



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

清野貴嗣¹⁾ / 春名成則²⁾ / 神蔵 巧²⁾ / 大竹一嘉¹⁾

Safety and Efficacy on the Switch Treatment from Mg Products and/or Stimulant Laxatives to Lubiprostone in Chronic Constipation Patients at the Age of 65 or Older: Sub-analysis of Post-marketing Surveillance

Takashi KIYONO¹⁾ / Shigenori HARUNA²⁾ / Takumi KANZO²⁾ / Kazuyoshi Otake¹⁾

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

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

Corresponding Author: Takashi Kiyono, Mylan EPD G.K. Tel; +81-3-5656-0600 E-mail; takashi.kiyono@mylan.com

● 要旨

目的：65 歳以上の慢性便秘症患者における他の便秘症治療薬からルビプロストンへ処方変更した際の安全性および有効性を評価・検討することを目的として、使用成績調査におけるサブ解析を実施した。

方法：本調査は製造販売後調査として実施し、観察期間を4週間とした。本稿では、安全性解析対象ならびに有効性解析対象の症例を年齢65歳以上とし、前治療薬としてMg製剤あるいは刺激性下剤（以下、SL）、もしくは両剤を併用している症例とした。その上で、前治療薬Mg製剤あるいは刺激性下剤、両剤併用からルビプロストンのみに処方を変更した際の安全性ならびに有効性についてサブ解析を検討した。

結果：本調査における65歳以上の安全性解析対象症例は2,247例であり、両剤併用からの切替群では73例、Mg製剤切替群は231例、SL切替群は262例であった。副作用発現率は全体群で11.35%、両剤併用からの切替群10.96%、Mg製剤切替群15.15%、SL切替群11.45%であった。1週間あたりの排便回数ならびに排便日数は、いずれの群も週単位で有意な改善が認められた。

結語：本サブ解析により、65歳以上の慢性便秘症患者に対するMg製剤およびSLからルビプロストンへの処方変更について、安全性と有効性が示された。ルビプロストンへの処方変更により、高齢者における高Mg血症やSLの長期連用を回避できる可能性があり、高齢の慢性便秘症患者個々に合わせた治療を考える上で、本データは有用になるものと考えられる。

Key words：ルビプロストン、慢性便秘症、Post-marketing Surveillance、便秘症治療薬、切替治療

1) マイラン EPD 合同会社 メディカルアフェアーズ本部

2) 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

【連絡先（責任著者）】 マイラン EPD 合同会社 清野貴嗣（電話：03-5656-0600 E-mail：takashi.kiyono@mylan.com）

はじめに

2007年に超高齢社会を迎え、本邦では慢性便秘症患者が増加してきている。便秘の有訴者率は、人口1,000人につき、総数で男性は24.5人、女性は45.7人、65歳以上で男性は65.0人、女性は80.5人、75歳以上で男性は96.2人、女性は104.6人と高齢者が多い¹⁾。慢性便秘症は患者のQOLを低下させるため^{2,3)}、満足度の高い治療が求められている一方で、本邦では長期にわたり治療薬として主にMg製剤などの浸透圧性下剤やセンノシド系の刺激性下剤(Stimulant laxative, 以下, SL)が使用されてきた。Mg製剤やSLは一般薬局で手軽に購入できることから、便秘を自覚している患者の多くはOTC医薬品で自己治療を行っているケースも多い。このような背景で、海外では新規便秘症治療薬の開発が盛んに行われ、臨床現場で使用されているなか、国内で32年ぶりに新規慢性便秘症治療薬として、ルビプロストン(製品名:アミティーザ[®]カプセル)が発売された。

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、小腸腸管腔への水分分泌を促進する薬理作用を有する⁴⁾。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たため、当局指導の下、2012年から2019年にかけてルビプロストンの投与を受けた慢性便秘症患者を対象に使用成績調査ならびに特定使用成績調査を実施した⁵⁾。今回、本調査で収集した約3,000例のデータの中から、前治療薬としてMg製剤あるいはSLを使用していた症例において、ルビプロストンに処方変更した65歳以上の症例を抽出し、サブ解析を実施した。

対象と方法

対象は、過去にルビプロストン投与経験のない慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)患者である。本調査はプロスペクティブな中央登録方式により実施し、調査担当医師は本剤の投与を開始後、原則5日以内に症例登録センターに症例登録した。

本剤の投与方法については、添付文書の用法・用量に基づき、主治医の判断で投与することとし、投与量の減量や、前治療薬、併用薬等の制限は設けなかった。観察期間は投与開始後4週間とし、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採用した。

本稿に関連する調査項目について、表1に示す。

なお、本調査は「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(GPSP)」(平成16年12月20日付厚生労働省令第171号)を遵守して実施をした。

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。

本稿では、調査対象症例のうち、以下の4群につ

表1 使用成績調査 調査項目

項目	詳細
患者背景	年齢, 性別, 身長, 体重, 既往歴, 合併症(肝機能障害, 腎機能障害)
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, 投与終了日(投与継続中の場合, 観察期間終了日), 使用理由, 中止・中断・投与量変更理由
併用薬	本剤投与開始日から観察期間終了までに併用された薬剤, 投与経路, 1日投与量, 投与開始日, 投与終了日, 投与理由
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, 投与4週時点の便秘症状(便の硬さ, いきみの程度, 残便感, 腹部不快感, 腹部膨満感)

