

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF 記載要領2013 に準拠して作成(一部2018に準拠)

クロライドチャンネルアクチベーター
ルビプロストンカプセルアミティーザ[®]カプセル12 μ g
アミティーザ[®]カプセル24 μ g
Amitiza[®] Capsules

剤形	軟カプセル
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	12 μ gカプセル:1カプセル中ルビプロストン12 μ g 24 μ gカプセル:1カプセル中ルビプロストン24 μ g
一般名	和名:ルビプロストン(JAN) 洋名:Lubiprostone(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日:12 μ gカプセル:2018年9月21日 24 μ gカプセル:2012年6月29日 薬価基準収載年月日:12 μ gカプセル:2018年11月28日 24 μ gカプセル:2012年11月22日 発売年月日:12 μ gカプセル:2018年11月28日 24 μ gカプセル:2012年11月22日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:ヴィアトリス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatris-e-channel.com/

本IFは2022年12月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IFとは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
1. 開発の経緯	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	14. その他	9
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	10
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	10
(1) 和名	2	2. 効能又は効果に関連する注意	10
(2) 洋名	2	3. 用法及び用量	10
(3) 名称の由来	2	(1) 用法及び用量の解説	10
2. 一般名	2	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(1) 和名(命名法)	2	4. 用法及び用量に関連する注意	10
(2) 洋名(命名法)	2	5. 臨床成績	12
(3) ステム(stem)	2	(1) 臨床データパッケージ	12
3. 構造式又は示性式	2	(2) 臨床薬理試験	14
4. 分子式及び分子量	2	(3) 用量反応探索試験	14
5. 化学名(命名法)	2	(4) 検証的試験	14
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	(5) 患者・病態別試験	17
7. CAS 登録番号	3	(6) 治療的使用	17
III. 有効成分に関する項目	4	(7) その他	18
1. 物理化学的性質	4	VI. 薬効薬理に関する項目	20
(1) 外観・性状	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	20
(2) 溶解性	4	2. 薬理作用	21
(3) 吸湿性	4	(1) 作用部位・作用機序	21
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	25
(5) 酸塩基解離定数	4	(3) 作用発現時間・持続時間	25
(6) 分配係数	4	VII. 薬物動態に関する項目	25
(7) その他の主な示性値	4	1. 血中濃度の推移・測定法	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 治療上有効な血中濃度	24
3. 有効成分の確認試験法	5	(2) 最高血中濃度到達時間	24
4. 有効成分の定量法	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	24
IV. 製剤に関する項目	6	(4) 中毒域	27
1. 剤形	6	(5) 食事・併用薬の影響	27
(1) 剤形の区別, 外観及び性状	6	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	27
(2) 製剤の物性	6	2. 薬物速度論的パラメータ	28
(3) 識別コード	6	(1) 解析方法	28
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨 及び安定な pH 域等	6	(2) 吸収速度定数	28
2. 製剤の組成	6	(3) バイオアベイラビリティ	28
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(4) 消失速度定数	28
(2) 添加物	6	(5) クリアランス	28
(3) その他	6	(6) 分布容積	28
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	6	(7) 血漿蛋白結合率	28
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	3. 吸収	28
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	4. 分布	28
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	(1) 血液-脳関門通過性	28
7. 溶出性	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	28
8. 生物学的試験法	7	(3) 乳汁への移行性	28
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	(4) 髄液への移行性	29
10. 製剤中の有効成分の定量法	8		
11. 力価	9		

(5) その他の組織への移行性	28	(2) 反復投与毒性試験	39
5. 代謝	30	(3) 生殖発生毒性試験	40
(1) 代謝部位及び代謝経路	30	(4) その他の特殊毒性	40
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	31	X. 管理的事項に関する項目	42
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	31	1. 規制区分	42
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	31	2. 有効期間	42
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	31	3. 包装状態での貯法	42
6. 排泄	31	4. 取扱い上の注意	42
(1) 排泄部位及び経路	31	5. 患者向け資材	42
(2) 排泄率	31	6. 同一成分・同効薬	42
(3) 排泄速度	31	7. 国際誕生年月	42
7. トランスポーターに関する情報	31	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価準収載年月日、販売開始年月日	42
8. 透析等による除去率	31	9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	43
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	32	10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	43
1. 警告内容とその理由	32	11. 再審査期間	43
2. 禁忌内容とその理由	32	12. 投薬期間制限に関する情報	43
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32	13. 各種コード	43
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32	14. 保険給付上の注意	43
5. 重要な基本的注意とその理由	33	XI. 文献	44
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33	1. 引用文献	44
(1) 合併症・既往歴等のある患者	33	2. その他の参考文献	44
(2) 腎機能障害患者	33	XII. 参考資料	45
(3) 肝機能障害患者	33	1. 主な外国での発売状況	45
(4) 生殖能を有する者	34	2. 海外における臨床支援情報	47
(5) 妊婦	34	(1) 相互作用に関する情報	47
(6) 授乳婦	34	(2) 妊婦における海外情報	47
(7) 小児等	34	(3) 小児等への投与に関する情報	48
(8) 高齢者	34	(4) 高齢者への投与に関する情報	48
7. 相互作用	35	XIII. 備考	50
(1) 併用禁忌とその理由	35	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	50
(2) 併用注意とその理由	35	2. その他の関連資料	50
8. 副作用	35		
(1) 重大な副作用と初期症状	35		
(2) その他の副作用	36		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36		
10. 過量投与	37		
11. 適用上の注意	37		
12. その他の注意	37		
(1) 臨床使用に基づく情報	37		
(2) 非臨床試験に基づく情報	37		
IX. 非臨床試験に関する項目	38		
1. 薬理試験	38		
(1) 薬効薬理試験	38		
(2) 副次的薬理試験	38		
(3) 安全性薬理試験	38		
(4) その他の薬理試験	39		
2. 毒性試験	39		
(1) 単回投与毒性試験	39		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アミティーザカプセル 24 μ g 及びアミティーザカプセル 12 μ g は、スキャンポファーマが開発したプロストン誘導体である、CIC-2 クロライドチャンネル活性化物質ルビプロストンを有効成分とする慢性便秘症治療薬である。

便秘は日常的によくみられる症状であるが、慢性化することにより、患者の生活の質(QOL)を著しく低下させ、また種々の合併症を引き起こすことが知られており¹⁾、軽視できない疾患である。

スキャンポファーマは慢性便秘の治療において、長期使用が可能であり、便を軟らかくし、腸管内輸送能を改善することが重要と考え、腸管での水分分泌促進作用、腸管内輸送促進作用を有する化合物の創製を試みた。その結果、これらの作用を有する化合物としてルビプロストンを見出した。その後、より詳細な検討を進めた結果、ルビプロストンは小腸上皮に存在する CIC-2 クロライドチャンネルを活性化し、水分分泌を促進することにより、便の水分含有量が低下している便秘症に対して有効な薬剤となると考えられた。また、ルビプロストンは既存の下剤と異なり、CIC-2 クロライドチャンネル活性化に基づく腸管粘膜上皮のバリア機能及び組織の修復作用も確認されている。

種々の非臨床試験の結果を基に、小型の軟カプセル剤としてスキャンポファーマの米国法人である Sucampo Pharmaceuticals, Inc.により米国にて臨床開発が開始され、現在、米国、シンガポール、メキシコ、タイにおいて、原因が特定できない慢性便秘である、慢性特発性便秘症等に対する治療薬として発売されている。本邦では健康成人を対象として、2003年11月から第I相臨床試験(単回投与)、2007年2月から第I相臨床試験(反復投与)が実施され、安全性が確認された。2007年11月から慢性特発性便秘症患者を対象とした用量反応性試験、続いて2009年4月から第III相比較試験並びに第III相長期投与試験を実施した結果、本剤の有効性・安全性が確認され、2012年6月、慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)に対する治療薬としてアミティーザカプセル 24 μ g の製造販売承認を得た。さらに2018年9月、アミティーザカプセル 12 μ g の製造販売承認を得た。

複数の海外第III相試験の結果から、2021年11月に「効能・効果に関連する使用上の注意」が一部変更され、「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。」の文中から「薬剤性及び」が削除された。また、3,237例の使用成績調査と1,091例の特定使用成績調査を実施し、2020年9月に再審査申請を行った結果、2021年12月に医薬品医療機器等法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2022年12月、マイラン EPD 合同会社からヴィアトリス製薬株式会社へ製造販売移管した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 慢性便秘症の効能を有する世界初のクロライドチャンネルアクチベーターで、小腸からの水分分泌を促進する(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)。
- 約60%の患者で24時間以内に自発排便が認められた(「V. 治療に関する項目」参照)。
- 自発排便回数の変化量は、アミティーザ群で変化量が大きく、両群間に有意差がみられた(プラセボ比較)(「V. 治療に関する項目」参照)。
- 便秘に伴う諸症状の改善がみられた(「V. 治療に関する項目」参照)。
- 長期にわたり改善効果を維持した(副作用発現時、減量、休薬等の調節は必要)(「V. 治療に関する項目」参照)。
- 12 μ g カプセル及び24 μ g カプセルを同用量で投与した場合の臨床的同等性が確認された(「V. 治療に関する項目」参照)。
- 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(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アミティーザ®カプセル 12μg

アミティーザ®カプセル 24μg

(2) 洋名

Amitiza® Capsules 12μg

Amitiza® Capsules 24μg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ルビプロストン(JAN)

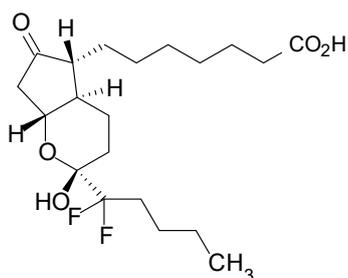
(2) 洋名 (命名法)

Lubiprostone(JAN)

(3) ステム (stem)

プロスタグランジン類: -prost

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₀H₃₂F₂O₅

分子量: 390.46

5. 化学名 (命名法)

7-[(2*R*,4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-(1,1-Difluoropentan-1-yl)-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-yl]heptanoic acid

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

記号番号: SPI-0211、RU-0211 (治験成分記号)

7. CAS 登録番号

333963-40-9

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

溶媒	本品 1gを溶かすのに要する溶媒量(mL)	日本薬局方の溶解性表記
ヘキサン	> 10,000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	1	極めて溶けやすい
エタノール(99.5)	1	極めて溶けやすい
水	> 10,000	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

25°C、93% RH、7日間保存の加湿条件では吸湿しない。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

60.5°C(融点)

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 4.44

(6) 分配係数

1-オクタノール/ブリン-ロビンソン緩衝液(pH 6)系での分配係数: 520

(7) その他の主な示性値

旋光度: $[\alpha]_D^{20}$: -42 ~ -48°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態、期間		結果
長期保存試験	-20°C±5°C	気密容器(遮光)	48 ヶ月	変化なし
昇温試験	25°C±2°C	気密容器(遮光)	8 週間	変化なし
苛酷試験	熱及び湿度	気密容器(密閉又は開放)		類縁物質が生成し、含量が低下した
	水相中	ガラス製バイアル及び ガラス製メスフラスコ		酸性: 原薬は溶解しなかった 類縁物質が増加
				中性: 原薬は溶解しなかった 類縁物質が増加
				アルカリ性: 含量が低下
光	硬質ガラスシャーレ 120 万 lx・hr 以上		類縁物質が生成	

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	アミティーザカプセル 12 μ g	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 12 μ g	ルビプロストン 24 μ g
色	白色不透明	淡橙色
剤形	軟カプセル	軟カプセル
大きさ	長径:9.5mm 短径:6.0mm	長径:9.5mm 短径:6.0mm
重量	0.2 g	0.2 g

(2) 製剤の物性

12 μ g カプセル:崩壊試験法(日局一般試験法<6.09>)に従い試験を行うとき、これに適合する。
24 μ g カプセル:崩壊試験法(日局一般試験法<6.09>)に従い試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

12 μ g カプセル:SPI AB (PTP シートに表示)
24 μ g カプセル:SPI AA (PTP シートに表示)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

12 μ g カプセル:1 カプセル中ルビプロストンを 12 μ g 含有
24 μ g カプセル:1 カプセル中ルビプロストンを 24 μ g 含有

(2) 添加物

12 μ g カプセル: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
24 μ g カプセル: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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

12 μ g カプセル

試験	保存条件	保存形態、期間		結果
長期保存試験	25°C 60%RH	PVC ブリスター+アルミピロー	3、6(申請時)、9、12、18、24、36、48 ヵ月	継続中 12 ヵ月まで安定
加速試験	40°C 75%RH	PVC ブリスター+アルミピロー	1、3、6 ヵ月	6 ヵ月まで安定
苛酷試験 (光安定性試験)	曝光、 D65 蛍光ランプ、 2,000Lux	無包装(ガラスシャーレ)	7、13、26 日	総照度 1,231,000Lux・hr まで安定
		PVC ブリスター		総照度 1,231,000Lux・hr まで安定

PVC: ポリ塩化ビニル (polyvinyl chloride)

24 μ g カプセル

試験	保存条件	保存形態、期間		結果
長期保存試験	25°C 60%RH	PVC ブリスター+アルミピロー	48 ヵ月	変化なし
加速試験	40°C 75%RH	PVC ブリスター+アルミピロー	6 ヵ月	変化なし
苛酷試験 (光)	2,000Lux/hr 25°C	無包装	25 日	類縁物質のわずかな増加
		PVC ブリスター		類縁物質のわずかな増加
苛酷試験 (熱及び湿度)	40°C 75%RH	PVC ブリスター	6 ヵ月	含量低下
		PVC ブリスター+アルミピロー		変化なし

PVC: ポリ塩化ビニル (polyvinyl chloride)

参考: 無包装状態の安定性

無包装状態の安定性の試験条件にてルビプロストンカプセル 24 μ g を無包装、25°C 75%RH の条件下(遮光、硬質ガラス製シャーレ開放状態)での無包装状態での安定性を検討した。

本試験の結果、含量の低下や類縁物質の増加がみられたが、含量は、保存 30 日まで、規格の範囲内であった。

弊社では、ルビプロストンカプセルを無包装状態で保存した場合の安全性及び有効性の検討は行っていないことから、本剤を無包装状態で保存した場合の品質を保証していない。従って、弊社としては、本剤の無包装状態での保存を推奨するものではない。(社内資料)

【試験方法】

保存条件: 25°C 75%RH

包装形態: 無包装(遮光、硬質ガラス製シャーレふた開放)

測定期間: 0、15、30、60、90 日

測定項目: 性状、確認試験、含量(%) (対初期値%)、類縁物質(%)、水分(%)

【試験結果】

試験結果を以下に示す。無包装（遮光、硬質ガラス製シャーレふた開放）、25℃ 75%RH で保存したとき、経時的に含量の低下、数種の分解生成物（類縁物質 A、H、及び相対保持時間 2.26 の構造未知不純物）の増加がみられた。30 日までは大きな変化はなかったが、60 日の時点で含量（対初期値）が 95%を下回り、分解生成物レベルも 0.5%を超えるものがみられた（RS H）。

