



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

春名成則¹⁾／神蔵 巧¹⁾／清野貴嗣²⁾

Safety and Efficacy Data of Lubiprostone in Patients with Chronic Constipation:

Safety and Efficacy of Lubiprostone in Patients with Complications and Examination of Influence Factors Related to Safety and Efficacy by Logistic Regression Analysis

Shigenori HARUNA^{1)*}／Takumi KANZO¹⁾／Takashi KIYONO²⁾

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: Holland Hills Mori Tower, 5-11-2, Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-0001, Japan
Tel : +81-3-5656-0515 E-mail : shigenori.haruna@mylan.com

● 要旨

Objectives : 製造販売後調査において，合併症を有する患者での安全性・有効性を検討することを目的として解析を実施した。さらに，安全性・有効性に影響を与えられとされる因子を検討する目的で，ロジスティック回帰分析を実施した。

Methods : 製造販売後調査のデータから，安全性解析対象症例における治療継続性，ならびに合併症を有する症例における安全性・有効性の検討を実施した。また，副作用の有無および有効性判定を従属変数，患者背景（性別，年齢，BMI，合併症有無，既往歴有無，便秘型過敏性腸症候群有無，下剤併用薬剤有無，下剤併用薬剤数，酸化マグネシウム併用有無，刺激性下剤併用有無）を独立変数として，ロジスティック回帰分析を実施した。

Result : 合併症を有する患者において，悪心・嘔吐・下痢等を認めたが，安全性に問題となる項目は確認されなかった。有効性については，1週間あたりの排便回数・排便日数とも有意な改善を認めた。ロジスティック回帰分析により，性別，年齢，合併症有無，既往歴有無が安全性の影響因子として，また，性別，年齢，合併症有無が有効性の影響因子として同定された。また，治療継続性については，副作用が発現しなかった症例での治療継続率が約80%であった。

Conclusion : 合併症を有する患者におけるルビプロストンの安全性・有効性を確認した。また，ロジスティック回帰分析により，ルビプロストン投与時の安全性ならびに有効性に影響を与えられとされる因子を確認した。また，副作用が発現しなかった症例における治療継続率は高く，本剤により継続した慢性便秘症治療が可能であることが示唆された。

Key words : ルビプロストン，便秘，慢性便秘症，Post-marketing surveillance, 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 春名成則（住所：〒105-0001 東京都港区虎ノ門5-11-2 オランダヒルズ森タワー
電話：03-5656-0515 E-mail：shigenori.haruna@mylan.com）

緒 言

約30年ぶりとなる新規有効成分の慢性便秘症治療薬として承認されたルビプロストン（製品名：アミティーザ[®]カプセル，以下，本剤）は，世界初のクロライドチャンネルアクチベーターであり，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¹⁾。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・効果により承認された。

本剤承認後，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（以下，本調査）を実施した²⁾³⁾。両調査で得られた約3,000例の症例から，観察期間4週間における本剤の安全性・有効性の検討を行い，臨床試験⁴⁾時と同様の結果を得ることが確認された。

今回，観察期間4週間のデータから，合併症を有する患者における本剤の安全性・有効性を検討した。また，安全性・有効性に影響を与えらるる因子を同定するべく，ロジスティック回帰分析を実施し，影響因子を検討したので報告する。

方 法

対象となった症例については，観察期間4週間の症例を基にした。また，合併症を有する患者については，以下に記載した内容で定義したうえで，症例を抽出し，集計・解析を実施した。

1. 対象症例

本調査で得られた観察期間4週間の安全性解析対象症例数3,139例，ならびに有効性解析対象症例数2,452例を解析対象症例とした²⁾。

2. 合併症

本調査で合併症として記載された病名・症状のうち，添付文書上の「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載されている肝機能障害，腎機能障害，症候性便秘を引き起こす原因疾患である糖尿病，精神神経系疾患，パーキンソン病，甲状腺機能低下症，脳血管疾患⁵⁾を合併症症例として抽出した。

3. 治療継続率

安全性解析対象症例において，初回投与量が48 μg /日の症例かつ本調査の観察期間である4週間以上本剤が服用されている症例の割合を治療継続率

として算出した。また，同様の症例において悪心・嘔吐・下痢の副作用が生じた症例における治療継続率も算出した。

4. 評価項目

有効性評価は，1週間あたりの排便回数・排便日数および5項目の便秘症状（便の硬さ，いきみの程度，残便感，腹部不快感，腹部膨満感）の改善とした。有効率は「有効」と判断した症例を以下のように定義し，算出した。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便秘症状の改善項目において，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「無効」症例とした。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。本評価方法により有効性を判断し，ロジスティック回帰分析に用いる症例とした。

安全性評価は，観察期間内で認められた各群における副作用の発現頻度とした。また，副作用の有無を症例毎に分け，ロジスティック回帰分析に用いる症例とした。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。

5. 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，有効性である1週間あたりの排便回数・排便日数については，本剤投与開始から1週ごとの平均値を算出した。便秘症状の改善については，「改善」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 ver9.2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 χ^2 乗検定もしくはFisher直接確率法を用いて検定を行うものとした。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未満の場合，有意差ありとした。

ロジスティック回帰分析を実施する際、独立変数として設定した患者背景〔性別、年齢、BMI、合併症有無、既往歴有無、便秘型過敏性腸症候群（以下、IBS-C）有無、下剤併用有無、下剤併用薬剤数、酸化マグネシウム（以下、酸化Mg）併用有無、刺激性下剤併用有無〕に1項目でも欠測値のある症例を除外後、安全性解析対象症例ならびに有効性解析対象症例を算出した。解析対象症例数確定後、独立変数毎に検定を行い、p値が0.20未満の項目をロジスティック回帰分析に用いた。ロジスティック回帰分析の結果、p値が0.05未満の場合、有意差ありとし、安全性、有効性に影響を与える因子とした。

結 果

1. 症例構成

本調査の安全性解析対象症例3,139例中、肝機能障害を有する症例は127例、腎機能障害を有する症例は352例、糖尿病を有する症例は397例、精神神経系疾患を有する症例は698例、パーキンソン病を有する症例は112例、甲状腺機能低下症を有する症例は60例、脳血管疾患を有する症例は139例であった。また、有効性解析対象症例2,452例中、肝機能障害を有する症例は94例、腎機能障害を有する症例は263例、糖尿病を有する症例は327例、精神神経系疾患を有する症例は572例、パーキンソン病を有する症例は91例、甲状腺機能低下症を有する症例は50例、脳血管疾患を有する症例は110例であった。

2. 各疾患における患者背景

疾患毎の患者背景をTable 1, Table 2に示す。

1) 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者における患者背景について、性別では男性52.0%、女性48.0%と男性の比率が高く、年齢では65歳未満26.8%、65歳以上73.2%と65歳以上の比率が高かった。便秘症治療歴では、治療歴ありが62.2%、治療歴なしが35.4%で、過去に便秘症治療を受けていた患者が多く認められた。平均1日投与量は、48 μ gが64.6%、24 μ gが26.0%であった。観察期間は、4週間以上が66.9%、4週間未満が33.1%で、他の疾患よりも4週間未満で中止・脱落している症例が多く認められた。

2) 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者における患者背景について、性別では男性62.5%、女性37.5%と男性の比率が高く、年齢では65歳未満19.3%、65歳以上80.7%と65歳以上の比率が高かった。便秘症治療歴では、治療歴ありが69.9%、治療歴なしが27.3%で、過去に便秘症治療を受けていた患者が多く認められた。平均1日投与量は、48 μ gが43.2%、24 μ gが45.2%で、通常の用量から減量して処方されている症例が多く認められた。観察期間は、4週間以上が74.4%、4週間未満が25.6%であった。

3) 糖尿病を有する患者

糖尿病を有する患者における患者背景について、性別では男性55.9%、女性44.1%と男性の比率が高く、年齢では65歳未満17.1%、65歳以上82.9%と65歳以上の比率が高かった。便秘症治療歴では、治療歴ありが61.5%、治療歴なしが36.3%で、過去に便秘症治療を受けていた患者が多く認められた。平均1日投与量は、48 μ gが60.5%、24 μ gが32.7%であった。観察期間は、4週間以上が78.1%、4週間未満が21.4%であった。

4) 精神神経系疾患を有する患者

精神神経系疾患を有する患者における患者背景について、性別では男性34.7%、女性65.3%と女性の比率が高く、年齢では65歳未満19.9%、65歳以上80.1%と65歳以上の比率が高かった。便秘症治療歴では、治療歴ありが64.2%、治療歴なしが33.5%で、過去に便秘症治療を受けていた患者が多く認められた。平均1日投与量は、48 μ gが64.6%、24 μ gが27.2%であった。観察期間は、4週間以上が78.2%、4週間未満が21.8%であった。

5) パーキンソン病を有する患者

パーキンソン病を有する患者における患者背景について、性別では男性42.0%、女性58.0%と女性の比率が高く、年齢では65歳未満22.3%、65歳以上77.7%と65歳以上の比率が高かった。便秘症治療歴では、治療歴ありが63.4%、治療歴なしが30.4%で、過去に便秘症治療を受けていた患者が多く認められた。平均1日投与量は、48 μ gが73.2%、24 μ gが22.3%であった。観察期間は、4週間以上が83.0%、4週間未満が17.0%であった。

6) 甲状腺機能低下症を有する患者

甲状腺機能低下症を有する患者における患者背景

Table 1 疾患別患者背景 (肝機能障害・腎機能障害・糖尿病)

