

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

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]



CONTENTS

| | |
|---|----|
| ■ 開発の経緯 | 4 |
| ■ 特徴(性) | 5 |
| ■ 製品情報(ドラッグインフォメーション) | 6 |
| ■ 臨床成績 | 10 |
| 慢性便秘症 | 10 |
| ● 国内第Ⅱ相用量反応性試験 | 10 |
| ● 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 | 14 |
| ● 国内第Ⅲ相長期投与試験 | 20 |
| ● 承認時の安全性情報 慢性便秘症 | 26 |
| ● 臨床的同等性比較試験 | 28 |
| 非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症 | 32 |
| ● 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験(海外データ) | 32 |
| ● 海外第Ⅲ相試験 3試験の統合解析(海外データ) | 48 |
| ● 海外第Ⅲ相長期投与試験(海外データ) | 52 |
| ■ 薬物動態 | 57 |
| ■ 薬効薬理 | 63 |
| ● 作用機序 | 63 |
| ● 薬効薬理 | 64 |
| ■ 安全性薬理試験及び毒性試験 | 68 |
| ● 安全性薬理試験 | 68 |
| ● 毒性試験 | 70 |
| ■ 有効成分に関する理化学的知見 | 73 |
| ■ 製剤学的事項 | 74 |
| ■ 取扱い上の注意 | 75 |
| ■ 包装 | 75 |
| ■ 関連情報 | 75 |
| ■ 主要文献／参考文献 | 76 |
| ■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む) | 76 |

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1つで、慢性便秘症の効能を有する世界初のCIC-2クロライドチャンネル^{シ-エル2}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、2017年7月にはシンガポール、2018年5月にはメキシコ、2018年7月にはタイにて承認され、発売されています。

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た結果、2012年6月に「慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)」の効能又は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。

また、複数の海外第Ⅲ相試験の結果から、2021年11月に「効能又は効果に関連する注意」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、63ページ]
2. 投与第1週の自発排便回数の変化量は、プラセボ群に比べてアミティーザ®群で変化量が大きく、両群間に有意差があることが検証されました($p < 0.001$ 、2標本t検定：検証的な解析結果)。
[国内第Ⅲ相二重盲検比較試験] [15ページ]
3. 初回投与24時間以内に自発排便があった患者の割合は、プラセボ群に比べてアミティーザ®群で高く、両群間に有意差がみられました($p < 0.01$ 、Fisher直接確率検定：名目上のp値)。
[国内第Ⅲ相二重盲検比較試験] [17ページ]
4. プラセボとの比較及び長期投与での投与前との比較において、便秘に伴う諸症状の改善がみられました。
[国内第Ⅲ相二重盲検比較試験・長期投与試験] [18~19、22~23ページ]
5. アミティーザ®投与による自発排便回数や便秘に伴う諸症状の改善は長期(48週)にわたり維持されました。
[国内第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カプセルを同用法及び用量で投与したところ、投与第1週の自発排便回数の変化量において、2つの投与群の臨床的同等性が検証されました(治療差-0.4、95%信頼区間-1.4~0.2、ANCOVA：検証的な解析結果)。
[臨床的同等性比較試験] [29ページ]
7. 非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症へのアミティーザ®投与により、自発排便回数や便秘に伴う諸症状の改善効果を示しました。
[海外第Ⅲ相二重盲検比較試験・長期投与試験(海外データ)] [32~56ページ]
8. 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、電子添文の副作用の項もご参照ください。
[国内第Ⅱ相用量反応性試験、国内第Ⅲ相二重盲検比較試験・長期投与試験] [26ページ]

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量に関連する注意」などについては6~9ページ、「副作用」の詳細については26ページをご参照ください。

製品情報（ドラッグインフォメーション）

「禁忌を含む注意事項等情報」の改訂には十分ご注意ください。

電子添文 2024年7月改訂（第3版）に基づき作成

2. 禁忌

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〕

3. 組成・性状

3.1 組成

| 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 |
|------|--|---|
| 有効成分 | 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 |
| 添加剤 | 中鎖脂肪酸トリグリセリド (カプセル本体)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 (カプセル本体)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 |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | 外形 | 識別コード | 色調等 |
|--------------------------|---|--------------------|--------------------------------------|
| アミティーザ カプセル12 μ g |  軟カプセル(9.5mm×6.0mm) | SPI AB (PTPに表示) | カプセル: だ円球形の白色不透明 内容液: 無色～微黄色澄明の液 |
| アミティーザ カプセル24 μ g |  軟カプセル(9.5mm×6.0mm) | SPI AA (PTPに表示) | カプセル: だ円球形の淡橙色不透明 内容液: 無色～微黄色澄明の液 |

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)

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。

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。

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]

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]

製品情報（ドラッグインフォメーション）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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。

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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

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。

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、胸部及び縦隔障害 | | 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 |

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。

15. その他の注意

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 μg/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 μg/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 μg/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。

臨床成績 慢性便秘症

国内第Ⅱ相用量反応性試験

本試験は用量探索試験です。

承認時評価資料

本研究はスキャンポファーマ（現在の製造販売会社はヴィアトリス製薬合同会社）の資金提供により実施された

試験概要

目的： プラセボ、アミティーザ®16 μ g/日、32 μ g/日、及び48 μ g/日を経口投与し、日本人での用量反応性を4群比較により検証する。更に安全性評価を含めて総合的に推奨用量を決定する。

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 μ g/日群:41例、32 μ g/日群:43例、48 μ g/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 μ g、16 μ g、24 μ g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^{注1)}回数の変化量(用量反応性及びプラセボ群と48 μ g/日群との比較の検証)

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、各週の排便回数と排便回数の変化量、各週の救済薬の追加投与及び使用の状況、初回投与24時間/48時間以内に排便があった患者の割合、初回自発排便までの時間、各週の奏効者率、各週のいきみの程度、各週の便の硬さ、各週の腹部症状(腹部膨満感/腹部不快感)、各週の残便感、各週の便秘の重症度の全般的評価^{注2)}、各週の治療効果の全般的評価^{注2)}、投与第2週のQOL評価(SF-36®、IBS-QOL-I、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、用量反応性が検証された場合は、t検定を用いてプラセボ群との比較を行った。各週の自発排便回数は、t検定を用いてプラセボ群との比較を行い、ANOVAを用いて用量反応性を評価した。初回投与24時間/48時間以内に排便があった患者の割合は、 χ^2 検定を用いてプラセボ群との比較を行い、Cochran-Armitage検定を用いて用量反応性を評価した。各週の便の硬さ、各週の便秘の重症度の全般的評価は、Wilcoxon検定を用いてプラセボ群との比較を行い、それぞれ投与第1週ではJonckheere検定を用いて用量反応性を評価した。

注1) 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

注2) 全般的評価: 患者による評価

対象の選択基準:

- ・ 20～75歳の男女
- ・ 自発排便回数が平均3回/週末未満の状態が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/週末未満の状態が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
- ・ 投与開始前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
- ・ 試験開始前3ヵ月間に消化器手術又は腹部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
- ・ 挙児希望又は妊娠の可能性のある患者
- ・ 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
- ・ 試験開始前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した患者

承認された効能又は効果

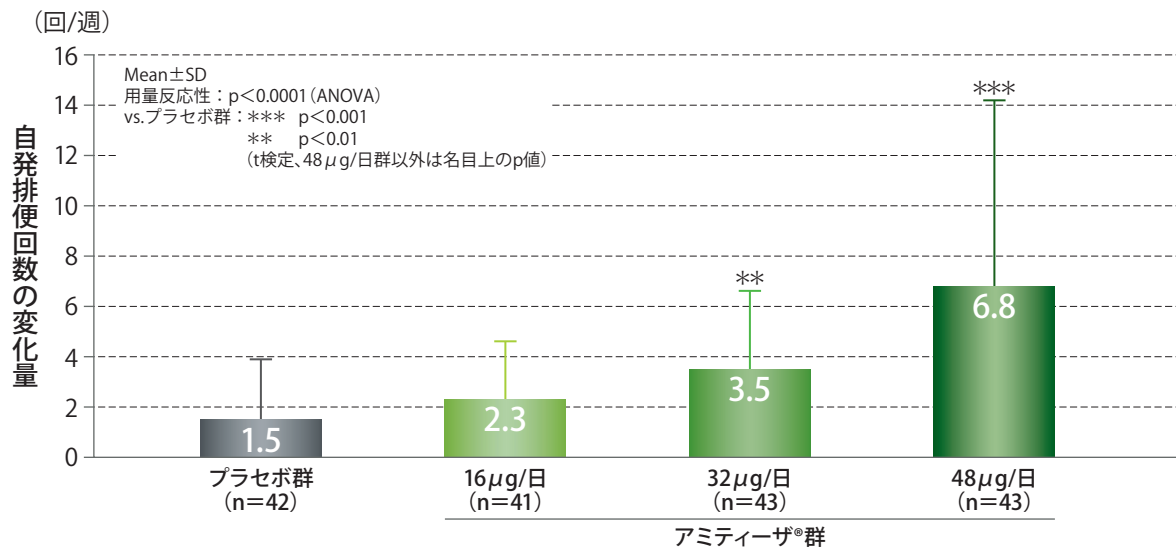
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

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。

1. 投与第1週の自発排便回数の変化量(主要評価項目)(用量反応性及びプラセボ群と48µg/日群との比較の検証)

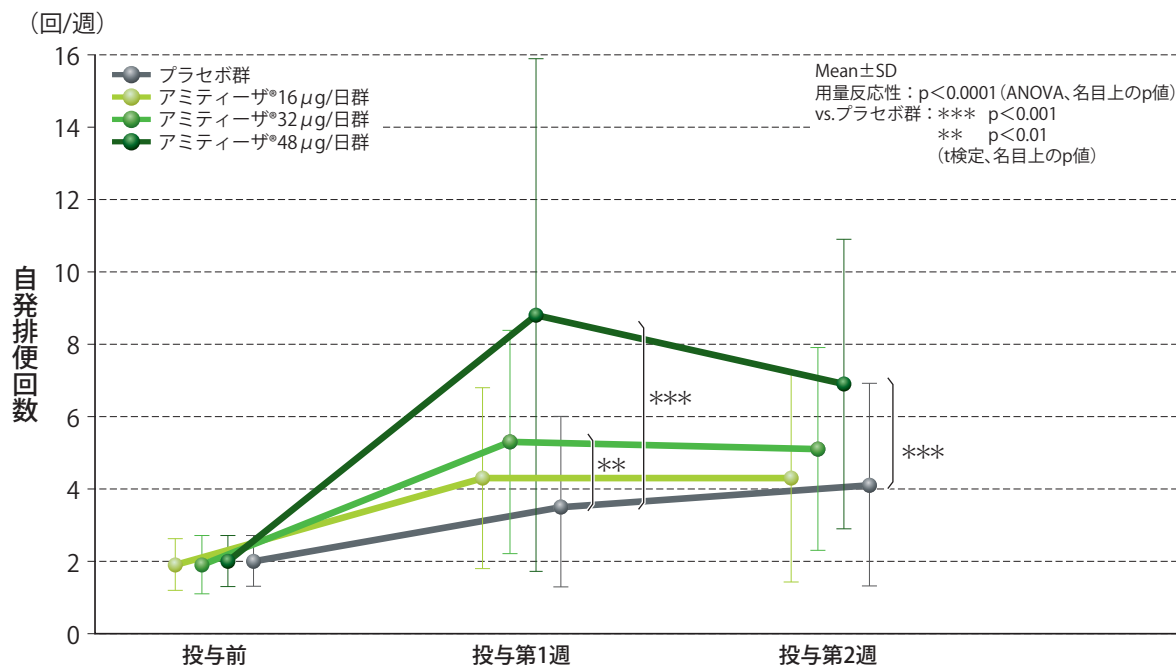
投与第1週の自発排便回数の変化量は、アミティーザ®16µg/日群2.3±2.3回/週、32µg/日群3.5±3.1回/週、48µg/日群6.8±7.4回/週であり、用量反応性が検証されました。また、48µg/日群はプラセボ群1.5±2.4回/週に対して有意な増加が検証され、32µg/日群もプラセボ群に比べて有意な増加がみられました。



承認時評価資料

2. 各週の自発排便回数(副次評価項目)

自発排便回数は、アミティーザ®16µg/日群では投与前1.9±0.7回/週、投与第1週4.3±2.5回/週、投与第2週4.3±2.9回/週(以下同順)、32µg/日群では1.9±0.8回/週、5.3±3.1回/週、5.1±2.8回/週、48µg/日群では2.0±0.7回/週、8.8±7.1回/週、6.9±4.0回/週で、投与第1週及び第2週において用量反応性が認められました。また、32µg/日群の投与第1週、48µg/日群の投与第1週及び第2週は、プラセボ群に比べて有意な増加がみられました。

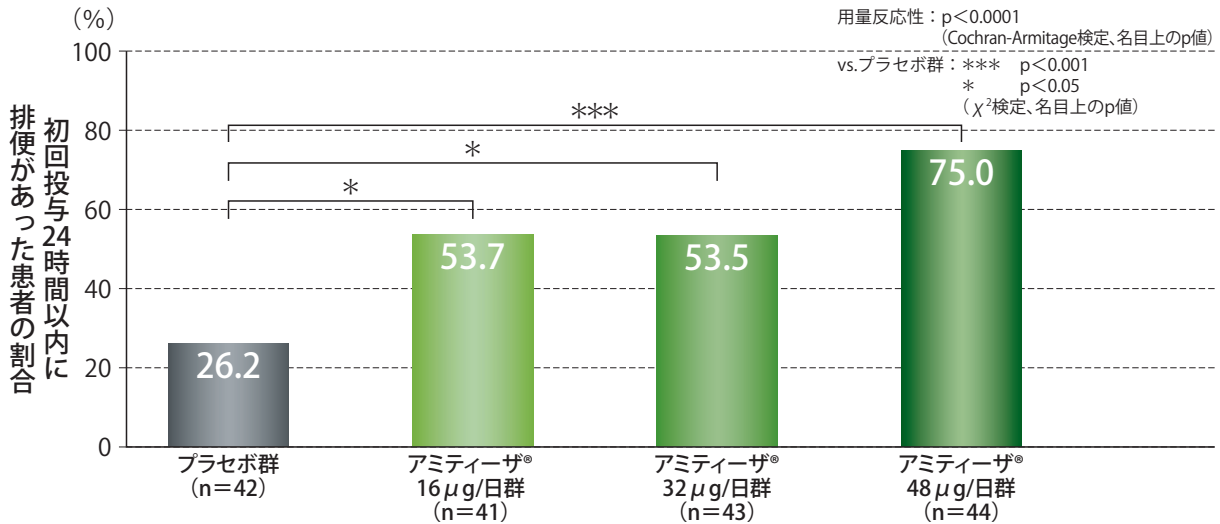


承認時評価資料

臨床成績 慢性便秘症

3. 初回投与24時間以内に排便があった患者の割合 (副次評価項目)

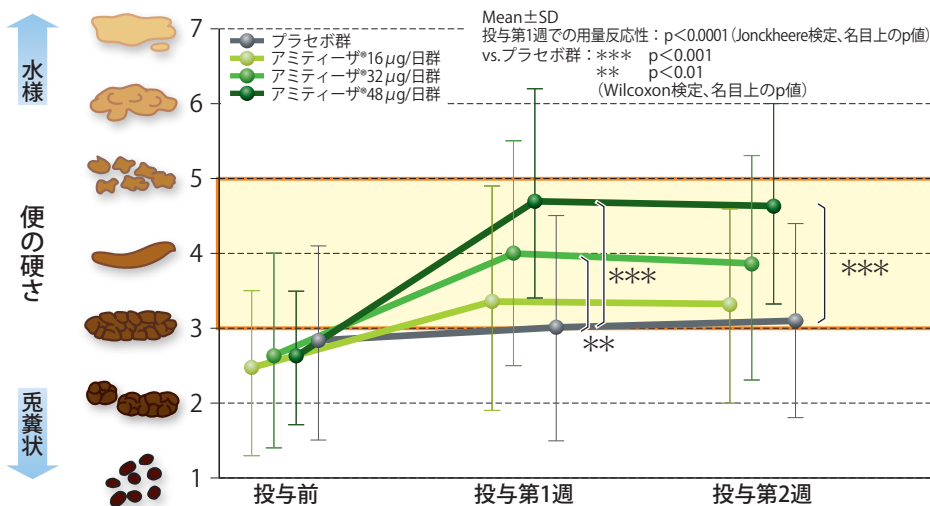
初回投与24時間以内に排便があった患者の割合は、アミティーザ®16 μ g/日群53.7%、32 μ g/日群53.5%、48 μ g/日群75.0%であり、用量反応性が認められました。また、プラセボ群26.2%に対して有意に高い割合を示しました。



承認時評価資料

4. 各週の便の硬さ (副次評価項目)

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



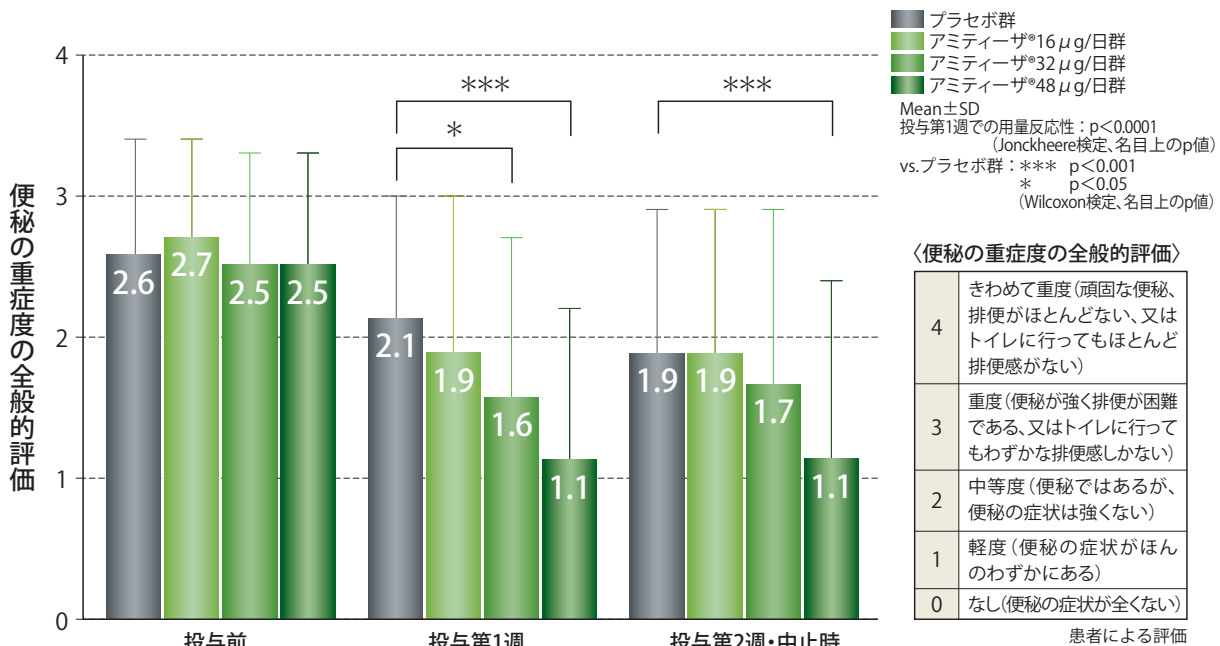
〈便の硬さの評価〉

| 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 |

ブリistol便形状スケールで評価
承認時評価資料

5. 各週の便秘の重症度の全般的評価(副次評価項目)

便秘の重症度の全般的評価は、アミティーザ®16 µg/日群では投与前2.7±0.7、投与第1週1.9±1.1、第2週・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、投与第1週において用量反応性が認められました。32 µg/日群の投与第1週、48 µg/日群の投与第1週及び第2週・中止時は、プラセボ群に対して有意な改善を示しました。



6. 有害事象及び副作用の発現状況

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。発現率は用量依存的でしたが、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、重篤な有害事象は報告されませんでした。

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相試験の用法及び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、主要評価項目では用量反応性が検証され、副次評価項目においても用量反応性が認められました。48 µg/日の用法及び用量は、主要評価項目で有意な改善が検証され、副次評価項目においても複数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的であり、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、至適な用法及び用量は48 µg/日 (24 µg × 2回/日) と考えられました。

承認時評価資料

承認された効能又は効果

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。

臨床成績 慢性便秘症

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

承認時評価資料

本研究はスキャンポファーマ（現在の製造販売会社はヴィアトリス製薬合同会社）の資金提供により実施された

試験概要

目的：慢性特発性便秘症を対象として、アミティーザ®48 µg/日（1回24 µg、1日2回）の4週間経口投与での有効性と安全性をプラセボを対照に検証する。

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 µg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12日間追跡し、安全性を評価した。

主要評価項目：投与第1週の自発排便^{注1)}回数の変化量（検証的な解析項目）

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（投与第4週：検証的な解析項目）、各週の自発排便回数、各週の自発排便日数、各週の総排便回数及び変化量、各週の救済薬の追加投与状況、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、各週の奏効者率、各週の便の硬さ、各週の便秘に伴う諸症状の程度（いきみの程度/腹部膨満感/腹部不快感/残便感）、便秘の重症度の全般的評価^{注2)}（投与第1週、第2週、第4週）、治療効果の全般的評価^{注2)}（投与第1週、第2週、第4週）、QOL（SF-36®、IBS-QOL-J、治療効果満足度についての質問票）（投与終了翌日）

解析計画：主要評価項目は2標本t検定を用いてプラセボ群との比較を検証した。救済薬を追加投与した場合は使用から24時間を評価不能日とし、解析には評価可能日のデータを用いた。投与第2週～第4週の自発排便回数の変化量も2標本t検定を用いてプラセボ群との比較を行った。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Fisher直接確率検定を、初回自発排便までの時間、各週の便の硬さは2標本t検定を用いてプラセボ群との比較を行った。便秘の重症度の全般的評価は2標本t検定（連続データ）及びWilcoxonの2標本検定（重症度カテゴリ）を用いてプラセボ群との比較を行った。

注1) 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

注2) 全般的評価：患者による評価

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
- ・自発排便に関係した以下の症状を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：

