

第87回日本消化器内視鏡学会総会 ランチョンセミナー 22

最新の便秘治療

—慢性便秘症治療薬アミティーザ®の効果



座長：前田 耕太郎 先生
藤田保健衛生大学
下部消化管外科学講座 教授



演者：安部 達也 先生
医療法人健康会
くにもと病院 診療部長

便秘に月12回
処方された
お薬は1日1回



日程：2014年5月17日
場所：福岡国際会議場

The 87th congress of the Japan
Gastroenterological Endoscopy Society
Luncheon Seminar 22

記載されている薬剤の使用にあたっては、添付文書をご参照ください。

 **Abbott**
A Promise for Life

最新の便秘治療 —慢性便秘症治療薬「アミティーザ[®]」の効果

座長：前田 耕太郎 先生 藤田保健衛生大学 下部消化管外科学講座 教授

演者：安部 達也 先生 医療法人健康会 くにもと病院 診療部長

便秘症治療の領域においては長年にわたり新薬の登場がなく、既存の治療薬のアンメット・メディカルニーズを満たす薬剤の開発が待ち望まれていた。そのような中、2012年11月に本邦において慢性便秘症治療薬「アミティーザ[®]」が発売され、実に32年ぶりに従来の薬剤と異なる新規作用機序を有する便秘症治療薬が臨床の場で使用可能になった。食生活の欧米化や人口の高齢化を背景に、本邦において便秘症患者が増加しつつある現在、クロライドチャンネルアクチベーターという新規作用機序を有するアミティーザ[®]の臨床的有用性に大きな関心が集まっている。



本セミナーでは、大腸肛門病・消化器外科領域の第一人者であり、アミティーザ[®]発売後の豊富な使用経験をお持ちの医療法人健康会 くにもと病院 診療部長 安部 達也 先生をお招きし、臨床の場におけるアミティーザ[®]の有用性と、患者の背景と病態に応じた使用方法の実際と提言について、ご講演をいただいた。

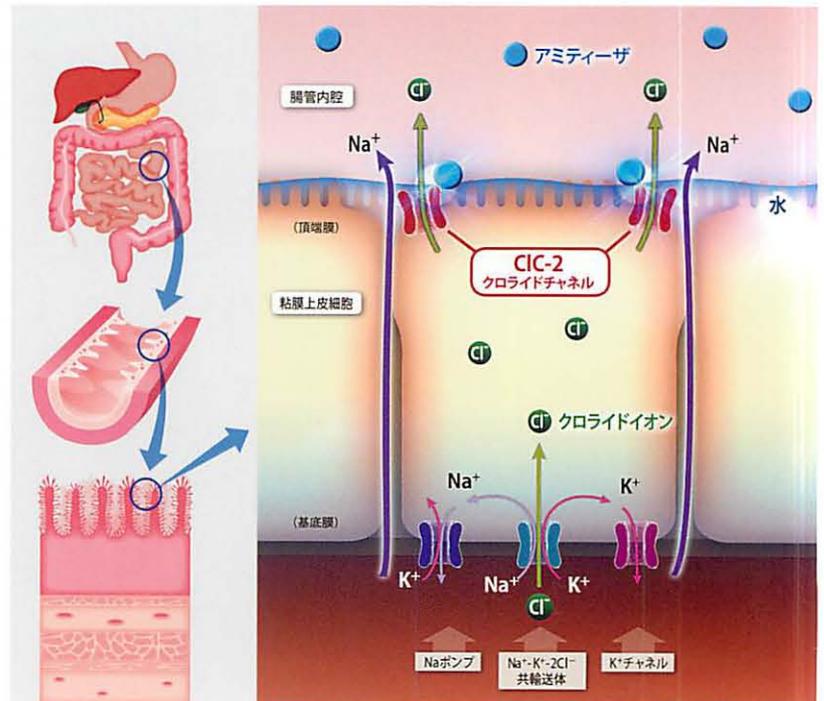
小腸のCIC-2クロライドチャンネルアクチベーター「アミティーザ[®]」

従来の治療薬と異なる作用機序、小腸局所で薬効を示す

従来の治療薬とは全く異なる作用機序を有する慢性便秘症治療薬アミティーザ[®]は、小腸のCIC-2クロライドチャンネル(CIC-2)を活性化し、Cl⁻が腸管腔側に移動し、またこのCl⁻の移動に伴いNa⁺も腸管腔側に移動する。これらのイオンの移動によって浸透圧が生じ、水分が腸管腔に分泌される。その結果、便が柔軟化し、便の腸管内輸送が促され、排便が促進される。なお、ヒト腸管において、CIC-2は小腸では粘膜上皮細胞の頂端膜(腸管腔側)に存在するが、大腸では主に粘膜上皮細胞の核膜上に存在することが報告されている^{1,2,3}。従って、アミティーザ[®]は小腸のCIC-2に選択的に作用するこ