測定時点 試験項目	開始時	15 日	30 日	60 日	90 日
性状	適合	規格内	規格内	規格内	カプセル表面にカビの発生が認められた
確認試験	適合	-	-	-	適合
含量 (%) (対初期値%)	100.8 (100)	97.7 (96.9)	97.9 (97.0)	95.7 (94.9)	95.0 (94.2)
類縁物質 (%)	RS D : 0.2	RS A : 0.2 RS D : 0.2 RS H : 0.3	RS A : 0.3 RS D : 0.2 RS H : 0.4	RS A : 0.4 RS D : 0.2 RS H : 0.9	RS A : 0.5 RS D : 0.2 RS H : 1.4 構造未知 <i>r.t_R</i> 2.26 : 0.2
水分 (%)	5.5	12.7	12.2	12.6	12.7

- : 測定せず、*r.t_R* : 相対保持時間

RS A : 類縁物質 A、RS D : 類縁物質 D、RS H : 類縁物質 H

(社内資料)

本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

12µg カプセル:微生物限度試験(日局一般試験法<4.05>)に従い試験を行うとき、これに適合する。

24µg カプセル:微生物限度試験(日局一般試験法<4.05>)に従い試験を行うとき、これに適合する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

12µg カプセル:液体クロマトグラフィー

24µg カプセル:液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

12µg カプセル:液体クロマトグラフィー

24µg カプセル:液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある副生成物及び分解物は以下のとおりである。

化学名	由来
類縁物質D	原薬由来の副生成物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
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。

（解説）

慢性便秘症のうち、器質性便秘については、安全性の観点から適応除外とした。これに加えて、承認時の臨床試験においては、二次性便秘に該当する薬剤性便秘及び症候性便秘（糖尿病、甲状腺機能低下症、うつ病等の疾患に由来する便秘）も対象から除外していることから、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とされていた。その後2021年11月、「臨床成績」の項に非がん性疼痛に対するオピオイド使用による慢性便秘症患者を対象にした海外臨床試験の結果を追記したことに伴い、薬剤性に関する記載を削除した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。[9.3、16.6.2 参照]
7.2 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。[9.2、16.6.1 参照]

(解説)

海外で実施した臨床試験において、主な副作用として認められた悪心は、本剤の食前投与に比べて食後投与においてその発現頻度が低下したことから、国内で実施した臨床試験は全て食後投与で実施した。

- (1) 米国臨床試験並びに国内長期投与試験において、本剤の投与を中止した患者において便秘症状の再発、再燃が認められていることから、慢性便秘症は本剤の継続使用が必要な疾患であると考えられる。また、本剤は長期投与試験の結果から、長期間の使用が可能な薬剤である。しかし、一般的に薬物治療は漫然と行わずに必要最小限に留めるべきと考えられること、また治療経過によっては継続治療の必要性がない場合も想定されることから、患者の症状に応じた医師の判断及び患者の意思に基づいて本剤の減量や休薬、中止の判断を行うこと。
- (2) 中等度又は重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類*クラス B 又は C) に本剤 24 µg 又は 12 µg を単回投与し、薬物動態及び安全性を健康成人と比較検討する臨床試験を米国で実施した。その結果、血中未変化体濃度はほとんどの患者において定量下限 (10 pg/mL) 未満であった。また、本剤 24 µg 単回投与において、活性代謝物 M3 の C_{max} 及び AUC_t は健康成人に比べて、中等度肝機能障害患者でそれぞれ 66% 及び 119%、重度肝機能障害患者でそれぞれ 183 % 及び 521% 上昇した。このことから、中等度以上の肝機能障害患者に対するリスクを考慮して、本剤を投与する場合には慎重に投与することとし、その方法として 1 回 24µg を 1 日 1 回から開始することを明記した(「VIII.-6.(3) 肝機能障害患者」の項参照)。
- (3) 血液透析を必要とする重度の腎機能障害患者 (Ccr<20 mL/min で透析中の患者) に対して本剤 24µg を単回経口投与し、健康成人と薬物動態パラメータを比較する臨床試験を米国で実施した。その結果、いずれの群ともに血中未変化体濃度は定量下限 (10 pg/mL) 未満であった。また、重度の腎機能障害患者では M3 の C_{max}、及び AUC_t は健康成人と比べて、それぞれ 25% 及び 12% 高い値を示した。したがって、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リスクを考慮することが必要であることから、本剤を投与する場合には慎重に投与することとし、その方法として 1 回 24µg を 1 日 1 回から開始することを明記した(「VIII.-6.(2) 腎機能障害患者」の項参照)。

*: Child-Pugh (チャイルド・ピュー) 分類は肝障害の程度を示す尺度であり、以下の表に基づいて 5 項目の合計点数に従い、肝障害の重症度を求める。合計点数により、Child-Pugh 分類 A (軽度): 5-6 点、B (中等度): 7-9 点、C (重度): 10-15 点に分類される。

ポイント		1 点	2 点	3 点
項目	脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
	腹水	ない	少量	中等量
	血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0-3.0	3.0 超
	血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	2.8-3.5	2.8 未満
	プロトロンビン活性値 (%)	70 超	40-70	40 未満

<参考:再開する際の基準>

有害事象により休薬した場合の再開に関しては、有害事象の消失を確認した上で、本剤治療の再開の有益性が有害事象の危険性を上回ると判断された場合に限り、1 回 24µg、1 日 1 回投与から再開するなど、慎重に投与する。

注) 本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

<用法及び用量>通常、成人にはルビプロストンとして 1 回 24 µg 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎:評価資料 ○:参考資料 —:非検討もしくは評価対象とせず

試験の種類	対象*	試験の概要	有効性	安全性	薬物動態
マスバランス試験	外国人健康成人男性	標識化合物を用いた吸収・代謝・排泄の検討	—	—	○
食事の影響試験	外国人健康成人男性	薬物動態への食事の影響の検討	—	—	○
第I相臨床試験(単回投与)	日本人健康成人男女	単回投与による安全性及び薬物動態の検討	—	◎	◎
第I相臨床試験(反復投与)	日本人健康成人男性	反復投与による安全性及び薬物動態の検討	—	◎	◎
薬物動態試験(腎機能障害患者)	外国人	腎機能障害患者、腎機能正常者での安全性及び薬物動態の比較検討	—	○	○
薬物動態試験(肝機能障害患者)	外国人	肝機能障害患者、肝機能正常者での安全性及び薬物動態の比較検討	—	○	○
用量反応性試験	日本人慢性特発性便秘症患者*	有効性及び安全性の確認、臨床推奨用量の決定	◎	◎	—
第III相比較試験	日本人慢性特発性便秘症患者	有効性及び安全性の確認、自発排便回数を指標としたプラセボに対する優越性の検証	◎	◎	—
米国用量反応性試験	外国人慢性特発性便秘症患者	有効性及び安全性の確認、臨床推奨用量の決定	○	○	—
米国用量反応性試験(ECG 遡及評価)	外国人慢性特発性便秘症患者	投与前後の心電図レトロスペクティブ評価	—	○	—
米国第III相比較試験(有効性1)	外国人慢性特発性便秘症患者	有効性及び安全性の確認、自発排便回数を指標としたプラセボに対する優越性の検証	○	○	—
米国第III相比較試験(有効性2)	外国人慢性便秘症患者	有効性及び安全性の確認、自発排便回数を指標としたプラセボに対する優越性の検証	○	○	—
米国第III相7週間無作為化治療中止試験	外国人慢性便秘症患者	本剤投与後の再発を指標とした有効性、安全性の検討	○	○	—
QT/QTc 試験	外国人健康成人男女	QT/QTc 間隔に及ぼす影響の検討	—	◎	◎
第III相長期投与試験	日本人慢性特発性便秘症患者	長期投与時の安全性、有効性の検討	◎	◎	—

注) 本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈効能又は効果〉慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

〈用法及び用量〉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。

米国第 III 相長期投与試験 1	外国人慢性特発性便秘症患者	長期投与時の安全性、有効性の検討	—	◎	—
米国第 III 相長期投与試験 2	外国人慢性特発性便秘症患者	長期投与時の安全性、有効性の検討	—	◎	—
米国第 III 相長期投与試験 3	外国人慢性特発性便秘症患者	長期投与時の安全性、有効性の検討	—	◎	—
臨床的同等性比較試験	日本人慢性特発性便秘症患者	12μg カプセルと 24μg カプセルを同用量で投与した時の臨床的同等性の確認	○	○	—

* 慢性特発性便秘症患者: 臨床試験での投与対象患者

- ・ 自発排便回数が平均 3 回/週未満の状態が 6 ヶ月以上持続している患者
- ・ 器質性便秘及び二次性便秘(薬剤性及び症候性便秘)の除外

なお、上記に示す他に、非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症患者を対象とした試験がある。試験の種類	対象**	試験の概要
海外国際共同第 III 相試験 (0631 試験)	外国人非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症患者**	有効性及び安全性の確認、自発排便回数を指標としたプラセボに対する優越性の検証
海外国際共同第 III 相試験 (0632 試験)	外国人非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症患者	有効性及び安全性の確認、自発排便回数を指標としたプラセボに対する優越性の検証
海外国際共同第 III 相試験 (1033 試験)	外国人非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症患者	有効性及び安全性の確認、自発排便レスポンス率を指標としたプラセボに対する優越性の検証
海外第 III 相長期投与試験 (06S1 試験)	外国人非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症患者	長期投与時の安全性、有効性の検討

** オピオイド誘発性便秘症患者: 臨床試験での投与対象患者

- ・ 3 週間のスクリーニング期間中、直近 2 週間において刺激性下剤又は緩下剤を使用していない状態で 1 週間あたりの自発排便が平均 3 回未満であり、自発排便の 25%以上で硬便・残便感・中等度～きわめて重度のいきみのうち 1 つ以上の症状が該当する患者
- ・ 便秘の原因がオピオイド以外の二次的な要因である患者の除外

(2) 臨床薬理試験

1. 第 I 相臨床試験 (単回投与)

ルビプロストンの単回経口投与時の安全性と安全用量範囲の推定及び薬物動態の検討を目的として、日本人健康成人男女 24 例を対象にルビプロストン 24、48、72 μ g を単回経口投与した結果、自覚症状、血圧、脈拍、体温、心電図、一般血液検査、生化学検査及び尿検査において問題となる所見はみられなかったことから、72 μ g までの忍容性は良好であることが確認された。また血漿中には未変化体は認められず、代謝物 M3 (15-ヒドロキシ-ルビプロストン) の消失は速やかであった。

2. 第 I 相臨床試験 (反復投与)

ルビプロストン 48 μ g/日反復経口投与時の安全性の確認と薬物動態の検討を目的として、健康成人男性 12 例を対象にルビプロストン 24 μ g 及びプラセボを二重盲検下で 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した結果、日本人における反復投与での安全性が確認され、血漿中の代謝物 M3 (15-ヒドロキシ-ルビプロストン) についても蓄積性がないことが確認された。

3. QT/QTc 評価試験 (海外試験)

海外の健康成人男女 177 例 (18~45 歳) を対象とした二重盲検無作為化並行群間比較試験を実施した。この試験は心臓の再分極に対するルビプロストンの影響を評価する目的で行った。被験者にルビプロストン 24 μ g (44 例)、144 μ g (51 例)、プラセボ (41 例) あるいは moxifloxacin (Avelox[®]) 400 mg (41 例) を絶食下で単回経口投与した。被験者ごとに補正した QTcI 間隔の観察期からの変化量は、144 μ g 投与ではプラセボ群での変化を差し引くと +2 msec、24 μ g 投与では 0 msec と影響は認められなかった。また、QT 間隔又は QTcI 間隔が新規に 500 msec になった例は、いずれの投与群でも認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

「V.-5.(4)1) 1. 無作為化並行用量反応試験」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 無作為化並行用量反応試験²⁾

ルビプロストンの臨床有効用量範囲の推定、及び安全性の確認を目的として、日本人慢性特発性便秘症患者を対象にルビプロストン 8 μ g、16 μ g 及び 24 μ g 並びにプラセボを 1 日 2 回、14 日間経口投与し、二重盲検並行群間比較試験を行った。なお、主な除外基準は明らかな機械的閉塞 (腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞) が認められる患者、二次的原因 (薬剤や糖尿病、甲状腺機能低下症、うつ病等) による慢性便秘症の患者であり、総計 170 例の患者が解析対象であった。

その結果、有効性の主要評価項目である投与第 1 週における自発排便回数の変化量には、プラセボ群の 1.5 \pm 2.4 回に対し、16 μ g 群では 2.3 \pm 2.3 回、32 μ g 群では 3.5 \pm 3.1 回、48 μ g 群では 6.8 \pm 7.4 回と用量反応性が認められた ($p<0.0001$)。32 μ g 群、48 μ g 群はプラセボ群に対して有意な増加がみられた (それぞれ $p<0.0001$ 、 $p=0.0017$)。48 μ g 群は副次評価項目においても治療効果満足度を含む、ほとんどの項目でプラセボに対し有意な改善が示された。認められた主な副作用は、下痢 7.1% (12/170 例)、悪心 5.9% (10/170 例)、胃不快感 2.9% (5/170 例)、上腹部痛 2.4% (4/170 例)、腹部膨満 1.8% (3/170 例)、消化不良 1.2% (2/170 例)、嘔吐 1.2% (2/170 例) であり、48 μ g 群で副作用発現頻度が最も高かったが、本剤の薬理作用によると考えられる軽度な消化器症状が主で、減量、投与中止で回復した。本試験で得られた成績から、本剤の至適な用法及び用量は 48 μ g/日 (24 μ g \times 2 回/日) と考えられた。

注) 本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈効能又は効果〉慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)

〈用法及び用量〉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。

2. 比較試験

①慢性特発性便秘症 国内第 III 相比較試験³⁾

慢性特発性便秘症に対するルビプロストンの有効性及び安全性の確認を目的として、日本人慢性特発性便秘症患者を対象にルビプロストン 24 µg 及びプラセボを 1 日 2 回、4 週間投与し、二重盲検プラセボ対照試験を実施した。なお、主な除外基準は明らかな機械的閉塞(腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞)が認められる患者、二次的原因(薬剤や糖尿病、甲状腺機能低下症、うつ病等)による慢性便秘症の患者であり、総計 124 例の患者が解析対象であった。

その結果、主要評価項目である投与第 1 週における自発排便回数の変化量はプラセボ群の 1.26 ± 1.82 回に対し、ルビプロストン群では 3.66 ± 2.78 回であり、自発排便回数の変化量は、ルビプロストン群で大きく、両群間に有意差がみられた ($p < 0.001$)。副次評価項目の投与第 2~4 週における自発排便回数の変化量についても、いずれの週においてもルビプロストン群とプラセボ群には有意差が認められた。

