

原 著

慢性便秘症患者におけるルビプロストンの 安全性・有効性の検討

——使用成績調査（4週間）および特定使用成績調査（48週間）に関する最終報告——

唐 澤 佑 輔¹
神 蔵 巧²
野 澤 一 貴¹

要 旨

目的：慢性便秘症患者に対するルビプロストン使用実態下の安全性、有効性を確認するため、使用成績調査（4週間）および特定使用成績調査（48週間）を実施した。

方法：使用成績調査では紙の調査票を、特定使用成績調査ではElectronic Data Captureシステムを用いて対象患者を登録（中央登録方式）、データ収集し、観察期間終了後に集計・解析した。安全性評価は副作用発現割合、有効性評価は1週間あたりの排便回数や有効割合などとし、使用成績調査での重点調査項目を便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）併発患者における安全性とした。

結果：安全性の最終的な解析対象症例数は、使用成績調査で3164例、特定使用成績調査で1073例であった。使用成績調査での副作用発現割合は12.3%であり、主な副作用の下痢、悪心、嘔吐の発現割合はそれぞれ5.3%、4.3%、0.9%であり、特定使用成績調査でも同程度の発現割合であった。1週間あたりの排便回数では有意な改善がみられ、また投与48週間の長期にわたり持続していた。

結論：ルビプロストン投与による安全性および有効性に関する重大な懸念事項はなく、追加の注意喚起は不要と判断した。

1：ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルアフェアーズ統括部 2：同 薬事ユニット
責任著者連絡先：ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルアフェアーズ統括部 唐澤佑輔
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5-11-2 オランダヒルズ森タワー
Tel：03-5656-0400 E-mail：yusuke.karasawa@viatris.com

キーワード：ルビプロストン, 便秘, 慢性便秘症, post-marketing surveillance, 使用成績調査

Safety and Effectiveness of Lubiprostone for Treatment of Chronic Constipation — A Short-term (4-week) and a Long-term (48-week) Post-marketing Surveillance in Japan (Final Report) —

Yusuke KARASAWA¹, Takumi KANZO² and Kazutaka NOZAWA¹

1 : Medical Affairs, Viatriis Pharmaceuticals Japan Inc.

2 : Regulatory Affairs, Viatriis Pharmaceuticals Japan Inc.

Corresponding author : Yusuke Karasawa

Medical Affairs, Viatriis Pharmaceuticals Japan Inc.

Holland Hills Tower, 5-11-2, Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-0001, Japan

Tel : +81-3-5656-0400 E-mail : yusuke.karasawa@viatriis.com

緒言

便秘は日常的によくみられる症状であるが、慢性便秘症は患者の生活の質 (Quality of Life : QOL) や労働生産性を低下させることが報告¹⁾されている。また、種々の疾患と関連し²⁾、パーキンソン病³⁾やレビー小体型認知症⁴⁾などの疾患の前駆症状の1つとして、さらに糖尿病^{5)~8)}の症状の1つとしても捉えられているなど、軽視することができない疾患である。これらの便秘症状の治療には主に浸透圧性下剤や刺激性下剤等がこれまで使用されてきたが、従来の作用機序とは異なる薬剤であるルビプロストン〔製品名：アミティーザ[®] (以下、本剤)〕が上市されて以降、新しい作用機序を有する慢性便秘症治療薬が複数承認されている。

アミティーザカプセルは、ClC-2クロライドチャンネル活性化物質のルビプロストンを有効成分とするプロストン誘導体であり、2012年6月にアミティーザカプセル24 μ g、2018年9月にアミティーザカプセル12 μ gが慢性便秘症治療薬 (器質的疾患による便秘を除く) として製造販売承認されている〔本剤の製造販売承認は、スキャンポファーマ合同会社から2017年10月にマイランEPD合同会社 (現・ヴィ

アトリス製薬株式会社) に承継されている〕。本剤については、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」に基づき、2013年8月から2019年7月にかけて、本剤の投与を受けた慢性便秘症患者を対象に使用成績調査および特定使用成績調査を実施した。

使用成績調査 (4週間) は、本剤の使用上の注意から予測できない未知の副作用、使用実態下での副作用発現状況、安全性や有効性に影響を与えると考えられる要因などを確認することを目的とし、また特定使用成績調査 (48週間) は、本剤を慢性便秘症患者に対して長期に使用した際の安全性および有効性を確認することを目的として実施した。なお、両調査の結果については、サブグループ解析も含めて過去に5報報告^{9)~13)}したが、本報では最終集計した結果を報告する。

I 対象および方法

両調査の概要を Table 1 に示す。両調査の対象および方法の詳細は既2報⁹⁾¹⁰⁾のとおりである。使用成績調査では紙の調査票を、特定使用成績調査では Electronic Data Capture システムを用いて対象となる慢性便秘症患者を登録 (中央登録方式)、データを収集し、両

調査の観察期間終了後にデータを集計・解析した。安全性評価は、観察期間中に認められた副作用の発現割合とし、使用成績調査では重点調査項目として便秘型過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome with Constipation : 以下、IBS-C) を併発している患者における安全性を確認した。また、有効性評価は、1週間あたりの排便回数・排便日数、各便秘症状の改善割合^{*1}、および有効割合^{*2} (排便回数・排便日数と各便秘症状の両者に基づく) とした。

II 結果

1. 症例構成

最終集計の結果、安全性および有効性の解析対象症例数は、使用成績調査 (4週間) ではそれぞれ3164例、3010例、特定使用成績調査 (48週間) ではそれぞれ1073例、1045例であった (Figure 1)。

2. 患者背景

使用成績調査と特定使用成績調査の患者背景 (安全性解析対象) は、概ね類似していた (Table 2)。両調査ともに、対象患者は65歳以上、女性が過半数を占め、ほとんどが外来患者であった。両調査において、IBS-Cを有す

る患者はそれぞれ3.1%、2.1%であった。合併症を有する患者は約7割で、併用薬を使用している患者はそれぞれ80.0%、73.3%であった。肝機能障害を有する患者はそれぞれ4.0%、4.8%であり、腎機能障害を有する患者はそれぞれ11.2%、19.0%であった。

