

総合製品情報概要

処方箋医薬品^{注)}

クロライドチャンネルアクチベーター

薬価基準収載

アミティーザ[®]カプセル 12 μ g
24 μ g

ルビプロストンカプセル

Amitiza[®] Capsules 12 μ g
24 μ g

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

■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]



CONTENTS

開発の経緯	4
製品特性	5
製品情報	6
臨床成績	10
● 第Ⅱ相用量反応性試験	10
● 第Ⅲ相二重盲検比較試験	14
● 第Ⅲ相長期投与試験	20
● 臨床的同等性比較試験	26
● 安全性	30
薬物動態	31
薬効薬理	37
● 作用機序	37
● 薬効薬理	38
安全性薬理試験及び毒性試験	42
● 安全性薬理試験	42
● 毒性試験	44
製剤学的事項	47
取扱い上の注意	48
包装	48
関連情報	48
主要文献／参考文献	49
製造販売業者の名称及び住所	50

開発の経緯

アミティーザ®(一般名:ルビプロストン)は、スキャンポファーマにより開発された慢性便秘症治療薬です。本剤の有効成分であるルビプロストンは「プロストン」と称される選択的かつ多様な薬理作用を有する新しい機能性脂肪酸化合物の一つで、慢性便秘症の効能を有する世界初の^{シーエルシー}CIC-2クロライドチャンネルアクチベーターです。

ルビプロストンは、薬理試験において、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亢進することが確認されたことから、便の水分含量が低下している便秘症に対する新規作用機序を有する薬剤と考えられ、開発が行われました。

海外では、慢性特発性便秘症に対して、米国で2006年1月、その後、2009年11月にはスイス、2012年9月にはイギリス、2016年7月にはイスラエルで承認され、販売されています。

国内では、プラセボを対照とした二重盲検比較試験や長期投与試験において、有効性と安全性が確認され、2012年6月に「慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)」の効能・効果でアミティーザ®カプセル24 μ gの製造販売承認を取得しました。2018年9月には、アミティーザ®カプセル12 μ gの製造販売承認を取得しました。

- 1. 慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)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します。** [7、37ページ]
- 2. 自発排便回数を有意に増加させました(プラセボとの比較)。**
[第Ⅲ相二重盲検比較試験] [15ページ]
- 3. 投与24時間以内の自発排便を有意に増加させました(プラセボとの比較)。**
[第Ⅲ相二重盲検比較試験] [17ページ]
- 4. 便秘に伴う諸症状を改善しました。**
[第Ⅲ相二重盲検比較試験・長期投与試験] [18～19、22～23ページ]
- 5. 長期(48週)にわたり改善効果を維持しました。**
[第Ⅲ相長期投与試験] [21～23ページ]
- 6. 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ました。**
[臨床的同等性比較試験] [27～29ページ]
- 7. 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ました。主な副作用は下痢95例(30%)、悪心73例(23%)等でした。安全性の情報については、添付文書の副作用の項もご参照ください。**
[第Ⅱ相用量反応性試験、第Ⅲ相二重盲検比較試験・長期投与試験] [30ページ]

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」については6～9ページ、「副作用」の詳細については30ページをご参照ください。

製品情報

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂には十分ご注意ください。

添付文書 2018年11月改訂(第13版)に基づき作成

禁忌

■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			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, トウモロコシデンブン由来糖アルコール液, 酸化チタン			中鎖脂肪酸トリグリセリド, ゼラチン, トウモロコシデンブン由来糖アルコール液, 酸化チタン, 黄色5号		
色・剤形	白色不透明の軟カプセル			淡橙色の軟カプセル		
大きさ	長径	短径	重量	長径	短径	重量
	9.5mm	6.0mm	0.2g	9.5mm	6.0mm	0.2g
識別コード	SPI AB (PTPシートに表示)			SPI AA (PTPシートに表示)		

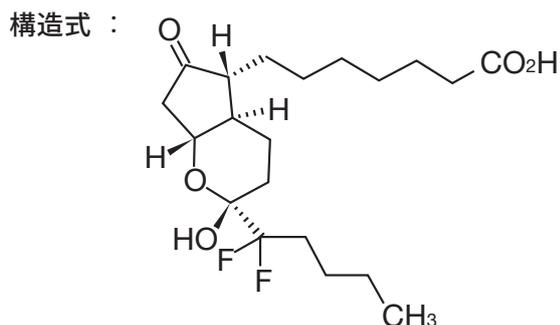
有効成分に関する理化学的知見

一般名 : ルビプロストン (Lubiprostone) [JAN]

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

分子式 : C₂₀H₃₂F₂O₅

分子量 : 390.46



性状 : ルビプロストンは白色の結晶性の粉末である。ジエチルエーテル, エタノールに極めて溶けやすく, 水又はヘキサンにほとんど溶けない。

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。

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、休業又は中止を考慮し、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）。

<参考：再開する際の基準>

有害事象により休業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24 μ g、1日1回投与から再開するなど、慎重に投与する。

製品情報

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	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

*自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 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。

第Ⅱ相用量反応性試験

用量探索の承認時評価資料のため紹介します。

本試験は、スキャンボファーマからの資金提供による支援を受けています。

試験概要

対象：原因が特定できない慢性便秘症患者170例

(アミティーザ®16 µg/日群:41例、32 µg/日群:43例、48 µg/日群:44例、プラセボ群:42例)

投与方法：対象患者を4つの群に無作為に割付け、アミティーザ®8 µg、16 µg、24 µg又はプラセボを1日2回(朝食後及び夕食後)、2週間経口投与した。

主要評価項目：投与第1週の自発排便回数の変化量

副次評価項目：各週の自発排便回数、投与第2週の自発排便回数の変化量、排便回数と排便回数の変化、救済薬の追加投与回数、初回投与24時間/48時間以内に自発排便が認められた患者の割合、初回自発排便までの時間、奏効者率、いきみの強さ、便の硬さ、腹部症状(腹部膨満感/腹部不快感)、残便感、便秘の重症度、治療効果の全般的評価、QOL(SF-36®、IBS-QOL-J、治療効果満足度についての質問票)

解析計画：主要評価項目と主な副次評価項目はANOVAを用いて用量反応性を検証し、用量反応性が認められた場合は、t検定を用いてプラセボ群との比較を行った。その他の評価項目は、 χ^2 検定又はWilcoxon検定を用いてプラセボ群との比較、Cochran-Armitage検定又はJonckheere検定を用いて用量反応性の評価を行った。

対象の選択基準：

- ・20～75歳の男女
- ・自発排便回数が平均3回/週末満の状態が6ヵ月以上持続している患者
- ・以下の症状を1つ以上有し、それが6ヵ月以上継続している患者
 - a. 排便の4回に1回以上が、兎糞状便又は硬い便である
 - b. 排便後に残便感の残る場合が4回に1回以上ある
 - c. 排便時にいきむことが4回に1回以上ある
- ・自力で日記をつけ、自己記入式質問紙に答える意思及び能力を有する患者
- ・文書による同意が得られた患者

対象の除外基準：

- ・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
- ・便秘が薬剤に起因すると考えられる患者、又は規定の併用禁止薬が投与される患者
- ・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
- ・自発排便回数が平均3回/週末満の状態が6ヵ月未満又は自発排便に関係した症状が6ヵ月未満の患者
- ・投与開始当日に救済薬の追加投与を行った患者
- ・巨大結腸、巨大直腸、偽性腸閉塞症が認められた患者
- ・大腸の器質性障害(閉塞、狭窄、癌、又は炎症性腸疾患)が認められた患者、又はその疑いのある患者
- ・治験開始前3ヵ月間に消化器手術又は開腹手術のために入院した患者
- ・重篤な循環器疾患、肝疾患、肺疾患、腎疾患、神経障害、精神障害、何らかの全身性疾患を有する患者
- ・重篤な臨床的異常所見や、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査の異常所見が認められた患者
- ・妊娠又は授乳中の患者
- ・本試験への組入れ3ヵ月以内に他の治験薬投与を受けたことのある患者
- ・治験開始前4週以内に、抗生物質を投与されたことのある患者
- ・治験薬の吸収、分布、代謝、排泄を大幅に阻害する可能性のある内科的又は外科的疾患の既往を有する患者
- ・治験実施計画を遵守しない可能性が考えられる患者
- ・過去5年以内に癌と診断された患者
- ・その他、治験責任医師又は治験分担医師が参加不相当と判断する患者

承認された効能・効果

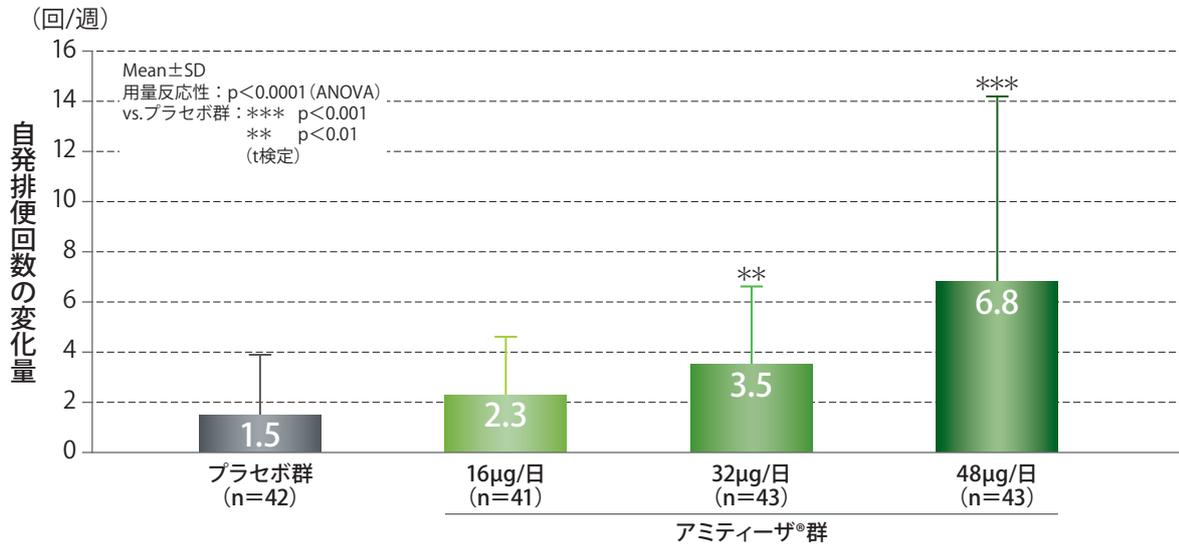
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

承認された用法・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。

1. 投与第1週の自発排便^{注)}回数の変化量(主要評価項目)

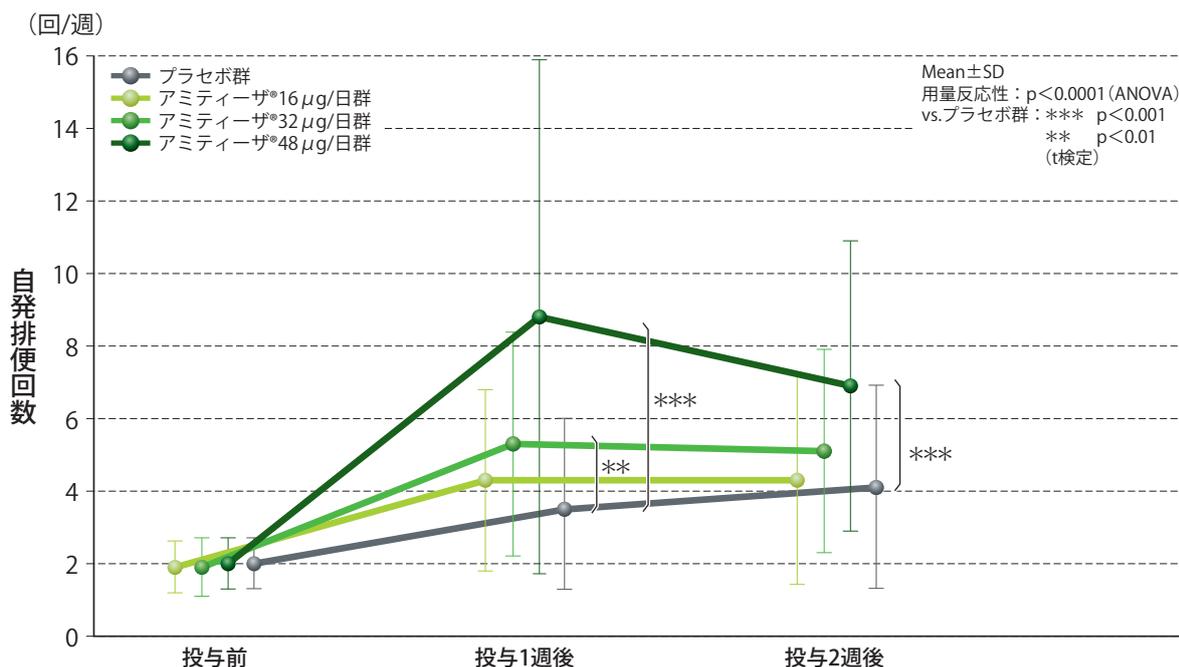
投与第1週の自発排便回数の変化量は、アミティーザ®16 µg/日群2.3±2.3回/週、32 µg/日群3.5±3.1回/週、48 µg/日群6.8±7.4回/週であり、用量反応性が認められました。また、32 µg/日群、48 µg/日群は、プラセボ群1.5±2.4回/週に対して有意な増加を示しました。



承認時評価資料

2. 自発排便^{注)}回数(副次評価項目)

自発排便回数は、アミティーザ®16 µg/日群では投与前1.9±0.7回/週、1週後4.3±2.5回/週、2週後4.3±2.9回/週(以下同順)、32 µg/日群では1.9±0.8回/週、5.3±3.1回/週、5.1±2.8回/週、48 µg/日群では2.0±0.7回/週、8.8±7.1回/週、6.9±4.0回/週で、投与1週後及び2週後において用量反応性が認められました。また、32 µg/日群の投与1週後、48 µg/日群の投与1週後及び2週後は、プラセボ群に対して有意な増加を示しました。



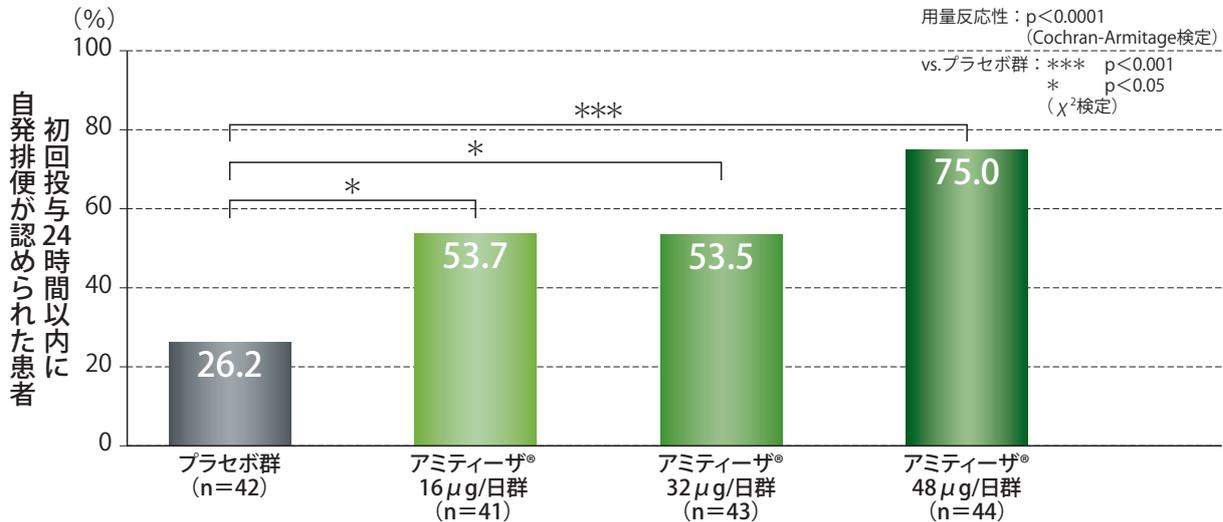
承認時評価資料

注) 自発排便: 24時間以内に下剤、坐剤、浣腸を使用していない排便

臨床成績

3. 初回投与24時間以内に自発排便^注が認められた患者の割合(副次評価項目)