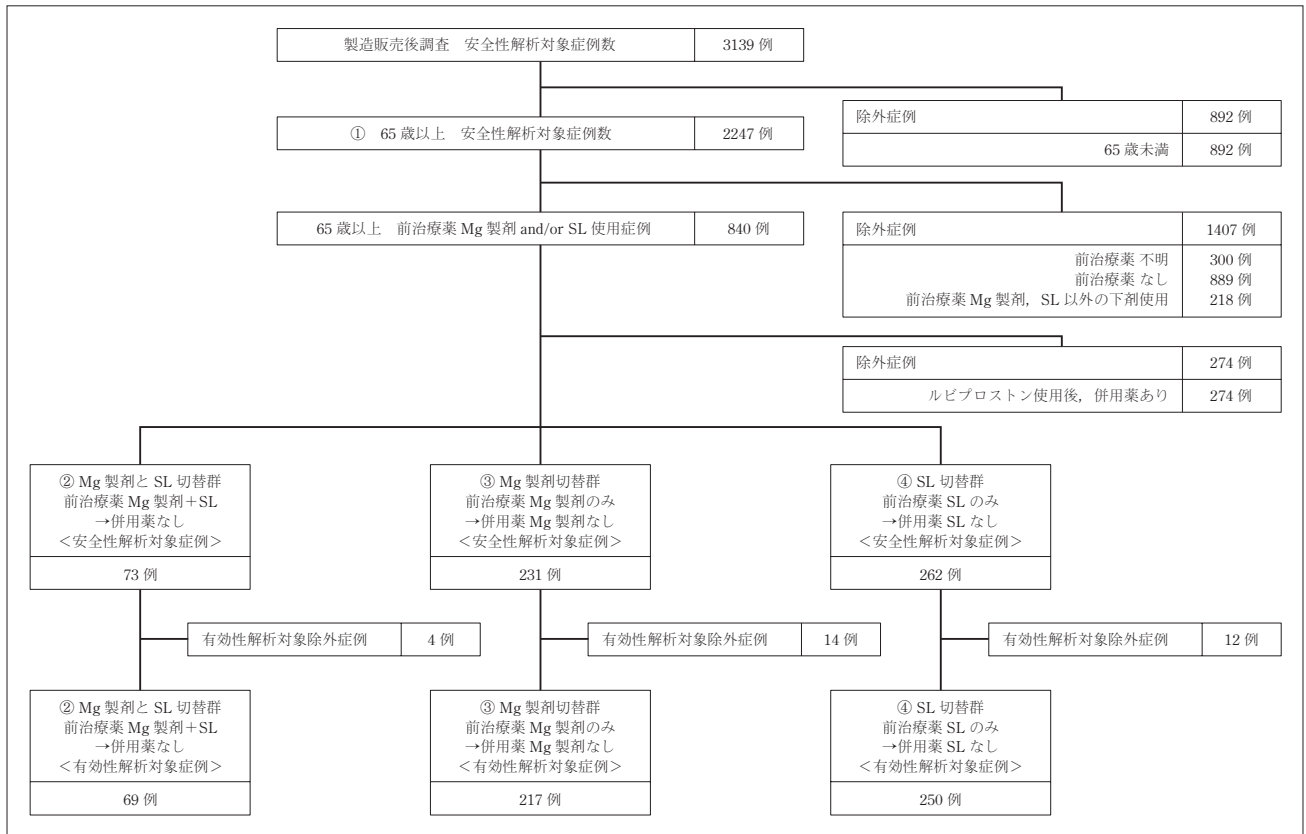


図1 症例構成図

いて解析を検討した。

① 全体群 (安全性解析対象) : 使用成績調査対象症例のうち, 65歳以上の群

② Mg 製剤と SL 切替群 (安全性, 有効性サブ解析対象) : 全体群のうち, 前治療薬として Mg 製剤および SL を使用し, かつそれ以外の便秘症治療薬を使用しておらず, 本剤使用時に Mg 製剤および SL すべてを処方中断した群

③ Mg 製剤切替群 (安全性, 有効性サブ解析対象) : 全体群のうち, 前治療薬として Mg 製剤のみを使用しており, 本剤使用時に Mg 製剤を処方中断した群

④ SL 切替群 (安全性, 有効性サブ解析対象) : 全体群のうち, 前治療薬として SL のみを使用しており, 本剤使用時に SL を処方中断した群

なお, SL については慢性便秘症診療ガイドライン2017⁶⁾を参考に, センナ, センノシド, ビサコジル, ピコスルファートナトリウムを含む薬剤 (漢方薬を除く) とし, セチロに関しては Mg 製剤および SL の配合剤と定義した。

解析方法

本調査で得られたデータの解析は, SAS ver9.2, JMP ver15.0 を用いて行った。副作用は Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 日本語版 version 21.1 に従ってコード化し, 器官別大分類および基本語別の患者数および発現割合を集計した。また, 有効性評価項目である排便回数および排便日数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。

