

アミティーザカプセル 24 μ g に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、株式会社スキャンポファーマに
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

株式会社スキャンポファーマ

アミティーザ®カプセル 24 μ g に関する資料

1.4 特許状況

株式会社スキャンポファーマ

(表 1.4-1)。

[illegible]

アミティーザ[®]カプセル 24 μ g に関する資料

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

株式会社スキャンポファーマ

目 次

1.5.1	はじめに	2
1.5.1.1	便秘について	2
1.5.1.1.1	便秘の定義、種類、及び患者数等	2
1.5.1.1.2	便秘に対する治療の現状と問題点	4
1.5.1.1.3	便秘症患者の実態及び便秘薬の使用実態	5
1.5.2	起原又は発見の経緯	7
1.5.3	開発の経緯	7
1.5.3.1	品質に関する試験	9
1.5.3.2	非臨床に関する試験	9
1.5.3.3	外国における臨床試験	10
1.5.3.4	国内における臨床試験	10
1.5.3.4.1	第Ⅰ相単回投与試験（NA0311）及び反復試験（NA0611）	10
1.5.3.4.2	第Ⅱ相用量反応性試験（CC0721）	11
1.5.3.4.2.1	治験相談（試験開始前相談）	11
1.5.3.4.2.2	試験成績の概要	11
1.5.3.4.3	第Ⅲ相比較試験（CC0831）	12
1.5.3.4.3.1	治験相談（第Ⅱ相試験終了後相談）	12
1.5.3.4.3.2	試験成績の概要	13
1.5.3.4.4	第Ⅲ相長期投与試験（CC0832）	13
1.5.3.5	臨床データパッケージ	14
1.5.3.6	外国での開発状況	15
1.5.4	特徴及び有用性	15
1.5.4.1	ルビプロストンの特徴及び有用性	15
1.5.4.2	本剤の治療上の位置づけ	15
1.5.5	申請品目と申請効能・効果（案）及び用法・用量（案）	16
1.5.6	参考文献	17

1.5.1 はじめに

1.5.1.1 便秘について

1.5.1.1.1 便秘の定義、種類、及び患者数等

便秘^{1,2,3)}は人種、地域を問わず、日常的に極めてありふれた症状で、一般的には排便の回数が少ない状態と捉えられており、排便の無い期間の長さ、排便の困難さ、残便感などで診断されている。主な症状は腹痛、吐き気、直腸残便感、腹部膨満感、下腹部痛、食欲不振及びめまい等である。便秘患者の一般的な治療法の現状としては、(1) 生活習慣の改善、(2) 食生活の改善及び (3) OTC 薬を主とした便秘薬の使用等となっているが、便秘を主訴として、あるいは併発して、医療機関を受診するケースも少なくはない。なかには便秘が長期に亘り、さらには重症化し、外科的治療が必要となり、大腸全摘術に至る例もあることが知られている⁴⁾。

便秘については、その日常性、普遍性ゆえにかえって原因や病態に関する研究が進んでおらず、治療薬についても古典的な薬剤がほとんどである。しかし、便秘による QOL の低下の問題に加え、便秘により全身の不調を招く、あるいは便秘が全身疾患に伴う一部分症として生じている場合はそれを手がかりとした基礎疾患発見に至る可能性があることから、便秘治療、とりわけ慢性便秘における治療の重要性が指摘されている³⁾。

便秘の定義

便秘については医学的にも一義的な定義はないが、排便回数を主として定義されることが多く、日本内科学会では「排便が 3 日以上ない状態、もしくは排便が毎日でも残便感がある状態」としている。なお、後述のように機能性消化管障害の診断基準として世界的に知られている Rome III⁵⁾においては機能性便秘が定義されており、グローバルスタンダードとして使用されている。

便秘の鑑別診断

便秘の鑑別診断としては、発症経過から急性、慢性に大別し、さらに原因や病態によって図 1.5-1 のように種類分けされることが多い⁶⁾。便秘が急性発症し、早急な対応を要する場合もあるが、便秘の多くは慢性に経過することより、慢性便秘における治療の重要性がより高いことが指摘されている³⁾。