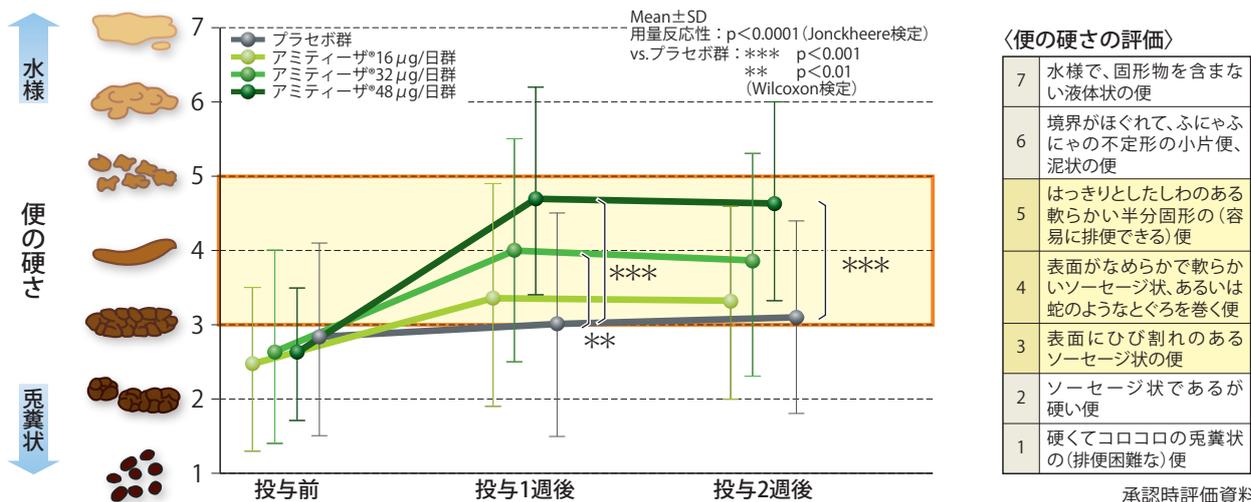
初回投与24時間以内に自発排便が認められた患者は、アミティーザ®16 µg/日群53.7%、32 µg/日群53.5%、48 µg/日群75.0%であり、用量反応性が認められました。また、プラセボ群26.2%に対して有意に高い割合を示しました。



承認時評価資料

4. 便の硬さ(副次評価項目)

便の硬さは、アミティーザ®16 µg/日群では投与前2.4±1.1、投与1週後3.4±1.5、2週後3.3±1.3(以下同順)、32 µg/日群では2.7±1.3、4.0±1.5、3.8±1.5、48 µg/日群では2.6±0.9、4.8±1.4、4.7±1.3で、投与1週後において用量反応性が認められました。32 µg/日群の投与1週後、48 µg/日群の投与1週後及び2週後は、プラセボ群に対して有意な改善を示しました。



承認時評価資料

対象: 原因が特定できない慢性便秘症患者*170例

(アミティーザ®16 µg/日群:41例、32 µg/日群:43例、48 µg/日群:44例、プラセボ群:42例)

投与方法: アミティーザ®8 µg、16 µg、24 µg又はプラセボを1日2回(朝食後及び夕食後)、2週間経口投与した。

主要評価項目: 投与第1週の自発排便回数の変化量

副次評価項目: 各週の自発排便回数、救済薬の追加投与回数、初回投与24時間/48時間以内に自発排便があった患者の割合、初回自発排便までの時間、奏効者率、いきみの強さ、便の硬さ、腹部症状、残便感、便秘の重症度、QOL等

解析計画: 主な評価項目はANOVAを用いて用量反応性を検証し、t検定を用いてプラセボ群との比較を行った。その他の評価項目は、χ²検定又はWilcoxon検定を用いてプラセボ群との比較、Cochran-Armitage検定又はJonckheere検定を用いて用量反応性の評価を行った。

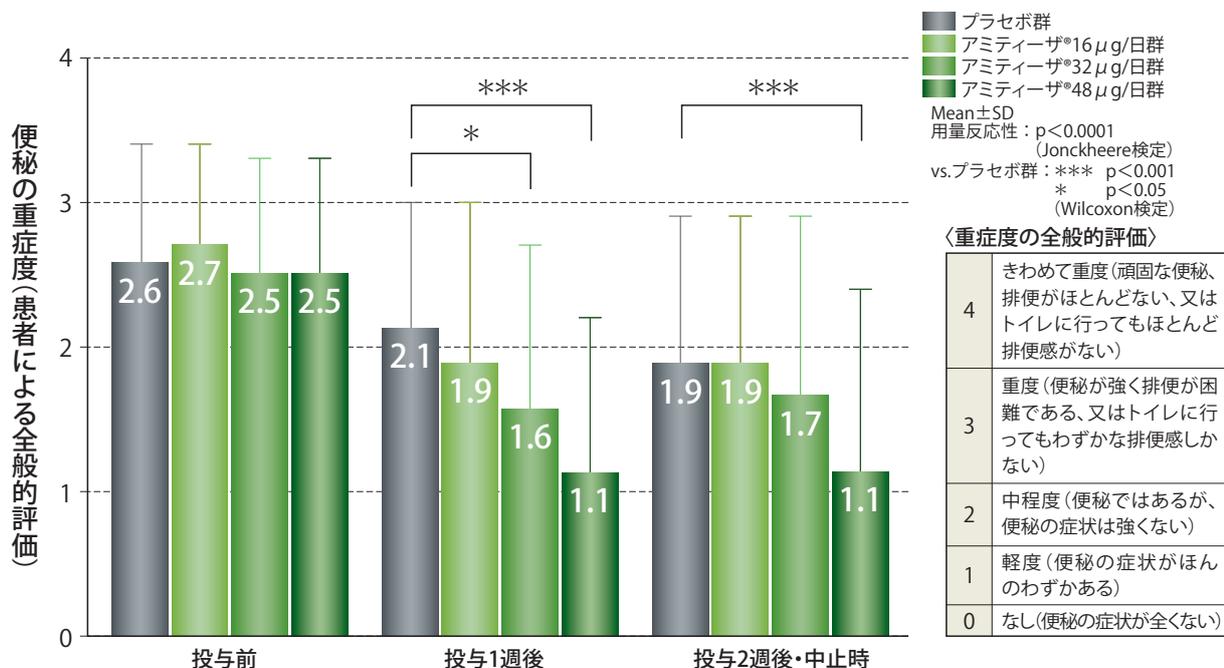
*対象の主な選択・除外基準

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

注) 自発排便: 24時間以内に下剤、坐剤、浣腸を使用していない排便

5. 便秘の重症度(副次評価項目)

便秘の重症度は、アミティーザ®16 µg/日群では投与前2.7±0.7、投与1週後1.9±1.1、2週後・中止時1.9±1.0(以下同順)、32 µg/日群では2.5±0.8、1.6±1.1、1.7±1.2、48 µg/日群では2.5±0.8、1.1±1.1、1.1±1.3で、投与1週後において用量反応性が認められました。32 µg/日群の投与1週後、48 µg/日群の投与1週後及び2週後・中止時は、プラセボ群に対して有意な改善を示しました。



承認時評価資料

6. 副作用

臨床検査値異常を含む副作用は全体の19.4%(33/170例)に発現し、投与群別では、プラセボ群4.8%(2/42例)、アミティーザ®16 µg/日群2.4%(1/41例)、32 µg/日群30.2%(13/43例)、48 µg/日群38.6%(17/44例)でした。発現率は用量依存性でしたが、アミティーザ®の薬理作用によると考えられる消化器症状が主で、減量や投与中止による回復がみられました。投与中止は2例で、中止理由は1例が有害事象の発現(動悸、頭痛、悪心)、1例が治験薬の効果不十分でした。死亡、重篤な有害事象はありませんでした。

いずれかの群で5%以上の発現がみられた副作用

例数(%)	プラセボ群 (n=42)	アミティーザ® 16 µg/日群 (n=41)	アミティーザ® 32 µg/日群 (n=43)	アミティーザ® 48 µg/日群 (n=44)
下痢	0	0	4(9.3)	8(18.2)
悪心	0	0	3(7.0)	7(15.9)
胃不快感	0	0	2(4.7)	3(6.8)

承認時評価資料

7. 用量探索試験の結果に基づき第Ⅲ相試験の用法・用量を設定した根拠及びその理由

今回の用量探索試験において、主要評価項目をはじめとして、副次評価項目においても用量反応性が認められ、48 µg/日の用法・用量は、ほとんどの項目でプラセボに対して有意な改善が認められました。副作用の発現率は用量依存性でしたが、薬理作用によると考えられる消化器症状が主で、減量や投与中止による回復がみられました。以上のことから、至適な用法・用量は48 µg/日(24 µg×2回/日)と考えられました。

承認時評価資料

承認された効能・効果

慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

承認された用法・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。

臨床成績

第Ⅲ相二重盲検比較試験

本試験は、スキャンボファーマからの資金提供による支援を受けています。

試験概要

対象：原因が特定できない慢性便秘症患者 124例（アミティーザ®群：62例、プラセボ群：62例）

投与方法：対象患者を2つの群に無作為に割付け、アミティーザ®24 μ g又はプラセボを1日2回（朝食後及び夕食後）、4週間経口投与した。投与期間終了後に2週間追跡し、安全性を評価した。

主要評価項目：投与第1週の自発排便回数の変化量

副次評価項目：投与第2週～第4週の自発排便回数の変化量、各週の自発排便回数、初回投与24時間/48時間以内に自発排便が認められた患者の割合、奏効者率、初回自発排便までの時間、便の硬さ、便秘に伴う諸症状の程度（腹部膨満感/腹部不快感/いきみの強さ/残便感）、便秘の重症度、QOL（SF-36®、IBS-QOL）、救済薬の使用頻度

解析計画：主要評価項目は2標本t検定を用いて解析し、群間比較を行った。副次評価項目は2標本t検定、Wilcoxonの順位和検定（連続変数）、Fisher正確検定（カテゴリ変数）を用いて解析した。

対象の選択基準：

- ・20歳以上の男女
- ・自発排便回数が平均3回/週末満の状態が6ヵ月以上持続している患者
- ・以下の症状を1つ以上有し、それが6ヵ月以上継続している患者
 - a. 排便の4回に1回以上が、兎糞状便又は硬い便である
 - b. 排便後に残便感の残る場合が4回に1回以上ある
 - c. 排便時にいきむことが4回に1回以上ある
- ・自力で日記をつけ、自己記入式質問紙に答える意思及び能力を有する患者
- ・文書による同意が得られた患者

対象の除外基準：

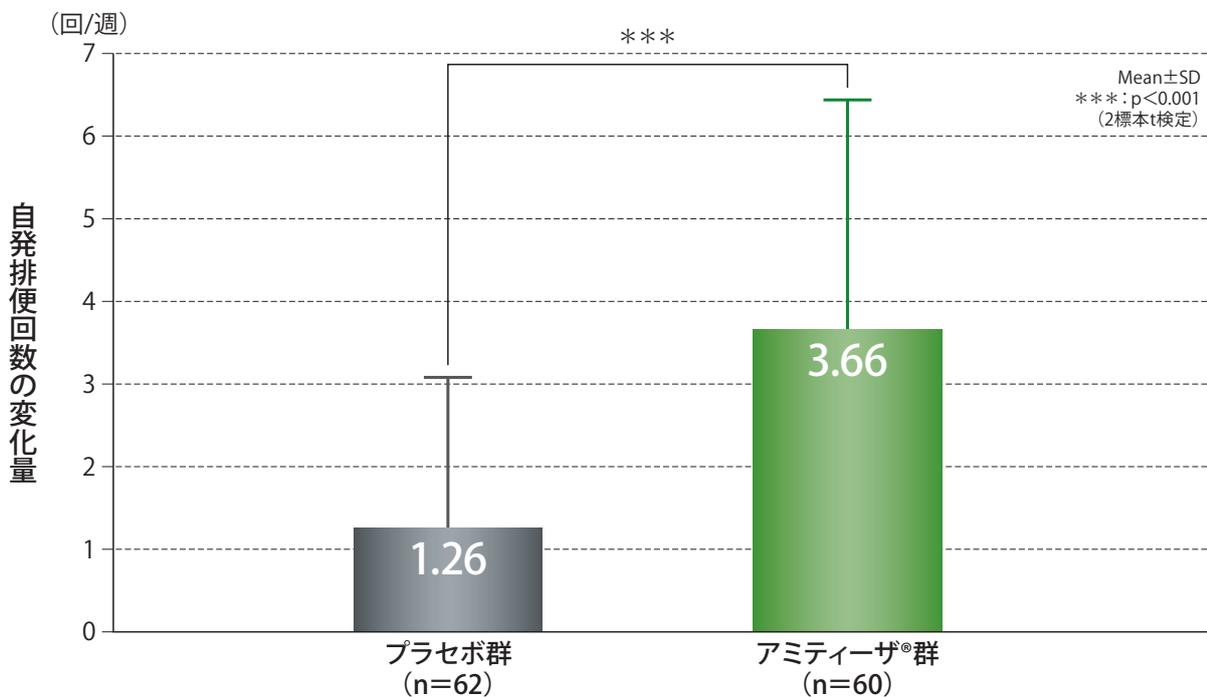
- ・明らかな機械的閉塞（腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞）が認められる患者
- ・便秘が薬剤に起因すると考えられる患者、又は規定の併用禁止薬が投与される患者
- ・二次的原因（薬剤や糖尿病、甲状腺機能低下症、うつ病等）による慢性便秘症の患者
- ・自発排便回数が平均3回/週末満の状態が6ヵ月未満又は自発排便に関係した症状が6ヵ月未満の患者
- ・投与開始当日に救済薬の追加投与を行った患者
- ・巨大結腸、巨大直腸、偽性腸閉塞症が認められた患者
- ・大腸の器質性障害（閉塞、狭窄、癌、又は炎症性腸疾患）が認められた患者、又はその疑いのある患者
- ・治験開始前3ヵ月間に消化器手術又は開腹手術のために入院した患者
- ・重篤な循環器疾患、肝疾患、肺疾患、腎疾患、神経障害、精神障害、何らかの全身性疾患を有する患者
- ・重篤な臨床的異常所見や、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査の異常所見が認められた患者
- ・妊娠又は授乳中の患者
- ・本試験への組入れ3ヵ月以内に他の治験薬投与を受けたことのある患者
- ・治験実施計画を遵守しない可能性が考えられる患者
- ・過去5年以内に癌と診断された患者
- ・その他、治験責任医師又は治験分担医師が参加不相当と判断する患者

承認された効能・効果

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

1. 投与第1週の自発排便^{注)}回数の変化量(主要評価項目)

投与第1週の自発排便回数の変化量は、アミティーザ®群では3.66±2.78回/週であり、プラセボ群に対し有意な増加を示しました。なお、投与開始前の自発排便回数は、アミティーザ®群1.65±0.78回/週、プラセボ群1.68±0.77回/週であり、差は認められませんでした。



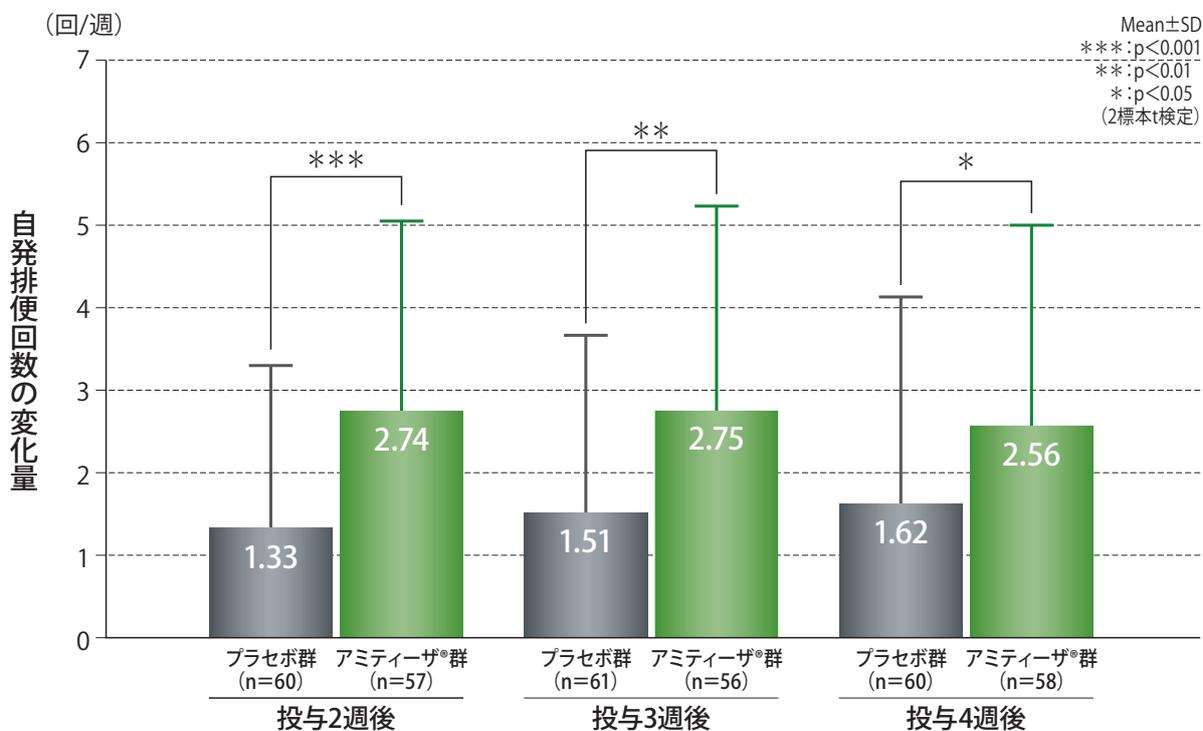
承認時評価資料

注) 自発排便: 24時間以内に下剤、坐剤、浣腸を使用していない排便

臨床成績

2. 投与第2週～第4週の自発排便^{注)}回数の変化量(副次評価項目)