3. 安全性

1) 使用成績調査 (4週間)

安全性解析対象症例3164例のうち、副作用は389例 (12.3%)、446件発現した (Table 3)。最も発現割合の高かった副作用は下痢 (5.3%) であり、次いで悪心 (4.3%)、嘔吐 (0.9%)、腹痛 (0.5%) であった。

重篤な副作用は4例 (0.1%)、4件発現した。その内訳は、失神、誤嚥性肺炎、下痢、イレウスが各1例1件であり、誤嚥性肺炎およびイレウスが未知の事象であった。重篤な副作用はいずれも本剤の投与中止後に回復した。

本調査の重点調査項目としたIBS-Cを有する患者における副作用発現割合は19.6%であり、IBS-Cを有しない患者 (12.1%) との間に統計学的有意差が認められた [p=0.040 (Fisherの直接確率法) : Table 4]。IBS-Cを有する患者で最も発現割合の高かった副作用 (器官別大分類) は「胃腸障害」 (16.5%) であり、IBS-Cを有しない患者 (10.9%) に比べ

^{*1}: 改善割合は、例数全体から判定不能、症状なし、記載なしの症例を除いた効果判定母集団を「改善」+「不変」+「悪化」としたときの「改善」の割合とした。

^{*2}: 調査全体の集計時の有効性判定は、個々の患者の状態を評価した後、排便回数を指標とした有効性判定①と、便秘症状を指標とした有効性判定②を組み合わせて、①と②の両者とも有効または有効と不変の場合を有効性判定における有効と定義し、両者もしくはいずれかが無効の場合、または両者とも不変の場合を無効、これら以外の組み合わせを不明と定義して集計した。

・有効性判定①: 1週間あたりの排便回数、1週間あたりの排便日数について、初回回数および日数に対し最終回数および日数が増加している症例を改善、減少している症例を悪化、変わらない症例を不変、その他を判定不能とした。排便回数および排便日数におけるそれぞれの判定において、両者とも改善または改善と不変の組み合わせの場合を、有効性判定①における有効と定義した。また、両者もしくはいずれかが悪化の場合を無効、両者とも不変の場合を不変、これら以外の組み合わせを不明と定義した。

・有効性判定②: 便秘症状に対する改善効果について、5つの項目 (便の硬さ、いきみの程度、残便感、腹部不快感および腹部膨満感) において、いずれかに悪化がある症例を無効、無効以外の症例でいずれかに改善がある症例を有効、無効と有効以外の症例でいずれかに不変がある症例を不変、これら以外の症例を不明と定義した。

Table 1 使用成績調査および特定使用成績調査の概要

使用成績調査 (4週間)

目的	ルビプロストンの使用実態下での安全性および有効性に関し、未知の副作用等の発現状況、安全性または有効性等に影響を与えると考えられる要因、便秘型過敏性腸症候群 (IBS-C) を併発している患者での安全性を確認すること
重点調査項目	IBS-Cを併発している患者の安全性情報の収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された「慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)」患者。ただし、薬剤性および症候性の便秘に対する使用経験はなく、有効性および安全性は確立されていないため、可能な限りこれらの便秘症患者は対象とはしない。
実施期間	2013年8月～2016年8月
目標症例数	3000例
観察期間	本剤の投与開始日から4週間
実施施設数	450施設

特定使用成績調査 (48週間)

目的	製造販売後のルビプロストン使用実態下での長期使用における安全性および有効性について確認すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された「慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)」患者で、調査担当医師により長期投与が必要と考えられた症例。
実施期間	2015年8月～2019年7月
目標症例数	300例 (48週間観察症例として300例、登録予定症例として1000例)
観察期間	本剤の投与開始日から48週間
実施施設数	175施設

て発現割合が約5%高かった。IBS-Cを有する患者に発現した胃腸障害の副作用は、悪心 (7.2%)、下痢 (5.2%)、嘔吐、腹部膨満、腹部不快感 (各2.1%)、腹痛 (1.0%) であった。

2) 特定使用成績調査 (48週間)

安全性解析対象症例1073例のうち、副作用は181例 (16.9%)、214件発現した (Table 3)。最も発現割合の高かった副作用は下痢 (8.6%) であり、次いで悪心 (4.7%)、嘔吐、腹痛および異常感 (各0.7%) であった。

重篤な副作用は3例 (0.3%)、3件発現した。内訳は、失神、心停止、下痢が各1例1件であり、心停止は未知の事象であった。心停止を

発現した1例の転帰は死亡であったが、既往歴に狭心症を有し、合併症として高血圧やうっ血性心不全等があったため、本剤との関連性は低いと考えられた。また、失神1例は本剤中止後に回復し、下痢1例は本剤継続中に回復した。

IBS-Cを有する患者における副作用発現割合は13.0%であり、IBS-Cを有しない患者 (17.1%) との間に統計学的有意差は認められなかった (Table 4)。IBS-Cを有する患者で最も発現割合の高かった副作用 (器官別大分類) は「胃腸障害」 (13.0%) であり、IBS-Cを有しない患者 (15.1%) に比べて発現割合