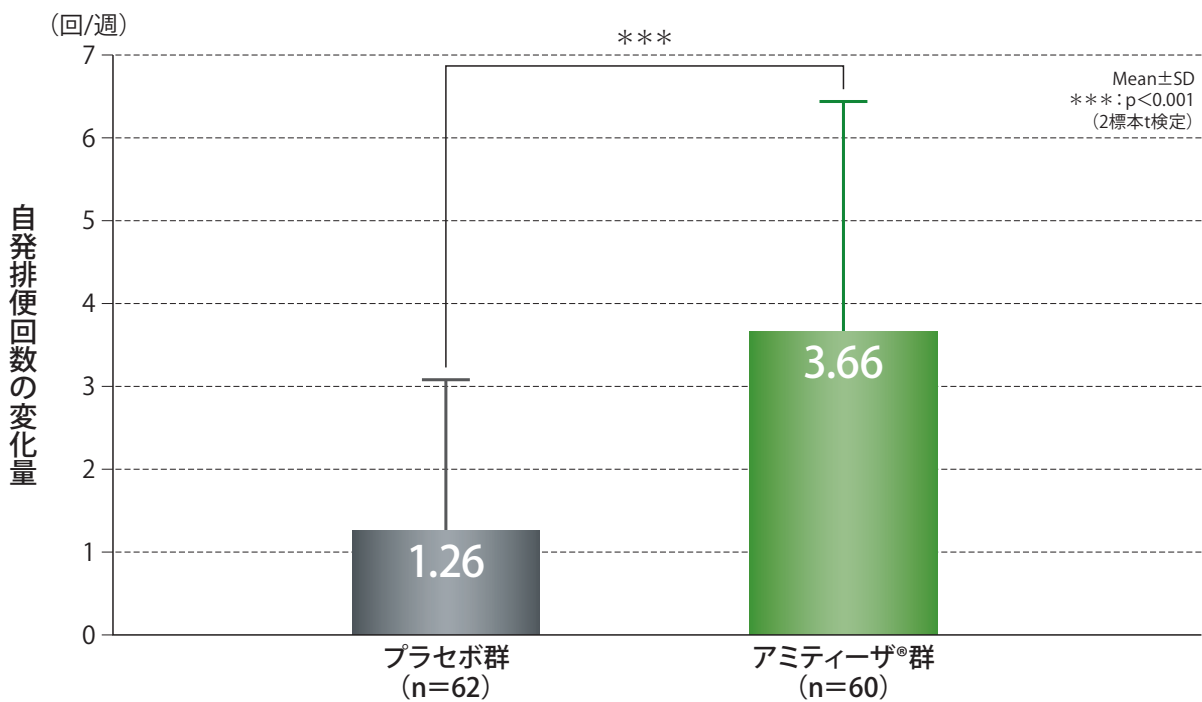
- ・明らかな機械的閉塞（腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞）が認められる患者
- ・便秘が薬剤に起因すると考えられる患者、又は規定の併用禁止薬が投与される患者
- ・二次的原因（薬剤や糖尿病、甲状腺機能低下症、うつ病等）による慢性便秘症の患者
- ・自発排便回数が平均3回/週末満の状態が6ヵ月未満又は自発排便に関係した症状が6ヵ月未満の患者
- ・投与開始前日に救済薬の追加投与を行った患者
- ・巨大結腸、巨大直腸、偽性腸閉塞症が認められた患者
- ・大腸の器質性障害（閉塞、狭窄、癌、又は炎症性腸疾患）が認められた患者、又はその疑いのある患者
- ・治験開始前3ヵ月間に消化器手術又は腹部手術のために入院した患者
- ・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
- ・妊娠中、授乳中、挙児希望、妊娠の可能性のある患者
- ・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、過去にアミティーザ®の服用歴がある患者
- ・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した患者

承認された効能又は効果

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

1. 投与第1週の自発排便回数の変化量(主要評価項目)(検証的な解析結果)

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 1.26 ± 1.82 回/週に比べてアミティーザ®群で変化量が大きく、両群間に有意差があることが検証されました。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/週でした。

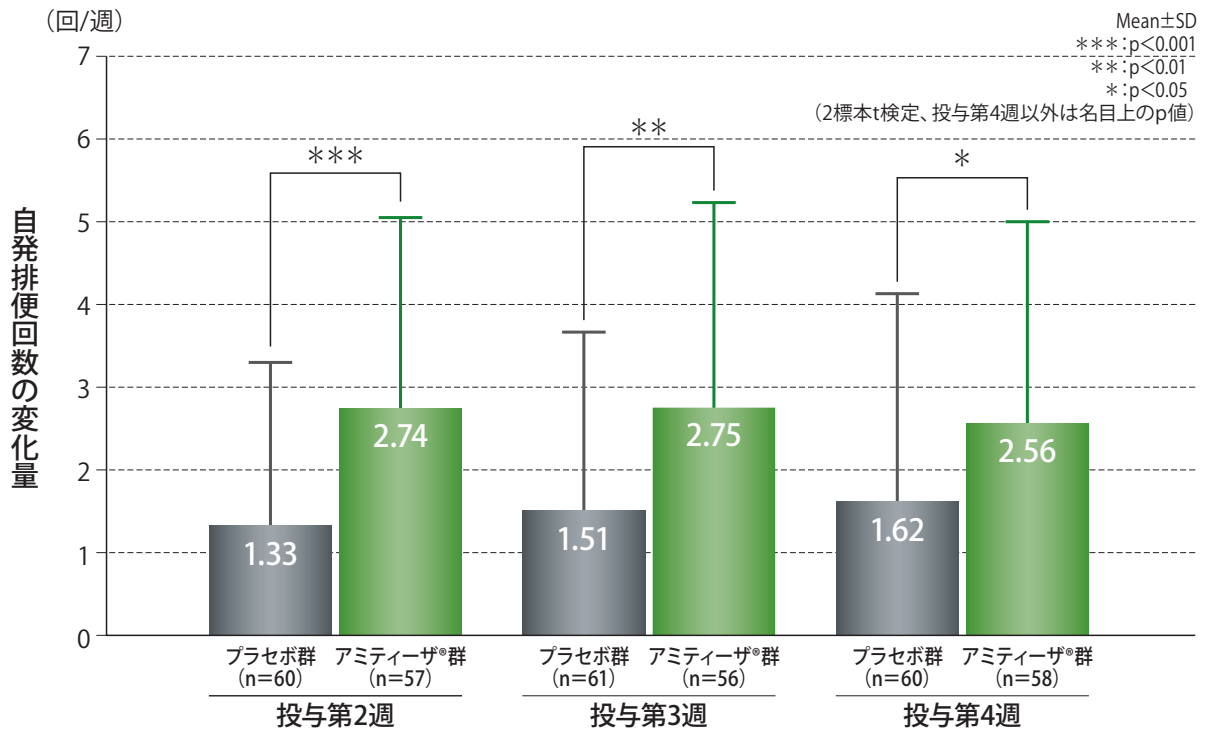


承認時評価資料

臨床成績 慢性便秘症

2. 投与第2週～第4週の自発排便回数の変化量(副次評価項目)(投与第4週:検証的な解析結果)

自発排便回数の変化量は、投与第4週ではアミティーザ®群2.56±2.44回/週、プラセボ群1.62±2.51回/週であり、アミティーザ®群で変化量が大きく、両群間に有意差があることが検証されました。投与第2週、第3週においても、アミティーザ®群での変化量はプラセボ群に比べて大きくなりました。

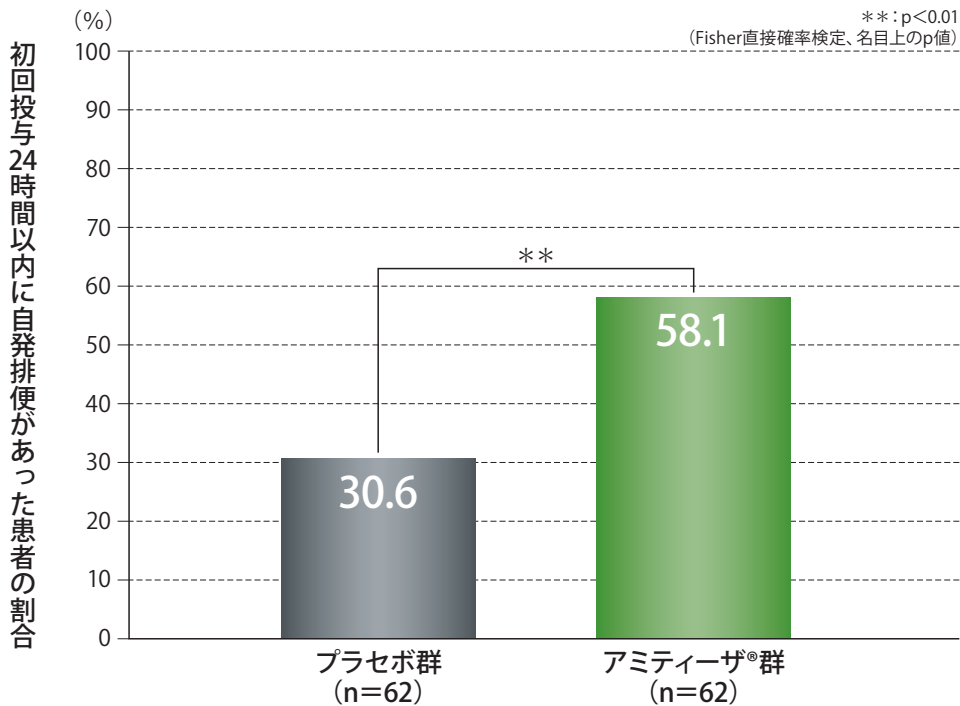


承認時評価資料

承認された効能又は効果
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があった患者の割合 (副次評価項目)

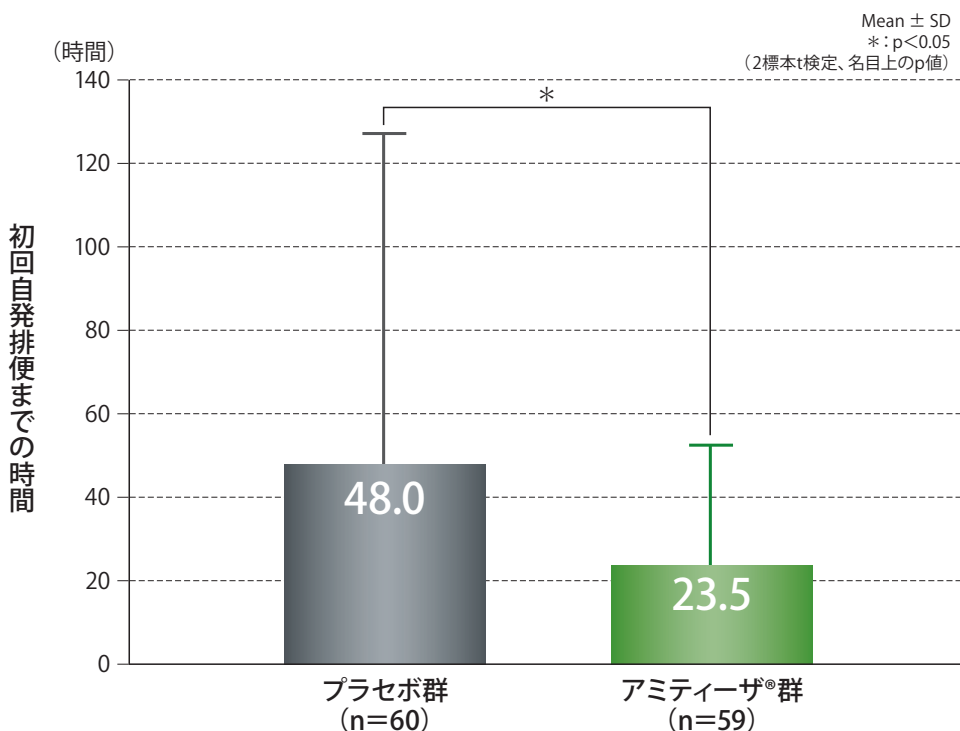
初回投与24時間以内に自発排便があった患者の割合は、アミティーザ®群では58.1%であり、プラセボ群30.6%に比べてアミティーザ®群で割合が高く、両群間に有意差がみられました。



承認時評価資料

4. 初回自発排便までの時間 (副次評価項目)

初回投与から最初の自発排便 (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、プラセボ群と比較して有意に早いことが認められました。

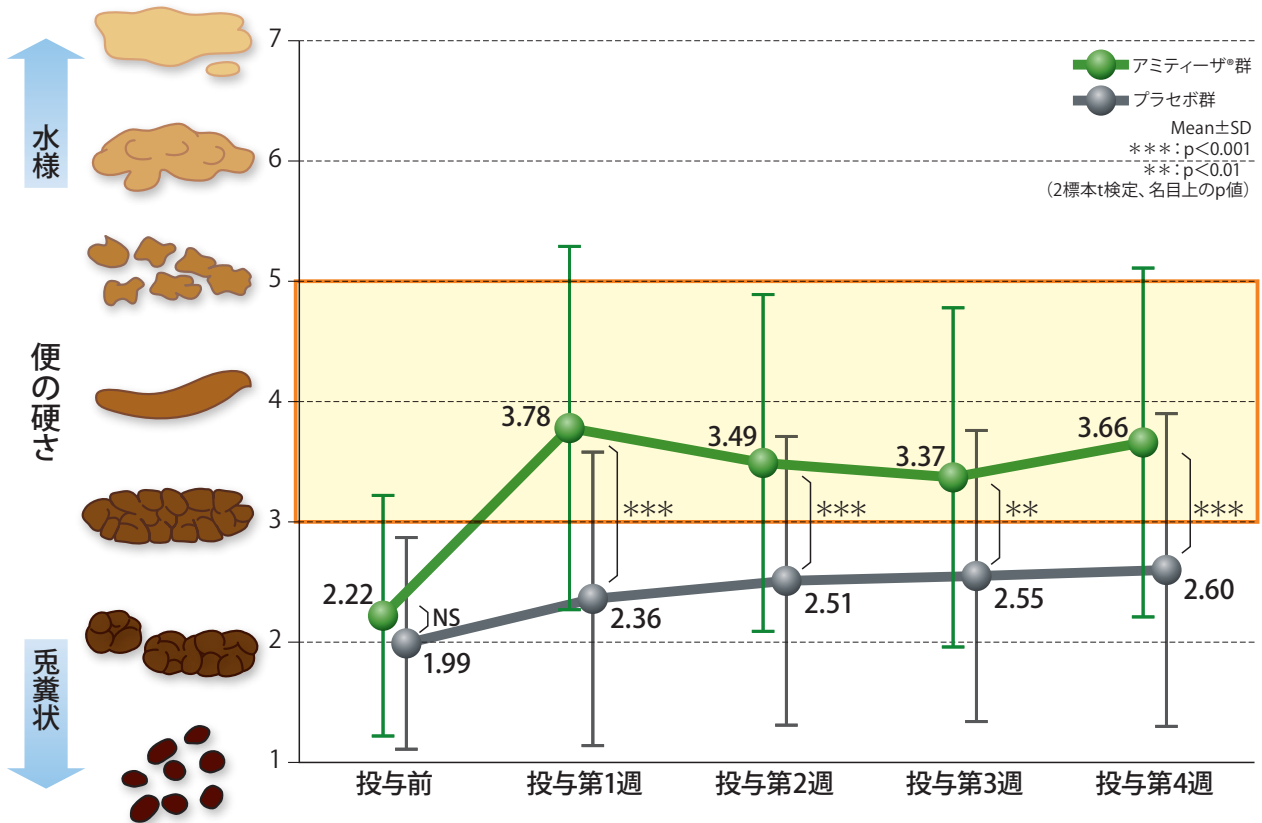


承認時評価資料

臨床成績 慢性便秘症

5. 各週の便の硬さ(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、投与第1週3.78±1.51、第2週3.49±1.40、第3週3.37±1.41、第4週3.66±1.45となり、全ての週でプラセボ群と比較してアミティーザ®群で改善し、両群間で有意差がみられました。



〈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 | 表面がなめらかで柔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柔らかい半分固形の(容易に排便できる)便 | 境界がほぐれて、ふにやふにやの不定形の小片便、泥状の便 | 水様で、固形物を含まない液体状の便 |

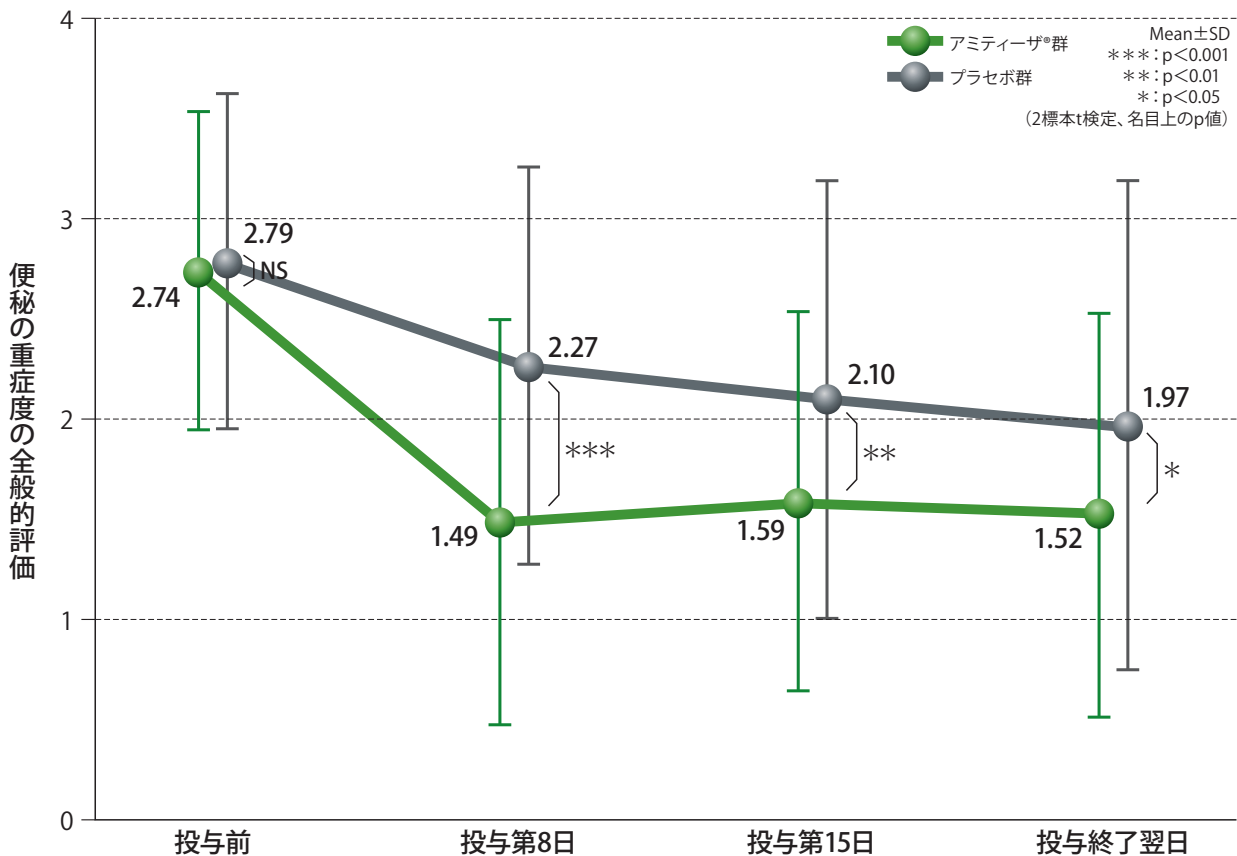
ブリストル便形状スケールで評価
承認時評価資料

承認された効能又は効果
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

6. 便秘の重症度の全般的評価(副次評価項目)

便秘の重症度の全般的評価を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、投与第8日1.49±1.01、第15日1.59±0.95、投与終了翌日1.52±1.01となり^{注3)}、全ての評価時点でプラセボ群と比較してアミティーザ®群で改善し、両群間に有意差がみられました。

注3) 評価時点は、治験計画時は投与第1週、第2週、第4週とされたが、実施時は投与第8日、第15日、投与終了翌日であった。



〈便秘の重症度の全般的評価〉

| | |
|---|--|
| 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) |

患者による評価
承認時評価資料

7. 有害事象及び副作用の発現状況

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 慢性便秘症

国内第Ⅲ相長期投与試験

承認時評価資料

本研究はスキャンポファーマ（現在の製造販売会社はヴィアトリス製薬合同会社）の資金提供により実施された

試験概要

目的：慢性特発性便秘症を対象として、アミティーザ®48μg/日（24μg、1日2回）の長期投与（48週間）での安全性及び有効性を検討する。

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。

有効性評価項目：各週の自発排便^{注1)}回数及び変化量、各週の自発排便日数、各週の総排便回数及び変化量、各週の救済薬の追加投与状況、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、各週の奏効者率、各週の便の硬さ、各週の便秘に伴う諸症状の程度（いきみの程度/腹部膨満感/腹部不快感/残便感）、便秘の重症度の全般的評価^{注2)}、治療効果の全般的評価^{注2)}、投与第24週及び第48週のQOL評価（SF-36®、IBS-QOL-J、治療効果満足度についての質問票）

安全性評価項目：有害事象、副作用、臨床検査、バイタルサインと体重、身体所見、投与量調節

解析計画：各週の自発排便回数、各週の便の硬さ、各週の便秘に伴う諸症状の程度（いきみの程度/腹部膨満感/腹部不快感/残便感）、QOL評価（SF-36®、IBS-QOL-J）のスコアは、1標本t検定を用いて投与前との比較を行った。

注1)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

注2)全般的評価：患者による評価

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/週未満の状態が6ヵ月以上持続している患者
- ・自発排便に関係した以下の症状を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、塊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/週未満の状態が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
- ・試験開始前3ヵ月間に消化器手術又は腹部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
- ・妊娠中、授乳中、挙児希望、妊娠の可能性のある患者
- ・本試験への組入れ3ヵ月以内に他の試験薬投与を受けたことのある患者
- ・試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、試験責任医師又は試験分担医師が参加不相当と判断した患者

承認された効能又は効果
慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

<8. 重要な基本的注意>（抜粋）

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。

1. 有害事象及び副作用の発現状況

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。

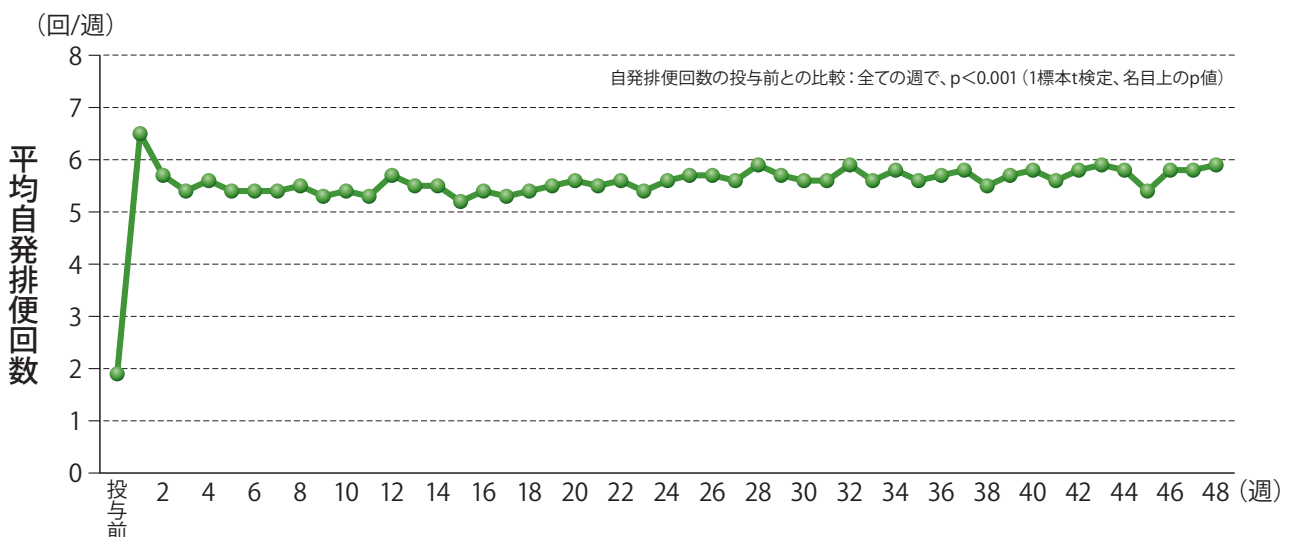
いずれかの評価時点で5%以上の発現がみられた副作用

| 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

2. 各週の自発排便回数

自発排便回数(平均値)は、投与開始前には1.9±0.7回/週でしたが、投与第1週には6.5±5.0回/週に増加し、第2週から第48週まで5.2~5.9回/週で推移しました。自発排便回数の変化量は、投与第1週に4.6±5.0回/週の増加、第2週から第48週まで3.3~4.0回/週の増加で推移し、アミティーザ®投与前と比較し、投与第1週より有意な増加がみられました。また、自発排便回数の増加は、約1年間の長期にわたり維持されました。



