

차세대 완하제

¹성균관대학교 의과대학 내과학교실, ²단국대학교 의과대학 내과학교실,
³서울대학교 의과대학 내과학교실, ⁴울산대학교 의과대학 소화기내과학교실,
⁵순천향대학교 의과대학 소화기연구소, ⁶부산대학교 의과대학 내과학교실,
⁷전남대학교 의과대학 내과학교실, ⁸이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실,
⁹계명대학교 의과대학 내과학교실, ¹⁰원광대학교 의과대학 내과학교실 및 소화기질환 연구소

홍성노¹ · 신정은² · 홍경섭³ · 정기욱⁴ · 이태희⁵
 이봉은⁶ · 박선영⁷ · 김성은⁸ · 박경식⁹ · 최석채¹⁰;
 대한소화기기능성질환 · 운동학회 변비 및 항문직장기능 연구회

New Generation Laxatives

Sung Noh Hong¹, Jeong Eun Shin², Kyoung Sup Hong³, Kee Wook Jung⁴, Tae Hee Lee⁵,
 Bong Eun Lee⁶, Sun-Young Park⁷, Seong-Eun Kim⁸, Kyung Sik Park⁹, Suck Chei Choi¹⁰;
 and Constipation Research group of the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility

Department of Internal Medicine, ¹Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul;

²Dankook University College of Medicine, Cheonan; ³Seoul National University College of Medicine, Seoul;

⁴Department of Gastroenterology, University of Ulsan College of Medicine, Seoul;

⁵Institute for Digestive Research, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul;

Department of Internal Medicine, ⁶Pusan National University School of Medicine, Busan;

⁷Chonnam National University Medical School, Gwangju;

⁸Ewha Womans University School of Medicine, Seoul; ⁹Keimyung University School of Medicine, Daegu;

and ¹⁰Department of Internal Medicine and Digestive Disease Research Institute,

Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

A significant proportion of chronic constipation patients are dissatisfied with their treatment. Recently, a number of new medications have been introduced for patients refractory to conventional laxatives, such as prucalopride, lubiprostone, linaclotide, and elobixibat. Prucalopride is a novel gastrointestinal prokinetic agent that acts as a 5-hydroxytryptamine type 4 (5-HT₄) agonist. Compared with older nonselective 5-HT₄ agonists, the higher selectivity of prucalopride for 5-HT₄ receptors can reduce the risk of significant adverse cardiovascular events. Prucalopride improves stool frequency and consistency, and reduces the need for rescue medications. Lubiprostone, a chloride channel activator, increases the secretion of intestinal fluid, improves the stool frequency and consistency, and reduces straining. Linaclotide, a guanylate cyclase-C agonist, is effective in treating patients with chronic constipation and its effect on visceral sensitivity, as shown mainly in animal studies, provides an attractive pharmaceutical option for

Correspondence to Kyung Sik Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Medical Center, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea
 Tel: +82-53-250-7088, Fax: +82-53-250-7088, E-mail: seenae99@dsmc.or.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

patients with irritable bowel syndrome with constipation. Elobixibat is an ileal sodium-dependent bile acid transporter inhibitor that blocks the enterohepatic circulation of bile acids, increasing the bile acid concentration in the intestine, which accelerates colonic transit and softens the stool. A phase III trial of the treatment of chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation is underway. The clinical application of new-generation laxatives will contribute to the management of chronic constipation refractory to conventional laxatives. (Korean J Med 2015;88:9-14)

Keywords: Constipation; Laxatives; Prucalopride; Lubiprostone; Linaclotide

서 론

만성 변비는 서구의 경우 성인의 2-27%, 우리나라에서는 16.5%의 유병률을 보일 정도로 많은 환자에서 삶의 질을 떨어뜨리는 흔한 질환이다[1,2]. 인터넷을 이용한 설문 연구에서 만성 변비 환자의 68%가 완하제를 사용하고 있었으며, 28%는 전통적 완하제 치료에 전혀 만족하지 못하고 새로운 치료에 관심이 있다고 응답했다[3].