初回投与 24 時間以内に排便があった患者割合は、プラセボ群と比較してルビプロストン群で多く、両群間に有意差がみられた。初回自発排便までの時間は、ルビプロストン群平均 23.5 時間で、プラセボ群と比較して有意に効果発現が早いことが示された。他の副次評価項目(自発排便日数、総排便回数及び総排便回数の変化、救済薬の追加投与回数及び日数、救済薬の追加投与の有無、奏効者率、便の硬さ、いきみ、腹部症状(膨満感、不快感)、残便感、便秘の重症度の全般的評価、治療効果の全般的評価)についてもルビプロストン群がプラセボ群に比し、投与第 1 週ではほとんどの項目で有意な改善を示し、自発排便回数、便の硬さは投与 1、2、3、4 週のすべての週で有意差がみられた。また、便秘の重症度の全般的評価、治療効果の全般的評価はすべての評価時点で、ルビプロストン群はプラセボ群に対して有意な改善がみられた。副作用の発現率は、ルビプロストン群 41.9% (26/62 例、32 件)、プラセボ群 16.1% (10/62 例、13 件)であり、ルビプロストン群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった。ルビプロストン群で認められた主な副作用は、悪心 14.5% (9/62 例)、下痢 14.5% (9/62 例)、腹痛 3.2% (2/62 例)、腹部不快感 3.2% (2/62 例)、胸部不快感 3.2% (2/62 例)であった。

これらの成績から、ルビプロストンは慢性特発性便秘症に治療効果を示し、その効果は、投与開始早期に発現し、4 週間の評価期間を通じて有効性が確認された。

②非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症 海外第 III 相試験 (0631 試験)⁴⁾

非がん性慢性疼痛治療に伴うオピオイド誘発性便秘症に対するルビプロストンの有効性及び安全性を確認することを目的に、二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。非がん性慢性疼痛に対する治療としてオピオイドを 30 日以上投与し、同一レジメン(用量調整 30%未満)で投与を継続予定の 18 歳以上の男性及び妊娠又は授乳をしていない女性のオピオイド誘発性便秘症患者 418 例(米国及びカナダの 79 施設)を対象に、ルビプロストン 24µg を 1 日 2 回投与する群 210 例又はプラセボを 1 日 2 回投与する群 208 例に 1:1 の比率で無作為に割り付け 12 週間投与した。主な除外基準は、オピオイド治療の目的ががん性疼痛、腹痛、強皮症、薬物依存症であった患者、機械的閉塞(腫瘍、ヘルニア閉塞ポリープ)、大腸又は小腸の器質的疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)が認められる患者、オピオイド以外の二次的原因(栄養不良、先天性疾患、糖尿病、甲状腺機能低下症)による慢性便秘症患者などであった。

その結果、主要評価項目である投与第 8 週におけるベースラインからの 1 週間あたりの自発排便の平均変化量は、ルビプロストン群 3.3 回、プラセボ群 2.4 回と、ルビプロストン群で有意に大きかった ($p = 0.005$ 、層別 van Elteren 検定)。副次評価項目である試験期間全体におけるベースラインからの 1 週間あたりの自発排便の平均変化量は、ルビプロストン群 2.2 回、プラセボ群 1.6 回と、ルビプロストン群で有意に大きかった ($p = 0.004$ 、層別 van Elteren 検定)。

初回投与後に初回自発排便が認められた患者割合は、24 時間以内でルビプロストン群 38.8%、プラセボ群 27.8%、48 時間以内でそれぞれ 61.2%、51.7%であり、どちらの時点においてもプラセボ群に比べてルビプロストン群で有意に高いことが示された(24 時間以内 $p = 0.018$ 、48 時間以内 $p = 0.050$ 、いずれも χ^2 検定)。また、便秘に伴う諸症状のベースラインからの平均変化量において、いきみの強さ、便の硬さ、便秘の重症度、腹部不快感はプラセボ群よりもルビプロストン群で有意な改善が認められた(それぞれ $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.007$ 、 $p = 0.024$ van Elteren 検定)。

副作用の発現率は、ルビプロストン群 36.5% (76/208 例)、プラセボ群 23.3% (48/206 例)であった。ルビプロストン群で認められた主な副作用は、悪心 15.4% (32/208 例)、腹部膨満 7.7% (16/208 例)、下痢 7.2% (15/208 例)、鼓腸 3.8% (8/208 例)、腹痛 3.8% (8/208 例)、頭痛 3.4% (7/208 例)、嘔吐 2.4% (5/208 例)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 1.0% (2/208 例)、上腹部痛 0.5% (1/208 例)などであった。

③非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症 海外第 III 相試験 (0632 試験)⁵⁾

非がん性慢性疼痛治療に伴うオピオイド誘発性便秘症に対するルビプロストンの有効性及び安全性を確認することを目的に、海外、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 III 相試験を実施した。非がん性慢性疼痛に対する治療としてオピオイドを 30 日以上投与し、同一レジメン(用量調整 30%未満)で投与を継続予定の 18 歳以上の男性及び妊娠又は授乳をしていない女性のオピオイド誘発性便秘症患者 435 例(米国及びカナダの 88 施設)を対象に、ルビプロストン 24 μ g を 1 日 2 回投与する群 223 例又はプラセボを 1 日 2 回投与する群 212 例に 1:1 の比率で無作為に割り付け 12 週間投与した。主な除外基準は、オピオイド治療の目的ががん性疼痛、腹痛、強皮症、薬物依存症の管理であった患者、解剖学的又は器質的腸疾患が認められる患者、オピオイド以外の二次的原因、スクリーニング期前の 90 日間に消化管又は開腹手術を受けた患者などであった。

その結果、主要評価項目である投与第 8 週における 1 週間あたりの自発排便のベースラインからの平均変化量は、ルビプロストン群 2.6 回、プラセボ群 2.4 回であり、群間に有意差は認められなかった。

副作用の発現率は、ルビプロストン群 27.8% (62/223 例)、プラセボ群 23.8% (51/214 例)であった。重篤な副作用はルビプロストン群では認められず、プラセボ群では 0.5% (1/214 例)であった。中止に至った有害事象はルビプロストン群 4.0% (9/223 例)、プラセボ群 2.3% (5/214 例)であった。ルビプロストン群で認められた主な副作用は、悪心 14.8% (33/223 例)、下痢 8.1% (18/223 例)、鼓腸 5.8% (13/223 例)、嘔吐 5.4% (12/223 例)、腹痛 4.0% (9/223 例)、腹部膨満 3.6% (8/223 例)、末梢浮腫 3.1% (7/223 例)、血中トリグリセリド上昇 3.1% (7/223 例)などであった。

さらに、ジフェニルヘプタン系オピオイドであるメサドンがルビプロストンの有効性及び安全性に及ぼす影響を検討するために、事後解析として、本試験を含めた、非がん性慢性疼痛治療に伴うオピオイド誘発性便秘症に対するルビプロストンの有効性及び安全性を検証した 3 つの海外第 III 相試験(0631 試験、0632 試験、1033 試験)のデータを統合したプール解析を実施した。メサドンが投与されていた患者は、1033 試験では含まれておらず、0631 試験では 19.3%、0632 試験では 17.7%含まれていた。統合データの ITT 集団は 1,272 例(メサドンを除くオピオイド投与集団 1,115 例、メサドン投与集団 157 例)、安全性解析対象集団は 1,275 例(メサドンを除くオピオイド投与集団 1,118 例、メサドン投与集団 157 例)であった。

自発排便レスポンス率(1 週間あたりの自発排便回数 1 回以上増加、かつ 9 週間以上で 1 週間あたり 3 回以上の自発排便がある患者割合)は、メサドンを除くオピオイド投与集団では、ルビプロストン群 24.2%、プラセボ群 16.9%と、ルビプロストン群で有意に高いことが示された($p=0.002$ 、層別 van Elteren 検定)が、メサドン投与集団では、ルビプロストン群 11.9%、プラセボ群 9.6%であり、群間に有意差は認められなかった。また、便秘に伴う諸症状のベースラインからの平均変化量において、メサドンを除くオピオイド投与集団では、いきみの強さ、便の硬さ、便秘の重症度、腹部膨満感、腹部不快感のいずれもプラセボ群よりもルビプロストン群で有意な改善が認められたが(それぞれ $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p=0.015$ 、 $p<0.001$ 、Wilcoxon の順位和検定)、メサドン投与集団では、いずれの項目についてもルビプロストン群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。

メサドンを除くオピオイド投与集団では、副作用の発現率はルビプロストン群 31.2% (174/558 例)、プラセボ群 20.7% (116/560 例)、重篤な副作用の発現率は、それぞれ 0% (0/558 例)、0.5% (3/560 例)、中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 5.4% (30/558 例)、2.3% (13/560 例)であった。メサドン投与集団では、副作用の発現率はルビプロストン群 30.6% (26/85 例)、プラセボ群 20.8% (15/72 例)、重篤な副作用は両群ともに認められず、中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 7.1% (6/85 例)、2.8% (2/72 例)であった。

2) 安全性試験

①慢性特発性便秘症 国内第 III 相長期投与試験³⁾

慢性特発性便秘症に対するルビプロストンの長期投与における安全性及び有効性の確認を目的として、日本人慢性特発性便秘症患者を対象にルビプロストン 24 μ g を 1 日 2 回、最長 48 週間投与する非盲検試験を実施した。なお、主な除外基準は明らかな機械的閉塞(腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞)が認められる患者、二次的原因(薬剤や糖尿病、甲状腺機能低下症、うつ病等)による慢性便秘症の患者であり、総計 209 例の患者が解析対象であった。

主な副作用は、下痢 37.3% (78/209 例)、悪心 27.3% (57/209 例)、胸部不快感 7.2% (15/209 例)、腹痛 5.3% (11/209 例)、嘔吐 4.8% (10/209 例)であった。副作用の発現率は高かったものの、主な有害事象は、ルビプロストンの薬理作用によると考えられる下痢、悪心等の胃腸障害で、そのほとんどは投与開始

から早い時期に発現し、ほとんどの有害事象の程度は軽度であった。有効性については便通異常の改善効果が投与後早期に認められ、自発排便回数を含むすべての有効性評価項目について、その効果が長期間にわたり持続することが示された。また、便通異常の改善に伴い QOL も改善させることが示唆された。以上より、ルビプロストンの長期投与における安全性及び有効性が確認された。

②非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症 海外第 III 相長期投与試験 (06S1 試験)⁶⁾

非がん性慢性疼痛治療に伴うオピオイド誘発性便秘症に対するルビプロストンの長期投与における安全性及び有効性の確認を目的に、海外、多施設共同、非盲検、第 III 相試験を実施した。ルビプロストンの 2 つの 12 週間の二重盲検、プラセボ対照、無作為化第 III 相試験 (0631 試験又は 0632 試験) に参加し、ルビプロストン 24 μ g 1 日 2 回、12 週間投与を完了した 18 歳以上の男性又は妊娠及び授乳をしていないオピオイド誘発性便秘症患者 439 例 (米国及びカナダの 137 施設) を対象に、ルビプロストン 24 μ g 1 日 2 回をさらに 36 週間投与した。主な除外基準は、新たに腎機能障害が認められた患者、臨床的に重要な原因不明の疾患を発症した患者、原因不明の体重減少 (スクリーニング前 90 日以内に 5% を超える減少) があつた患者とした。また、ベースラインは、長期投与試験に先立つ 12 週の第 III 相試験の登録前 2 週間の平均値とした。

副作用は、24.6% (108/439 例) に認められた。主な副作用は、悪心 5.0% (22/439 例)、下痢 4.6% (20/439 例)、頭痛 1.6% (7/439 例)、嘔吐 1.4% (6/439 例)、下腹部痛、鼓腸、筋攣縮、背部痛、貧血が各 1.1% (5/439 例) であつた。

主な有効性評価項目である各月における 1 週間あたりの自発排便回数のベースラインからの変化量は、投与開始 1 ヶ月後から有意に上昇し、その効果は 9 ヶ月間にわたり持続することが示された (すべての月で $p < 0.001$ 、Wilcoxon signed-rank 検定)。また、各月において 67.0~84.1% の患者がレスキュー薬を必要としなかつた。自発排便レスポンス率 (1 週間あたりの自発排便回数が 3 回以上であつた週が、1 ヶ月のうち 50% 以上を占める患者割合) は、74.0~79.8% であつた。また、便秘に伴う諸症状のベースラインからの平均変化量において、いきみの強さ、腹部膨満感、腹部不快感、便の硬さ、便秘の重症度、排便習慣の規則性はベースラインよりも有意な改善が認められた (すべての項目、すべての月で $p < 0.001$ 、Wilcoxon signed-rank 検定)。

試験期間中のルビプロストンの平均曝露時間は 200.1 日で、24 週以上ルビプロストンを投与継続できた患者は 72.0% (319/439 例) であつた。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①使用成績調査 (実施期間: 2013 年 8 月~2016 年 8 月)

慢性便秘症患者 (器質的疾患による便秘を除く) を対象に、本剤の使用実態下での安全性及び有効性を確認することを目的とした (観察期間: 4 週間)。

副作用発現率は 12.3% (389/3,164 例) であり、主な副作用は下痢 5.3% (167 例)、悪心 4.3% (136 例)、嘔吐 0.9% (30 例) であつた。重篤な副作用として、失神、誤嚥性肺炎、下痢、イレウスが各 1 例に認められ、誤嚥性肺炎及びイレウスは未知の重篤な副作用であつた。重点調査項目である IBS-C (便秘型過敏性腸症候群) の有無別における副作用発現率は、IBS-C あり 19.6% (19/97 例)、IBS-C なし 12.1% (363/2,989 例) であり、胃腸障害に関する各副作用発現率は、下痢が 5.2% (5/97 例)、5.3% (157/2,989 例)、悪心が 7.2% (7/97 例)、4.2% (127/2,989 例)、嘔吐が 2.1% (2/97 例)、0.9% (28/2,989 例) であつた。

有効性解析対象症例 3,010 例において、週当たりの平均排便回数は、投与開始時 2.93 回、第 1 週 5.01 回、第 4 週 5.71 回であつた。排便回数と便秘症状の指標を組み合わせた有効性判定では、有効率 80.0% (1,469/1,836 例) であり、重点調査項目の IBS-C 有無別の有効率は、IBS-C あり 71.9% (46/64 例)、IBS-C なし 80.1% (1,397/1,743 例) であつた。

②特定使用成績調査(実施期間:2015年8月~2019年7月)

慢性便秘症患者(器質的疾患による便秘を除く)を対象に、本剤の使用実態下での長期使用における安全性及び有効性を検討することを目的とした(観察期間:48週間)。

副作用発現率は16.9%(181/1,073例)であり、主な副作用は下痢8.6%(92例)、悪心4.7%(50例)、嘔吐0.7%(7例)であった。重篤な副作用として、失神、心停止、下痢が各1例に認められ、心停止は未知の重篤な副作用であった。心停止1例の転帰は死亡であり、本剤との因果関係は否定できなかったが、既往歴に狭心症を有し、合併症として高血圧やうつ血性心不全等があったため、本剤との関連性は低いと考えられた。観察期間別の副作用発現率は、4週間未満39.5%、4~48週間未満18.8%、48週間以上3.8%であった。

