



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

清野貴嗣¹⁾／神蔵 巧²⁾／春名成則²⁾

Safety and Efficacy of Lubiprostone for Treatment of Chronic Constipation Patients at the Age of 65 or Older:

Data from a Short-Term (4-week) and a Long-Term (48-week)
Post-Marketing Surveillance in Japan

Takashi KIYONO¹⁾／Takumi KANZO²⁾／Shigenori HARUNA²⁾

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

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

● 要旨

目的：慢性便秘症は高齢者で多い疾患である一方、本邦における高齢者の慢性便秘症患者に対するルビプロストンのエビデンスは少ない。そのため、製造販売後調査の症例から 65 歳以上の症例を抽出し、高齢者における安全性および有効性を検討した。

方法：対象症例は、製造販売後調査にて得られた観察期間 4 週間（4 週群）および観察期間 48 週間（48 週群）の症例のうち、65 歳以上の症例を対象とした。安全性評価および有効性評価は、年齢層・BMI・便秘症治療歴の有無・肝機能障害合併の有無・腎機能障害合併の有無・便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）合併の有無別に集計・解析して評価した。

結果：安全性について、65 歳以上の症例における下痢・悪心・嘔吐の副作用発現率は、4 週群・48 週群いずれも年齢層が上がるにつれ発現率が低くなり、肝機能障害・腎機能障害を合併する症例で、すべての副作用の発現頻度が有意に高くなったものの、安全性において問題となる事象は確認されなかった。有効性について、統計判定より除外した 48 週群の BMI 値 30 以上、IBS-C 合併ありを除いた患者背景において 75.4～94.4%と高い有効率が認められた。

結語：本検討により、高齢者の慢性便秘症患者におけるルビプロストンの 4 週間投与および 48 週間投与による安全性・有効性が確認された。本邦にて、今後高齢者の慢性便秘症患者のさらなる増加が予想され、その背景因子はさまざまであることから、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、高齢者、Post-Marketing Surveillance、4 週間、48 週間

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

慢性便秘症はさまざまな診療科でみられる診療科横断的疾患であり、特に高齢者において有病率が高いことが知られている¹⁾。厚生労働省の国民生活基礎調査における便秘の有訴者率は、人口1,000人につき、総数で男性24.5人、女性45.7人、65歳以上で男性65.0人、女性80.5人、75歳以上で男性96.2人、女性104.6人と高齢者で多い²⁾。

慢性便秘症の治療は基本的に保存的治療が用いられ、保存的治療には食習慣を含む生活習慣の改善、排便などの理学的治療、薬物治療がある³⁾。薬物治療について、特に高齢者では合併症や薬物相互作用、副作用に注意する必要がある、患者個々に合わせた治療が重要となる¹⁾。

ルビプロストンは、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を活性化する薬物であり⁴⁾、Sucampo Pharmaceuticals (現Mallinckrodt Pharmaceuticals)が米国にて2006年に慢性特発性便秘症の適応で承認を取得した。米国臨床試験から高齢者を抽出したデータでは、ルビプロストン群とプラセボ群の比較において、ルビプロストン群で自発排便回数や便の硬さ、いきみの程度が有意に改善していた⁵⁾。さらに、米国における長期臨床試験にて高齢者群と非高齢者群を比較したデータでは、非高齢者群に対して高齢者群で有害事象の発現頻度が低く、特にルビプロストンの副作用として特徴的な悪心については、非高齢者群における発現率29.4%に対して高齢者群における発現率17.8%と、高齢者群にて発現頻度が低かった⁶⁾。

本邦では、国内第Ⅲ相臨床試験⁷⁾にて有効性・安全性を検証した後、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・効果により承認された。承認後、製造販売後調査として観察期間4週間の使用成績調査および観察期間48週間の特定使用成績調査を実施し、安全性・有効性を報告した⁸⁾⁹⁾。しかし、日本人における高齢者の慢性便秘症患者を対象とした安全性・有効性を評価したデータは不足しているため、使用成績調査および特定使用成績調査における65歳以上の症例を抽出し、年齢層・BMI・便秘症治療歴の有無・肝機能障害合併の有無・腎機能障害合併の有無・過敏性腸症候群(IBS-C)合併の有無の患者背景別に集計、解析を

実施し、安全性ならびに有効性を検討した。

対象と方法

上述の本邦における製造販売後調査の調査方法の詳細は、使用成績調査および特定使用成績調査における既報の通りであるが⁸⁾⁹⁾、以下にその概要を簡潔に述べた後、本稿における検討内容の詳細を記す。

本調査の対象は、ルビプロストンの添付文書に記載されている「禁忌」症例を除く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)患者であり、プロスペクティブな中央登録方式によって実施された。調査の実施にあたっては、ルビプロストン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にて契約を交わした後、使用成績調査450施設・特定使用成績調査175施設において症例登録が確認された。ルビプロストンの投与方法については、添付文書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、併用薬の制限は設けなかった。観察期間は、使用成績調査・特定使用成績調査それぞれ4週間・48週間とし、患者背景(年齢、性別、入院・外来別処方、身長、体重、便秘症既往歴、その他既往歴、合併症、アレルギー歴)・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、使用理由、中止・中断・投与量変更理由)・併用薬に関する情報(投与経路、1日投与量、投与開始日、投与終了日、投与理由)・安全性情報(ルビプロストン投与開始日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)・有効性情報(1週間あたりの排便回数、1週間あたりの排便日数、便秘症状等)を調査項目とした。なお、本調査はGood Post-marketing Surveillance Practice (GPSP 省令)を遵守して実施した。また、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等に則って報告を行った。