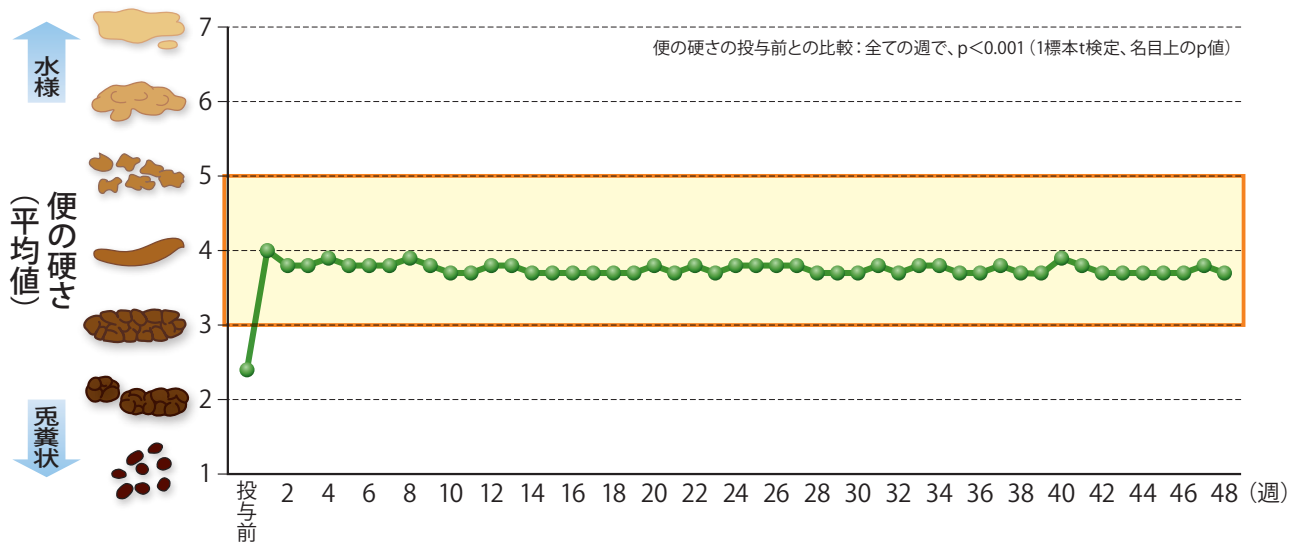
| 経過週数 | 投与前 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 | 42 | 44 | 46 | 48 |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| n | 205 | 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

臨床成績 慢性便秘症

3. 各週の便の硬さ

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、投与第1週には4.0±1.5に改善し、第2週から第48週まで3.7~3.9で推移しました。便の硬さの変化量は、投与第1週から第48週まで1.2~1.6で推移し、アミティーザ®投与前と比較し、投与第1週より有意な改善を示しました。また、便の硬さの改善は、約1年間の長期にわたり維持されました。



| 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 |

ブリストル便形状スケールで評価
承認時評価資料

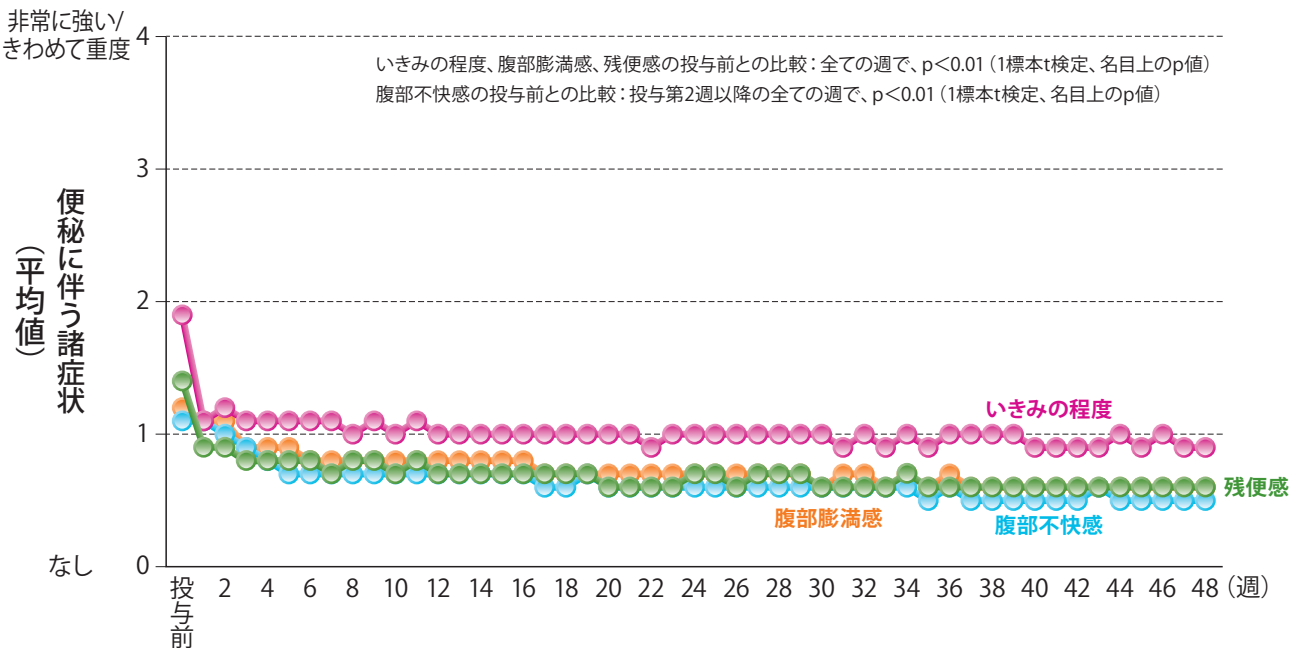
承認された効能又は効果
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

〈8. 重要な基本的注意〉(抜粋)

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。

4. 各週の便秘に伴う諸症状の程度(いきみの程度/腹部膨満感/腹部不快感/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、いきみの程度、腹部膨満感、残便感は、アミティーザ®投与前と比較し、投与第1週から第48週まで有意な改善がみられました。腹部不快感は、アミティーザ®投与前と比較し、投与第2週から第48週まで有意な改善がみられました。



〈便秘に伴う諸症状の評価〉

| | いきみの程度 | 腹部膨満感 | 腹部不快感 | 残便感 |
|---|----------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| 4 | 非常に強いいきみ | 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) | 排便後に非常に強い残便感あり |
| 3 | 強いいきみ | 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) | 排便後に強い残便感あり |
| 2 | ある程度のいきみ | 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) | 排便後にある程度の残便感あり |
| 1 | 軽いいきみ | 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) | 排便後に軽い残便感あり |
| 0 | いきみなし | なし(腹部膨満が全くない) | なし(腹部不快感が全くない) | 排便後の残便感なし |

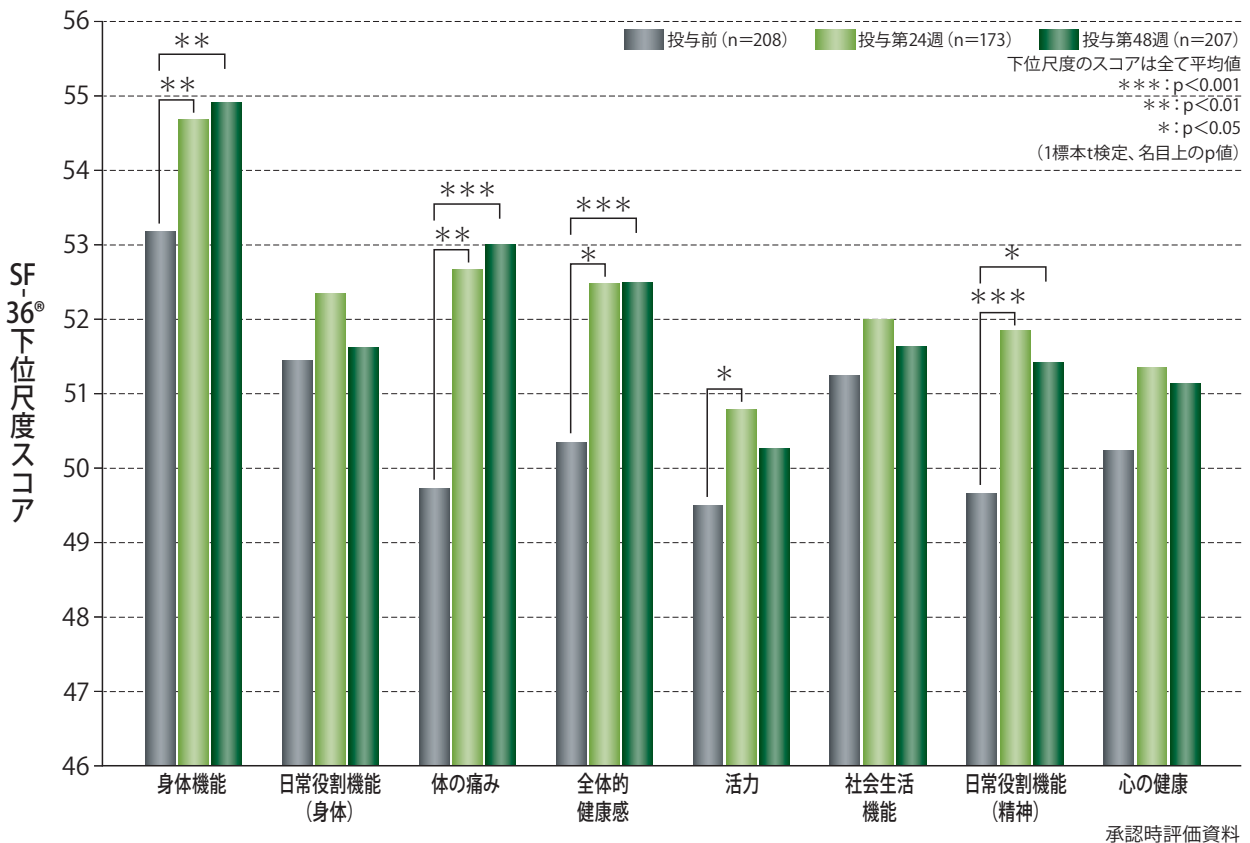
承認時評価資料

臨床成績 慢性便秘症

5. 投与第24週及び第48週のQOL評価

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)

SF-36®を用いたQOL評価において、下位尺度「身体機能」「体の痛み」「全体的健康感」「日常役割機能(精神)」のスコアは投与第24週及び第48週で、「活力」のスコアは投与第24週で、投与前に比べて改善がみられました。



[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」をスコアリングして、スコア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⁾。

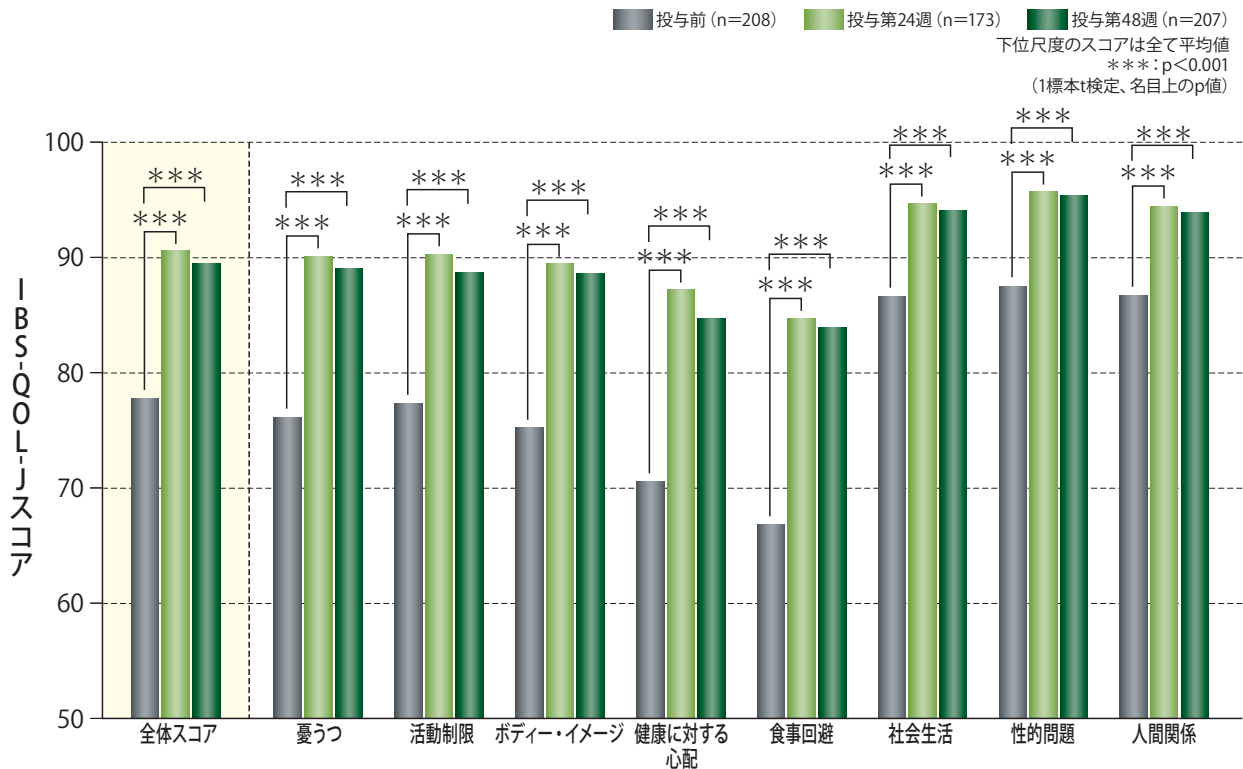
承認された効能又は効果
慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)

<8. 重要な基本的注意> (抜粋)

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。

IBS-QOL-Jを用いたQOL評価

IBS-QOL-Jを用いたQOL評価において、全体スコアは投与前には77.81±17.62でしたが、投与第24週には90.60±10.60、第48週には89.50±12.44となり、投与前に比べて有意な改善がみられました。また、各下位尺度のスコアも同様に、投与前に比べて投与第24週及び第48週に有意な改善がみられました。



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。スコアが高いほどQOLが良好であることを示します。

臨床成績 慢性便秘症

承認時の安全性情報

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)」

臨床成績 慢性便秘症

臨床的同等性比較試験

承認時評価資料

本研究はスキャンポファーマ(現在の製造販売会社はヴィアトリス製薬合同会社)の資金提供により実施された

試験概要

- 目的**：慢性特発性便秘症の患者を対象として、2種類のアミティーザ®カプセルを同用法及び用量で投与したときの臨床的同等性を検証する。
- 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(朝食後及び夕食後)、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^{注)}回数のベースラインからの変化量(検証的な解析項目)
- 副次評価項目**：投与第1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、投与第1週の排便回数及びベースラインからの変化量、投与第1週の完全自発排便(残便感のない自発排便)回数及びベースラインからの変化量、投与第1週の便秘に伴う諸症状の程度(便の硬さ/いきみの程度/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**：主要評価項目は、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つの投与群の治療差と対応する両側95%信頼区間(CI)を算出した。有意水準0.025とし、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。投与第1週の便秘に伴う諸症状の程度は、ANCOVAを用いて2つの投与群の治療差と対応する両側95%CIを算出した。

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

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%以上がきわ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～きわめて重度のいきみが認められる
- ・自力で排便日記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
- ・二次的原因による便秘(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、同意取得前3ヵ月以内に消化器手術又は腹部手術を施行された患者
- ・妊娠中、授乳中、挙児希望、妊娠の可能性がある患者
- ・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、他の全身性疾患により臨床的に問題が認められ、治験責任医師が参加不適格と判断した患者
- ・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った患者
- ・アミティーザ®を服用中、又は以前に服用したことのあった患者
- ・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

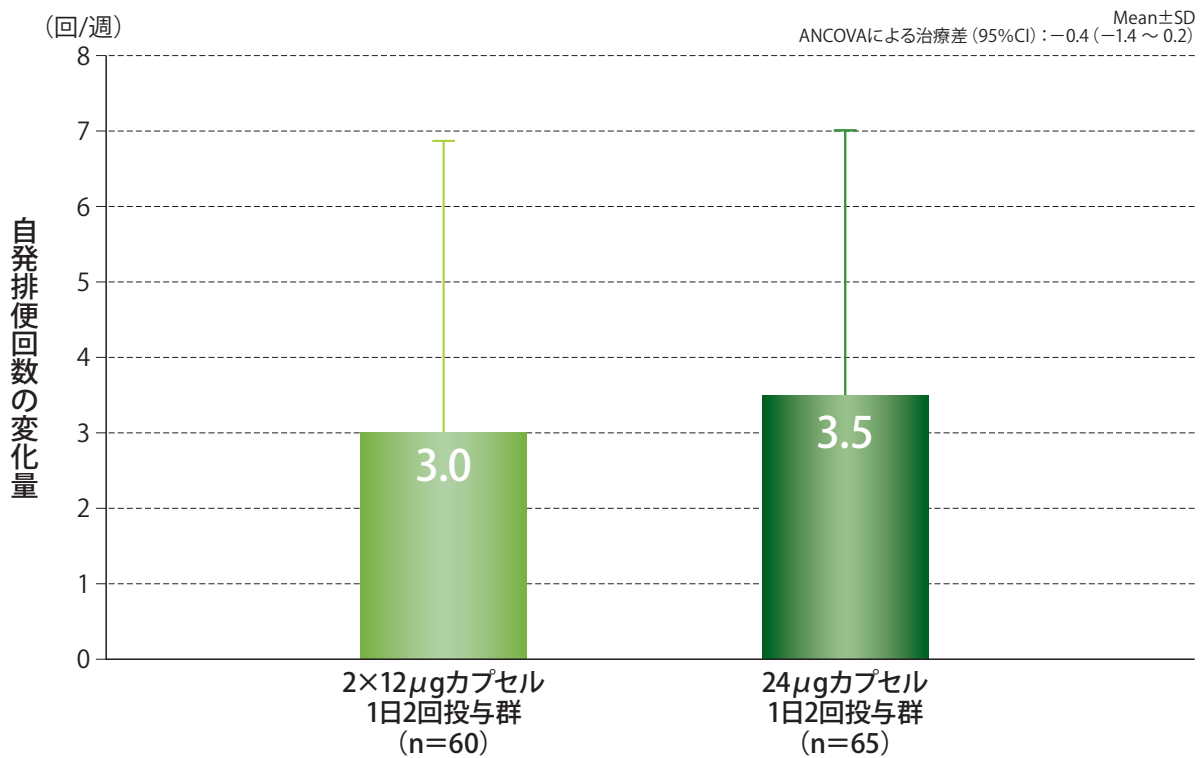
承認された効能又は効果
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

<8. 重要な基本的注意>(抜粋)

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。

1. 投与第1週の自発排便回数のベースラインからの変化量(主要評価項目)(検証的な解析結果)

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つの投与群の治療差は-0.4、95%CIは-1.4~0.2であり、臨床的同等性が検証されました。



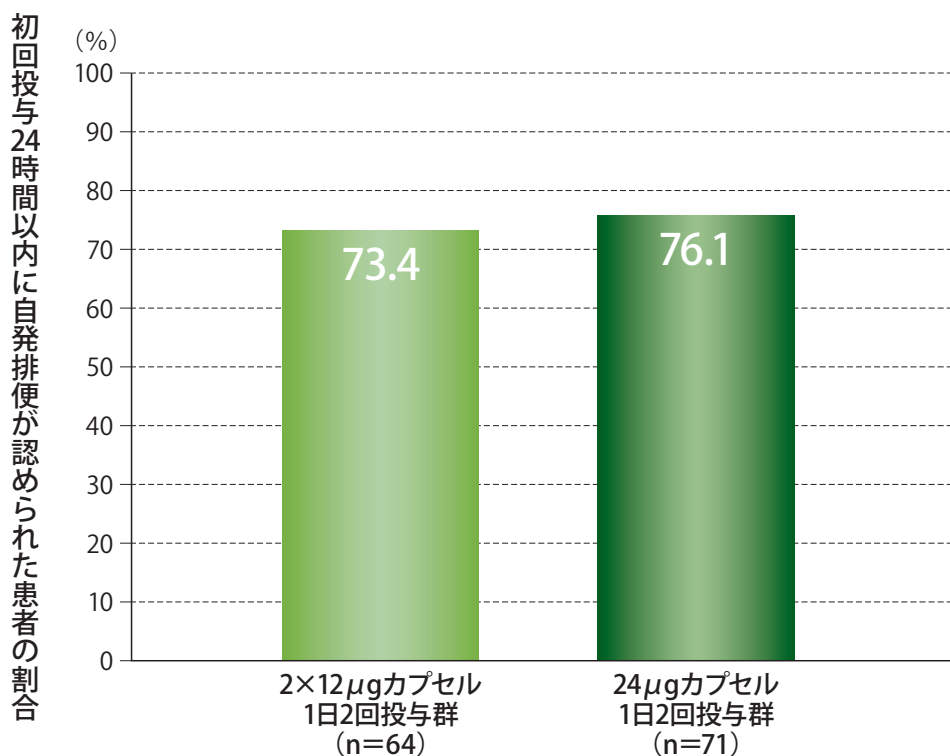
治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) 125例での解析

承認時評価資料

臨床成績 慢性便秘症

2. 初回投与24時間以内に自発排便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%でした。



承認時評価資料

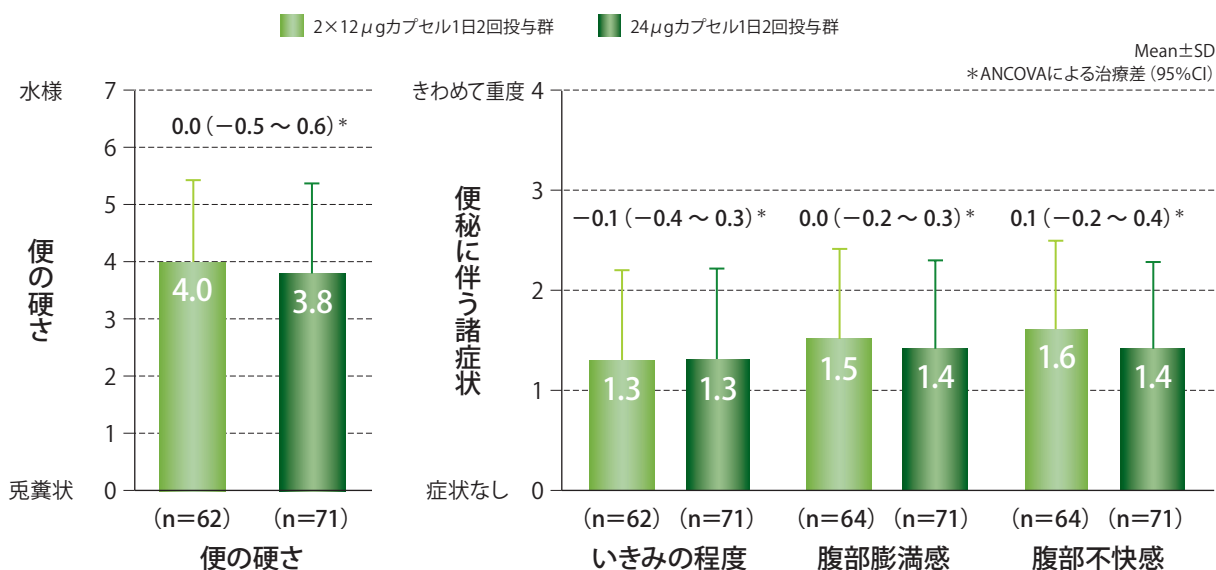
承認された効能又は効果
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

<8. 重要な基本的注意> (抜粋)

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。

3. 投与第1週の便秘に伴う諸症状の程度(便の硬さ/いきみの程度/腹部膨満感/腹部不快感)(副次評価項目)

便の硬さは、アミティーザ®2×12μgカプセル1日2回投与群では4.0±1.45、24μgカプセル1日2回投与群では3.8±1.57でした。いきみの程度、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

いきみの程度/腹部膨満感/腹部不快感: 0(症状なし)、1(軽度)、2(中等度)、3(重度)、4(きわめて重度)で評価

承認時評価資料

4. 有害事象の発現状況

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、重篤な有害事象は報告されませんでした。

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 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相プラセボ対照二重盲検比較試験(1033試験)(海外データ)

1) Jamal MM, et al. Am J Gastroenterol. 110(5): 725-732, 2015.