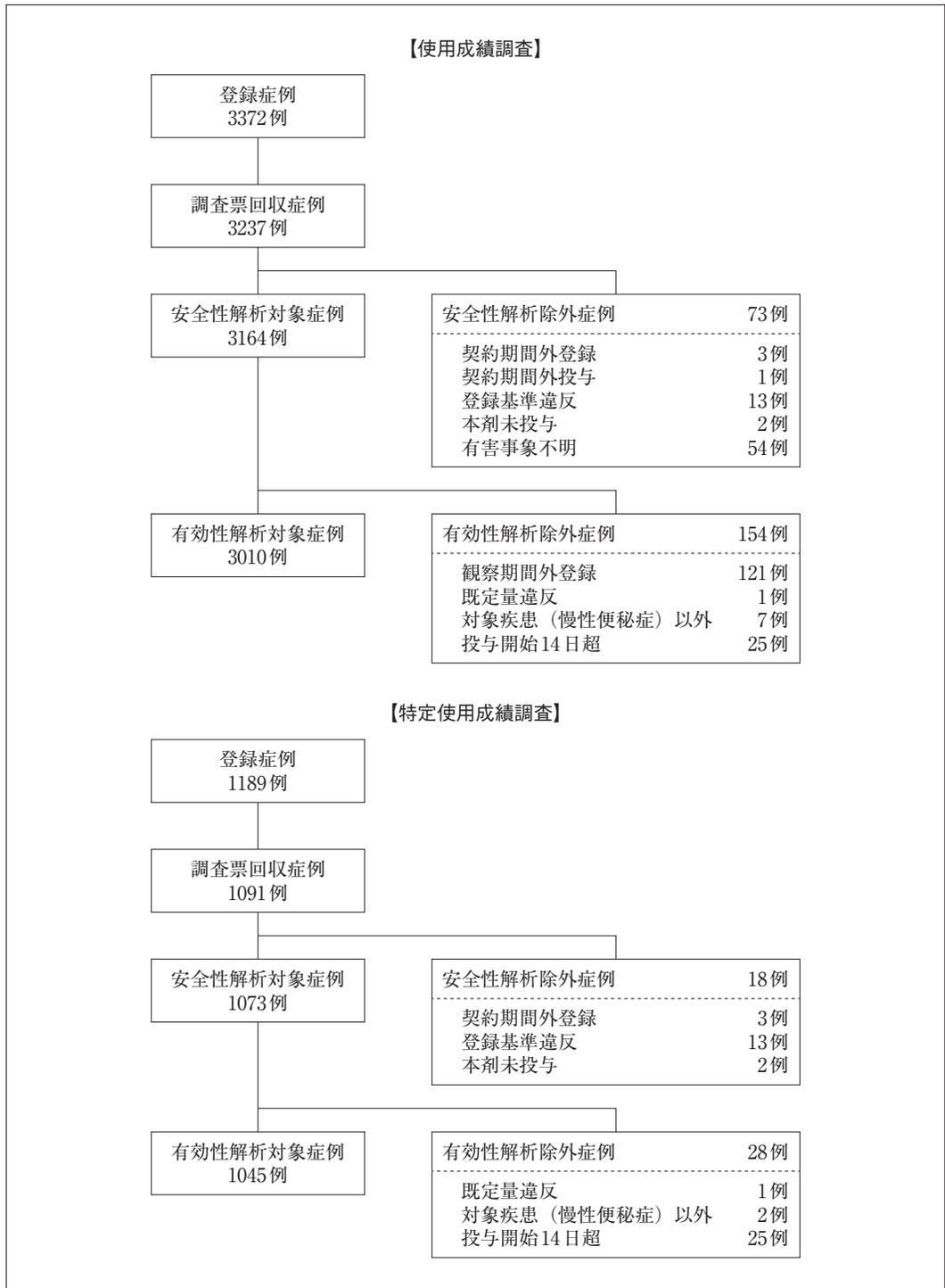


Figure 1 症例構成図

Table 2 患者背景 (安全性解析対象症例)

項目	使用成績調査 (4週間) N = 3164	特定使用成績調査 (48週間) N = 1073
年齢：65歳以上	2262 (71.5)	755 (70.4)
女性	1911 (60.4)	583 (54.3)
BMI (kg/m ²)：18.5以上25未満	1257 (39.7)	423 (39.4)
外来	3027 (95.7)	998 (93.0)
便秘症治療歴：有	1540 (48.7)	435 (40.5)
合併症：有	2372 (75.0)	765 (71.3)
IBS-C	97 (3.1)	23 (2.1)
肝機能障害	126 (4.0)	51 (4.8)
腎機能障害	353 (11.2)	204 (19.0)
併用薬：有	2532 (80.0)	786 (73.3)
便秘症治療薬	1319 (41.7)	397 (37.0)
観察期間 (投与期間)		
4週間未満	774 (24.5)	190 (17.7)
4週間以上48週間未満	2352 (74.3)	484 (45.1)
48週間以上	NA	398 (37.1)
初回1日投与量		
24μg	903 (28.5)	385 (35.9)
48μg	2252 (71.2)	679 (63.3)

例数 (%)

BMI：体格指数，IBS-C：便秘型過敏性腸症候群，N：安全性解析対象症例数，NA：算出せず

が約2%低かった。IBS-Cを有する患者に発現した胃腸障害の副作用は、悪心 (8.7%)、嘔吐 (4.3%) であった。

観察期間別の副作用発現割合は、4週間未満が39.5%、4週間以上48週間未満が18.8%、48週間以上が3.8%であり、4週間未満が最も高かった (データは非提示)。

4. 有効性

1) 使用成績調査 (4週間)

(1)排便回数・排便日数，便秘症状に対する改善効果

有効性解析対象症例全体では、1週間あたりの排便回数〔平均値±標準偏差 (S.D.)〕が

経時的に増加し、全ての時期で投与開始前 (2.93±2.52回) と比べて有意に増加した〔いずれも p<0.001 (t検定) : Figure 2〕。また、1週間あたりの排便日数も経時的に増加し、全ての時期で投与開始前 (2.66±1.70日) と比べて有意に増加した〔いずれも p<0.001 (t検定) : Figure 3〕。

有効性解析対象症例のうち各便秘症状の評価が可能であった症例全体では、各便秘症状の改善割合は、便の硬さが77.9%、いきみの程度が73.5%、残便感が68.6%、腹部不快感が65.5%、腹部膨満感が67.3%であった (Table 5)。