とにより水分分泌を促進し、大腸では水分分泌を促進しないと考えられている(図1)。

図1 小腸におけるアミティーザ[®]の作用機序



監修：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野 准教授 内田信一 先生

慢性便秘症治療のアンメット・メディカルニーズを満たす薬剤

アミティーザ[®]は、刺激性下剤の長期連用によって問題となり得る耐性や習慣性の問題がなく、大腸メラノーシスの報告もない。また、生体内に存在するイオンを移動させることにより薬理作用を発揮することから、血清電解質異常の懸念も少ない。腸管内で速やかに代謝され、蓄積性は認められず、長期の服用が可能な薬剤である。作用機序が既存の治療薬とは全く異なることから、従来の慢性便秘症治療のアンメット・メディカルニーズを満たす薬剤として、臨床での有用性に注目が集まっている。

くにもと病院にてアミティーザ[®]の有用性を検討

慢性便秘症患者に対する臨床的検討

そこで我々は、食事・運動療法で効果不十分な、Rome IIIの機能的便秘の診断基準を満たす慢性便秘症患者164例

図2 便秘スコア

排便回数	排便補助
0 1~2回 / 1~2日	0 補助なし
1 2回 / 週	1 下剤の使用
2 1回 / 週	2 摘便、あるいは浣腸の使用
3 1回未満 / 週	
4 1回未満 / 月	
痛みを伴う排便困難感	試みたが排便ができなかった回数 / 24時間
0 まったくない	0 まったくない
1 まれに	1 1~3回
2 時々	2 3~6回
3 大抵	3 6~9回
4 常に	4 9回以上
残便感	病悩期間
0 まったくない	0 0年
1 まれに	1 1~5年
2 時々	2 5~10年
3 大抵	3 10~20年
4 常に	4 20年以上
腹痛	スコア合計
0 まったくない	最小値スコア 0
1 まれに	最大値スコア 30
2 時々	
3 大抵	
4 常に	
排便所要時間	
0 5分未満	
1 5~10分	
2 10~20分	
3 20~30分	
4 30分以上	

Agachan F. et al. Dis Colon Rectum. 39(6):681-685, 1996. より作成

にアミティーザ[®]24 μg 1カプセルを1日2回投与し、投与2週間後の便秘症状の改善度を評価した。便秘症状の程度は、①排便回数、②痛みを伴う排便困難感、③残便感、④腹痛、⑤排便所要時間、⑥24時間の中で試みたが排便できなかった回数、⑦病悩期間についてそれぞれ0~4点で評価し、更に下剤の使用を1点、摘便あるいは浣腸の使用を2点として加算し、最も軽症な場合を0点、最も重症な場合を30点として、総計0~30点の便秘スコアとして算出し、便秘スコアの投与前後の変化によって便秘症状の改善度を評価した(図2)⁴⁾。また便形状についても、プリストル便形状スケールを用いて投与前後での比較を行った。

対象症例の患者背景

対象症例のうち女性は87例(53%)、60歳以上の患者は119例(73%)と、高齢者の割合が高かった(図3)。122例(74%)では前治療として下剤を使用中であったため、これらの患者ではアミティーザ[®]24 μg 1カプセルを1日2回追加併用し、アミティーザ[®]の有用性が認められた場合は下剤

図3 アミティーザ[®]対象症例の年齢分布(くにもと病院)