有効性解析対象症例1,045例において、週当たりの平均排便回数は、投与開始時3.20回、第1週4.92回、第48週6.30回であった。有効性判定では、有効率77.0%(485/630例)であり、観察期間別の有効率は、4週間未満57.7%、4~48週間未満71.9%、48週間以上84.8%であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

臨床効果

1. 国内第III相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験)

自発排便回数が平均3回/週未満の状態が6ヵ月以上持続している慢性的な便秘症状を有する患者を対象に、プラセボ又は本剤24μgを1日2回4週間経口投与したとき、主要評価項目である「投与第1週における自発排便回数の観察期からの変化量」は以下の表のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、初回投与開始24時間以内に自発排便があった患者は、プラセボ群30.6%(19/62例)及び本剤群58.1%(36/62例)であり、初回排便までの時間の中央値はプラセボ群約28.8時間及び本剤群約13.1時間であった。

投与第1週における自発排便回数の観察期からの変化量

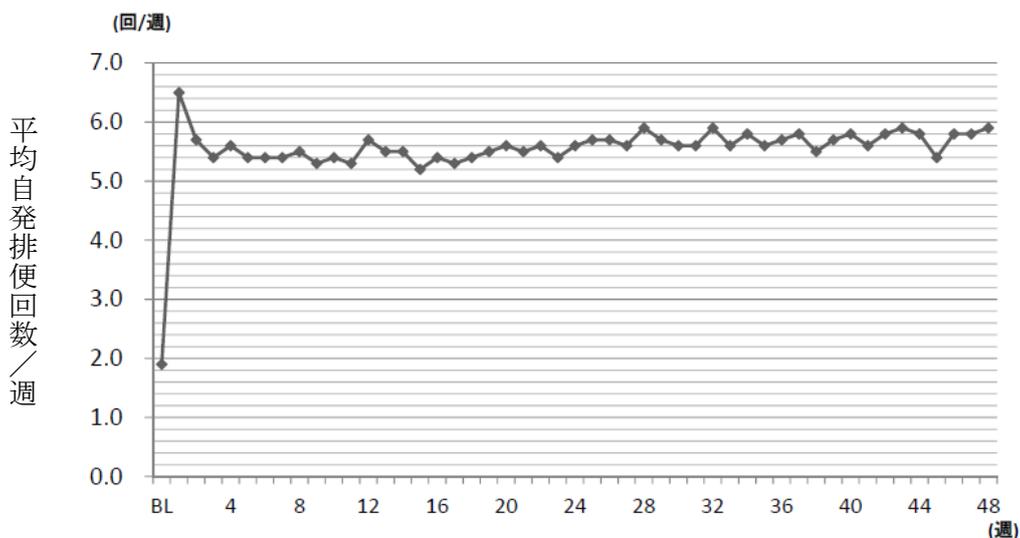
投与群	観察期	投与第1週	変化量	変化量の群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群 (n=62)	1.68 ±0.77	2.93 ±1.82	1.26 ±1.82	—	p<0.001
本剤群 (n=60)	1.65 ±0.78	5.37 ±2.78	3.66 ±2.78	2.40 [1.55, 3.25]	

平均値±標準偏差、2標本t検定、有意水準両側5%

本剤群の副作用発現頻度は41.9%(26例中62例)であった。主な副作用は、悪心、下痢各14.5%(9/62例)、腹痛、腹部不快感、胸部不快感各3.2%(2/62例)等であった⁷⁾。

2. 国内第III相試験(長期投与試験)

自発排便回数が平均3回/週未満の状態が6ヵ月以上持続している慢性的な便秘症状を有する患者209例を対象に本剤24μgを1日2回48週間経口投与したとき、7日あたりの自発排便回数の推移(平均値)は以下の図のとおりであった。なお、本試験では有害事象により45.0%(94/209例)が減量し、16.3%(34/209例)が休薬した。



自発排便回数の推移 (平均値)

副作用発現頻度は 73.2%(209 例中 153 例)であった。主な副作用は、下痢 37.3%(78/209 例)、悪心 27.3%(57/209 例)、胸部不快感 7.2%(15/209 例)、腹痛 5.3%(11/209 例)、嘔吐 4.8%(10/209 例)、腹部不快感 4.3%(9/209 例)、頭痛、腹部膨満各 3.3%(7/209 例)等であった⁸⁾。

3. 国内第 III 相試験 (自発排便回数の変化量に基づく同等性の確認)

自発排便回数が平均 3 回/週未満の状態が 6 ヶ月以上持続している慢性便秘症の患者を対象に、12 μ g (試験製剤) 群は 1 回 12 μ g カプセルを 2 カプセルずつ、24 μ g (標準製剤) 群は 1 回 24 μ g カプセルを 1 カプセルずつ、1 日 2 回朝夕食後に 7 日間投与した。主要評価項目である投与第 1 週における自発排便回数の観察期からの変化量は以下の表のとおりであり、95%信頼区間は事前に設定した同等性マージンの範囲内であった。

投与第 1 週における自発排便回数の観察期からの変化量

投与群	変化量	群間差 [95%信頼区間]
12 μ g ⁱ⁾ 群 (n=60)	3.0 \pm 3.87	-0.4 [-1.8, 1.0]
24 μ g ⁱⁱ⁾ 群 (n=65)	3.5 \pm 3.51	

PPS: 治験実施計画書に適合した対象集団、平均値 \pm 標準偏差、同等性マージン: \pm 1.6 回

i) 試験製剤、ii) 標準製剤

副作用発現頻度は 27.4%(135 例中 37 例)であった。主な副作用は、悪心 12.6%(17/135 例)、下痢 11.9%(16/135 例)、腹部不快感 2.2%(3/135 例)等であった⁹⁾。

4. 海外第Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験(1033 試験))¹⁰⁾

非がん性疼痛にオピオイド(メサドン等除く)を使用中で、自発排便回数が平均3回/週末未満であり、自発排便の25%以上で硬い/非常に硬い便、残便感、自発排便時のいきみが中等度から極めて重度の一つ以上が該当する患者を対象に、プラセボ又は本剤24 μ gを1日2回12週間経口投与したとき、主要評価項目である「自発排便レスポンス率(1週間あたりの自発排便回数1回以上増加、かつ9週間以上で1週間あたり3回以上の自発排便がある患者割合)」は本剤群27.1%(58/214例)、プラセボ群18.9%(41/217例)であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。本剤群の副作用発現頻度は29.2%(212例中62例)であった。主な副作用は、下痢9.9%(21/212例)、悪心8.5%(18/212例)、腹痛5.7%(12/212例)等であった。なお、ジフェニルヘプタン誘導体オピオイドは、CIC-2 クロライドチャンネルの活性化を阻害することでルビプロストンの効果を用量依存的に減弱させる可能性があることが非臨床試験¹¹⁾で示されたため、メサドン及びプロポキシフェン[※]を服用している患者は本試験から除外した。

※国内未承認

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

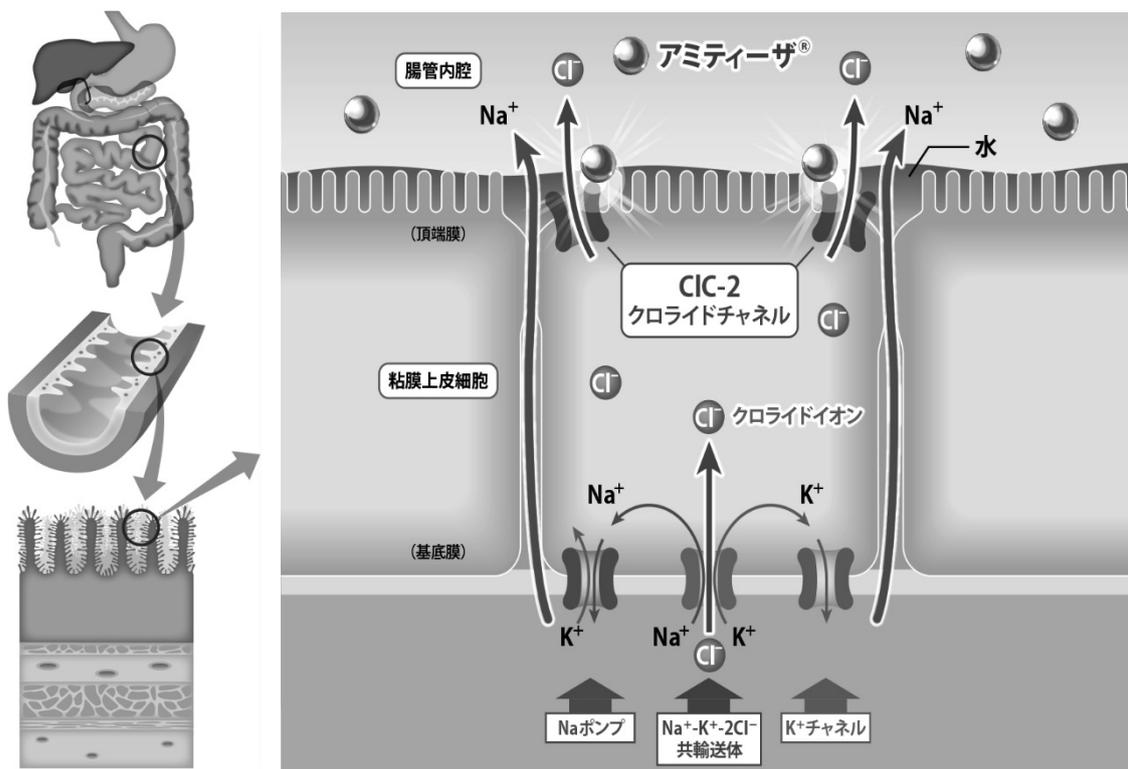
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ルビプロストンは、小腸上皮頂端膜(腸管内腔側)に存在する CIC-2 クロライドチャンネルを活性化し、腸管内への水分分泌を促進し、便を軟らかくし、腸管内の輸送を高めて排便を促進する。

ルビプロストンの作用は腸管局所にて発現し、吸収された後速やかに代謝される。



小腸粘膜上皮細胞における Cl⁻ 輸送のイメージ図とアミティーザの作用部位

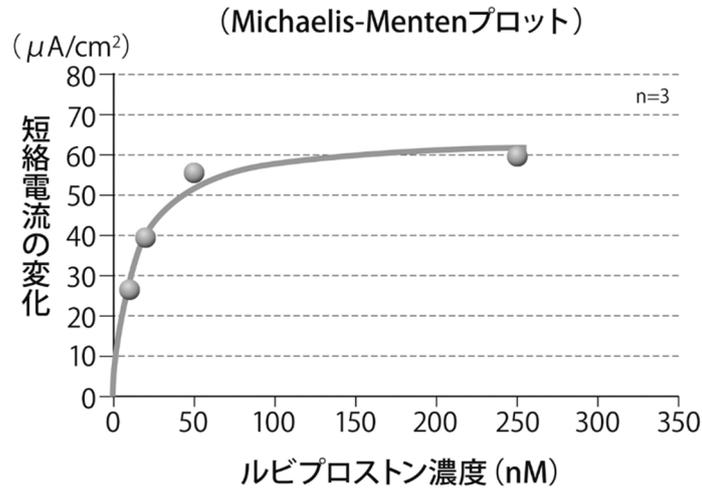
監修: 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野 教授 内田信一先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. CIC-2 クロライドチャンネル活性化作用 (*in vitro*)¹²⁾

①クロライドイオン(Cl⁻) 輸送に対する作用 (*in vitro*)

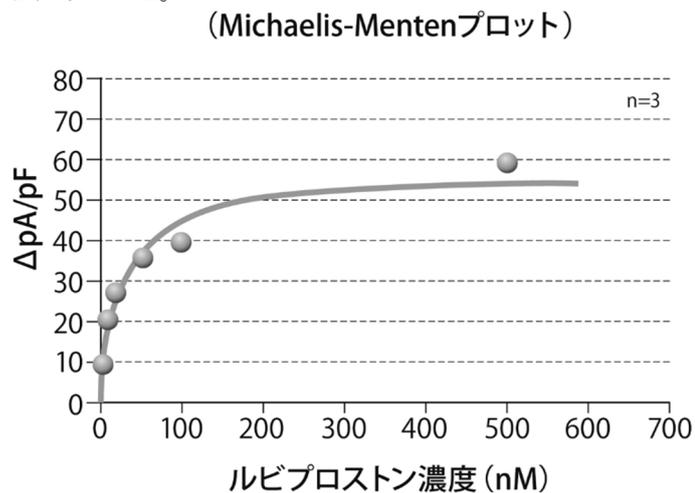
ヒト腸管上皮由来細胞株 (T84 細胞) を使用した短絡電流法における検討では、濃度依存的な短絡電流量の増加が認められ、Cl⁻ 輸送の増加作用を有することが示された。EC₅₀ は 13.0 nM であった。



短絡電流に対する作用

②CIC-2 クロライドチャンネルに対する選択性

ヒトリコンビナント CIC-2 クロライドチャンネルあるいは CFTR を導入した HEK293 細胞を用い、ホールセルパッチクランプ法により、ルビプロストンの作用を検討した。ルビプロストンは濃度依存的に CIC-2 クロライドチャンネルを活性化し、その ED₅₀ 値は 25.1nM であった。CFTR 導入 HEK293 細胞ではルビプロストンによる CFTR の活性化はみられなかった。



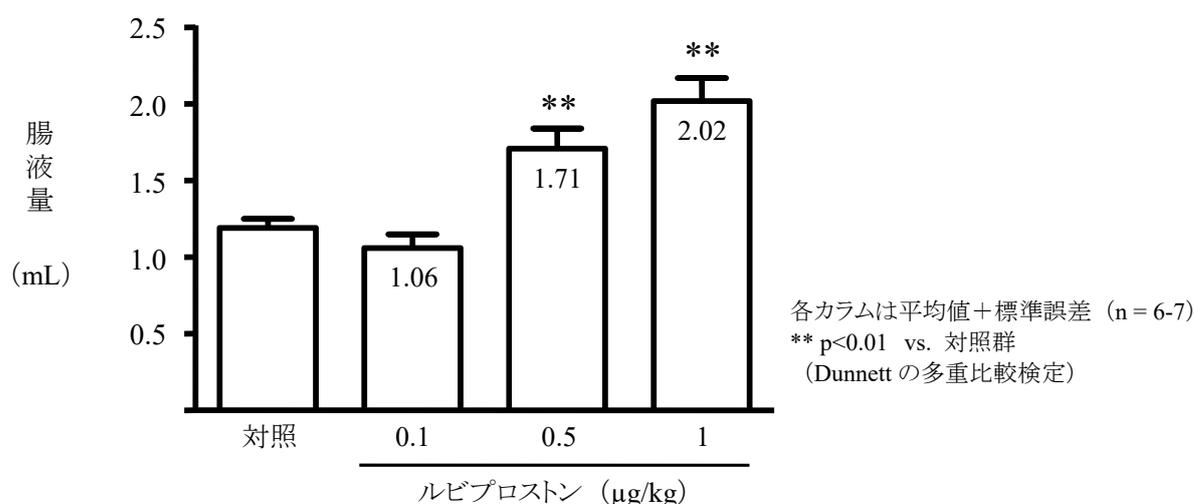
CIC-2 クロライドチャンネル導入 HEK 細胞におけるルビプロストンの CIC-2 クロライドチャンネル活性化作用