自発排便回数の変化量は、アミティーザ[®]群では投与2週後2.74±2.31回/週、3週後2.75±2.48回/週、4週後2.56±2.44回/週であり、全ての週でプラセボ群に対し有意な増加を示しました。



対 象：原因が特定できない慢性便秘症患者^{*}124例(アミティーザ[®]群:62例、プラセボ群:62例)

投 与 方 法：アミティーザ[®]24μg又はプラセボを1日2回(朝食後及び夕食後)、4週間経口投与した。

主要評価項目：投与第1週の自発排便回数の変化量

副次評価項目：投与第2～4週の自発排便回数の変化量、各週の自発排便回数、初回投与24時間/48時間以内に自発排便があった患者の割合、奏効者率、初回自発排便までの時間、便の硬さ、便秘に伴う諸症状の程度、便秘の重症度、QOL、救済薬の使用頻度

解 析 計 画：主要評価項目は2標本t検定、副次評価項目は2標本t検定、Wilcoxonの順位和検定、Fisher正確検定で解析した。

^{*}対象の主な選択・除外基準

- ・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患者
- ・器質性便秘及び二次性便秘(薬剤性便秘及び症候性便秘)の除外

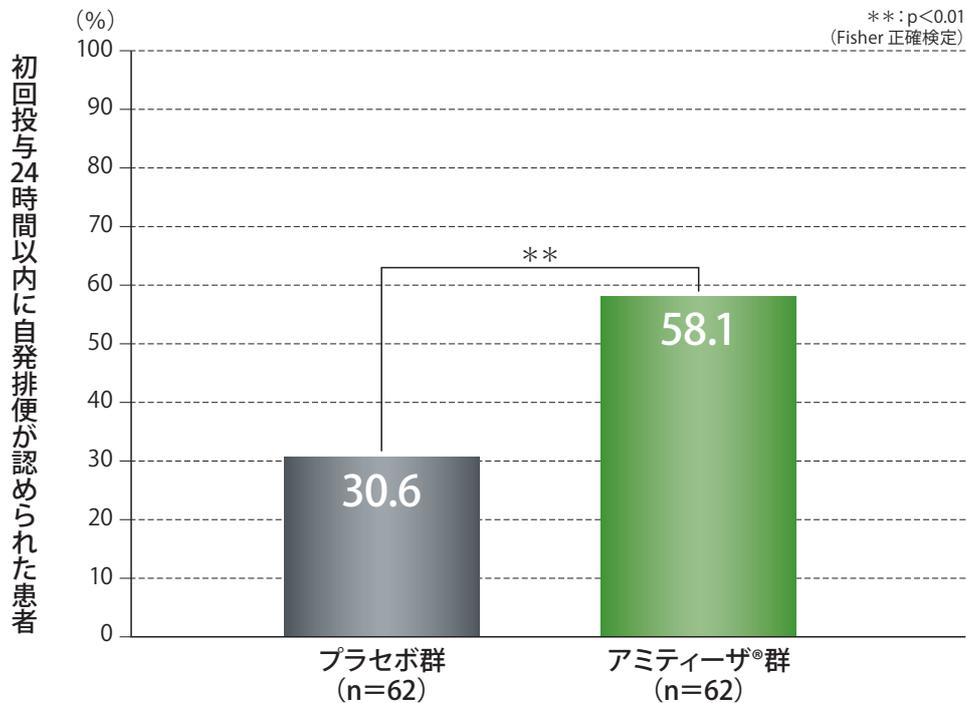
注)自発排便:24時間以内に下剤、坐剤、浣腸を使用していない排便

承認された効能・効果

慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

3. 初回投与24時間以内に自発排便^{注)}が認められた患者の割合 (副次評価項目)

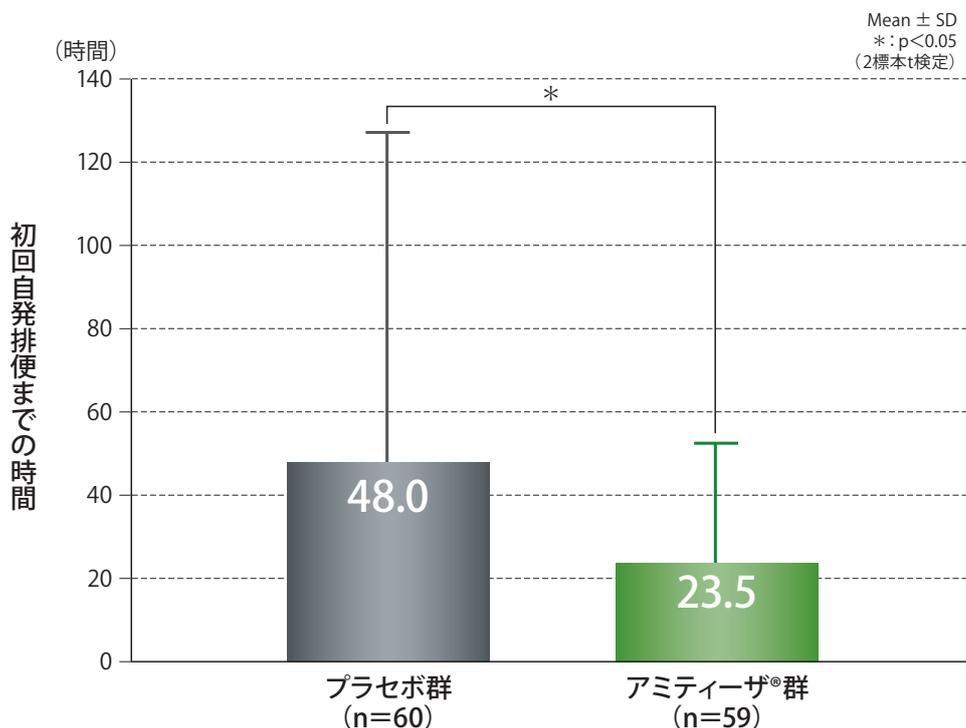
初回投与24時間以内に自発排便が認められた患者は、アミティーザ®群では58.1%であり、プラセボ群の30.6%に対して有意に高い割合を示しました。



承認時評価資料

4. 初回自発排便^{注)}までの時間 (副次評価項目)

アミティーザ®初回投与から最初の排便 (初回自発排便) までの時間は、アミティーザ®群では23.5 ± 29.1時間、プラセボ群では48.0 ± 79.2時間でした。

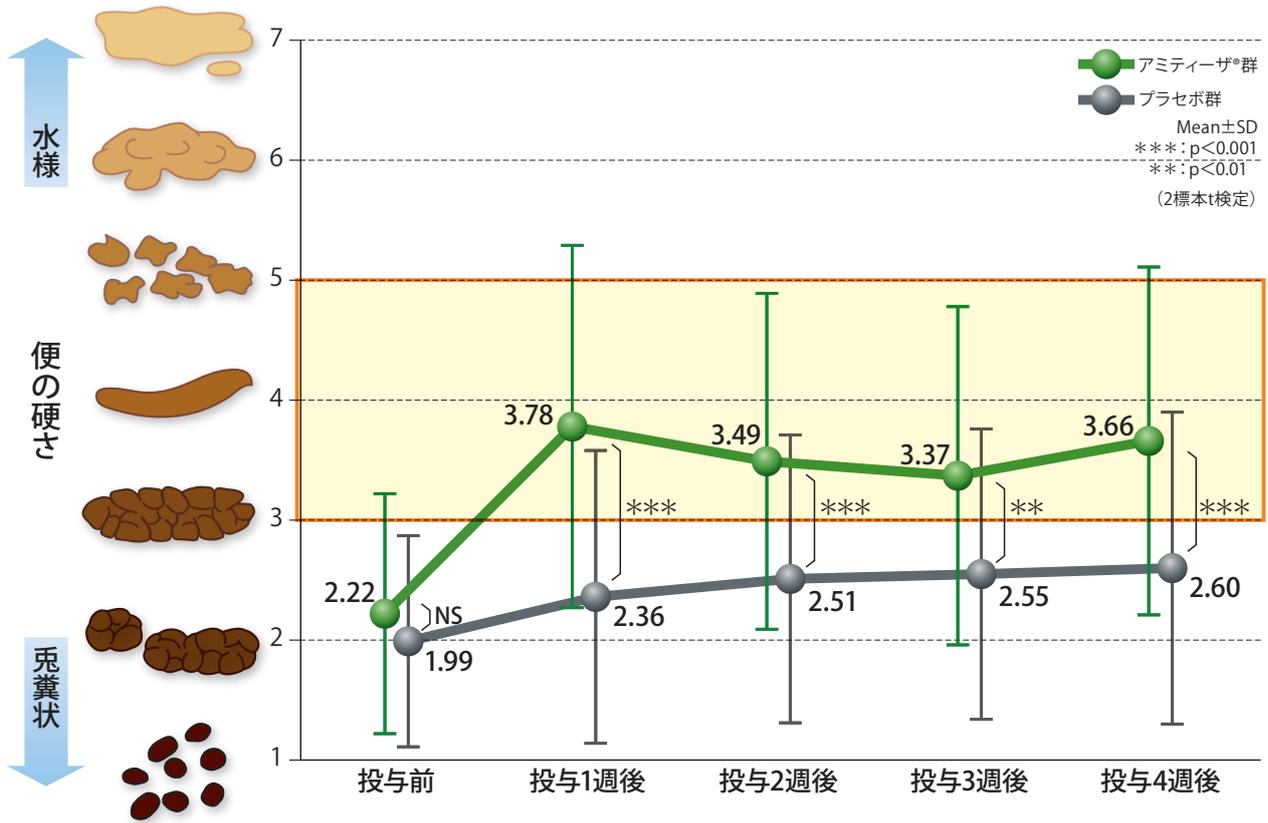


承認時評価資料

臨床成績

5. 便の硬さ(副次評価項目)

便の硬さをブリストル便形状スケールに従い7段階で評価したところ、アミティーザ®群は投与開始前には2.22±1.00でしたが、投与1週後3.78±1.51、2週後3.49±1.40、3週後3.37±1.41、4週後3.66±1.45となり、全ての週でプラセボ群に対し有意な改善を示しました。



〈便の硬さの評価〉

1	2	3	4	5	6	7
硬くてコロコロの兔糞状の(排便困難な)便	ソーセージ状であるが硬い便	表面にひび割れのあるソーセージ状の便	表面がなめらかで軟らかいソーセージ状、あるいは蛇のようなとぐろを巻く便	はっきりとしたしわのある軟らかい半分固形の(容易に排便できる)便	境界がほぐれて、ふにゃふにゃの不定形の小片便、泥状の便	水様で、固形物を含まない液体状の便

承認時評価資料

対象：原因が特定できない慢性便秘症患者*124例 (アミティーザ®群:62例、プラセボ群:62例)

投与方法：アミティーザ®24μg又はプラセボを1日2回(朝食後及び夕食後)、4週間経口投与した。

主要評価項目：投与第1週の自発排便回数の変化量

副次評価項目：投与第2～4週の自発排便回数の変化量、各週の自発排便回数、初回投与24時間/48時間以内に自発排便があった患者の割合、奏効率率、初回自発排便までの時間、便の硬さ、便秘に伴う諸症状の程度、便秘の重症度、QOL、救済薬の使用頻度

解析計画：主要評価項目は2標本t検定、副次評価項目は2標本t検定、Wilcoxonの順位和検定、Fisher正確検定で解析した。

*対象の主な選択・除外基準

- ・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患者
- ・器質性便秘及び二次性便秘(薬剤性便秘及び症候性便秘)の除外

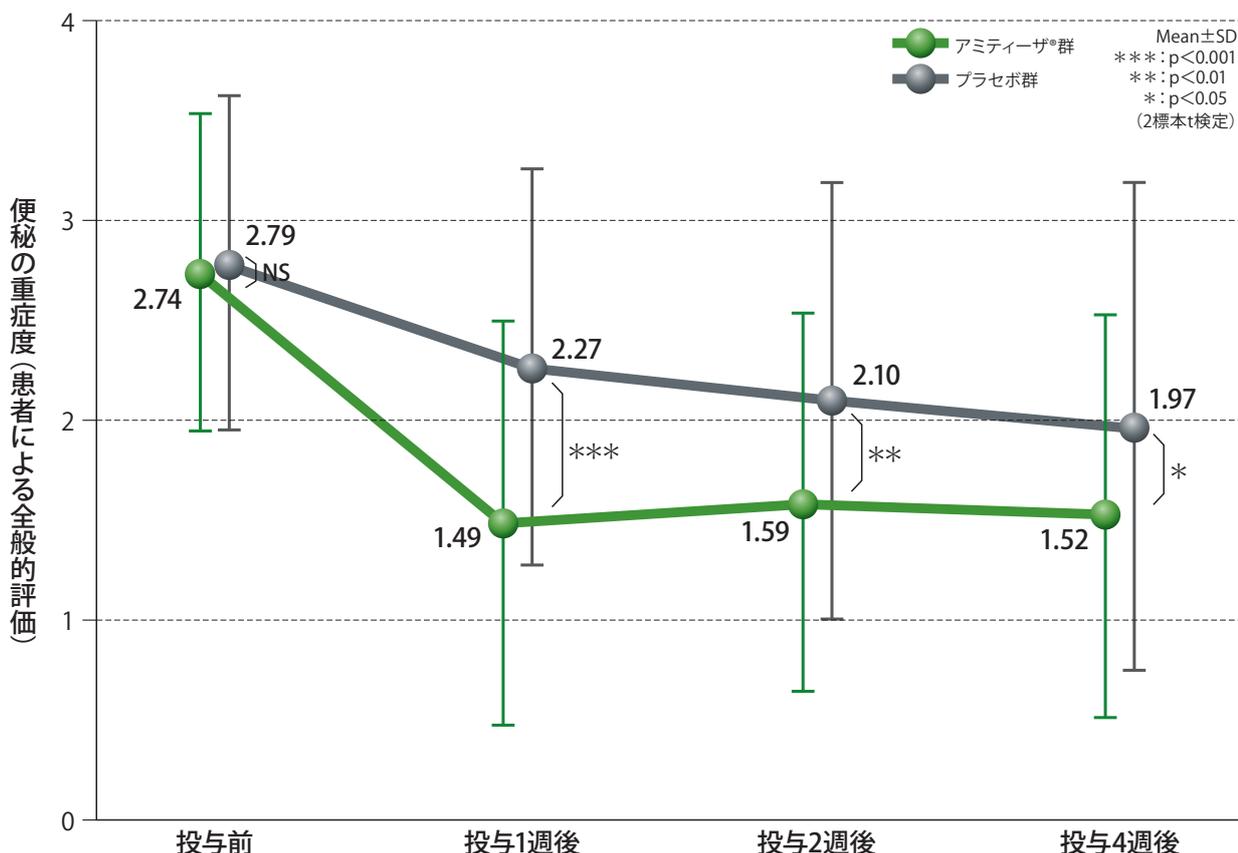
注) 自発排便: 24時間以内に下剤、坐剤、浣腸を使用していない排便

承認された効能・効果

慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

6. 便秘の重症度(患者による全般的評価)(副次評価項目)

便秘の重症度を5段階で評価したところ、アミティーザ®群は投与開始前には2.74±0.79でしたが、投与1週後1.49±1.01、2週後1.59±0.95、4週後1.52±1.01となり、全ての週でプラセボ群に対し有意な改善を示しました。



〈便秘の重症度の評価〉

4	きわめて重度(頑固な便秘、排便がほとんどない、又はトイレに行ってもほとんど排便感がない)
3	重度(便秘が強く排便が困難である、又はトイレに行ってもわずかな排便感しかない)
2	中等度(便秘ではあるが、便秘の症状は強くない)
1	軽度(便秘の症状がほんのわずかにある)
0	なし(便秘の症状が全くない)

承認時評価資料

7. 有害事象

有害事象はプラセボ群 35.5% (22/62例)、アミティーザ®群64.5% (40/62例) に認められ、副作用はプラセボ群16.1% (10/62例)、アミティーザ®群41.9% (26/62例) に認められました。重篤な有害事象は、アミティーザ®群で自然流産が1例に認められましたが、治験薬との因果関係は否定されました。投与中止となった有害事象は、胸部不快感1件(1例)でした。

いずれかの群で5%以上の発現がみられた有害事象

例数(%)	プラセボ群 (n=62)	アミティーザ®群 (n=62)
悪心	1 (1.6)	11 (17.7)
下痢	0	10 (16.1)
鼻咽頭炎	4 (6.5)	7 (11.3)
嘔吐	0	4 (6.5)