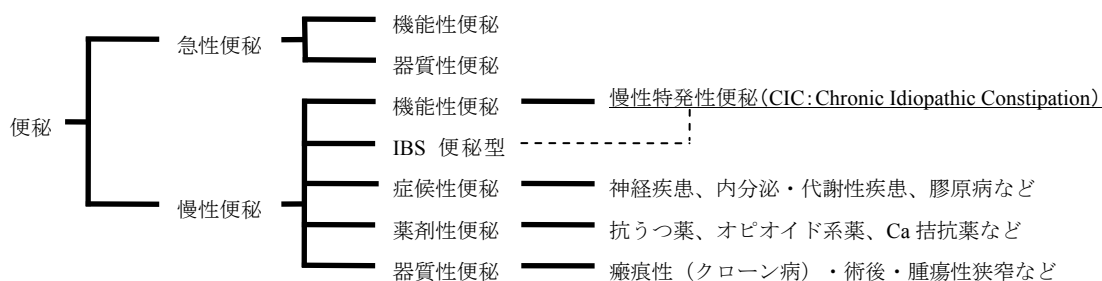


図 1.5-1 便秘の鑑別診断

特発性便秘とは便秘の原因が特定できないものを言い、慢性に経過した便秘については米国では Chronic Idiopathic Constipation（慢性特発性便秘症）と定義され、慢性便秘あるいは機能性便秘と同意語として一般的に使用されている³⁾。

機能性消化管障害の診断基準として Rome 基準が世界的に知られており、2006 年 5 月に最新の Rome III⁵⁾ が発表された。その中で、機能性便秘については、以下の診断基準が示されている。本邦におけるルビプロストンの臨床試験を進めるにあたっては、対象とする患者を明確にするため、組み入れ基準の設定において、この Rome III での定義を参考としている。

表 1.5-1 Rome III の機能性便秘の診断基準

C3.機能性便秘*
1 次の2つ以上の項目を満たすこと
a. 排便の25%以上にいきみがある
b. 排便の25%以上に兎糞状便あるいは硬便
c. 排便の25%以上に残便感がある
d. 排便の25%以上に直腸肛門の閉塞感あるいはつまった感じがしている
e. 排便の25%以上に用手的に排便促進の対応をしている（摘便、骨盤外圧迫など）
f. 排便回数が週に3回未満
2 緩下薬を使わない時に軟便になることは稀
3 IBS の診断基準を満たさない
* 6ヵ月以上前から症状があり、最近3ヵ月間は上記の基準を満たしていること

総患者数

「平成 10 年国民生活基礎調査」⁷⁾によると便秘の訴えを有している人は、人口 1,000 人につき女性は 46.7 人、男性では 18.6 人、年齢別で見ると 65 歳以上では女性 93.0 人、男性 70.3 人との結果が報告されており、特に女性、高齢者において便秘の頻度が高いことが示されている。この有訴者率を単純に人口に当てはめると、実に 400 万人以上の国民が何らかの便秘の訴えを有していることとなる。しかし、その大多数は不快感を伴っても日常生活に大きな支障を来すことが少ないため、特に対処を行わない人が多く、OTC 薬や民間療法等で自己治療する人が多いとの報告がある^{1,8)}。しかし、便秘を訴え医療機関を受診する、あるいは他の疾患や病態に伴って便秘の治療を受けている患者も、有訴者数に対する比率は低いものの、絶対数としてはかなり多く、「平成 17 年患者調査」⁹⁾によると便秘で受療している総患者数（時点有病者数）は 15.7 万人（女性 11.3 万人、男性 4.5 万人）であり、年齢別では 65 歳以上が 8.7 万人（75 歳以上が 5.5 万人）と受療患者としても女性（72%）あるいは高齢者（65 歳以上：55%）の比率が高いことが示されている。

女性に便秘が多いのは腹筋力の弱さや月経や妊娠が関与しているとも言われ、黄体ホルモン分泌による蠕動運動の抑制や水分・塩分の吸収促進の影響が考えられている¹⁰⁾。一方、高齢者では、腹筋力の低下、腸の蠕動運動の低下、胃・結腸反射の低下などにより、便秘になりやすいことが知られている¹¹⁾。

便秘の種類（図 1.5-1）ごとの患者数についての客観的な全国統計はないが、民間の調査会社により内科、消化器内科、消化器外科の医師計 120 名に対し、インターネットによるアンケート調査を行った結果¹²⁾では慢性便秘の患者数は便秘患者全体の■%を占め、慢性便秘の内訳は慢性特