2. 小腸内輸送に対する作用¹³⁾

絶食した雄性 ICR マウスにモルヒネ塩酸塩 (5mg/kg) を腹腔内投与し、腸管内輸送能を低下させたモデルを用い、ルビプロストンの腸管内輸送に対する作用を検討した。モルヒネ塩酸塩投与後、黒鉛マーカートを投与し、その 150 分後の黒鉛マーカートの盲腸への到達を検討した結果、ルビプロストン (0.1、1、10 あるいは 100 μ g/kg) の経口投与により、盲腸内に黒鉛マーカートが認められるマウスの割合が用量依存的に増加し、1、10 及び 100 μ g/kg 投与では、黒鉛マーカートの腸管内輸送の有意な増加が認められた ($p < 0.01$)。

3. 腸液分泌促進作用^{14), 15)}

絶食した雄性 Wistar 系ラットにルビプロストン (0.1、0.5 あるいは 1 μ g/kg) を経口投与し、30 分後に摘出した腸管内の腸液量を測定した。腸液量はルビプロストンの用量依存的に増加し、0.5 及び 1 μ g/kg 投与では、対照 (媒体) 群に比べ有意な増加が認められた ($p < 0.01$)。



ルビプロストンの腸液分泌促進作用

4. 小腸内水分分泌促進作用¹⁶⁾

³H₂O を静脈内投与したラットにルビプロストン 10 μ g/kg を経口投与した結果、腸液中放射能は対照 (媒体) 群に比べ有意に増加した。この結果より、ルビプロストンは摂取された水分の腸管での吸収を阻害するのではなく、腸管から腸管内腔への水分移行を亢進させることが示唆された。

ルビプロストンの腸管内水分分泌促進作用

処置群	n	腸液重量 (g) ^a	腸液中放射能 (dpm) ^a
対照群	6	0.89 ± 0.16	50,894 ± 9,225
ルビプロストン 10 μ g/kg 投与群	5	2.33 ± 0.18**	151,530 ± 12,221**

a 平均値 ± 標準誤差 ** $p < 0.01$ vs. 対照群 (Student's t 検定)

5. 腸粘膜バリアに対する修復作用 (参考)¹⁷⁾

腸粘膜バリアに対するルビプロストンの影響について、虚血により傷害を加えたブタ回腸の粘膜を用いて評価した。虚血させた回腸粘膜を漿膜筋層より剥離し、Ussing チャンバーに設置し、粘膜側へ添加したトリチウム標識マンニトールの粘膜側から漿膜側への移動についてルビプロストン (1 μ M) 添加、非添加で比較した。ルビプロストン (1 μ M) は、虚血傷害により増加した粘膜側から漿膜側へのマンニトールの移動を正常なレベルに回復させた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考(臨床データ)>

①日本人慢性特発性便秘症患者を対象とした国内第Ⅱ相用量反応性試験及び国内第Ⅲ相比較試験において、ルビプロストン 24 μ g 1日2回投与により、投与後24時間以内に、それぞれ、75.0%及び58.1%の患者で自発排便が観察されている。

②外国人非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症患者を対象とした海外国際共同第Ⅲ相試験である1033試験及び0631試験において、ルビプロストン 24 μ g 1日2回投与により、投与後24時間以内に、それぞれ、50.9%及び38.8%、48時間以内に、それぞれ、72.4%及び61.2%の患者で自発排便が観察されている。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない(本剤は全身吸収により作用するのではなく、腸管局所で作用する)

(2) 最高血中濃度到達時間

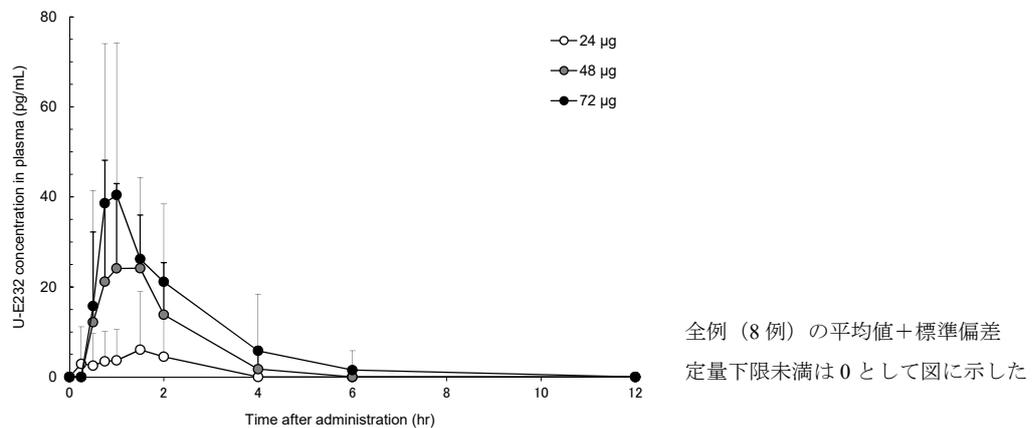
「VII.-1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1. 健康成人

①単回投与

健康成人男女に絶食下で 24、48 又は 72 μg のルビプロストンを単回経口投与したところ、血漿中のルビプロストン濃度はいずれも定量下限(10 pg/mL)未満であった。またルビプロストンの代謝物 M3(15-ヒドロキシ体)の C_{max} 、 AUC_t は概ね用量依存的に増加した。 T_{max} は 0.375~1.56 時間、 $t_{1/2}$ は 0.495~3.91 時間であった。また代謝物 M3 の血漿中濃度推移に顕著な性差は認められなかった。



健康成人男女におけるルビプロストン単回経口投与時の血漿中代謝物 M3 の濃度推移

健康成人男女におけるルビプロストン単回経口投与後の血漿中代謝物 M3 の薬物動態パラメータ

投与量 (μg)	性別	AUC_t ($\text{pg}\cdot\text{h/mL}$)	T_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	$t_{1/2}$ (h)
24	男性	6.96 \pm 5.72 * ¹	0.375 \pm 0.177 * ¹	21.8 \pm 2.2 * ¹	0.860 * ²
	女性	13.5 \pm 11.7 * ³	1.08 \pm 0.38 * ³	20.9 \pm 13.5 * ³	1.53 * ²
	全例	10.9 \pm 9.4 * ⁴	0.800 \pm 0.481 * ⁴	21.2 \pm 9.6 * ⁴	1.20 \pm 0.47 * ¹
48	男性	36.4 \pm 16.4	0.938 \pm 0.427	42.9 \pm 21.0	0.645 \pm 0.253 * ³
	女性	34.8 \pm 20.8	1.31 \pm 0.38	34.4 \pm 19.7	3.91 \pm 4.65 * ¹
	全例	35.6 \pm 17.4	1.13 \pm 0.42	38.6 \pm 19.4	1.95 \pm 2.94 * ⁴
72	男性	49.3 \pm 26.9	1.56 \pm 1.64	53.3 \pm 28.3	0.495 \pm 0.040 * ³
	女性	82.7 \pm 80.1	1.44 \pm 0.66	53.0 \pm 36.4	2.55 \pm 2.45 * ³
	全例	66.0 \pm 58.1	1.50 \pm 1.16	53.1 \pm 30.2	1.52 \pm 1.91 * ⁵

男性、女性：4 例の平均値 \pm 標準偏差

全例：8 例の平均値 \pm 標準偏差

*1：2 例の平均値 \pm 標準偏差

*2：1 例の値

*3：3 例の平均値 \pm 標準偏差

*4：5 例の平均値 \pm 標準偏差

*5：6 例の平均値 \pm 標準偏差

注) 本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈効能又は効果〉慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

〈用法及び用量〉通常、成人にはルビプロストンとして 1 回 24 μg 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。

②反復投与

健康成人男性にルビプロストン 24 μ g を 1 日 2 回、7 日間経口投与したとき、血漿中のルビプロストン濃度は全測定時点において定量下限(10pg/mL)未満であった。また投与 1 日目と 7 日目の、代謝物 M3 (15-ヒドロキシ体)の T_{max} は 2.111 \pm 1.024 時間及び 2.444 \pm 1.074 時間、 C_{max} は 45.5 \pm 32.0pg/mL 及び 46.1 \pm 23.9pg/mL、 AUC_{12h} は 102 \pm 71pg \cdot h/mL 及び 108 \pm 37pg \cdot h/mL で、蓄積性は認められなかった。

健康成人男性におけるルビプロストン 1 日 2 回 7 日間反復経口投与後の代謝物 M3 の薬物動態パラメータ

投与量 (μ g)	投与日	AUC_{12h} (pg \cdot h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)
48 (24 μ g/回, 1 日 2 回)	1 日目	102 \pm 71	2.111 \pm 1.024	45.5 \pm 32.0
	7 日目	108 \pm 37	2.444 \pm 1.074	46.1 \pm 23.9

9 例の平均値 \pm 標準偏差

2. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ)

健康成人男女 8 例及び重度腎機能障害(人工透析)患者男女 8 例(35~45 歳)に絶食下でルビプロストン 24 μ g を単回経口投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

いずれの群も血漿中ルビプロストン濃度は定量下限(10pg/mL)未満であった。重度腎機能障害患者では代謝物 M3 の C_{max} 、 AUC_t は健康成人に比べ、それぞれ 25%、12%高い値を示したが、腎機能障害患者における有害事象の発現率は健康成人と同程度であった。

健康成人及び腎機能障害患者におけるルビプロストン単回経口投与後の代謝物 M3 の薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人群 (R)		腎機能障害群 (T, 透析例)		群間比 (T/R) %	群間比の 90%信頼区間	p 値 ^{*1}
	例数	幾何平均	例数	幾何平均			
C_{max} (pg/mL)	8	28.4	8	35.5	125	78.40, 198.33	0.4162
AUC_t (pg \cdot h/mL)	8	30.2	7	33.6	112	58.63, 212.15	0.7685

*1:分散分析

3. 肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ)

ルビプロストン 24 μ g を健康成人 8 例、中等度肝機能障害患者 8 例、重度肝機能障害患者 8 例に、ルビプロストン 12 μ g を中等度肝機能障害患者 5 例、重度肝機能障害患者 9 例に絶食下单回経口投与し、薬物動態及び安全性を検討した。

その結果、血漿中未変化体濃度はほとんどの患者において定量下限(10pg/mL)未満であった。また、24 μ g 投与時の代謝物 M3 の C_{max} 、 AUC_t は健康成人と比べて、中等度肝機能障害群でそれぞれ 66%、119%、重度肝機能障害群では 183%、521%上昇した。従って、中等度以上の肝機能障害患者に本剤を投与する場合には慎重な投与が必要と考えられた。

注) 本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈効能又は効果〉慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

〈用法及び用量〉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。

健康成人及び肝機能障害患者におけるルビプロストン 24 μ g 単回経口投与後の代謝物 M3 の薬物動態パラメータ

肝機能状態	C _{max} (pg/mL) (幾何平均)	% 変化 (vs. 健康成人)	AUC _t (pg·h/mL) (幾何平均)	% 変化 (vs. 健康成人)
健康成人 (n=8)	35.0	(-)	36.2	(-)
中等度障害 (n=8)	58.1	+66	79.4	+119
重度障害 (n=8)	99.2	+183	225	+521

また、12 μ g 又は 24 μ g 単回投与時の副作用については、中等度肝機能障害患者においては、12 μ g 投与時には認められなかったが、24 μ g 投与時に中等度の下痢が 1 例に認められた。重度肝機能障害患者においては、12 μ g 投与時に 9 例中 2 例(22.2%)に下痢(2 例)、頭痛(1 例)が認められ、その内、下痢の 1 例は中等度であった。24 μ g 投与時では 8 例中 4 例(50.0%)に下痢(4 例)、口内乾燥(1 例)、頭痛(1 例)の副作用が認められたが、副作用の種類は 12 μ g 投与時とほぼ同様であり、かつすべて軽度であった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(参考) 食事の影響(外国人データ)

健康成人男女 14 例(19~44 歳)を対象とし、クロスオーバー法により絶食下(13 例)又は高脂肪朝食摂取 30 分後(14 例)に ³H-ルビプロストン 72 μ g を単回経口投与し、血漿中放射能濃度推移を検討した。

その結果、食後の C_{max} は、空腹時と比較して約 1/2 に低下し、AUC は同程度であった。また食後の T_{max} は空腹時に比べ遅延した。これらの結果から、食事により、ルビプロストンの吸収量は変化を受けないが、吸収速度は影響を受けることが示唆された。

健康成人男女における ³H-ルビプロストン単回経口投与時の血漿中総放射能の薬物動態パラメータ

投与条件	n	AUC (ng·eq·h/g)		T _{max} (h)	C _{max} (ng·eq/g)	t _{1/2} (h)
		t	∞			
食後	14	2.83 \pm 0.55	3.24 \pm 0.87* ¹	7.36 \pm 3.09	0.256 \pm 0.090	6.25 \pm 2.83* ¹
絶食下	13	2.69 \pm 0.51	2.86 \pm 0.51	2.85 \pm 0.97	0.560 \pm 0.113	3.09 \pm 1.09

投与量: 72 μ g 平均値 \pm 標準偏差 *1: 10 例の平均値 \pm 標準偏差

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

注) 本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈効能又は効果〉慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

〈用法及び用量〉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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

^3H -ルビプロストンのヒト血漿における蛋白結合率は 94.4～94.9%であった (*in vitro* 試験)。

3. 吸収

「VII-1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(参考)

ラットに ^3H -ルビプロストンを経口投与した場合、みかけの吸収率は 34%であった。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

「VII-4.(5)その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

(参考)

妊娠 13 日目及び 18 日目の雌ラットに ^3H -ルビプロストン 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を経口投与したとき、胎児における放射能濃度は母動物の血漿中放射能濃度よりも低値であったが、胎児への放射能の移行が認められた。また胎児中放射能濃度は、妊娠 13 日目よりも 18 日目で高値であり、器官形成期よりも周産期において胎盤通過性が高いと考えられた。

(3) 乳汁への移行性

(参考)

授乳期ラットに ^3H -ルビプロストン 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を経口投与したとき、投与 24 時間後まで乳汁中に放射能が

検出され、乳汁への移行性が認められた。

(4) 髄液への移行性

「VII-4(5)その他の組織への移行性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考)