Table 3 主な副作用発現状況

	使用成績調査 (4週間) N = 3164	特定使用成績調査 (48週間) N = 1073
副作用等の発現例数	389	181
副作用等の発現件数	446	214
副作用等の発現割合 (%)	12.3	16.9
副作用等の種類 (SOC/PT)	発現例数 (発現割合, %)	発現例数 (発現割合, %)
代謝および栄養障害	5 (0.2)	5 (0.5)
食欲減退	4 (0.1)	5 (0.5)
神経系障害	9 (0.3)	6 (0.6)
胃腸障害	350 (11.1)	160 (14.9)
下痢	167 (5.3)	92 (8.6)
悪心	136 (4.3)	50 (4.7)
嘔吐	30 (0.9)	7 (0.7)
腹痛	15 (0.5)	7 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (0.8)	21 (2.0)
異常感	14 (0.4)	7 (0.7)

MedDRA/J Ver.22.1

N：安全性解析対象症例数，PT：基本語，SOC：器官別大分類

いずれかの調査で発現割合が0.4%以上の副作用を表示した。

なお、4週間継続症例、IBS-Cを有する患者においても、排便回数・排便日数、各便秘症状の改善が認められ、全体の成績と同様の傾向がみられた (Supplemental Table 1~3)。

(2)有効割合

有効性解析対象症例数から有効性評価が不明であった症例を除いた有効性評価可能症例全体では、有効割合は80.0%であった (Table 6)。IBS-Cを有する患者での有効割合は71.9%であり、IBS-Cを有しない患者 (80.1%)との間に有意な差は認められなかった。観察期間別の有効割合は、4週間未満が48.5%、4週間以上が84.8%であり、カテゴリー間に統計学的有意差が認められた [p<0.001 (Fisherの直接確率検定)]。

2) 特定使用成績調査 (48週間)

(1)排便回数・排便日数、便秘症状に対する改善効果

有効性解析対象症例全体では、1週間あたりの排便回数 (平均値±S.D.) が経時的に増加し、全ての時期で投与開始前 (3.20±2.92回) と比べて有意に増加した [いずれも p<0.001 (t検定) : Figure 2]。また、1週間あたりの排便日数も経時的に増加し、全ての時期で投与開始前 (2.73±1.74日) と比べて有意に増加した [いずれも p<0.001 (t検定) : Figure 3]。

有効性解析対象症例のうち各便秘症状の評価が可能であった症例全体では、第48週の各便秘症状の改善割合は、便の硬さが81.5%、いきみの程度が76.8%、残便感が76.2%、腹

Table 4 副作用の発現状況：IBS-Cの有無別

	使用成績調査（4週間） N = 3164			特定使用成績調査（48週間） N = 1073		
	IBS-C なし	IBS-C あり	不明	IBS-C なし	IBS-C あり	不明
安全性解析対象症例数	2989	97	78	1018	23	32
副作用等の発現例数	363	19	7	174	3	4
副作用等の発現件数	417	22	7	207	3	4
副作用等の発現割合（%）	12.1	19.6	9.0	17.1	13.0	12.5
p値 ^a	0.040（IBS-Cあり vs. IBS-Cなし）			0.783 N.S.（IBS-Cあり vs. IBS-Cなし）		
副作用等の種類（SOC/PT）	発現例数（%）			発現例数（%）		
胃腸障害	327（10.9）	16（16.5）	7（9.0）	154（15.1）	3（13.0）	3（9.4）
下痢	157（5.3）	5（5.2）	5（6.4）	90（8.8）	0	2（6.3）
悪心	127（4.2）	7（7.2）	2（2.6）	47（4.6）	2（8.7）	1（3.1）
嘔吐	28（0.9）	2（2.1）	0	6（0.6）	1（4.3）	0
腹痛	14（0.5）	1（1.0）	0	7（0.7）	0	0
腹部膨満	8（0.3）	2（2.1）	0	3（0.3）	0	0
腹部不快感	6（0.2）	2（2.1）	0	3（0.3）	0	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	22（0.7）	3（3.1）	0	20（2.0）	0	1（3.1）
異常感	12（0.4）	2（2.1）	0	6（0.6）	0	1（3.1）
倦怠感	0	1（1.0）	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.22.1

a：Fisherの直接確率法

IBS-C：便秘型過敏性腸症候群，N：安全性解析対象症例数，N.S.：有意差なし，PT：基本語，SOC：器官別大分類

いずれかの調査でIBS-Cを有する患者に発現した副作用を表示した。

部不快感が77.7%，腹部膨満感が74.7%であった（Table 5）。

なお，48週間継続症例，IBS-Cを有する患者においても，排便回数・排便日数，各便秘症状の持続した改善が認められ，全体の成績と同様の傾向がみられた（Supplemental Table 4～6）。

(2)有効割合

有効性解析対象症例数から有効性評価が不明であった症例を除いた有効性評価可能症例全

体では，有効割合は77.0%であった（Table 6）。IBS-Cを有する患者での有効割合は75.0%であり，IBS-Cを有しない患者（77.2%）との間に有意な差は認められなかった。観察期間別の有効割合は，4週間未満が57.7%，4週間以上48週間未満が71.9%，48週間以上が84.8%であり，カテゴリー間に統計学的有意差が認められた〔 $p < 0.001$ （ χ^2 検定）〕。