		肝機能障害 (N = 127)		腎機能障害 (N = 352)		糖尿病 (N = 397)	
		n	%	n	%	n	%
性別	男	66	52.0%	220	62.5%	222	55.9%
	女	61	48.0%	132	37.5%	175	44.1%
年齢	65歳未満	34	26.8%	68	19.3%	68	17.1%
	65歳以上	93	73.2%	284	80.7%	329	82.9%
診療区分	入院	15	11.8%	36	10.2%	31	7.8%
	外来	112	88.2%	316	89.8%	366	92.2%
	不明	0	0.0%	0	0.00%	0	0.0%
BMI	18.5未満	12	9.4%	27	7.7%	20	5.0%
	18.5以上25未満	36	28.3%	146	41.5%	154	38.8%
	25以上30未満	22	17.3%	45	12.8%	66	16.6%
	30以上	6	4.7%	13	3.7%	26	6.5%
	不明	51	40.2%	121	34.4%	131	33.0%
便秘症治療歴	なし	45	35.4%	96	27.3%	144	36.3%
	あり	79	62.2%	246	69.9%	244	61.5%
	不明	3	2.4%	10	2.8%	9	2.3%
IBS-C	なし	117	92.1%	339	96.3%	381	96.0%
	あり	6	4.7%	7	2.0%	7	1.8%
	不明	4	3.1%	6	1.7%	9	2.3%
肝機能障害	なし	—	0.0%	315	89.5%	352	88.7%
	あり	127	100.0%	33	9.4%	29	7.3%
	不明	—	0.0%	4	1.1%	16	4.0%
腎機能障害	なし	87	68.5%	—	0.0%	264	66.5%
	あり	33	26.0%	352	100.0%	115	29.0%
	不明	7	5.5%	—	0.0%	18	4.5%
既往歴	なし	89	70.1%	228	64.8%	305	76.8%
	あり	38	29.9%	124	35.2%	92	23.2%
合併症	なし	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	あり	127	100.0%	352	100.0%	397	100.0%
併用薬	なし	50	39.4%	192	54.5%	155	39.0%
	あり	77	60.6%	160	45.5%	242	61.0%
併用下剤	なし	57	44.9%	184	52.3%	225	56.7%
	あり	70	55.1%	168	47.7%	172	43.3%
平均1日投与量	24 μ g	33	26.0%	159	45.2%	130	32.7%
	24~48 μ g未満	12	9.4%	29	8.2%	22	5.5%
	48 μ g	82	64.6%	152	43.2%	240	60.5%
	不明	0	0.0%	12	3.4%	5	1.3%
観察期間	4週間以上	85	66.9%	262	74.4%	310	78.1%
	4週間未満	42	33.1%	90	25.6%	85	21.4%
	不明	0	0.0%	0	0.0%	2	0.5%

について、性別では男性 38.3%、女性 61.7%と女性の比率が高く、年齢では 65歳未満 15.0%、65歳以上 85.0%と 65歳以上の比率が高かった。便秘症

治療歴では、治療歴ありが 70.0%、治療歴なしが 28.3%で、過去に便秘症治療を受けていた患者が多く認められた。平均1日投与量は、48 μ gが 56.7%、

Table 2 疾患別患者背景 (精神神経系疾患, パーキンソン病, 甲状腺機能低下症, 脳血管疾患)

		精神神経系疾患 (N = 698)		パーキンソン病 (N = 112)		甲状腺機能低下症 (N = 60)		脳血管疾患 (N = 139)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
性別	男	242	34.7%	47	42.0%	23	38.3%	83	59.7%
	女	456	65.3%	65	58.0%	37	61.7%	56	40.3%
年齢	65歳未満	139	19.9%	25	22.3%	9	15.0%	14	10.1%
	65歳以上	559	80.1%	87	77.7%	51	85.0%	125	89.9%
診療区分	入院	60	8.6%	12	10.7%	5	8.3%	17	12.2%
	外来	637	91.3%	100	89.3%	55	91.7%	122	87.8%
	不明	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
BMI	18.5未満	53	7.6%	17	15.2%	9	15.0%	8	5.8%
	18.5以上25未満	300	43.0%	41	36.6%	29	48.3%	58	41.7%
	25以上30未満	78	11.2%	13	11.6%	5	8.3%	17	12.2%
	30以上	13	1.9%	0	0.0%	2	3.3%	4	2.9%
	不明	254	36.4%	41	36.6%	15	25.0%	52	37.4%
便秘症治療歴	なし	234	33.5%	34	30.4%	17	28.3%	44	31.7%
	あり	448	64.2%	71	63.4%	42	70.0%	91	65.5%
	不明	16	2.3%	7	6.3%	1	1.7%	4	2.9%
IBS-C	なし	661	94.7%	109	97.3%	54	90.0%	133	95.7%
	あり	27	3.9%	1	0.9%	3	5.0%	4	2.9%
	不明	10	1.4%	2	1.8%	3	5.0%	2	1.4%
肝機能障害	なし	598	85.7%	100	89.3%	52	86.7%	122	87.8%
	あり	45	6.4%	5	4.5%	4	6.7%	10	7.2%
	不明	55	7.9%	7	6.3%	4	6.7%	7	5.0%
腎機能障害	なし	518	74.2%	97	86.6%	35	58.3%	93	66.9%
	あり	111	15.9%	7	6.3%	20	33.3%	39	28.1%
	不明	69	9.9%	8	7.1%	5	8.3%	7	5.0%
既往歴	なし	553	79.2%	92	82.1%	46	76.7%	101	72.7%
	あり	145	20.8%	20	17.9%	14	23.3%	38	27.3%
合併症	なし	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	あり	698	100.0%	112	100.0%	60	100.0%	139	100.0%
併用薬	なし	215	30.8%	72	64.3%	21	35.0%	56	40.3%
	あり	483	69.2%	40	35.7%	39	65.0%	83	59.7%
併用下剤	なし	355	50.9%	57	50.9%	37	61.7%	73	52.5%
	あり	343	49.1%	55	49.1%	23	38.3%	66	47.5%
平均1日投与量	24 μ g	190	27.2%	25	22.3%	21	35.0%	35	25.2%
	24 ~ 48 μ g 未満	48	6.9%	5	4.5%	4	6.7%	9	6.5%
	48 μ g	451	64.6%	82	73.2%	34	56.7%	95	68.3%
	不明	6	0.9%	0	0.0%	1	1.7%	0	0.0%
観察期間	4週間以上	546	78.2%	93	83.0%	49	81.7%	106	76.3%
	4週間未満	152	21.8%	19	17.0%	11	18.3%	33	23.7%
	不明	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

24 μ g が 35.0% であった。観察期間は、4 週間以上が 81.7%、4 週間未満が 18.3% であった。

7) 脳血管疾患を有する患者

脳血管疾患を有する患者における患者背景について、性別では男性 59.7%、女性 40.3% と男性の比

率が高く、年齢では65歳未満10.1%、65歳以上89.9%と65歳以上の比率が高かった。便秘症治療歴では、治療歴ありが65.5%、治療歴なしが31.7%で、過去に便秘症治療を受けていた患者が多く認められた。平均1日投与量は、48 μ gが68.3%、24 μ gが25.2%であった。観察期間は、4週間以上が76.3%、4週間未満が23.7%であった。

3. 各疾患における安全性・有効性

疾患毎の安全性データ（副作用発現一覧）をTable 3に、有効性データ（排便回数の推移、排便日数の推移、便秘の症状）をFigure 1, Figure 2, Figure 3に示す。

1) 肝機能障害を有する患者

i. 安全性

本調査における肝機能障害を有する患者での副作用発現率は、16.54% (21/127例)であった。器官別大分類別の副作用発現率は、胃腸障害が最も多く14.17% (18/127例)、次いで一般・全身障害および投与部位の状態3.15% (4/127例)、神経系障害1.57% (2/127例)であった（重複あり）。本剤特有の副作用である下痢、悪心、嘔吐の発現率はそれぞれ9.45%、2.36%、0.79%であった。

ii. 有効性

本調査における肝機能障害を有する患者での1週間あたりの排便回数（平均 \pm SD）は、本剤投与開始前 3.39 ± 3.35 回、投与第1週 6.52 ± 6.42 回（ $p < 0.01$ ）、投与第2週 8.41 ± 9.29 回（ $p < 0.001$ ）、投与第3週 8.33 ± 9.73 回（ $p < 0.01$ ）、投与第4週 7.63 ± 7.53 回（ $p < 0.001$ ）と投与開始前と比較して投与第1週から排便回数の有意な増加を認め、副作用等の理由により観察期間内に中止・脱落した症例の排便回数については 8.21 ± 8.50 回（ $p = 0.064$ ）と有意な改善を認めなかった（vs 本剤投与開始前、対応のあるt検定）。

次に、1週間あたりの排便日数（平均 \pm SD）は、本剤投与開始前 2.70 ± 1.73 日、投与第1週 4.38 ± 2.12 日（ $p < 0.001$ ）、投与第2週 5.28 ± 1.74 日（ $p < 0.001$ ）、投与第3週 5.21 ± 1.77 日（ $p < 0.001$ ）、投与第4週 5.33 ± 1.79 日（ $p < 0.001$ ）と投与開始前と比較して投与第1週から排便日数の有意な増加を認め、副作用等の理由により観察期間内に中止・脱落した症例の排便日数についても 4.75 ± 2.55 日（ $p = 0.024$ ）と有意な改善を認めた（vs

本剤投与開始前、対応のあるt検定）。

また、便秘の症状である便の硬さ、いきみの程度、残便感、腹部不快感、腹部膨満感に対して改善と判定された割合はそれぞれ74.7%、68.5%、53.8%、48.4%、46.7%であった。