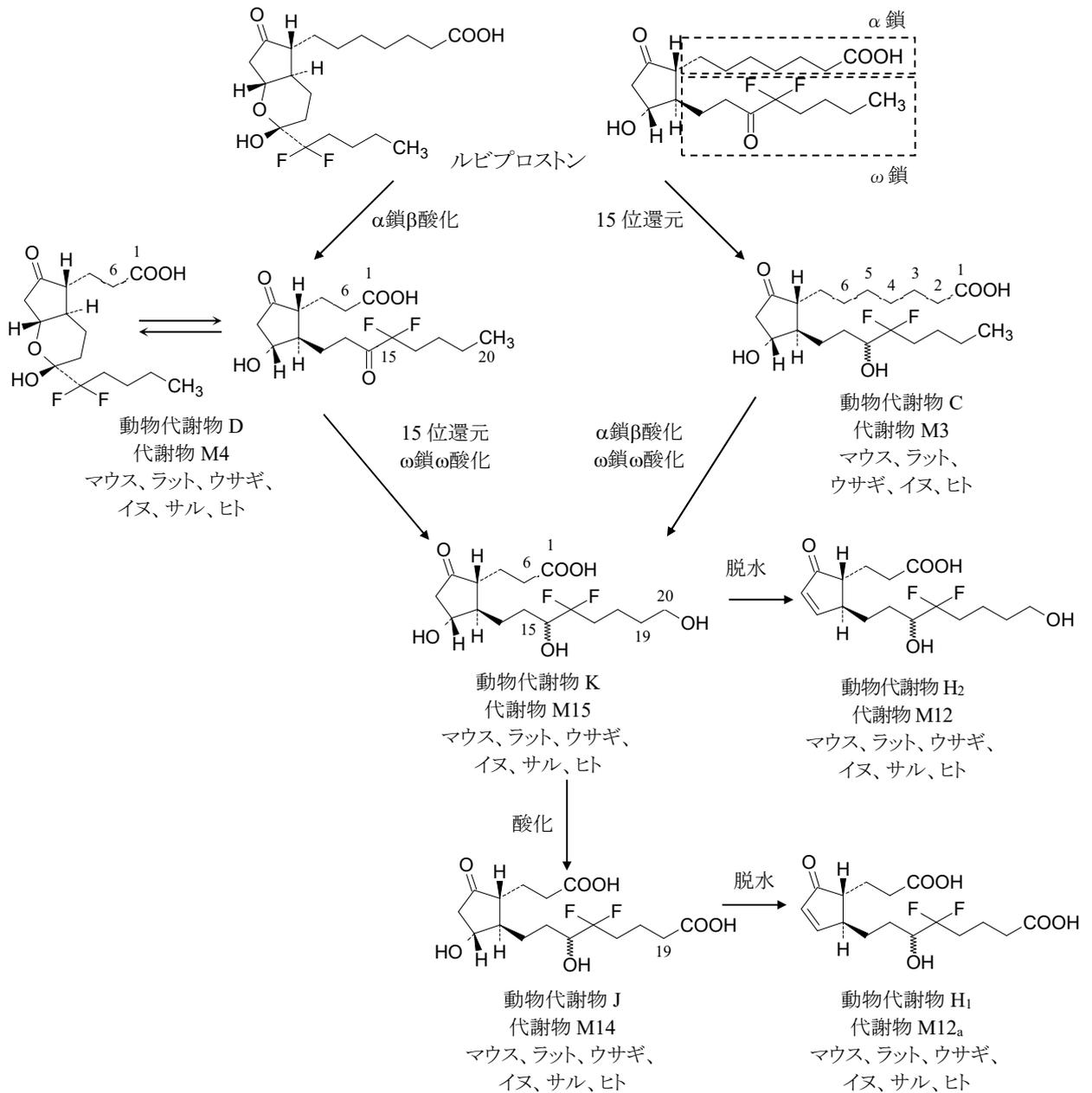
雌雄ラットに ^3H -ルビプロストン $50\mu\text{g}/\text{kg}$ を経口投与したとき、雄性ラットでは、胃、十二指腸、肝臓、膀胱、空腸、腎臓及び回腸等において血漿よりも高い放射能濃度がみられた。ほとんどの組織内放射能濃度は投与 1 時間あるいは 2 時間後に最高濃度を示し、盲腸、結腸及び直腸においては投与 6 時間後に最高濃度を示した。いずれの組織においても、その後経時的に減少し、投与 48 時間後ではほとんどの組織において最大濃度の 4%以下に低下し、顕著な残留性は認められなかった。雌性ラットでは、投与後初期の組織内放射能は雄性ラットに比べ高い傾向が認められたが、分布のパターンに相違は認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

動物及びヒトにおけるルビプロストンの代謝経路としては、15位の水酸化、 α 鎖の β 酸化、 ω 鎖の ω 酸化、11位水酸基の脱水の4経路が推定される。

ルビプロストンの代謝は速やかであり、投与後血液中に未変化体はほとんど認められず、検出されるほとんどが非活性な代謝物であった。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

10 種類のヒト CYP 発現系ミクロソーム(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP4A11)を用いて *in vitro* でルビプロストンの代謝を検討したが、いずれの CYP によっても代謝反応は進まず、ルビプロストンの代謝に CYP が関与している可能性は低いと考えられた。15 位の還元には、カルボニル還元酵素の関与が示唆されている。

また、各種 CYP に対するルビプロストンの阻害作用を検討した結果、CYP2A6 に対してのみ弱い阻害作用がみられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物 M3 はルビプロストンとほぼ同程度の薬理活性を示す。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

(外国人データ)

健康成人男性 4 例に 72 μ g の ³H-ルビプロストンを単回経口投与したとき、投与後 24 時間までに総投与放射能の 60.7%が尿中に、5.71%が糞中に排泄され、投与後 168 時間までに 62.9%が尿中に、31.9%が便中に排泄され、合わせて 94.8%が回収された。

(2) 排泄率

「VII-6. (1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

「VII-6. (1) 排泄部位及び経路」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

注) 本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈効能又は効果〉慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

〈用法及び用量〉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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[8.2、9.5 参照]

（解説）

(1) 便秘薬の一般的な注意事項として設定した。

腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞がある場合に排便を促す薬剤を投与すると腸閉塞を悪化させるおそれがあるので、腸閉塞が確認されている又は疑われる場合には本剤の投与を避けること。

(2) 一般的な注意事項として記載した。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、再投与により過敏症を発現する可能性が高いと考えられる。本剤の投与にあたっては、問診により本剤の成分に対する過敏症の既往歴の有無を確認し、既往歴がある場合には本剤の投与を避けること。

(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するリスクを考慮し、禁忌に設定した（「VIII.-6.(5) 妊婦、(6) 授乳婦」の項参照）。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.-2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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女性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。[2.3、9.5 参照]

(解説)

海外及び国内では、妊婦を対象に臨床試験を実施していないので、妊婦における本剤の安全性評価については評価されていない。

本剤の流産誘発の可能性を検討するため、妊娠40日目から53日目まで、妊娠モルモットに本剤を1、10及び25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の反復投与した試験において、本剤の25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与で母動物への毒性に起因すると考えられる胎児喪失が認められた。

以上のことから、本剤治療開始前には妊娠検査を行うなど妊娠していないことを確認すること。また、本剤使用期間中は有効な避妊法に従って避妊するよう指導すること。なお、本剤投与中に妊娠が確認された場合や妊娠が疑われた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。[7.2、16.6.1 参照]

(解説)

「V.-4. 用法及び用量に関連する注意」、及び「VII.-1.(3)2. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ)」の項を参照すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。[7.1、16.6.2 参照]

(解説)

「V.-4. 用法及び用量に関連する注意」、及び「VII.-1.(3)3. 肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ)」の項を参照すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[2.3、8.2 参照]

(解説)

海外及び国内では、妊婦を対象に臨床試験を実施していないため、妊婦及び胎児の安全については評価されていない。

[³H]で標識した本剤を用いた妊娠ラットに対する薬物動態試験で、放射能の胎児への移行が認められている。また、モルモットにおける流産誘発の可能性を検討した試験では、本剤 25µg/kg/日の反復投与により、母動物への毒性に起因すると考えられる胎児喪失が認められたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本剤を投与しないこと。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
[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¹⁸⁾。

(解説)

乳汁中への移行を評価するために、出産後のラットに[³H]で標識した本剤を投与した結果、血漿中濃度よりは低いものの、乳汁中への放射能の移行が確認されていることから、本剤の投与中は授乳を避けるよう指導すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児を対象とした試験は実施されていないため、設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般的な注意事項として記載した。

一般に高齢者では肝機能、腎機能等の生理機能が低下していることが多いため、副作用の発現に十分留意して投与すること。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
設定されていない
- (2) 併用注意とその理由
設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (1) 重大な副作用と初期症状
設定されていない

- (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
血液及びリンパ系障害			貧血	
免疫系障害			気道過敏症	
代謝及び栄養障害				食欲減退
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	低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難		咳嗽
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	発疹
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、口渇	
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	血圧低下

(解説)

国内で実施した臨床試験 3 試験 (第 II 相用量反応性試験、第 III 相比較試験、第 III 相長期投与試験) において、本剤 1 日 48 μ g が投与された 315 例で認められた副作用を、5%以上、1~5%未満、1%未満の頻度に分けて記載した。

こ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、休薬又は中止するなど、適切な処置を行うこと。

なお、最も高い頻度で認められた副作用である下痢の重症度別内訳は、軽度が 92.6%(88 例/95 例)、中等度が 7.4%(7 例/95 例)であり、重度のものは認められなかった。

国内で実施した第 II 相用量反応性試験、第 III 相比較試験、第 III 相長期投与試験の 3 試験において本剤 1 日 48 μ g(24 μ g の 1 日 2 回投与)が投与された 315 例で認められた副作用を以下に示した。

国内で実施した臨床試験 (1 日 48 μ g 投与例) における副作用

安全性評価対象例	315 例
副作用発現例数(%)	196 例 (62.2%)

内訳	例数
血液及びリンパ系障害	1 (0.3%)
貧血	1 (0.3%)
免疫系障害	2 (0.6%)
過敏症	2 (0.6%)
神経系障害	15 (4.8%)
頭痛	8 (2.5%)
浮動性めまい	3 (1.0%)
感覚鈍麻	3 (1.0%)
体位性めまい	1 (0.3%)
傾眠	1 (0.3%)
失神	1 (0.3%)
耳及び迷路障害	3 (1.0%)
回転性めまい	3 (1.0%)
心臓障害	7 (2.2%)
動悸	6 (1.9%)
頻脈	1 (0.3%)
血管障害	1 (0.3%)
ほてり	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5 (1.6%)
呼吸困難	5 (1.6%)
胃腸障害	172 (54.6%)
下痢	95 (30.2%)
悪心	73 (23.2%)
腹痛	18 (5.7%)
腹部不快感	14 (4.4%)
嘔吐	12 (3.8%)
腹部膨満	8 (2.5%)
消化不良	2 (0.6%)
痔核	2 (0.6%)
逆流性食道炎	2 (0.6%)
排便回数増加	1 (0.3%)
出血性胃炎	1 (0.3%)
心窩部不快感	1 (0.3%)
痔出血	1 (0.3%)
皮膚及び皮下組織障害	3 (1.0%)
湿疹	2 (0.6%)
紅斑	1 (0.3%)

内訳	例数
筋骨格系及び結合組織障害	3 (1.0%)
筋骨格硬直	2 (0.6%)
背部痛	1 (0.3%)
四肢不快感	1 (0.3%)
全身障害及び投与局所様態	29 (9.2%)
胸部不快感	17 (5.4%)
倦怠感	3 (1.0%)
浮腫	3 (1.0%)
異常感	2 (0.6%)
胸痛	2 (0.6%)
口渇	2 (0.6%)
不快感	1 (0.3%)
臨床検査	10 (3.2%)
血中トリグリセリド増加	2 (0.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3%)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3%)
血中ビリルビン増加	1 (0.3%)
血中尿素増加	1 (0.3%)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.3%)
ヘモグロビン減少	1 (0.3%)
体重増加	1 (0.3%)
白血球数増加	1 (0.3%)
血中リン増加	1 (0.3%)

注) 添付文書での副作用集計は以下のように取りまとめた。

- 「過敏症」→「気道過敏症」
- 「異常感」→「異常感(気分不良)」

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

本剤は PTP 包装を施しているため、一般的注意として記載した。

日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP の誤飲対策について」に従い設定した。PTP シートの誤飲により食道穿孔等の非常に重篤な合併症状を呈するケースが報告されている。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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との報告がある。

15.2.2 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との報告がある。

(解説)

15.2.1 本剤のがん原性試験として、マウス及びラットに本剤を 2 年間投与する試験を実施した。ラットの試験において、400 μ g/kg/日投与群で、雄精巣の間質細胞腺腫の発生率が有意に増加したこと、雌の肝細胞腺腫の用量依存的な発生頻度増加がみられたことより、本剤使用の一般的注意喚起として記載した。なお、これらの所見が認められた用量 400 μ g/kg/日は臨床用量の 81 倍であり、100 μ g/kg/日投与群(体表面積換算で臨床用量の 20 倍)以下の群では、このような有意な発生率の増加は認められていない。

15.2.2 本剤の生殖発生毒性試験として、本剤(40、200 又は 1000 μ g/kg/日)を交配前及び交配期間を通して雌雄のラットに投与し、受胎能及び着床までの初期胚発生への影響を検討した。その結果、対照群に対し、本剤 1000 μ g/kg/日投与で着床数及び生存胎児数の有意な減少がみられたことより、本剤使用の一般的注意喚起として記載した。なお、これらの所見が認められた用量 1000 μ g/kg/日は臨床用量の約 166 倍であり、200 μ g/kg/日(体表面積換算で臨床用量の約 33 倍)以下の群では、このような有意な減少は認められていない。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

1. プロスタグランジン受容体への影響

ルビプロストンのプロスタグランジン受容体 (EP₁、EP₂、EP₃ 及び FP) に対する影響を、それぞれの受容体が含まれる平滑筋 [モルモット回腸の縦走筋 (EP₁)、モルモット回腸の輪状筋 (EP₂)、モルモットの輸精管 (EP₃) 及びビーグル犬の虹彩括約筋 (FP)] を用いて評価した。

ルビプロストンは、EP₁ 及び FP 受容体に対しほとんど活性を示さなかったが、EP₂ 及び EP₃ 受容体に対して弱い活性を示した。ルビプロストンの EP₂ 及び EP₃ 受容体に対するアゴニスト活性は、IC₅₀ の比較において、ミソプロストールの 10 分の 1 以下であった。

被験物質	受容体活性			
	EP ₁ 回腸縦走平滑筋	EP ₂ 回腸輪状平滑筋	EP ₃ 輸精管平滑筋	FP 虹彩括約筋
	EC ₅₀	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀
ルビプロストン	54.1% (10 ⁻⁵ M) ¹	576.2	47.8	35.1% (10 ⁻⁵ M)
ミソプロストール	49.8% (10 ⁻⁵ M)	49.3	0.9	52.3% (10 ⁻⁵ M)

¹ EC₅₀ 値又は IC₅₀ 値が算出できない場合、検討した最高濃度での百分率を表示

2. 各種平滑筋、血液凝固に及ぼす影響

試験の種類	動物種/系統	投与方法	適用濃度	性別及び標本数/群	特記すべき所見
回腸平滑筋への影響	Wistar 系ラットの 摘出回腸	<i>in vitro</i>	生理食塩液、0、 10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ g/mL	♂ n=4	ルビプロストンは、10 ⁻⁵ g/mL で収縮作用を示した。
子宮平滑筋への影響	SD 系ラットの 摘出子宮	<i>in vitro</i>	生理食塩液、0、 10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ g/mL	♀ n=5	ルビプロストンは摘出子宮に対し PGE ₁ の 10 分の 1 以下の活性を示すのみであった。
気管平滑筋への影響	Hartley 系モルモットの 摘出気管	<i>in vitro</i>	生理食塩液、0、 10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ g/mL	♂ n=5	ルビプロストンはモルモットの摘出気管に影響を及ぼさなかった。
血小板凝集への影響	JW/CSK ウサギ	<i>in vitro</i>	0、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ g/mL	♂ n=3	Adenosine-5'-diphosphate で惹起された血小板凝集への影響なし。