発性便秘症が■%、器質性が■%、症候性が■%、薬剤性が■%であった。したがって、この調査結果では慢性特発性便秘症の患者数は便秘患者全体の約■%と算出される。調査対象が限定されているが、慢性特発性便秘症の患者は比較的多いことが推測される。

1.5.1.1.2 便秘に対する治療の現状と問題点

便秘の訴えに対しては、短絡的に薬物治療を開始するのは適切ではなく、まず病歴・診察・基本調査により、緊急性があるか、重症かどうかの把握が必要とされている。その上で、便秘の原因の考察、各種検査により、原因疾患の有無による区分けをした後に、便秘症の薬物投与が開始されるのが一般的とされている^{6,13)} (図 1.5-2)。

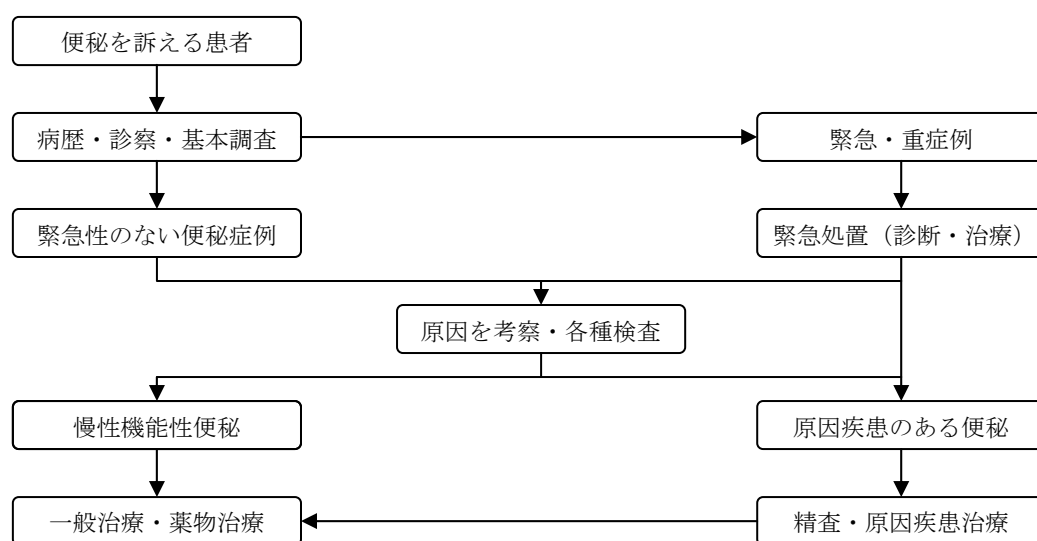


図 1.5-2 便秘患者へのアプローチ

便秘治療薬のほとんどは古典的薬剤である。主な便秘薬の特徴と注意点を文献^{2,13)}をもとに表 1.5-2 に纏めた。便秘薬を大きく分けると、(1) 腸の粘膜を刺激し、排便を促すものと、(2) 便をやわらかくし、腸の内容物を増やし、排便を促すものに分類される。(1) の代表的なものが「刺激性下剤」であり、主なものはセンノシド等のアントラキノン系の下剤である。刺激性下剤は、効果はあるものの、使用にあたっては安全性の観点から、種々の制限があり、センノシド製剤では【禁忌】として、電解質失調（特に低カリウム血症）のある患者には大量投与を避けることとされているほか、長期連用による習慣性の問題や大腸粘膜の刺激感受性の鈍化に基づく直腸・肛門反射の消失、自然な便意の喪失や大腸黒皮症の惹起が問題となっており、【使用上の注意】に、長期使用は避けることが記載されている¹⁴⁾。一方、(2) に分類されるのが「塩類下剤」、「膨張性下剤」、「浸潤性下剤」であり、「塩類下剤」の代表である酸化マグネシウムの安全性は比較的高く、軽症から中等症の慢性便秘例での長期投与に適しているとされ、頻用されている。しかし、重度な腎障害患者では高マグネシウム血症、心機能障害では徐脈を誘発する可能性があり、死亡例が出たこともあり、添付文書の改訂が指示され（薬食安第 0919001 号）、[重要な基本的注意]として長期投与する場合には、血清マグネシウムの測定をするなど特に注意すること、及び「重大な副作用