本研究はスキャンポファーマ(現在の製造販売会社はヴィアトリス製薬合同会社)の資金提供により実施された

試験概要

目的: 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アミティーザ®の有効性及び安全性を確認する。

対象: 非がん性慢性疼痛に対する治療としてオピオイド(メサドン等除く)を30日以上投与されているオピオイド誘発性便秘症*患者431例(アミティーザ®群214例、プラセボ群217例)

投与方法: 3週間のスクリーニング期間後、対象患者を1:1の比率で無作為に割付け、アミティーザ® 24 µg又はプラセボを1日2回、12週間経口投与した。

主要評価項目: 試験期間全体の自発排便レスポンス率(検証的な解析項目)

副次評価項目: 投与第8週、第12週、試験期間全体の自発排便回数/週のベースラインからの平均変化量、初回投与24時間/48時間以内に自発排便を認めた患者の割合、各週の自発排便レスポンス率、健康関連QOL(PAC-QOL、EQ-5D)、便秘に伴う諸症状(いきみの程度/便の硬さ/便秘の重症度/腹部膨満感/腹部不快感)のベースラインからの平均変化量等

その他の評価項目: 投与第1~7週及び第9~11週の自発排便回数/週のベースラインからの平均変化量、初回投与4/8/12時間以内に自発排便を認めた患者の割合

解析計画: 主要評価項目の解析対象は、アミティーザ®群又はプラセボ群へ無作為に割り付けた全患者431例とし、他の有効性評価項目の解析対象は、ITT(治験薬を1回以上投与され、かつ治療日記の記録が1回以上得られた患者)424例(アミティーザ®群212例、プラセボ群212例)とした。安全性解析対象症例はアミティーザ®群で212例、プラセボ群212例であった。

試験期間全体の自発排便レスポンス率は、施設を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を用いてプラセボ群との比較を検証し、各週の自発排便レスポンス率も同検定法を用いてプラセボ群との比較を行った。自発排便回数/週のベースラインからの変化量及び便秘に伴う諸症状のベースラインからの変化量は、施設を層別因子としたvan Elteren検定を用いてプラセボ群との比較を行った。投与開始後に自発排便を認めるまでの時間(中央値)はKaplan-Meier法及び層別Cox比例ハザード回帰モデルで算出し、初回投与4/8/12/24/48時間以内に自発排便を認めた患者の割合は、likelihood-ratio χ^2 検定を用いてプラセボ群との比較を行った。健康関連QOLは、施設を層別因子としたvan Elteren検定を用い、Hommel's stagewise rejection法でp値を補正してプラセボ群との比較を行った。欠測値は主要評価項目の解析では補完せず、副次評価項目の解析ではlast observation carried forward (LOCF)法により補完した。

対象の選択基準:

- ・18歳以上の男性及び妊娠していない女性
- ・オピオイド誘発性便秘症と診断された患者
- ・非がん性慢性疼痛治療としてメサドン等を除く一定量のオピオイド(モルヒネ換算1日投与量の30%以内)を30日以上投与されている患者

対象の除外基準:

- ・他の二次的原因による便秘であり、オピオイドの使用による便秘ではない患者
- ・大腸又は小腸に解剖学的障害/臓器障害を有する患者
- ・食事(栄養不良等)による便秘が疑われる患者
- ・神経疾患(脊髄障害等)、先天性疾患、内分泌疾患(甲状腺機能低下症、糖尿病等)を有する患者
- ・ジフェニルヘプタン系オピオイドであるメサドン、プロポキシフェン*等や、ブプレノルフィン等の薬剤を投与されている患者

*国内未承認

※オピオイド誘発性便秘症は、3週間のスクリーニング期間中の直近2週間において、刺激性下剤又は緩下剤を使用しない状態で、1週間あたりの自発排便回数が平均3回未満であり、かつ自発排便の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つ以上があてはまる場合と定義しました。

承認された効能又は効果

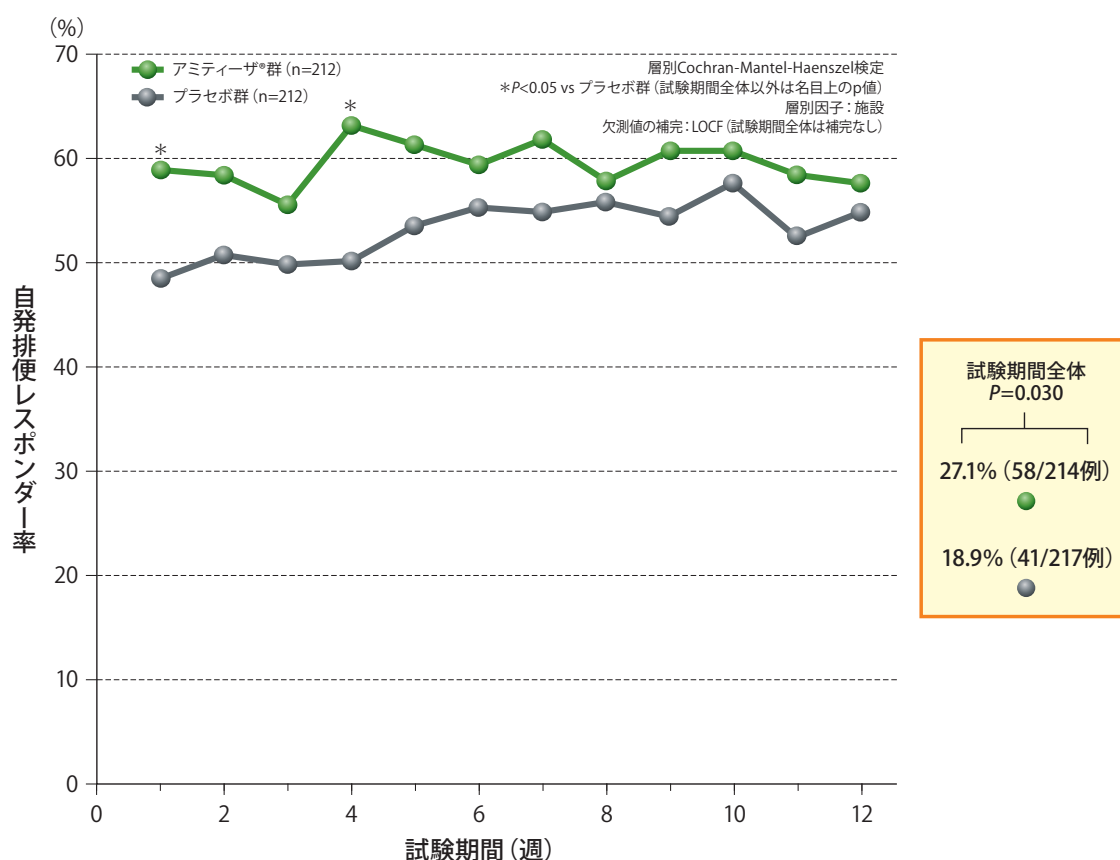
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

<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。

1. 自発排便レスポonder率 (試験期間全体: 主要評価項目、検証的な解析結果 / 各週: 副次評価項目)

主要評価項目である試験期間全体の自発排便レスポonder率は、アミティーザ®群27.1% (58/214例)、プラセボ群18.9% (41/217例) であり、プラセボ群に比べてアミティーザ®群で有意に高いことが検証されました。各週では、投与第1週及び第4週の自発排便レスポonder率は、プラセボ群に比べてアミティーザ®群で有意に高いことが示されました。



Jamal MM, et al. Am J Gastroenterol. 110(5): 725-732, 2015.

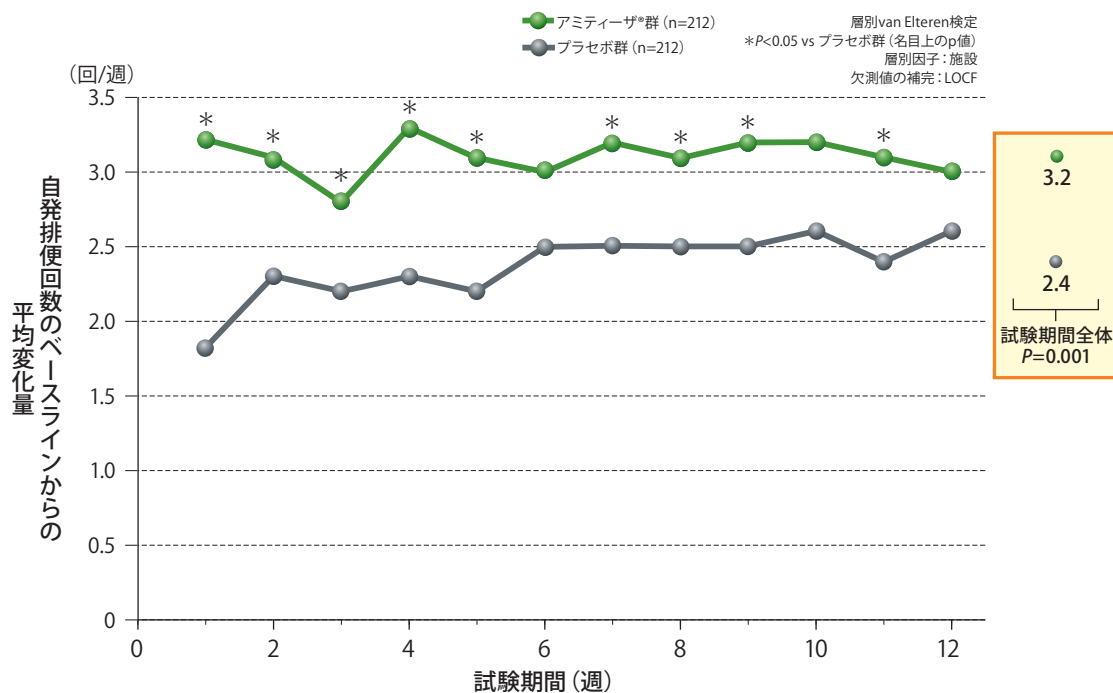
【自発排便レスポonder率】

- 試験期間全体: 全ての週で1週間あたりの自発排便回数がベースラインよりも1回以上増加 (中等度の奏効) し、かつ12週のうち9週以上で1週間あたりの自発排便回数が3回以上 (完全な奏効) であった患者の割合と定義しました。
- 各週: 1週間あたりの自発排便回数がベースラインよりも1回以上増加し、かつその週の1週間あたりの自発排便回数が3回以上であった患者の割合と定義しました。

臨床成績 非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症

2. 1週間あたりの自発排便回数のベースラインからの平均変化量 (投与第8週、第12週、試験期間全体:副次評価項目 / 投与第1~7週及び第9~11週:その他の評価項目)

試験期間全体の1週間あたりの自発排便回数のベースラインからの平均変化量は、アミティーザ®群で3.2回/週、プラセボ群で2.4回/週であり、プラセボ群に対しアミティーザ®群で有意に大きいことが示されました。投与第8週の1週間あたりの自発排便回数のベースラインからの平均変化量も、プラセボ群に比べてアミティーザ®群で有意に大きい値を示しました。



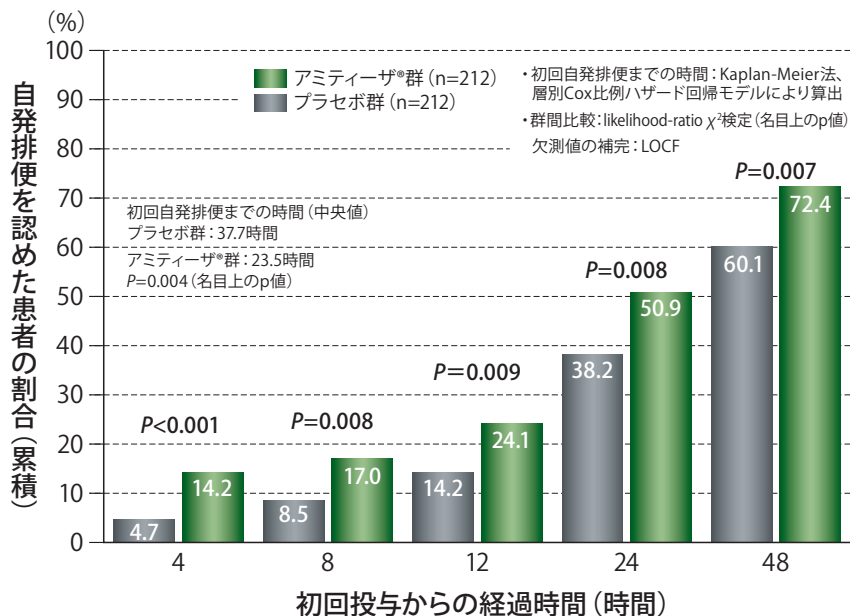
Jamal MM, et al. Am J Gastroenterol. 110(5): 725-732, 2015.

承認された効能又は効果
慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)

<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。

3. 初回投与4/8/12/24/48時間以内に自発排便を認めた患者の割合 (初回投与24/48時間以内:副次評価項目 / 初回投与4/8/12時間以内:その他の評価項目)

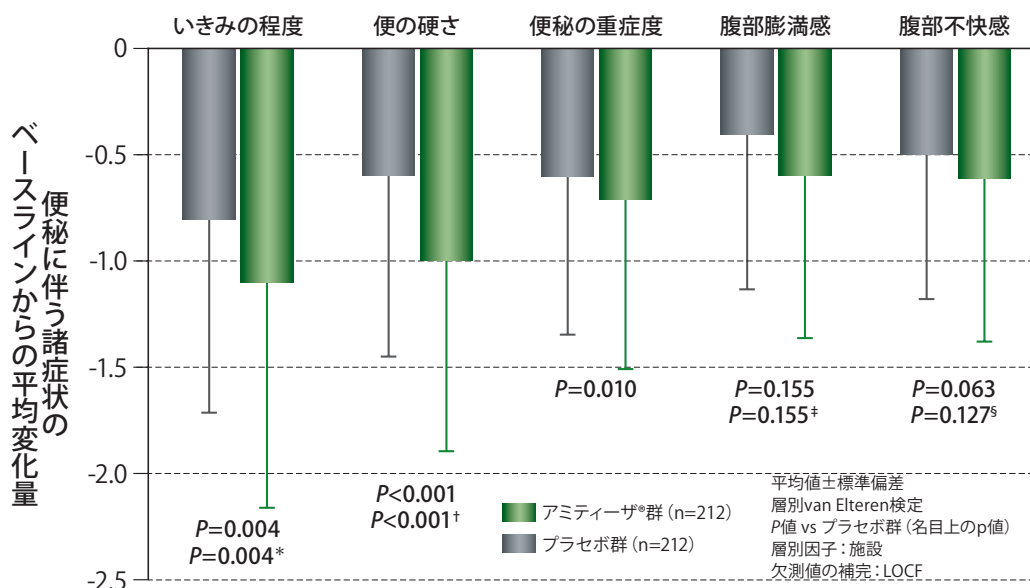
初回投与24時間以内に自発排便を認めた患者の割合は、アミティーザ®群50.9%、プラセボ群38.2%、48時間以内ではそれぞれ72.4%、60.1%であり、いずれもプラセボ群に比べてアミティーザ®群で有意に割合が高いことが示されました。



Jamal MM, et al. Am J Gastroenterol. 110(5): 725-732, 2015.

4. 便秘に伴う諸症状のベースラインからの平均変化量 (副次評価項目)

いきみの程度、便の硬さ、便秘の重症度のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群に比べてアミティーザ®群で有意に低い値であることが示されました。腹部膨満感、腹部不快感の平均変化量に群間差は認められませんでした。



*便の硬さ、†いきみの程度、‡腹部不快感、§腹部膨満感でそれぞれ補正したP値 (Hommel's stagewise rejection法)

Jamal MM, et al. Am J Gastroenterol. 110(5): 725-732, 2015.

【便秘に伴う諸症状】

いきみの程度、便秘の重症度、腹部膨満感、腹部不快感は、0(なし)～4(きわめて重度)の5段階、便の硬さは0(きわめて軟便)～4(きわめて硬い便[コロコロ便])の5段階で評価しました。

臨床成績 非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症

5. 健康関連QOL (副次評価項目)

試験期間全体を通じ、PAC-QOLスコア、EQ-5Dスコアのベースラインからの変化量(中央値)に統計学的有意差は認められませんでした。

| | プラセボ群(n=212) | | | | アミティーザ®群(n=212) | | | |
|--|----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | ベースラインからの変化量(中央値) | | | | ベースラインからの変化量(中央値) | | | |
| | ベースライン (中央値) (n=212) | 1か月 (n=199) | 2か月 (n=186) | 3か月 (n=145) | ベースライン (中央値) (n=212) | 1か月 (n=203) | 2か月 (n=184) | 3か月 (n=130) |
| PAC-QOL (ベースラインからの1ポイント改善を臨床的に意味があるとみならず) | | | | | | | | |
| 全体 | 2.502 | -0.411 | -0.6 | -0.695 | 2.473 | -0.6 | -0.777 | -0.861 |
| 満足度 | 3.6 | -0.6 | -0.6 | -0.6 | 3.8 | -0.8 | -1 | -1 |
| 身体的不快感 | 2.75 | -0.5 | -0.75 | -1 | 2.5 | -0.75 | -1 | -0.75 |
| 心理社会的 不快感 | 1.5 | -0.375 | -0.375 | -0.5 | 1.625 | -0.375 | -0.5 | -0.563 |
| 心配/不安 | 2.273 | -0.455 | -0.5 | -0.636 | 2.273 | -0.455 | -0.727 | -0.727 |
| EQ-5D | | | | | | | | |
| サマリー インデックス | 0.698 | NA | NA | 0 [†] | 0.708 | NA | NA | 0 [†] |
| VAS [‡] | 60 | NA | NA | 0 [†] | 60 | NA | NA | 2 [†] |

PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation-Quality of Life, EQ-5D: EuroQol-5 Dimension, VAS: visual analog scale, NA: 評価なし
 † いずれの時点においてもP>0.05(名目上のp値) 層別van Elteren検定(層別因子:施設) Hommel's stagewise rejection法でp値を補正
 ‡ 試験終了時の例数: プラセボ群 n=196、アミティーザ®群 n=195、* ベースライン時の例数: プラセボ群 n=211、アミティーザ®群 n=212

Jamal MM, et al. Am J Gastroenterol. 110(5): 725-732, 2015. Supplementary

[PAC-QOL]^{※4)}

便秘特異的なQOL評価尺度で、満足度、身体的不快感、心理社会的な不快感、心配/不安に分類された28項目について、それぞれ「0点:全くあてはまらない」から「4点:とてもあてはまる」の5段階で回答し、その合計スコアでQOLを評価します。合計スコア(0~112点)が高いほどQOLが低いことを表します。PAC-QOLの合計スコアについては、ベースラインから1ポイントの改善を臨床的に意義のある変化として解釈することができます。

[EQ-5D]^{※5)}

包括的な健康関連QOL評価尺度で、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの生活、痛み/不快感、不安/ふさぎ込みに分類された5項目に3段階尺度で回答した後、EuroQol開発委員会が作成した換算表を用いて0~1でスコアリングを行います。スコアが高いほどQOLが高いことを表します。加えて0~100のスコアからなるVAS(視覚的アナログ尺度:主観的健康感を表す)を評価します。VASはスコアが高いほどQOLが高いことを表します。

承認された効能又は効果

慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

<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。

6. 有害事象及び副作用の発現状況

副作用は、プラセボ群15.1% (32/212例)、アミティーザ®群29.2% (62/212例) に認められました。主な副作用は、プラセボ群では、下痢1.4% (3/212例)、悪心2.8% (6/212例)、腹痛0% (0/212例)、鼓腸2.4% (5/212例)、嘔吐1.4% (3/212例) 等で、アミティーザ®群では、下痢9.9% (21/212例)、悪心8.5% (18/212例)、腹痛5.7% (12/212例)、鼓腸2.8% (6/212例)、嘔吐2.8% (6/212例) 等でした。重篤な副作用は、アミティーザ®群では認められませんでした。投与中止となった有害事象は、アミティーザ®群では、下痢、腹痛、悪心、 γ -GTP上昇がそれぞれ1.4% (3/212例) でした。アミティーザ®群でジアゼパム及びヒドロコドン*とアセトアミノフェンの合剤の服用による死亡が1例報告されましたが、治験薬との因果関係は否定されました。

*国内未承認

| 事象、例数 (%) | プラセボ群 (n=212) | アミティーザ®群 (n=212) |
|----------------------|------------------|---------------------|
| いずれかの群で5%以上に発現した有害事象 | 105 (49.5) | 117 (55.2) |
| 消化器障害 | 41 (19.3) | 59 (27.8) |
| 下痢 | 8 (3.8) | 24 (11.3) |
| 悪心 | 10 (4.7) | 21 (9.9) |
| 嘔吐 | 11 (5.2) | 9 (4.2) |
| 腹痛 | 0 | 15 (7.1) |
| いずれかの群で2%以上に発現した副作用 | 32 (15.1) | 62 (29.2) |
| 消化器障害 | 22 (10.4) | 49 (23.1) |
| 下痢 | 3 (1.4) | 21 (9.9) |
| 悪心 | 6 (2.8) | 18 (8.5) |
| 腹痛 | 0 | 12 (5.7) |
| 鼓腸 | 5 (2.4) | 6 (2.8) |
| 嘔吐 | 3 (1.4) | 6 (2.8) |

Jamal MM, et al. Am J Gastroenterol. 110(5): 725-732, 2015.

臨床成績 非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症

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) (海外データ)

2) Cryer B, et al. Pain Med. 15(11): 1825-1834, 2014.