(3) 安全性薬理試験

試験の種類	動物種/系統	投与方法	適用濃度	性別及び標本数/群	特記すべき所見	
中枢神経系	SD 系ラット	強制経口/ カプセル	無処置、0、 10、100、 1000µg/kg	♂ n=5~10	いずれの用量も、自発運動量あるいはヘキソバルビタール誘発睡眠時間に影響なし。	
心血管系	イヌ摘出プルキンエ線維標本 における影響	ビーグル犬摘出 プルキンエ線維 標本	<i>in vitro</i>	0、7.5、75、 750µg/mL	♂ n=3	活動電位持続時間、静止膜電位、活動電位振幅あるいは最大脱分極速度に顕著な変化なし。
	心拍数、心電図、 血圧計、大腿動脈血流に およぼす影響	ビーグル犬	十二指腸内	0、10、100、 1000µg/kg	♂ n=3	いずれの用量も、心拍数、心電図、大腿動脈血流量に影響なし。1000 µg/kg の投与 10~120 分後に平均血圧の低下(最大 34%) ; 10 及び 100µg/kg で影響なし。

呼吸系	ビーグル犬	十二指腸内	0、10、100、1000 µg/kg	♂ n=3	いずれの用量も呼吸数に影響なし。
消化器系	SD 系ラット	強制経口/ カプセル	無処置、0、10、100、1000 µg/kg	♂ n=10	ルビプロストンは10及び100µg/kgで腸管を通る活性炭の移動に影響しなかったが、1000µg/kgで腸管内移動を有意に増加した。
腎/泌尿器系	SD 系ラット	強制経口/ カプセル	無処置、0、10、100、1000µg/kg	♂ n=10	10 µg/kgで尿量あるいは電解質への影響なし;100µg/kgでNa ⁺ の尿排泄量の統計学的に有意な減少;1000µg/kgで尿量並びにNa ⁺ 、K ⁺ 及びCl ⁻ 排泄量の統計学的に有意な減少。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1. ラット単回投与毒性試験

1 群雌雄各 5 例の SD 系ラットに、媒体(PEG400)あるいはルビプロストン(30、60、120mg/kg)を単回経口投与し、投与後 14 日間観察した。30mg/kg を投与した雌 2 例では投与後 3 日以内に、60mg/kg を投与した雄 1 例、雌 2 例では投与後 4 日以内に、死亡が認められた。120mg/kg 群では、すべての動物が死亡した。観察された主な所見は、自発運動の低下、軟便、流涙、及び呼吸緩徐であり、死亡例では、副腎の大型化、腺胃粘膜の暗赤色化が観察された。この結果、本試験における最小致死量は、雄で 60mg/kg、雌で 30mg/kg と推察された。

2. イヌ単回投与毒性試験

1 群雌雄各 2 例のビーグル犬に、媒体(MCT)あるいはルビプロストン(20あるいは40mg/kg)をカプセルにより単回経口投与し、投与後 14 日間観察した。どの投与群にも死亡は認められず、観察された主な所見は、自発運動の低下、軟便あるいは下痢便、泡沫状胃液嘔吐、流涙、及び流涎であったが、いずれも投与 1~3 日目には消失した。

(2) 反復投与毒性試験

反復経口投与毒性試験を B6C3F1 マウス(13 週間:0、0.01、0.1、1、5mg/kg/日)、SD ラット(2 週間:0、0.008、0.04、0.2、1、5mg/kg/日、4 週間:0、0.04、0.2、1mg/kg/日、26 週間:0、0.016、0.08、0.4mg/kg/日)及びビーグル犬(2 週間:0.04、0.2、1mg/kg/日、4 週間:0、0.01、0.07、0.5mg/kg/日、39 週間:0、0.002、0.01、0.05mg/kg/日)を用いて行った。主な一般状態所見は、軟便あるいは下痢(マウス、ラット及びイヌ)及び嘔吐(イヌ)であった。軟便あるいは下痢はマウスでは 0.1mg/kg/日以上(13 週間反復投与試験)、ラットでは 1mg/kg/日(4 週間反復投与試験)、イヌでは 0.002mg/kg/日(39 週間反復投与試験)の投与量で観察された。前胃の境界縁の肥厚がマウスの 13 週間試験(0.1mg/kg/日以上)、及びラットを用いた試験(雄の 0.016mg/kg/日以上及び雌の 0.08mg/kg/日以上)において観察された。げっ歯類以外の動物種は前胃を有さないことから、この所見はヒトには外挿できないと考えられた。マウス(13 週間試験、5mg/kg/日)において、副腎重量の増加及び副腎皮質細胞の腫大が認められた。副腎重量の増加はラット(26 週間試験、雌の 0.4mg/kg/日のみ)においても認められた。

以上のことから、長期投与での無毒性量は、マウス(13 週間)で雌雄ともに 1mg/kg/日、ラット(26 週間)で、雄では 0.08mg/kg/日、雌では 0.4mg/kg/日、イヌ(39 週間)で雌雄ともに 0.002mg/kg/日と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

1. 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄の SD 系ラットにルビプロストン(0, 0.04, 0.2, 1mg/kg/日、各群雌雄 10 例)を、雄は交配前 4 週間から約 9 週間、雌は交配 2 週間前から妊娠 7 日目まで投与した。ルビプロストンの 1mg/kg/日の投与により、病理組織学的変化を伴わない精巣上体重量の軽度の減少、また、ルビプロストン投与群において生存胚数の軽度の減少がみられた。黄体数、着床率あるいは着床前胚損失の数及び率に変化はなかった。この結果、無毒性量は、雄及び雌に対して 0.2mg/kg/日、親動物の生殖機能に対して 1mg/kg/日及び初期胚発生に対して 0.2mg/kg/日と判断された。

2. 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠 SD 系ラットにルビプロストン(0, 0.02, 0.2, 1mg/kg/日、各群 25 例)を、妊娠 6 日目から分娩 20 日目まで経口投与した。高用量(1mg/kg/日)を投与した母動物に有害作用がみられ、平均出生時体重は、対照群に比べ低く、また同腹児の死亡がみられた。生存した出生児は、授乳期間も生存し、離乳率(授乳 4 日から離乳までの生存率)もすべての群で同様であった。更に、その後の F1 世代の成長、発育及び生殖能力の観察において、F0 母動物でみられた毒性による影響は観察されなかった。以上の結果、無毒性量は 0.2mg/kg/日と判断された。

3. 胚・胎児発生に関する試験

①ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

交配した SD 系雌ラットに、妊娠 6 日目から 17 日目の間、ルビプロストン(0, 0.02, 0.2, 2mg/kg/日、各群 25 例)を投与した。反復投与毒性試験でみられたものと同様の毒性が雌動物に認められた。これらは 2mg/kg/日で特に強く、死亡(2 例の母動物を瀕死屠殺)、妊娠中の体重増加抑制及び摂餌量の減少、軟便並びに被毛の尿汚染が認められた。また、2mg/kg/日で早期胚吸収、平均胎児体重の減少及び胎児内臓組織の奇形を有する母動物の頻度の上昇がみられたが、これらは母動物への毒性に起因すると考えられた。無毒性量は、母動物に対する影響及び胚・胎児発生への影響ともに 0.2mg/kg/日と判断された。

②ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

交配した NZW 雌ウサギに、妊娠 7 日目から 20 日目の間、ルビプロストン(0, 0.01, 0.03, 0.1mg/kg/日、各群 20 例)を投与した。いずれの用量でも、催奇形性あるいは胎児の致死はみられなかった。母動物において、ルビプロストンの投与に関連する体重増加抑制及び摂餌量の減少(0.1mg/kg/日)がみられた。母動物に対する無毒性量は 0.03mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 0.1mg/kg/日であった。

(4) その他の特殊毒性

2. 遺伝毒性

ルビプロストンの遺伝毒性を 4 種類の遺伝毒性試験で評価した。

代謝活性化系存在下及び非存在下で行われた *in vitro* 試験において、ルビプロストンは、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫 L5178Y のチミンキナーゼ遺伝子座における正突然変異誘発性試験で遺伝毒性を示さず、チャイニーズハムスター肺由来細胞株(CHL 細胞)を用いた染色体異常試験では、強い細胞毒性がみられる濃度でのみ、染色体構造異常が観察された。*in vivo* 試験として実施した Crj:CD-1(ICR)系雄性マウスを用いた小核試験において、ルビプロストンは 8mg/kg までの単回経口投与では小核を有する細胞数を増加させず、小核誘発性は認められなかった。

また、ルビプロストンの活性代謝物 M3(15-ヒドロキシ体)の 2 つの立体異性体を、細菌を用いた復帰突然変異試験及び染色体異常試験で評価したところ、いずれも遺伝毒性作用を示さなかった。

3. がん原性試験

①マウスがん原性試験

B6C3F1 マウスにルビプロストン(0, 0.025, 0.075, 0.2, 0.5mg/kg/日、各群雌雄 55 例)を 104 週間経口投与した。前胃及び腺胃に粘膜肥厚がみられたが、発がん性は認められなかった。

②ラットがん原性試験

SD 系ラットにルビプロストン(0、0.02、0.1、0.4mg/kg/日、各群 65 例)を 104 週間経口投与した。0.4mg/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上昇したが、精巣の間質細胞の過形成は対照群で高く、これらを合算した結果に、両群間の差は認められなかった。雌ラットでは良性腫瘍である肝細胞腺腫の用量依存的な発生頻度上昇がみられたが、対照群との比較において有意な差は認められなかった。

4. 抗原性試験

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー(ASA)試験及び受動的皮膚アナフィラキシー(PCA)試験において、ルビプロストンの抗原性を示す所見は認められなかった。

5. 流産誘発性試験

①モルモットにおける流産誘発性試験

交配した Hartley 系雌モルモットにルビプロストン(0、0.001、0.01、0.025mg/kg/日、各群 24 例)を妊娠 40 日目から 53 日目まで投与した。0.025mg/kg/日投与によって、胎児死亡数及び流産数の増加が認められた。0.025mg/kg/日では母動物に体重の有意な減少及び一般状態所見の増加がみられたことにより、胎児死亡数及び流産数の増加は、母動物に対する毒性に起因するものと考えられた。

②サルにおける流産誘発性試験

交配したアカゲザルに、ルビプロストン(0、0.01、0.03mg/kg/日、各群 10～11 例)を妊娠 110 日目から 130 日目まで投与した。ルビプロストンによる流産誘発性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アミティーザカプセル 12 μ g、アミティーザカプセル 24 μ g

処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ルビプロストン 劇薬

2. 有効期間

有効期間：4年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

「VIII.-11. 適用上の注意」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：慢性的な便秘でお困りの方に知っておきたい7つのポイント

アミティーザを服用される患者さんへ(服薬指導+ブリストル便形状スケール)

アミティーザを服用される患者さんへ(作用機序+生活指導)

アミティーザを服用される患者さんへ

「XIII. 備考」参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない

同効薬：エロビキシバット水和物、リナクロチド、マクロゴール 4000・塩化ナトリウム・炭酸水素ナトリウム・塩化カリウム

7. 国際誕生年月日

2006年1月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：12 μ g カプセル：製造販売承認年月日：2018年9月21日

承認番号：23000AMX00816000

24 μ g カプセル：製造販売承認年月日：2012年6月29日

承認番号：22400AMX00733000

薬価基準収載年月日：12 μ g カプセル：2018年11月28日

24 μ g カプセル：2012年11月22日

販売開始年月日：12 μ g カプセル：2018年11月28日

24 μ g カプセル：2012年11月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日:2021年12月24日

内容:医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年間(2012年6月29日～2020年6月28日)(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	包装単位	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJコード)	レセプト電算 処理システム用 コード
アミテ イーザ カプセル 12 μ g	100カプセル (10カプセル ×10:PTP)	1265354020201	2359006M2021	2359006M2021	622653501
	500カプセル (10カプセル ×50:PTP)	1265354020202			
アミテ イーザ カプセル 24 μ g	100カプセル (10カプセル ×10:PTP)	1218299030201	2359006M1025	2359006M1025	622182901
	500カプセル (10カプセル ×50:PTP)	1218299030202			

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Salmoirago-Blotcher E, Crawford S, Jackson E, Ockene J, Ockene I. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *Am J Med.* 2011; 124(8): 714-723.
- 2) 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(6): 544-e205.
- 3) Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Takano M, Ueno R. Lubiprostone Increases Spontaneous Bowel Movement Frequency and Quality of Life in Patients With Chronic Idiopathic Constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(2): 294-301.
- 4) Cryer B, Katz S, Vallejo R, Popescu A, Ueno R. A randomized study of lubiprostone for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *Pain Med.* 2014; 15(11): 1825-1834.
- 5) Spierings ELH, Drossman DA, Cryer B, Mazon Jamal M, Losch-Beridon T, Mareya SM, Wang M. Efficacy and Safety of Lubiprostone in Patients with Opioid-Induced Constipation: Phase 3 Study Results and Pooled Analysis of the Effect of Concomitant Methadone Use on Clinical Outcomes. *Pain Med.* 2018; 19(6): 1184-1194.
- 6) Spierings ELH, Rauck R, Brewer R, Marcuard S, Vallejo R. Long-Term Safety and Efficacy of Lubiprostone in Opioid-induced Constipation in Patients with Chronic Noncancer Pain. *Pain Pract.* 2016; 16(8): 985-993.
- 7) 社内資料: 第Ⅲ相比較試験(承認年月日: 2012.6.29、CTD 2.7.6.8)
- 8) 社内資料: 第Ⅲ相長期投与試験(承認年月日: 2012.6.29、CTD 2.7.6.14)
- 9) 社内資料: アミティーザカプセル 12 μ g に関する資料(治験総括報告書)(承認年月日: 2018.9.21、CTD 5.3.1.2)
- 10) Jamal MM, Adams AB, Jansen JP, Webster LR. A randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone for opioid-induced constipation in chronic noncancer pain. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(5): 725-732.
- 11) Cuppoletti J, Chakrabarti J, Tewari K, Malinowska DH. Methadone but not morphine inhibits lubiprostone-stimulated Cl⁻ currents in T84 intestinal cells and recombinant human ClC-2, but not CFTR Cl⁻ currents. *Cell Biochem Biophys.* 2013; 66(1):53-63.
- 12) Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, Li Q, Sherry AM, Patchen ML, Ueno R. SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human ClC-2 chloride currents. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004; 287(5): C1173-1183.
- 13) 社内資料: 腸管内輸送への影響(承認年月日: 2012.6.29、CTD 2.6.2.2)
- 14) 社内資料: ラットでの腸液分泌に対する影響(承認年月日: 2012.6.29、CTD 2.6.2.2)
- 15) 社内資料: ラットの腸管内への水分分泌に対する影響(承認年月日: 2012.6.29、CTD 2.6.2.2)
- 16) 社内資料: 腸液中及び血清中の電解質への影響(承認年月日: 2012.6.29、CTD 2.6.2.2)
- 17) Moeser AJ, Nighot PK, Engelke KJ, Ueno R, Bliklager AT. Recovery of mucosal barrier function in ischemic porcine ileum and colon is stimulated by a novel agonist of the ClC-2 chloride channel, lubiprostone. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007; 292(2): G647-656.
- 18) 社内資料: ラットにおける乳汁排泄(承認年月日: 2012.6.29、CTD2.6.4.6)

2. その他の参考文献

参考資料 1) 石田 志朗, 他. アミティーザカプセルの簡易懸濁法による経鼻経管チューブを介した投与. *医療薬学.* 2014; 40(5): 285-290.