承認時評価資料

臨床成績

第Ⅲ相長期投与試験

本試験は、スキャンボファーマからの資金提供による支援を受けています。

試験概要

対象：原因が特定できない慢性便秘症患者 209例

投与方法：アミティーザ®24 μ gを1日2回(朝食後及び夕食後)、48週間経口投与した。

評価項目：各週の自発排便回数、自発排便回数の変化量、初回投与24時間/48時間以内に自発排便が認められた患者の割合、奏効者率、初回自発排便までの時間、便の硬さ、便秘に伴う諸症状の程度(腹部膨満感/腹部不快感/いきみの強さ/残便感)、便秘の重症度、QOL(SF-36®、IBS-QOL)、救済薬の使用頻度

解析計画：評価項目は1標本t検定、Wilcoxonの順位和検定(連続変数)、Fisher正確検定(カテゴリ変数)を用いて解析し、投与前との比較を行った。

対象の選択基準：

- ・20歳以上75歳以下の男女
- ・自発排便回数が平均3回/週末満の状態が6ヵ月以上持続している患者
- ・以下の症状を1つ以上有し、それが6ヵ月以上継続している患者
 - a. 排便の4回に1回以上が、兎糞状便又は硬い便である
 - b. 排便後に残便感の残る場合が4回に1回以上ある
 - c. 排便時にいきむことが4回に1回以上ある
- ・自力で日記をつけ、自己記入式質問紙に答える意思及び能力を有する患者
- ・文書による同意が得られた患者

対象の除外基準：

- ・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
- ・便秘が薬剤に起因すると考えられる患者、又は規定の併用禁止薬が投与される患者
- ・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
- ・自発排便回数が平均3回/週末満の状態が6ヵ月未満又は自発排便に関係した症状が6ヵ月未満の患者
- ・巨大結腸、巨大直腸、偽性腸閉塞症が認められた患者
- ・大腸の器質性障害(閉塞、狭窄、癌、又は炎症性腸疾患)が認められた患者、又はその疑いのある患者
- ・治験開始前3ヵ月間に消化器手術又は開腹手術のために入院した患者
- ・重篤な循環器疾患、肝疾患、肺疾患、腎疾患、神経障害、精神障害、何らかの全身性疾患を有する患者
- ・重篤な臨床的異常所見や、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査の異常所見が認められた患者
- ・妊娠又は授乳中の患者
- ・本試験への組入れ3ヵ月以内に他の治験薬投与を受けたことのある患者
- ・治験実施計画を遵守しない可能性が考えられる患者
- ・過去5年以内に癌と診断された患者
- ・その他、治験責任医師又は治験分担医師が参加不相当と判断する患者

承認された効能・効果

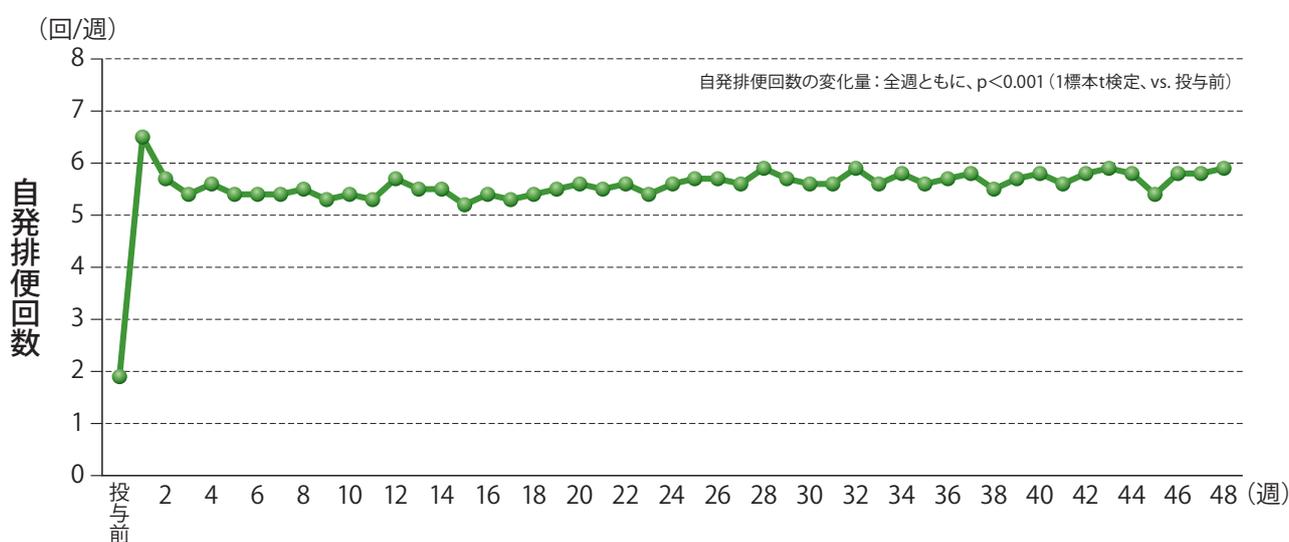
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

<用法・用量に関連する使用上の注意>(抜粋)

(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)。

1. 自発排便^{注)}回数

自発排便回数は、投与開始前には1.9±0.7回/週でしたが、投与1週後には6.5±5.0回/週に増加し、以降48週後まで5.2～5.9回/週で推移しました。また、自発排便回数の変化量は、投与1週後に4.6±5.0回/週の増加、以降48週後まで3.3～4.0回/週の増加で推移し、投与期間中の全ての週で投与前に対し有意な増加を示しました。



経過週数	投与前	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48
n	205	200	193	187	184	181	180	180	179	175	174	173	174	173	172	169	167	166	165	165	163	163	162	163	116

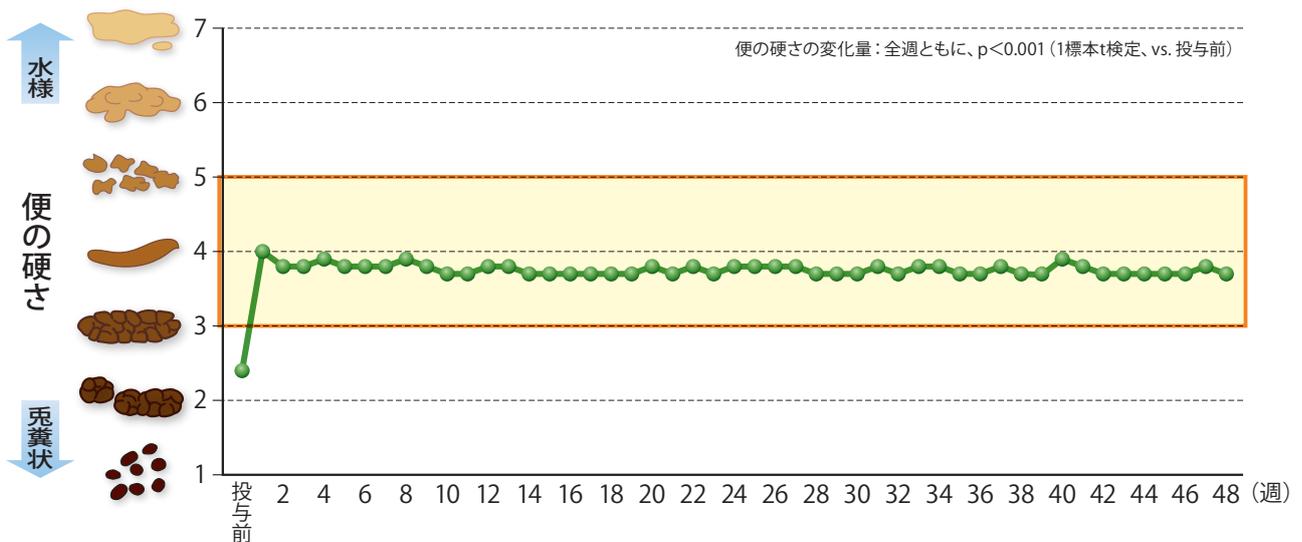
承認時評価資料

注) 自発排便: 24時間以内に下剤、坐剤、浣腸を使用していない排便

臨床成績

2. 便の硬さ

便の硬さをブリストル便形状スケールに従い7段階で評価したところ、投与開始前には2.4±1.1でしたが、投与1週後には4.0±1.5に改善し、以降48週後まで3.7～3.9で推移しました。また、便の硬さの変化量は、投与1週後から48週後まで1.2～1.6で推移し、全ての週で投与前に対し有意な改善を示しました。



経過週数	投与前	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48
n	194	194	188	180	178	178	177	178	178	174	172	170	170	171	167	164	165	163	163	164	160	162	161	163	115

〈便の硬さの評価〉

1	2	3	4	5	6	7
硬くてコロコロの兔糞状の(排便困難な)便	ソーセージ状であるが硬い便	表面にひび割れのあるソーセージ状の便	表面がなめらかで軟らかいソーセージ状、あるいは蛇のようなとぐるを巻く便	はっきりとしたしわのある軟らかい半分固形の(容易に排便できる)便	境界がほぐれて、ふにゃふにゃの不定形の小片便、泥状の便	水様で、固形物を含まない液体状の便

承認時評価資料

対 象：原因が特定できない慢性便秘症患者*209例

投与 方法：アミティーザ®24μgを1日2回(朝食後及び夕食後)、48週間経口投与した。

評 価 項 目：各週の自発排便回数、自発排便回数の変化量、初回投与24時間/48時間以内に自発排便があった患者の割合、奏効者率、初回自発排便までの時間、便の硬さ、便秘に伴う諸症状の程度、便秘の重症度、QOL、救済薬の使用頻度

解 析 計 画：評価項目は1標本t検定、Wilcoxonの順位和検定、Fisher正確検定で解析し、投与前との比較を行った。

*対象の主な選択・除外基準

- ・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患者
- ・器質性便秘及び二次性便秘(薬剤性便秘及び症候性便秘)の除外

注) 自発排便: 24時間以内に下剤、坐剤、浣腸を使用していない排便

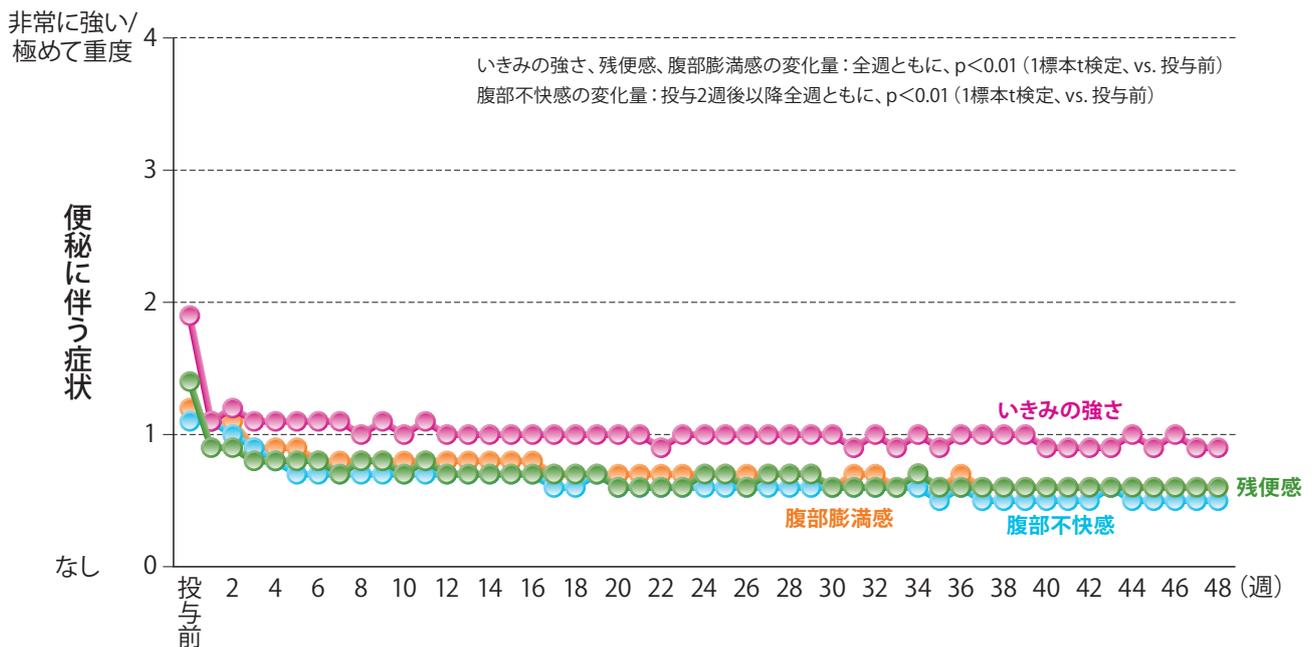
承認された効能・効果
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉(抜粋)

(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)。

3. 便秘に伴う諸症状（腹部膨満感/腹部不快感/いきみの強さ/残便感）

便秘に伴う諸症状をそれぞれ5段階で評価したところ、腹部膨満感、いきみの強さ、残便感は、評価を行った全ての週で投与前に比べ有意な改善を示しました。腹部不快感は投与2週後以降全ての週において投与前に比べ有意な改善を示しました。



〈便秘に伴う諸症状の評価〉

	腹部膨満感	腹部不快感	いきみの強さ	残便感
4	きわめて重度(腹部がはちきれんばかりに膨れている)	きわめて重度(激しい痛みを伴った腹部不快感がある)	非常に強いいきみ	排便後に非常に強い残便感あり
3	重度(腹部が非常に膨れている)	重度(痛みを伴った腹部不快感がある)	強いいきみ	排便後に強い残便感あり
2	中程度(明確な腹部膨満がある)	中程度(明確な腹部不快感がある)	ある程度のいきみ	排便後にある程度の残便感あり
1	軽度(腹部膨満がわずかにある)	軽度(腹部不快感がわずかにある)	軽しいきみ	排便後に軽い残便感あり
0	なし(腹部膨満が全くない)	なし(腹部不快感が全くない)	いきみなし	排便後の残便感なし

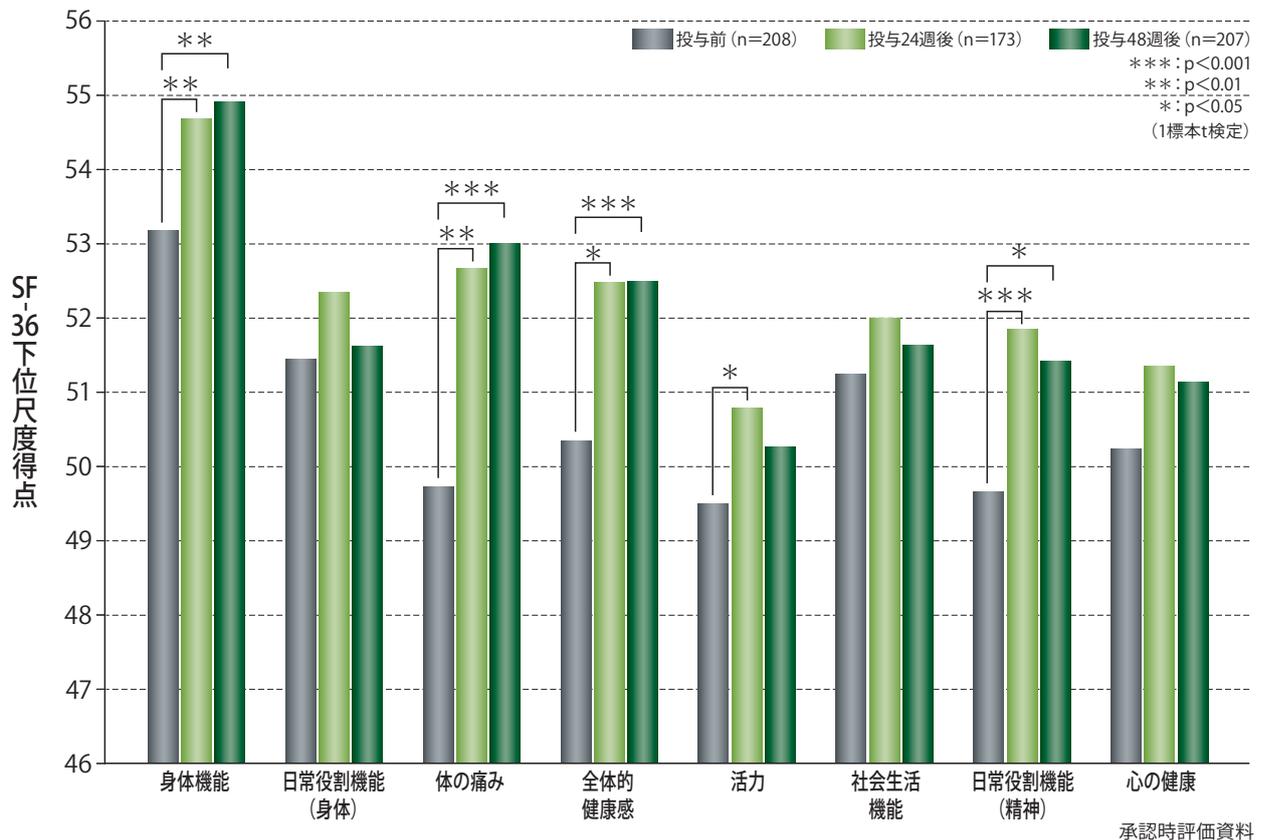
承認時評価資料

臨床成績

4. その他の作用

SF-36®を用いたQOL評価(国民標準値に基づいたスコアリングによる得点)