本研究はスキャンポファーマ(現在の製造販売会社はヴィアトリス製薬合同会社)の資金提供により実施された

試験概要

目的: 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アミティーザ®の有効性及び安全性を確認する。
対象: 非がん性慢性疼痛に対する治療としてオピオイドを30日以上投与されているオピオイド誘発性便秘症^{*1}患者418例(アミティーザ®群210例、プラセボ群208例)

投与方法: 対象患者を1:1の比率で無作為に割付け、アミティーザ®24μg又はプラセボを1日2回、12週間経口投与した。

主要評価項目: 投与第8週の自発排便^{*2}回数/週のベースラインからの平均変化量(検証的な解析項目)

副次評価項目: 投与第12週、試験期間全体の自発排便回数/週のベースラインからの平均変化量、初回投与24時間/48時間以内に自発排便を認めた患者の割合、全レスポンス率^{*3}、治療効果の全般的評価、便秘に伴う諸症状(便の硬さ、便秘の重症度、いきみの程度、腹部不快感、腹部膨満感、排便習慣)のベースラインからの平均変化量

解析計画: 有効性解析対象はITT(治験薬を1回以上投与され、かつ治療日記の記録が1回以上得られた患者)とし、安全性解析対象は治験薬を1回以上投与された患者とした。

投与第8週の自発排便回数/週のベースラインからの変化量は、投与第8週までに治験薬を減量しなかった患者を解析対象とし、施設を層別因子としたvan Elteren検定を用いてプラセボ群との比較を検証した。投与第12週、試験期間全体の自発排便回数/週のベースラインからの変化量、便秘に伴う諸症状のベースラインからの変化量、治療効果の全般的評価は、施設を層別因子としたvan Elteren検定を用いた。投与開始後に自発排便を認めるまでの時間(中央値)はKaplan-Meier法及びCox比例モデルで算出し、初回投与24時間/48時間以内に自発排便を認めた患者の割合は、 χ^2 検定を用いてプラセボ群との比較を行った。欠測値は主要評価項目の解析では補完せず、副次評価項目の解析ではlast observation carried forward (LOCF)法により補完した。

対象の選択基準:

- ・18歳以上の男性及び妊娠又は授乳をしていない女性
- ・オピオイド誘発性便秘症と診断された患者
- ・スクリーニング時点で非がん性慢性疼痛治療としてのオピオイドの投与歴が30日以上で、同一レジメン(用量調整30%未満)を継続予定の患者

対象の除外基準:

- ・がん性慢性疼痛、腹痛、強皮症、薬物依存症の治療目的でオピオイドを投与されている患者
- ・機械的腸閉塞(腫瘍、ヘルニア、閉塞性ポリープ等)を有する患者
- ・大腸又は小腸の器質的疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病等)を有する患者
- ・オピオイド以外の二次的原因(栄養不良等)による便秘の患者
- ・先天性疾患又は内分泌障害(甲状腺機能低下症、糖尿病等)を有する患者
- ・スクリーニング前の90日間に5%超の体重減少を認めた患者
- ・スクリーニング前の90日間に消化器手術又は腹部手術を受けた患者
- ・腸切除を行った患者
- ・腎機能障害を有する患者
- ・臨床的に顕著な心血管疾患を有する患者
- ・治験担当医師が試験の進行に支障をきたす、あるいは患者のリスク増大につながると判断した、臨床的に顕著な肝又は肺疾患、精神又は神経障害(脊髄障害等)、他の全身性疾患を有する患者
- ・直近30日間に他の臨床試験に参加した患者、過去にアミティーザ®の服用歴がある患者

※1 オピオイド誘発性便秘症は、3週間のスクリーニング期間中において、1週間あたりの自発排便(24時間以内に刺激性下剤又は緩下剤を使用していない排便)回数が平均3回未満であり、かつ自発排便の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つ以上があてはまる場合と定義しました。

※2 自発排便は、24時間以内に刺激性下剤又は緩下剤を使用していない排便と定義しました。

※3 全レスポンス率は、本治験への参加期間が8週以上で、かつ50%以上の週において中等度以上の奏効(週3回以上の自発排便)を達成し、奏効を認めた週での救済薬の使用がなく、効果不十分により脱落することがなかった患者の割合と定義しました。

承認された効能又は効果

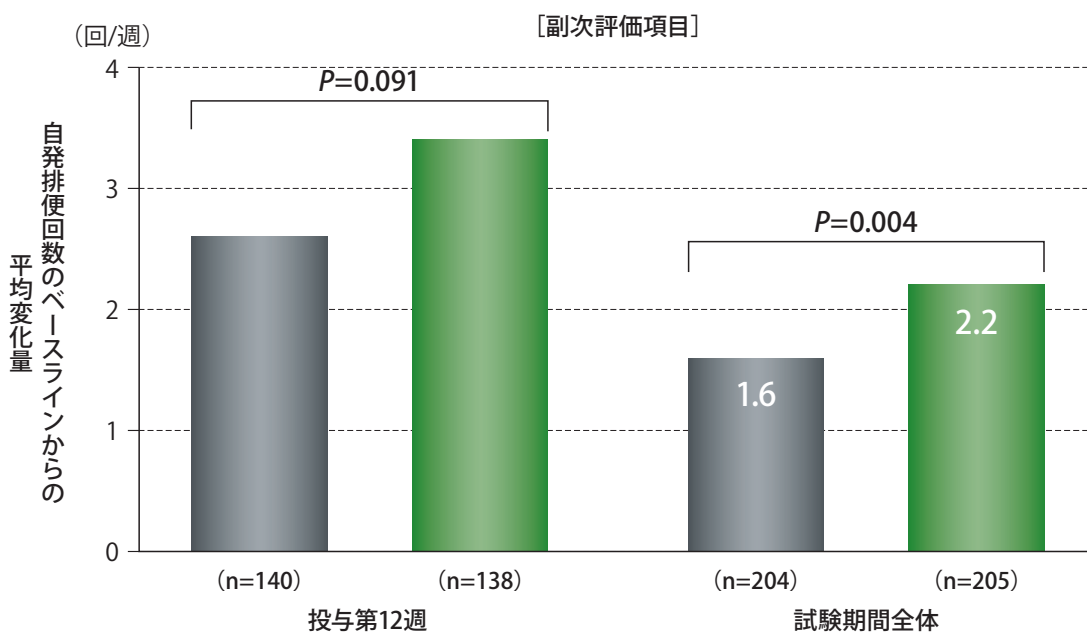
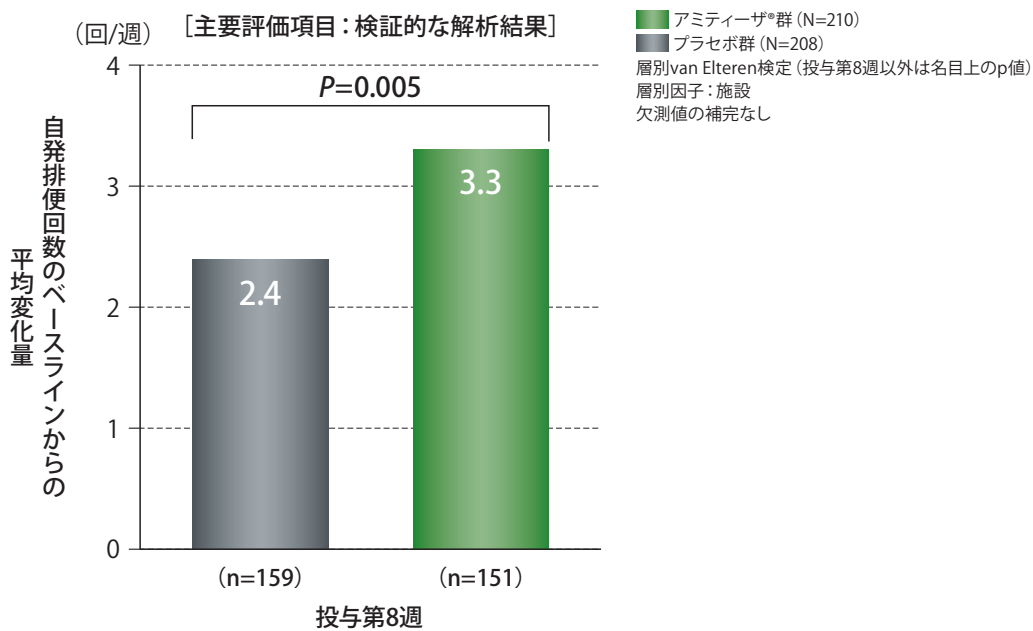
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

<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。

1. 1週間あたりの自発排便回数のベースラインからの平均変化量 (投与第8週:主要評価項目、検証的な解析結果／投与第12週、試験期間全体:副次評価項目)

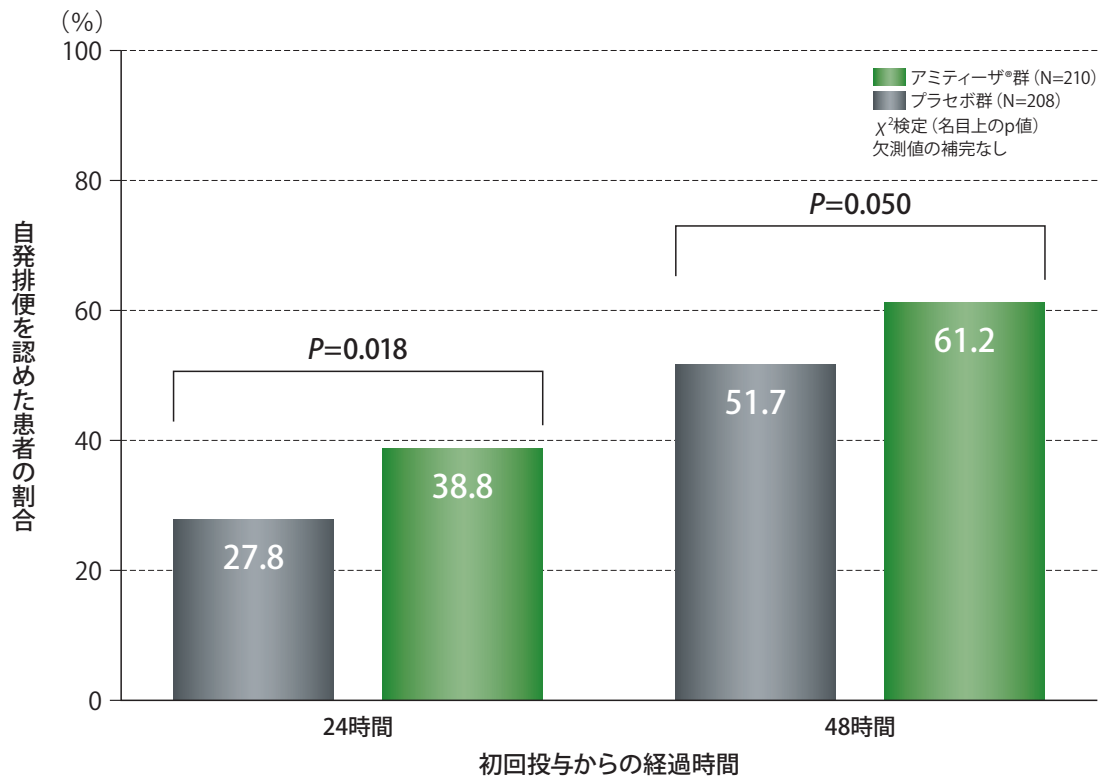
投与第8週の1週間あたりの自発排便回数のベースラインからの平均変化量は、アミティーザ®群3.3回/週、プラセボ群2.4回/週であり、プラセボ群に比べてアミティーザ®群で有意に大きい値であることが検証されました。試験期間全体の1週間あたりの自発排便回数のベースラインからの平均変化量は、アミティーザ®群2.2回/週、プラセボ群1.6回/週であり、プラセボ群に比べてアミティーザ®群で大きい値になりました。投与第12週では群間に統計学的有意差は認められませんでした。



臨床成績 非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症

2. 初回投与24時間/48時間以内に自発排便を認めた患者の割合 (副次評価項目)

初回投与24時間以内に自発排便を認めた患者の割合は、アミティーザ®群38.8%、プラセボ群27.8%、48時間以内ではそれぞれ61.2%、51.7%であり、いずれもプラセボ群に対してアミティーザ®群で有意に高いことが示されました。



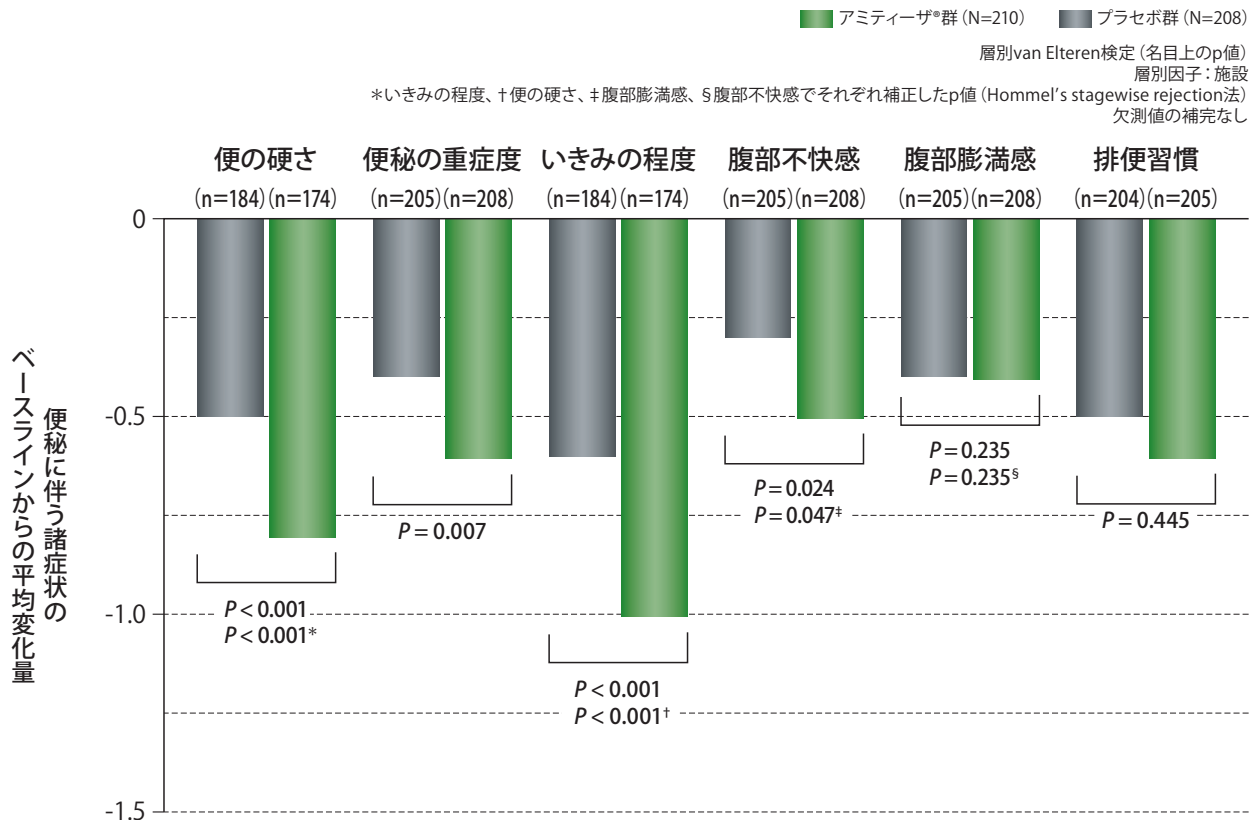
Cryer B, et al. Pain Med. 15(11): 1825-1834, 2014.

承認された効能又は効果
慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)

<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。

3. 便秘に伴う諸症状のベースラインからの平均変化量(副次評価項目)

便の硬さ、便秘の重症度、いきみの程度、腹部不快感のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群に比べてアミティーザ®群で低い値が示されました。腹部膨満感、排便習慣では群間に統計学的有意差は認められませんでした。



Cryer B, et al. Pain Med. 15(11): 1825-1834, 2014.より改変.

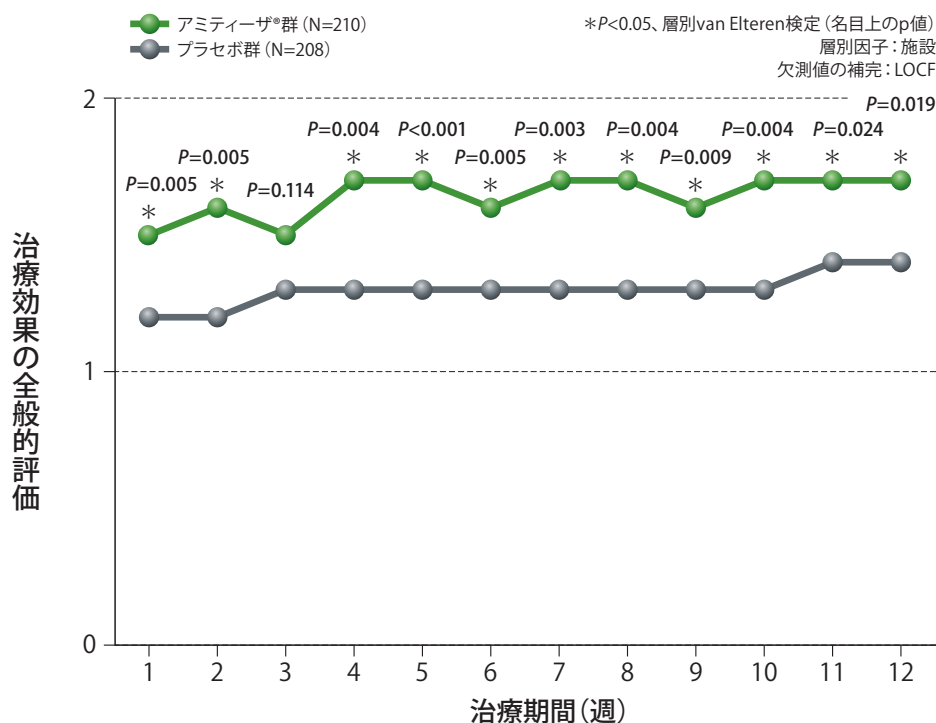
【便秘に伴う諸症状】

便の硬さは0(きわめて軟便)~4(きわめて硬い便[コロコロ便])の5段階、便秘の重症度、いきみの程度、腹部不快感、腹部膨満感は0(なし)~4(きわめて重度)の5段階、排便習慣は1(きわめて規則的)~7(きわめて不規則)の7段階で評価しました。

臨床成績 非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症

4.治療効果の全般的評価(副次評価項目)

治療効果の全般的評価は、投与第3週を除き、プラセボ群に比べてアミティーザ®群で有意に高いスコアが示されました。



| 治療期間(週) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| プラセボ群(n) | 190 | 193 | 193 | 193 | 196 | 197 | 199 | 200 | 202 | 202 | 202 | 202 |
| アミティーザ®群(n) | 185 | 191 | 196 | 197 | 197 | 197 | 198 | 198 | 198 | 198 | 198 | 198 |

Cryer B, et al. Pain Med. 15(11): 1825-1834, 2014.より改変.

[治療効果の全般的評価(患者による評価)]

治療効果の全般的評価は0(全く効果がない)~4(よく効く)の5段階で評価しました。

承認された効能又は効果
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

<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。

5. 有害事象及び副作用の発現状況

副作用は、プラセボ群23.3% (48/206例)、アミティーザ®群36.5% (76/208例) に認められました。主な副作用は、プラセボ群では、悪心5.3% (11/206例)、腹部膨満2.4% (5/206例)、下痢1.5% (3/206例)、鼓腸2.4% (5/206例)、嘔吐1.9% (4/206例)、上腹部痛3.4% (7/206例)、腹痛0.5% (1/206例)、頭痛1.9% (4/206例)、 γ -GTP上昇2.4% (5/206例) 等で、アミティーザ®群では、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)、嘔吐2.4% (5/208例)、上腹部痛0.5% (1/208例)、腹痛3.8% (8/208例)、頭痛3.4% (7/208例)、 γ -GTP上昇1.0% (2/208例) 等でした。重篤な副作用は、アミティーザ®群では報告されませんでした。投与中止となった有害事象は、アミティーザ®群では、悪心4.8% (10/208例)、下痢1.4% (3/208例)、腹部膨満、便秘、嘔吐がそれぞれ1.0% (2/208例)、頭痛1.9% (4/208例) 等でした。死亡の報告はありませんでした。

| 事象、例数 (%) | プラセボ群 (n=206) | アミティーザ®群 (n=208) |
|----------------------|------------------|---------------------|
| 全有害事象 | 112 (54.4) | 132 (63.5) |
| いずれかの群で5%以上に発現した有害事象 | | |
| 悪心 | 12 (5.8) | 35 (16.8) |
| 下痢 | 6 (2.9) | 20 (9.6) |
| 腹部膨満 | 5 (2.4) | 17 (8.2) |
| 全副作用 | 48 (23.3) | 76 (36.5) |
| いずれかの群で2%以上に発現した副作用 | | |
| 悪心 | 11 (5.3) | 32 (15.4) |
| 腹部膨満 | 5 (2.4) | 16 (7.7) |
| 下痢 | 3 (1.5) | 15 (7.2) |
| 鼓腸 | 5 (2.4) | 8 (3.8) |
| 嘔吐 | 4 (1.9) | 5 (2.4) |
| 上腹部痛 | 7 (3.4) | 1 (0.5) |
| 腹痛 | 1 (0.5) | 8 (3.8) |
| 頭痛 | 4 (1.9) | 7 (3.4) |
| γ -GTP上昇 | 5 (2.4) | 2 (1.0) |

Cryer B, et al. Pain Med. 15(11): 1825-1834, 2014.

臨床成績 非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症

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) (海外データ)

3) Spierings ELH, et al. Pain Med. 19(6): 1184-1194, 2018.