本解析における対象症例および評価項目、解析方法は以下の通りである。

1. 対象症例

本邦における製造販売後調査で得られた観察期間4週間(4週群)および観察期間48週間(48週群)

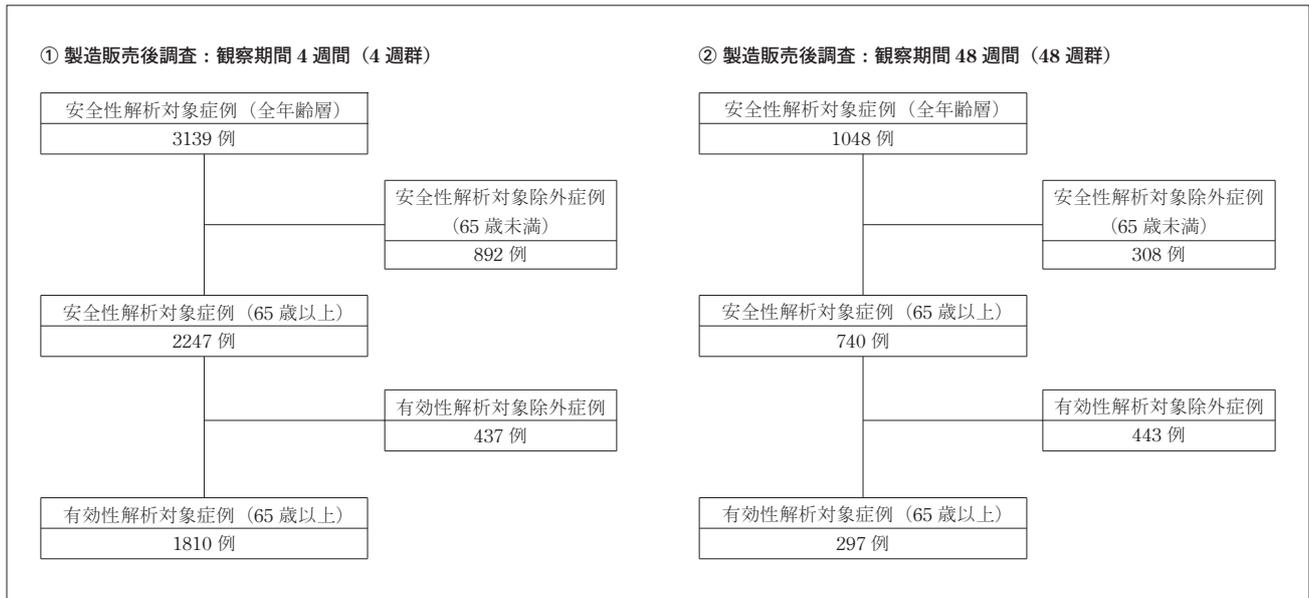


図 1 症例構成図

の症例のうち、65歳以上の安全性解析対象症例としてそれぞれ2,247例、740例、有効性解析対象除外症例を除外した有効性解析対象症例としてそれぞれ1,810例、297例を対象とした(図1)。

2. 評価項目

安全性評価は、器官別大分類における種類別、下痢・悪心・嘔吐の年齢層別、すべての副作用発現率についてBMI、便秘症治療歴の有無、肝機能障害合併の有無、腎機能障害合併の有無、IBS-C合併の有無別に検討を行った。なお、本解析では、ルビプロストンの臨床使用で比較的高頻度に見られる胃腸障害、すなわち下痢・悪心・嘔吐の発現状況をもって安全性の指標とした。また、肝機能障害・腎機能障害症例の取り扱いについては、臨床検査値の基準値を逸脱しているが、調査担当医師が本調査への登録が可能と判断した症例で、調査票上、肝機能障害あり・腎機能障害ありと記入された症例である。

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)の改善とした。

有効率は、「有効」と判断した症例について、以下①～③のすべての項目に該当する症例を「有効」と判定した。ただし、③の便秘症状について、5項目すべて「不変」もしくは1項目でも「悪化」が認められた症例は「有効」と判定していない。

① ルビプロストン投与開始前の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 ルビプロストン投与開始前の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

3. 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、副作用はMedical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)日本語版ver21.1に従ってコード化し、年齢層別に副作用発現率を算出した。また、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。

データの解析については、SAS ver9.2、JMP ver15.0を用いて行った。安全性および有効性の各項目における群間比較は、Fisherの直接確率検定もしくは χ^2 検定を用いて検定を行い、有意水準は両側5%とした。

結 果

1. 患者背景

安全性解析対象である4週群2,247例、48週群740例の患者背景を表1に示す。

表1 患者背景 (安全性解析対象症例)