用」として高マグネシウム血症の追加等が行われている（2008 年 9 月）¹⁵⁾。また、膨張性下剤及び浸潤性下剤については表 1.5-2 の特徴と注意点に記載のように、安全性に対する懸念は少ないが、効果面で満足されていないとの評価である。既存の下剤では便秘、特に慢性の便秘に対し、満足すべき治療薬がないこと、及び便秘が高齢者に多いことを考慮すると、効果が高く、かつ安全に長期使用できる新規薬剤の登場が望まれている。

表 1.5-2 主な便秘治療薬

分類	代表的治療薬（主要製品）	特徴と注意点
刺激性下剤	センノシド（ XXXXXXXXXX ）、 センナ（ XXXXXXXXXX ）、 ピコスルファートナトリウム （ XXXXXXXXXX ）、 ビサコジル（ XXXXXXXXXX ）	・効果は強力 ・耐性・習慣性の問題があり、長期連用は避ける
塩類下剤	酸化マグネシウム （ XXXXXXXXXX ）	・安全性は比較的高く、軽症～中等症では長期使用に適しているとされる一方、電解質の不均衡が生じるリスクあり ・効果は穏やか ・重篤な腎疾患、心疾患では注意
膨張性下剤	カルメロースナトリウム （ XXXXXXXXXX ）	・安全性が高く、比較的軽症例での長期使用に適している ・効果はそれほど高くなく、無効例も少ない ・やや服用しづらい
浸潤性下剤	ジオクチルソジウムスルホサク シネート・カサンスラノール （ XXXXXXXXXX ）	・効果はあまり高くなく、他剤と併用する
糖類下剤	ラクツロース（ XXXXXXXXXX ）	・肝疾患治療薬であるが、下剤効果も確認されている ・婦人科・小児科領域に限定される

1.5.1.1.3 便秘症患者の実態及び便秘薬の使用実態

便秘症がありふれた疾患であること、またその治療薬についても新規製品の出現がなかったことより、便秘症患者の実態及び便秘薬の使用実態等に関する報告書、論文等はほとんど見られていない。1990 年しかも 1 施設での報告ではあるが、「便秘症患者の分析」と題する大腸肛門科の専門病院からの報告書⁸⁾からその概要を以下にまとめた。

便秘患者の分析調査実施の背景

当該大腸肛門科病院新患外来患者 5 万名中の 2,205 人（4%）が便秘患者であるが慢性化している場合が多く、治療しても非常に難治性のものが多い。難治化の理由として経過が長く、その間便秘に対する正しい治療がなされていないことによる。このことが症例分析として実態調査を行う機縁となり、慢性便秘患者 305 人に対し、アンケート調査を実施した（回収 185 人）。便秘の定義は「腸管の機能的異常が長期にわたり、排便回数が減少し、排便に困難、苦痛、不快を感じるもので、心因的要素がとくに大であるものを除く患者」とした。したがっ

て器質的病変のある患者等は除かれており、ルビプロストンの臨床評価における対象に近い患者と言える。

1. 性別・年齢別分布

男女別では男性 62 人 (33.5%)、女性 123 人 (66.5%) で年代別では 50 歳代が最も多く 26%、次いで 60 歳代が 23%となっており、男女別比率は「患者調査 (平成 17 年)」とほぼ同様であった。

2. 発症年齢・病悩期間

発症年齢については、女性は 10 歳代から発症をみるが、その後 20～50 歳台まであまり差がない。男性は 50～60 歳台にピークがある。病悩期間は、1 年以内は少なく、～5 年、～10 年、～20 年、20 年以上がそれぞれ 25%弱とかなり長期に及んでいることがわかる。

3. 発症から医療機関受診までの期間

男女ともに 10～20 年未満に最大のピークがある。

4. 下剤の使用

当該大腸肛門科専門病院受診前の下剤使用は 81%と高く、下剤の服用期間は 1～5 年が 30%と多いが、20 年以上も 7%に見られた。下剤の入手先は薬局 75%、民間薬 10%、病院 15%と圧倒的に個人治療が多い。下剤の種類は刺激性下剤のみの使用が圧倒的に多く 90%であった。下剤服用後の症状の改善は約 25%が改善、75%は改善していないという結果であった。

5. 大腸肛門科専門病院での治療薬

刺激性下剤の使用を極力避け、機械性下剤 (塩類下剤、膨張性下剤等) が 93.5%に使用されていた。しかし、特に治療開始時には、機械性下剤では効果が弱いことから、問題があっても刺激性下剤を併用せざるを得ないとの判断で、結果的には 83.2%が刺激性下剤を使用している実態となっている。