本研究はスキャンポファーマ(現在の製造販売会社はヴィアトリス製薬合同会社)の資金提供により実施された

試験概要

目的: 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アミティーザ®の有効性及び安全性を確認する。

対象: 非がん性慢性疼痛に対する治療としてオピオイドを30日以上投与されているオピオイド誘発性便秘症*1患者435例(アミティーザ®群223例、プラセボ群212例)

投与方法: 対象患者を1:1の比率で無作為に割付け、アミティーザ® 24 μ g又はプラセボを1日2回、12週間経口投与した。

主要評価項目: 投与第8週の自発排便**2回数/週のベースラインからの平均変化量(検証的な解析項目)

副次評価項目: 投与第12週、試験期間全体の自発排便回数/週のベースラインからの平均変化量、初回投与24時間/48時間以内に自発排便を認めた患者の割合、便秘に伴う諸症状(いきみの程度、便の硬さ、便秘の重症度、腹部膨満感、腹部不快感)のベースラインからの平均変化量

解析計画: 有効性解析対象はITT(試験薬を1回以上投与され、かつ治療日記の記録が1回以上得られた患者)とし、安全性解析対象は試験薬を1回以上投与された患者とした。

投与第8週の自発排便回数/週のベースラインからの変化量は、投与第8週までに試験薬を減量しなかった患者を解析対象とし、Wilcoxonの順位和検定又は施設を層別因子としたvan Elteren検定を用いてプラセボ群との比較を検証した。投与第12週、試験期間全体の自発排便回数/週のベースラインからの変化量も、Wilcoxonの順位和検定又は施設を層別因子としたvan Elteren検定を用いてプラセボ群との比較を行った。初回投与24時間/48時間以内に自発排便を認めた患者の割合はKaplan-Meier法で算出し、likelihood-ratio χ^2 検定を用いてプラセボ群との比較を行ったが、24時間以内での群間比較で $p \leq 0.05$ となった場合のみ48時間以内での群間比較を行うこととした。便秘に伴う諸症状のベースラインからの変化量はWilcoxonの符号順位検定又は対応のあるt検定を用いてプラセボ群との比較を行った。

対象の選択基準:

- ・18歳以上の男性及び妊娠又は授乳をしていない女性
- ・オピオイド誘発性便秘症と診断された患者
- ・スクリーニング時点で非がん性慢性疼痛治療としてのオピオイドの投与歴が30日以上で、試験期間中も継続予定の患者

対象の除外基準:

- ・がん性慢性疼痛、腹痛、強皮症、薬物依存症の治療目的でオピオイドを投与されている患者
- ・スクリーニング前の30日間にオピオイドの種類を変更した患者、試験期間中にオピオイドの投与量を30%以上変更した患者
- ・解剖学的/器質的腸疾患を有する患者
- ・オピオイド以外の二次的原因による便秘の患者
- ・スクリーニング前の90日間に消化器手術又は腹部手術を受けた患者

*1 オピオイド誘発性便秘症は、3週間のスクリーニング期間中の各週において、刺激性下剤又は緩下剤を使用しない状態で、1週間あたりの自発排便回数が平均3回未満であり、かつ自発排便の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つ以上が当てはまる場合と定義しました。

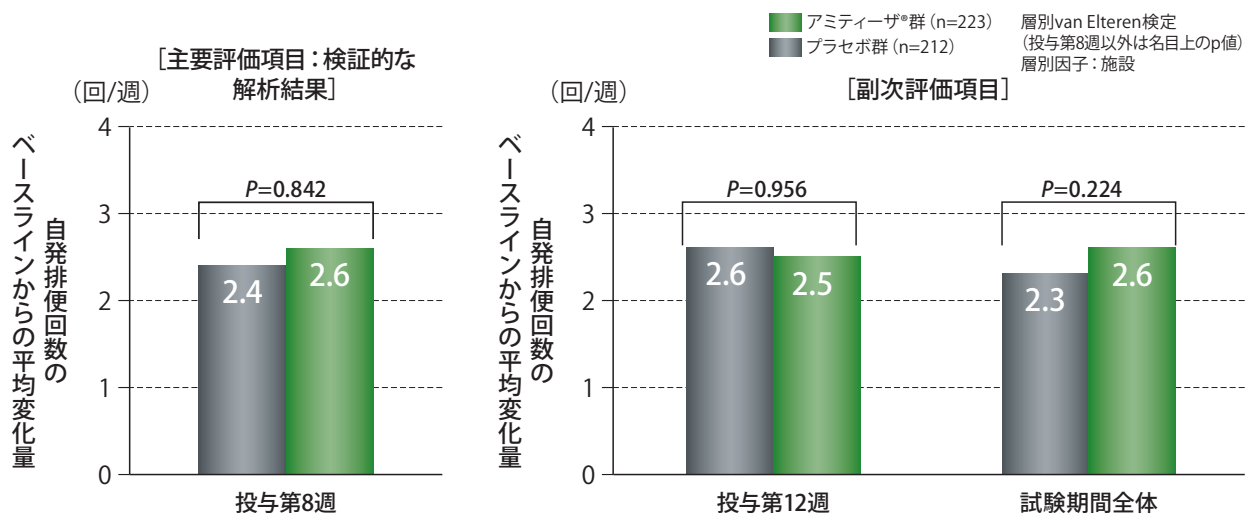
*2 自発排便は、治療日記に回答記録があった排便と定義しました。

承認された効能又は効果
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

<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。

1. 1週間あたりの自発排便回数のベースラインからの平均変化量 (投与第8週: 主要評価項目、検証的な解析結果 / 投与第12週、試験期間全体: 副次評価項目)

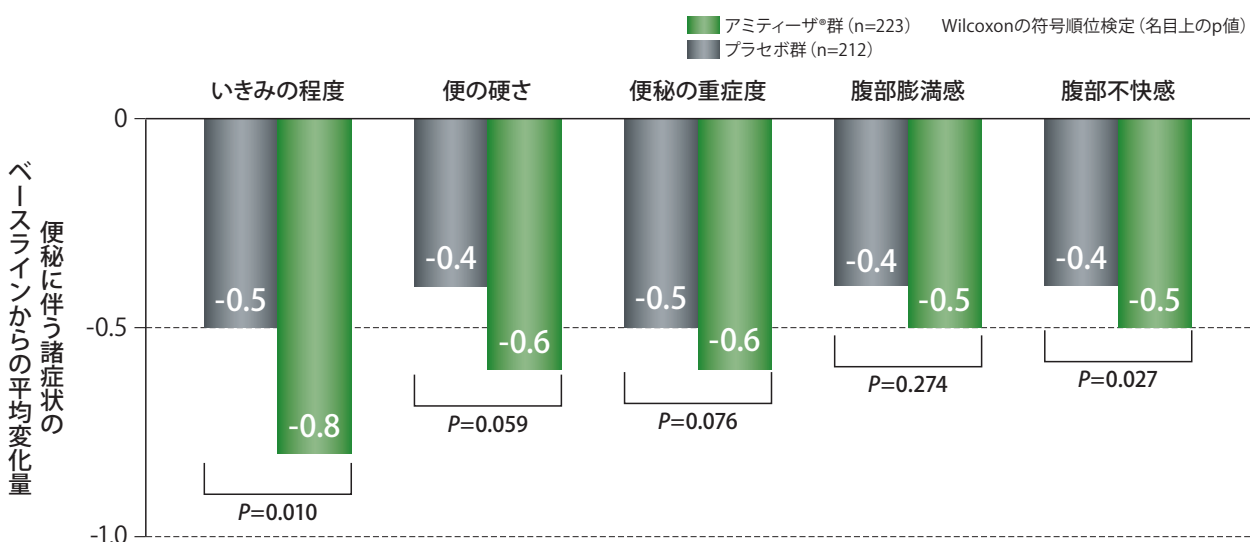
投与第8週の1週間あたりの自発排便回数のベースラインからの平均変化量は、アミティーザ®群2.6回/週、プラセボ群2.4回/週であり、アミティーザ®群とプラセボ群との間の有意差は検証されませんでした。投与第12週及び試験期間全体の1週間あたりの自発排便回数のベースラインからの平均変化量も、アミティーザ®群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められませんでした。



Spirings ELH, et al. Pain Med. 19(6): 1184-1194, 2018.より改変.

2. 便秘に伴う諸症状のベースラインからの平均変化量 (副次評価項目)

いきみの程度、腹部不快感のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群に比べてアミティーザ®群で有意な改善が示されました。便の硬さ、便秘の重症度、腹部膨満感では群間に統計学的有意差は認められませんでした。



Spirings ELH, et al. Pain Med. 19(6): 1184-1194, 2018.

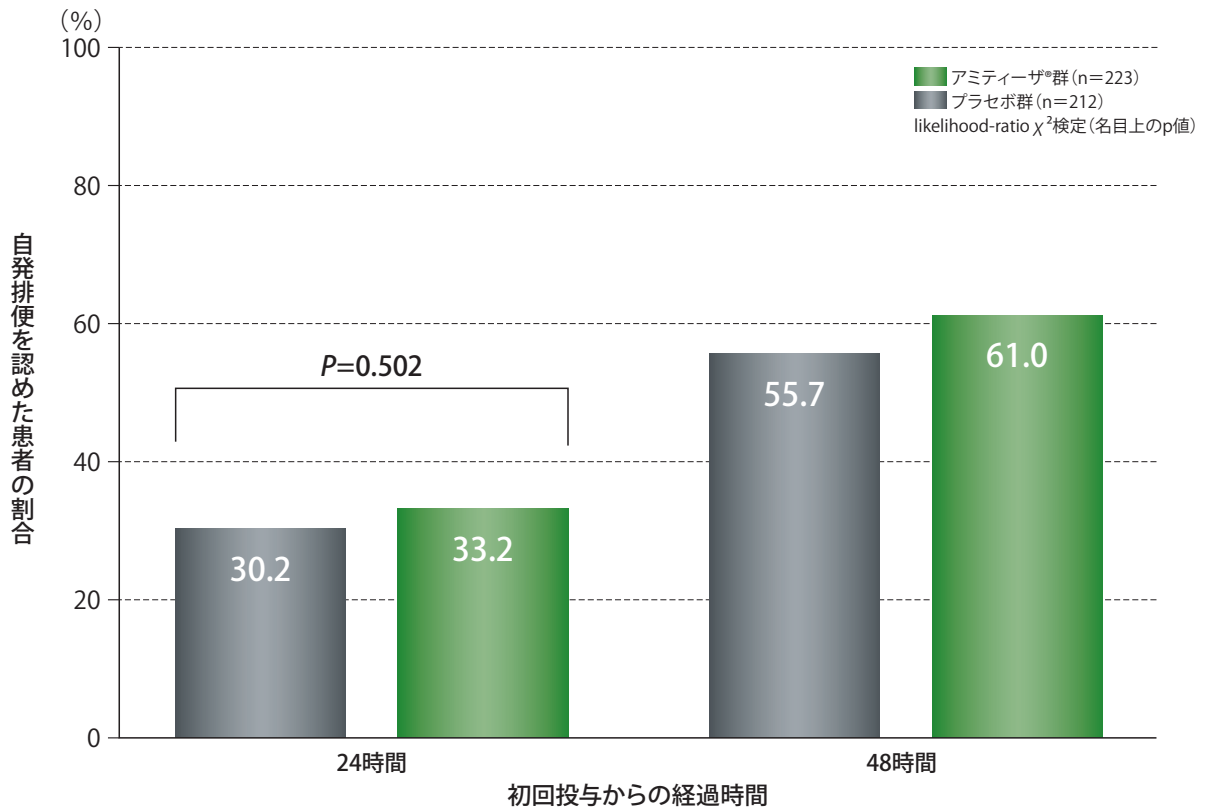
【便秘に伴う諸症状】

いきみの程度、便秘の重症度、腹部膨満感、腹部不快感は、0(なし)～4(きわめて重度)の5段階、便の硬さは0(きわめて軟便)～4(きわめて硬い便[コロコロ便])の5段階で評価しました。

臨床成績 非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症

3. 初回投与24時間/48時間以内に自発排便を認めた患者の割合 (副次評価項目)

初回投与24時間以内に自発排便を認めた患者の割合は、アミティーザ®群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められませんでした。24時間以内での群間比較で有意差が認められなかったため、事前規定*に基づき、48時間以内での群間比較は行われませんでした。



Spierings ELH, et al. Pain Med. 19(6): 1184-1194, 2018.より作成.

* 24時間以内での群間比較で $p \leq 0.05$ となった場合のみ48時間以内での群間比較を行うこととした。

承認された効能又は効果
慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)

<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。

4. 有害事象及び副作用の発現状況

副作用は、プラセボ群23.8% (51/214例)、アミティーザ®群27.8% (62/223例) に認められました。主な有害事象は、プラセボ群では、悪心8.9% (19/214例)、下痢4.2% (9/214例)、鼓腸4.2% (9/214例)、嘔吐3.3% (7/214例)、腹痛3.7% (8/214例)、腹部膨満3.3% (7/214例)、末梢性浮腫0.9% (2/214例)、血中トリグリセリド上昇1.4% (3/214例)、気管支炎3.3% (7/214例) 等で、アミティーザ®群では、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)、末梢性浮腫3.1% (7/223例)、血中トリグリセリド上昇3.1% (7/223例)、気管支炎0.4% (1/223例) 等でした。重篤な副作用は、アミティーザ®群では報告されませんでした。投与中止となった有害事象は、アミティーザ®群では、悪心2.2% (5/223例)、嘔吐1.3% (3/223例)、下痢1.3% (3/223例) 等でした。死亡の報告はありませんでした。

| 事象、例数 (%) | プラセボ群 (n=214) | アミティーザ®群 (n=223) |
|----------------------|------------------|---------------------|
| 全有害事象 | 115 (53.7) | 118 (52.9) |
| 重篤な有害事象 | 7 (3.3) | 7 (3.1) |
| 全副作用 | 51 (23.8) | 62 (27.8) |
| 重篤な副作用 | 1 (0.5) | 0 |
| 投与中止となった有害事象 | 5 (2.3) | 9 (4.0) |
| いずれかの群で3%以上に発現した有害事象 | | |
| 悪心 | 19 (8.9) | 33 (14.8) |
| 下痢 | 9 (4.2) | 18 (8.1) |
| 鼓腸 | 9 (4.2) | 13 (5.8) |
| 嘔吐 | 7 (3.3) | 12 (5.4) |
| 腹痛 | 8 (3.7) | 9 (4.0) |
| 腹部膨満 | 7 (3.3) | 8 (3.6) |
| 末梢性浮腫 | 2 (0.9) | 7 (3.1) |
| 血中トリグリセリド上昇 | 3 (1.4) | 7 (3.1) |
| 気管支炎 | 7 (3.3) | 1 (0.4) |

Spirings ELH, et al. Pain Med. 19(6): 1184-1194, 2018.

臨床成績 非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症

本解析は事後解析にあたりますが、特定の薬剤が誘発する便秘症に対して本剤が効果を示さない可能性が示唆されたため、臨床における有用な情報としてご紹介します。

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 (3試験の統合解析) (海外データ)

3) Spierings ELH, et al. Pain Med. 19(6): 1184-1194, 2018.

本研究はスキャンポファーマ(現在の製造販売会社はヴィアトリス製薬合同会社)の資金提供により実施された

試験概要

- 目的**：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おけるアミティーザ®の有効性及び安全性に対するメサドンの影響を検討する。
- 対象**：オピオイド誘発性便秘症へのアミティーザ®の有効性と安全性を検討した3試験(0631試験、0632試験、1033試験)に参加し、アミティーザ®24μg又はプラセボの1日2回経口投与を12週間受けたオピオイド誘発性便秘症*患者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)
- 方法**：対象患者をメサドンを除くオピオイド投与集団とメサドン投与集団に分類し、各集団におけるアミティーザ®群とプラセボ群の有効性及び安全性を比較した。
- 主要評価項目**：試験期間全体の自発排便レスポンス率
- 副次評価項目**：便秘に伴う諸症状(いきみの程度/便の硬さ/便秘の重症度/腹部膨満感/腹部不快感)のベースラインからの平均変化量
- 解析計画**：有効性解析対象症例は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)、安全性解析対象症例は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。
- 試験期間全体の自発排便レスポンス率は、施設を層別因子としたvan Elteren検定を用いてプラセボ群との比較を行った。便秘に伴う諸症状のベースラインからの変化量は、Wilcoxonの順位和検定を用いてプラセボ群との比較を行った。

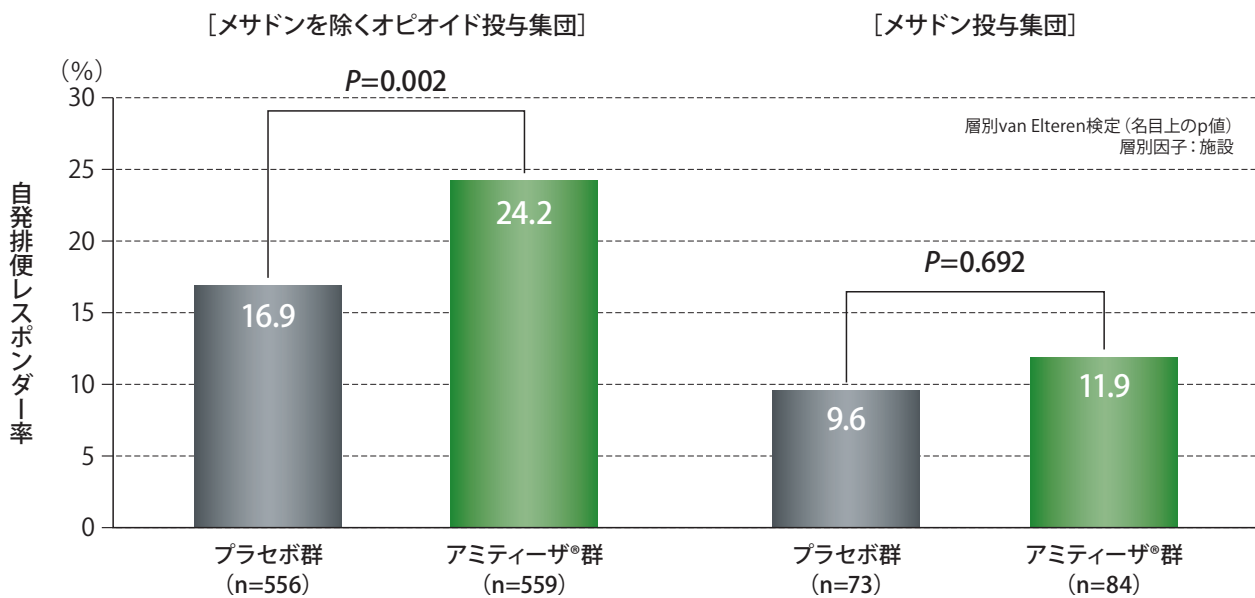
* オピオイド誘発性便秘症は、各試験のプロトコールで定められた期間において、刺激性下剤又は緩下剤を使用しない状態で、1週間あたりの自発排便回数が平均3回未満であり、かつ自発排便の25%以上で硬便、残便感、中等度～きわめて重度のいきみのうち1つ以上があてはまる場合と定義しました。

承認された効能又は効果
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

<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。

1. メサドン投与の有無別、試験期間全体の自発排便レスポonder率 (主要評価項目)

メサドンを除くオピオイド投与集団の自発排便レスポonder率はアミティーザ®群24.2%、プラセボ群16.9%でした。メサドン投与集団の自発排便レスポonder率は、アミティーザ®群11.9%、プラセボ群9.6%でした。



Spierings ELH, et al. Pain Med. 19(6): 1184-1194, 2018.

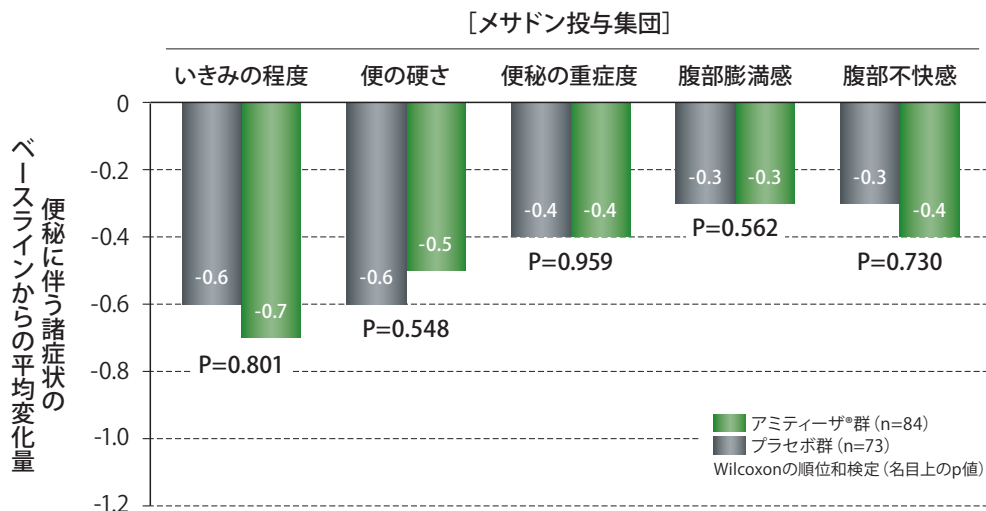
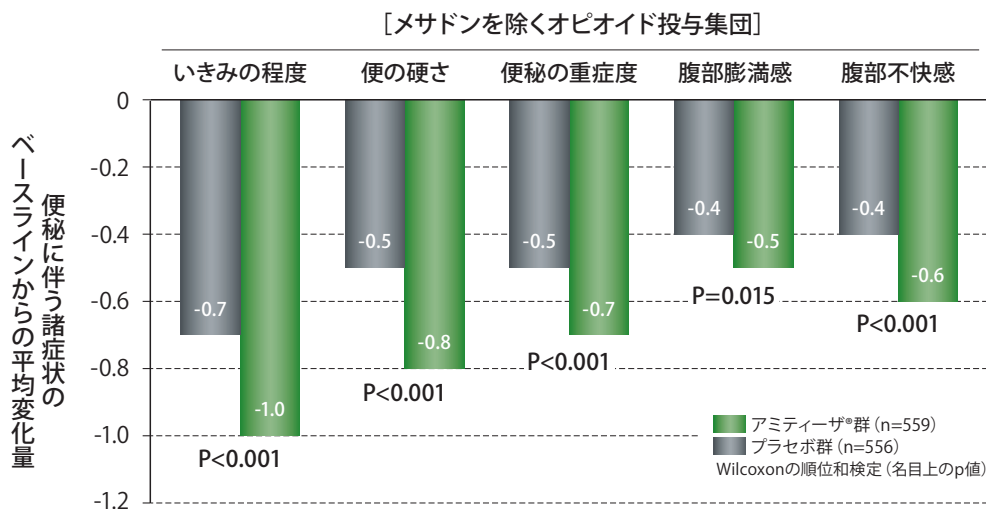
【自発排便レスポonder率】

自発排便レスポonder率は、全ての週で1週間あたりの自発排便回数がベースラインよりも1回以上増加し、かつ試験期間12週のうち9週以上で1週間あたりの自発排便回数が3回以上であった患者の割合と定義しました。

臨床成績 非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症

2. メサドン投与の有無別、便秘に伴う諸症状のベースラインからの平均変化量(副次評価項目)

メサドンを除くオピオイド投与集団及びメサドン投与集団において、いきみの程度、便の硬さ、便秘の重症度、腹部膨満感、腹部不快感のベースラインからの平均変化量は以下の通りでした。



Spierings ELH, et al. Pain Med. 19(6): 1184-1194, 2018.

【便秘に伴う諸症状】

いきみの程度、便秘の重症度、腹部膨満感、腹部不快感は、0(なし)～4(きわめて重度)の5段階、便の硬さは0(きわめて軟便)～4(きわめて硬い便[コロコロ便])の5段階で評価しました。

承認された効能又は効果
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

<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。

3. 有害事象及び副作用の発現状況

副作用は、メサドンを除くオピオイド投与集団において、プラセボ群20.7% (116/560例)、アミティーザ®群31.2% (174/558例) に認められ、メサドン投与集団ではプラセボ群20.8% (15/72例)、アミティーザ®群30.6% (26/85例) に認められました。メサドンを除くオピオイド投与集団及びメサドン投与集団において、重篤な副作用はアミティーザ®群では報告されませんでした。投与中止となった有害事象は、メサドンを除くオピオイド投与集団では、アミティーザ®群5.4% (30/558例)、メサドン投与集団では、アミティーザ®群7.1% (6/85例) に認められました。

| 事象、例数 (%) | メサドンを除くオピオイド投与集団 | | メサドン投与集団 | |
|----------------------|------------------|---------------------|-----------------|--------------------|
| | プラセボ群 (n=560) | アミティーザ®群 (n=558) | プラセボ群 (n=72) | アミティーザ®群 (n=85) |
| 全有害事象 | 291 (52.0) | 318 (57.0) | 42 (58.3) | 49 (57.6) |
| 重篤な有害事象 | 20 (3.6) | 25 (4.5) | 1 (1.4) | 1 (1.2) |
| 全副作用 | 116 (20.7) | 174 (31.2) | 15 (20.8) | 26 (30.6) |
| 重篤な副作用 | 3 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 投与中止となった有害事象 | 13 (2.3) | 30 (5.4) | 2 (2.8) | 6 (7.1) |
| いずれかの群で3%以上に発現した有害事象 | | | | |
| 悪心 | 34 (6.1) | 76 (13.6) | 7 (9.7) | 13 (15.3) |
| 下痢 | 23 (4.1) | 61 (10.9) | 1 (1.4) | 1 (1.2) |
| 鼓腸 | 19 (3.4) | 22 (3.9) | 1 (1.4) | 6 (7.1) |
| 嘔吐 | 22 (3.9) | 21 (3.8) | 2 (2.8) | 5 (5.9) |
| 腹痛 | 7 (1.3) | 29 (5.2) | 3 (4.2) | 4 (4.7) |
| 腹部膨満 | 13 (2.3) | 22 (3.9) | 1 (1.4) | 5 (5.9) |
| 末梢性浮腫 | 5 (0.9) | 10 (1.8) | 1 (1.4) | 5 (5.9) |
| 上腹部痛 | 17 (3.0) | 5 (0.9) | - | - |
| 尿路感染 | 10 (1.8) | 15 (2.7) | 3 (4.2) | 1 (1.2) |
| γ-GTP上昇 | 10 (1.8) | 8 (1.4) | 3 (4.2) | 0 |
| 中咽頭痛 | 1 (0.2) | 0 | 1 (1.4) | 3 (3.5) |

Spierings ELH, et al. Pain Med. 19(6): 1184-1194, 2018.

臨床成績 非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症

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) (海外データ)

4) Spierings ELH, et al. Pain Pract. 16(8): 985-993, 2016.

