



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

神蔵 巧¹⁾ / 春名成則¹⁾ / 大竹一嘉²⁾

Safety and Efficacy of Lubiprostone for Treatment of Chronic Constipation: A Long-term (48-week) Post-marketing Surveillance in Japan

Takumi KANZO¹⁾ / Shigenori HARUNA¹⁾ / Kazuyoshi OTAKE²⁾

1) Post-marketing Surveillance Group, Medical Affairs Div., Medical Affairs Dept., Mylan EPD G.K.

2) Medical Affairs Dept., Mylan EPD G.K.

Corresponding Author: Takumi Kanzo, Mylan EPD G.K. Tel; +81-3-5656-0516 E-mail; takumi.kanzo@mylan.com

● Abstract

Objectives : 慢性便秘症患者に対するルビプロストン投与時の市販後データを取得し、使用実態下における長期の安全性、有効性を確認することを目的として特定使用成績調査（以下、本調査）を実施した。

Methods : 本調査では Electric Data capture システム（以下、EDC）を用いて患者登録ならびにデータの収集を実施した。対象となる慢性便秘症患者の登録は中央登録方式により行った。観察期間を 48 週間とし、観察期間終了後 EDC に入力されたデータを収集し、集計・解析を行った。有効性評価は、1 週間あたりの排便回数・排便日数、便秘症状、および問診票を用いた Quality of Life（以下、QOL）とした。安全性評価は、観察期間内で認められた副作用の発現頻度とした。なお、本調査の目標症例数は、安全性解析対象症例として 1,000 例を設定した。

Results : 本調査の安全性解析対象症例は 1,048 例、有効性解析対象症例は 375 例であった。安全性解析対象症例における副作用発現率は 17.18% で、本剤に特徴的な副作用である下痢、悪心、嘔吐の発現率は 9.26%、4.68%、0.57% であった。また、本調査内で認められた副作用は、臨床試験時のものと同様の事象であった。有効性については、1 週間あたりの排便回数・排便日数とも週単位で有意な改善が認められ、その改善は投与 48 週後の長期にわたって持続していた。また、QOL についても全ての項目で長期にわたる有意な改善が認められた。

Conclusions : ルビプロストンの長期使用における安全性ならびに有効性が確認された。本調査で得られたデータは、今後の慢性便秘症に対するルビプロストンの適正使用に繋げ、患者の QOL 向上に寄与できるものと考えられる。

Key words : ルビプロストン, 便秘, 慢性便秘症, Post-marketing surveillance, 長期, prevalence

1) マイラン EPD 合同会社 メディカルアフェアーズ本部 メディカルアフェアーズ部 製造販売後調査グループ

2) マイラン EPD 合同会社 メディカルアフェアーズ本部

【連絡先（責任著者）】 マイラン EPD 合同会社 神蔵 巧（電話：03-5656-0516 E-mail：takumi.kanzo@mylan.com）

Introduction (緒言)

便秘は日常的によく認められる症状であるが、慢性化することにより、患者の生活の質 (Quality of Life : 以下, QOL) の著しい低下や種々の合併症を引き起こす。また、パーキンソン病¹⁾ やレビー小体型認知症²⁾ などの疾患の前駆症状の一つとして、さらに糖尿病^{3)~6)} の症状の一つとしても捉えられており、無視できない。従来、これらの便秘症状の治療には浸透圧性下剤や刺激性下剤等が使用されてきたが、2012年6月に従来の作用機序とは異なるルビプロストン (製品名: アミティーザ[®]) が約30年ぶりに慢性便秘症治療薬として承認されて以降、新しい作用機序を有する慢性便秘症治療薬が次々承認されている。

二環性の13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-プロスタグランジンE1誘導体であるルビプロストンは、世界初のクロライドチャンネルアクチベーターで、小腸上皮細胞頂端膜に存在するClC-2クロライドチャンネルを活性化させ、小腸腸管内腔への水分分泌を促進する薬理作用を有する⁷⁾。海外では、Sucampo Pharmaceuticals (現 Mallinckrodt Pharmaceuticals) が2006年に慢性特発性便秘症の適応で承認を取得し、本邦においては、2012年6月に慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く) の効能・効果で承認を取得した。

ルビプロストンの承認にあたっては、製造販売後調査の実施が課せられ、長期使用時の安全性ならびに有効性の確認を行う必要があったため、当局指導の下、ルビプロストンの投与を受けた慢性便秘症患者を対象とした特定使用成績調査を実施した。今回、2015年8月から2019年7月にかけて実施した特定使用成績調査 (以下、本調査) で収集した約1,000例のデータにより、製造販売後の使用実態下での長期使用における安全性ならびに有効性を検討したので報告する。

Methods (対象および方法)

ルビプロストン (以下、本剤) の特定使用成績調査は、Good Post-marketing Surveillance Practice (GPSP 省令) に基づき、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ならびに有効性を確認する目的で実施した。調査の実施にあたって

は、本剤が採用されている施設かつ調査実施が可能であると判断した施設を予め選定した上で、施設に打診し、調査参加意志のあった施設と書面で契約を交わした後から調査を開始した。

1. 対象および調査方法

対象となった患者は、アミティーザ[®]カプセルの添付文書に記載されている慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く) の患者で、調査予定症例数を300例 (登録予定症例数として1,000例) とした。調査症例数の設定根拠として、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」 (平成7年5月24日薬審第592号) を参考に、遅発性の有害事象の検出、高頻度に発現した有害事象の経時パターンを知るために、通常300~600例の収集が適当とされていることから、調査予定症例数を300例と設定した。なお、使用実態 (処方された患者の30~40%が48週間以上投与) から、48週間投与症例300例を収集するためには、登録予定症例として1,000例が必要と判断し、症例数を設定した。なお、本調査では Electric Data capture システム (以下、EDC) を用いて患者登録ならびにデータの収集を実施した。

本調査における症例登録は中央登録方式とし、調査担当医師が本剤の投与を開始後、登録時の必要事項をEDC上で入力し、原則14日以内に症例の登録情報を送信することで登録を行った。

本調査における調査データは観察期間終了後もしくは本剤の投与中止後に必要事項をEDC上で入力し、送信されたデータを調査データとして収集した。

なお、問診票を用いたQOL調査は、患者来院時に該当項目へ記入した問診票を回収し、データを収集した。

2. 観察期間

本調査の観察期間は48週間とした。48週間以上の投与を行った場合は48週時点までのデータを、観察期間中に薬剤の投与が中止された場合は、投与終了日までのデータを本調査のデータとして採用した。

3. 患者調査項目および評価項目

調査項目については、Table 1に示す。

安全性評価は、観察期間内で認められた副作用の

Table 1 特定使用成績調査 調査項目

項目	詳細
患者背景	年齢, 性別, 入院・外来別処方, 身長, 体重, 本剤使用理由, 便秘症の罹病期間および治療歴, その他既往歴, 合併症, アレルギー歴, IBS-C*, 妊娠・授乳の有無
ルビプロストン投与状況	1回投与量, 1日投与回数, 投与開始日, 投与量変更日と変更理由, 調査終了日(中止・脱落日を含め, 本調査期間における観察期間終了日にあたる最終投与日)又は継続投与の有無
併用薬	観察期間終了日又は投与終了日までに併用された薬剤名, 投与経路, 1回投与量および1日投与回数, 投与開始日, 投与終了日又は継続投与の有無, 使用理由
有害事象	本剤投与開始以降に発現した有害事象, 処置, 転帰, 転帰日, 薬剤との因果関係, 薬剤以外の要因
有効性	1週間あたりの排便回数, 1週間あたりの排便日数, 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), 問診票を用いた Quality of Life (QOL)