		4週群 (N = 2247)	48週群 (N = 740)
性別	男性	982 (43.7)	353 (47.7)
	女性	1265 (56.3)	387 (52.3)
年齢層	65歳以上 75歳未満	745 (33.2)	276 (37.3)
	75歳以上 85歳未満	1113 (49.5)	355 (48.0)
	85歳以上	389 (17.3)	109 (14.7)
BMI (kg/m ²)	18.5未満	166 (7.4)	69 (9.3)
	18.5以上 25未満	887 (39.5)	289 (39.1)
	25以上 30未満	256 (11.4)	75 (10.1)
	30以上	29 (1.3)	19 (2.6)
	不明	909 (40.5)	288 (38.9)
便秘症治療歴	なし	889 (39.6)	299 (40.4)
	あり	1286 (57.2)	369 (49.9)
	不明	72 (3.2)	72 (9.7)
合併症	なし	445 (19.8)	170 (23.0)
	あり	1802 (80.2)	570 (77.0)
肝機能障害	なし	1961 (87.3)	670 (90.5)
	あり	93 (4.1)	36 (4.9)
	不明	193 (8.6)	34 (4.6)
腎機能障害	なし	1743 (77.6)	555 (75.0)
	あり	284 (12.6)	150 (20.3)
	不明	220 (9.8)	35 (4.7)
IBS-C	なし	2155 (95.9)	714 (96.5)
	あり	51 (2.3)	7 (0.9)
	不明	41 (1.8)	19 (2.6)

N (%)

性別について、女性の比率は4週群、48週群それぞれ56.3%、52.3%と若干女性の比率が高かった。年齢層は、65歳以上75歳未満でそれぞれ33.2%、37.3%、75歳以上85歳未満は49.5%、48.0%、85歳以上は17.3%、14.7%であった。BMIは、18.5未満でそれぞれ7.4%、9.3%、18.5以上25未満は39.5%、39.1%、25以上30未満は11.4%、10.1%、30以上は1.3%、2.6%であった。

次に、便秘症治療歴ありの症例は、それぞれ57.2%、49.9%であり、合併症ありの症例は80.2%、77.0%であった。また、肝機能障害合併ありの症例は、それぞれ4.1%、4.9%であり、腎機能障害合併ありの症例は12.6%、20.3%、IBS-C合併ありの症例は2.3%、0.9%であった。

2. 安全性

4週群および48週群それぞれの安全性解析対象症例2,247例、740例における年齢層別の副作用発

現率ならびに器官別大分類における種類別発現率について、それぞれ表2-1、2-2に示す。

4週群・48週群における年齢層別の副作用発現率は、65歳以上75歳未満でそれぞれ12.75% (95/745例)、18.84% (52/276例)、75歳以上85歳未満は11.32% (126/1,113例)、16.06% (57/355例)、85歳以上で8.74% (34/389例)、12.84% (14/109例)であった(表2-1)。また、器官別大分類において、胃腸障害の年齢層別発現率は、65歳以上75歳未満でそれぞれ11.41%、15.94%、75歳以上85歳未満は10.24%、13.80%、85歳以上は7.97%、11.01%と最も高く、胃腸障害以外はその頻度が3%未満であり、多くは1%未満であった(表2-2)。

次に、胃腸障害に関して国内第Ⅲ相臨床試験⁷⁾で発現割合の高かった下痢・悪心・嘔吐について、4週群・48週群における年齢層別の発現率一覧を表

表 2-1 年齢層別の副作用発現一覧

		年 齢 層			総 計
		65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上 85 歳未満	85 歳以上	
安全性解析対象症例数	4 週群	745	1113	389	2247
	48 週群	276	355	109	740
副作用等の発現例数	4 週群	95	126	34	255
	48 週群	52	57	14	123
副作用等の発現件数	4 週群	108	149	39	296
	48 週群	63	70	18	151
副作用等の発現率	4 週群	12.75%	11.32%	8.74%	11.35%
	48 週群	18.84%	16.06%	12.84%	16.62%

表 2-2 年齢層別の器官別大分類における種類別発現一覧

		年 齢 層			総 計
		65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上 85 歳未満	85 歳以上	
安全性解析対象症例数	4 週群	745	1113	389	2247
	48 週群	276	355	109	740
器官別大分類		器官別大分類における種類別発現率 (%)			
血液およびリンパ系障害	4 週群				
	48 週群	1 (0.36)			1 (0.14)
代謝および栄養障害	4 週群	1 (0.13)	3 (0.27)	1 (0.26)	5 (0.22)
	48 週群		3 (0.85)	1 (0.92)	4 (0.54)
神経系障害	4 週群	1 (0.13)	2 (0.18)		3 (0.13)
	48 週群	2 (0.72)	1 (0.28)		3 (0.40)
耳および迷路障害	4 週群		1 (0.09)		1 (0.04)
	48 週群				
心臓障害	4 週群	1 (0.13)	4 (0.36)	1 (0.26)	6 (0.27)
	48 週群		1 (0.28)		1 (0.14)
血管障害	4 週群		1 (0.09)		1 (0.04)
	48 週群				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 週群		1 (0.09)	1 (0.26)	2 (0.09)
	48 週群				
胃腸障害	4 週群	85 (11.41)	114 (10.24)	31 (7.97)	230 (10.24)
	48 週群	44 (15.94)	49 (13.80)	12 (11.01)	105 (14.19)
皮膚および皮下組織障害	4 週群	2 (0.27)			2 (0.09)
	48 週群	1 (0.36)	1 (0.28)		2 (0.27)
筋骨格系および結合組織障害	4 週群		1 (0.09)		1 (0.04)
	48 週群				
一般・全身障害および 投与部位の状態	4 週群	9 (1.21)	5 (0.45)	2 (0.51)	16 (0.71)
	48 週群	7 (2.54)	8 (2.25)	3 (2.75)	18 (2.43)
臨床検査	4 週群		1 (0.09)	1 (0.26)	2 (0.09)
	48 週群		1 (0.28)		1 (0.14)