本研究はスキャンポファーマ(現在の製造販売会社はヴァイアトリス製薬合同会社)の資金提供により実施された

試験概要

- 目的:** 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アミティーザ®の長期投与(9ヵ月)における安全性及び有効性を確認する。
- 対象:** 先行する第Ⅲ相試験(0631試験又は0632試験)に参加し、アミティーザ®24μg1日2回、12週間投与を完遂したオピオイド誘発性便秘症^{※1}患者439例
- 投与方法:** 対象患者に対し、アミティーザ®24μg1日2回投与を更に9ヵ月間継続した。
- 有効性評価項目:** 各月の1週間あたりの自発排便^{※2}回数のベースラインからの平均変化量、各月の1週間あたりの自発排便回数/排便回数/完全自発排便回数/完全排便回数、自発排便レスポンス率^{※3}、各月の便秘に伴う諸症状(いきみの程度/腹部膨満感/腹部不快感/便の硬さ/便秘の重症度/排便習慣)のベースラインからの平均変化量
- 安全性評価項目:** 治療下で発現した有害事象(投与開始～最終投与14日後に発現した有害事象として記録)、バイタルサイン、臨床検査値、12誘導心電図、疼痛、悪心、オピオイド投与量、救済薬の使用状況
- 解析計画:** 安全性解析対象は、アミティーザ®を1回以上投与された患者とした。有効性解析対象は、アミティーザ®を1回以上投与され、かつ投与期間中に治療日記の記録が1回以上得られた患者とした。有効性評価項目は pairwise t検定又は Wilcoxonの符号順位検定を用いてベースラインとの比較を行った。欠測が1週以上～4週未満の月は、last observation carried forward (LOCF)法で欠測値を補完した。

対象の選択基準:

- ・18歳以上の男性及び妊娠又は授乳をしていない女性
- ・オピオイド誘発性便秘症と診断された患者
- ・スクリーニング時点で非がん性慢性疼痛治療としてのオピオイドの投与歴が30日以上で、先行する第Ⅲ相試験(0631試験、0632試験)において、アミティーザ®の12週間投与を完遂している患者

対象の除外基準:

- ・新たに腎機能障害が認められた患者
- ・臨床的に原因不明の重大な疾患を有する患者
- ・スクリーニング前の90日間に5%超の原因不明の体重減少を認めた患者

※1 オピオイド誘発性便秘症は、先行試験登録前の直近2週間において、1週間あたりの自発排便回数が平均3回未満であり、かつ自発排便の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つ以上があてはまる場合と定義しました。

※2 自発排便は、24時間以内に救済薬を使用していない排便と定義しました。

※3 自発排便レスポンス率は、1ヵ月のうちの50%以上の週において、週3回以上の自発排便を認めた患者の割合と定義しました。

承認された効能又は効果

慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

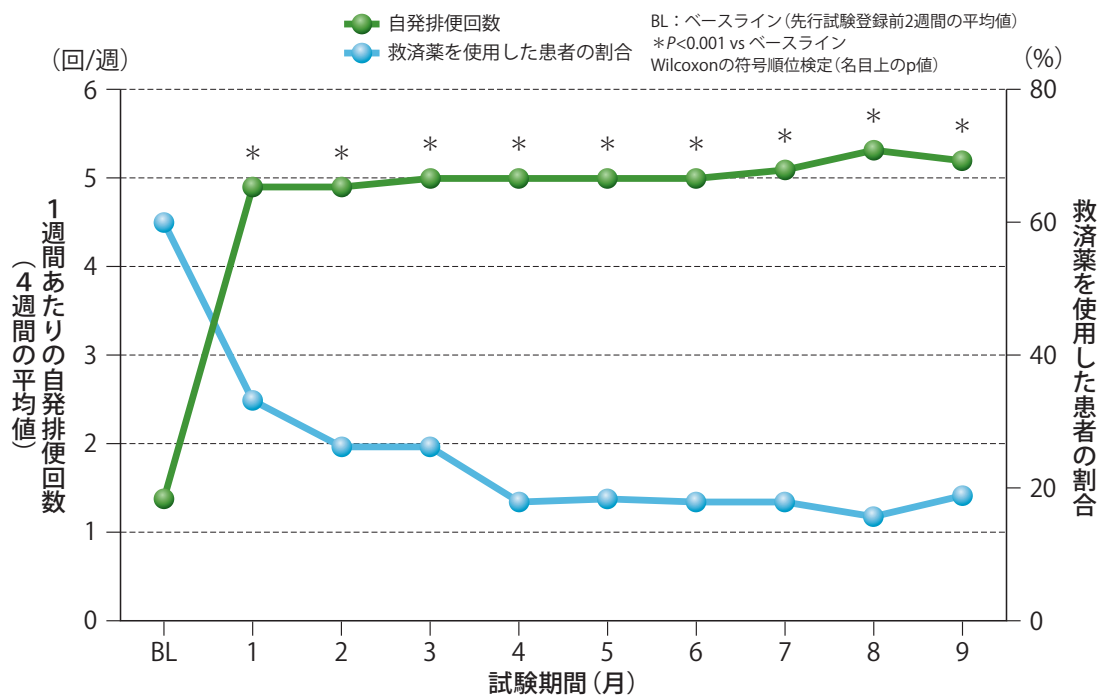
<効能又は効果に関連する注意>

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。

1. 各月の1週間あたりの自発排便回数の平均値(有効性評価項目)／救済薬を使用した患者の割合(安全性評価項目)

各月の1週間あたりの自発排便回数の平均値(4週間の平均値)は、ベースライン1.4回/週に比べて投与開始後1ヵ月から増加し、9ヵ月まで4.9~5.3回/週で推移しました。

また、救済薬を使用した患者の割合は、ベースラインの59.9%から、投与開始後1ヵ月33.0%、9ヵ月18.6%と、下図のように推移しました。



| 治療期間(月) | BL | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 自発排便回数(n) | 439 | 420 | 406 | 374 | 348 | 330 | 312 | 301 | 279 | 260 |
| 救済薬使用割合(n) | 439 | 430 | 418 | 391 | 366 | 350 | 331 | 318 | 301 | 285 |

Spierings ELH, et al. Pain Pract. 16(8): 985-993, 2016.

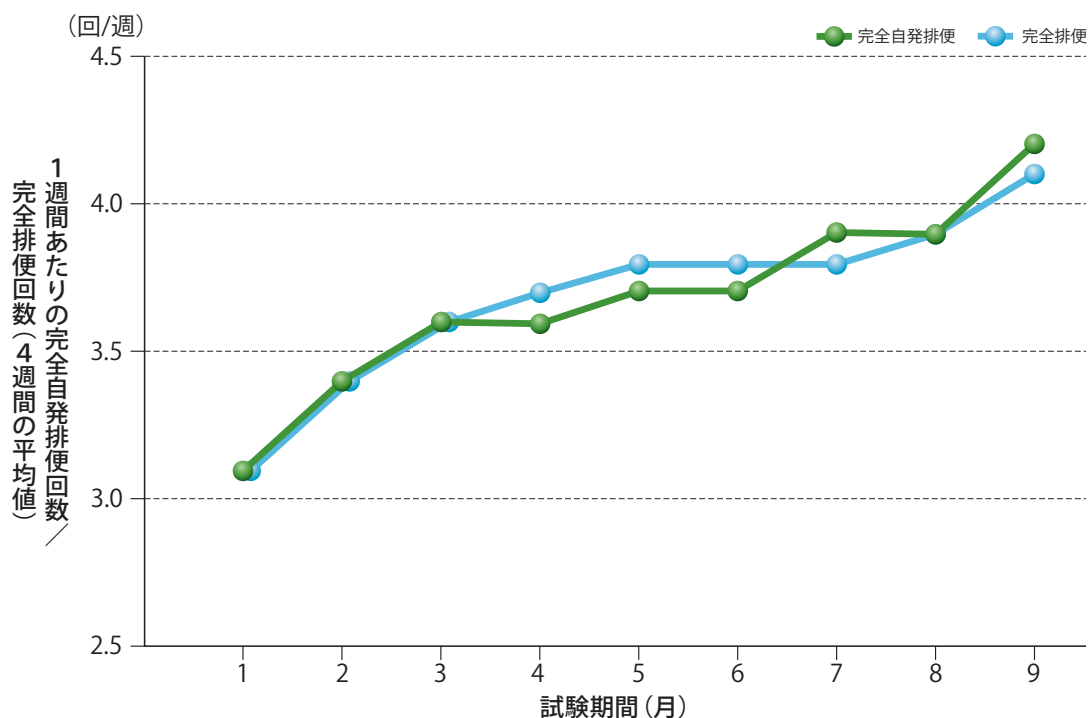
【1週間あたりの自発排便回数】

ベースラインは、先行試験登録前2週間の平均値としました。各月の1週間あたりの自発排便回数は、4週間の平均値を用いました。

臨床成績 非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症

2. 各月の1週間あたりの完全自発排便回数/完全排便回数の推移 (有効性評価項目)

各月の1週間あたりの完全自発排便回数/完全排便回数 (4週間の平均値) は下図のように推移しました。



| 治療期間 (月) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 完全自発排便 (n) | 348 | 335 | 317 | 280 | 373 | 255 | 239 | 231 | 199 |
| 完全排便 (n) | 350 | 342 | 321 | 285 | 274 | 258 | 243 | 236 | 206 |

Spierings ELH, et al. Pain Pract. 16(8): 985-993, 2016.

[完全自発排便回数/完全排便回数]

完全自発排便回数/完全排便回数は「排便後完全にスッキリしましたか」という質問に基づき評価しました。

承認された効能又は効果

慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)

<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。

3. 各月の便秘に伴う諸症状のベースラインからの平均変化量(有効性評価項目)

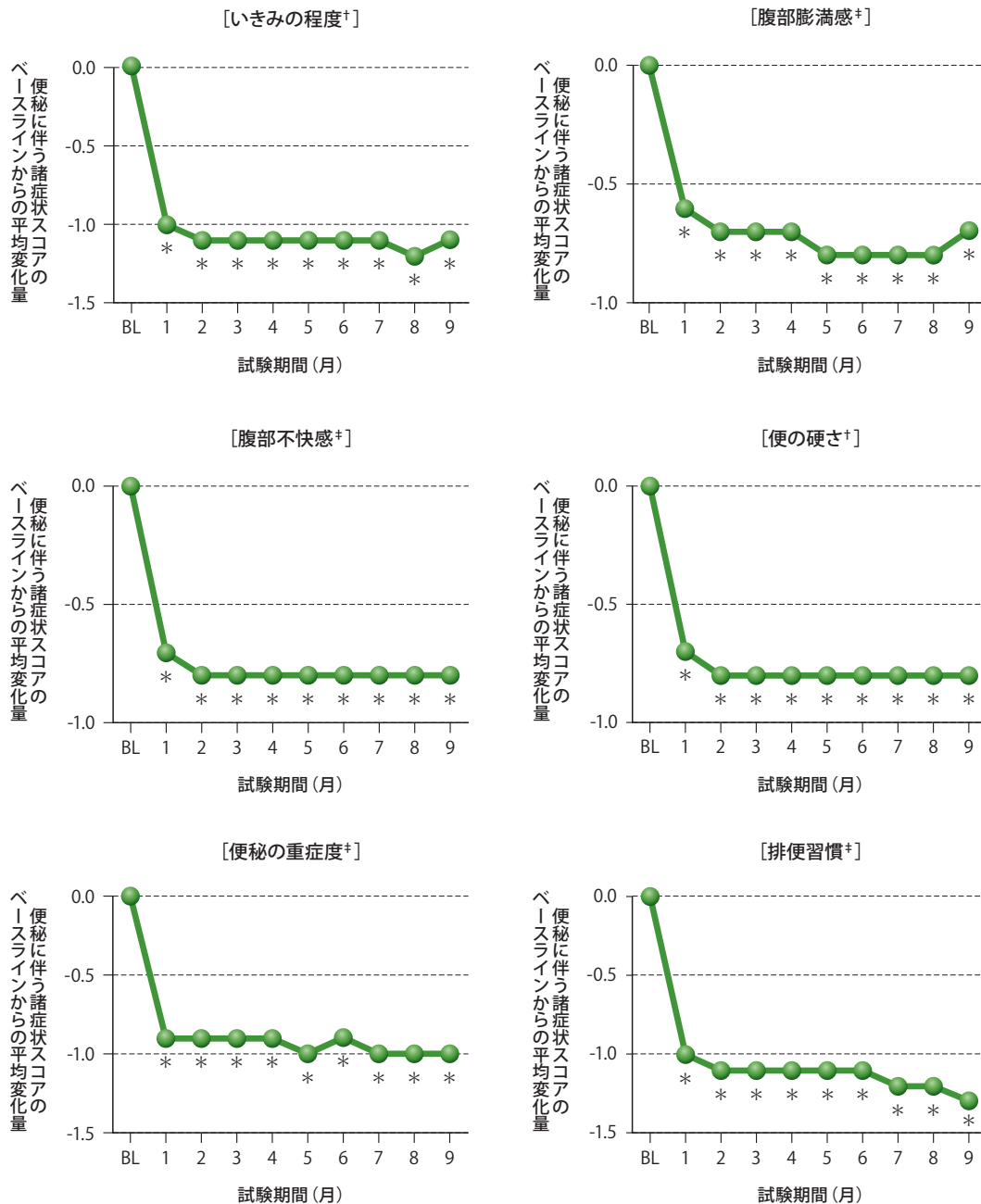
いきみの程度、腹部膨満感、腹部不快感、便の硬さ、便秘の重症度、排便習慣のスコアの平均変化量は、ベースラインに比べて投与開始後1か月から低い値となり、9か月まで下図のように推移しました。

BL: ベースライン(先行試験登録前2週間の平均値)

* $P < 0.001$ vs ベースライン, Wilcoxonの符号順位検定(名目上のp値)

† 例数: 1か月n=374, 2か月n=362, 3か月n=336, 4か月n=315, 5か月n=300, 6か月n=285, 7か月n=276, 8か月n=262, 9か月n=249

‡ 例数: 1か月n=426, 2か月n=417(排便習慣n=415), 3か月n=386, 4か月n=363, 5か月n=344, 6か月n=325(排便習慣n=324), 7か月n=314, 8か月n=298, 9か月n=279



Spierings ELH, et al. Pain Pract. 16(8): 985-993, 2016.

【便秘に伴う諸症状】

いきみの程度、腹部膨満感、腹部不快感、便秘の重症度は0(なし)~4(きわめて重度)の5段階、便の硬さは0(きわめて軟便)~4(きわめて硬い便[コロコロ便])の5段階、排便習慣は1(きわめて規則的)~7(きわめて不規則)の7段階で評価しました。

臨床成績 非がん性慢性疼痛に伴うオピオイド誘発性便秘症

4. 有害事象及び副作用の発現状況

副作用は、安全性解析対象症例の24.6% (108/439例) に認められました。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、貧血がそれぞれ1.1% (5/439例) 等でした。投与中止に至った主な有害事象は、下痢1.1% (5/439例)、悪心1.1% (5/439例) でした。試験期間中に1例の死亡が報告されましたが、治験薬との関連性は否定されました (死因は原著に記載なし、死亡の3日前に重度の敗血症性ショック/呼吸不全/急性腎不全を発症)。

| 事象、例数 (%) | アミティーザ®群 (n=439) |
|-----------|---------------------|
| 全副作用 | 108 (24.6) |
| 主な副作用 | |
| 悪心 | 22 (5.0) |
| 下痢 | 20 (4.6) |
| 頭痛 | 7 (1.6) |
| 嘔吐 | 6 (1.4) |
| 下腹部痛 | 5 (1.1) |
| 鼓腸 | 5 (1.1) |
| 筋攣縮 | 5 (1.1) |
| 背部痛 | 5 (1.1) |
| 貧血 | 5 (1.1) |

Spierings ELH, et al. Pain Pract. 16(8): 985-993, 2016.

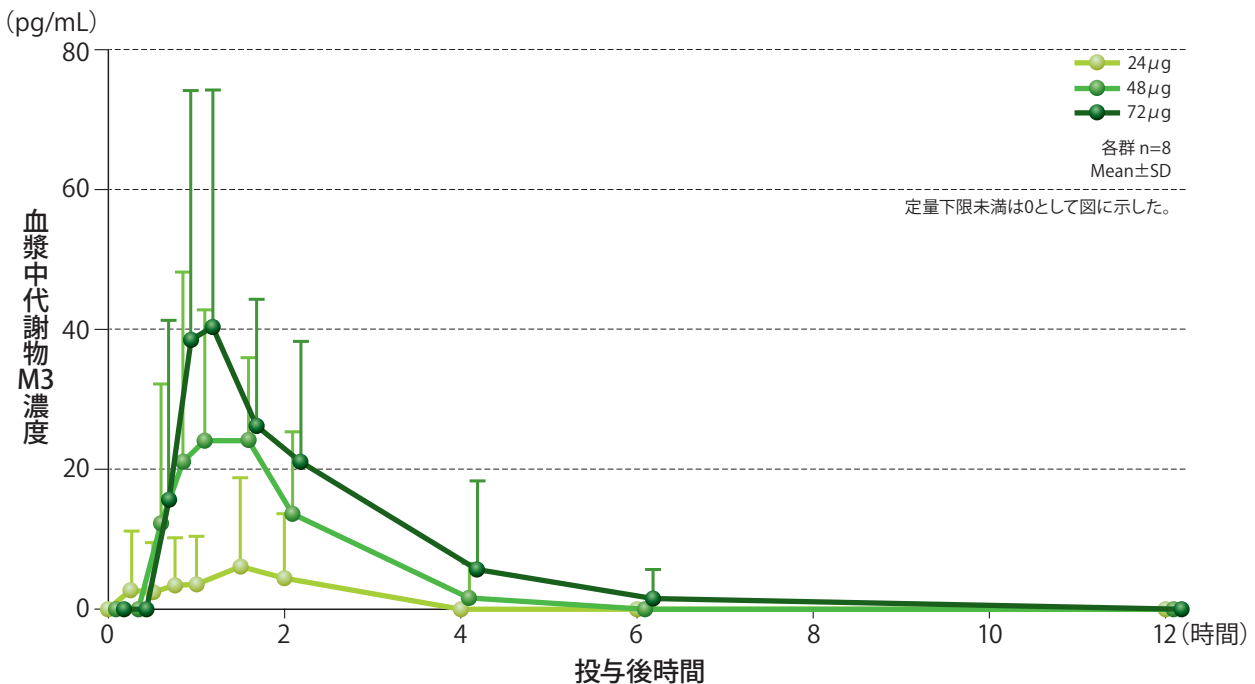
承認された効能又は効果
慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)

<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。

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

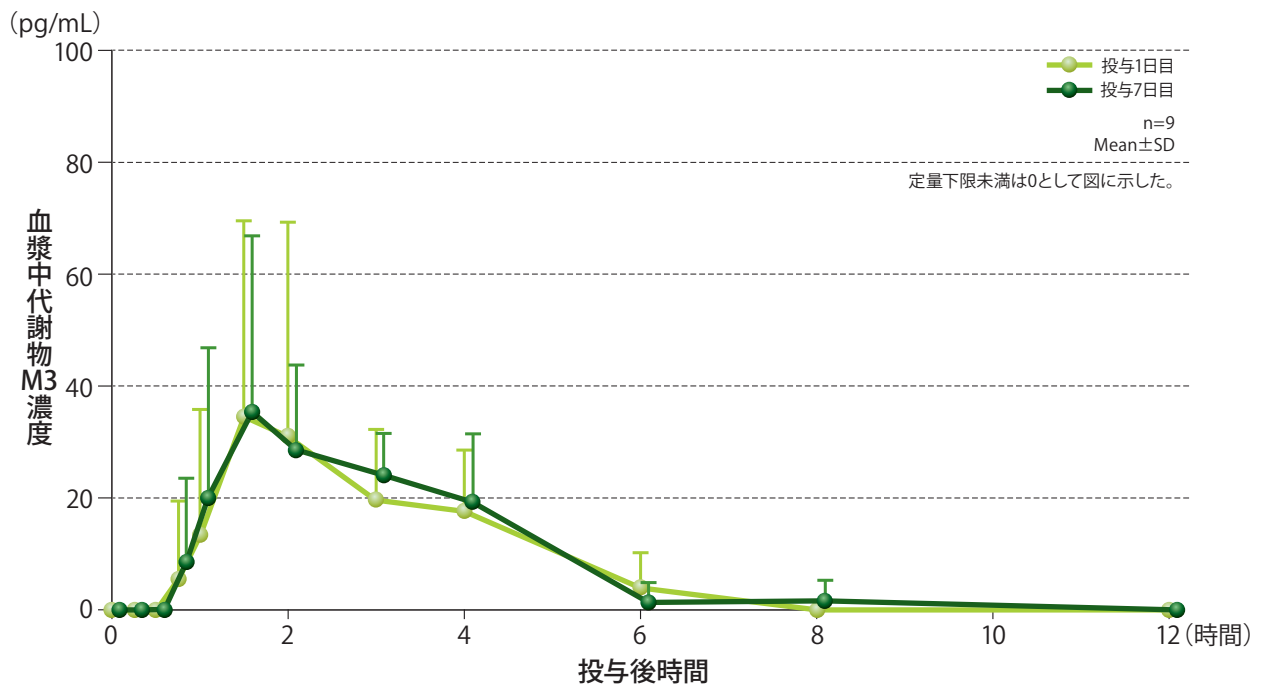
承認された用法及び用量

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。

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

承認された効能又は効果
慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

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 [*] | 7.36±3.09 | 0.256±0.090 | 6.25±2.83 [*] |
| 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 |

※: 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

承認された用法及び用量

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

承認された効能又は効果

慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

<7. 用法及び用量に関連する注意>(抜粋)

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]

<9. 特定の背景を有する患者に関する注意>(抜粋)

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]

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。

<7. 用法及び用量に関連する注意> (抜粋)

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]

<9. 特定の背景を有する患者に関する注意> (抜粋)

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]

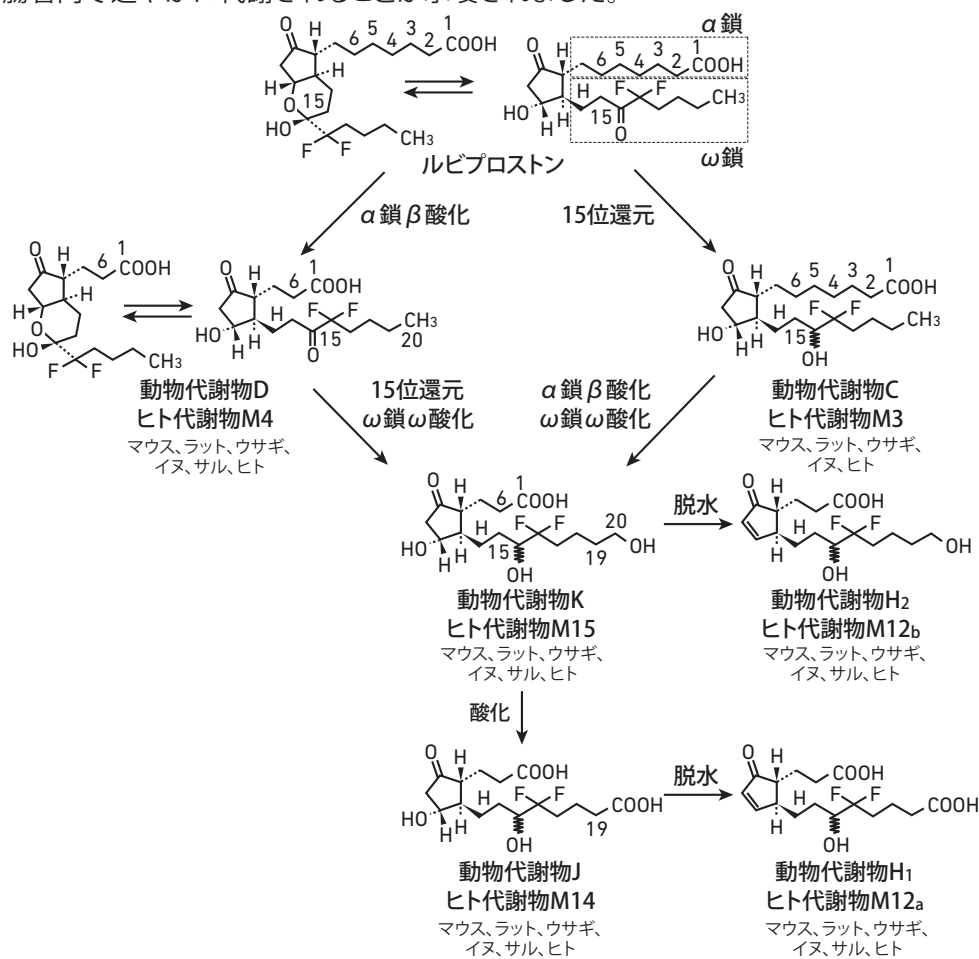
薬物動態

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。

承認された効能又は効果
慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)