2) 腎機能障害を有する患者

i. 安全性

本調査における腎機能障害を有する患者での副作用発現率は、19.03% (67/352例)であった。器官別大分類別の副作用発現率は、胃腸障害が最も多く17.90% (63/352例)、次いで神経系障害0.85% (3/352例)、一般・全身障害および投与部位の状態0.57% (2/352例)であった（重複あり）。本剤特有の副作用である下痢、悪心、嘔吐の発現率はそれぞれ12.50%、4.26%、1.99%であった。

ii. 有効性

本調査における腎機能障害を有する患者での1週間あたりの排便回数（平均 \pm SD）は、本剤投与開始前 3.52 ± 3.10 回、投与第1週 5.51 ± 4.59 回、投与第2週 5.59 ± 4.69 回、投与第3週 5.67 ± 4.71 回、投与第4週 5.51 ± 3.68 回と投与開始前と比較して投与第1週から排便回数の有意な増加を認め、副作用等の理由により観察期間内に中止・脱落した症例の排便回数についても 6.33 ± 5.21 回と有意な改善を認めた（いずれも $p < 0.001$ 、vs 本剤投与開始前、対応のあるt検定）。

次に、1週間あたりの排便日数（平均 \pm SD）は、本剤投与開始前 2.92 ± 1.99 日、投与第1週 4.06 ± 2.04 日、投与第2週 4.45 ± 1.99 日、投与第3週 4.40 ± 1.96 日、投与第4週 4.65 ± 1.93 日と投与開始前と比較して投与第1週から排便日数の有意な増加を認め、副作用等の理由により観察期間内に中止・脱落した症例の排便日数についても 4.71 ± 2.08 日と有意な改善を認めた（いずれも $p < 0.001$ 、vs 本剤投与開始前、対応のあるt検定）。

また、便秘の症状である便の硬さ、いきみの程度、残便感、腹部不快感、腹部膨満感に対して改善と判定された割合はそれぞれ76.3%、68.2%、57.6%、52.5%、53.8%であった。

3) 糖尿病を有する患者

i. 安全性

本調査における糖尿病を有する患者での副作用発現率は、12.85% (51/397例)であった。器官別大

Table 3 疾患別副作用発現一覧

	肝機能障害	腎機能障害	糖尿病	精神神経系疾患	パーキンソン病	甲状腺機能低下症	脳血管疾患
症例数	127	352	397	698	112	60	139
副作用等の発現例数	21	67	51	108	10	9	22
副作用等の発現件数	27	80	57	123	11	11	24
副作用等の発現症例率	16.54	19.03	12.85	15.47	8.93	15.00	15.83
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)						
代謝および栄養障害		1 (0.28)	1 (0.25)	2 (0.29)	1 (0.89)		
低カリウム血症				1 (0.14)			
食欲減退		1 (0.28)	1 (0.25)	1 (0.14)	1 (0.89)		
神経系障害	2 (1.57)	3 (0.85)	2 (0.50)				
浮動性めまい	1 (0.79)	1 (0.28)					
頭痛	1 (0.79)						
失神		2 (0.57)	2 (0.50)				
心臓障害	1 (0.79)	1 (0.28)	1 (0.25)	2 (0.29)			
動悸	1 (0.79)	1 (0.28)	1 (0.25)	2 (0.29)			
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		1 (0.28)		2 (0.29)			1 (0.72)
呼吸困難				1 (0.14)			
誤嚥性肺炎		1 (0.28)		1 (0.14)			1 (0.72)
胃腸障害	18 (14.17)	63 (17.90)	47 (11.84)	99 (14.18)	9 (8.04)	9 (15.00)	21 (15.11)
腹部不快感				2 (0.29)			
腹部膨満	1 (0.79)		1 (0.25)	2 (0.29)			
腹痛		5 (1.42)	3 (0.76)	5 (0.72)	1 (0.89)		
下痢	12 (9.45)	44 (12.50)	27 (6.80)	60 (8.60)	7 (6.25)	5 (8.33)	14 (10.07)
消化不良			1 (0.25)	3 (0.43)			1 (0.72)
排便回数増加		1 (0.28)	1 (0.25)	1 (0.14)		1 (1.67)	
舌炎				1 (0.14)			
悪心	3 (2.36)	15 (4.26)	15 (3.78)	24 (3.44)		2 (3.33)	4 (2.88)
口腔内不快感							
嘔吐	1 (0.79)	7 (1.99)	2 (0.50)	8 (1.15)	1 (0.89)	1 (1.67)	3 (2.16)
口の感覚鈍麻				1 (0.14)			
軟便	1 (0.79)		1 (0.25)	1 (0.14)		1 (1.67)	
肛門失禁	1 (0.79)		1 (0.25)	1 (0.14)		1 (1.67)	
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.79)						
関節痛	1 (0.79)						
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.15)	2 (0.57)	1 (0.25)	7 (1.00)			1 (0.72)
悪寒	1 (0.79)						
不快感				1 (0.14)			
異常感	2 (1.57)	1 (0.28)		6 (0.86)			1 (0.72)
冷感		1 (0.28)					
浮腫			1 (0.25)				
末梢腫脹	1 (0.79)						
臨床検査				1 (0.14)	1 (0.89)		
体重減少				1 (0.14)	1 (0.89)		

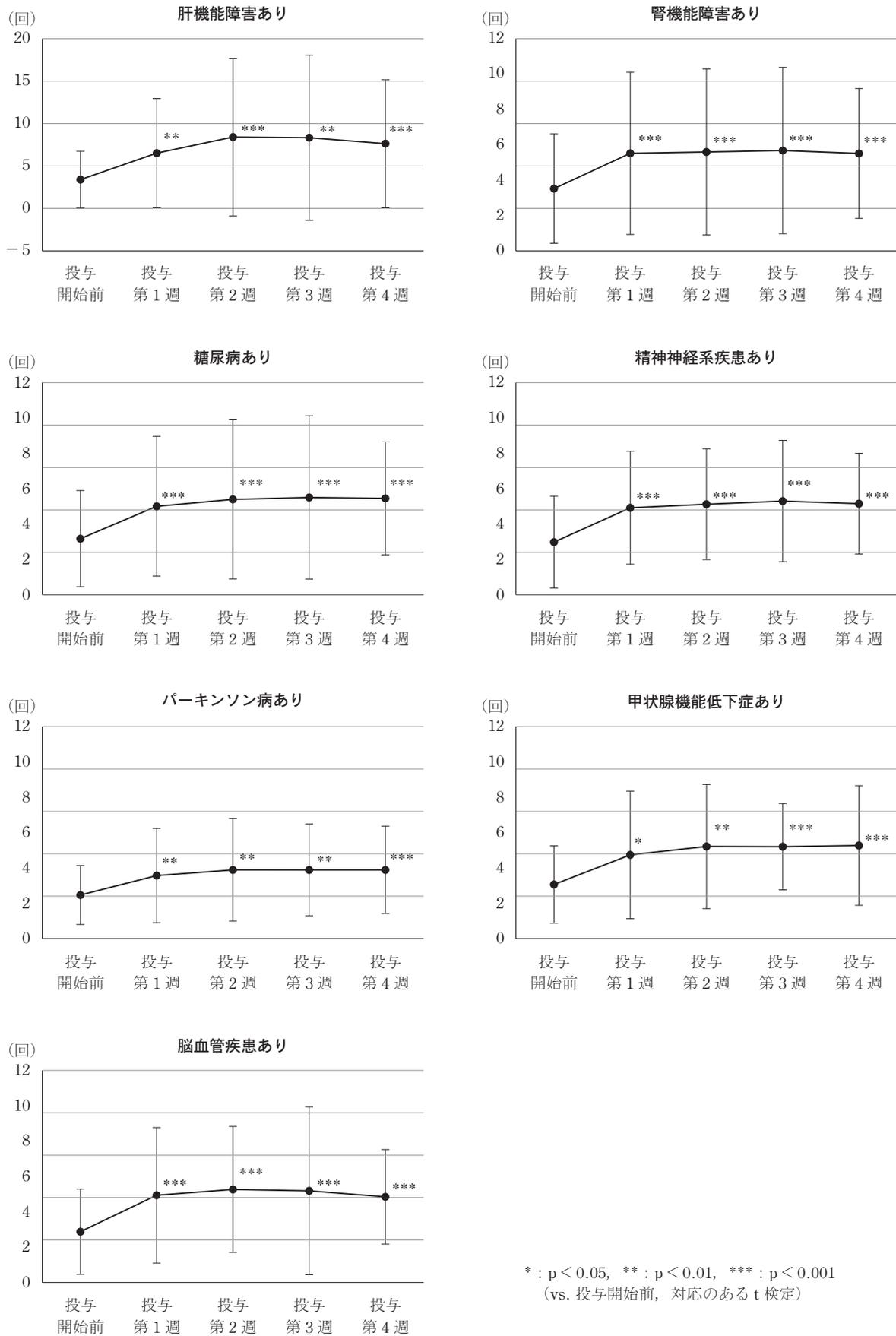


Figure 1 排便回数の推移 (疾患別)