SF-36®を用いたQOL評価において、身体機能、体の痛み、全体的健康感、日常役割機能(精神)の項目は投与24週後と48週後で、活力では投与24週後で、投与前に比べ有意な改善が認められました。



[SF-36®とは]

SF-36®は、QOLを包括的に評価する方法で、「36の項目」「8つの下位尺度」「2つのサマリースコア」の3つのレベルから構成されています。下位尺度である「身体機能」「日常役割機能(身体)」「体の痛み」「全体的健康感」「活力」「社会生活機能」「日常役割機能(精神)」「心の健康」を得点化して、得点が高いほど健康度がよいと評価されます。国民標準値に基づいたスコアリングは、国民標準値を50点とし、その標準偏差を10点として変換したものです。

•SF-36®はMedical Outcomes Trustの登録商標です^{1~3)}。

対 象：原因が特定できない慢性便秘症患者[※]209例

投 与 方 法：アミティーザ[®]24μgを1日2回(朝食後及び夕食後)、48週間経口投与した。

評 価 項 目：各週の自発排便回数、自発排便回数の変化量、初回投与24時間/48時間以内に自発排便があった患者の割合、奏効者率、初回自発排便までの時間、便の硬さ、便秘に伴う諸症状の程度、便秘の重症度、QOL、救済薬の使用頻度

解 析 計 画：評価項目は1標本t検定、Wilcoxonの順位和検定、Fisher正確検定で解析し、投与前との比較を行った。

※対象の主な選択・除外基準

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

注)自発排便:24時間以内に下剤、坐剤、浣腸を使用していない排便

承認された効能・効果

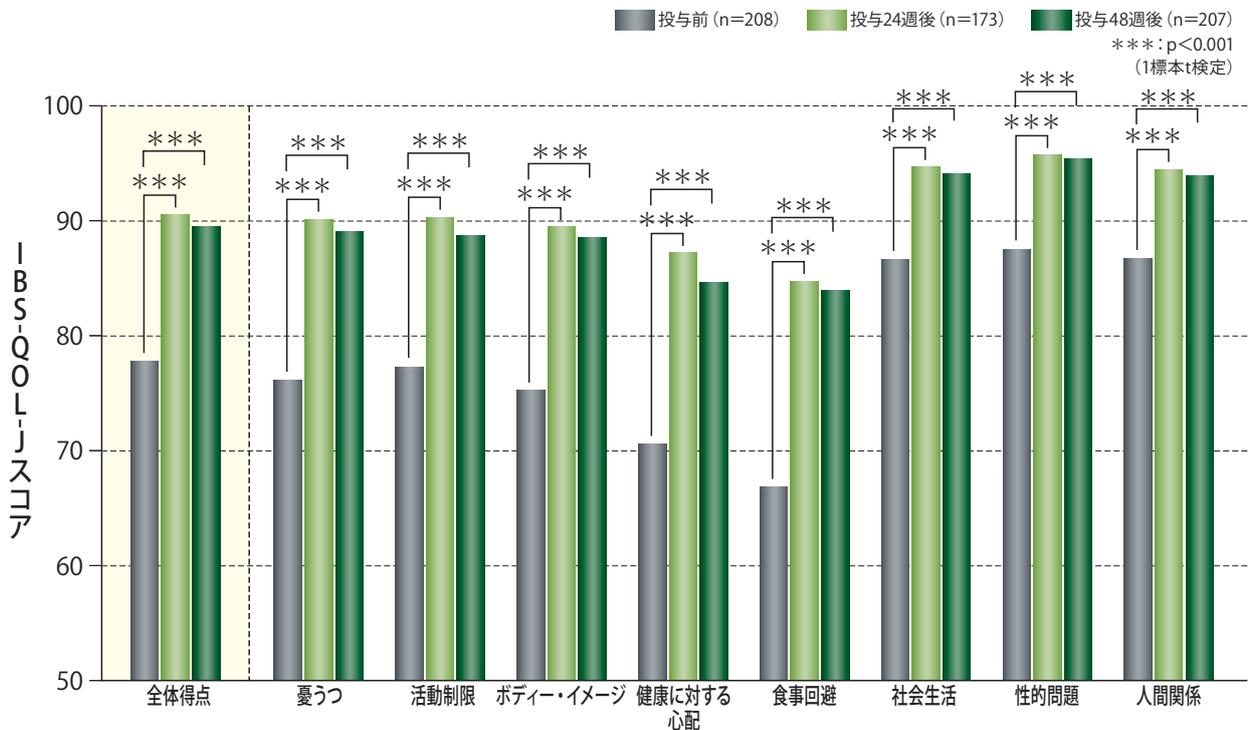
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

<用法・用量に関連する使用上の注意>(抜粋)

(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)。

IBS-QOL-Jを用いたQOL評価

IBS-QOL-Jを用いたQOL評価において、全体得点は投与前には77.81±17.62でしたが、投与24週後には90.60±10.60、48週後には89.50±12.44となり、有意な改善が認められました。また、各サブスケールのスコアも同様に、投与前に比べ投与24週後及び48週後には有意な改善が認められました。



承認時評価資料

【IBS-QOL-Jとは】

IBS-QOL (IBS-Quality of Life Measurement) の日本語版であり、過敏性腸症候群におけるQOLを特異的に評価する方法です。34の質問項目から成り、これらを8つの下位尺度(「憂うつ」「活動制限」「ボディー・イメージ」「健康に対する心配」「食事回避」「社会生活」「性的問題」「人間関係」)に分けて評価します。各項目を5段階で評価し、その採点結果を100点満点に換算します。得点が高いほどQOLが良好であることを示します。

5. 副作用

臨床検査値異常を含む副作用発現率は、安全性評価対象209例中153例(73.2%)で、主な副作用は、下痢37.3%(78例)、悪心27.3%(57例)、胸部不快感7.2%(15例)、腹痛5.3%(11例)、嘔吐4.8%(10例)等でした。重篤な有害事象は回転性めまい・感覚鈍麻が各1例に認められ、治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」で重篤な副作用とされました。投与中止となった有害事象は、33件(24例)でした。内訳は悪心12件、動悸3件、腹部不快感、下痢、倦怠感及び回転性めまい各2件、鼻咽頭炎、ウイルス性腸炎、過敏症、浮動性めまい、頭痛、傾眠、失神、上腹部痛、胸部不快感及び感覚鈍麻各1件でした。

いずれかの評価時点で5%以上の発現がみられた副作用

例数(%)	投与24週までの中間解析 (n=209)	48週間の治療期全体 (n=209)
下痢	68 (32.5)	78 (37.3)
悪心	55 (26.3)	57 (27.3)
胸部不快感	14 (6.7)	15 (7.2)
腹痛	10 (4.8)	11 (5.3)

承認時評価資料

臨床成績

臨床的同等性比較試験

本試験は、スキャンボファーマからの資金提供による支援を受けています。

試験概要

- 対象** 象：原因が特定できない慢性便秘症患者 135例
(2×12μgカプセル1日2回投与群64例、24μgカプセル1日2回投与群71例)
- 投与方法**：アミティーザ®12μgカプセルを2カプセル、又は24μgカプセルを1カプセルとプラセボを1カプセル、それぞれ1日2回、7日間経口投与した。
- 主要評価項目**：投与第1週の自発排便回数の変化量
- 副次評価項目**：投与第1週の自発排便回数/排便回数/完全自発排便(残便感のない自発排便)回数、初回投与24時間/48時間以内に自発排便が認められた患者の割合、投与第1週の排便回数/完全自発排便回数の変化量、投与第1週の便秘に伴う諸症状の程度(便の硬さ/排便時のいきみ/腹部膨満感/腹部不快感)、投与第1週の救済薬の使用回数
- 解析計画**：有効性の主な評価項目は、投与群を因子、実施医療施設を共因子、ベースラインの自発排便回数(1.5回未満/以上)を共変量とした共分散分析(ANCOVA)を用いて解析し、2つの群の治療差と対応する両側95%信頼区間(CI)を算出した。治療差が規定の臨床的有意性の範囲内(-1.6~1.6)にあり、95%CIが0を含む場合、2種類の投与法は臨床的に同等とした。初回投与24時間/48時間以内に自発排便が認められた患者の割合はKaplan-Meier法による生命表の推定値から求め、尤度比 χ^2 検定を用いてp値を算出した。

対象の選択基準：

- ・20歳以上の男女
- ・6ヵ月以上にわたり自発排便回数が週3回未満の患者
- ・6ヵ月以上にわたり以下の症状の1つ以上を有する患者
 - a. 自発排便の25%以上が極めて硬い又は硬い便である
 - b. 自発排便の25%以上で残便感が認められる
 - c. 自発排便の25%以上で中等度～極めて重度のいきみが認められる
- ・自力で排便日誌に記入する意思及び能力を有し、ベースライン期間中に記入すべき評価の70%以上が記入されていた患者
- ・文書による同意が得られた患者

対象の除外基準：

- ・併用禁止薬(一般用医薬品を含む)を服用中で、服用の中止に同意しなかった患者
- ・二次性便秘(薬剤性便秘及び症候性便秘)の患者
- ・巨大結腸、巨大直腸、偽性腸閉塞が認められた患者、過去2年以内に大腸又は小腸の器質性障害が認められた患者
- ・本試験の投与開始前日に救済薬を使用した患者
- ・開腹手術が適応又は施行された患者、3ヵ月以内に消化器手術を施行された患者
- ・妊娠又は授乳中の患者
- ・重篤な心血管疾患、肝疾患、肺疾患、腎疾患、神経疾患、精神疾患、その他の全身性疾患を有する患者
- ・同意取得前3ヵ月以内に他の治験薬を使用したことのある患者
- ・アミティーザ®を服用中、又は以前に服用したことのある患者
- ・治験実施計画書の不遵守のおそれがあった患者
- ・過去5年以内に悪性腫瘍の既往があった患者
- ・他の理由により治験責任医師又は治験分担医師が参加不適格と判断した患者

承認された効能・効果

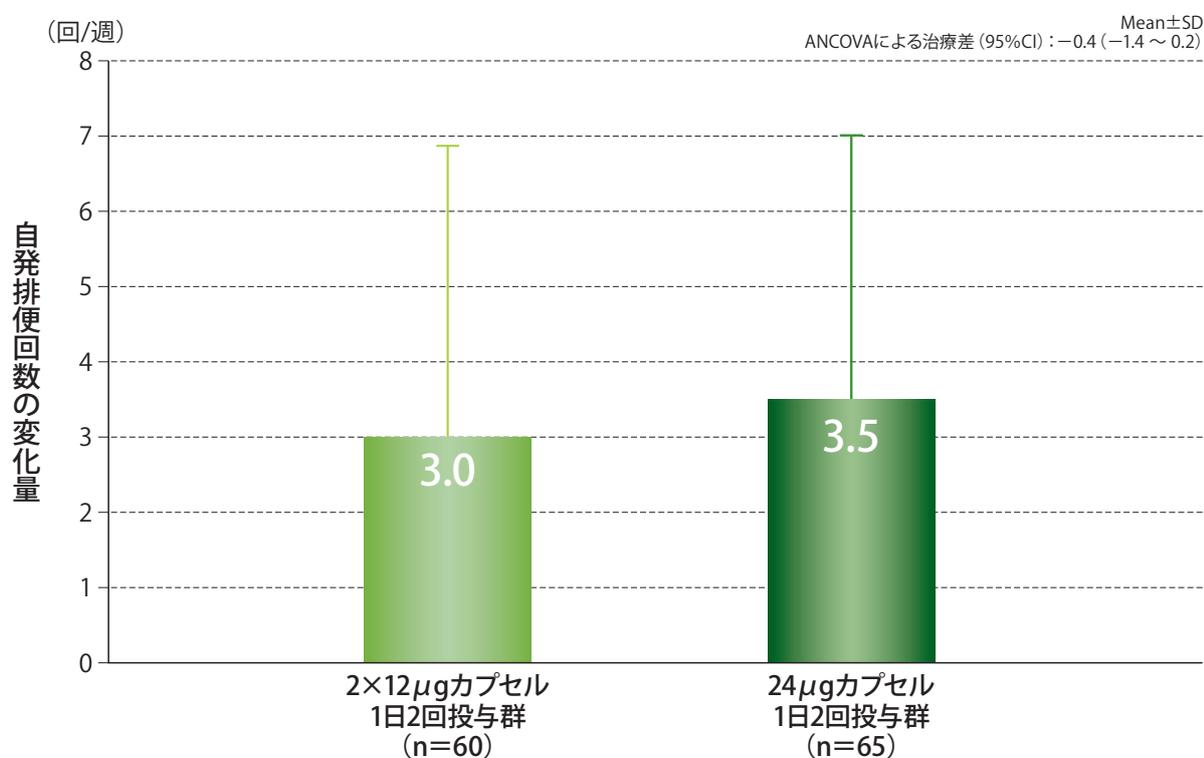
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

<用法・用量に関連する使用上の注意>(抜粋)

(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)。

1. 投与第1週の自発排便^{注)}回数の変化量(主要評価項目)

投与第1週の自発排便回数の変化量は、アミティーザ®2×12μgカプセル1日2回投与群では3.0±3.87回/週、24μgカプセル1日2回投与群では3.5±3.51回/週でした。2つの群の治療差は-0.4、95%CIは-1.4～0.2であり、2つの投与群の同等性が確認されました。



試験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) 125例での解析

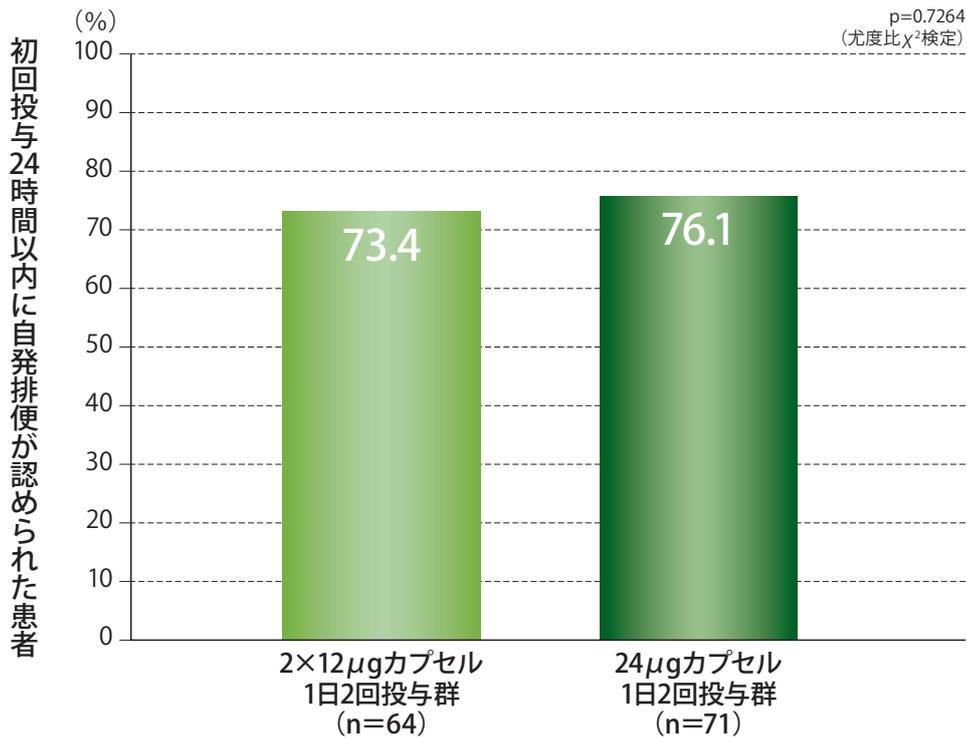
承認時評価資料

注) 自発排便: 24時間以内に下剤、坐剤、浣腸を使用していない排便

臨床成績

2. 初回投与24時間以内に自発排便^注が認められた患者の割合(副次評価項目)

初回投与24時間以内に自発排便が認められた患者は、アミティーザ®2×12μgカプセル1日2回投与群では73.4%、24μgカプセル1日2回投与群では76.1%であり、2つの投与群で統計学的な有意差は認められませんでした。



承認時評価資料

対 象：原因が特定できない慢性便秘症患者*135例

(2×12μgカプセル1日2回投与群64例、24μgカプセル1日2回投与群71例)

投 与 方 法：アミティーザ®12μgカプセルを2カプセル、又はアミティーザ®24μgカプセルを1カプセルとプラセボを1カプセル、それぞれ1日2回、7日間経口投与した。