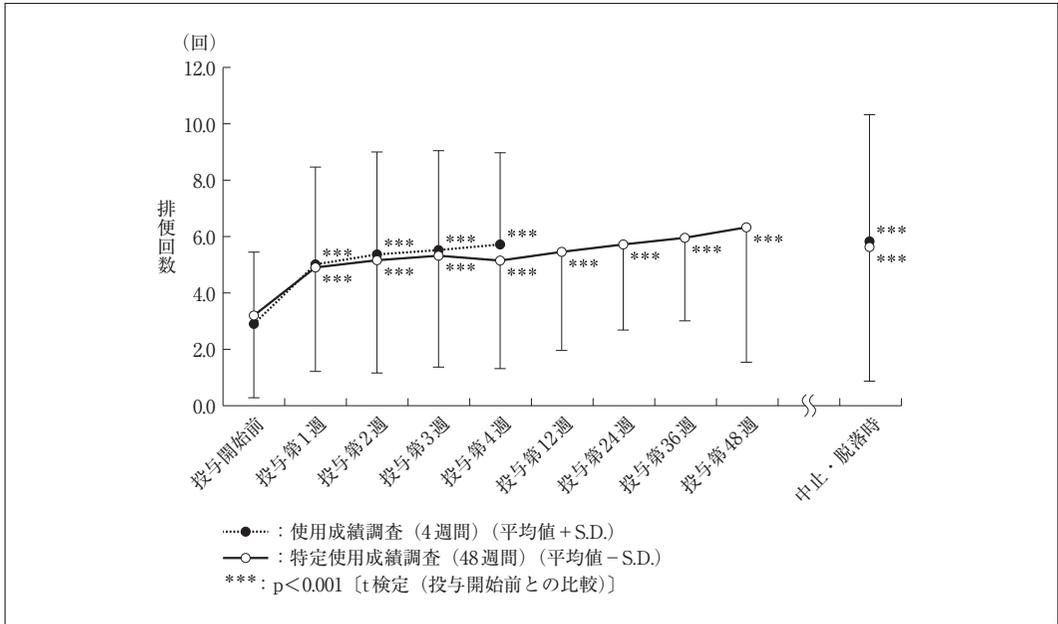


Figure 2 1週間あたりの排便回数

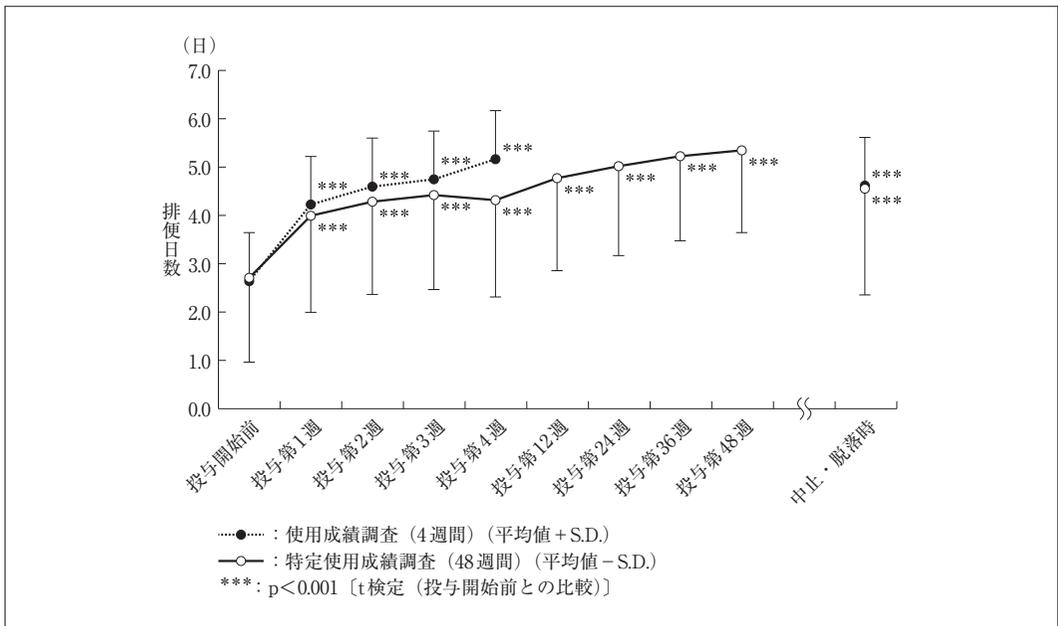


Figure 3 1週間あたりの排便日数

Table 5 便秘症状に対する改善効果（使用成績調査）
使用成績調査（n=2973）

	便の硬さ	いきみの程度	残便感	腹部不快感	腹部膨満感
改善	1861	1617	1405	1322	1358
不変	467	556	608	607	599
悪化	61	27	36	90	61
判定不能	481	533	539	514	515
症状なし	—	137	280	336	336
記載なし	103	103	105	104	104
改善割合 ^a (%)	77.9	73.5	68.6	65.5	67.3

特定使用成績調査（n=383）：投与第48週

	便の硬さ	いきみの程度	残便感	腹部不快感	腹部膨満感
改善	300	265	259	258	248
不変	63	77	80	71	83
悪化	5	3	1	3	1
判定不能	14	13	14	18	17
症状なし	—	24	29	33	34
記載なし	1	1	0	0	0
改善割合 ^a (%)	81.5	76.8	76.2	77.7	74.7

a：改善割合は、例数全体から判定不能、症状なし、記載なしの症例を除いた効果判定母集団を「改善」+「不変」+「悪化」としたときの「改善」の割合とした。

n：評価例数

Ⅲ 考 察

アミティーザカプセルは、小腸上皮頂端膜に存在するCIC-2クロライドチャンネルを活性化し、腸管内への水分分泌を促進して便を軟らかくすることにより、腸管内の輸送を高めて排便を促進する。本剤の国内第Ⅲ相比較試験（CC0831試験）および国内第Ⅲ相長期投与試験（CC0832試験）では、便通異常の改善効果が投与後早期に認められ、自発排便回数を含む全ての有効性評価項目について、その効果が長期にわたり持続することが示された¹⁴⁾。

本使用成績調査は、臨床下で本剤を4週間投与したときの安全性および有効性を確認する目的で実施し、重点調査項目を「IBS-Cを併発している患者の安全性情報の収集」とした。また、本剤は慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）を適応とするため、長期に服用する可能性があることから、本特定使用成績調査は、本剤を48週間投与したときの安全性および有効性を確認する目的で実施した。

安全性について、使用成績調査での副作用発現割合は12.3%であり、国内第Ⅲ相比較試験¹⁴⁾（1日48μg投与）の副作用発現割合（41.9%）

Table 6 有効割合

使用成績調査 (4週間)

	有効性評価 可能例数 ^a	有効	無効	有効割合 (%)	p値 ^c
全体	1836	1469	367	80.0	—
IBS-C					
無	1743	1397	346	80.1	0.113 N.S.
有	64	46	18	71.9	
観察期間 (投与期間)					
4週間未満	239	116	123	48.5	<0.001
4週間以上	1594	1352	242	84.8	