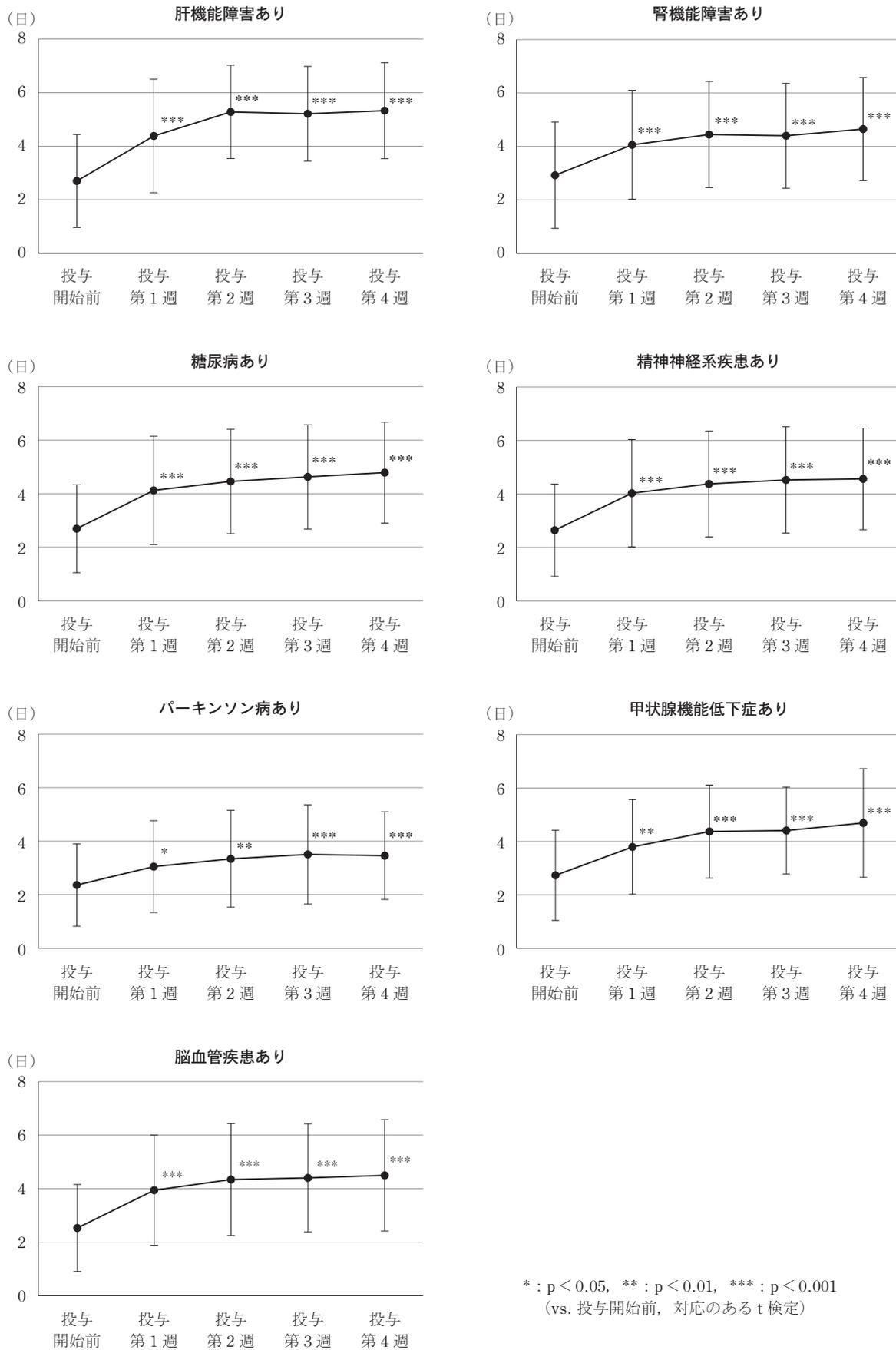
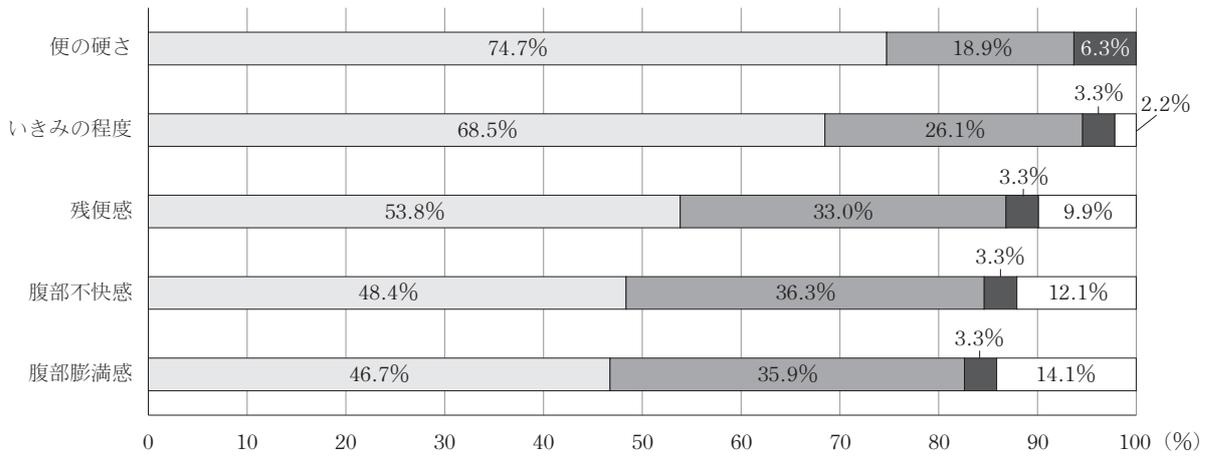
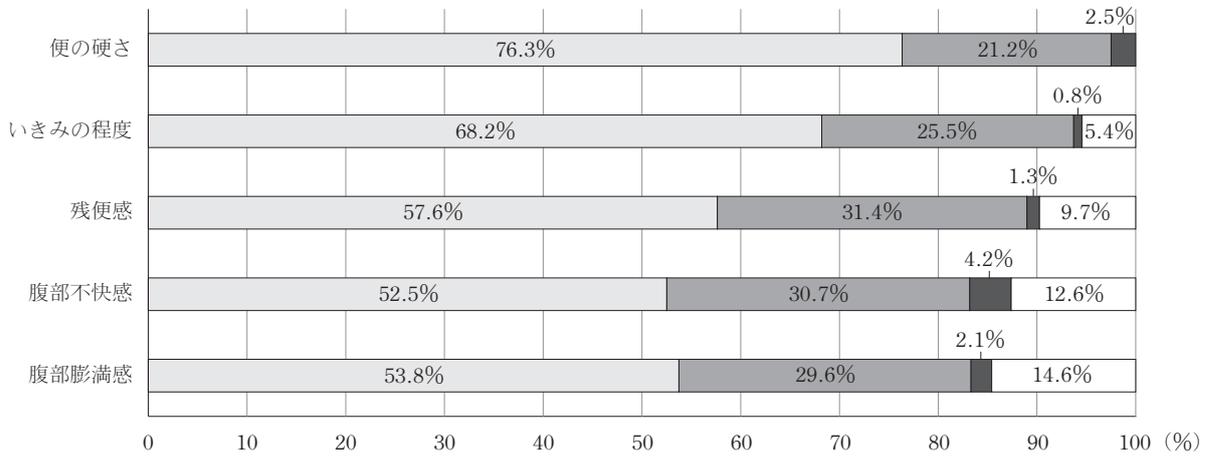


Figure 2 排便日数の推移 (疾患別)