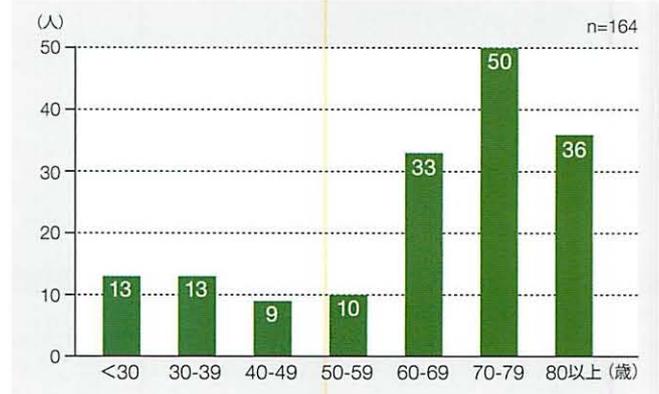


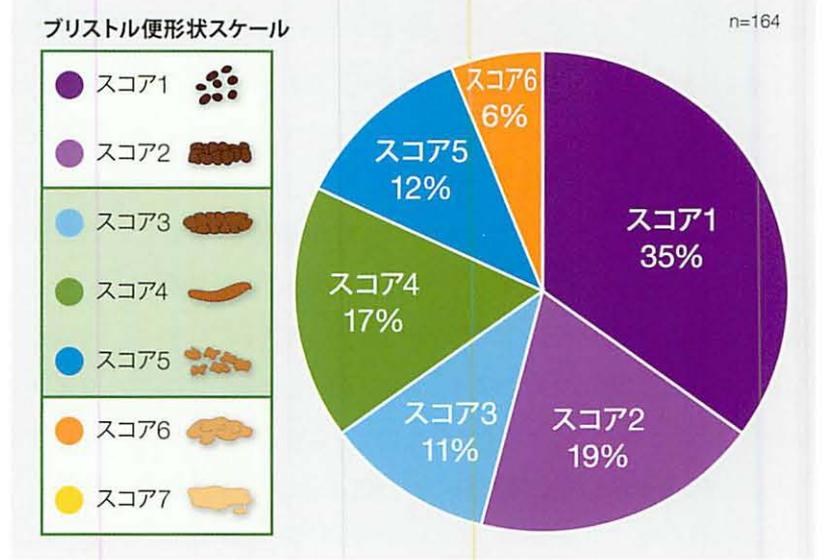
図4 アミティーザ[®]投与前の便秘症状(くにもと病院)





を減量する方法で検討を行った。アミティーザ®投与前の便秘症状としては、残便感を有する症例が最も多く87%であり、排便回数が週3回未満の症例は52%と、排便頻度の低下よりも残便感に代表される排出障害に悩む患者が多かったことが特徴的であった(図4)。ブリストル便形状スケールのスコアの中央値は2であった(図5)。便秘症のタイプとしては、便の結腸通過時間が遅延しているSlow Transit Constipation(通過遅延型)が5%、直腸からの排出が困難なDefecation Disorder(排出障害型)が46%、両タイプの混合型が49%であった。排出障害型の中でも、特に排便困難感が著しく、下剤が効きづらいのは、排便時に恥骨直腸筋や外肛門括約筋を上手く緩めることができない骨盤底筋協調運動障害であると考えられるが、対象症例のうち、排出障害型と混合型の症例の40%が骨盤底筋協調運動障害と判断された。

図5 アミティーザ®投与前の便形状(くにもと病院)



アミティーザ®による便秘スコアの改善

アミティーザ®投与後の便秘スコアの総スコアは、投与前平均9.3から投与後平均6.9へと有意に改善した($p < 0.01$)。各便秘症状については、痛みを伴う排便困難感、残便感、腹痛、排便所要時間のスコアが有意に改善し(各 $p < 0.05$)、特に排出障害型との関連が強いと考えられる、痛みを伴う排便困難感および残便感の改善が良好であった。便形状についても、投与前平均2.7と固い便であったものが投与後平均4.3となり、正常と考えられる便形状の範囲に改善した。

便秘スコアの総スコアにおいて投与前と比較し投与後で1点以上低下した症例を「有効」とした場合、66%の症例が「有効」と判断された。前治療として下剤を使用中であった症例の割合が高かったことを考えると、2週間の投与で「有効」と判断された症例が約7割であったことは良好な結果であったと考える。男女別に評価した場合、男性の「有効」症例は69%、女性の「有効」症例は63%であった。年齢および前治療としての下剤使用の有無による「有効」症例の割合に差は認められなかった。便秘症のタイプ別では、通過遅延型の

50%、排出障害型の58%、混合型の74%が「有効」と判断された。特に排出障害型の中でも重症と考えられる骨盤底筋協調運動障害と診断された患者の中でも、75%が「有効」と判断された。

アミティーザ®による患者QOLの改善

対象症例のうち35例で、アミティーザ®投与が慢性便秘症患者の労働生産性と日常生活の活動性に及ぼす影響について検討したところ、労働生産性については日本人の勤勉な国民性もあってか影響は認められなかったが、日常生活の活動性については投与前と比較し投与後で有意な改善が認められ($p < 0.002$)、アミティーザ®は患者のQOL改善にも寄与することが示された。