主要評価項目：投与第1週の自発排便回数の変化量

副次評価項目：投与第1週の自発排便回数/排便回数/完全自発排便回数、初回投与24時間/48時間以内に自発排便があった患者の割合、投与第1週の排便回数/完全自発排便回数の変化量、便秘に伴う諸症状の程度、投与第1週の救済薬の使用回数

解 析 計 画：有効性の主な評価項目は、投与群を因子、実施医療施設を共因子、ベースラインの自発排便回数(1.5回未満/以上)を共変量としたANCOVAを用い、2つの群の治療差と95%CIを算出した。治療差が規定の臨床的有意性の範囲内(-1.6~1.6)にあり、95%CIが0を含む場合、2種類の投与法は臨床的に同等とした。初回投与24時間/48時間以内に自発排便があった患者の割合はKaplan-Meier法による生命表の推定値から求め、尤度比χ²検定を用いてp値を算出した。

*対象の主な選択・除外基準

- ・6か月以上にわたり自発排便回数が週3回未満の患者
- ・二次性便秘(薬剤性便秘及び症候性便秘)、器質性障害の除外

注)自発排便:24時間以内に下剤、坐剤、浣腸を使用していない排便

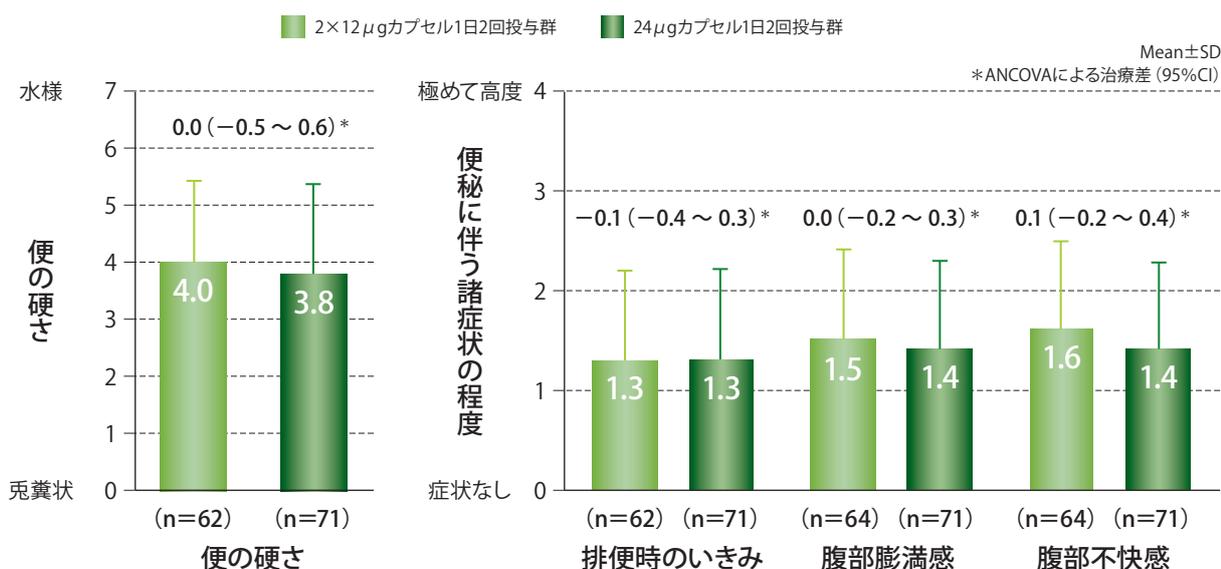
承認された効能・効果
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

<用法・用量に関連する使用上の注意>(抜粋)

(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)。

3. 便秘に伴う諸症状(便の硬さ/排便時のいきみ/腹部膨満感/腹部不快感)

便の硬さは、アミティーザ®2×12μgカプセル1日2回投与群は4.0±1.45、24μgカプセル1日2回投与群は3.8±1.57でした。排便時のいきみ、腹部膨満感、腹部不快感は、2つの投与群でそれぞれ同程度でした。いずれの評価項目も、治療差は事前に規定された基準値の範囲内でした。



〈便秘に伴う諸症状の評価〉

便の硬さ: プリストル便形状スケール(タイプ1~7)に基づく

排便時のいきみ/腹部膨満感/腹部不快感: 0(症状なし)、1(軽度)、2(中等度)、3(高度)、4(極めて高度)で評価

承認時評価資料

4. 有害事象

臨床検査値異常を含む有害事象は、全体の33.3%(45/135例)、2×12μgカプセル1日2回投与群の31.3%(20/64例)、24μgカプセル1日2回投与群の35.2%(25/71例)に認められました。主な有害事象は胃腸障害で、悪心[2×12μgカプセル1日2回投与群17.2%(11/64例)、24μgカプセル1日2回投与群9.9%(7/71例)]、下痢[2×12μgカプセル1日2回投与群9.4%(6/64例)、24μgカプセル1日2回投与群15.5%(11/71例)]等でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は、動悸1例のみでした。死亡の報告はなく、重篤な有害事象は認められませんでした。

いずれかの群で5%以上の発現がみられた有害事象

例数 (%)	2×12μgカプセル 1日2回投与群 (n=64)	24μgカプセル 1日2回投与群 (n=71)	合計
悪心	11 (17.2)	7 (9.9)	18 (13.3)
下痢	6 (9.4)	11 (15.5)	17 (12.6)

承認時評価資料

臨床成績

安全性

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ました。主な副作用は下痢95例(30%)、悪心73例(23%)等でした。重篤な有害事象は2例(自然流産1例、回転性めまい・感覚鈍麻1例)に認められ、本剤との因果関係が否定できなかったのは回転性めまい・感覚鈍麻の1例でした。

国内で実施した臨床試験(24 μ gの1日2回投与)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%)

内 訳	例数
皮膚及び皮下組織障害	3 (1.0%)
湿疹	2 (0.6%)
紅斑	1 (0.3%)
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%)
血中 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ています。

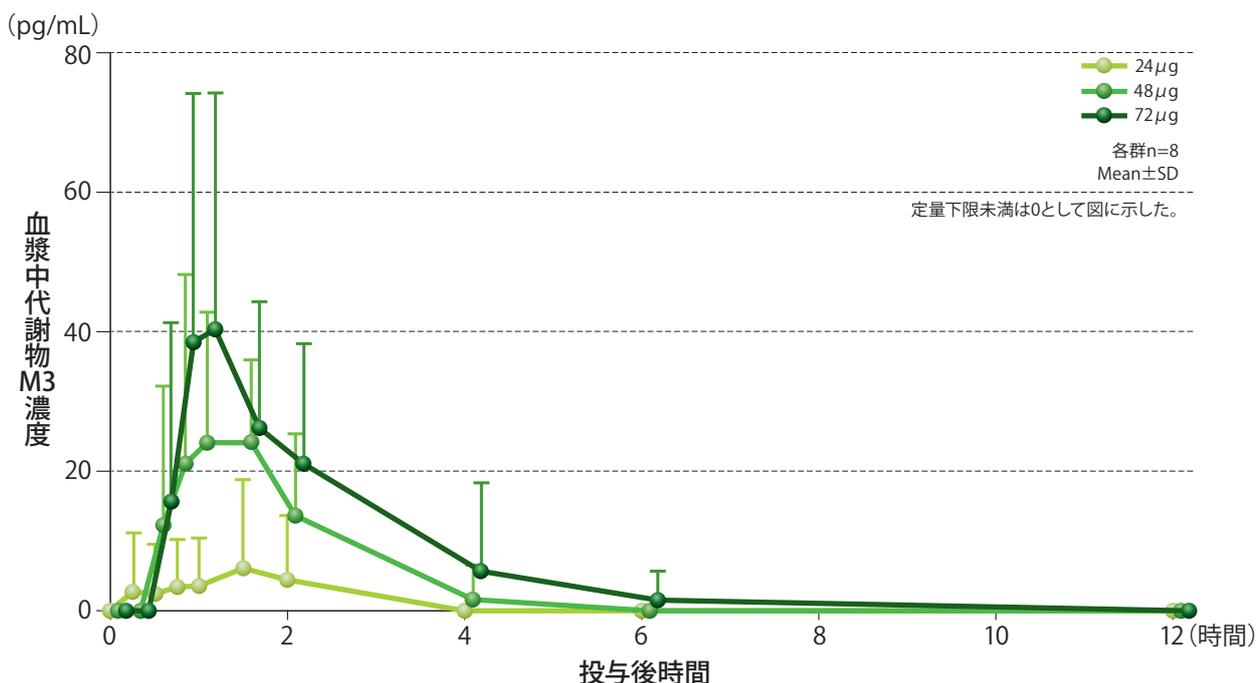
「過敏症」→「気道過敏症」

「異常感」→「異常感(気分不良)」

血中濃度

1. 単回投与時の血漿中濃度

健康成人男女に絶食下ルビプロストン24、48、72 μ g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(10pg/mL)未満でした。ルビプロストンの代謝物M3(15-ヒドロキシ体;活性代謝物)の C_{max} 、 AUC_t はおおむね用量依存的に増加しました。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ませんでした。



投与量 (μ g/回)	性別	AUC_t (pg \cdot 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}

n=8(男性4、女性4) Mean \pm SD ※1:n=2 ※2:n=1 ※3:n=3 ※4:n=5 ※5:n=6

対 象：健康成人男女24例

試験方法：ルビプロストン24、48、72 μ gを絶食下单回経口投与し、ルビプロストン及び代謝物M3の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを検討した。

承認時評価資料

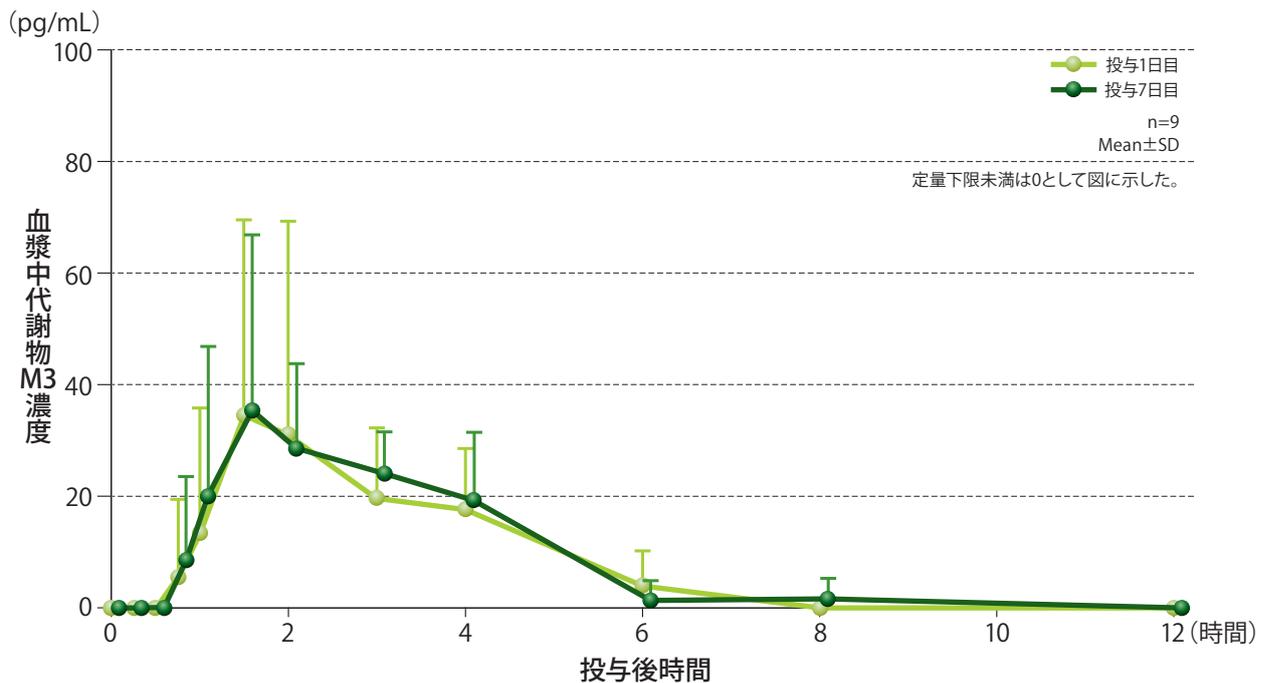
承認された用法・用量

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。

薬物動態

2. 反復投与時の血漿中濃度

健康成人男性にルビプロストン24 μ gを1日2回(朝食後及び夕食後)、7日間経口投与したところ、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)未満でした。また、投与1日目と7日目のルビプロストンの代謝物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、蓄積性は認められませんでした。



投与量 (μ g/日)	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

n=9 Mean \pm SD

対 象：健康成人男性12例(ルビプロストン9例、プラセボ3例)

試験方法：ルビプロストン1回24 μ gを1日2回(朝食後及び夕食後)7日間経口投与し、ルビプロストン及び代謝物M3の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを検討した。

承認時評価資料

3. 食事の影響 (外国人データ)

健康成人男女に³H-ルビプロストン72μgを絶食下及び食後 (FDA推奨の高脂肪食) に単回経口投与し、血漿中放射能濃度推移を検討しました。その結果、食後のC_{max}は、絶食下投与と比較して約1/2に低下し、AUCは同程度でした。T_{max}は食後に遅延しました。

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ませんが、吸収速度は影響を受けることが示唆されました。

● 単回経口投与時の³H-ルビプロストンの薬物動態パラメータ

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

※1: n=10 Mean±SD

対 象：健康成人男女14例 (男女各7例)

試験方法：³H-ルビプロストン72μgを絶食下及び食後 (FDA推奨の高脂肪食) に単回経口投与し、血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを検討した。

承認時評価資料

承認された用法・用量

通常、成人にはルビプロストンとして1回24μg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。

薬物動態

4. 腎機能障害患者(外国人データ)

血液透析を必要とする重度腎機能障害患者にルビプロストン24 μ gを絶食下单回経口投与し、健康成人と薬物動態パラメータを比較したところ、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)未満でした。また、重度腎機能障害患者ではルビプロストンの代謝物M3(15-ヒドロキシ体)のC_{max}、AUC_tは健康成人に比べ、それぞれ25%、12%高くなりました。有害事象の発現率は健康成人群では63%、腎機能障害患者群では50%でした。

●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*
	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·h/mL)	8	30.2	7	33.6	112	58.63, 212.15	0.7685

※p値:分散分析

対 象：腎機能障害患者8例、健康成人8例

試験方法：ルビプロストン24 μ gを単回経口投与し、ルビプロストン及び代謝物M3の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを検討した。

承認時評価資料

<用法・用量に関連する使用上の注意> (抜粋)

(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】(抜粋)

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(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).]

5. 肝機能障害患者(外国人データ)

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) にルビプロストン24 μ g又は12 μ gを単回投与し、薬物動態及び安全性を健康成人と比較した結果、血漿中ルビプロストン濃度はほとんどの患者において定量下限 (10pg/mL) 未満でした。また、24 μ g投与時において、ルビプロストンの代謝物M3(15-ヒドロキシ体)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%上昇しました。従って、肝機能障害患者にルビプロストンを投与する場合には慎重な投与が必要と考えられました。

副作用については、中等度肝機能障害患者では12 μ g投与時には認められませんでした。24 μ g投与時に中等度の下痢が1例に認められました。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、そのうち、下痢の1例は中等度でした。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)が認められましたが、副作用の種類は12 μ g投与時とほとんど同様であり、かつ全て軽度でした。

●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. 正常)	AUC_t (pg-h/mL) (幾何平均)	% 変化 (vs. 正常)
正常 (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

対 象：肝機能障害患者17例(中等度：8例、重度：9例)、健康成人8例
 12 μ g投与時；中等度肝機能障害患者5例、重度肝機能障害患者9例
 24 μ g投与時；中等度肝機能障害患者8例、重度肝機能障害患者8例、健康成人8例

試験方法：ルビプロストン12 μ g又は24 μ gを単回経口投与し、ルビプロストン及び代謝物M3の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを検討した。

承認時評価資料

【Child-Pugh分類とは】

欧米では肝障害度評価として、Child-Pugh(チャイルド・ピュー)分類を使用しています。各項目のポイントを加算し、合計点によってA(5~6点)、B(7~9点)、C(10~15点)の3段階に分類します。

項目	ポイント	1点	2点	3点
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

日本肝癌研究会編：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約 2015年7月 第6版, 金原出版, p15, 2015.

<用法・用量に関連する使用上の注意>(抜粋)

(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)。

【使用上の注意】(抜粋)

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).]