特定使用成績調査 (48週間)

	有効性評価 可能例数 ^b	有効	無効	有効割合 (%)	p値 ^c
全体	630	485	145	77.0	—
IBS-C					
無	610	471	139	77.2	0.741 N.S.
有	12	9	3	75.0	
観察期間 (投与期間)					
4週間未満	52	30	22	57.7	<0.001
4週間以上48週間未満	274	197	77	71.9	
48週間以上	303	257	46	84.8	

a: 全体の有効割合は、有効性解析対象症例3010例のうち有効性評価が不明であった1174例を除く1836例を有効性評価可能症例として算出した。同様に、各項目別においても、有効性解析対象症例数から有効性評価が不明であった症例を除いた有効性評価可能症例数で有効割合を算出した。

b: 全体の有効割合は、有効性解析対象症例1045例のうち有効性評価が不明であった415例を除く630例を有効性評価可能症例として算出した。同様に、各項目別においても、有効性解析対象症例数から有効性評価が不明であった症例を除いた有効性評価可能症例数で有効割合を算出した。

c: 2×2はFisherの直接確率検定, 2×3以上は χ^2 検定

IBS-C: 便秘型過敏性腸症候群, N.S.: 有意差なし

と比較して低く、重篤な副作用はいずれも本剤の投与中止後に回復した。主な副作用である下痢、悪心の発現割合(それぞれ5.3%, 4.3%)も国内第Ⅲ相比較試験成績(下痢14.5%, 悪心14.5%)と比較して低く、重篤例も少数であった。特定使用成績調査における副作用発現割合(16.9%), 下痢および悪心の発現割合(それぞれ8.6%, 4.7%)についても国内第Ⅲ相

長期投与試験⁴⁾の副作用発現割合(全体73.2%, 下痢37.3%, 悪心27.3%)と比較して低く、重篤例も少数であった。なお、これらの副作用については、承認時より本剤添付文書に記載し注意喚起を行っているため、追加の注意喚起は不要と考えられた。

本剤の主な副作用の1つである下痢は、本剤の薬理作用と関係が深いと考えられる。一

方、悪心の発現機序は明確ではないが、関連する要因として、薬理作用であるCIC-2クロライドチャネルの活性化による小腸内水分量の増加¹⁴⁾、胃内容物排泄遅延と空腹時の胃容積増大¹⁵⁾、腸液分泌増加¹⁶⁾や排便抑制¹⁷⁾などが関与する可能性がある。また、本剤投与後の下痢、悪心、嘔吐など胃腸障害の発現は、服用タイミング（食事の前か後か）に影響されること¹⁸⁾、また用量依存的に発現すること¹⁹⁾が報告されている。なお、本報告ではデータを提示しなかったが、使用成績調査の観察期間が7日以下であった261例の中止理由は、有害事象が164例、有害事象+その他が8例であり、有害事象の発現による中止が2/3近くを占めた。同様に、特定使用成績調査でも、観察期間が7日以下であった79例の中止理由は有害事象の発現による中止が約6割を占め、また当該調査における観察期間別の副作用発現割合は、4週間未満が約4割と最も多かった。そのため、本剤を用いた慢性便秘症治療においては、患者に適切な服用タイミング（朝食後および夕食後）を指導するとともに比較的早期にこれらの事象が発現しやすいことを説明し、症状に応じて12 μ g製剤を用いるなど減量を考慮することが、副作用マネジメントの観点から望ましいと考えられる。

使用成績調査の重点調査項目であるIBS-Cを有する患者計120例（使用成績調査97例、特定使用成績調査23例）を評価した結果、使用成績調査においてIBS-Cを有する患者の副作用発現割合は、IBS-Cを有しない患者に比べて有意に高く（19.6% vs. 12.1%）、特定使用成績調査においては明らかな差は認められず（13.0% vs. 17.1%）、両調査で一貫した傾向はみられなかった。使用成績調査でIBS-Cを有する患者での副作用発現割合が高かったことは、IBS-Cによって起こる様々な消化器症状と本剤投与によって生じる副作用との明確な区別が難しいことに起因している可能性がある。一方、特定使用成績調査で差がみられな

かったのは、患者数が23例と少数であったことが影響していると考えられる。そのため、引き続き製造販売後の安全性に関する情報を収集し、IBS-Cを有する患者において何らかのリスクが疑われる場合には、必要に応じて適切に安全対策を講じる必要がある。

有効性について、両調査ともに1週間あたりの排便回数・排便日数ともに、全ての評価時期で投与開始前に比べて有意に増加した。なお、特定使用成績調査〔各時期の1週間あたりの排便回数：4.9～6.4回（平均値の範囲）〕と国内第Ⅲ相長期投与試験〔第1週～第48週までの1週間あたりの排便回数：5.4～6.7回（平均値の範囲）〕¹⁴⁾では、救済薬の使用状況や集計方法などが異なるため、両者の排便回数の結果を直接比較することは困難であるものの、排便回数の改善は両者でおおむね同程度であったと考えられる。また、各便秘症状（便の硬さ、いきみの程度、残便感、腹部不快感、腹部膨満感）の改善割合は、使用成績調査では65.5～77.9%、特定使用成績調査（投与第48週）では74.7～81.5%であった。これは、本剤の薬理作用であるCIC-2クロライドチャネルの活性化による小腸内水分分泌促進作用により、便の性状が柔らかくなり、便秘に伴う諸症状（いきみの程度や残便感）が改善し、その改善効果が長期にわたり持続した結果と考えられた。これら排便や便秘症状に対する効果を基に判定した有効割合は、使用成績調査では80.0%、特定使用成績調査では77.0%であった。

以上、本剤の使用実態下における使用成績調査および特定使用成績調査の結果、留意すべき追加事項は発生しなかったことから、引き続き承認内容および添付文書の使用上の注意に基づく安全対策を継続していく。