結果

1. 症例構成

本調査の症例構成を図1に示す。

本調査に登録された症例は 3,397 例, そのうち調査票回収症例数は 3,237 例であり, 安全性解析対象症例は 3,139 例であった。

① 全体群

本調査の安全性解析対象症例 3,139 例のうち, 65歳未満 892 例を除外した 2,247 例を本群の安全性解

表2 患者背景

		全体群 (N = 2247)	Mg 製剤と SL 切替群 (N = 73)	Mg 製剤切替群 (N = 231)	SL 切替群 (N = 262)
性別	男性	982 (43.7)	34 (46.6)	108 (46.8)	110 (42.0)
	女性	1265 (56.3)	39 (53.4)	123 (53.2)	152 (58.0)
BMI	平均 ± SD	22.3 ± 3.5 (N = 1338)	22.9 ± 3.3 (N = 31)	21.8 ± 3.2 (N = 148)	22.0 ± 2.9 (N = 162)
既往歴	なし	1809 (80.5)	65 (89.0)	172 (74.5)	210 (80.2)
	あり	438 (19.5)	8 (11.0)	59 (25.5)	52 (19.8)
合併症	なし	445 (19.8)	11 (15.1)	32 (13.9)	33 (12.6)
	あり	1802 (80.2)	62 (84.9)	199 (86.1)	229 (87.4)
肝機能障害	なし	1961 (87.3)	61 (83.6)	203 (87.9)	235 (89.7)
	あり	93 (4.1)	3 (4.1)	11 (4.8)	10 (3.8)
	不明	193 (8.6)	9 (12.3)	17 (7.4)	17 (6.5)
腎機能障害	なし	1743 (77.6)	57 (78.1)	174 (75.3)	185 (70.6)
	あり	284 (12.6)	9 (12.3)	36 (15.6)	56 (21.4)
	不明	220 (9.8)	7 (9.6)	21 (9.1)	21 (8.0)
観察期間	28 日以上	1724 (76.7)	53 (72.6)	174 (75.3)	202 (77.1)
	28 日未満	503 (22.4)	18 (24.7)	57 (24.7)	58 (22.1)
	不明	20 (0.9)	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (0.8)
初回投与量	48 μg	1590 (70.8)	52 (71.2)	168 (72.7)	188 (71.8)
	24 μg	648 (28.8)	21 (28.8)	63 (27.3)	73 (27.9)
	不明	9 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

N (%)

析対象症例とした。

② Mg 製剤と SL 切替群

全体群の安全性解析対象症例のうち、前治療薬が不明である 300 例および使用していない 889 例を除外し、さらに本剤投与前に前治療薬として Mg 製剤あるいは SL 以外の便秘症治療薬を使用している 218 例を除外した 840 例のうち、Mg 製剤と SL をすべて処方変更し、本剤単剤治療となった症例 73 例を本群の安全性解析対象症例とし、そこから有効性解析除外対象症例 4 例を除外した 69 例を有効性解析対象症例とした。

③ Mg 製剤切替群

全体群の安全性解析対象症例のうち、前治療薬が不明である 300 例および使用していない 889 例を除外し、さらに本剤投与前に前治療薬として Mg 製剤あるいは SL 以外の便秘症治療薬を使用している 218 例を除外した 840 例のうち、Mg 製剤のみを処方変更した症例 231 例を本群の安全性解析対象症例とし、そこから有効性解析除外対象症例 14 例を

除外した 217 例を有効性解析対象症例とした。

④ SL 切替群

全体群の安全性解析対象症例のうち、前治療薬が不明である 300 例および使用していない 889 例を除外し、さらに本剤投与前に前治療薬として Mg 製剤あるいは SL 以外の便秘症治療薬を使用している 218 例を除外した 840 例のうち、SL のみを処方変更した症例 262 例を本群の安全性解析対象症例とし、そこから有効性解析除外対象症例 12 例を除外した 250 例を有効性解析対象症例とした。

2. 患者背景

安全性解析対象である、① 全体群 2,247 例、② Mg 製剤と SL 切替群 73 例、③ Mg 製剤切替群 231 例、④ SL 切替群 262 例の患者背景を表 2 に示す。

性別は、① 全体群で女性 56.3%、② Mg 製剤と SL 切替群 53.4%、③ Mg 製剤切替群 53.2%、④ SL 切替群 58.0%と全体的に女性の比率が高率であり、BMI (平均 ± S.D.) は、① 全体群 22.3 ± 3.5、② Mg 製剤と SL 切替群 22.9 ± 3.3、③ Mg 製剤切

表 3-1 副作用発現率

	全体群 (N = 2247)	Mg 製剤と SL 切替群 (N = 73)	Mg 製剤切替群 (N = 231)	SL 切替群 (N = 262)
なし	1992 (88.65)	65 (89.04)	196 (84.85)	232 (88.55)
あり	255 (11.35)	8 (10.96)	35 (15.15)	30 (11.45)

N (%)

表 3-2 副作用発現一覧 (全体群)