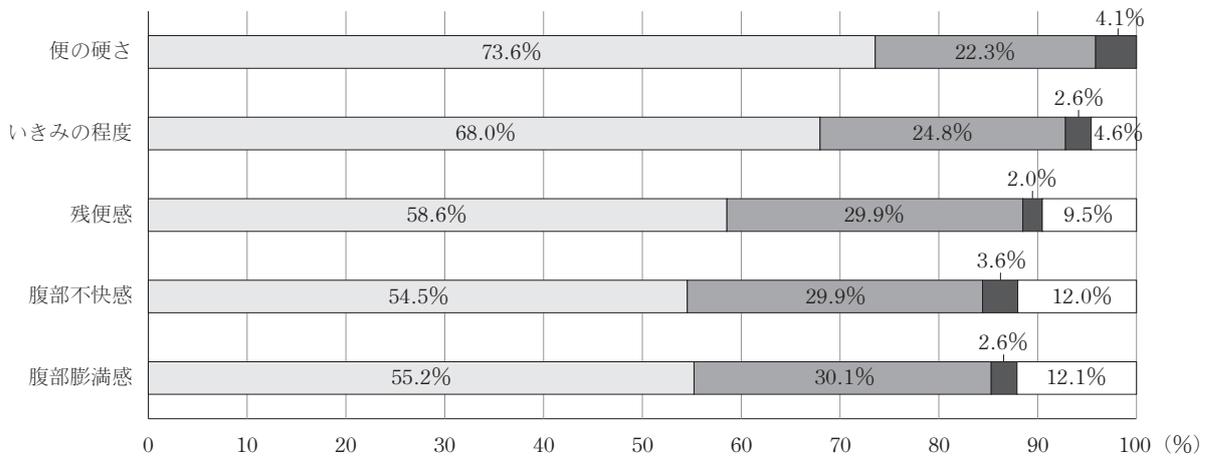
1) 肝機能障害あり



2) 腎機能障害あり



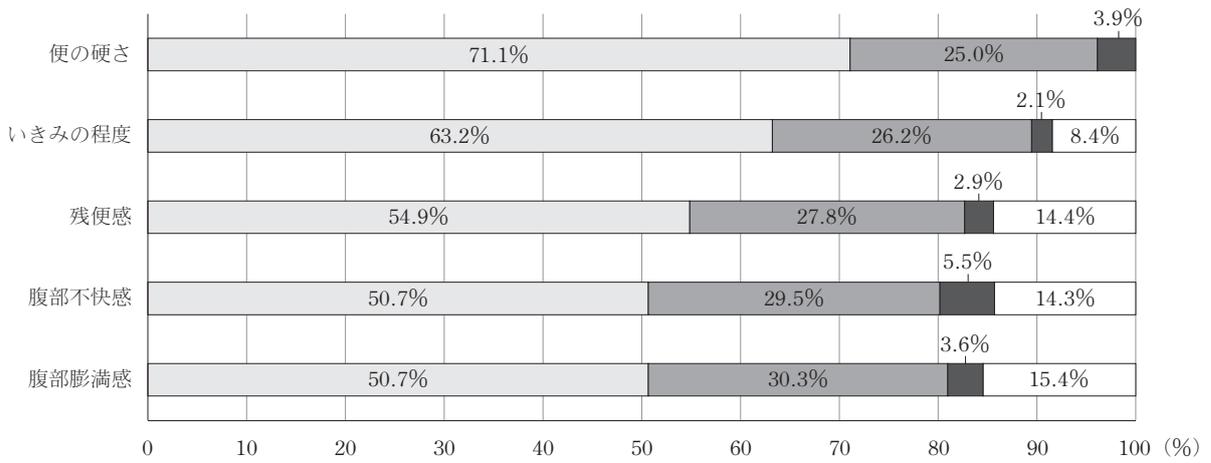
3) 糖尿病あり



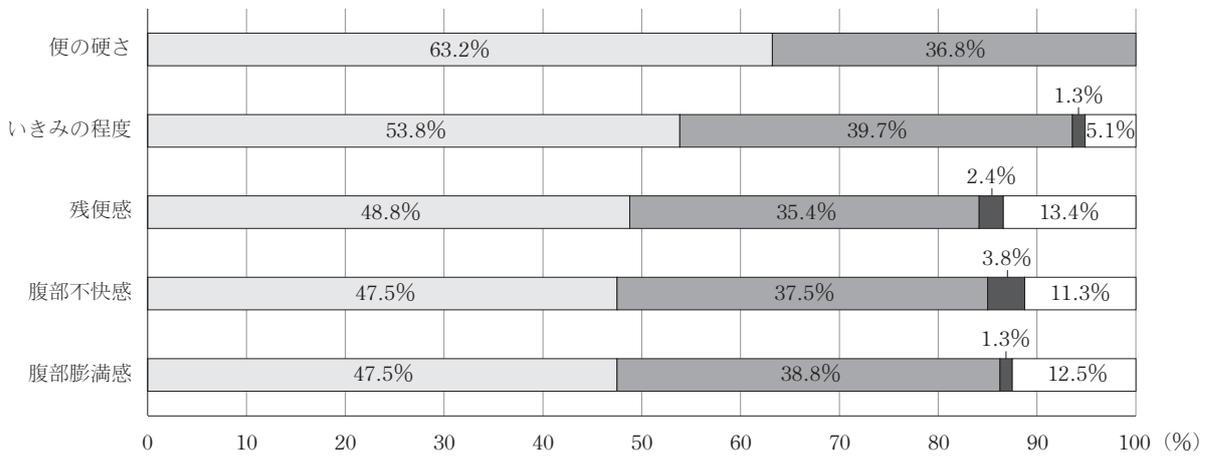
□改善 ■不変 ■悪化 □症状なし

Figure 3 便秘の症状 (1)

4) 精神神経系疾患あり



5) パーキンソン病あり



6) 甲状腺機能低下症あり

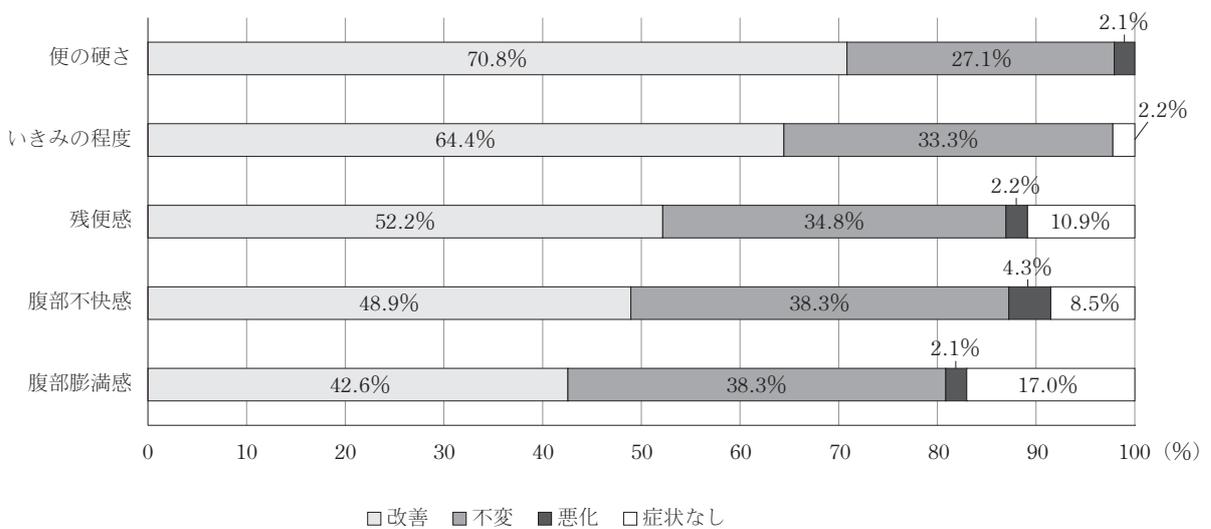


Figure 3 便秘の症状 (2)

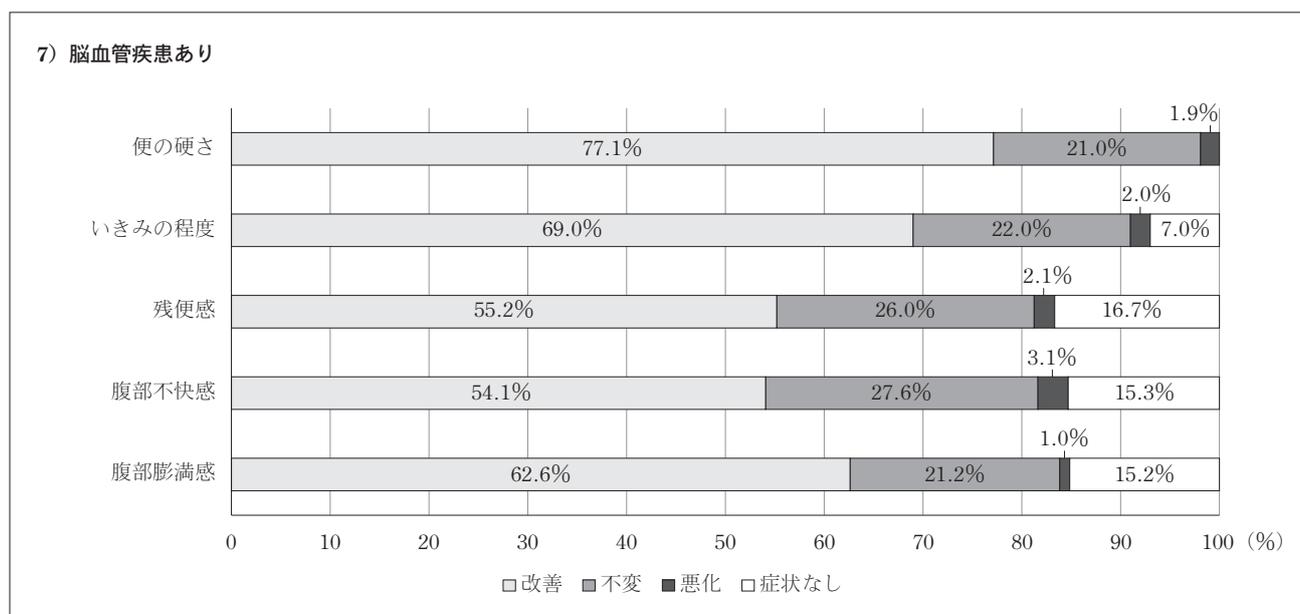


Figure 3 便秘の症状 (3)

分類別の副作用発現率は、胃腸障害が最も多く11.84% (47/397例)、次いで神経系障害0.50% (2/397例)であった (重複あり)。本剤特有の副作用である下痢、悪心、嘔吐の発現率はそれぞれ6.80%、3.78%、0.50%であった。

ii. 有効性

本調査における糖尿病を有する患者での1週間あたりの排便回数 (平均 ± SD) は、本剤投与開始前 3.17 ± 2.72 回、投与第1週 5.00 ± 3.96 回、投与第2週 5.39 ± 4.50 回、投与第3週 5.50 ± 4.62 回、投与第4週 5.45 ± 3.20 回と投与開始前と比較して投与第1週から排便回数の有意な増加を認め、副作用等の理由により観察期間内に中止・脱落した症例の排便回数についても 6.14 ± 5.26 回と有意な改善を認めた (いずれも $p < 0.001$, vs 本剤投与開始前, 対応のある t 検定)。

次に、1週間あたりの排便日数 (平均 ± SD) は、本剤投与開始前 2.69 ± 1.64 日、投与第1週 4.12 ± 2.03 日、投与第2週 4.45 ± 1.95 日、投与第3週 4.62 ± 1.95 日、投与第4週 4.78 ± 1.88 日と投与開始前と比較して投与第1週から排便日数の有意な増加を認め、副作用等の理由により観察期間内に中止・脱落した症例の排便日数についても 4.62 ± 2.12 日と有意な改善を認めた (いずれも $p < 0.001$, vs 本剤投与開始前, 対応のある t 検定)。

また、便秘の症状である便の硬さ、いきみの程

度、残便感、腹部不快感、腹部膨満感に対して改善と判定された割合はそれぞれ73.6%、68.0%、58.6%、54.5%、55.2%であった。

4) 精神神経系疾患を有する患者

i. 安全性

本調査における精神神経系疾患を有する患者での副作用発現率は、15.47% (108/698例)であった。器官別大分類別の副作用発現率は、胃腸障害が最も多く14.18% (99/698例)、次いで一般・全身障害および投与部位の状態1.00% (7/698例)であった (重複あり)。本剤特有の副作用である下痢、悪心、嘔吐の発現率はそれぞれ8.60%、3.44%、1.15%であった。

ii. 有効性

本調査における精神神経系疾患を有する患者での1週間あたりの排便回数 (平均 ± SD) は、本剤投与開始前 2.98 ± 2.60 回、投与第1週 4.92 ± 3.20 回、投与第2週 5.12 ± 3.13 回、投与第3週 5.30 ± 3.43 回、投与第4週 5.15 ± 2.85 回と投与開始前と比較して投与第1週から排便回数の有意な増加を認め、副作用等の理由により観察期間内に中止・脱落した症例の排便回数についても 6.17 ± 6.12 回と有意な改善を認めた (いずれも $p < 0.001$, vs 本剤投与開始前, 対応のある t 検定)。