表 2-3 年齢層別の下痢, 悪心, 嘔吐発現率

		年 齢 層			総 計
		65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上 85 歳未満	85 歳以上	
安全性解析対象症例数	4 週群	745	1113	389	2247
	48 週群	276	355	109	740
副作用等の種類		副作用等の種類別発現率 (%)			
胃腸障害	4 週群	85 (11.41)	114 (10.24)	31 (7.97)	230 (10.24)
	48 週群	44 (15.94)	49 (13.80)	12 (11.01)	105 (14.19)
下痢	4 週群	41 (5.50)	65 (5.84)	19 (4.88)	125 (5.56)
	48 週群	28 (10.14)	29 (8.17)	8 (7.34)	65 (8.78)
悪心	4 週群	31 (4.16)	32 (2.88)	9 (2.31)	72 (3.20)
	48 週群	9 (3.26)	15 (4.23)	3 (2.75)	26 (3.51)
嘔吐	4 週群	7 (0.94)	9 (0.81)	2 (0.51)	18 (0.80)
	48 週群	3 (1.09)			3 (0.41)

2-3 に示す。

下痢の発現率は、65 歳以上 75 歳未満でそれぞれ 5.50%、10.14%、75 歳以上 85 歳未満は 5.84%、8.17%、85 歳以上は 4.88%、7.34%、悪心の発現率は、65 歳以上 75 歳未満でそれぞれ 4.16%、3.26%、75 歳以上 85 歳未満は 2.88%、4.23%、85 歳以上は 2.31%、2.75%、嘔吐の発現率は 65 歳以上 75 歳未満でそれぞれ 0.94%、1.09%、75 歳以上 85 歳未満は 4 週群のみで 0.81%、85 歳以上は 4 週群のみで 0.51%であった。

続いて、BMI、便秘症治療歴の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、IBS-C の有無別の副作用発現率を表 2-4 に示す。

BMI については、4 週群・48 週群いずれも有意差は認められなかった (4 週群 : $p=0.512$, 48 週群 : $p=0.175$)。便秘症治療歴、IBS-C 合併の有無については、4 週群のみ「なし」で有意に副作用発現率が低かった (それぞれ 4 週群 : $p<0.001$, $p=0.041$, 48 週群 : $p=0.084$, $p=1.000$) が、IBS-C 48 週群においては IBS-C 合併ありの症例数が 7 例と少ないため、統計判定より除外した。肝機能障害合併、腎機能障害合併の有無については、4 週群・48 週群いずれも「なし」で有意に副作用発現率は低かった (それぞれ 4 週群 : $p<0.001$, $p=0.028$, 48 週群 : $p=0.012$, $p<0.001$)。

3. 有効性

4 週群および 48 週群それぞれの有効性解析対象

症例 1,810 例、297 例における患者背景別の有効率について、図 2-1 ~ 2-6 に示す。

年齢層別における有効率は、4 週群で 65 歳以上 75 歳未満 75.4%、75 歳以上 85 歳未満 81.6%、85 歳以上 83.2% ($p=0.004$) と年齢の上昇に伴い有効率が高くなり、48 週群で 65 歳以上 75 歳未満 81.6%、75 歳以上 85 歳未満 85.8%、85 歳以上 86.0% ($p=0.745$) であった (図 2-1)。

BMI 別における有効率は、4 週群で 18.5 未満 78.6%、18.5 以上 25 未満 79.1%、25 以上 30 未満 83.1%、30 以上 94.4% ($p=0.237$)、48 週群で 18.5 未満 83.3%、18.5 以上 25 未満 83.2%、25 以上 30 未満 88.6%、30 以上 80.0% ($p=0.879$) であったが、48 週群においては BMI 値 30 以上の症例数が 5 例と少ないため、統計判定より除外した (図 2-2)。

次に、便秘症治療歴の有無別における有効率は、4 週群で便秘症治療歴あり 77.6%、便秘症治療歴なし 83.5% ($p=0.003$) と便秘症治療歴のない群で有効率が有意に高く、48 週群で便秘症治療歴あり 82.4%、便秘症治療歴なし 86.9% ($p=0.399$) であった (図 2-3)。

続いて、肝機能障害合併の有無別における有効率は、4 週群で肝機能障害合併あり 76.1%、肝機能障害合併なし 80.3% ($p=0.434$)、48 週群で肝機能障害合併あり 88.9%、肝機能障害合併なし 84.8% ($p=1.000$) であり (図 2-4)、腎機能障害合併の有無別における有効率は、4 週群で腎機能障害合併あ