*IBS-C: 便秘型過敏性腸症候群

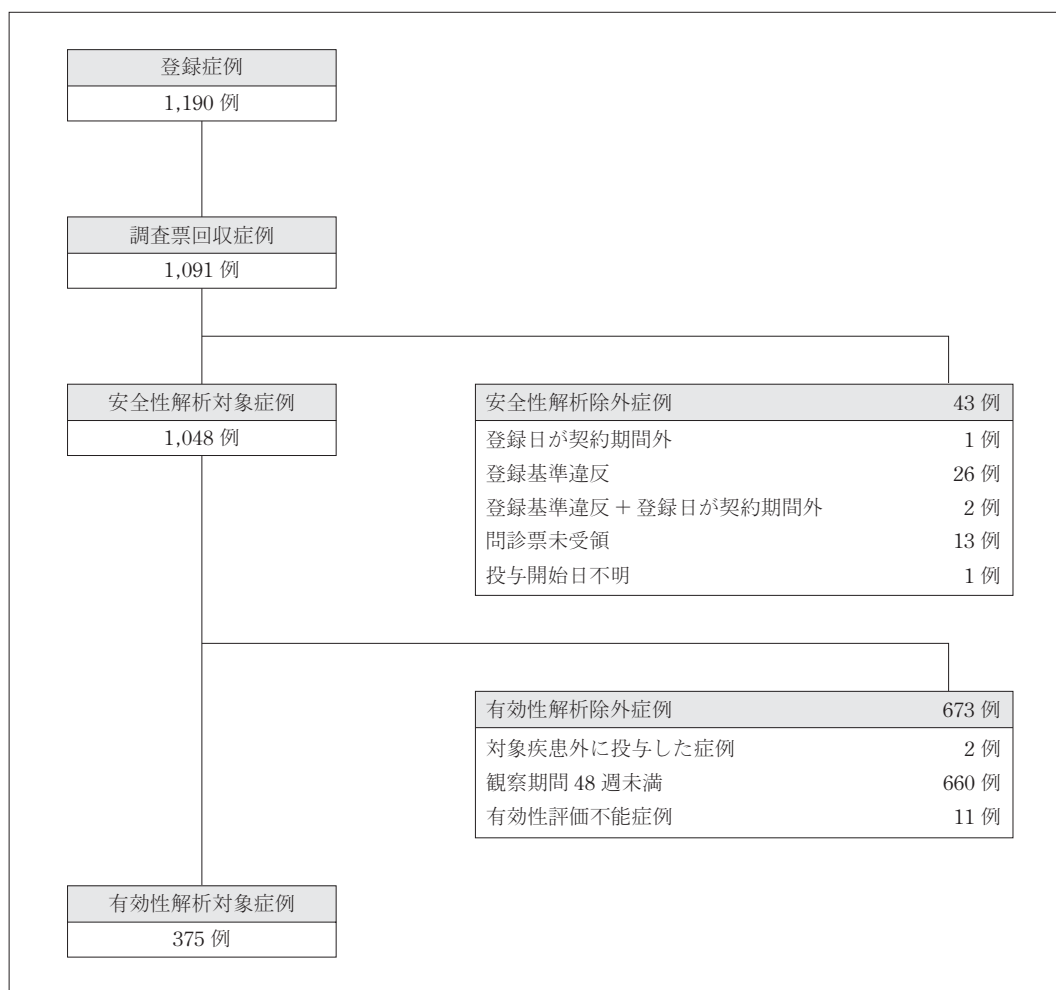


Figure 1 症例構成図

発現頻度とした。有害事象の取り扱いについては、事象が判明した時点で情報を精査し、医薬品医療機器等法に則って報告を行った。有効性評価は、1週間あたりの排便回数・排便日数、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)の改善および問診票を用いた QOL とした。

有効率は、「有効」と判断した症例を以下のように定義した。① 本剤投与開始前の1週間あたりの排便回数と観察期間終了直後に評価された1週間あたりの排便回数の差が増加している症例、② 本剤

Table 2 特定使用成績調査 患者背景 (N=1,048)

項 目		N	%	項 目		N	%
年齢	65歳未満	308	29.4	肝機能障害	なし	936	89.3
	65歳以上	740	70.6		あり	51	4.9
性別	男性	475	45.3		不明	61	5.8
	女性	573	54.7	腎機能障害	なし	784	74.8
BMI (kg/m ²)	< 18.5	92	8.8		あり	202	19.3
	18.5 ≤ < 25	409	39.0		不明	62	5.9
	25 ≤ < 30	115	11.0	IBS-C*	なし	997	95.1
	30 ≤	25	2.4		あり	22	2.1
	不明	407	38.8		不明	29	2.8
入院・外来別 処方	入院	74	7.1	併用薬	なし	993	94.8
	外来	974	92.9		あり	55	5.2
便秘症治療歴	なし	451	43.0	観察期間	4週間未満	189	18.0
	あり	499	47.6		4～48週間未満	471	44.9
	不明	98	9.4		48週間以上	388	37.0
既往歴	なし	794	75.8	初回 1日投与量	24 μg	372	35.5
	あり	254	24.2		48 μg	664	63.4
合併症	なし	300	28.6		不明	12	1.1
	あり	748	71.4	本剤使用理由	慢性便秘症	962	91.8
			薬剤性便秘症		31	3.0	
			症候性便秘症		51	4.9	
			その他		4	0.4	

*IBS-C：便秘型過敏性腸症候群

投与開始前の1週間あたりの排便日数と観察期間終了直後に評価された1週間あたりの排便日数の差が増加している症例, ③便秘症状の各項目において, 1項目でも「改善」となっていた症例。ただし, 5項目全て「不変」もしくは1項目でも「悪化」が認められた症例は「有効」症例としない。これらの項目において, ①～③の全ての項目に該当する症例を「有効」と判定した。

QOLは, Patient Assessment of Constipation Quality of Life Questionnaireの日本語版(JPAC-QOL)を用いて評価した。JPAC-QOLは, 便秘特異的な生活の質に対する悪影響の程度に応じてスコア(最小値:0～最大値:4)が各項目に与えられている⁸⁾。本調査では, 「心配/関心」, 「身体的不快感」, 「精神的な不快感」, 「満足度」および「合計」の項目別に, 本剤投与開始前から投与第48週までのスコア変化を評価した。なお, スコアの減少は, 「心配/関心」, 「身体的不快感」, 「精神的な不快感」が軽減し, 「満足度」が向上したことを示す。また, スコアの増加は, 「心配/関心」, 「身体的不快感」,

「精神的な不快感」が増大し, 「満足度」が低下したことを示す。

4. 統計解析

本調査で得られたデータの集計については, 患者背景別に集計を行い, それぞれの背景別に副作用発現率を算出した。また, 有効性評価項目である1週間あたりの排便回数・排便日数およびJPAC-QOLスコアの推移については, 本剤投与開始前および本剤投与開始後の観察時点ごとの平均値をそれぞれ算出した。有効性については, 「有効」と判定された症例の率を算出した。

本調査で得られたデータの解析は, SAS ver 9.2を用いて行った。副作用発現率ならびに有効性の各項目における群間比較はFisherの直接確率法もしくは χ^2 検定を用いて検定を行うものとした。また, 1週間あたりの排便回数・排便日数およびJPAC-QOLスコアの推移については対応のあるt-検定を用いて検定を行った。有意水準は両側0.05とし, p値が0.05以下の場合, 有意差ありとした。また, 本剤投与後に認められる副作用である下痢・