次に、1週間あたりの排便日数 (平均 ± SD) は、本剤投与開始前 2.64 ± 1.72 日、投与第1週

4.02 ± 2.00 日, 投与第2週 4.37 ± 1.97 日, 投与第3週 4.52 ± 1.98 日, 投与第4週 4.56 ± 1.89 日と投与開始前と比較して投与第1週から排便日数の有意な増加を認め, 副作用等の理由により観察期間内に中止・脱落した症例の排便日数についても 4.46 ± 2.11 日と有意な改善を認めた (いずれも $p < 0.001$, vs 本剤投与開始前, 対応のある t 検定)。

また, 便秘の症状である便の硬さ, いきみの程度, 残便感, 腹部不快感, 腹部膨満感に対して改善と判定された割合はそれぞれ 71.1%, 63.2%, 54.9%, 50.7%, 50.7%であった。

5) パーキンソン病を有する患者

i. 安全性

本調査におけるパーキンソン病を有する患者での副作用発現率は, 8.93% (10/112 例) であった。器官別大分類別の副作用発現率は, 胃腸障害が最も多く 8.04% (9/112 例) であった。本剤特有の副作用である下痢, 嘔吐の発現率はそれぞれ 6.25%, 0.89%であった。悪心の発現は認められなかった。

ii. 有効性

本調査におけるパーキンソン病を有する患者での1週間あたりの排便回数 (平均 ± SD) は, 本剤投与開始前 2.47 ± 1.66 回, 投与第1週 3.57 ± 2.67 回 ($p < 0.01$), 投与第2週 3.89 ± 2.90 回 ($p < 0.01$), 投与第3週 3.88 ± 2.60 回 ($p < 0.01$), 投与第4週 3.89 ± 2.47 回 ($p < 0.001$) と投与開始前と比較して投与第1週から排便回数の有意な増加を認め, 副作用等の理由により観察期間内に中止・脱落した症例の排便回数についても 3.60 ± 2.15 回 ($p = 0.0144$) と有意な改善を認めた (vs 本剤投与開始前, 対応のある t 検定)。

次に, 1週間あたりの排便日数 (平均 ± SD) は, 本剤投与開始前 2.37 ± 1.54 日, 投与第1週 3.06 ± 1.72 日 ($p < 0.05$), 投与第2週 3.35 ± 1.81 日 ($p < 0.01$), 投与第3週 3.51 ± 1.86 日 ($p < 0.001$), 投与第4週 3.46 ± 1.64 日 ($p < 0.001$) と投与開始前と比較して投与第1週から排便日数の有意な増加を認め, 副作用等の理由により観察期間内に中止・脱落した症例の排便日数についても 3.26 ± 1.71 日 ($p = 0.0323$) と有意な改善を認めた (vs 本剤投与開始前, 対応のある t 検定)。

また, 便秘の症状である便の硬さ, いきみの程度, 残便感, 腹部不快感, 腹部膨満感に対して改善

と判定された割合はそれぞれ 63.2%, 53.8%, 48.8%, 47.5%, 47.5%であった。

6) 甲状腺機能低下症を有する患者

i. 安全性

本調査における甲状腺機能低下症を有する患者での副作用発現率は, 15.00% (9/60 例) であった。器官別大分類別の副作用発現率は, 胃腸障害のみで 15.00% (9/60 例) であった。本剤特有の副作用である下痢, 悪心, 嘔吐の発現率はそれぞれ 8.33%, 3.33%, 1.67%であった。

ii. 有効性

本調査における甲状腺機能低下症を有する患者での1週間あたりの排便回数 (平均 ± SD) は, 本剤投与開始前 3.06 ± 2.19 回, 投与第1週 4.74 ± 3.61 回 ($p < 0.05$), 投与第2週 5.21 ± 3.51 回 ($p < 0.01$), 投与第3週 5.20 ± 2.44 回 ($p < 0.001$), 投与第4週 5.27 ± 3.39 回 ($p < 0.001$) と投与開始前と比較して投与第1週から排便回数の有意な増加を認めた。一方, 副作用等の理由により観察期間内に中止・脱落した症例の排便回数については 4.45 ± 1.97 回 ($p = 0.0624$) と有意な改善を認めなかった (vs 本剤投与開始前, 対応のある t 検定)。

次に, 1週間あたりの排便日数 (平均 ± SD) は, 本剤投与開始前 2.73 ± 1.68 日, 投与第1週 3.79 ± 1.76 日 ($p < 0.01$), 投与第2週 4.36 ± 1.74 日 ($p < 0.001$), 投与第3週 4.40 ± 1.62 日 ($p < 0.001$), 投与第4週 4.68 ± 2.03 日 ($p < 0.001$) と投与開始前と比較して投与第1週から排便日数の有意な増加を認め, 副作用等の理由により観察期間内に中止・脱落した症例の排便日数についても 4.00 ± 1.84 日 ($p = 0.0315$) と有意な改善を認めた (vs 本剤投与開始前, 対応のある t 検定)。

また, 便秘の症状である便の硬さ, いきみの程度, 残便感, 腹部不快感, 腹部膨満感に対して改善と判定された割合はそれぞれ 70.8%, 64.4%, 52.2%, 48.9%, 42.6%であった。

7) 脳血管疾患を有する患者

i. 安全性

本調査における脳血管疾患を有する患者での副作用発現率は, 15.83% (22/139 例) であった。器官別大分類別の副作用発現率は, 胃腸障害が最も多く 15.11% (21/139 例) であった。本剤特有の副作用である下痢, 悪心, 嘔吐の発現率はそれぞれ 10.07

Table 4 因子別副作用発現率

独立変数		症例数	副作用 発現例数	副作用 発現率	p-value
性別	男性	678	58	8.55%	p < 0.001
	女性	987	154	15.60%	
年齢	65歳未満	455	68	14.95%	p = 0.100
	65歳以上	1210	144	11.90%	
合併症	なし	346	31	8.96%	p = 0.018
	あり	1319	181	13.72%	
合併症 (肝機能障害)	なし	1587	198	12.48%	p = 0.163
	あり	78	14	17.95%	
合併症 (腎機能障害)	なし	1438	165	11.47%	p < 0.001
	あり	227	47	20.70%	
合併症 (糖尿病)	なし	1415	178	12.58%	p = 0.681
	あり	250	34	13.60%	
合併症 (精神神経系疾患)	なし	1259	142	11.28%	p = 0.003
	あり	406	70	17.24%	
合併症 (パーキンソン病)	なし	1600	205	12.81%	p = 0.849
	あり	65	7	10.77%	
合併症 (甲状腺機能低下症)	なし	1625	207	12.74%	p = 1.000
	あり	40	5	12.50%	
合併症 (脳血管疾患)	なし	1583	199	12.57%	p = 0.394
	あり	82	13	15.85%	
既往歴	なし	1344	160	11.90%	p = 0.041
	あり	321	52	16.20%	
IBS-C	なし	1618	203	12.55%	p = 0.183
	あり	47	9	19.15%	
下剤 併用薬剤有無	なし	967	120	12.41%	p = 0.655
	あり	698	92	13.18%	
下剤 併用薬剤数	1剤	446	49	10.99%	p = 0.027
	2剤以上	252	43	17.06%	
BMI (kg/m ²)	18.5未満	208	33	15.87%	p = 0.149
	18.5以上	1457	179	12.29%	
酸化マグネシウム 併用	併用なし	1423	181	12.72%	p = 1.000
	併用あり	242	31	12.81%	
刺激性下剤 併用	併用なし	1393	179	12.85%	p = 0.842
	併用あり	272	33	12.13%	

IBS-C : 便秘型過敏性腸症候群

BMI : Body Mass Index

%, 2.88%, 2.16%であった。

ii. 有効性

本調査における脳血管疾患を有する患者での1週間あたりの排便回数(平均 ± SD)は、本剤投与開始前 2.87 ± 2.42回 (p < 0.001), 投与第1週 4.93 ± 3.84回 (p < 0.001), 投与第2週 5.26 ± 3.56回

(p < 0.001), 投与第3週 5.19 ± 4.75回 (p < 0.001), 投与第4週 4.85 ± 2.68回と投与開始前と比較して投与第1週から排便回数の有意な増加を認め、副作用等の理由により観察期間内に中止・脱落した症例の排便回数については 7.68 ± 7.60回 (p = 0.0052) と有意な改善を認めた (vs 本剤投与開

