,当前国内和登记在 ClinicalTrials.gov 网站中正在开展的临床试验,入选标准已正在使用罗马IV标准;支持上市的关键研究一般需要包括短期安全有效性确证研究和至少1年的长期安全性研究,通过观察便秘症状(主要为排便次数)和生活质量的改善情况进行疗效评估;临床试验设计和评价中需要关注性别差异等。本文结合已上市新药研发经验、相关指南以及对疾病特点、治疗需求、诊治进展的分析,从技术审评角度,对慢性便秘临床试验总体设计、受试者和对照选择、给药方案、有效性和安全性指标、试验结果评价等方面提出一些考虑,期望能够为国内药物临床研发和评价提供有益参考。

参考文献:

- [1] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,功能性胃肠病协作组中国慢性便秘专家共识意见(2019,广州)[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(9): 577-598.
- [2] EMA. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation(including opioid induced constipation) and for bowel cleansing [EB/OL]. London (UK): EMA. 2015-09-14 [2021-12-16]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-treatment-chronic-constipation-including-opioid-induced_en.pdf.
- [3] LINDBERG G, HAMID S S, MALFERTHEINER P, et al. World gastroenterology organisation global guideline constipation - a global perspective [J]. *J Clin Gastroenterol* 2011 45(6): 483-487.
- [4] 方秀才. 罗马IV诊断标准在慢性便秘诊断中的应用 [J]. 中华胃肠外科杂志 2016, 19(12): 1321-1323.
- [5] 安婧, 刘诗. 功能性胃肠病罗马IV诊断标准解读 [J]. 医学新知杂志 2017, 27(5): 501-502.
- [6] FDA. Labels for NDA 021908 [EB/OL]. Maryland (UAS): FDA. 2020-11-30 [2021-12-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021908s0181bl.pdf.
- [7] FDA. Medical review for NDA 021908 [EB/OL]. Maryland (UAS): FDA. 2006-03-24 [2021-12-16]. https://zy.yaozh.com/qyppspxt/drugsatfda_docs/nda/2006/021908s000_Amitiza_MEDR.pdf.
- [8] TACK J, VAN O M, BEYENS G, et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives [J]. *Gut* 2009 58(3): 357-365.
- [9] QUIGLEY E M M, VANDEPLASSCHE L, KERSTENS R, et al. Clinical trial: The efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation - a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 29(3): 315-328.
- [10] MICHAEL C M D, RENÉ K M S, AN R P D, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation [J]. *N Engl J Med* 2008 358(22): 2344-2354.
- [11] EMA. Resolor: EPAR - product information [EB/OL]. London (UK): EMA. 2020-06-25 [2021-12-16]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/resolor-epar-product-information_en.pdf.
- [12] EMA. Resolor: EPAR - public assessment report [EB/OL]. London (UK): EMA. 2009-11-17 [2021-12-16]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/resolor-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [13] KE M, ZOU D, YUAN Y, et al. Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: A randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Neurogastroenterol Motil* 2012 24(11): 999.
- [14] FDA. Labels for NDA 210166 [EB/OL]. Maryland (USA): FDA. 2020-11-09 [2021-12-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/210166s0021bl.pdf.
- [15] FDA. Multi-discipline review for NDA 210166 [EB/OL]. Maryland (USA): FDA. 2018-12-14 [2021-12-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210166orig1s000MultidisciplineR.pdf.
- [16] FDA. Labels for NDA 202811 [EB/OL]. Maryland (USA): FDA. 2021-08-24 [2021-12-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202811s0181bl.pdf.
- [17] FDA. Medical review for NDA 202811 [EB/OL]. Maryland (USA): FDA. 2012-08-30 [2021-12-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202811orig1s000MedR.pdf.
- [18] FDA. Labels for NDA 208745 [EB/OL]. Maryland (USA): FDA. 2021-04-13 [2021-12-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208745s0111bl.pdf.
- [19] FDA. Medical review for NDA 208745 [EB/OL]. Maryland (USA): FDA. 2017-01-19 [2021-12-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/208745Orig1s000MedR.pdf.
- [20] PMDA. Elobixibat 日本上市说明书 [EB/OL]. Tokyo (Japan): PMDA. 2021-09-01 [2021-12-16]. http://zy.yaozh.com/pmda/pdf/13329111890_2359008F1025_1_05.pdf.
- [21] PMDA. Elobixibat 审议结果报告书 [EB/OL]. Tokyo (Japan): PMDA. 2018-01-19 [2021-12-16]. https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20180201001/111890000_23000AMX00013_A100_1.pdf.
- [22] BLACK C J, FORD A C. Chronic idiopathic constipation in adults: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and clinical management [J]. *Med J Aust* 2018 209(2): 86-91. (本文编辑 吴焕贤)