Table 3 観察期間別の副作用発現一覧

	観察期間			総計
	4週間未満 (~28日)	4~48週間未満 (28~335日)	48週間以上 (336日~)	
安全性解析対象症例数	189	471	388	1,048
副作用等の発現例数	76	90	14	180
副作用等の発現件数	86	111	20	217
副作用等の発現症例率	40.21	19.11	3.61	17.18
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)			
血液およびリンパ系障害		1 (0.21)		1 (0.10)
貧血		1 (0.21)		1 (0.10)
代謝および栄養障害		5 (1.06)		5 (0.48)
食欲減退		5 (1.06)		5 (0.48)
神経系障害	2 (1.06)	3 (0.64)	1 (0.26)	6 (0.57)
浮動性めまい	1 (0.53)	1 (0.21)		2 (0.19)
味覚異常		1 (0.21)		1 (0.10)
頭痛			1 (0.26)	1 (0.10)
失神	1 (0.53)	1 (0.21)		2 (0.19)
心臓障害		1 (0.21)		1 (0.10)
心停止		1 (0.21)		1 (0.10)
胃腸障害	68 (35.98)	80 (16.99)	11 (2.84)	159 (15.17)
腹部不快感		2 (0.42)	1 (0.26)	3 (0.29)
腹部膨満	1 (0.53)	2 (0.42)		3 (0.29)
腹痛	4 (2.12)	3 (0.64)		7 (0.67)
上腹部痛		1 (0.21)		1 (0.10)
慢性胃炎		1 (0.21)		1 (0.10)
便秘			1 (0.26)	1 (0.10)
下痢	37 (19.58)	49 (10.40)	7 (1.80)	93 (8.87)
消化不良	1 (0.53)	1 (0.21)		2 (0.19)
硬便			1 (0.26)	1 (0.10)
排便回数増加	1 (0.53)			1 (0.10)
悪心	25 (13.23)	24 (5.10)		49 (4.68)
口腔内不快感		1 (0.21)		1 (0.10)
流涎過多		1 (0.21)		1 (0.10)
口内炎		1 (0.21)		1 (0.10)
嘔吐	4 (2.12)	2 (0.42)		6 (0.57)
排便回数減少			1 (0.26)	1 (0.10)
消化管運動障害	1 (0.53)			1 (0.10)
軟便			1 (0.26)	1 (0.10)
肛門失禁		2 (0.42)		2 (0.19)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.53)	1 (0.21)		2 (0.19)
発疹	1 (0.53)			1 (0.10)
顔面腫脹		1 (0.21)		1 (0.10)
一般・全身障害および 投与部位の状態	9 (4.76)	7 (1.49)	4 (1.03)	20 (1.91)
悪寒			1 (0.26)	1 (0.10)
薬効不十分			2 (0.52)	2 (0.19)
薬効欠如			1 (0.26)	1 (0.10)
異常感	4 (2.12)	2 (0.42)	1 (0.26)	7 (0.67)
冷感	1 (0.53)			1 (0.10)
熱感		1 (0.21)		1 (0.10)
浮腫	2 (1.06)			2 (0.19)
末梢性浮腫	1 (0.53)	2 (0.42)		3 (0.29)
末梢腫脹		2 (0.42)		2 (0.19)
異物感	1 (0.53)			1 (0.10)
臨床検査		1 (0.21)		1 (0.10)
体重減少		1 (0.21)		1 (0.10)

Table 4-1 患者背景別発現率 (下痢)

患者背景		N	発現例数	率	p 値
BMI (kg/m ²)	18.5 未満	92	19	20.65	p = 0.003
	18.5 以上 25 未満	409	34	8.31	
	25 以上 30 未満	115	16	13.91	
	30 以上	25	5	20.00	
	不明	407	19	4.67	
既往歴	なし	794	54	6.80	p < 0.001
	あり	254	39	15.35	
合併症	なし	300	8	2.67	p < 0.001
	あり	748	85	11.36	
併用薬	なし	993	83	8.36	p = 0.024
	あり	55	10	18.18	
アレルギー歴	なし	938	82	8.74	p = 0.092
	あり	74	11	14.86	
	不明	36	0	0.00	

※ 群間において 2 × 2 群は Fisher の直接確立検定, それ以外は χ^2 検定

悪心・嘔吐について層別解析を実施し、これらの副作用に影響を与える因子について検討を行った。

Results (結果)

1. 症例構成

本調査の症例構成を Figure 1 に示す。

本調査に登録された症例は 1,190 例、そのうち調査票回収症例数は 1,091 例であった。調査票回収症例数から安全性解析対象除外症例 43 例を除いた 1,048 例を安全性解析対象症例とし、安全性解析対象症例から有効性解析対象除外症例 673 例を除いた 375 例を有効性解析対象症例とした。

2. 患者背景

本調査の患者背景を Table 2 に示す。

安全性解析対象症例 1,048 例について、年齢では 65 歳以上 70.6%、65 歳未満 29.4% と 65 歳以上の高齢者の比率が高率で、性別では女性 54.7%、男性 45.3% と女性の比率が高率であった。薬剤の処方比率は 48 μ g/日投与群が 63.4% と症例全体の約 2/3 を占め、24 μ g/日群は 35.5% であった。また、入院・外来別の処方率は、外来処方 92.9%、入院処方が 7.1% であった。

次に、便秘症治療歴について、治療歴ありの症例は 47.6%、治療歴なしの症例は 43.0% であった。何らかの疾患の既往歴ありの症例は 24.2%、既往歴なしの症例は 75.8%、合併症ありの症例は 71.4%

%, 合併症なしの症例は 28.6% であった。

肝機能障害の有無について、肝機能障害ありの症例は 4.9%、肝機能障害なしの症例は 89.3% であった。また、腎機能障害の有無については、腎機能障害ありの症例は 19.3%、腎機能障害なしの症例は 74.8% であった。便秘症治療薬の併用を含む併用薬の使用について、併用薬ありの症例は 5.2%、併用薬なしの症例は 94.8% であった。

更に、本調査の観察期間について、本剤投与 48 週間以上の症例は 37.0%、投与 4 ~ 48 週間未満の症例は 44.9%、投与 4 週間未満の症例は 18.0% であった。

本剤の使用理由について、慢性便秘症が 91.8%、薬剤性便秘症が 3.0%、症候性便秘症が 4.9% であった。

3. 安全性

① 観察期間別の副作用発現状況

本調査における観察期間別の副作用発現一覧を Table 3 に示す。

安全性解析対象症例 1,048 例中、180 例 217 件の副作用が報告され、その発現率は 17.18% であった。器官別大分類における発現率は、胃腸障害が最も多く 15.17% (159/1,048 例) であり、中でも下痢 8.87% (93/1,048 例)、悪心 4.68% (49/1,048 例)、嘔吐 0.57% (6/1,048 例) が多く認められた副作用であった (重複症例あり)。

Table 4-2 患者背景別発現率 (悪心)

患者背景		N	発現例数	率	p 値
BMI (kg/m ²)	18.5 未満	92	3	3.26	p = 0.233
	18.5 以上 25 未満	409	17	4.16	
	25 以上 30 未満	115	1	0.87	
	30 以上	25	2	8.00	
	不明	407	26	6.39	
既往歴	なし	794	33	4.16	p = 0.172
	あり	254	16	6.30	
合併症	なし	300	15	5.00	p = 0.748
	あり	748	34	4.55	
併用薬	なし	993	45	4.53	p = 0.319
	あり	55	4	7.27	
アレルギー歴	なし	938	39	4.16	p = 0.017
	あり	74	8	10.81	
	不明	36	2	5.56	

※ 群間において 2 × 2 群は Fisher の直接確立検定, それ以外は χ^2 検定

Table 4-3 患者背景別発現率 (嘔吐)