承認された用法及び用量
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。

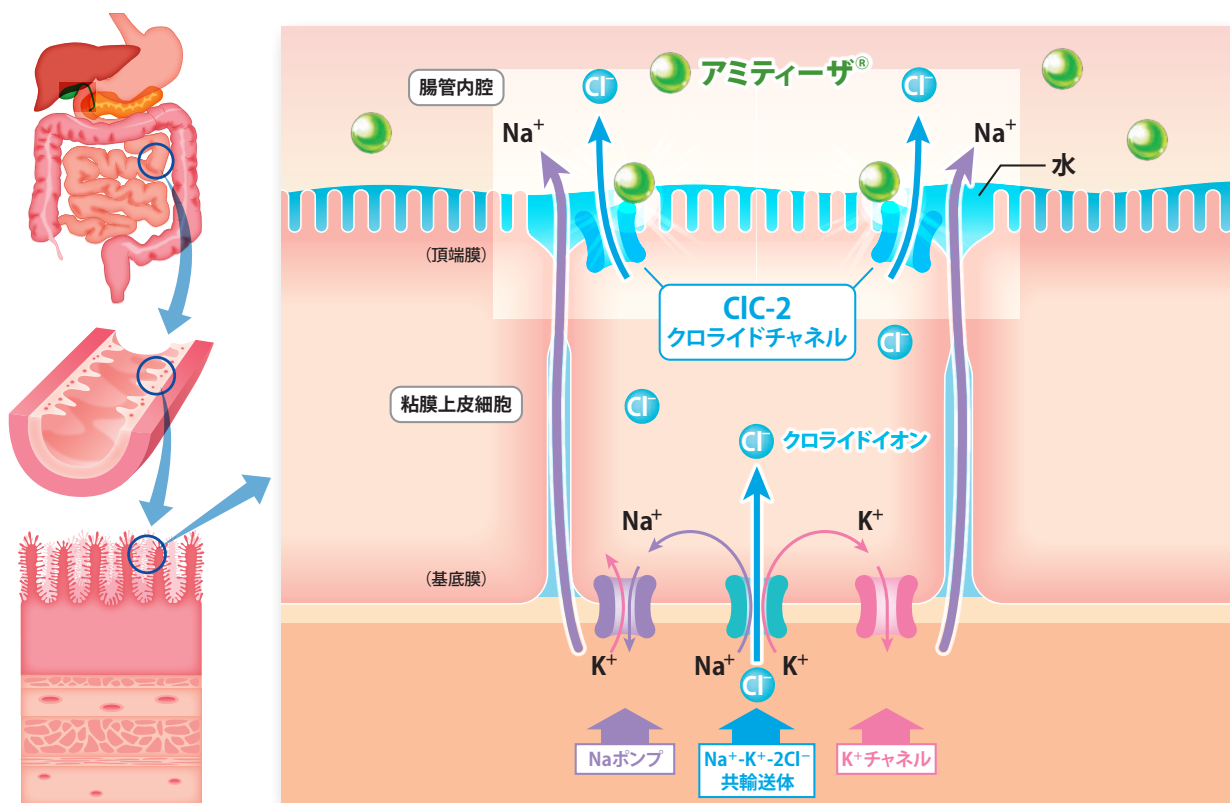
作用機序

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

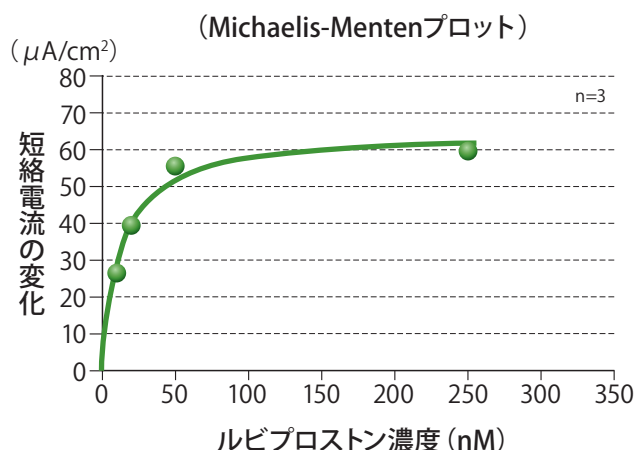
薬効薬理

1. CIC-2クロライドチャンネル活性化作用 (*in vitro*)⁵⁾

(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



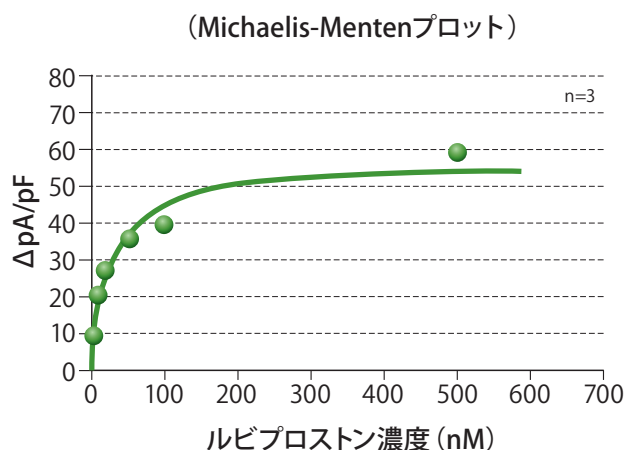
試験方法：ヒト腸管上皮由来細胞株 (T84細胞) の頂端膜と基底膜との間にクロライドイオン (Cl⁻) の濃度勾配を作り、頂端膜を通過するCl⁻の伝導度が短絡電流量に直接的に比例するようにした状態でルビプロストン (10、20、50、250nM) を添加し、短絡電流量の変化を測定した。

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



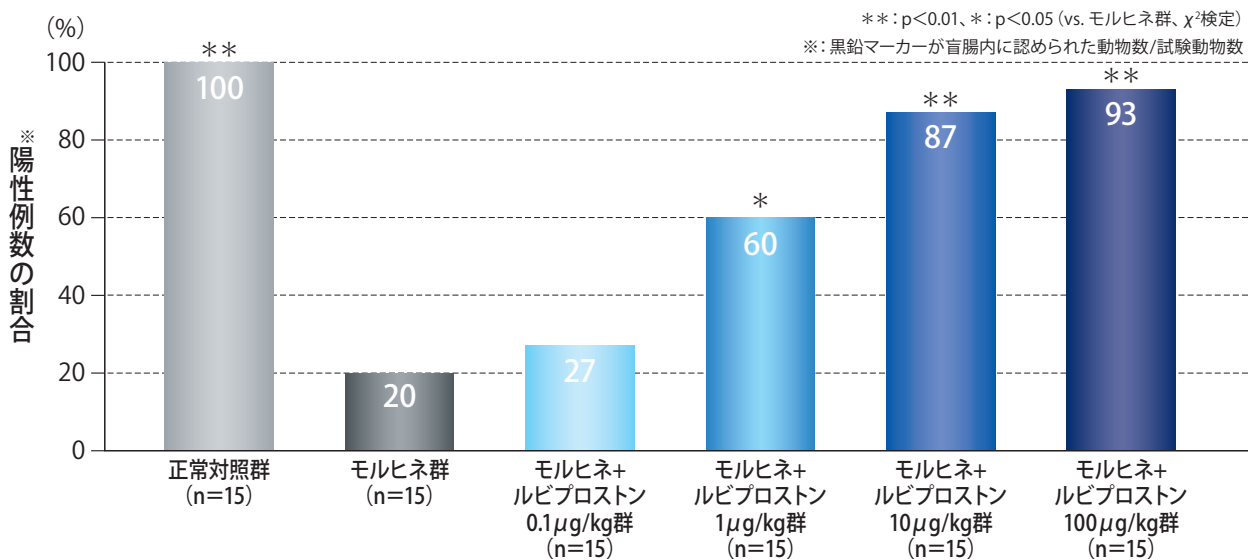
試験方法：遺伝子組み換えによりヒトCIC-2クロライドチャンネルを導入したHEK細胞にルビプロストン (5、10、20、50、100、500nM) を添加し、ホールセルパッチクランプ法によりクロライドイオン (Cl⁻) 電流活性化を評価した。

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、ルビプロストン群ではモルヒネにより誘発される腸管内輸送低下が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



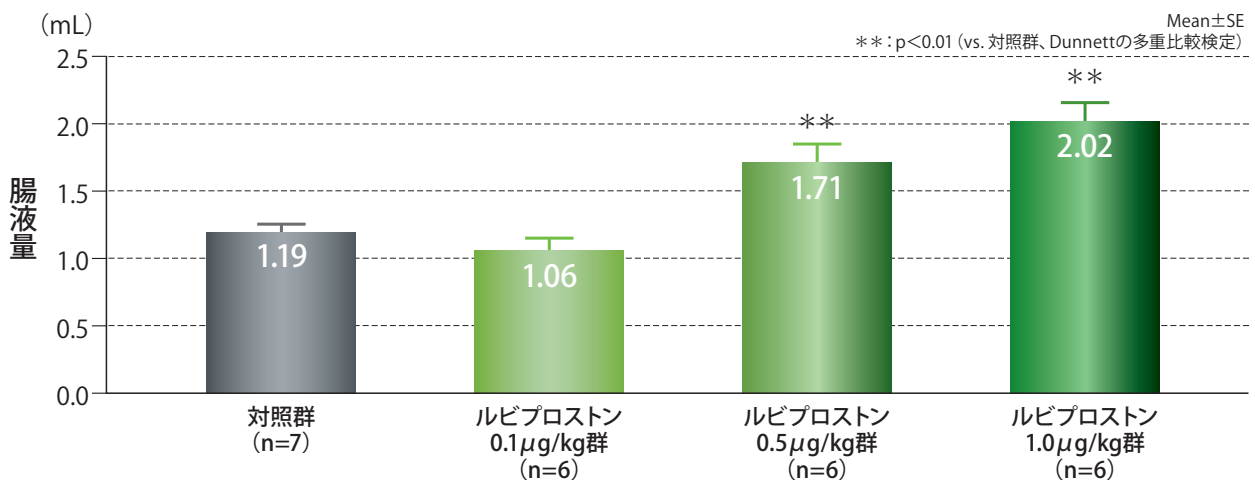
試験方法：絶食マウスにモルヒネ塩酸塩(5mg/kg)を腹腔内投与後、直ちに黒鉛マーカを経口投与し、その後ルビプロストン(0.1、1、10、100µg/kg)を経口投与した。黒鉛マーカ投与150分後、黒鉛マーカが盲腸まで到達しているか否かを確認し、盲腸内に黒鉛マーカが存在する動物を陽性とした。

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、ルビプロストン群では腸液量が用量依存的に増加しました。

●腸液分泌に対する作用



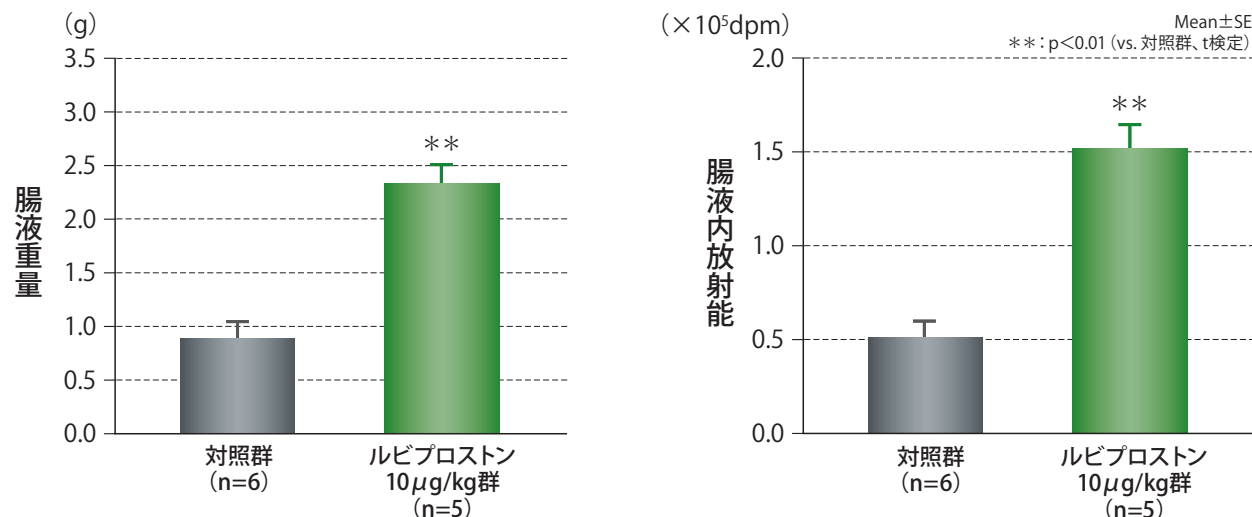
試験方法：絶食ラットにルビプロストン(0.1、0.5、1.0µg/kg)を経口投与30分後、十二指腸起始部と回腸末端部を糸で結紮後、その間の腸管を摘出し、摘出腸管内の腸液量を測定した。

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



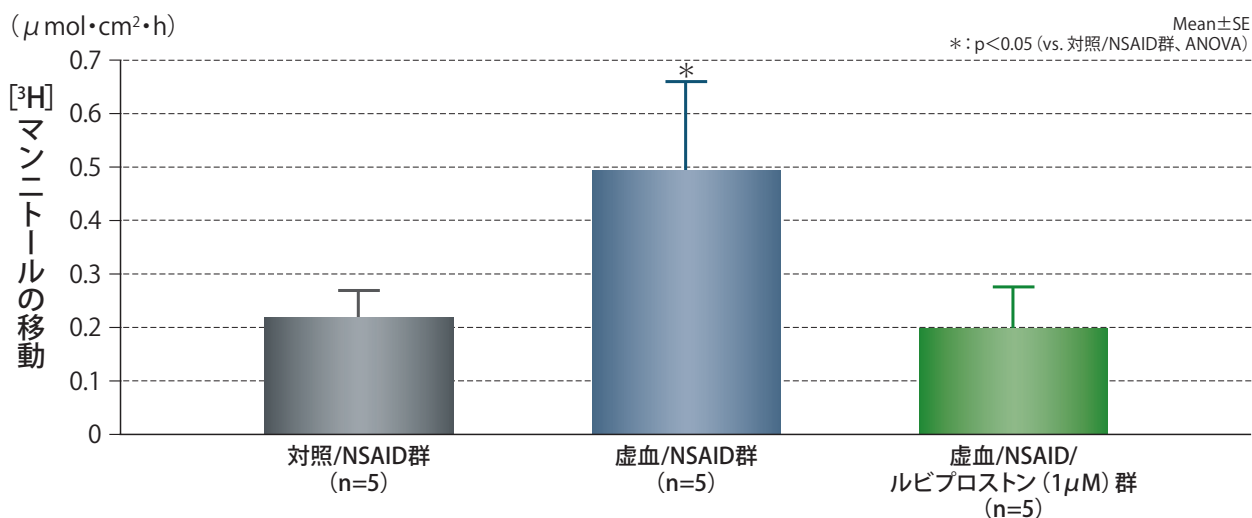
試験方法：絶食ラットに $^3\text{H}_2\text{O}$ を静脈内投与し、ルビプロストン10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を経口投与後、十二指腸起始部と回腸末端部を糸で結紮後、その間の腸管を摘出し、摘出腸管内の腸液重量及び腸液中の放射能を測定した。対照群には媒体(0.01%ポリソルベート80含有蒸留水)を経口投与した。

承認時評価資料

5. 腸粘膜バリアに及ぼす影響(参考情報、*ex vivo*)⁶⁾

虚血により傷害されたブタ回腸組織標本において、ルビプロストン群で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が正常なレベルに回復しました。

●傷害された腸粘膜バリアに及ぼす影響



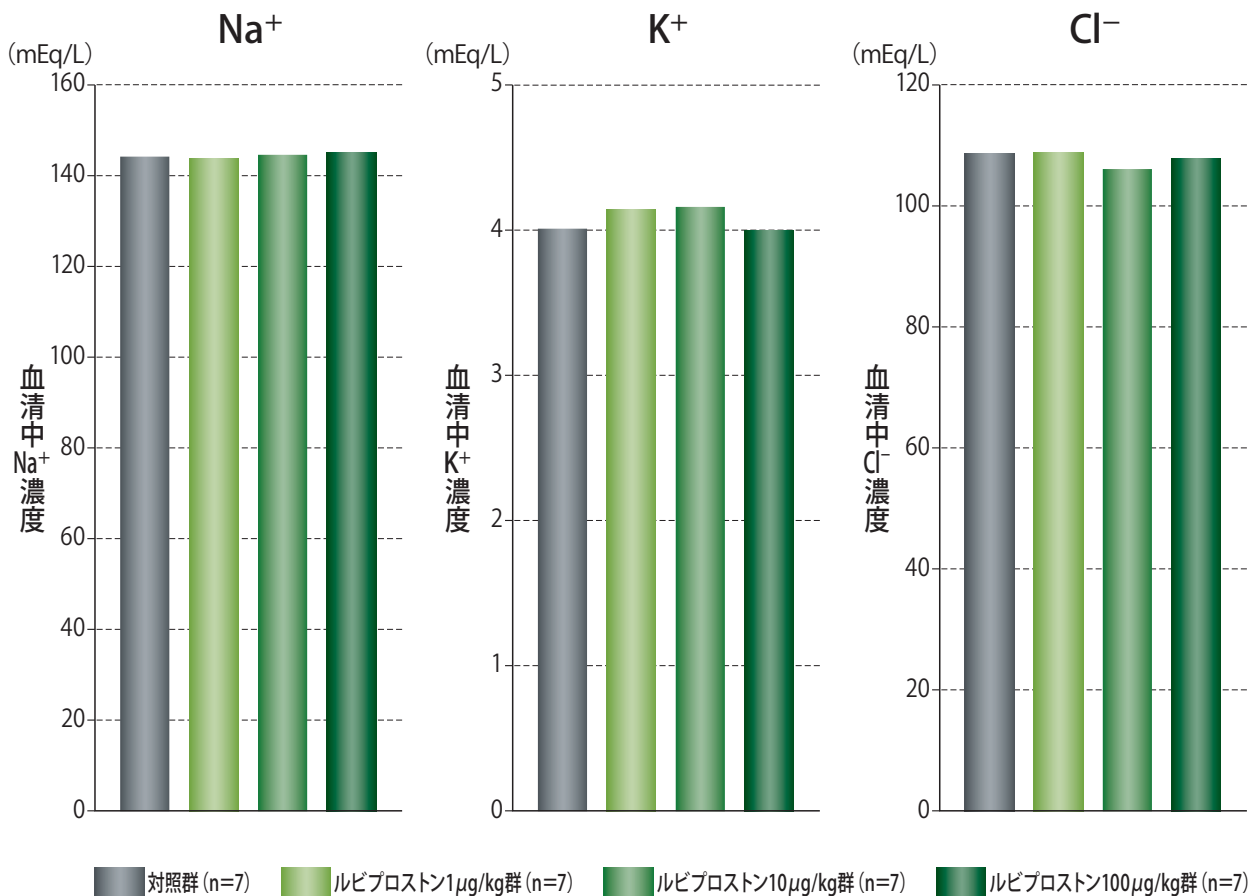
試験方法：虚血させたブタ回腸粘膜を漿膜筋層より剥離し、Ussingチャンバーに設置し、粘膜側へ添加した ^3H マンニトールの粘膜側から漿膜側への移動を、ルビプロストン(1 μM)添加、非添加時で比較した。

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、ルビプロストン群の血清中Na⁺、K⁺、Cl⁻濃度は、対照群と同程度でした。

●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、100µg/kg)を経口投与30分後に血液を採取し、血清中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) ※ | 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) |

※: 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誘導體) 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)も全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(*in vitro*、*in vivo*)

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(マウス、ラット)

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)

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(モルモット、サル)

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

一般的名称：ルビプロストン(Lubiprostone)

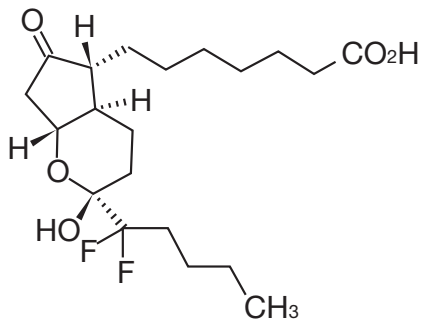
化学名：7-[(2*R*,4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-(1,1-Difluoropentan-1-yl)-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[b]pyran-5-yl]heptanoic acid

分子式：C₂₀H₃₂F₂O₅

分子量：390.46

性状：白色の粉末である。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。

化学構造式：



製剤学的事項

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)

●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ましたが、含量は、保存30日まで、規格の範囲内でした。

- 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：室温保存
- 有効期間：4年

包装

アミティーザカプセル12 μ g：100カプセル[10カプセル(PTP)×10]
500カプセル[10カプセル(PTP)×50]

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

関連情報

- 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
- 再審査満了年月：2020年6月(8年)

主要文献

- 1) Jamal MM, et al. Am J Gastroenterol. 110(5): 725-732, 2015.
- 2) Cryer B, et al. Pain Med. 15(11): 1825-1834, 2014.
- 3) Spierings ELH, et al. Pain Med. 19(6): 1184-1194, 2018.
- 4) Spierings ELH, et al. Pain Pract. 16(8): 985-993, 2016.
- 5) Cuppoletti J, et al. Am J Physiol Cell Physiol. 287(5): C1173-1183, 2004.
- 6) Moeser AJ, et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 292(2): G647-656, 2007.

参考文献

- 参1) Fukuhara S, et al. J Clin Epidemiol. 51(11): 1037-1044, 1998.
- 参2) Fukuhara S, et al. J Clin Epidemiol. 51(11): 1045-1053, 1998.
- 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.
- 参4) Marquis P, et al. Scand J Gastroenterol. 40(5): 540-551, 2005.
- 参5) 黒田晶子, 神田直. 日本老年医学会雑誌. 44(2): 264-266, 2007.

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

■ 製造販売元 : **ヴィアトリス製薬合同会社**
東京都港区麻布台一丁目3番1号

【文献請求先及び問い合わせ先】

ヴィアトリス製薬合同会社 **メディカルインフォメーション部**
東京都港区麻布台一丁目3番1号 フリーダイヤル 0120-419-043

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。

製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社

〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

文献請求先及び問い合わせ先：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