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国における発売状況(2020年6月現在)

国名	販売名	会社名	発売(承認)年月	剤形	含量	効能又は効果	用法及び用量
米国	Amitiza	Sucampo Pharma Americas, LLC, A Mallinckrodt Company	2006年4月	軟カプセル	24μg/カプセル	慢性特発性便秘症	24μgを1日2回
			2008年5月	軟カプセル	8μg/カプセル	便秘型過敏性腸症候群	8μgを1日2回
			2013年5月	軟カプセル	24μg/カプセル	非がん患者におけるオピオイド誘発便秘	24μgを1日2回
カナダ	Amitiza	Sucampo Pharma Americas, LLC, A Mallinckrodt Company	(2015年10月承認)	軟カプセル	24μg/カプセル	慢性特発性便秘症	24μgを1日2回
カザフスタン	Amitiza	Takeda Kazakhstan	(2017年1月承認)	軟カプセル	24μg/カプセル	慢性特発性便秘症	24μgを1日2回
			(2017年1月承認)	軟カプセル	8μg/カプセル	便秘型過敏性腸症候群	8μgを1日2回
			(2017年1月承認)	軟カプセル	24μg/カプセル	非がん患者におけるオピオイド誘発便秘	24μgを1日2回
シンガポール*	Amitiza	Takeda Pharmaceuticals (Asia Pacific) Pte Ltd	2018年3月	軟カプセル	24μg/カプセル	慢性特発性便秘症	24μgを1日2回
			2018年3月	軟カプセル	8μg/カプセル	便秘型過敏性腸症候群	8μgを1日2回
			2018年3月	軟カプセル	24μg/カプセル	非がん患者におけるオピオイド誘発便秘	24μgを1日2回
フィリピン	Amitiza	Takeda Healthcare Philippines, Inc.	(2017年11月承認)	軟カプセル	24μg/カプセル	慢性特発性便秘症	24μgを1日2回
			(2017年11月承認)	軟カプセル	8μg/カプセル	便秘型過敏性腸症候群	8μgを1日2回
			(2017年11月承認)	軟カプセル	24μg/カプセル	非がん患者におけるオピオイド誘発便秘	24μgを1日2回
メキシコ	Amitiza	Takeda Mexico	2019年1月	軟カプセル	24μg/カプセル	慢性特発性便秘症	24μgを1日2回
			2019年1月	軟カプセル	8μg/カプセル	便秘型過敏性腸症候群	8μgを1日2回
			2019年1月	軟カプセル	24μg/カプセル	非がん患者におけるオピオイド誘発便秘	24μgを1日2回
タイ	Amitiza Amitiza	Takeda (Thailand) Ltd	2019年1月	軟カプセル	24μg/カプセル	慢性特発性便秘症	24μgを1日2回
			2019年1月	軟カプセル	8μg/カプセル	便秘型過敏性腸症候群	8μgを1日2回
			2019年1月	軟カプセル	24μg/カプセル	非がん患者におけるオピオイド誘発便秘	24μgを1日2回
アルゼンチン	Amitiza	Takeda Pharma S.A	(2018年8月承認)	軟カプセル	24μg/カプセル	慢性特発性便秘症	24μgを1日2回
			(2018年8月承認)	軟カプセル	8μg/カプセル	便秘型過敏性腸症候群	8μgを1日2回
			(2018年8月承認)	軟カプセル	24μg/カプセル	非がん患者におけるオピオイド誘発便秘	24μgを1日2回
ロシア	Amitiza	Takeda Russia	(2019年4月承認)	軟カプセル	24μg/カプセル	慢性特発性便秘症	24μgを1日2回
			(2019年4月承認)	軟カプセル	8μg/カプセル	便秘型過敏性腸症候群	8μgを1日2回
			(2019年4月承認)	軟カプセル	24μg/カプセル	非がん患者におけるオピオイド誘発便秘	24μgを1日2回
韓国	Amitiza	Takeda Pharmaceuticals Korea Co., Ltd	(2019年5月承認)	軟カプセル	24μg/カプセル	慢性特発性便秘症	24μgを1日2回
			(2019年5月承認)	軟カプセル	24μg/カプセル	非がん患者におけるオピオイド誘発便秘	24μgを1日2回
インドネシア	Amitiza	PT Takeda Indonesia	(2019年9月承認)	軟カプセル	24μg/カプセル	慢性特発性便秘症	24μgを1日2回
			(2019年9月承認)	軟カプセル	8μg/カプセル	便秘型過敏性腸症候群	8μgを1日2回

ブラジル*	Amitiza	Takeda Pharma Ltda	(2019年11月承認)	軟カプセル	24 μ g/カプセル	慢性特発性便秘症	24 μ gを1日2回
			(2019年11月承認)	軟カプセル	8 μ g/カプセル	便秘型過敏性腸症候群	8 μ gを1日2回
			(2019年11月承認)	軟カプセル	24 μ g/カプセル	非がん患者におけるオピオイド誘発便秘	24 μ gを1日2回

*便秘型過敏性腸症候群の適応は成人の男性・女性を含む。その他の便秘型過敏性腸症候群に適応を有する国は、女性のみ適応。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 相互作用に関する情報

本邦における相互作用に関する注意「10. 相互作用」の項は記載がなく、下記の米国の添付文書とは異なる。

[米国の添付文書の記載](2020年11月改訂)

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Methadone

Diphenylheptane opioids (e.g., methadone) have been shown in nonclinical studies to dose-dependently reduce the activation of ClC-2 by lubiprostone in the gastrointestinal tract. There is a possibility of a dose-dependent decrease in the efficacy of Amitiza in patients using diphenylheptane opioids. No in vivo interaction studies have been conducted.

The effectiveness of Amitiza in the treatment of OIC in patients taking diphenylheptane opioids (e.g., methadone) has not been established [see Indications and Usage (1.2)].

(2) 妊婦における海外情報

本邦における禁忌及び特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は下記のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

■2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[8.2、9.5 参照]

■9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。 [2.3、8.2 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 [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¹⁸⁾。

[米国の添付文書の記載](2020年11月改訂)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Following oral administration, concentrations of lubiprostone in plasma are below the level of quantitation; however, one of the metabolites, M3, has measurable systemic concentrations [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Limited available data with lubiprostone use in pregnant women are insufficient to inform a drug associated risk of adverse developmental outcomes. Animal reproduction studies did not show an increase in structural malformations. Although a dose dependent increase in fetal loss was observed in pregnant guinea pigs that received lubiprostone (doses equivalent to 0.2 to 6 times the maximum recommended human dose (MRHD) based on body surface area (mg/m²)), these effects were probably secondary to maternal toxicity and occurred after the period of organogenesis (*see Data*).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In developmental toxicity studies, pregnant rats and rabbits received oral lubiprostone during organogenesis at doses up to approximately 338 times (rats) and approximately 34 times (rabbits) the maximum recommended human dose (MRHD) based on body surface area (mg/m^2). Maximal animal doses were 2000 mcg/kg/day (rats) and 100 mcg/kg/day (rabbits). In rats, there were increased incidences of early resorptions and soft tissue malformations (*situs inversus*, cleft palate) at the 2000 mcg/kg/day dose; however, these effects were probably secondary to maternal toxicity. A dose-dependent increase in fetal loss occurred when guinea pigs received lubiprostone after the period of organogenesis, on days 40 to 53 of gestation, at daily oral doses of 1, 10, and 25 mcg/kg/day (approximately 0.2, 2 and 6 times the MRHD based on body surface area (mg/m^2)); however, these effects were probably secondary to maternal toxicity. The potential of lubiprostone to cause fetal loss was also examined in pregnant rhesus monkeys. Monkeys received lubiprostone post-organogenesis on gestation days 110 through 130 at daily oral doses of 10 and 30 mcg/kg/day (approximately 3 and 10 times the MRHD based on body surface area (mg/m^2)). Fetal loss was noted in one monkey from the 10-mcg/kg dose group, which is within normal historical rates for this species. There was no drug-related adverse effect seen in monkeys.

(3) 小児等への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は下記のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

■9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

[米国の添付文書の記載](2020年11月改訂)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients with IBS-C, pediatric functional constipation (PFC), and OIC.

Efficacy was not demonstrated for the treatment of PFC in patients 6 years of age and older in a 12 week, randomized, double-blind, placebo controlled trial conducted in 606 patients 6 to 17 years with PFC comparing Amitiza to placebo. The primary efficacy endpoint was an overall response based on spontaneous bowel movement frequency over the duration of the trial; the treatment difference from placebo was not statistically significant. In this age group, adverse reactions to Amitiza were similar to those reported in adults. In a 36-week, long-term safety extension trial after approximately 9 months of treatment with Amitiza, a single case of reversible elevation of ALT (17-times upper limit of normal [ULN]), AST (13-times ULN), and GGT (9-times [ULN]) was observed in a child with baseline elevated values (less than or equal to 2.5-times ULN).

Juvenile Animal Toxicity Data

In a 13-week oral toxicity study in juvenile rats, a significant decrease in total bone mineral density was observed in female pups at 0.5 mg/kg/day; in male pups, a significantly lower cortical thickness at the tibial diaphysis was observed at 0.5 mg/kg. The 0.5 mg/kg/day dose is approximately 101 times the maximum recommended adult dose of 48 mcg/kg/day, based on body surface area (mg/m^2).

(4) 高齢者への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.8 高齢者への投与」の項の記載は下記のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

■9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

[米国の添付文書の記載] (2020年11月改訂)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.5 Geriatric Use

Chronic Idiopathic Constipation

The efficacy of Amitiza 24 mcg twice daily in the elderly (at least 65 years of age) subpopulation with CIC was consistent with the efficacy in the overall study population. Of the total number of patients treated in the dose-finding, efficacy, and long-term studies of Amitiza, 16% were at least 65 years of age, and 4% were at least 75 years of age. Elderly patients taking Amitiza experienced a lower rate of associated nausea compared to the overall study population taking Amitiza (19% vs. 29%, respectively).

Opioid-Induced Constipation

The safety profile of Amitiza in the elderly (at least 65 years of age) subpopulation with OIC (9% were at least 65 years of age and 2% were at least 75 years of age) was consistent with the safety profile in the overall study population. Clinical studies of Amitiza did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and over to determine whether they respond differently from younger patients.

Irritable Bowel Syndrome with Constipation

The safety profile of Amitiza in the elderly (at least 65 years of age) subpopulation with IBS-C (8% were at least 65 years of age and 2% were at least 75 years of age) was consistent with the safety profile in the overall study population. Clinical studies of Amitiza did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and over to determine whether they respond differently from younger patients.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

本剤を簡易懸濁しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性及び有効性の検討を行っていない。適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

参考として、簡易懸濁法によるチューブ通過性に関する文献^{参考資料 1)}があるので以下に示す。なお、本剤を簡易懸濁しての投与については、医師の裁量と判断により行うこと。

【試験方法】

1. 簡易懸濁法

アミティーザカプセル 24 μ g 1カプセルを入れた注射器または懸濁ボトルに、55 $^{\circ}$ C温湯 30mL を加え 15 回ほど振とう後に静置した。10 分後に再度 15 回ほど振とうし、カプセルの崩壊状態を観察した。その後、経鼻経管チューブ通過試験に使用した。

2. 経鼻経管チューブ通過試験

注射器または懸濁ボトル中のアミティーザカプセル 24 μ g の簡易懸濁液は、経鼻経管チューブを 30mL /15 秒の速度で通過させ、チューブの閉塞の有無を確認した。

3. ルビプロストンの経鼻経管チューブ通過量の測定

経鼻経管チューブ通過試験時の残液（チューブを通過した懸濁液およびチューブ内の残液）は、100 mL メスフラスコに回収した（チューブ通過液）。使用した注射器に 37 $^{\circ}$ C温湯 10 mL を入れ、振とう後にチューブをフラッシュし、50 mL メスフラスコに回収した（フラッシュ液）。一方、100mL メスフラスコにアミティーザ 24 μ g カプセル 1カプセルと 55 $^{\circ}$ C温湯 30mL を入れ、懸濁後に室温に戻してからメスアップした（含量）。

ルビプロストンの定量には LC/MS を使用した。

チューブを通過した懸濁液およびチューブ内の残液、チューブ通過液、フラッシュ液の各試料溶液中のルビプロストンの量は、定量値/含量 \times 100 の含量%とした。

各試験は 5 回実施し、含量は平均 \pm 標準偏差として算出した。

【試験結果】

1. 簡易懸濁法

簡易懸濁開始 10 分後、カプセルの形状は維持されたが、振とうにより内容物は放出し分散した。注射器および懸濁ボトルにカプセルの残査を僅かに認める程度であった。

2. 経鼻経管チューブ通過試験

注射器および懸濁ボトル簡易懸濁液のチューブ通過時に、閉塞は認められず良好な透過性を示した。

3. ルビプロストンの経鼻経管チューブ通過量の測定

アミティーザ 24 μ g カプセル中のルビプロストン含量は 24.43 \pm 0.36 μ g であった。注射器および懸濁ボトルによるチューブ通過液中にルビプロストンは、それぞれ含量%として 70.77 \pm 10.12%、98.50 \pm 2.97%が含まれていた。フラッシュ液からはそれぞれ 22.62 \pm 9.49%、2.15 \pm 0.44%が回収された。従って、フラッシュすることでそれぞれ、投与量として 93.39 \pm 3.64%、100.66 \pm 2.67%のルビプロストンがチューブを通過することが示された。

【参考情報】

- ・簡易懸濁後の長時間放置による安定性および他剤との簡易懸濁時における配合変化は検討していない。
- ・原薬であるルビプロストンがアルカリ性溶液下では分解することが確認されている。
(「Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照)

2. その他の関連資料

- ・慢性的な便秘でお困りの方に知っておきたい7つのポイント
- ・アミティーザを服用される患者さんへ(服薬指導+ブリストル便形状スケール)
- ・アミティーザを服用される患者さんへ(作用機序+生活指導)
- ・アミティーザを服用される患者さんへ

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部

〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス製薬株式会社

〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