患者背景		N	発現例数	率	p 値
BMI (kg/m ²)	18.5 未満	92	0	0.00	p = 0.516
	18.5 以上 25 未満	409	4	0.98	
	25 以上 30 未満	115	0	0.00	
	30 以上	25	0	0.00	
	不明	407	2	0.49	
既往歴	なし	794	5	0.63	p = 1.000
	あり	254	1	0.39	
合併症	なし	300	2	0.67	p = 1.000
	あり	748	4	0.53	
併用薬	なし	993	6	0.60	p = 1.000
	あり	55	0	0.00	
アレルギー歴	なし	938	5	0.53	p = 1.000
	あり	74	0	0.00	
	不明	36	1	2.78	

※ 群間において 2 × 2 群は Fisher の直接確立検定, それ以外は χ^2 検定

観察期間別では, 本剤投与 4 週間未満に認められた副作用が最も多く 40.21% (76/189 例) であり, 投与 4 ~ 48 週間未満に認められた副作用は 19.11% (90/471 例), 投与 48 週間以上に認められた副作用は 3.61% (14/388 例) であった。

多く認められた副作用である下痢, 悪心, 嘔吐における観察期間別発現率は, 本剤投与 4 週間未満でそれぞれ, 下痢 19.58% (37/189 例), 悪心 13.23%

(25/189 例), 嘔吐 2.12% (4/189 例) であった。投与 4 ~ 48 週間未満では, 下痢 10.40% (49/471 例), 悪心 5.10% (24/471 例), 嘔吐 0.42% (2/471 例) であった。投与 48 週間以上では, 下痢 1.80% (7/388 例) であり, 悪心および嘔吐の発現は認められなかった。また, 投与 4 週未満における副作用発現例数に対する下痢・悪心・嘔吐合算の発現割合は 86.84% (66/76 例), 投与 4 ~ 48 週未満では

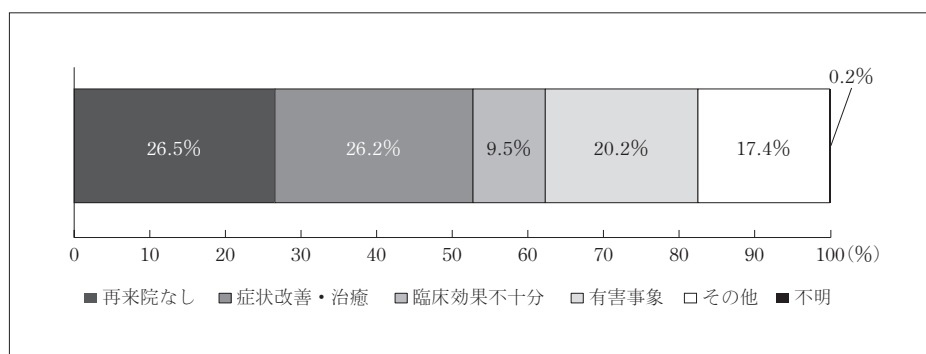


Figure 2 本剤投与後 中止・中断理由の内訳

83.33% (75/90 例), 投与 48 週間以上では 50.00% (7/14 例) であった。

② 下痢・悪心・嘔吐の患者背景別発現状況

本調査において高率で認められ, かつ, 本剤の第 III 相臨床試験⁹⁾でも高率で認められていた副作用である「下痢」・「悪心」・「嘔吐」の患者背景別発現率を検討した。

下痢の患者背景別発現率を Table 4-1 に示す。

患者背景別で有意差が認められたのは, BMI (18.5 未満 20.65%, 18.5 以上 25 未満 8.31%, 25 以上 30 未満 13.91%, 30 以上 20.00% : $p = 0.003$), 既往歴 (なし 6.80%, あり 15.35% : $p < 0.001$), 合併症 (なし 2.67%, あり 11.36%, $p < 0.001$), 併用薬 (なし 8.36%, あり 18.18%, $p = 0.024$) であった。アレルギー歴の有無別では有意差を認めなかった。

次に, 悪心の患者背景別発現率を Table 4-2 に示す。

患者背景別で有意差が認められたのは, アレルギー歴 (なし 4.16%, あり 10.81% : $p = 0.017$) であり, BMI, 既往歴の有無, 合併症の有無, 併用薬の有無別では有意差を認めなかった。

嘔吐の患者背景別発現率は Table 4-3 に示したとおり, 各群において有意差を認めなかった。

③ 中止・中断理由の内訳

本剤投与の中止ならびに中断理由の内訳を Figure 2 に示す。

安全性解析対象症例 1,048 例中, 投与第 48 週の観察期間終了時点まで本剤投与が継続した症例は 37.0% (388/1,048 例), 観察期間中に投与中止または中断となった症例は 63.0% (660/1,048 例) であった。投与中止または中断に至った症例のうち,

最も高い割合を示したのは「再来院なし」で 26.5%, 次いで「症状改善・治癒」26.2%, 「有害事象」20.2%, 「その他」17.4%, 「臨床効果不十分」9.5%, 「不明」0.2% であった。

4. 有効性

① 排便回数の推移

本剤の投与を 48 週間継続した有効性解析対象症例 375 例における, 観察時期別の排便回数の推移を Figure 3 に示す。

本剤投与開始前および本剤投与後の観察時期別の排便回数 (平均 \pm SD) はそれぞれ, 本剤投与開始前 3.24 ± 2.81 回 ($n = 280$), 投与第 1 週 4.89 ± 3.25 回 ($n = 260$), 投与第 2 週 5.30 ± 3.82 回 ($n = 265$), 投与第 3 週 5.31 ± 3.36 回 ($n = 282$), 投与第 4 週 5.28 ± 3.76 回 ($n = 291$), 投与第 12 週 5.62 ± 3.02 回 ($n = 290$), 投与第 24 週 5.94 ± 3.01 回 ($n = 284$), 投与第 36 週 6.03 ± 3.03 回 ($n = 289$), 投与第 48 週 6.36 ± 4.91 回 ($n = 295$) であった。本剤投与開始前と比較して, 本剤投与後第 1 週から全ての時点で有意な排便回数の増加が認められ ($p < 0.0001$, vs 投与開始前), 長期間排便回数の増加を維持していた。

② 排便日数の推移

本剤の投与を 48 週間継続した有効性解析対象症例 375 例における, 観察時期別の排便日数の推移を Figure 4 に示す。

本剤投与開始前および本剤投与後の観察時期別の排便日数 (平均 \pm SD) はそれぞれ, 本剤投与開始前 2.77 ± 1.71 日 ($n = 293$), 投与第 1 週 4.08 ± 1.92 日 ($n = 273$), 投与第 2 週 4.44 ± 1.90 日 ($n = 279$), 投与第 3 週 4.50 ± 1.93 日 ($n = 296$), 投与第 4 週 4.38 ± 2.02 日 ($n = 307$), 投与第 12 週