Table 5 因子別有効率

独立変数		合計	有効		無効		p-value
			症例数	率	症例数	率	
性別	男性	570	468	82.1%	102	17.9%	p = 0.036
	女性	803	621	77.3%	182	22.7%	
年齢	65歳未満	347	265	76.4%	82	23.6%	p = 0.125
	65歳以上	1026	824	80.3%	202	19.7%	
合併症	なし	278	239	86.0%	39	14.0%	p = 0.002
	あり	1095	850	77.6%	245	22.4%	
合併症 (肝機能障害)	なし	1314	1040	79.1%	274	20.9%	p = 0.622
	あり	59	49	83.1%	10	16.9%	
合併症 (腎機能障害)	なし	1197	953	79.6%	244	20.4%	p = 0.486
	あり	176	136	77.3%	40	22.7%	
合併症 (糖尿病)	なし	1163	929	79.9%	234	20.1%	p = 0.229
	あり	210	160	76.2%	50	23.8%	
合併症 (精神神経系疾患)	なし	1041	847	81.4%	194	18.6%	p = 0.001
	あり	332	242	72.9%	90	27.1%	
合併症 (パーキンソン病)	なし	1320	1055	79.9%	265	20.1%	p = 0.009
	あり	53	34	64.2%	19	35.8%	
合併症 (甲状腺機能低下症)	なし	1340	1067	79.6%	273	20.4%	p = 0.081
	あり	33	22	66.7%	11	33.3%	
合併症 (脳血管疾患)	なし	1306	1037	79.4%	269	20.6%	p = 0.757
	あり	67	52	77.6%	15	22.4%	
既往歴	なし	1113	892	80.1%	221	19.9%	p = 0.126
	あり	260	197	75.8%	63	24.2%	
IBS-C	なし	1334	1060	79.5%	274	20.5%	p = 0.425
	あり	39	29	74.4%	10	25.6%	
下剤 併用薬剤有無	なし	791	634	80.2%	157	19.8%	p = 0.381
	あり	582	455	78.2%	127	21.8%	
下剤 併用薬剤数	1剤	373	297	79.6%	76	20.4%	p = 0.296
	2剤以上	209	158	75.6%	51	24.4%	
BMI (kg/m ²)	18.5未満	161	128	79.5%	33	20.5%	p = 1.000
	18.5以上	1212	961	79.3%	251	20.7%	
酸化マグネシウム 併用	併用なし	1,168	930	79.6%	238	20.4%	p = 0.513
	併用あり	205	159	77.6%	46	22.4%	
刺激性下剤 併用	併用なし	1,153	917	79.5%	236	20.5%	p = 0.650
	併用あり	220	172	78.2%	48	21.8%	

IBS-C : 便秘型過敏性腸症候群

BMI : Body Mass Index

始前, 対応のある t 検定)。

次に, 1週間あたりの排便日数 (平均 ± SD) は, 本剤投与開始前 2.54 ± 1.62 日, 投与第1週 3.95 ± 2.06 日, 投与第2週 4.34 ± 2.09 日, 投与第3週 4.41 ± 2.02 日, 投与第4週 4.50 ± 2.08 日と投与開始前と比較して投与第1週から排便日数の有意

な増加を認め, 副作用等の理由により観察期間内に中止・脱落した症例の排便日数についても 5.04 ± 2.17 日と有意な改善を認めた (いずれも $p < 0.001$, vs 本剤投与開始前, 対応のある t 検定)。

また, 便秘の症状である便の硬さ, いきみの程度, 残便感, 腹部不快感, 腹部膨満感に対して改善

Table 6 ロジスティック回帰分析 (安全性) : 合併症全体

独立変数	オッズ比	95%信頼区間	p-value
性別 (男性)	0.503	0.364 - 0.696	< .0001
年齢 (65歳未満)	1.411	1.021 - 1.952	0.0373
合併症 (なし)	0.562	0.371 - 0.851	0.0065
既往歴 (なし)	0.657	0.463 - 0.931	0.0183
IBS-C (なし)	0.636	0.299 - 1.354	0.2406
下剤併用薬剤数 (1剤)	0.877	0.753 - 1.068	0.0892
BMI (kg/m ²) (18.5未満)	1.027	0.983 - 1.065	0.1953

IBS-C : 便秘型過敏性腸症候群

BMI : Body Mass Index

Table 7 ロジスティック回帰分析 (安全性) : 合併症 (詳細)

独立変数	オッズ比	95%信頼区間	p-value
性別 (男性)	0.451	0.322 - 0.631	< .0001
年齢 (65歳未満)	1.371	0.993 - 1.891	0.0549
合併症 (肝機能障害なし)	0.719	0.382 - 1.354	0.3074
合併症 (腎機能障害なし)	0.435	0.294 - 0.641	< .0001
合併症 (精神神経系疾患なし)	0.673	0.487 - 0.929	0.0161
既往歴 (なし)	0.780	0.544 - 1.120	0.1786
IBS-C (なし)	0.643	0.301 - 1.376	0.2553
下剤併用薬剤数 (1剤)	0.890	0.764 - 1.037	0.1350
BMI (kg/m ²) (18.5未満)	1.027	0.987 - 1.069	0.1837

IBS-C : 便秘型過敏性腸症候群

BMI : Body Mass Index

と判定された割合はそれぞれ 77.1%, 69.0%, 55.2%, 54.1%, 62.6%であった。

4. ロジスティック回帰分析による影響因子の探索

ロジスティック回帰分析に関するデータを、Table 4～9に示す。

独立変数として設定した患者背景 (性別, 年齢, BMI, 合併症有無, 既往歴有無, IBS-C有無, 下剤併用有無, 下剤併用薬剤数, 酸化 Mg 併用有無, 刺激性下剤併用有無) に1項目でも欠測値のある症例を除外した結果, 本調査の安全性解析対象症例 3,139 例中, ロジスティック回帰分析に用いる症例数は 1,665 例であった (Table 4)。同様に, 有効性解析対象症例 2,452 例中, 分析に用いる症例は 1,373 例であった (Table 5)。

1) 安全性

ロジスティック回帰分析を実施するにあたり, 変数毎に検定し, 分析に用いる独立変数を特定した結果, p 値が 0.20 未満を示した変数として, 性別 (p

< 0.001), 年齢 (p = 0.100), 合併症 (p = 0.018), 既往歴 (p = 0.041), IBS-C (p = 0.183), 下剤併用薬剤数 (p = 0.027), BMI (p = 0.149) が挙げられた。また, 本剤添付文書上, 使用上の注意として記載されている肝機能障害, 腎機能障害を有する患者, 便秘を引き起こす疾患である糖尿病, 精神神経系疾患, パーキンソン病, 甲状腺機能低下症, 脳血管疾患に合併症を細分化した場合, 肝機能障害 (p = 0.163), 腎機能障害 (p < 0.001), 精神神経系疾患 (p = 0.003) が挙げられた。

これらの結果を基に, 合併症を細分化しなかった場合 (Table 6), 性別 (男性, オッズ比 : 0.503, 95% CI : 0.364 - 0.696, p < 0.0001), 年齢 (65歳未満, オッズ比 : 1.411, 95% CI : 1.021 - 1.952, p = 0.0373), 合併症 (なし, オッズ比 : 0.562, 95% CI : 0.371 - 0.851, p = 0.0065), 既往歴 (なし, オッズ比 : 0.657, 95% CI : 0.463 - 0.931, p = 0.0183) が安全性に影響を与えると考えられる因子となり, 下剤併用薬剤数 (1剤, オッズ比 : 0.877,

Table 8 ロジスティック回帰分析 (有効性) : 合併症全体

独立変数	オッズ比	95%信頼区間	p-value
性別 (女性)	0.734	0.558 - 0.965	0.0267
年齢 (65歳以上)	1.421	1.051 - 1.921	0.0225
既往歴 (あり)	0.738	0.533 - 1.021	0.0663
合併症 (あり)	0.521	0.358 - 0.760	0.0007

Table 9 ロジスティック回帰分析 (有効性) : 合併症 (詳細)

独立変数	オッズ比	95%信頼区間	p-value
性別 (女性)	0.761	0.577 - 1.002	0.0516
年齢 (65歳以上)	1.357	1.007 - 1.829	0.0446
既往歴 (あり)	0.755	0.545 - 1.046	0.0909
合併症 (精神神経系疾患あり)	0.645	0.480 - 0.867	0.0037
合併症 (パーキンソン病あり)	0.494	0.273 - 0.891	0.0192
合併症 (甲状腺機能低下症あり)	0.549	0.259 - 1.163	0.1176

95% CI : 0.753 - 1.068, $p = 0.0892$) は有意差を認めなかったが、影響因子となりうる傾向が認められた。

次に、合併症を細分化した場合 (Table 7), 性別 (男性, オッズ比 : 0.451, 95% CI : 0.322 - 0.631, $p < 0.0001$), 腎機能障害 (なし, オッズ比 : 0.435, 95% CI : 0.294 - 0.641, $p < 0.0001$), 精神神経系疾患 (なし, オッズ比 : 0.673, 95% CI : 0.487 - 0.929, $p = 0.0161$) が安全性に影響を与えると考えられる因子となり, 年齢 (65歳未満, オッズ比 : 1.371, 95% CI : 0.993 - 1.891, $p = 0.0549$) は有意差を認めなかったが、影響因子となりうる傾向が認められた。

2) 有効性

安全性のロジスティック回帰分析同様、分析に用いる独立変数を特定した結果、 p 値が 0.20 未満を示した変数として、性別 ($p = 0.036$), 年齢 ($p = 0.125$), 合併症 ($p = 0.002$), 既往歴 ($p = 0.126$) が挙げられた。また、本剤添付文書上、使用上の注意として記載されている肝機能障害、腎機能障害を有する患者、便秘を引き起こす疾患である糖尿病、精神神経系疾患、パーキンソン病、甲状腺機能低下症、脳血管疾患に合併症を細分化した場合、精神神経系疾患 ($p = 0.001$), パーキンソン病 ($p = 0.009$), 甲状腺機能低下症 ($p = 0.081$) が挙げられた。

これらの結果を基に、合併症を細分化しなかった

場合 (Table 8), 性別 (女性, オッズ比 : 0.734, 95% CI : 0.558 - 0.965, $p = 0.0267$), 年齢 (65歳以上, オッズ比 : 1.421, 95% CI : 1.051 - 1.921, $p = 0.0225$), 合併症 (あり, オッズ比 : 0.521, 95% CI : 0.358 - 0.760, $p = 0.0007$) が有効性に影響を与えると考えられる因子となり, 既往歴 (あり, オッズ比 : 0.738, 95% CI : 0.533 - 1.021, $p = 0.0663$) は有意差を認めなかったが、影響因子となりうる傾向が認められた。