安全性解析対象症例数	2247		
副作用等の発現例数	255		
副作用等の発現件数	296		
副作用等の発現症例率 (%)	11.35		
副作用等の種類	N (%)	副作用等の種類	N (%)
代謝および栄養障害	5 (0.22)	胃腸障害 (つづき)	
低カリウム血症	1 (0.04)	舌炎	1 (0.04)
食欲減退	4 (0.18)	イレウス	1 (0.04)
神経系障害	3 (0.13)	悪心	72 (3.20)
浮動性めまい	1 (0.04)	嘔吐	18 (0.80)
頭痛	1 (0.04)	口の感覚鈍麻	1 (0.04)
振戦	1 (0.04)	消化管運動障害	1 (0.04)
耳および迷路障害	1 (0.04)	軟便	2 (0.09)
耳鳴	1 (0.04)	肛門失禁	3 (0.13)
心臓障害	6 (0.27)	皮膚および皮下組織障害	2 (0.09)
動悸	6 (0.27)	寝汗	1 (0.04)
血管障害	1 (0.04)	発疹	1 (0.04)
起立性低血圧	1 (0.04)	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.04)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2 (0.09)	関節痛	1 (0.04)
咳嗽	1 (0.04)	一般・全身障害および投与部位の状態	16 (0.71)
誤嚥性肺炎	1 (0.04)	悪寒	1 (0.04)
胃腸障害	230 (10.24)	異常感	8 (0.36)
腹部不快感	5 (0.22)	冷感	1 (0.04)
腹部膨満	7 (0.31)	浮腫	3 (0.13)
腹痛	12 (0.53)	末梢性浮腫	1 (0.04)
上腹部痛	1 (0.04)	末梢腫脹	1 (0.04)
便秘	1 (0.04)	異物感	1 (0.04)
下痢	125 (5.56)	臨床検査	2 (0.09)
消化不良	5 (0.22)	血圧低下	1 (0.04)
鼓腸	1 (0.04)	体重減少	1 (0.04)
排便回数増加	1 (0.04)		

替群 21.8 ± 3.2 , ④ SL 切替群 22.0 ± 2.9 であった。

次に、既往歴および合併症について、何らかの疾患の既往歴ありの症例は、① 全体群 19.5%, ② Mg 製剤と SL 切替群 11.0%, ③ Mg 製剤切替群 25.5%, ④ SL 切替群 19.8%であり、合併症ありの症例は、① 全体群 80.2%, ② Mg 製剤と SL 切替

群 84.9%, ③ Mg 製剤切替群 86.1%, ④ SL 切替群 87.4%であった。

肝機能障害の有無について、① 全体群で肝機能障害ありの症例は 4.1%, 肝機能障害なしの症例は 87.3%, ② Mg 製剤と SL 切替群で肝機能障害あり 4.1%, 肝機能障害なし 83.6%, ③ Mg 製剤切替群

で肝機能障害あり4.8%、肝機能障害なし87.9%、④ SL切替群で肝機能障害あり3.8%、肝機能障害なし89.7%であった。また、腎機能障害の有無については、①全体群で腎機能障害ありの症例は12.6%、腎機能障害なしの症例は77.6%、②Mg製剤とSL切替群で腎機能障害あり12.3%、腎機能障害なし78.1%、③Mg製剤切替群で腎機能障害あり15.6%、腎機能障害なし75.3%、④SL切替群で腎機能障害あり21.4%、腎機能障害なし70.6%であった。

更に、本調査の観察期間について、①全体群で本剤の投与28日以上症例は76.7%、②Mg製剤とSL切替群72.6%、③Mg製剤切替群75.3%、④SL切替群77.1%であった。

本剤の初回投与量について、①全体群で1日48 μ gの症例は70.8%、1日24 μ gの症例は28.8%、②Mg製剤とSL切替群で1日48 μ g71.2%、1日24 μ g28.8%、③Mg製剤切替群で1日48 μ g72.7%、1日24 μ g27.3%、④SL切替群で1日48 μ g71.8%、1日24 μ g27.9%であった。

3. 安全性

各群の安全性解析対象症例における副作用発現率について、表3-1に示す。

副作用発現率は、①全体群で11.35% (255/2,247例)、②Mg製剤とSL切替群10.96% (8/73例)、③Mg製剤切替群15.15% (35/231例)、④SL切替群11.45% (30/262例)であった。

①全体群における副作用発現一覧について表3-2に示す。

器官別大分類における発現率は、胃腸障害が最も多く10.24% (230/2,247例)であったが、本剤臨床試験でも高率で認められていた「悪心」、「嘔吐」、「下痢」の発現率についてはそれぞれ3.20% (72/2,247例)、0.80% (18/2,247例)、5.56% (125/2,247例)であった。

①全体群における重篤な副作用は3例3件に認められた。発現した事象は口の感覚鈍麻1例1件、誤嚥性肺炎1例1件、イレウス1例1件であったが、いずれの事象も本剤投与中止により軽快・回復した。

その他の副作用については、いずれも非重篤の事象であり、かつ本剤特有の事象と認められるものではなかった。

4. 有効性

1) 排便回数の推移

本調査期間中にて各週データのある有効性解析対象症例における以下②～④の3群の1週間あたりの排便回数の推移を図2-1～2-3に示す。

② Mg製剤とSL切替群 (図2-1)