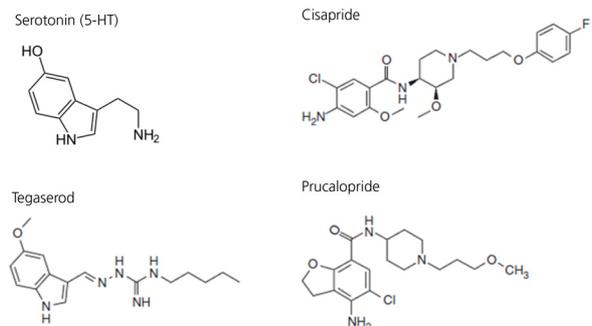
현재 주로 사용되고 있는 완하제는 부피형성 완하제, 삼투성 완하제, 자극성 완하제, 기타 완하제 등으로 구분할 수 있다. 그러나 세로토닌(5-hydroxytryptamine, 5-HT)이 장의 평활근을 자극하여 직접적으로 장운동을 촉진시키고, 염소 통로(chloride channel)가 장 분비를 조절하는 데 중요한 역할을 하는 것이 밝혀지면서 이러한 수용체에 특이적으로 작용하는 차세대 완하제가 개발되었고, 전통적 완하제에 반응이 없는 변비 환자의 치료에 새로운 장을 열고 있다. 본고에서는 최근 국내에 도입되어 사용 중인 세로토닌 4형(5-hydroxytryptamine type 4, 5-HT₄) 수용체 작용제인 prucalopride의 실제 임상 사용에 대해 알아보고, 아직 국내에 도입되지 않았지만 서구에서 사용되고 있는 선택적 제2형 염소 통로(type-2 chloride channel) 자극제인 lubiprostone과 guanylate cyclase C 작용제인 linaclotide에 대해 작용기전과 연구 결과를 중심으로 효과를 고찰해 보고자 한다.

5-HT₄ 수용체 작용제

체내 세로토닌 중 95%는 장에 존재하는데 장내 신경 조직이 세로토닌을 생성하고 주요 저장소는 점막 장크롬친화성 세포(enterochromaffin cell)이다[4]. 세로토닌은 장관근 중 간뉴론(myenteric interneurons)의 신경전달물질로서 느린 흥

분성 시냅스 후 반응(slow excitatory postsynaptic response)을 일으키는데[5], 7개의 수용체 아형들 중에서 5-HT₄ 수용체를 통하여 장관에서 연동운동을 증계하고 분비를 자극한다. 5-HT₄ 수용체에 작용하여 변비 치료에 사용되는 약제로는 cisapride, tegaserod, prucalopride 등이 있는데 화학적 구조에 차이가 있다(Fig. 1) [6]. Cisapride는 심장에 존재하는 특정 유전자(human ether-a-go-go gene, hERG)와 관련된 칼륨 통로에 친화력을 보여 QT 간격 연장으로 인한 부정맥을 유발할 수 있으며[6], tegaserod는 hERG에 친화력은 없지만 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2B} 수용체에도 작용을 하며 허혈성 심혈관 질환의 발생 증가가 보고되면서 현재 사용이 중단되었다[6].

Prucalopride는 cisapride, tegaserod와 달리 5-HT₄ 수용체에 만 선택적으로 작용하여 심혈관계 부작용 발생 위험이 없으며[7], 건강지원자를 대상으로 prucalopride를 치료 용량(2 mg) 및 치료 용량을 상회하는 용량(10 mg)으로 투여했을 때에도 QT 간격에 영향을 미치지 않았다[8]. Prucalopride를 복용한 경우 복용 시작 첫 2일 동안 심계항진 발생이 보고되고



Receptor binding profile of 5-HT₄ agonists at therapeutic concentrations

	5-HT ₄	5-HT ₃	5-HT ₂	5-HT ₁	hERG
Cisapride	+	+	+		+
Tegaserod	+	+	+	+	
Prucalopride	+				

Figure 1. 5-HT₄ receptor agonists [6]. 5-HT₄, 5-Hydroxytryptamine type 4; hERG, human ether-a- go-go gene.

있지만 발생률이 낮으며, 다른 심혈관 합병증의 발생 빈도도 매우 낮고 위약군에 비해 통계적 차이를 보이지 않았다 [9,10]. 따라서 심혈관 질환의 위험이 있는 환자에서는 prucalopride의 사용에 주의를 기울여야 하지만, 아직까지 알려진 의미 있는 합병증 발생 빈도가 매우 낮아 비교적 안전하게 사용될 수 있다.