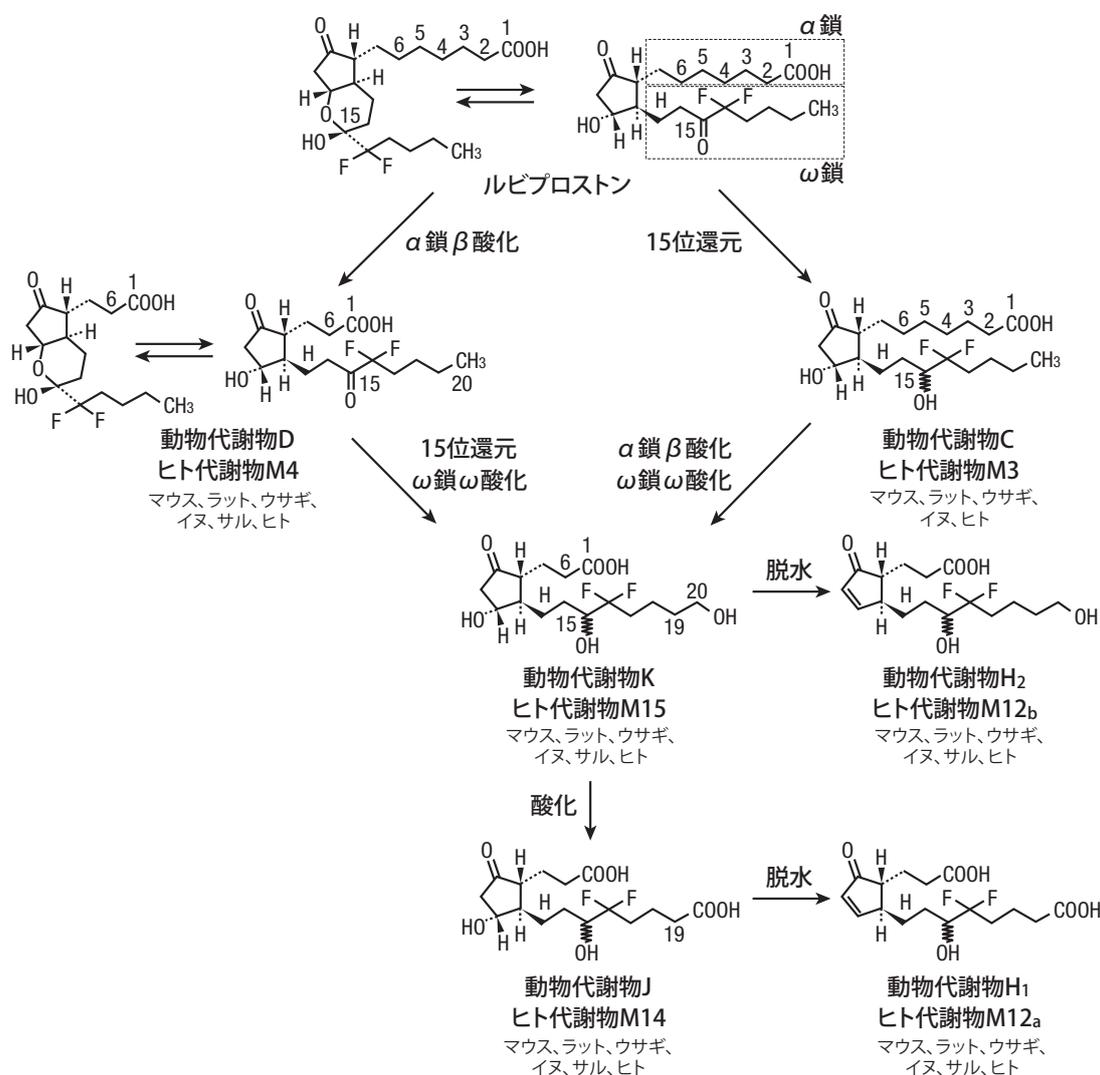
薬物動態

分布 (参考:ラット)

ラットに³H-ルビプロストン50μg/kgを経口投与したときの放射能は、主に消化管、肝、腎組織へ分布し、投与48時間後ではいずれの組織においても低濃度でした。

代謝 (参考:ヒト及び動物における推定代謝経路)

ヒト及び動物の試験結果から、ルビプロストンは15位の還元、α鎖のβ酸化、ω鎖のω酸化によって速やか、かつ広範に代謝を受けることが示されました。ルビプロストンの主代謝物M3(15-ヒドロキシ体)への代謝は肝チトクロームP450ではなく、カルボニル還元酵素によるものでした。また、動物試験から、ルビプロストンは腸管内で速やかに代謝されることが示唆されました。



排泄 (外国人データ)

健康成人男性4例に³H-ルビプロストン72μgを単回経口投与したところ、投与24時間後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168時間後までに62.9%が尿中に、31.9%が糞中に排泄され、合わせて94.8%が回収されました。

承認された用法・用量

通常、成人にはルビプロストンとして1回24μg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。

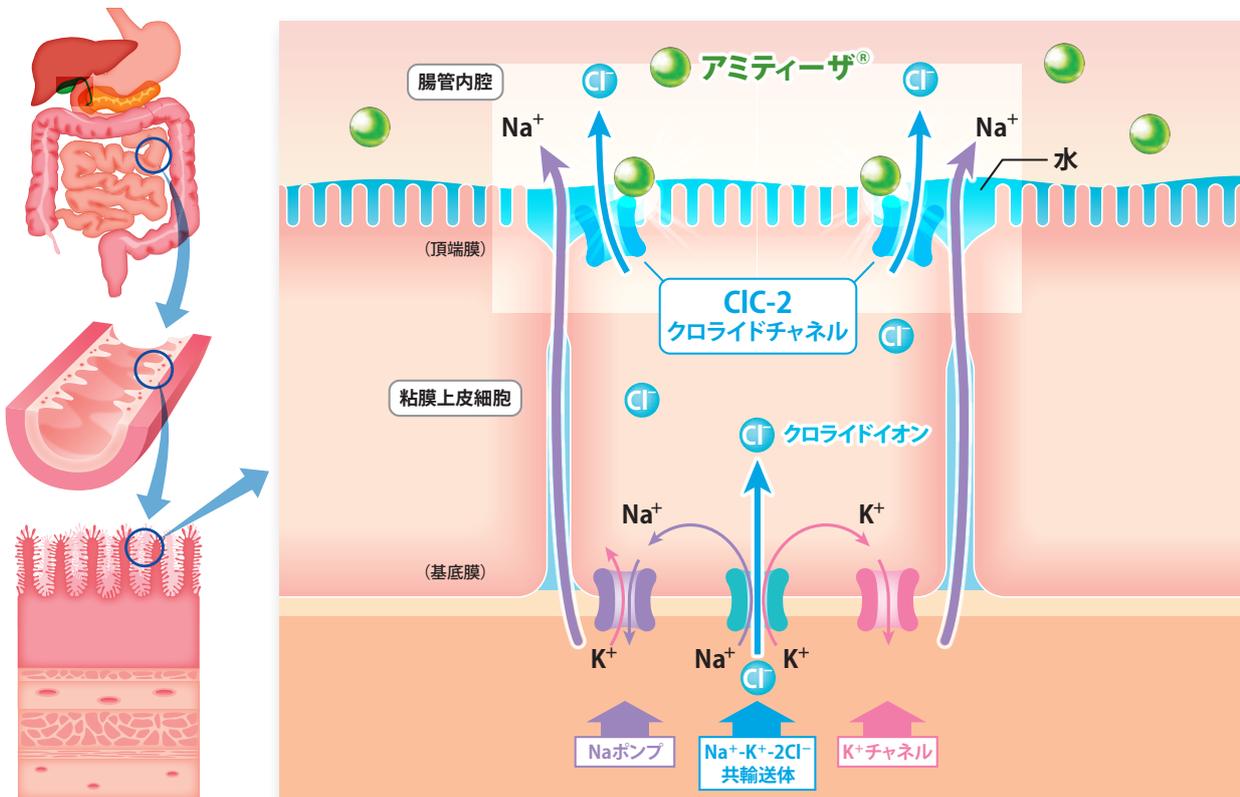
作用機序

腸管の水分分泌にはクロライドイオン (Cl^-) が関与しており、粘膜上皮細胞の基底膜側にある $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 共輸送体等を介して粘膜上皮細胞内に取り込まれた Cl^- は、小腸上皮頂端膜 (腸管内腔側) に存在する ClC-2 クロライドチャンネルを介して腸管内腔に移動します。それに伴い、 Na^+ も受動的に腸管内腔に移動し、その結果、腸管内腔へ水が分泌されます。

アミティーザ®は、小腸上皮頂端膜に存在する ClC-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します。

アミティーザ®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ます。

●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

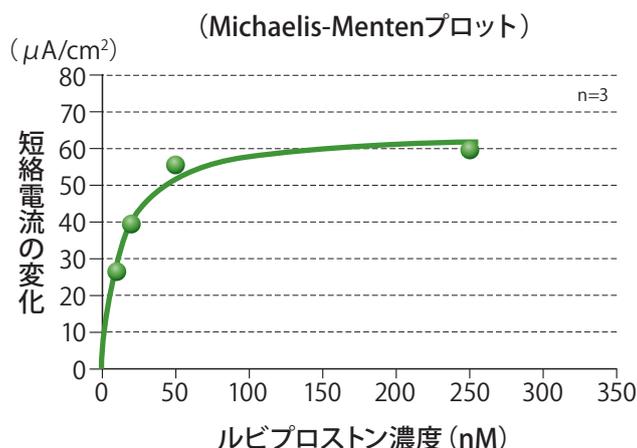
薬効薬理

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

(1) クロライドイオン(Cl⁻)輸送に対する作用 (*in vitro*)

ルビプロストンは、短絡電流量を濃度依存的に増加させたことにより、Cl⁻輸送の増加作用を有することが示されました。

● 短絡電流に対する作用



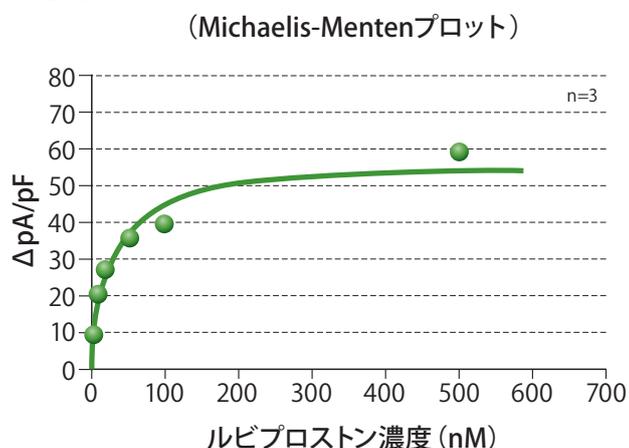
試験方法：ヒト腸管上皮由来細胞株 (T84細胞) の頂端膜と基底膜との間にクロライドイオン (Cl⁻) の濃度勾配を作り、頂端膜を通過するCl⁻の伝導度が短絡電流量に直接的に比例するようにした状態でルビプロストン (10、20、50、250nM) を添加し、短絡電流量の変化を測定した。

Cuppoletti J, et al.: Am J Physiol Cell Physiol. 287(5): C1173-1183, 2004.より改変

(2) CIC-2クロライドチャンネルに対する選択性 (*in vitro*)

ルビプロストンは遺伝子組み換えヒトCIC-2クロライドチャンネルを導入したHEK 293細胞において、CIC-2クロライドチャンネルを選択的に、また濃度依存的に活性化させました。一方、CFTR導入HEK細胞ではCFTRの活性化は認められませんでした。

● CIC-2クロライドチャンネル活性化作用



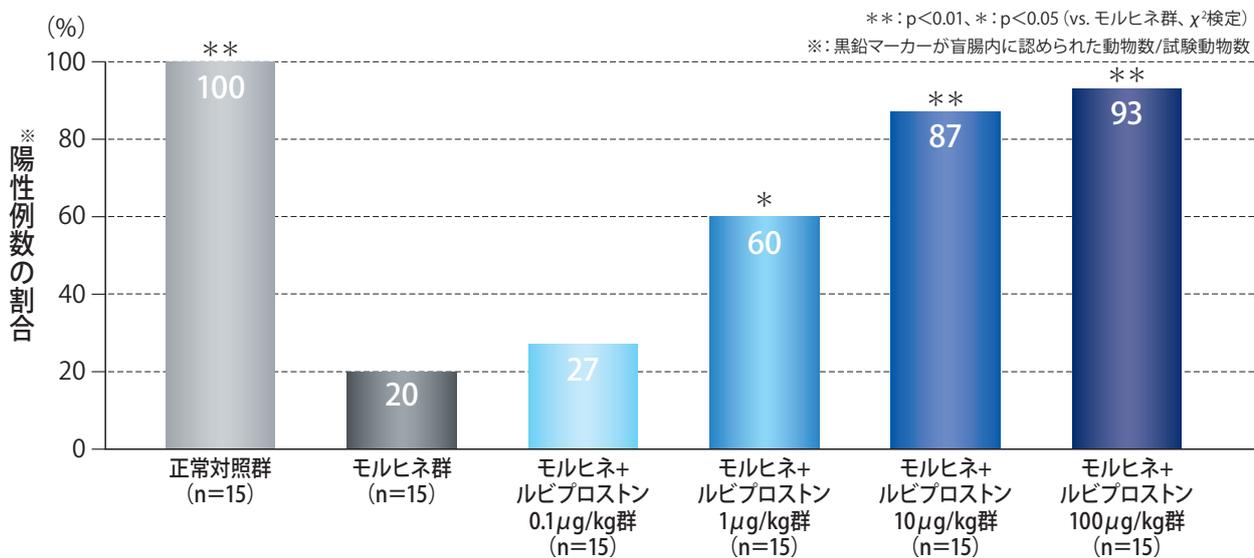
試験方法：遺伝子組み換えによりヒトCIC-2クロライドチャンネルを導入したHEK細胞にルビプロストン (5、10、20、50、100、500nM) を添加し、ホールセルパッチクランプ法によりクロライドイオン (Cl⁻) 電流活性化を評価した。

Cuppoletti J, et al.: Am J Physiol Cell Physiol. 287(5): C1173-1183, 2004.より改変

2. 小腸内輸送に対する作用 (マウス)

モルヒネ誘発腸管内輸送遅延マウスにルビプロストンを経口投与したところ、ルビプロストンはモルヒネにより誘発される腸管内輸送低下を用量依存的に改善しました。

●モルヒネ誘発腸管運動低下に対する作用



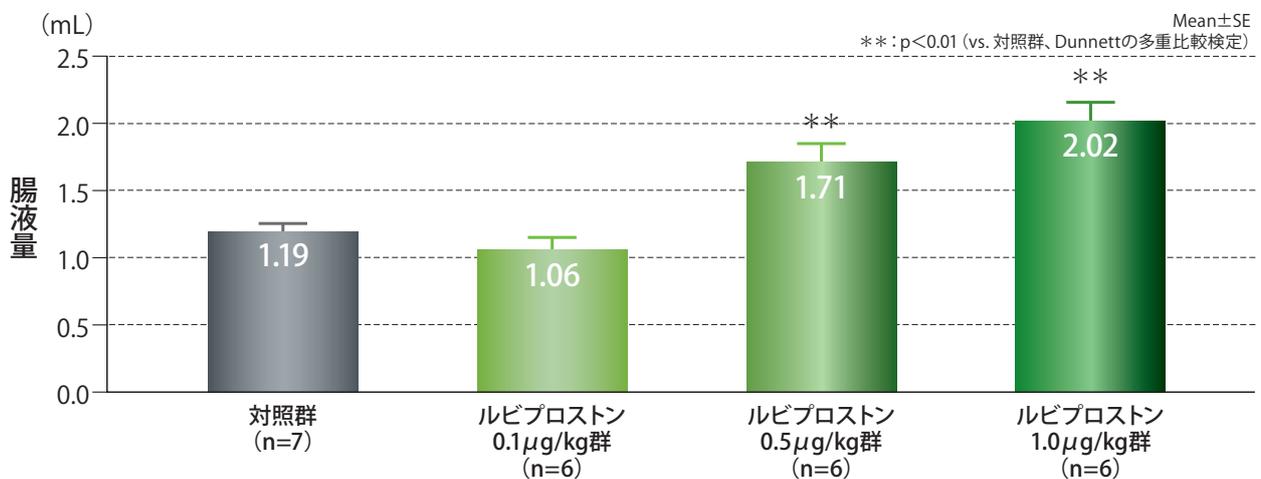
試験方法：絶食マウスにモルヒネ塩酸塩 (5mg/kg) を腹腔内投与後、直ちに黒鉛マーカーを経口投与し、その後ルビプロストン (0.1、1、10、100µg/kg) を経口投与した。黒鉛マーカー投与150分後、黒鉛マーカーが盲腸まで到達しているか否かを確認し、盲腸内に黒鉛マーカーが存在する動物を陽性とした。

承認時評価資料

3. 腸液分泌促進作用 (ラット)