アミティーザ®の安全性と服薬継続症例

副作用は解析対象症例134例のうち54例(41%)で72件認められ、最も多かったのは悪心30件(23%)、次いで下痢21件(16%)であった。悪心の重症度が高くなった事象とも考えられる嘔吐の副作用は3件(2%)と少なかったが、服薬中止理由として最も多かった副作用は悪心であった。悪心は高齢者で少なく、女性および若年者で多い傾向が見られた。また下痢は前治療としての下剤の使用がない患者および男性で多く認められた。副作用が発現した患者のうち、31%の患者が服薬を継続したが、これらの患者では次第に

悪心の症状が軽快した。また、服薬を中止した患者では悪心の症状は速やかに軽快した。2週間を超えてアミティーザ[®]の投与継続可能であった症例は91例(69%)であった。

アミティーザ[®]による悪心への対応

アミティーザ[®]による悪心については、胃排出遅延、小腸での水分分泌による腸液の増加に基づく二次的な小腸の拡張などの発現機序が推測されている⁵⁾。悪心に対する対応としては、悪心の予防のため食後に投与し、発現した場合には減量を行うとされているが、より能動的な対応方法を検討するため、前述の便秘症状の改善度を評価した試験の対象症例に続いて、アミティーザ[®]24 μ g 1カプセル1日2回を投与した慢性便秘症患者71例にイトプリド塩酸塩^{注)}を併用投与した。イトプリド塩酸塩^{注)}の投与は、アミティーザ[®]の投与に

合わせた食事のタイミングで、1日2回食前に行った。結果、前述の試験の対象症例であったイトプリド塩酸塩^{注)}非併用患者と同等の便秘スコアの改善が得られ、副作用の発現は解析対象症例64例のうち14例(22%)、うち悪心は6件(9%)、下痢は4件(6%)と低減し、2週間を超えてアミティーザ[®]の投与継続可能であった症例は58例(91%)であった。

以上の検討から、アミティーザ[®]は性別、年齢、便秘症のタイプに関わらず慢性便秘症の改善に効果を示した。悪心の副作用は若年者の女性に、下痢の副作用は下剤による前治療のない男性に多い傾向が認められた。消化管運動賦活薬の併用により悪心の発現が低減し、治療の継続性も向上したことから、悪心の発現が予想される症例では消化管運動賦活薬の併用を考慮することも一案と考えられる。

質疑応答

Q:アミティーザ[®]投与の際に消化管運動賦活薬を併用する場合、どの位の期間継続して併用すべきか。

A:アミティーザ[®]による悪心は、服薬を継続すると数日で軽快するケースが多いとされており、併用する期間は1週間程度でも良いと考えられるが、当院の症例では悪心が継続する期間に個人差が見られるので、継続的に消化管運動賦活薬を併用している。

Q:前述の便秘症状の改善度を評価した試験では、アミティーザ[®]は通過遅延型と排出障害型の両タイプの便秘症を改善したが、この理由についてはどのように考察するか。

A:アミティーザ[®]は小腸局所で薬効を示すため、直腸性の便秘である排出障害型の便秘症には効果を示しにくいのではないかと予想したが、本試験の対象症例においては良好な改善が認められた。小腸で分泌された水分により柔軟になった便が直腸に充填されることにより、直腸が伸展し、直腸内圧が高まり、消失した便意の回復に寄与することによって排便を促進したのではないかと推察している。通過遅延型の便秘症については、小腸での水分分泌を促進し、小腸液が増加することによって、小腸から大腸への便の腸管内輸送が改善され、排便が促進されたのではないかと推察している。

注) 本邦における効能・効果は「慢性胃炎における消化器症状(腹部膨満感、上腹部痛、食欲不振、胸やけ、悪心、嘔吐)」であり、薬剤投与時の悪心予防の効能・効果は承認されていない。

文献

- 1) Gyömörey K. et al. Am J Physiol Cell Physiol. 279(6):C1787-C1794, 2000.
- 2) Mohammad-Panah R. et al. J Biol Chem. 276(11):8306-8313, 2001.
- 3) Lipecka J. et al. Am J Physiol Cell Physiol. 282:C805-C816, 2002.
- 4) Agachan F. et al. Dis Colon Rectum. 39(6):681-685, 1996.
- 5) Camilleri M. et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 290:G942-G947, 2006.