Prucalopride의 임상적 효능은 전통적 완하제에 반응이 없는 만성 변비 환자를 대상으로 수행된 세 개의 대규모 전향적 무작위 대조 연구에서 잘 입증되었다[11-13]. 이들 연구에서는 주당 배변 횟수가 3회 미만이면서 과도한 힘주기, 단단하거나 덩어리진 변, 혹은 불완전 배변감을 호소하는 1,977명의 변비 환자를 대상으로 12주 동안 prucalopride로 투약했을 때 주당 자발적 완전배변(complete spontaneous bowel movement, CSBM) 횟수가 3회 이상으로 정상화된 환자가 위약군의 11%에 비해서 prucalopride군에서는 23.6%로 의미 있게 높았다. 주당 CSBM 횟수가 1회 이상 증가한 비율, 주당 평균 CSBM 횟수, 대변의 굳기, 첫 CSBM까지 소요된 시간, 구제 약물 필요성, 잔변감 정도, 환자 만족도, 배변의 만족도, 삶의 질 향상 등 변비와 연관된 여러 증상들의 정도 역시 prucalopride 사용군에서 유의하게 개선되었다[7]. 동양인을 대상으로 시행된 전향적 무작위 대조 연구에서는 prucalopride를 12주 사용하는 동안 CSBM 횟수가 주 3회 이상인 경우가 33.3%, CSBM 횟수가 주 1회 이상인 경우는 57.2%로 나타났다[14]. Prucalopride가 동양인에서 더 효과적일 수도 있지만, 체중과 중증도를 고려하면 동서양 간 의미 있는 차이는 없는 것으로 생각된다. Prucalopride는 장기간 사용에도 효과가 유지되고 안전한 약제로, 18개월 사용하는 동안 약효 감소로 중단한 경우는 약 10%였다[10].

가장 흔하게 발생하는 부작용은 두통과 소화기 증상(복통, 설사, 오심 등)인데 특히 복용 첫 날 주로 나타나고 서서히 호전된다. 따라서 투여 초기 두통이 발생하는 경우 acetaminophen 등을 1-3일 정도 복용하면서 기다려 볼 수 있다. 24개월 동안 prucalopride를 사용하던 중 3.3%에서 소화기 증상이 발생하였고 1.0%에서 두통이 발생하였다[10]. 부작용 때문에 prucalopride 사용을 중단한 경우는 첫 3개월 동안 2.5%였고, 대부분이 복통, 설사, 오심, 두통 때문이었다[10]. 65세 이상의 변비 환자에서도 prucalopride를 1 mg 혹은 2-4 mg 복용한 경우 동일하게 효과적이었고 안전하였다[15]. 따라서 65세 이상의 고령자에서는 1 mg을 사용하는 것이 추천된다.

2009년 10월 유럽을 시작으로 하여 2012년 10월 국내에서도 만성 변비 치료제로 prucalopride 사용이 승인되었지만, 건강보험은 적용되지 않는다. 현재 전통적 완하제에 반응하지 않는 여성 변비 환자에서 2차 약제로 처방이 가능하다. Prucalopride는 1일 1회 2 mg을 투여할 것이 권고되고 있지만, 65세 이상의 고령자, 중증의 신장에 환자(사구체여과율 < 30 mL/min/1.73 m²), 중증의 간장에 환자(Child-Pugh class C)에게는 1일 1회 1 mg을 투여할 것이 권고된다. 신장으로 배설되기 때문에 투석이 필요한 경우나 약제과민성, 장폐쇄가 있거나, 독성 거대 결장이 있는 경우에는 사용해서는 안 된다. 음식 섭취에 따른 생체 이용률(oral bioavailability)에 차이가 없기 때문에 매일 식사 여부와 상관없이 사용하면 된다. 1일 1회 2 mg을 초과하여 복용하는 경우에 효과는 상승되지 않으며, 4주간 투여 후에도 효과가 없는 경우 지속적인 사용은 권장되지 않는다. Prucalopride 사용이 여성에 국한하여 권장되는 이유는 연구에 참여했던 환자의 87%가 여성이었으므로 남성에서의 효과가 충분히 검토되지 않았기 때문이다[16]. 실제 전문가의 임상 경험과 무작위 대조 연구의 예비 결과에서 prucalopride 사용은 남성 변비 치료에 효과적이면서 안전하게 사용할 수 있음이 보고되고 있다[17].