次に、合併症を細分化した場合 (Table 9), 年齢 (65歳以上, オッズ比 : 1.357, 95% CI : 1.007 - 1.829, $p = 0.0446$), 精神神経系疾患 (あり, オッズ比 : 0.645, 95% CI : 0.480 - 0.867, $p = 0.0037$), パーキンソン病 (あり, オッズ比 : 0.494, 95% CI : 0.273 - 0.891, $p = 0.0192$) が有効性に影響を与えると考えられる因子となり, 性別 (女性, オッズ比 : 0.761, 95% CI : 0.577 - 1.002, $p = 0.0516$) は有意差を認めなかったが、影響因子となりうる傾向が認められた。

5. 治療継続率

安全性解析対象症例中、初回投与量が $48 \mu\text{g}/\text{日}$ であった症例は 2,237 例であった。このうち、副作用を認めなかった症例は 1,969 例、副作用を認めた症例は 268 例であった。さらに、悪心・嘔吐を認めた症例は 105 例、下痢を認めた症例は 105 例であった。

副作用を認めなかった症例における本調査の観察

期間であった4週間の治療継続症例率は80.14% (1,578/1,969例)であった。一方、副作用を認めた症例における4週間の治療継続率は28.73% (77/268例)、悪心・嘔吐を認めた症例における4週間の治療継続率は17.14% (18/105例)、下痢を認めた症例における4週間の治療継続率は42.86% (45/105例)であった。

考 察

今回、本剤の使用成績調査ならびに特定使用成績調査から得られた症例データを基に、合併症を有する患者に関する安全性および有効性の検討を行った。さらに、安全性・有効性に影響を与えると考えられる因子を把握するためロジスティック回帰分析を実施し、影響因子の同定を行った。

患者背景において、肝機能障害、腎機能障害、糖尿病および脳血管疾患を合併する症例群で男性ならびに65歳以上の高齢者に対する投与が多い結果となっていた。高齢者における生理機能の低下、臓器機能の低下や生活習慣病である糖尿病や脂質異常症等の生活習慣病から派生する臓器の機能障害、喫煙、飲酒の習慣的な事項、加齢に伴い慢性便秘症の性差が縮まることを考慮した場合、今回得られたデータは妥当なものと考えられる。また、精神神経系疾患、パーキンソン病、甲状腺機能低下症を合併する症例群では、65歳以上の高齢者に対する投与が多い結果となっていたが、それぞれの疾患年齢が高くなるにつれて発症する特性を考慮すると、高齢者への投与比率が高くなることは妥当であると考えられる。

安全性の面においては、観察期間4週間の結果²⁾と同程度であったが、糖尿病、パーキンソン病を有する患者においては他疾患よりも副作用発現率が低率であり、主な副作用は胃腸障害(悪心・嘔吐・下痢)であった。加えて、糖尿病、パーキンソン病の患者での悪心・嘔吐・下痢の発現率が低率であったことから、これらの疾患は本剤服用後の悪心・嘔吐・下痢の発現に何らかの影響を及ぼしていると推察する。

安全性に影響を与えると考えられる因子をロジスティック回帰分析で検討した結果、男性、65歳以上、既往歴なし、合併症なしが副作用発現を低下させる可能性がある因子として同定され、合併症を細

分化した場合、既往歴なしが因子から外れ、合併症(腎機能障害なし)、合併症(精神神経系疾患なし)が副作用発現を低下させる可能性がある因子となった。一方、合併症(腎機能障害あり)、合併症(精神神経疾患あり)の因子を有する患者への処方については、副作用の発現に注意を払う必要があり、特に、腎機能障害を有する患者に対しては、1日服用量を考慮した使用を考える必要があると考える。これは、本剤添付文書⁶⁾の用法・用量の使用上の注意に記載されており、必要であるなら12 μ gの規格を有効に活用すべきである。一方で、肝機能障害等他の合併症は因子として浮かび上がらなかったことから、現時点では安全性に対して影響を与えないものと考えられるが、本剤の米国添付文書⁷⁾には、ルビプロストン代謝物であるM3濃度が、中等度～重度の肝機能障害患者(Child-Pugh B, C)において上昇し、有害事象の発現頻度と重症度との間に関連性があると記されている。中等度～重度の肝機能障害患者においても必要であるならば低用量からの処方開始を考慮すべきである。今回、多くの副作用が、悪心・嘔吐・下痢であったことを考慮すると、安全性への影響因子に挙げられた項目に該当する患者に対して、適切な方法による服用を指示することにより、副作用発現を抑制できる可能性があると推察する。

有効性の面においては、観察期間4週間の結果²⁾と同様であり、投与1週目以降から有意に1週間あたりの排便回数・排便日数の改善を認め、観察期間中維持されており、疾患別での違いも認められなかった。便秘症状の改善についてはパーキンソン病の患者群で他疾患群よりも若干低くなっていた。本剤の薬理作用を考慮した場合、CIC-2クロライドチャンネル活性化作用¹⁾、小腸内輸送改善作用⁸⁾、腸液分泌促進作用⁹⁾により、便の性状を改善し、排便を促進するが、パーキンソン病により腸管神経の伝達が低下し、腸管自体の運動機能が低下しているため、他疾患よりも改善率が低かったものと推察する。しかし、パーキンソン病の患者においても1週間あたりの排便回数・排便日数・便秘症状は改善していた。

有効性に影響を与えると考えられる因子をロジスティック回帰分析で検討した結果、女性、合併症が有効性を低下させる可能性がある因子、65歳以上

が有効性を上昇させる可能性がある因子として同定され、合併症を細分化した場合、合併症(精神神経系疾患あり)、合併症(パーキンソン病あり)が有効性を低下させる可能性がある因子となった。女性については、有意差は確認されなかったものの、有効性を低下させる因子となる傾向にあった。結論として、男性、65歳以上の高齢者では本剤の有効性を確認しやすいものと考えられる。また、パーキンソン病の合併症を有する患者は、有効性に影響があると推察されるが、腸管自体の運動機能が低下していることを考慮すると、今回の結果は妥当な結果である。しかし一方で、下剤として本邦で使用頻度の高い酸化Mgが、パーキンソン病治療薬であるレボドパ・カルビドパ水和物配合剤の効果に影響を与えするという報告がある¹⁰⁾。これより、本剤を含む上皮機能変容薬での治療が、疾患に対する治療を妨げないより良い選択肢であると考えられる。現時点では、上記の因子が影響因子として挙げられ、肝機能障害、腎機能障害等他の合併症は有効性に対して影響を与えないものと考えられる。

治療継続率の面においては、添付文書の用法・用量に則った初回投与量48 μ g/日の投与群において約80%の患者で4週間の治療継続が確認された。これより、本剤48 μ g/日の服薬アドヒアランスが遵守され、慢性便秘症治療の継続がなされていたと考える。また、薬剤の服用により便秘が解消された時点で、患者側の自己判断により服薬を中止し、再度症状が出現するケースも珍しくない。本剤を継続的に服用することが慢性便秘症を解消する上で重要であり、患者側の満足度も向上するものと考えられる。一方、悪心・嘔吐が発現した症例、ならびに下痢が発現した症例における継続率は満足できるものではなかった。一部の慢性便秘症患者においては、本剤の投与量が添付文書上の用量では過量になっている可能性も否定できない。慢性便秘症治療の継続率を上げるためには、適切な用量での治療が必要であると同時に、本剤の主な副作用が悪心・嘔吐・下痢であることから、これらの症状を抑制することができれば、慢性便秘症治療の継続性が保たれると推察する。添付文書上、初回投与量は48 μ g/日となっているため、治療開始後に悪心・嘔吐・下痢が認められた時点で1日投与量を減量するなどの検討が必要になると考える。

今回、取り上げたいずれの合併症を有する慢性便秘症の患者においても、本剤投与による副作用の発現率の上昇は認められなかった。同様に、1週間あたりの排便回数・排便日数も投与1週目から改善が認められ、観察期間中維持されていた。また、安全性、有効性に影響を与えられとされる因子がロジスティック回帰分析により幾つか同定された。今後、合併症を有する慢性便秘症患者に対して本剤を用いて治療を行う際に、背景因子を考慮しながら慢性便秘症治療を行う必要があると考えられる。その上で、今回のデータは慢性便秘症の治療を継続するための有用なデータになるものと考えられる。

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

春名成則、神蔵 巧、清野貴嗣はマイラン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製造販売後調査であるため、比較対象群は設けておらず、一部の合併症については重症度を取得していない。また、臨床使用実態下の調査であることから、調査項目の一部にデータの欠損値が存在する。

参 考 文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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4週間のデータによる検討. *診療と新薬* 2020; **57**: 201-215.
- 4) 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 Feb; **13** (2): 294-301. e5.
- 5) 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.
- 6) マイラン EPD 合同会社 : アミティーザ[®]カプセル 12 μ g 24 μ g 添付文書. 2018 年 11 月改訂 (第 13 版).
- 7) Highlights of Prescribing Information, Amitiza (lubiprostone) Capsles. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021908s016lbl.pdf
- 8) マイラン EPD 合同会社 : 社内資料 (小腸輸送改善作用)
- 9) マイラン EPD 合同会社 : 社内資料 (腸液分泌促進作用)
- 10) Kashihara Y, Terao Y, Yoda K, Hirota T, Kubota T, Kimura M, Matsuki S, Hirakawa M, Irie S, Ieiri I. Effects of Magnesium Oxide on Pharmacokinetics of L-dopa/carbidopa and Assessment of Pharmacodynamic Changes by a Model-Based Simulation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019; **75**: 351-361.
-