アミティーザ[®]カプセル24 μ g

ルビプロストンカプセル Amitiza[®] Capsules 24 μ g

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

日本標準商品分類番号	872359
承認番号	22400AMX00733000
承認年月	2012年6月
薬価収載年月	2012年11月
販売開始年月	2012年11月
国際誕生年月	2006年1月
再審査期間満了年月	2020年6月(8年)

●使用上の注意の改訂には十分ご注意ください

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者〔腸閉塞を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

組成・性状

販売名	アミティーザカプセル24 μ g		
成分・含量	1カプセル中 ルビプロストン24 μ g		
添加物	中鎖脂肪酸トリグリセリド、ゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、酸化チタン、黄色5号		
色・剤形	淡橙色の軟カプセル		
大きさ	長径	短径	重量
	9.5mm	6.0mm	0.2g
識別コード	SPI AA (PTPシートに表示)		

効能・効果

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>

薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。

用法・用量

通常、成人にはルビプロストンとして1回24 μ gを1日2回、朝食後及び夕食後に経口投与する。なお、症状により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤による治療により継続的な症状の改善が得られた場合、又は副作用が認められた場合には、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与することのないよう注意すること(「臨床成績」の項参照)。
- (2) 中等度又は重度の肝機能障害(Child-Pugh分類クラスB又はC)のある患者では、1回24 μ gを1日1回から開始するなど、慎重に投与すること(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)。
- (3) 重度の腎機能障害のある患者では、患者の状態や症状により1回24 μ gを1日1回から開始するなど、慎重に投与すること(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)。

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 中等度又は重度の肝機能障害のある患者〔本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)〕。
- (2) 重度の腎機能障害のある患者〔本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)〕。

2. 重要な基本的注意

動物実験で胎児喪失が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には妊娠検査を行うなど妊娠中でないことを確認すること。また、本剤の妊娠に及ぼす危険性について患者に十分に説明し、服薬中は避妊させること。なお、本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに医師に連絡するよう、指導すること。

3. 副作用

承認時における安全性評価対象例(1日48 μ g投与例)315例中、196例(62%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢95例(30%)、悪心73例(23%)等であった。

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
免疫系障害			気道過敏症
神経系障害		頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、感覚鈍麻、傾眠、失神
耳及び迷路障害			回転性めまい
心臓障害		動悸	頻脈
血管障害			ほてり
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	
胃腸障害	下痢(30%)、悪心(23%)、腹痛(6%)	腹部不快感、腹部膨満、嘔吐	消化不良、排便回数増加、出血性胃炎、痔核、逆流性食道炎、心窩部不快感、痔出血
皮膚及び皮下組織障害			湿疹、紅斑
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛、筋骨格硬直、四肢不快感
全身障害及び局所様態	胸部不快感(5%)		胸痛、不快感、異常感(気分不良)、倦怠感、浮腫、口渴
臨床検査			血中ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加、血中尿素増加、血中 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性、ヘモグロビン減少、体重増加、白血球数増加、血中リン増加

4. 高齢者への投与

一般に高齢者は生理機能(肝機能、腎機能等)が低下しているため、副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔³H〕で標識した本剤を用いた動物実験(ラット)で、放射能の胎児への移行が認められている。また、動物実験(モルモット)で胎児喪失が報告されている。(「禁忌」、「その他の注意」の項参照)〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔³H〕で標識した本剤を用いた動物実験(ラット)で、放射能の乳汁中への移行が報告されている。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

8. その他の注意

- (1) ラットに本剤20、100及び400 μ g/kg/日投与(体表面積換算で臨床用量の4、20及び81倍)を2年間投与したがん原性試験において、400 μ g/kg/日を投与した雄ラットで精巣の間質細胞腺腫の発生率が有意に増加した。雌ラットでは肝細胞腺腫の用量依存的な発生頻度増加がみられた。
- (2) ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、対照群に対し、本剤1000 μ g/kg/日投与(体表面積換算で臨床用量の約166倍)で着床数及び生存胎児数の有意な減少がみられた。

包装

アミティーザカプセル24 μ g PTP:100カプセル(10カプセル×10)
500カプセル(10カプセル×50)

詳細は添付文書等をご参照ください。

©登録商標(スキャンポファーマ所有)
※2013年12月改訂(第4版)

発売元

Abbott

アボット ジャパン 株式会社

東京都港区三田3-5-27

製造販売元

SUCAMPO

株式会社スキャンポファーマ

大阪府大阪市北区曽根崎新地2-2-16

資料請求先

アボット ジャパン株式会社 くすり相談室
〒108-6303 東京都港区三田3-5-27
フリーダイヤル 0120-964-930

Abbott
A Promise for Life