表 2-4 患者背景別副作用発現率

		4 週 群				48 週 群			
		症例数	発現例数	率 (%)	p 値	症例数	発現例数	率 (%)	p 値
BMI	18.5 未満	166	23	13.86	p = 0.512 ^{※1}	69	12	17.39	p = 0.175 ^{※1}
	18.5 以上 25.0 未満	887	106	11.95		289	28	9.69	
	25.0 以上 30.0 未満	256	27	10.55		75	11	14.67	
	30.0 以上	29	5	17.24		19	4	21.05	
	不明	909	94	10.34	288	23	7.99		
便秘症 治療歴	なし	889	76	8.55	p < 0.001 ^{※1}	299	25	8.36	p = 0.084 ^{※1}
	あり	1058	147	13.89		369	46	12.47	
	不明	300	32	10.67	72	8	11.11		
肝機能 障 害	なし	1961	212	10.81	p < 0.001 ^{※1}	670	69	10.30	p = 0.012 ^{※2}
	あり	93	19	20.43		36	9	25.00	
	不明	193	24	12.44	34	1	2.94		
腎機能 障 害	なし	1743	174	9.98	p < 0.028 ^{※1}	555	44	7.93	p < 0.001 ^{※1}
	あり	284	56	19.72		150	34	22.67	
	不明	220	25	11.36	35	1	2.86		
IBS-C	なし	2155	242	11.23	p < 0.041 ^{※2}	714	79	11.06	p = 1.000 ^{※2}
	あり	51	11	21.57		7	0	0.00	
	不明	41	2	4.88	19	0	0.00		

※1: χ^2 検定, ※2: Fisher の直接確率検定

り 78.8%, 腎機能障害合併なし 80.3% ($p = 0.585$), 48 週群で腎機能障害合併あり 78.6%, 腎機能障害合併なし 85.9% ($p = 0.244$) (図 2-5), IBS-C 合併の有無別における有効率は, 4 週群で IBS-C 合併あり 69.0%, IBS-C 合併なし 80.0% ($p = 0.117$), 48 週群で IBS-C 合併あり 50.0%, IBS-C 合併なし 85.6% ($p = 0.272$) であったが, 48 週群においては IBS-C 合併ありの症例数が 2 例と少ないため, 統計判定より除外した (図 2-6)。

考 察

今回, 我々は日本人における高齢者の慢性便秘症患者を対象としたルビプロストンの安全性・有効性を評価したデータは不足しているという背景から, 観察期間 4 週間および観察期間 48 週間の製造販売後調査より 65 歳以上の症例を抽出し, 高齢者における安全性および有効性を検討した。

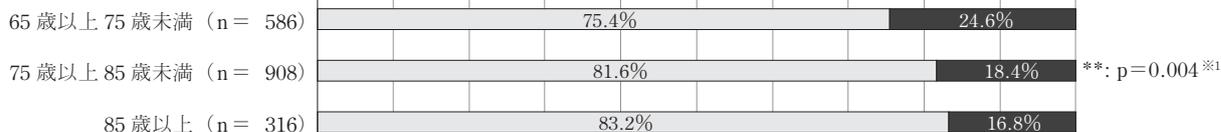
本解析の対象患者は, 若年層ほどではないが女性で若干比率が高く, 年齢層も 65 歳以上 75 歳未満の層より 75 歳以上 85 歳未満の層で比率が高いなど, 日本人における 65 歳以上の疫学データと同様

の傾向を示していた²⁾。

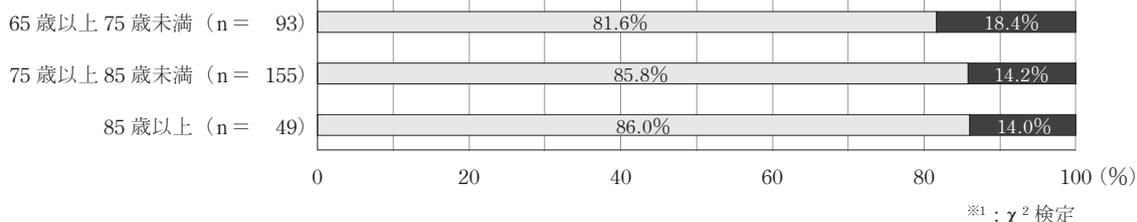
安全性について, 高齢者に限定しない国内第Ⅲ相臨床試験⁷⁾時と同様, 4 週群・48 週群いずれの集計においても胃腸障害の副作用発現率が高く, その中でも下痢, 悪心の症状を呈した症例が多く認められたが, 重篤な症例はなく, 投与を中止あるいは中断することにより軽快・回復した。年齢層別にみた集計においては, 4 週群・48 週群いずれも年齢層が上がるにつれ副作用発現率が低下することから, 今後増加が見込まれる後期高齢者においても安全に長期で使用できると考える。また, 患者背景別にみた解析結果より, 4 週群・48 週群いずれも有意に副作用発現率の高かった肝機能障害合併あり・腎機能障害合併ありの患者については, ルビプロストン服用による肝機能および腎機能に関わる副作用は認められていないため, 下痢・悪心等の副作用に注意しながら用量調整を行い, 必要に応じてルビプロストン 12 μg の規格を有効に活用すべきである。なお, 解析を実施した 48 週群の IBS-C 合併ありの症例については, 特定使用成績調査に登録された症例数が少ないため, 統計判定より除外した。安全性評価に