<謝辞>

使用成績調査、特定使用成績調査にご協力賜りました先生方に感謝申し上げます。

利益相反

唐澤佑輔, 神蔵 巧, 野澤一貴は, ヴィアトリス製薬株式会社の社員である。

参 考 文 献

- 1) Sun SX, Dibonaventura M, Purayidathil FW, et al. Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use : an analysis of the National Health and Wellness Survey. *Dig Dis Sci.* 2011 ; **56**(9) : 2688-95.
- 2) Choung RS, Rey E, Richard Locke G 3rd, et al. Chronic constipation and co-morbidities : a prospective population-based nested case-control study. *United European Gastroenterol J.* 2016 ; **4**(1) : 142-51.
- 3) Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, et al. Colonic transit time and rectoanal videomanometry in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 ; **74**(2) : 268-72.
- 4) Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, et al. Dementia with Lewy bodies : early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics.* 2013 ; **13**(2) : 128-38.
- 5) Richard Locke G 3rd, Pemberton JH, Phillips SF. AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2000 ; **119**(6) : 1766-78.
- 6) Maleki D, Locke GR 3rd, Camilleri M, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med.* 2000 ; **160**(18) : 2808-16.
- 7) Janatuinen E, Pikkarainen P, Laakso M, Pyörälä K. Gastrointestinal symptoms in middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol.* 1993 ; **28**(5) : 427-32.
- 8) Ron Y, Leibovitz A, Monastirski N, et al. Colonic transit time in diabetic and nondiabetic long-term care patients. *Gerontology.* 2002 ; **48**(4) : 250-3.
- 9) 春名成則, 神蔵 巧, 中川充広, 大竹一嘉. 慢性便秘症患者におけるルビプロストンの安全性・有効性の検討—使用成績調査4週間のデータによる検討—. *新薬と臨牀* 2020 ; **69** : 10-27.
- 10) 神蔵 巧, 春名成則, 大竹一嘉. 慢性便秘症患者におけるルビプロストンの安全性・有効性の検討 : 特定使用成績調査48週間のデータによる検討. *診療と新薬* 2020 ; **57** : 201-15.
- 11) 清野貴嗣, 春名成則, 神蔵 巧, 大竹一嘉. 65歳以上の慢性便秘症患者に対するMg製剤および刺激性下剤からルビプロストンへの切替治療時における安全性および有効性の検討 : 使用成績調査からのサブ解析. *診療と新薬* 2020 ; **57** : 217-27.
- 12) 清野貴嗣, 神蔵 巧, 春名成則. 65歳以上の慢性便秘症患者におけるルビプロストンの安全性・有効性の検討 : 使用成績調査4週間および特定使用成績調査48週間のデータからの検討. *診療と新薬* 2020 ; **57** : 577-87.
- 13) 春名成則, 神蔵 巧, 清野貴嗣. 慢性便秘症患者におけるルビプロストンの安全性ならびに有効性の検討 : 治療継続性, 合併症を有する症例における検討ならびに安全性・有効性に関連する影響因子の検討. *診療と新薬* 2020 ; **57** : 739-58.
- 14) Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, et al. Lubiprostone increases spontaneous bowel movement frequency and quality of life in patients with chronic idiopathic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 ; **13**(2) : 294-301.
- 15) Chan WW, Mashimo H. Lubiprostone increases small intestinal smooth muscle contractions through a prostaglandin E receptor 1 (EP1)-mediated pathway. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013 ; **19**(3) : 312-8.
- 16) Camilleri M, Bharucha AE, Ueno R, et al. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric

- sensory, and motor functions in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006 ; **290**(5) : G942-7.
- 17) Cryer B, Drossman DA, Chey WD, et al. Analysis of nausea in clinical studies of lubiprostone for the treatment of constipation disorders. *Dig Dis Sci.* 2017 ; **62**(12) : 3568-78.
- 18) Johanson JF, Ueno R. Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation : a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 ; **25**(11) : 1351-61.
- 19) Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Ueno R. Efficacy and safety of oral lubiprostone in constipated patients with or without irritable bowel syndrome : a randomized, placebo-controlled and dose-finding study. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 ; **23**(6) : 544-e205.

Supplemental Table 1 1週間あたりの排便回数（使用成績調査：N=3010）

	投与開始前	投与第1週	投与第2週	投与第3週	投与第4週	投与第4週以降	中止時
全体							
n	2245	1609	1600	1378	993	1693	288
平均値	2.93	5.01	5.38	5.50	5.71	5.43	5.78
S.D.	2.52	3.45	3.62	3.54	3.26	3.22	4.52
p 値 ^a		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
4週間継続症例							
n	1734	1320	1408	1266	958	1693	
平均値	2.88	4.91	5.35	5.50	5.67	5.43	
S.D.	2.48	3.29	3.56	3.46	3.09	3.22	
p 値 ^a		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
IBS-Cを有する患者							
n	76	56	54	48	43	55	13
平均値	3.39	6.44	6.73	6.58	7.48	7.15	4.69
S.D.	3.15	4.30	4.67	3.68	4.14	4.07	3.12
p 値 ^a		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.176 N.S.

a：t検定（投与開始前との比較）

IBS-C：便秘型過敏性腸症候群，n：評価例数，N：有効性解析対象症例数，N.S.：有意差なし，S.D.：標準偏差

Supplemental Table 2 1週間あたりの排便日数（使用成績調査：N=3010）

	投与開始前	投与第1週	投与第2週	投与第3週	投与第4週	投与第4週以降	中止時
全体							
n	2186	1582	1585	1365	962	1668	268
平均値	2.66	4.22	4.60	4.74	5.16	4.84	4.59
S.D.	1.70	2.01	1.95	1.93	1.81	1.93	2.30
p値 ^a		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
4週間継続症例							
n	1705	1310	1404	1260	929	1668	
平均値	2.64	4.20	4.62	4.75	5.17	4.84	
S.D.	1.65	1.95	1.92	1.90	1.81	1.93	
p値 ^a		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
IBS-Cを有する患者							
n	74	54	51	45	40	52	13
平均値	2.93	4.59	4.82	5.04	5.39	5.32	3.85
S.D.	1.99	1.94	2.01	2.05	1.97	1.95	2.60
p値 ^a		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.150 N.S.