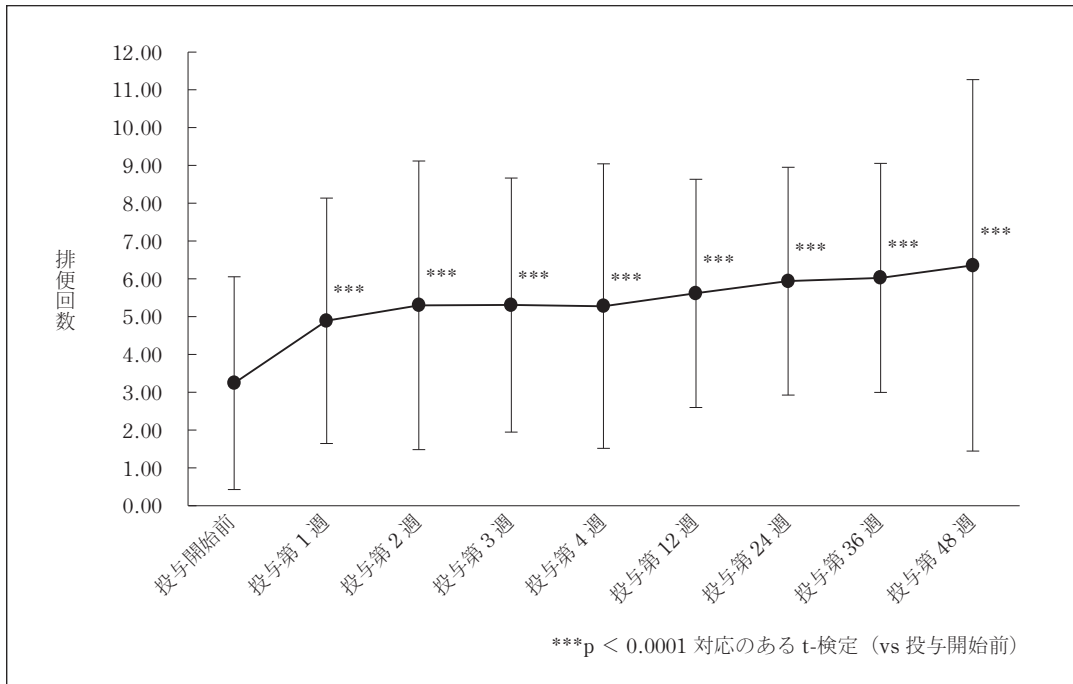


Figure 3 観察時期別の排便回数の推移

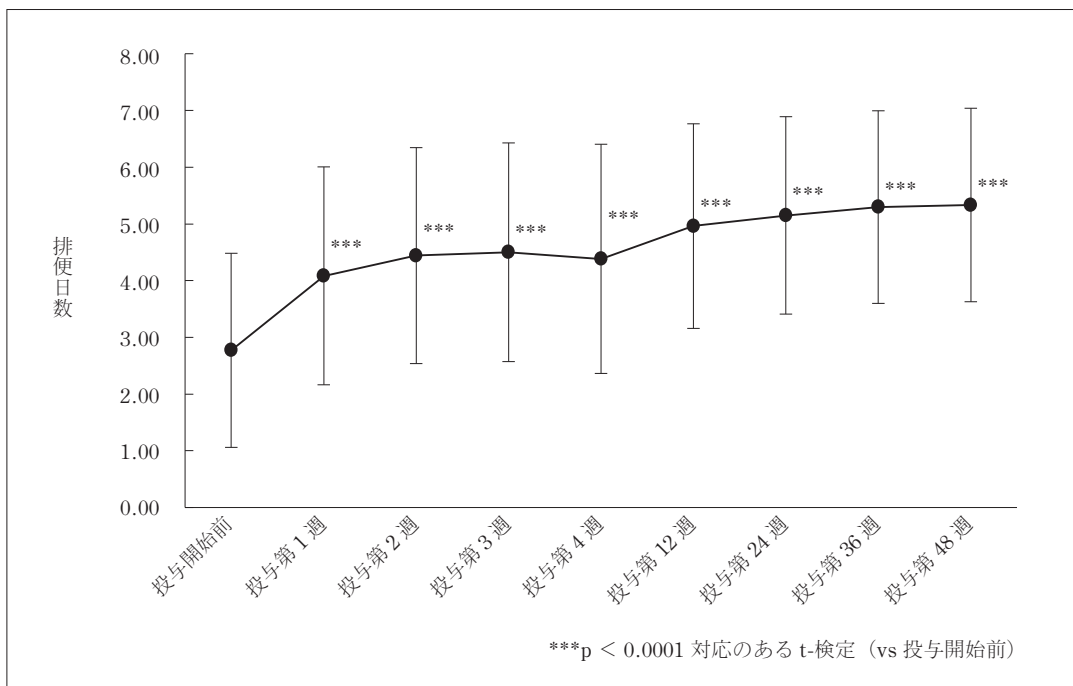


Figure 4 観察時期別の排便日数の推移

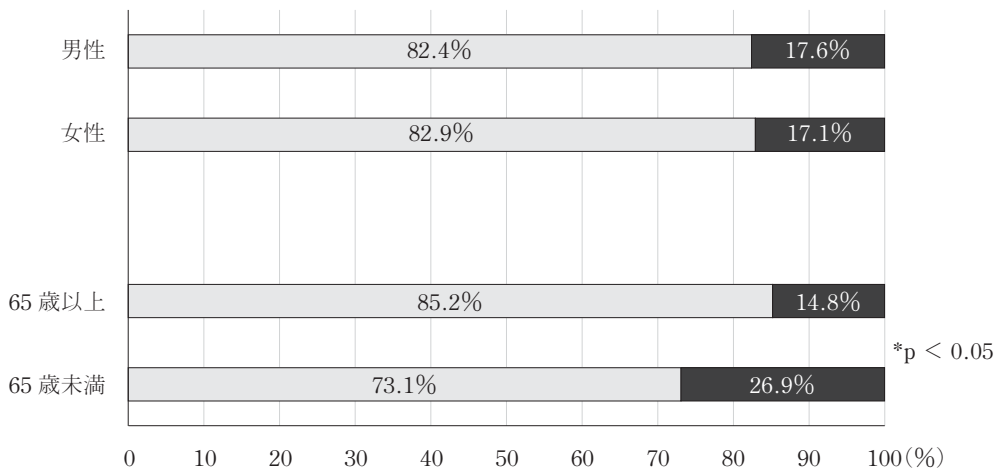
4.96 ± 1.80 日 (n = 311), 投与第 24 週 5.15 ± 1.74 日 (n = 300), 投与第 36 週 5.30 ± 1.70 日 (n = 297), 投与第 48 週 5.33 ± 1.71 日 (n = 300) であった。本剤投与開始前と比較して, 本剤投与後第 1 週から全ての時点で有意な排便日数の増加が認められ (p < 0.0001, vs 投与開始前), 長期間排便日数の増加を維持していた。

③ 有効率

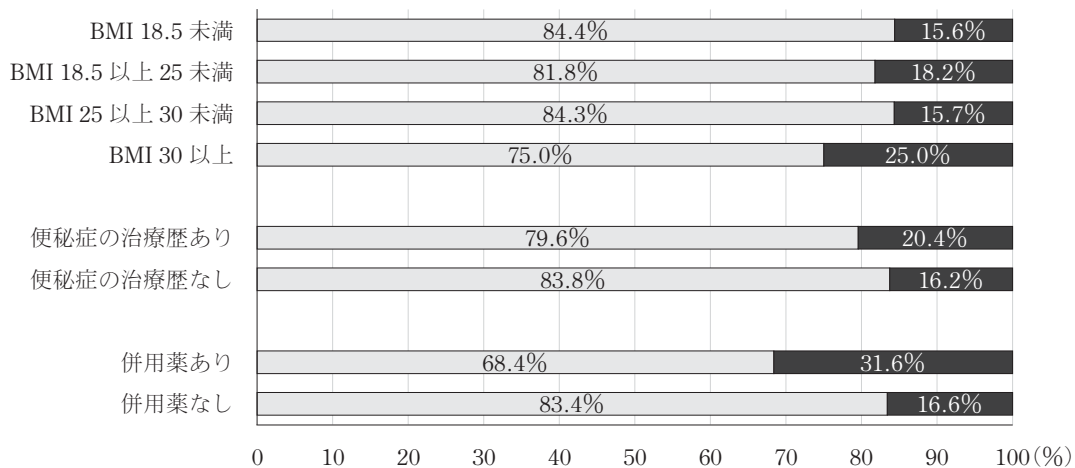
本剤の投与を 48 週間継続した有効性解析対象症例 375 例における有効率を検討した。375 例中, 有効と判定された症例は 310 例であり, 有効率は 82.67% (310/375 例) であった。