観察期間投与完了し、各週データのある25例における1週間あたりの排便回数(平均 \pm S.D.)は、本剤投与開始前2.44 \pm 1.26回、投与第1週4.40 \pm 1.87回、投与第2週5.04 \pm 2.41回、投与第3週5.36 \pm 2.31回、投与第4週5.56 \pm 2.63回と投与開始前と比較して、投与第1週から有意な回数の増加が認められた。また、観察期間中に投与中止し、中止時データのある6例における1週間あたりの排便回数(平均 \pm S.D.)は、投与開始前2.83 \pm 1.33回、投与中止時7.17 \pm 0.41回であり、差の平均において有意差が認められた($p=0.0009$)。

③ Mg製剤切替群 (図2-2)

観察期間投与完了し、各週データのある82例における1週間あたりの排便回数(平均 \pm S.D.)は、本剤投与開始前3.16 \pm 2.59回、投与第1週4.20 \pm 2.19回、投与第2週4.73 \pm 2.55回、投与第3週4.98 \pm 2.59回、投与第4週4.98 \pm 2.38回と投与開始前と比較して、投与第1週から有意な回数の増加が認められた。また、観察期間中に投与中止し、中止時データのある17例における1週間あたりの排便回数(平均 \pm S.D.)は、投与開始前3.83 \pm 2.01回、投与中止時5.57 \pm 3.13回であり、差の平均において有意差が認められた($p=0.041$)。

④ SL切替群 (図2-3)

観察期間投与完了し、各週データのある116例における1週間あたりの排便回数(平均 \pm S.D.)は、本剤投与開始前2.99 \pm 2.21回、投与第1週4.42 \pm 2.20回、投与第2週4.73 \pm 2.07回、投与第3週4.89 \pm 2.18回、投与第4週4.92 \pm 2.34回と投与開始前と比較して、投与第1週から有意な回数の増加が認められた。また、観察期間中に投与中止し、中止時データのある17例における1週間あたりの排便回数(平均 \pm S.D.)は、投与開始前3.59 \pm 2.37回、投与中止時5.65 \pm 3.74回であり、差の平均において有意差が認められた($p=0.012$)。