a：t検定（投与開始前との比較）

IBS-C：便秘型過敏性腸症候群，n：評価例数，N：有効性解析対象症例数，N.S.：有意差なし，S.D.：標準偏差

Supplemental Table 3 便秘症状に対する改善効果（使用成績調査）

4週間継続症例（n = 2235）

	便の硬さ	いきみの程度	残便感	腹部不快感	腹部膨満感
改善	1631	1412	1236	1180	1210
不変	334	422	468	471	465
悪化	26	10	17	35	25
判定不能	194	235	234	218	215
症状なし	—	105	228	280	269
記載なし	50	51	52	51	51
改善割合 ^a (%)	81.9	76.6	71.8	70.0	71.2

IBS-Cを有する患者（n = 95）

	便の硬さ	いきみの程度	残便感	腹部不快感	腹部膨満感
改善	63	60	44	42	45
不変	14	15	24	22	23
悪化	2	1	2	6	5
判定不能	13	16	16	15	16
症状なし	—	0	6	7	3
記載なし	3	3	3	3	3
改善割合 ^a (%)	79.7	78.9	62.9	60.0	61.6

a：改善割合は、例数全体から判定不能、症状なし、記載なしの症例を除いた効果判定母集団を「改善」+「不変」+「悪化」としたときの「改善」の割合とした。

IBS-C：便秘型過敏性腸症候群，n：評価例数

Supplemental Table 4 1週間あたりの排便回数(特定使用成績調査: N = 1073)

	投与開始前	投与第1週	投与第2週	投与第3週	投与第4週	投与第12週	投与第24週	投与第36週	投与第48週	投与第48週以降	中止・脱落時
全体											
n	663	602	580	584	610	524	394	330	307	294	278
平均値	3.20	4.92	5.18	5.31	5.13	5.45	5.70	5.94	6.30	6.37	5.60
S.D.	2.92	3.71	4.03	3.95	3.82	3.51	3.04	2.97	4.81	4.92	4.77
p 値 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
48週間継続症例											
n	279	258	263	280	289	288	282	288	291	294	
平均値	3.24	4.88	5.29	5.30	5.27	5.62	5.94	6.03	6.36	6.37	
S.D.	2.82	3.25	3.83	3.37	3.77	3.03	3.02	3.03	4.92	4.92	
p 値 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
IBS-Cを有する患者											
n	15	10	9	12	13	11	10	6	4	4	5
平均値	3.47	7.90	6.89	5.75	6.23	7.18	7.10	7.33	8.25	8.25	4.80
S.D.	2.53	4.55	3.41	3.11	3.60	5.42	3.30	3.50	3.42	3.42	3.60
p 値 ^a	0.020	0.020	0.013	0.054 N.S.	0.030	0.065 N.S.	0.007	0.015	0.009	0.009	0.399 N.S.

a: t検定(投与開始前との比較)

IBS-C: 便秘型過敏性腸症候群, n: 評価例数, N: 有効性解析対象症例数, N.S.: 有意差なし, S.D.: 標準偏差

Supplemental Table 5 1週間あたりの排便回数（特定使用成績調査：N = 1073）

	投与開始前	投与第1週	投与第2週	投与第3週	投与第4週	投与第12週	投与第24週	投与第36週	投与第48週	投与第48週以降	中止・脱落時
全体											
n	667	611	589	594	616	545	409	338	312	299	272
平均値	2.73	4.00	4.29	4.42	4.32	4.77	5.01	5.21	5.33	5.34	4.54
S.D.	1.74	1.99	1.92	1.95	2.00	1.91	1.84	1.75	1.70	1.71	2.20
p 値 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
48週間継続症例											
n	292	271	277	294	305	309	298	296	296	299	
平均値	2.77	4.06	4.42	4.48	4.37	4.96	5.15	5.29	5.35	5.34	
S.D.	1.71	1.91	1.90	1.92	2.02	1.80	1.74	1.69	1.70	1.71	
p 値 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
IBS-Cを有する患者											
n	15	10	9	12	13	11	10	6	4	4	5
平均値	3.07	4.80	5.00	4.58	5.00	5.09	5.70	5.33	5.75	5.75	4.20
S.D.	1.95	1.94	1.85	2.06	2.04	2.02	2.00	1.25	0.83	0.83	3.06
p 値 ^a		0.048	0.026	0.071 N.S.	0.020	0.021	0.005	0.021	0.021	0.021	0.373 N.S.

a : t検定（投与開始前との比較）

IBS-C：便秘型過敏性腸症候群，n：評価例数，N：有効性解析対象症例数，N.S.：有意差なし，S.D.：標準偏差

Supplemental Table 6 便秘症状に対する改善効果（特定使用成績調査）

48週間継続症例（n=361）：第48週以降

	便の硬さ	いきみの程度	残便感	腹部不快感	腹部膨満感
改善	287	251	247	248	237
不変	59	74	76	68	81
悪化	4	3	1	1	1
判定不能	10	10	10	13	12
症状なし	—	22	27	31	30
記載なし	1	1	0	0	0
改善割合 ^a (%)	82.0	76.5	76.2	78.2	74.3

IBS-Cを有する患者（n=4）：第48週以降

	便の硬さ	いきみの程度	残便感	腹部不快感	腹部膨満感
改善	4	4	3	4	4
不変	0	0	1	0	0
悪化	0	0	0	0	0
判定不能	0	0	0	0	0
症状なし	—	0	0	0	0
記載なし	0	0	0	0	0
改善割合 ^a (%)	100	100	75.0	100	100

a：改善割合は、例数全体から判定不能、症状なし、記載なしの症例を除いた効果判定母集団を「改善」+「不変」+「悪化」としたときの「改善」の割合とした。

n：評価例数

（受理日：2023年12月13日）