各患者背景別における有効率のうち, 性別, 年齢別での有効率を Figure 5-1 に示す。

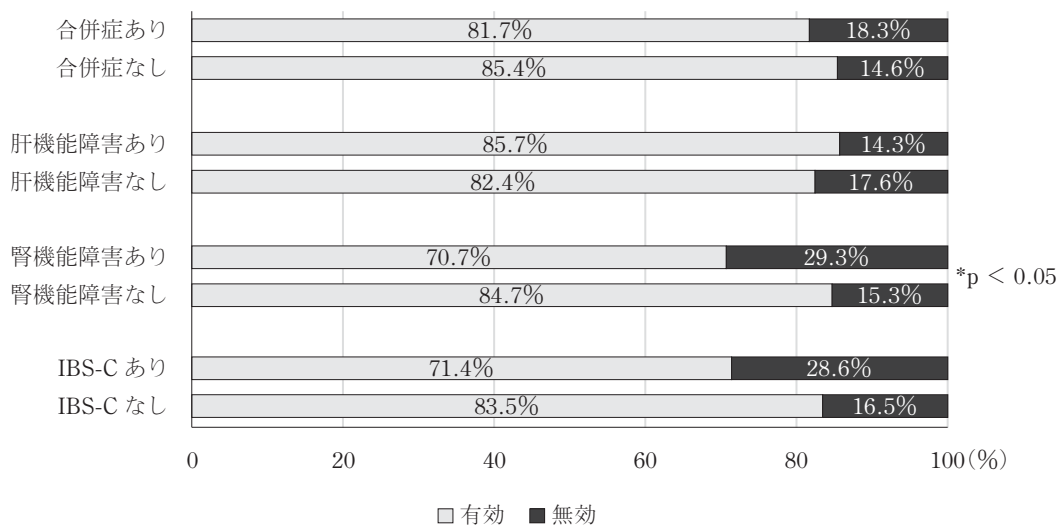
5-1) 有効率 (性別, 年齢別)



5-2) 有効率 (併用薬有無, 便秘症治療歴有無, BMI)



5-3) 有効率 (IBS-C, 合併症, 肝機能障害, 腎機能障害)



* χ^2 検定

Figure 5 有効率

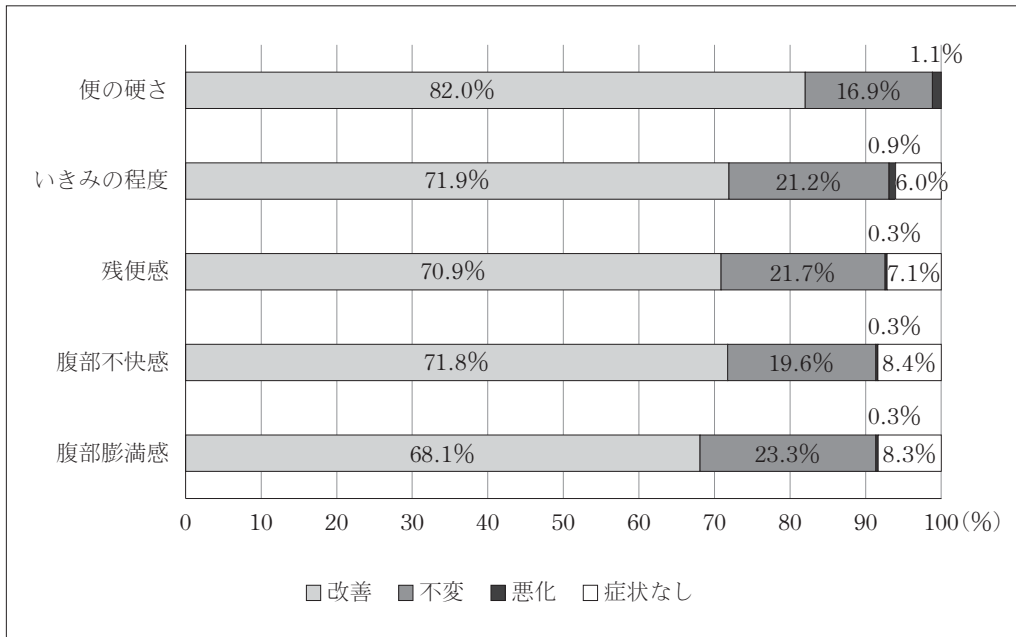


Figure 6 便秘症状の改善

Table 5 便秘症状の改善 (全症例：内訳)

	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	248	249	237
不変	59	74	76	68	81
悪化	4	3	1	1	1
判定不能	5	6	6	9	8
症状なし	0	21	25	29	29
記載なし	20	20	19	19	19
Total	375	375	375	375	375

性別における有効率は、男性、女性との比較で有意な差はなかった。年齢別における有効率は、65歳以上 85.2%、65歳未満 73.1%で65歳以上の群において有効率が有意に高かった (p < 0.05)。

次に、BMI 別、併用薬有無別、便秘症治療歴有無別での有効率を Figure 5-2 に示す。

BMI 別、併用薬有無別および便秘症治療歴有無別における有効率の比較においては、有意な差は認められなかった。

続いて、合併症有無別、腎機能障害有無別、肝機能障害有無別、IBS-C 有無別での有効率を Figure 5-3 に示す。

腎機能障害有無別における有効率は、腎機能障害あり 70.7%、腎機能障害なし 84.7%で腎機能障害

なしの群において有効率が有意に高かった (p < 0.05)。合併症有無別、肝機能障害有無別および IBS-C 有無別における有効率の比較においては、有意な差は認められなかった。

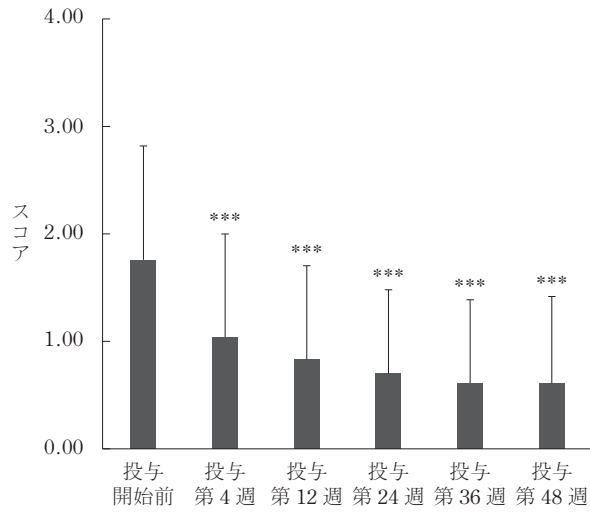
④ 便秘症状の改善

便秘症状の改善率を Figure 6 に示す。

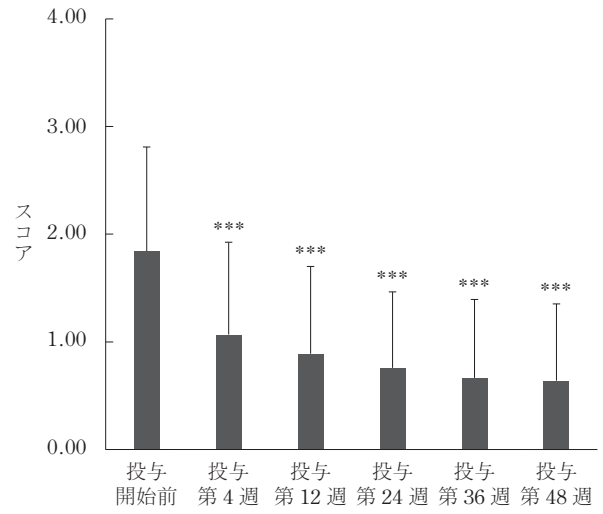
便秘の諸症状である便の硬さ、いきみの程度、残便感、腹部不快感、腹部膨満感について、本剤投与 48 週時点で「改善」と判定された率を検討した。なお、改善率算出時は「判定不能」ならびに「記載なし」を除いた症例数を用いて算出している (Table 5)。