Prucalopride는 서행성 변비 뿐만 아니라 배출장애형 변비나 변비형 과민성 장증후군 환자에서도 효과가 있었고[18], 힘주기, 잔변감 및 단단한 변 등의 전형적인 변비 증상 외에 복부 팽만감, 불편감 등의 복부 증상도 개선시켰다[19]. 따라서 다양한 아형의 만성 변비 환자에서 전통적 완하제에 반응이 없는 경우에는 prucalopride를 사용해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

염소 통로 작용제

제2형 염소 통로는 소장 상피 세포의 내강측 세포막에 위치하며, 활성화되면 장내로 염소를 배출하게 된다. Lubiprostone은 선택적인 제2형 염소 통로 작용제로, 활성화되면 염소가 배출될 때 나트륨도 함께 수동적 유출(passive efflux)이 되어 혈청의 전해질 수치의 변화 없이 장 분비를 증가시켜 장 내강 내의 염소 및 수분 함량을 높임으로써 장 통과 시간을 단축시키는 약제이다[19,20]. Lubiprostone 24 µg을 1일 2회 4주간 투약했을 때 주당 CSBM, 힘주기, 단단한 변 및 변비에 대한 전반적인 효능이 유의하게 개선되었다[21]. 또한

lubiprostone은 용량 의존적으로 16 µg을 사용한 경우 CSBM이 2.3회, 32 µg을 사용한 경우 3.5회, 48 µg을 사용한 경우 6.8회로 용량이 증가함에 따라 CSBM이 증가된다[22]. 2006년 미국 식품의약국에서 lubiprostone 48 µg이 만성 변비 치료제로 승인되었으나, 아직 국내에서 사용은 불가능하다. L-lubiprostone은 48주간의 추적 연구에서 약 13.3%가 부작용으로 치료를 중단하였고, 흔한 이상반응으로 구역(19.8%), 설사(9.7%), 복부팽만(6.9%) 및 두통(6.9%) 등이 있었다[23].

Guanylate cyclase-C 작용제

Guanylate cyclase-C는 장상피세포 및 장관 신경 세포에서 발현된다. 장상피세포의 내강측 세포막에 존재하는 guanylate cyclase-C가 활성화되면 guanosine triphosphate를 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)로 변화시킴으로써 세포 내 cGMP 농도가 상승하고, cGMP는 다시 이온채널인 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator를 통한 염소와 중탄산염 배출을 촉진시키며, 장관 내강과 체액 간의 전해질 및 삼투질 농도 차이에 의해 세포간극을 통한 나트륨 및 수분 배출이 증가하게 된다[24]. Linaclotide는 14개의 아미노산으로 이루어진 guanylate cyclase-C 수용체 작용제로서 상행결장 통과 시간을 감소시킨다[25]. 더욱이 동물 실험에서 내장과민성을 호전시켰다[26]. 변비형 과민성 장증후군 환자에서 시행된 두 개의 전향적 무작위 대조 연구에서 복통, 복부 불편감, 팽만감, 과도한 험주기 등의 증상 개선과 함께 배변 횟수도 유의하게 증가시켰다[27,28]. 미국 식품의약국은 2012년 변비형 과민성 장증후군 및 만성 변비를 적응증으로 linaclotide를 승인하였지만, 아직 국내에서는 사용이 불가능하다.

담즙산 수송체 억제제 (Ileal bile acid transporter inhibitor)

장간순환(enterohepatic circulation)을 통해 담즙산의 95% 이상이 회장 말단부에서 재흡수되어 다시 사용되는데, 담즙산이 재흡수되지 않고 대장으로 이동하면 adenylate cyclase를 활성화시켜 대장 연동 운동을 촉진시키고 투과성을 높임으로써 설사를 유발하게 된다[7]. Elobixibat는 회장에 있는 담즙산 수송체 억제제로 대장 통과 시간을 단축시키고 대변

을 무르게 한다[29]. 190명의 만성 변비 환자를 대상으로 한 전향적 무작위 대조 연구에서는 위약, elobixibat 5 mg, 10 mg, 15 mg군으로 무작위 배정 후 8주간 1일 1회 투약했을 때 10 mg 및 15 mg 투약군에서 위약과 비교하여 첫 주부터 배변 횟수 및 변비 증상을 개선시켰고 8주간의 투약 기간 중에 효과가 지속되었다. 가장 흔한 부작용은 복통과 설사였으며 용량 의존적이었다[30]. 현재 일일 elobixibat 5 mg, 10 mg 26주간 투약에 따른 유효성 및 안전성을 검증하는 3상 연구가 진행 중이다.