2-1) 有効率 (年齢層別)

【4週群】

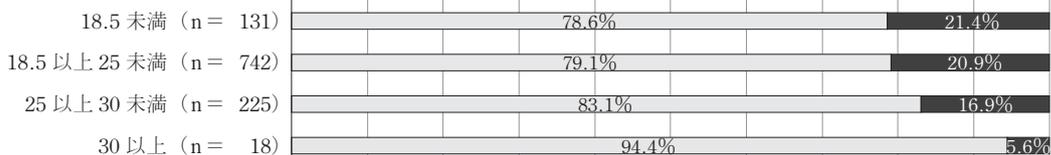


【48週群】

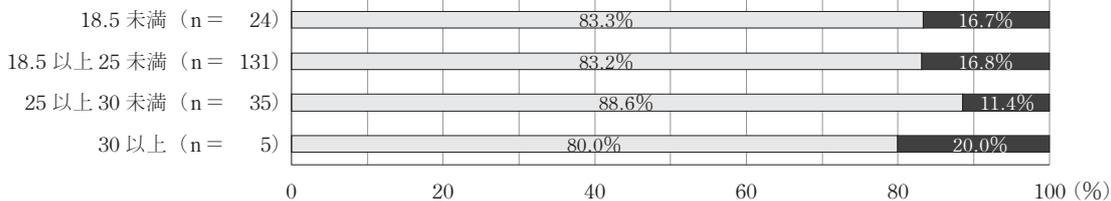


2-2) 有効率 (BMI別)

【4週群】

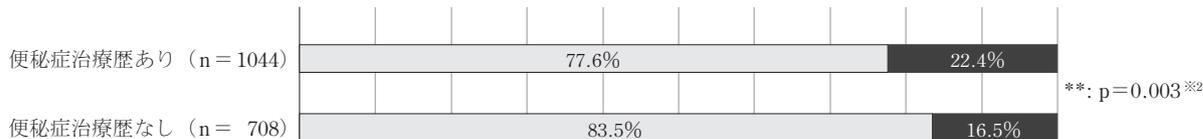


【48週群】

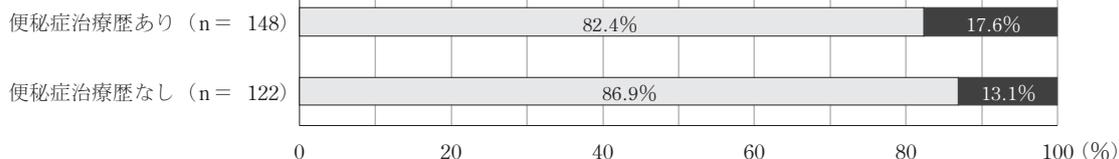


2-3) 有効率 (便秘症治療歴の有無別)

【4週群】



【48週群】



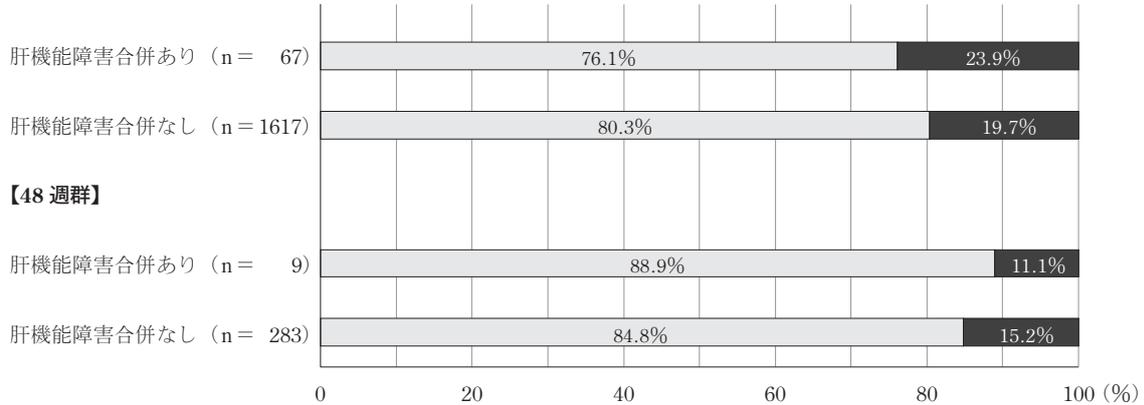
□ 有効 ■ 無効

※2 : Fisher の直接確率検定

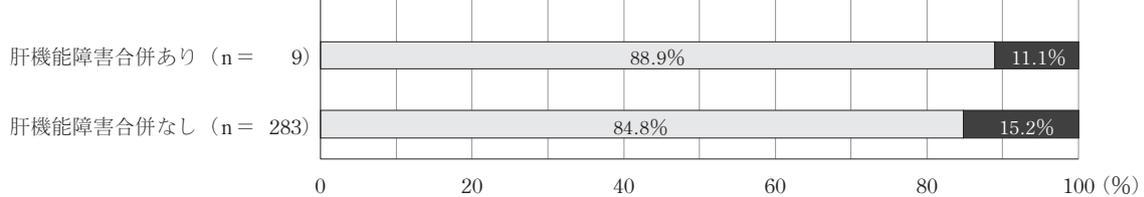
図2 有効率

2-4) 有効率 (肝機能障害合併の有無別)