2) 排便日数の推移

本調査期間中にて各週データのある有効性解析対

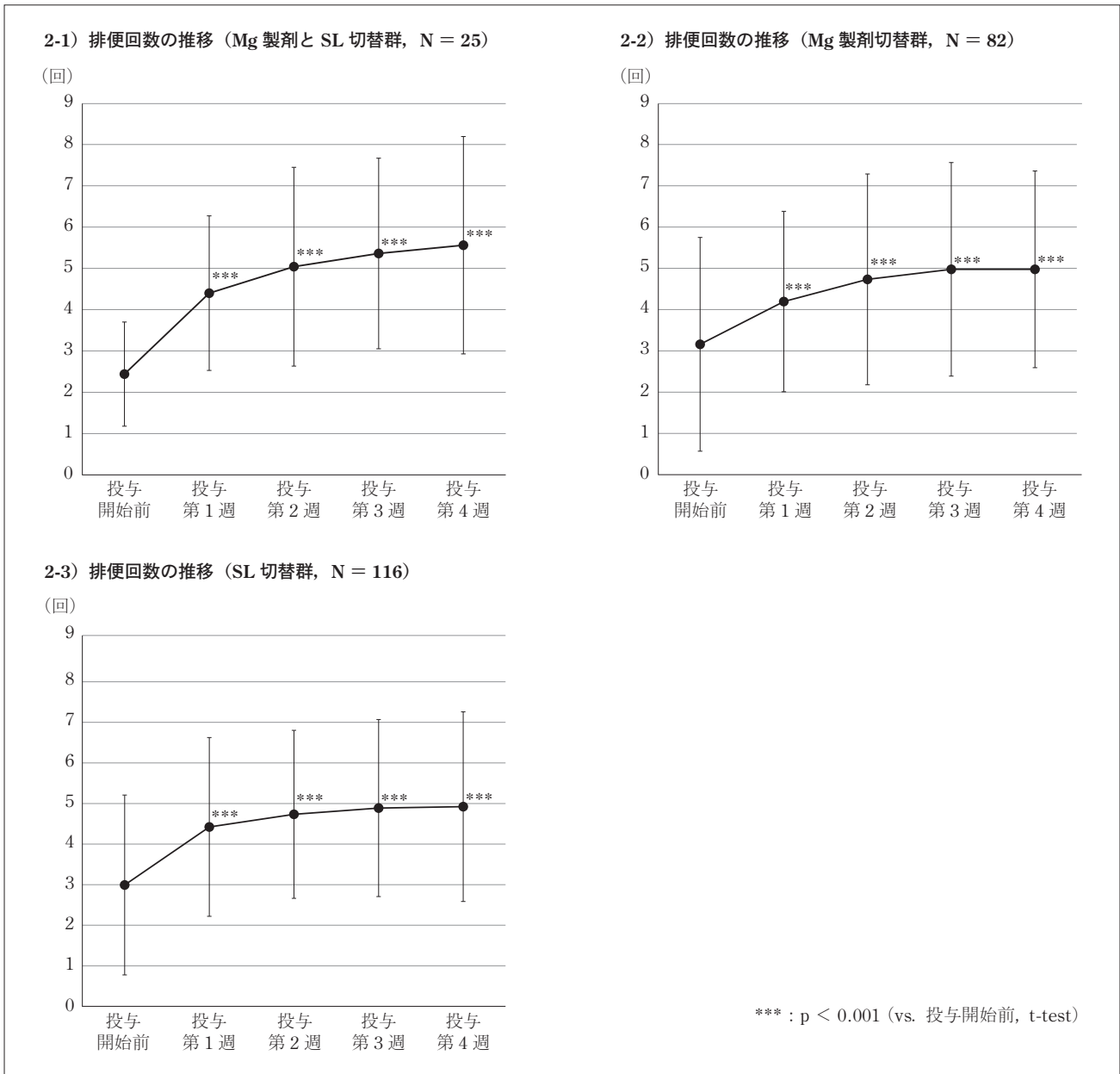


図2 排便回数の推移

象症例における以下②～④の3群の1週間あたりの排便日数の推移を図3-1～3-3に示す。

② Mg 製剤と SL 切替群 (図3-1)

観察期間投与完了し、各週データのある24例における1週間あたりの排便日数(平均±S.D.)は、本剤投与開始前2.46±1.35日、投与第1週4.08±1.77日、投与第2週4.71±1.88日、投与第3週4.88±1.96日、投与第4週4.92±1.79日と投与開始前と比較して、投与第1週から有意な日数の増加が認められた。また、観察期間中に投与中止し、中止時データのある6例における1週間あたりの排便日数(平均±S.D.)は、投与開始前2.50±0.84

日、投与中止時6.50±1.22日であり、差の平均において有意差が認められた(p=0.031)。

③ Mg 製剤切替群 (図3-2)

観察期間投与完了し、各週データのある83例における1週間あたりの排便日数(平均±S.D.)は、本剤投与開始前3.01±1.74日、投与第1週3.87±1.86日、投与第2週4.18±1.86日、投与第3週4.42±1.94日、投与第4週4.54±1.90日と投与開始前と比較して、投与第1週から有意な日数の増加が認められた。また、観察期間中に投与中止し、中止時データのある15例における1週間あたりの排便日数(平均±S.D.)は、投与開始前3.67±1.99