ラットにルビプロストンを経口投与し、腸液分泌に対する作用を検討したところ、ルビプロストンは腸液量を用量依存的に増加させました。

●腸液分泌に対する作用



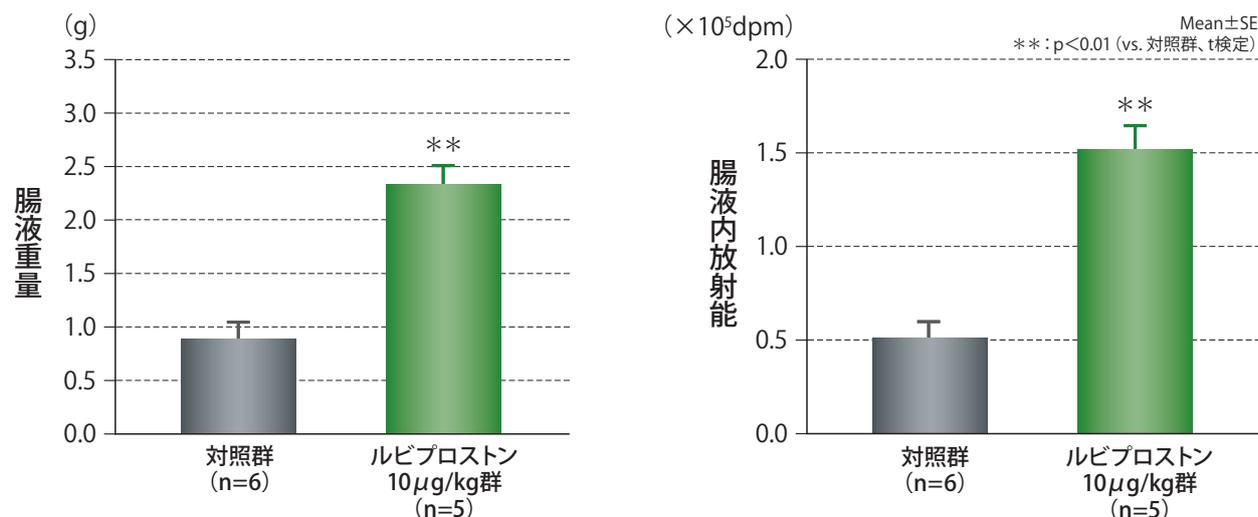
試験方法：絶食ラットにルビプロストン (0.1、0.5、1.0µg/kg) を経口投与30分後、十二指腸起始部と回腸末端部を糸で結紮後、その間の腸管を摘出し、摘出腸管内の腸液量を測定した。

承認時評価資料

4. 小腸内水分分泌促進作用(ラット)

ラットに $^3\text{H}_2\text{O}$ を静脈内投与した後、ルビプロストンを経口投与したところ、ルビプロストン群で腸液重量及び腸液内放射能ともに対照(溶媒)群と比べて増加していました。このことから、ルビプロストンは水分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分泌を促進することにより、腸管内腸液量を増加させることが示されました。

●小腸内水分分泌促進作用



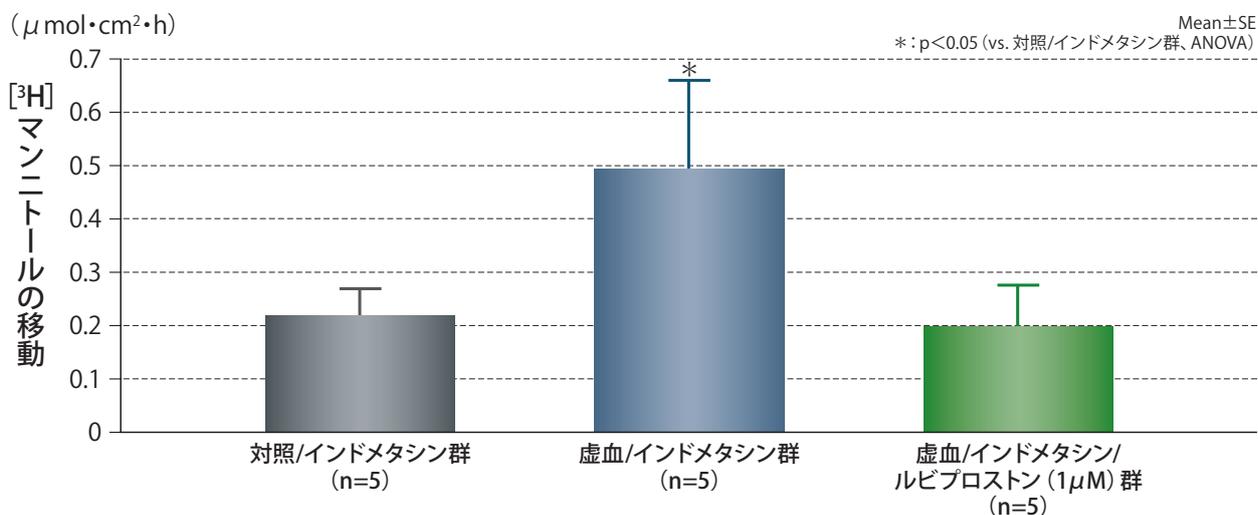
試験方法：絶食ラットに $^3\text{H}_2\text{O}$ を静脈内投与し、ルビプロストン10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を経口投与後、十二指腸起始部と回腸末端部を糸で結紮後、その間の腸管を摘出し、摘出腸管内の腸液重量及び腸液中の放射能を測定した。対照群には媒体(0.01%ポリソルベート80含有蒸留水)を経口投与した。

承認時評価資料

5. 腸粘膜バリアに及ぼす影響(参考情報、*in vitro*)²⁾

虚血により傷害されたブタ回腸組織標本において、ルビプロストン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ました。

●傷害された腸粘膜バリアに及ぼす影響



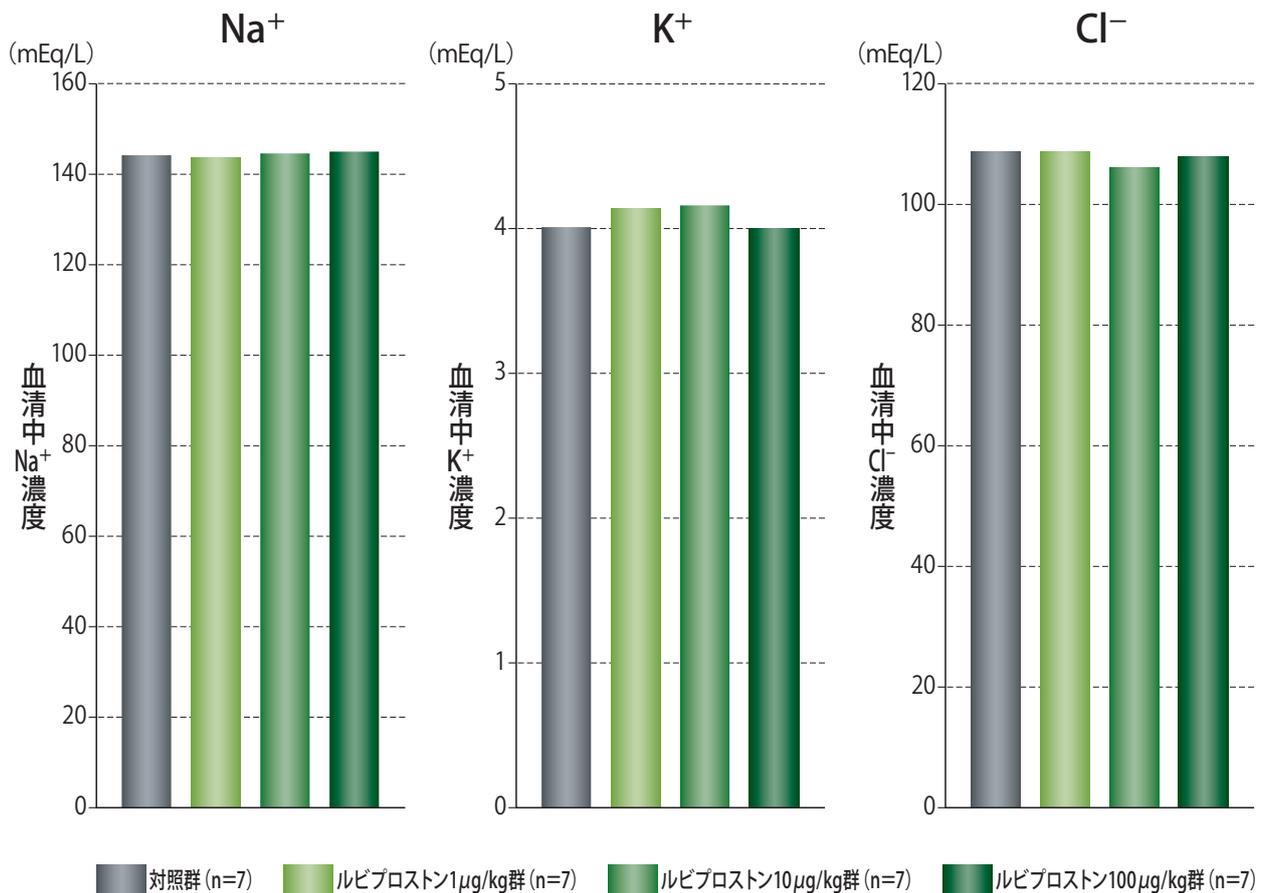
試験方法：虚血させたブタ回腸粘膜を漿膜筋層より剥離し、Ussingチャンバーに設置し、粘膜側へ添加した ^3H マンニトールの粘膜側から漿膜側への移動を、ルビプロストン(1 μM)添加、非添加時で比較した。

Moeser AJ, et al.: Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 292(2): G647-656, 2007.

6. 血清中電解質濃度に及ぼす影響(ラット)

ラットにルビプロストンを経口投与し血清中電解質濃度に及ぼす影響について検討したところ、ルビプロストンは血清中のNa⁺、K⁺、Cl⁻濃度に影響を与えませんでした。

●血清中Na⁺、K⁺、Cl⁻への影響



対照群:0.01%ポリソルベート80-0.5%エタノール含有蒸留水

注:ルビプロストン群と対照(媒体)群との間に有意差なし(Dunnettの多重比較検定)

試験方法:絶食ラットにルビプロストン(1、10、100 µg/kg)を経口投与30分後に血液を採取し、血清中のNa⁺、K⁺、Cl⁻濃度を測定した。

承認時評価資料

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験

1. 副次的薬理試験 (*in vitro*)

(1) プロスタグランジン受容体への影響 (*in vitro*)

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を用いて評価しました。その結果、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しませんでした。EP₂及びEP₃受容体に対して弱い活性を示し、EP₂及びEP₃受容体に対するアゴニスト活性 (IC₅₀) は、それぞれ576.2nMと47.8nMでした。

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

承認時評価資料

[参考]

ルビプロストンの化学構造は、プロスタグランジンE₁ (PGE₁) と類似性があることから、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)〕を用いて評価しました。これらの実験において、ルビプロストンの影響を既知のプロスタグランジン受容体アゴニストであるミソプロストール (PGE₁誘導体) と比較しました。

(2) 各種平滑筋、血液凝固に及ぼす影響 (*in vitro*)

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で収縮作用を示しました。
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以下の活性を示しました。
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しませんでした。
血小板凝集への影響	JW/CSK系ウサギ	<i>in vitro</i>	生理食塩液、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に影響を及ぼしませんでした。

承認時評価資料

2. 安全性薬理試験(ラット、イヌ)

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	経口	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を及ぼしませんでした。
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、 750pg/mL	♂ n=3	いずれの用量も、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影響を及ぼしませんでした。
	心拍数、心電図、 血圧、大腿動脈 血流量に及ぼす 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を及ぼしませんでした。1000µg/kgの投与10~120分後に平均血圧の低下(最大34%)が認められ、10及び100µg/kgで影響を及ぼしませんでした。
呼吸器系	ビーグル犬	十二指腸内	0、10、100、 1000µg/kg	♂ n=3	いずれの用量も、呼吸数に影響を及ぼしませんでした。
消化器系	SD系ラット	経口	無処置、 0、10、100、 1000µg/kg	♂ n=10	10及び100µg/kgで腸管を通る活性炭の移動に影響を及ぼしませんでした。1000µg/kgで腸管内移動を有意に増加させました。
腎/泌尿器系	SD系ラット	経口	無処置、 0、10、100、 1000µg/kg	♂ n=10	10µg/kgで尿量あるいは電解質に影響を及ぼしませんでした。100µg/kgでNa ⁺ の尿排泄量の有意な減少、1000µg/kgで尿量ならびにNa ⁺ 、K ⁺ 及びCl ⁻ 排泄量の有意な減少が認められました。

承認時評価資料

安全性薬理試験及び毒性試験

毒性試験

1. 単回投与毒性試験(ラット、イヌ)

●概略致死量

動物種	投与経路	投与量(mg/kg)	性	概略の致死量 [*] (mg/kg)
SD系ラット	経口	30	♂(n=5)	雄:60 雌:30
			♀(n=5)	
		60	♂(n=5)	
			♀(n=5)	
		120	♂(n=5)	
			♀(n=5)	
ビーグル犬	経口	20	♂(n=2)	算出できず
			♀(n=2)	
		40	♂(n=2)	
			♀(n=2)	

※概略の致死量:いくつかの異なる用量で観察された動物の生死及び毒性の徴候から判断されるおおよその最小致死量(平成5年8月10日、薬新薬第88号:単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正についてより)

承認時評価資料

2. 反復投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ)

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系ラット(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)を用いて行いました。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)でした。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ました。前胃の境界縁の肥厚がマウスの13週間反復投与試験(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)において観察されました。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ました。マウス(13週間反復投与試験、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ました。副腎重量の増加はラット(26週間反復投与試験、雌の0.4mg/kg/日のみ)においても認められました。

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/日と考えられました。

承認時評価資料

3. 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)

(1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)

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日目まで投与しました。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ました。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ありませんでした。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/日と判断されました。

承認時評価資料

(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(ラット)

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ました。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ました。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した。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ませんでした。以上の結果、無毒性量は0.2mg/kg/日と判断されました。

承認時評価資料

(3) 胚・胎児発生に関する試験(ラット、ウサギ)

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)を投与しました。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ました。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ました。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ましたが、これらは母動物への毒性に起因すると考えられました。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/日と判断されました。

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)を投与しました。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ませんでした。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)がみられました。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/日でした。

承認時評価資料

4. その他の特殊毒性試験

(1) 遺伝毒性試験

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ました。

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ました。*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ませんでした。

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しませんでした。

承認時評価資料

安全性薬理試験及び毒性試験

(2) 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週間経口投与しました。前胃及び腺胃に粘膜肥厚がみられましたが、発がん性は認められませんでした。

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週間経口投与しました。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ましたが、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ませんでした。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ましたが、対照群との比較において有意な差は認められませんでした。

承認時評価資料

(3) 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ませんでした。

承認時評価資料

(4) 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日目まで投与しました。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ました。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ました。

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日目まで投与しました。ルビプロストンによる流産誘発性は認められませんでした。

承認時評価資料

製剤の各種条件下における安定性

●アミティーザ®カプセル12μgの安定性

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蛍光灯、 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)

●アミティーザ®カプセル24μgの安定性

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

ルビプロストンカプセル24μgを無包装、25°C 75%RHの条件下で試験した結果(遮光、硬質ガラス製シャーレ開放状態)、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。

取扱い上の注意

- 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）
- 貯 法：気密容器、室温保存
- 使用期限：ケースに記載

包装

アミティーザカプセル12 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）

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）

関連情報

- 日本標準商品分類番号：872359
- 承認番号：アミティーザカプセル12 μ g：23000AMX00816000
アミティーザカプセル24 μ g：22400AMX00733000
- 承認年月：アミティーザカプセル12 μ g：2018年9月
アミティーザカプセル24 μ g：2012年6月
- 薬価基準収載年月：アミティーザカプセル12 μ g：2018年11月
アミティーザカプセル24 μ g：2012年11月
- 販売開始年月：アミティーザカプセル12 μ g：2018年11月
アミティーザカプセル24 μ g：2012年11月
- 国際誕生年月：2006年1月
- 再審査満了年月：2020年6月（8年）

- 1) Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, Li QJ, 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: C1173-1183.
- 2) Moeser AJ, Nighot PK, Engelke KJ, Ueno R, Blikslager 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: G647-656.

参考文献

- 参1) Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1998; 51: 11, 1037-1044.
- 参2) Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1998; 51: 11, 1045-1053.
- 参3) 福原俊一, 鈴鴨よしみ. SF-36v2 日本語版マニュアル. 特定非営利活動法人健康医療評価研究機構, 京都, 2004.

製造販売業者の名称及び住所

■ 製造販売元 : **マイランEPD合同会社**
東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

【文献請求先】

マイランEPD合同会社 くすり相談室
東京都港区虎ノ門5丁目11番2号 フリーダイヤル 0120-938-837

アミティーザ® カプセル12 μg



アミティーザ® カプセル24 μg



	アミティーザ®カプセル12 μg	アミティーザ®カプセル24 μg
色・剤形	白色不透明の軟カプセル	淡橙色の軟カプセル
大きさ (長径・短径・重量)	9.5 mm・6.0mm・0.2g	9.5 mm・6.0mm・0.2g
識別コード	SPI AB (PTPシートに表示)	SPI AA (PTPシートに表示)

12 μgカプセルの開発にあたり、医療現場での薬剤の取り違いなどを防ぐために、既存の24 μgカプセルと、カプセル及び個装箱などの色を変え、視認性を高めています。

本資料は「医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領」に則り作成しています。