本剤投与 48 週時点での便の硬さ、いきみの程度、残便感、腹部不快感、腹部膨満感で「改善」と

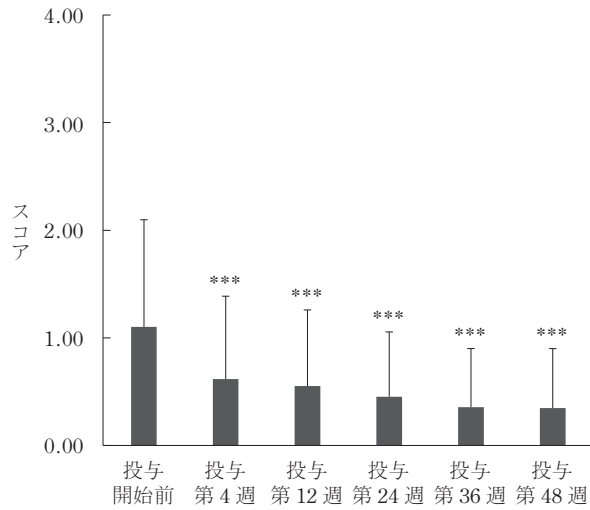
7-1) JPAC-QOL (心配/関心)



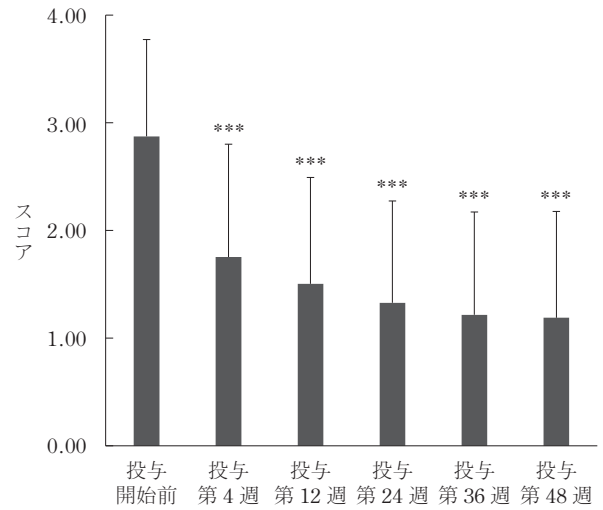
7-2) JPAC-QOL (身体的不快感)



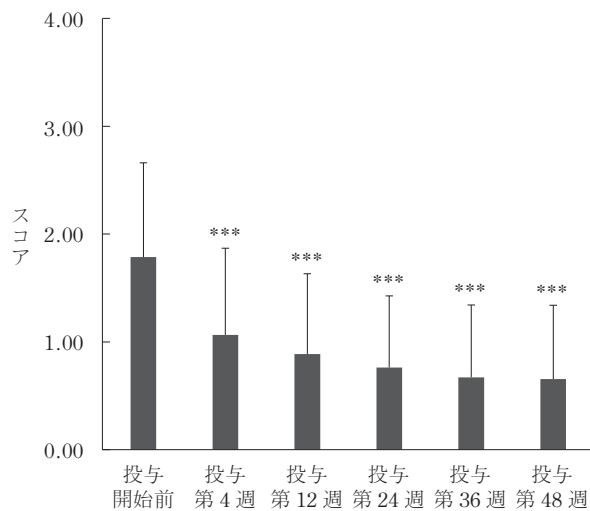
7-3) JPAC-QOL (精神的不快感)



7-4) JPAC-QOL (満足度)



7-5) JPAC-QOL (合計)



***p < 0.0001, 対応のある t-検定 (vs 投与開始前)

Figure 7 JPAC-QOL

された率は、便の硬さ 82.0%，いきみの程度 71.9%，残便感 70.9%，腹部不快感 71.8%，腹部膨満感 68.1%であった。

⑤ JPAC-QOL スコアの推移

本剤の投与を 48 週間継続した有効性解析対象症例 375 例における JPAC-QOL スコアの推移を検討した。

「心配 / 関心」のスコア推移を **Figure 7-1** に示す。

本剤投与開始前および本剤投与後のスコア（平均 ± SD）はそれぞれ、本剤投与開始前 1.76 ± 1.06 (n = 371)，投与第 4 週 1.04 ± 0.96 (n = 356)，投与第 12 週 0.83 ± 0.87 (n = 348)，投与第 24 週 0.70 ± 0.78 (n = 324)，投与第 36 週 0.61 ± 0.77 (n = 330)，投与第 48 週 0.61 ± 0.81 (n = 316) であった。本剤投与開始前と比較して、本剤投与後第 4 週から全ての時点で有意なスコアの減少が認められ、「心配 / 関心」の項目で有意な改善が得られた ($p < 0.0001$, vs 投与開始前)。

「身体的不快感」のスコア推移を **Figure 7-2** に示す。

本剤投与開始前および本剤投与後のスコア（平均 ± SD）はそれぞれ、本剤投与開始前 1.84 ± 0.97 (n = 374)，投与第 4 週 1.07 ± 0.86 (n = 358)，投与第 12 週 0.89 ± 0.81 (n = 349)，投与第 24 週 0.76 ± 0.71 (n = 328)，投与第 36 週 0.67 ± 0.73 (n = 331)，投与第 48 週 0.64 ± 0.71 (n = 320) であった。本剤投与開始前と比較して、本剤投与後第 4 週から全ての時点で有意なスコアの減少が認められ、「身体的不快感」の項目で有意な改善が得られた ($p < 0.0001$, vs 投与開始前)。

「精神的不快感」のスコア推移を **Figure 7-3** に示す。

本剤投与開始前および本剤投与後のスコア（平均 ± SD）はそれぞれ、本剤投与開始前 1.10 ± 1.00 (n = 362)，投与第 4 週 0.62 ± 0.77 (n = 353)，投与第 12 週 0.55 ± 0.71 (n = 346)，投与第 24 週 0.45 ± 0.60 (n = 320)，投与第 36 週 0.36 ± 0.54 (n = 326)，投与第 48 週 0.35 ± 0.55 (n = 313) であった。本剤投与開始前と比較して、本剤投与後第 4 週から全ての時点で有意なスコアの減少が認められ、「精神的不快感」の項目で有意な改善が得られた ($p < 0.0001$, vs 投与開始前)。

「満足度」のスコア推移を **Figure 7-4** に示す。

本剤投与開始前および本剤投与後のスコア（平均 ± SD）はそれぞれ、本剤投与開始前 2.87 ± 0.90 (n = 371)，投与第 4 週 1.75 ± 1.05 (n = 358)，投与第 12 週 1.50 ± 0.99 (n = 349)，投与第 24 週 1.33 ± 0.95 (n = 328)，投与第 36 週 1.22 ± 0.95 (n = 334)，投与第 48 週 1.19 ± 0.99 (n = 321) であった。本剤投与開始前と比較して、本剤投与後第 4 週から全ての時点で有意なスコアの減少が認められ、「満足度」の項目で有意な改善が得られた ($p < 0.0001$, vs 投与開始前)。