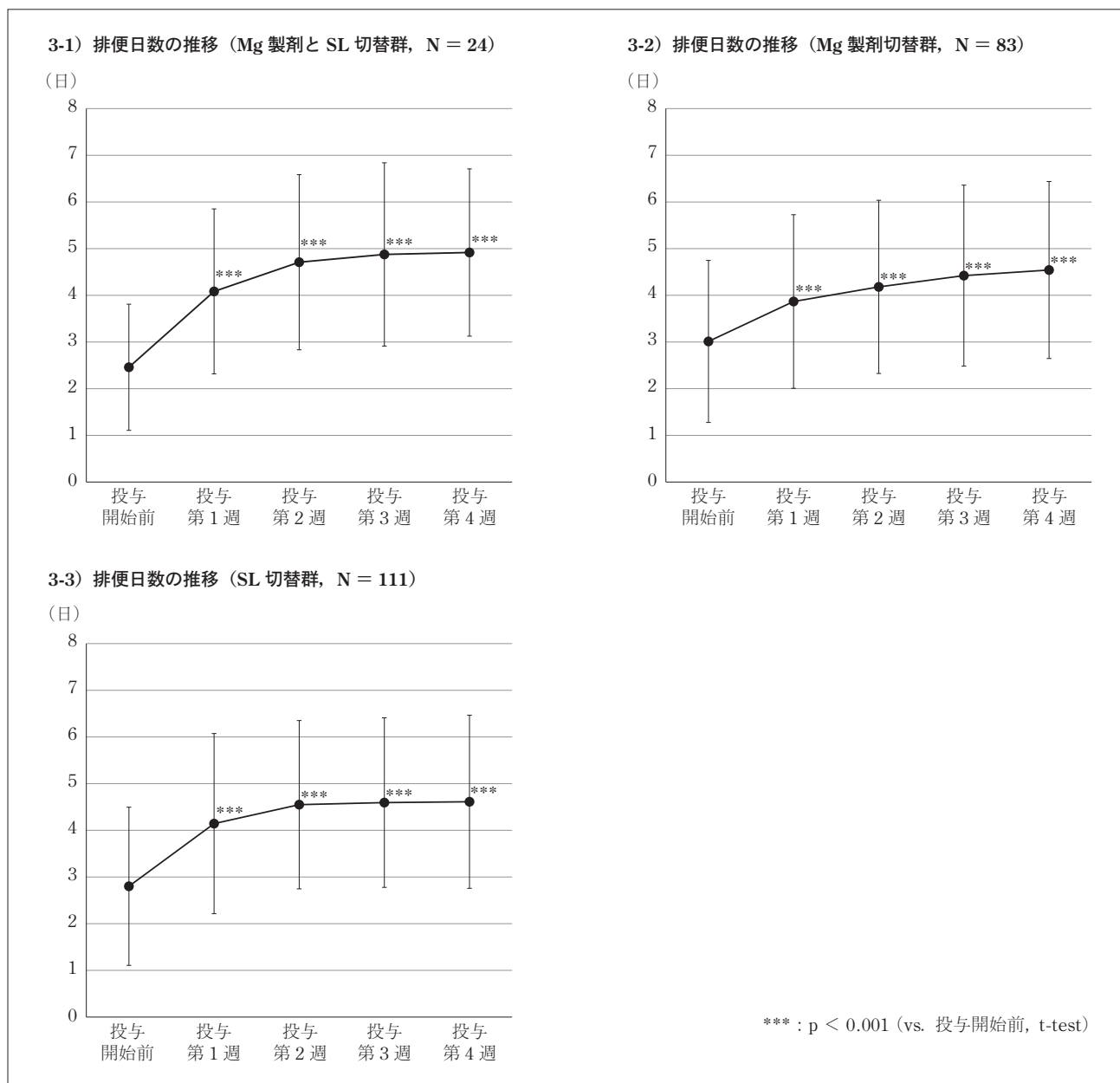


図3 排便日数の推移

日, 投与中止時 4.54 ± 2.15 日であり, 差の平均において有意差は認められなかった ($p = 0.104$)。

④ SL 切替群 (図 3-3)

観察期間投与完了し, 各週データのある 111 例における 1 週間あたりの排便日数 (平均 \pm S.D.) は, 本剤投与開始前 2.80 ± 1.69 日, 投与第 1 週 4.14 ± 1.93 日, 投与第 2 週 4.55 ± 1.80 日, 投与第 3 週 4.59 ± 1.82 日, 投与第 4 週 4.61 ± 1.85 日と投与開始前と比較して, 投与第 1 週から有意な日数の増加が認められた。また, 観察期間中に投与中止し, 中止時データのある 15 例における 1 週間あたりの排便日数 (平均 \pm S.D.) は, 投与開始前 3.73

± 2.49 日, 投与中止時 5.13 ± 2.29 日であり, 差の平均において有意差が認められた ($p = 0.048$)。

3) 便秘症状の改善

便秘症状の改善の内訳について, 表 4 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, 観察期間投与完了時点で「改善」とされた率を「判定不能」ならびに「記載なし」を除いた症例を用いて以下②~④の 3 群にて算出した。

② Mg 製剤と SL 切替群

観察期間投与完了時の各便秘症状の改善率は, 便の硬さ 74.6%, いきみの程度 70.7%, 残便感 50.9

表4 便秘症状の改善

		Mg 製剤と SL 切替群 (N = 69)	Mg 製剤 切替群 (N = 217)	SL 切替群 (N = 250)			Mg 製剤と SL 切替群 (N = 69)	Mg 製剤 切替群 (N = 217)	SL 切替群 (N = 250)
便の硬さ	改善	44	138	161	腹部 不快感	改善	31	92	118
	不変	12	38	43		不変	16	55	54
	悪化	3	10	5		悪化	5	8	9
	判定不能	8	26	34		判定不能	9	33	36
	症状なし	0	0	0		症状なし	6	25	26
	記載なし	2	5	7		記載なし	2	4	7
いきみの 程度	改善	41	106	142	腹部 膨満感	改善	33	102	115
	不変	9	53	50		不変	15	54	57
	悪化	3	4	2		悪化	4	5	5
	判定不能	9	31	39		判定不能	8	29	39
	症状なし	5	18	10		症状なし	7	23	27
	記載なし	2	5	7		記載なし	2	4	7
残便感	改善	29	87	120					
	不変	18	58	59					
	悪化	1	4	3					
	判定不能	10	34	39					
	症状なし	9	29	22					
	記載なし	2	5	7					

%, 腹部不快感 53.4%, 腹部膨満感 55.9%であった。

③ Mg 製剤切替群

観察期間投与完了時の各便秘症状の改善率は、便の硬さ 74.2%, いきみの程度 58.6%, 残便感 48.9%, 腹部不快感 51.1%, 腹部膨満感 55.4%であった。

④ SL 切替群

観察期間投与完了時の各便秘症状の改善率は、便の硬さ 77.0%, いきみの程度 69.6%, 残便感 58.8%, 腹部不快感 57.0%, 腹部膨満感 56.4%であった。

考 察

今回、我々はルビプロストンが投与された慢性便秘症患者を対象とした製造販売後調査にて収集されたデータを基に、65歳以上の慢性便秘症患者に対するMg製剤およびSLよりルビプロストンへ処方変更されたデータのサブ解析を実施し、その切替治療における安全性および有効性を検討した。

本サブ解析の対象患者は、若年層ほどではないが女性で比率が高く、日本人における65歳以上の便

秘症の疫学データと一致していた。

安全性の面について、臨床試験時と同様、悪心、嘔吐、下痢の症状を呈した症例が多く認められたが、重篤な症例はなく、投与を中止あるいは中断することにより軽快・回復していた。国内第Ⅲ相臨床試験における日本人慢性便秘症患者では、下痢および悪心はそれぞれ14.5～37.3%, 14.5～27.3%にみられていたが⁷⁾、今回の65歳以上の症例では、その頻度はそれぞれ5.56%, 3.20%と低率に止まり、高齢者にはより安心して使用できると考える。