결 론

변비에 대한 많은 치료 방법이 사용되고 있지만, 여전히 많은 수의 환자들은 만성 변비로 고통받고 있다. 새로운 치료제로 5-HT₄ 수용체 작용제인 prucalopride, 염소 통로 작용제인 lubiprostone, guanylate cyclase-C 작용제인 linaclotide 등이 실제 임상에 도입되고 있으며, prucalopride는 국내에서 사용 가능하다. 이 밖에도 현재 임상연구 단계인 다수의 약제들이 존재하는데 담즙산 수송체 억제제로 3상 연구가 진행되고 있는 elobixibat [30], 5-HT₄ 수용체 작용제로 quinolone 계열의 velusetrag, benzamide 계열의 nanopride, guanylate cyclase-C 수용체 작용제로 plecanatide [31] 등 많은 차세대 완하제가 준비 중에 있다. 이러한 차세대 변비 치료제는 향후 전통적 완하제 사용에도 불구하고 고통을 받고 있는 변비 환자 치료에 도움이 될 수 있을 것으로 기대한다.

중심 단어: 만성 변비; 완하제; 프칼로프라이드; 루비프로스톤; 리나클로타이드

REFERENCES

1. Jun DW, Park HY, Lee OY, et al. A population-based study on bowel habits in a Korean community: prevalence of functional constipation and self-reported constipation. *Dig Dis Sci* 2006;51:1471-1477.
2. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, et al. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:227-236.
3. Müller-Lissner S, Tack J, Feng Y, Schenck F, Specht Gryp R. Levels of satisfaction with current chronic constipation treatment options in Europe-an internet survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:137-145.

4. De Maeyer JH, Lefebvre RA, Schuurkes JA. 5-HT₄ receptor agonists: similar but not the same. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:99-112.
5. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007;132:397-414.
6. Tack J, Camilleri M, Chang L, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:745-767.
7. Hong KS, Jung KW, Lee TH, et al. Current issues on the treatment of chronic constipation. *Korean J Gastroenterol* 2014;64:148-153.
8. Mendzelevski B, Ausma J, Chanter DO, et al. Assessment of the cardiac safety of prucalopride in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-and positive-controlled thorough QT study. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:203-209.
9. Chaplin S, Blaker P, Wilkinson M. Prucalopride (resolor): new treatment for chronic constipation. *Prescriber* 2010;21:24-29.
10. Camilleri M, Van Outryve MJ, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplassche L. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation-follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1113-1123.
11. Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. Prucalopride (resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009;58:357-365.
12. Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. 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. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:315-328.
13. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008;358:2344-2354.
14. 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. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:999-e541.
15. Müller-Lissner S, Rykx A, Kerstens R, Vandeplassche L. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:991-998, e255.
16. Quigley EM. Prucalopride: safety, efficacy and potential applications. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5:23-30.
17. Yiannakou Y, Bouchoucha M, Schiefke I, et al. Efficacy and safety of prucalopride in men with chronic constipation: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [abstract]. *Gastroenterology* 2014;146(Suppl 1):S160.
18. Jadav AM, McMullin CM, Smith J, Chapple K, Brown SR. The association between prucalopride efficacy and constipation type. *Tech Coloproctol* 2013;17:555-559.
19. Tack J, Stanghellini V, Dubois D, Joseph A, Vandeplassche L, Kerstens R. Effect of prucalopride on symptoms of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:21-27.
20. Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, et al. SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human ClC-2 chloride currents. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;287:C1173-C1183.
21. Johanson JF, Drossman DA, Panas R, Wahle A, Ueno R. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:685-696.
22. 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. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:544-e205.
23. Lembo AJ, Johanson JF, Parkman HP, Rao SS, Miner PB Jr, Ueno R. Long-term safety and effectiveness of lubiprostone, a chloride channel (ClC-2) activator, in patients with chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 2011;56:2639-2645.
24. Vaandrager AB. Structure and function of the heat-stable enterotoxin receptor/guanylyl cyclase C. *Mol Cell Biochem* 2002;230:73-83.
25. Andresen V, Camilleri M, Busciglio IA, et al. Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;133:761-768.
26. Eutamene H, Bradesi S, Larauche M, et al. Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:312-e84.
27. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. 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;107:1714-1724.
28. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. 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;107:1702-1712.
29. Wong BS, Camilleri M, McKinzie S, Burton D, Graffner H, Zinsmeister AR. Effects of A3309, an ileal bile acid transporter inhibitor, on colonic transit and symptoms in females with functional constipation. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2154-2164.
30. Chey WD, Camilleri M, Chang L, Rikner L, Graffner H. A

randomized placebo-controlled phase IIb trial of a3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1803-1812.

31. Shailubhai K, Comiskey S, Foss JA, et al. Plecanatide, an

oral guanylate cyclase C agonist acting locally in the gastrointestinal tract, is safe and well-tolerated in single doses. *Dig Dis Sci* 2013;58:2580-2586.