「合計」のスコア推移を **Figure 7-5** に示す。

本剤投与開始前および本剤投与後のスコア（平均 ± SD）はそれぞれ、本剤投与開始前 1.79 ± 0.87 (n = 375)，投与第 4 週 1.06 ± 0.80 (n = 362)，投与第 12 週 0.89 ± 0.75 (n = 352)，投与第 24 週 0.76 ± 0.67 (n = 329)，投与第 36 週 0.67 ± 0.67 (n = 335)，投与第 48 週 0.65 ± 0.68 (n = 322) であった。本剤投与開始前と比較して、本剤投与後第 4 週から全ての時点で有意なスコアの減少が認められ、本剤投与により QOL が有意に改善する結果が得られた ($p < 0.0001$, vs 投与開始前)。

Discussion (考察)

2012 年 6 月に本剤は「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」の効能・効果を取得し、承認以降、製造販売後調査として、使用成績調査（観察期間 4 週）ならびに特定使用成績調査（観察期間 48 週）を実施した。特定使用成績調査では、本剤投与 48 週後の長期使用のデータとして、安全性解析対象症例数 1,048 例、有効性解析対象症例数 375 例の調査データを取得し、集計・解析を行った結果、安全性および有効性とも本剤の第Ⅲ相臨床試験⁹⁾と同様の結果が得られた。

患者背景の面においては、女性への投与が多く、また、65 歳以上の高齢者に対する投与が多い結果となった。平成 28 年度の厚生労働省国民生活基礎調査¹⁰⁾で認められた疫学データで示された便秘症状の有訴者率で「女性」の比率が高いこと、加齢とともに有訴者率が増加するといったデータと一致していたことから、本データは日本における便秘症の疫学と一致していた。

安全性の面においては、本剤の第Ⅲ相臨床試験⁹⁾と同様、胃腸障害が多く認められ、中でも下痢、悪

心、嘔吐の副作用が多く認められた。観察期間別では本剤投与4週間未満で最も多くの副作用が認められ、本剤で注意すべき副作用である下痢、悪心、嘔吐についても同様に投与4週間未満で最も多く認められた。既報の観察期間4週間で確認した使用成績調査においても下痢、悪心、嘔吐の副作用が多く認められており、その発現時期は本剤投与開始後14日以内に集中していた¹¹⁾。以上より、本剤を長期間投与する際には、特に投与4週間以内の投与初期における下痢、悪心、嘔吐の発現に十分留意すべきと考える。一方、観察期間別において、発現した副作用症例数に対する下痢・悪心・嘔吐合算の発現割合を見たとき、約50～87%を占めたことから、観察期間を問わず、これらの副作用の発現を考慮する必要がある。また、下痢、悪心、嘔吐に関して層別解析を実施したところ、下痢の発現率において患者背景項目別の差が集中して認められた。このことから、本剤を長期間使用する際には、各患者背景因子を持つ患者における下痢の発現に注意を払う必要があると考える。しかし、今回の検討では交絡因子を考慮していないことから、今後ロジスティック回帰分析を実施することによって因子の特定を実施する必要がある。

下痢、悪心、嘔吐等の胃腸障害の発現については、服用タイミングが食事の前後で症状の発現に影響するという報告¹²⁾や、用量依存的に発現するという報告¹³⁾がある。本剤を食後直ぐに服用することや、患者の症状に合わせて本剤を適宜減量することにより、これら症状の発現抑制に繋がると考える。慢性便秘症治療を長期間継続する上で、正しい服薬タイミングの指導と、本剤の12 μ g製剤を活用した減量による治療継続も考慮する必要があると考える。

有効性の面においては、1週間あたりの排便回数・排便日数は本剤の第Ⅲ相臨床試験⁹⁾と同様、実臨床下においても投与開始1週時点から改善が認められ、その改善効果は投与第48週の長期にわたり維持していた。効果発現が投与初期から認められ、かつ、その改善効果が減弱することなく長期間維持できることは、慢性便秘症患者にとって重要な事象であるとともに、その効果を十分実感できるものと考えられる。

有効率は、1週間あたりの排便回数・排便日数、

便秘症状のすべての項目で「有効」と判定された割合である。本剤の投与を48週間継続した症例における有効率が8割以上であることから、排便回数、排便日数だけでなく、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）の改善効果も長期間持続することが示唆された。

便秘症状の改善率は、便の硬さは82%、その他の諸症状は約70%で改善が認められた。本剤の薬理作用である、小腸上皮細胞頂端膜に存在するCIC-2クロライドチャンネルの活性化による小腸腸管腔への水分分泌促進作用⁷⁾により、便の性状が柔らかくなり、いきみの程度や残便感といった便秘に伴う諸症状を改善したものと考えられる。

慢性便秘症は、適切に治療しなかった場合、痛みや不快感を引き起こす可能性があり、長期的には患者のQOLに重大な影響を及ぼす可能性があることが報告されている^{9)13)~15)}。本調査では、JPAC-QOLを用いて評価し、「心配/関心」、「身体的不快感」、「精神的な不快感」、「満足度」および「合計」のすべての項目で改善が認められた。また、その改善は投与後4週の早期から認められ、投与後48週の長期にわたり維持していた。これらの結果は、健康関連QOLの改善が認められた本剤の第Ⅲ相臨床試験⁹⁾の結果と一致した。

本調査において、本剤の承認後における臨床使用実態下での長期投与における安全性と有効性が臨床試験時と同様のものではあったことが確認できたと考える。また、慢性便秘症に対する本剤の長期投与による安全性と有効性の情報を医療現場に提供することにより、本剤の適正使用に繋げ、患者のQOL向上に十分寄与できるものと考えられる。

謝 辞

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

神蔵 巧、春名成則、大竹一嘉はマイランEPD合同会社の社員である。

制 限

今回の調査は、臨床使用実態下におけるプロスペクティブに実施した特定使用成績調査であるため、比較対照群は設けていない。また、一部の合併症については重症度を取得していない。

参 考 文 献

- 1) Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, Asahina M, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Yamanishi T, Hattori T. Colonic transit time and rectoanal videomanometry in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; **74**: 268-72.
 - 2) Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, Murayama N, Sato K. Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics*. 2013; **13**: 128-38.
 - 3) Locke GR 3rd, Pemberton JH, Phillips SF. AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2000; **119**: 1766-78.
 - 4) Maleki D, Locke GR 3rd, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, Melton LJ 3rd. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med*. 2000; **160**: 2808-16.
 - 5) Janatuinen E, Pikkarainen P, Laakso M, Pyörälä K. Gastrointestinal symptoms in middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol*. 1993; **28**: 427-32.
 - 6) Ron Y, Leibovitz A, Monastirski N, Habot B, Segal R. Colonic transit time in diabetic and nondiabetic long-term care patients. *Gerontology*. 2002; **48**: 250-3.
 - 7) Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, Li QJ, Sherry AM, Patchen ML, Ueno R. SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human ClC-2 chloride currents. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004; **287**: C1173-83. Epub 2004.
 - 8) Nomura H, Agatsuma T, Mimura T. Validity and Reliability of the Japanese version of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. *J Gastroenterol*. 2014; **49**: 667-73
 - 9) Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Takano M, Ueno R. Lubiprostone Increase Spontaneous Bowel Movement Frequency and Quality of Life in Patients With Chronic Idiopathic Constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; **13**: 294-301. e5.
 - 10) 厚生労働省. 平成 28 年国民生活基礎調査. 2017. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/dl/16.pdf>
 - 11) 春名成則, 神蔵 巧, 中川充広, 他. 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—. *新薬と臨床* 2020; **69**:10-27.
 - 12) 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**: 1351-61.
 - 13) 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**: 544-e205.
 - 14) Forootan M, Baqheri N, Darvishi M. Chronic constipation: A review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; **97**: e10631.
 - 15) National Health Service (NHS) Inform. Constipation - Illnesses & conditions. Constipation. <https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/stomach-liver-and-gastrointestinal-tract/constipation>
-