有効性について、1週間あたりの排便回数および排便日数は、Mg製剤とSL切替群、Mg製剤切替群、SL切替群いずれにおいても投与開始1週時点から改善が認められ、観察期間中その効果が維持されていた。効果発現が早期から確認できることは、治療前に排便にて困っていた患者にとっては重要な事象であるとともに、週3日以上排便できることに對し、その効果を十分実感できるものとする。

次に、便秘症状に対する改善効果について、便の硬さは約75%, その他の諸症状は約50～70%で改善が認められた。ルビプロストンの薬理作用であるCIC-2クロライドチャンネル活性化による小腸腸管

内腔への水分分泌作用⁴⁾により便の性状が柔らかくなり、そのことによりいきむことなく便を排泄させることに繋がり、便秘に伴う諸症状を改善したものと考える。

本サブ解析の興味深い点は、各切替群の結果から、実臨床下で65歳以上の慢性便秘症患者に対して、Mg製剤やSLからルビプロストンへ、安全かつ有効に処方変更ができることが示されたことである。本邦では、便秘症治療薬としてMg製剤やSLは広く使用されているが、Mg製剤については高齢の入院患者を対象としたコホート研究において、腎機能障害者がMg製剤を内服すると血清マグネシウム濃度が上昇することが報告されている⁸⁾。また、2015年に医薬品医療機器総合機構より、高齢者への投与（腎機能が正常な場合を含む）は「慎重投与」とし、定期的な血清マグネシウム濃度を測定するなど注意をすること等の指示がなされた⁹⁾。SLについては、2017年に発刊された慢性便秘症診療ガイドラインのステートメントにて、長期連用による耐性出現の懸念から頓用または短期間の投与を提案されており⁶⁾、米国消化器病学会が定める便秘症診療ガイドラインにおいても同様、必要時にのみSLを併用するよう勧められている¹⁰⁾。また、近年では高齢者の多剤併用（polypharmacy）が問題視されており、高齢入院患者における薬剤数と薬物有害事象との関係の解析にて6種類以上で薬物有害事象のリスクが増加するという報告や¹¹⁾、外来患者における薬剤数と転倒の発生の解析にて5種類以上で転倒の発生率が高いという報告もある¹²⁾。

このような背景で、本サブ解析の結果から便秘症治療薬の切り替えも慢性便秘症診療の選択肢の一つとして考えられ、エビデンスに基づいた適正な診療により、高齢者における高Mg血症の問題やSLの長期連用による耐性出現、そして多剤併用の問題を回避できる可能性がある。また、医療従事者による慢性便秘症診療にて患者が満足できる治療効果を感じることができれば、OTC医薬品による自己治療における上記のような問題をコントロールできる可能性があると考えられる。

結 語

本サブ解析により、65歳以上の慢性便秘症患者に対する他の便秘症治療薬からルビプロストンへの

処方変更について、安全性と有効性が示された。ルビプロストンに処方を変更することにより、高齢者における高Mg血症やSLの長期連用、さらには多剤併用を回避できる可能性があり、高齢の慢性便秘症患者が増加する昨今、患者個々に合わせた治療を考える上で本データは有用になるものと考えられる。

謝 辞

アミティーザ[®]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厚く御礼を申し上げます。また、論文執筆にあたり、多大なご協力をくださった本郷道夫先生（公立黒川病院）に深く感謝いたします。

利 益 相 反

清野貴嗣，春名成則，神蔵 巧，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使用成績調査であるため、比較対象群は設けていない。また、便秘症治療薬を変更するに至った経緯に関する情報を収集していないため、得られた効果については本剤の薬理作用による効果に加え、前治療薬の効果が残存している可能性がある。あるいは前治療薬による効果不十分な症例が集中して組み入れられた可能性があり、得られた結果が実際の有効性の改善度よりも大きい可能性も否定できない。

参 考 文 献

- 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> >
- Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, Mueller-Lissner S, Helfrich I, Schuijt C, Bubeck J, Limoni C, Petrini O. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; **26**: 227-36.
- Sun SX, Dibonaventura M, Purayidathil FW, Wagner JS, Dabbous O, Mody R. 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**: 2688-95.
- 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.
- 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—。新薬と臨床 2020; **69**: 10-27
- 6) 日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会 (編). 慢性便秘症診療ガイドライン 2017. 東京, 南江堂, 2017.
- 7) Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Takano M, Ueno R. Lubiprostone increases spontaneous bowel movement frequency and quality of life in patients with chronic idiopathic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; **13**: 294-301.e5.
- 8) 齊藤 昇. 高齢入院患者の血清マグネシウム値への腎機能障害と酸化マグネシウム投与の影響. *日老医誌*. 2011; **48**: 263-70.
- 9) 医薬品・医療機器等安全性情報 No. 328, 2015. < <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000185077.pdf> >
- 10) Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013; **144**: 218-38.
- 11) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, Ouchi Y. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int*. 2012; **12**: 761-2.
- 12) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int*. 2012; **12**: 425-30.
-