【4週群】

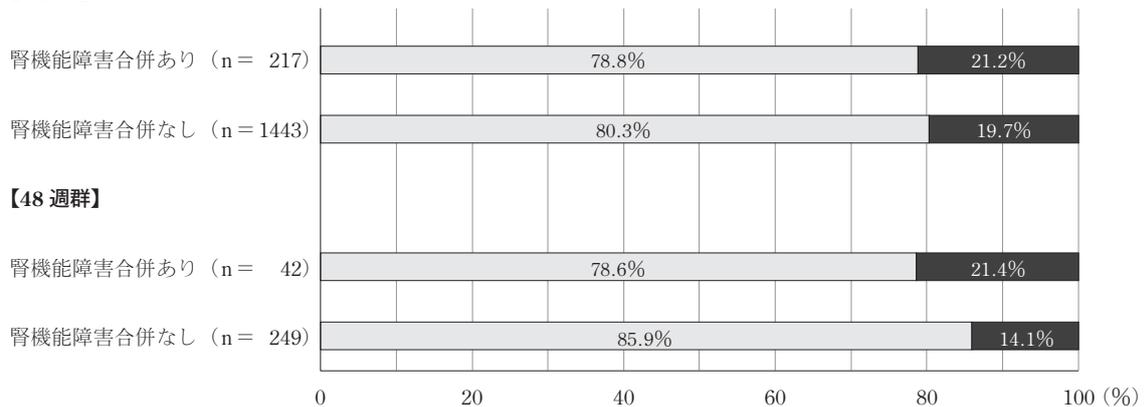


【48週群】

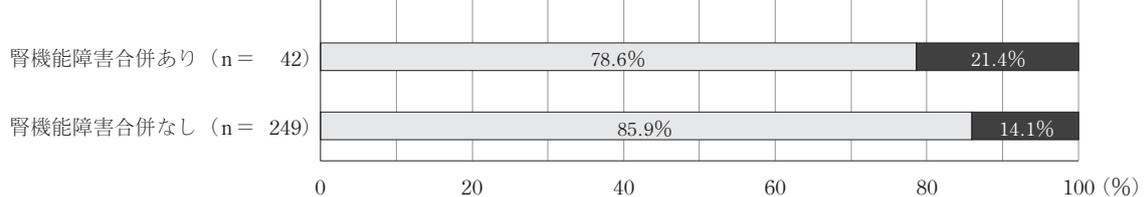


2-5) 有効率 (腎機能障害合併の有無別)

【4週群】

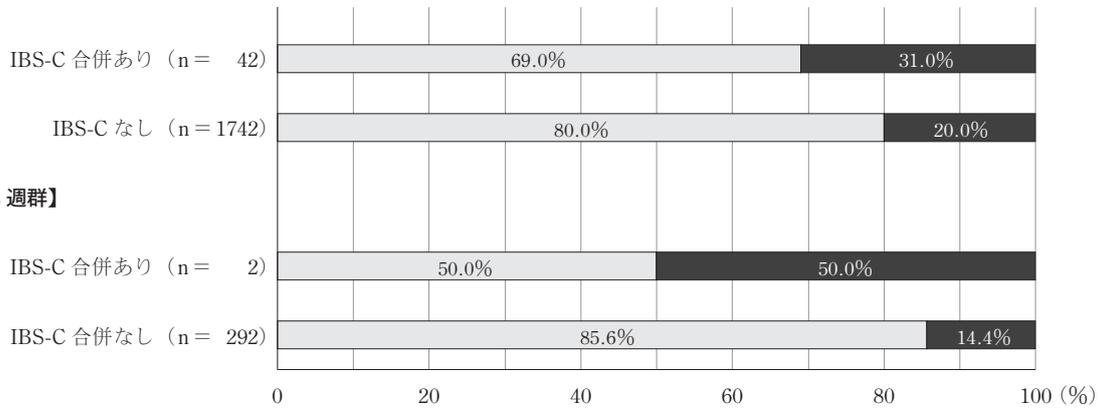


【48週群】

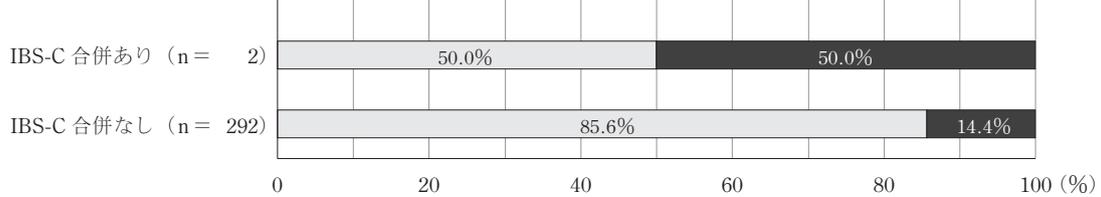


2-6) 有効率 (IBS-Cの有無別)

【4週群】



【48週群】



□ 有効 ■ 無効

図2 有効率 (つづき)

対し、さらなる症例の検討が課題である。

有効性について、さまざまな患者背景別の有効率を検討した結果、統計判定より除外した患者背景を除き、75.4～94.4%と高い有効率が認められた。

年齢層別における検討では、4週群・48週群いずれの年齢層においても高い有効率が認められ、さらに年齢層の上昇に伴い有効性が高くなる傾向が認められた。後期高齢者における慢性便秘症患者に対してルビプロストンは早い段階で効果を実感でき、その効果が十分に維持できるものとする。

BMIに関して、米国では慢性特発性便秘症患者においてルビプロストンの有効性はBMIの影響を受けないという報告がある¹⁰⁾。本検討でも同様に高齢者における有効率はいずれのBMIでも高いことが認められ、BMIの値に関わらずルビプロストンが有効であることが示唆された。なお、解析を実施した48週群のBMI値30以上の症例については、特定使用成績調査に登録された症例数が少ないため、統計判定より除外した。有効性評価に対し、さらなる症例の検討が課題である。

便秘症治療歴の有無における検討では、4週群・48週群いずれも高い有効率が認められ、4週群においては便秘症治療歴なしの群で治療歴ありの群と比較して有効率が有意に高かった。便秘症治療歴のある患者にルビプロストンを投与して一時的に効果を感じられなかったとしても、治療を継続することで効果を実感できる可能性があるとする。

高齢者はさまざまな合併症を有しており、便秘はその一疾患であるケースが多く¹¹⁾、便秘症治療をすでに受けている、あるいは自己治療をしているケースも多い。

肝機能障害・腎機能障害合併の有無における検討において、4週群・48週群ともに高い有効性が認められた。ただし、安全性の項目で述べた通り、高齢者で肝機能障害や腎機能障害を有する患者は副作用発現率が高いため、慢性便秘症治療を長期継続するためには必要に応じて用量調整するべきである。

IBS-Cは男女とも40歳代以降で有病率が減少する傾向が報告されており¹¹⁾、65歳以上を抽出した本検討においても他の群より症例数が少ない。4週群におけるIBS-C合併ありで有効率が低いことについては、IBS-Cを併発している患者は病態が重症であることが推察される。なお、解析を実施した

48週群のIBS-C合併ありの症例については、特定使用成績調査に登録された症例数が少ないため、統計判定より除外した。安全性評価と同様、有効性評価においてもさらなる症例の検討が課題である。

本稿の興味深い点は、ほとんどの患者背景において、4週群と48週群で高い有効率が認められたことである。米国における消化器症状評価アンケートを用いて生存率を15年間追跡した調査にて、便秘症患者は非便秘症患者と比較して有意に生命予後が悪いことが報告されている¹²⁾。また、慢性便秘症は適切に治療されなかった場合、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も報告されている¹³⁾¹⁴⁾。以上のことから、効果発現が投与初期から認められ、その改善効果が長期間維持できることは、高齢者の慢性便秘症治療の長期継続に繋がり、その生命予後に良い影響を与える可能性があるとする。

結 語

本検討により、高齢者の慢性便秘症患者におけるルビプロストンの4週間投与および48週間投与の安全性・有効性が確認された。本邦にて、今後さらなる高齢者の慢性便秘症患者の増加が予想され、その背景因子はさまざまであることから、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する。

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（東北大学名誉教授）に深く感謝いたします。

利 益 相 反

清野貴嗣、神蔵巧、春名成則はマイラン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。

参 考 文 献

- 1) De Giorgio R, Ruggeri E, Stanghellini V, et al. Chronic constipation in the elderly: A primer for the

- gastroenterologist. *BMC Gastroenterol.* 2015; **15**: 130.
- 2) 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>
 - 3) 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. 南江堂, 東京, 2017.
 - 4) Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, et al. SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human CIC-2 chloride currents. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004; **287**: C1173-83.
 - 5) Ueno R, Joswick TR, Wahle A, et al. Efficacy and safety of lubiprostone for the treatment of chronic constipation in elderly vs non-elderly subjects. *Gastroenterology.* 2006; **130** (Suppl 2): A189. Abstract S1262.
 - 6) Ueno R, Panas R, Wahle A, et al. Long-term safety and efficacy of lubiprostone for the treatment of chronic constipation in elderly subjects. *Gastroenterology.* 2006; **130** (Suppl 2): A-188. Abstract S1260.
 - 7) 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**: 294-301. e5.
 - 8) 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.
 - 9) 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** : 201-215.
 - 10) Rao S, Johanson J, Wang M, et al. The efficacy of lubiprostone is not affected by body mass index in patients with chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterology.* 2015; **110**: S759.
 - 11) Kumano H, Kaiya H, Yoshiuchi K, et al. Comorbidity of irritable bowel syndrome, panic disorder, and agoraphobia in a Japanese representative sample. *Am J Gastroenterol.* 2004; **99**: 370-6.
 - 12) Chang JY, Locke GR 3rd, McNally MA, et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol.* 2010; **105**: 822-32.
 - 13) Forootan M, Baqheri N, Darvishi M. Chronic constipation: A review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2018; **97**: e10631.
 - 14) National Health Service (NHS) Inform. Constipation - Illnesses & conditions. Constipation.
<https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/stomach-liver-and-gastrointestinal-tract/constipation>
-