6. 考案・まとめ

便秘患者は性別では女性、年齢的には老年に多い。病悩期間は長く、便秘の慢性疾患的性格がはっきりするとともに、治療に当たってはこの特殊性を考えに入れる必要がある。便秘患者の大部分が、来院前は OTC 薬、民間薬での個人治療で済ませており、刺激性下剤の使用が多い。刺激性下剤の使用は病状の改善を見ないのみか、かえって悪化、固定させていることが多く、服用後の症状は改善あり 25%、改善なしが 75%であった。当該施設では塩類下剤を中心とした処方を行っているが、刺激性下剤を一時的に併用せざるを得なかった症例もあり、83%に及んだ。また下剤の投与に加え、自律神経用剤、鎮痙剤、抗不安剤などの使用も高く、IBS 傾向の患者が多いことを示している。以上の投薬による効果は改善が 30 数%、不

変が 40 数%と芳しいものではなかった。

上記報告における下剤の症状改善効果が約 25%と低いのは OTC 薬による治療ということもあるが、本郷らによるプライマリーケア医師に対するアンケート調査の結果においても便秘薬の処方に対する医師の印象として、3/4 以上の患者に有効、1/2 の患者に有効、他に手立てがないから、の 3 段階での比率はそれぞれ 39%、56%、4%であり、十分な満足度が得られていない¹⁶⁾。また米国の調査では、医師の 91%が慢性便秘症に対してより有効な薬剤の出現を期待し、患者の 47%は現行治療に満足していないとの報告があり¹⁷⁾、慢性特発性便秘における新たな治療薬に対する期待が大きいことが示されている。

1.5.2 起原又は発見の経緯

ルビプロストンは、プロストンと総称される選択的かつ多様な薬理作用を有する新しい機能性脂肪酸化合物の一つであり、世界で最初の選択的な CIC-2 クロライドチャネル活性化物質である。

株式会社スキャンポファーマ（スキャンポファーマと略）及び関係会社を含むスキャンポグループではこれまで、プロスタグランジン代謝物の類縁体ではあるが、プロスタグランジン類とは異なる選択的かつ多様な薬理作用を有する化合物群であるプロストンを発見し、その研究開発により画期的治療薬の創製を目指している。

ルビプロストンの開発のターゲットとしては、腸管上皮に存在する CIC-2 クロライドチャネルを活性化し、浸透圧性の水分分泌を促進することが考えられたことより、便の水分含有量が低下している便秘症に対して有効な薬剤となると考えた。便秘症とりわけ慢性の便秘症には満足すべき薬剤がなかったことより、新規メカニズムに基づく治療薬の開発には臨床家からも大きな期待が寄せられた。また、ルビプロストンは既存の下剤と異なり、CIC-2 クロライドチャネル活性化に基づく腸管粘膜上皮のバリア機能及び組織の修復作用が報告されており¹⁸⁾、一般に生理機能が低下している高齢者において安全に使用でき、また長期に投与可能であると考えられた。

1.5.3 開発の経緯

本剤の開発の経緯図を図 1.5-3 に示した。ルビプロストンはスキャンポファーマ及び関連会社を含むスキャンポグループにおいて発見され、スキャンポファーマの米国法人である Sucampo Pharmaceuticals, Inc. が先行して臨床開発を開始した。本邦では 20 年 月に第 I 相臨床試験（単回投与）、20 年 月に第 I 相臨床試験（反復投与）、20 年 月に用量反応性試験、20 年 月に第 III 相比較試験ならびに第 III 相長期投与試験を開始した。

8

試験項目		国内	国外	
品質に関する試験		○		
薬理	効力を裏付ける試験	○	○	
	副次的薬理試験	○		
	安全性薬理試験	○	○	
ADME	薬物動態試験（動物）	○	○	
毒性	単回投与毒性試験	○		
	反復投与毒性試験	○		
	遺伝毒性試験	○	○	
	がん原性試験		○	
	生殖発生毒性試験	○	○	
	その他の毒性試験	○	○	
臨床試験 （評価資料）	第 I 相臨床試験（単回投与）	○		
	第 I 相臨床試験（反復投与）	○		
	用量反応性試験	○		
	第 III 相比較試験	○		
	第 III 相長期投与試験	○		
	米国長期投与試験 1		○	
	米国長期投与試験 2		○	
	米国長期投与試験 3		○	
	QT/QTc 試験		○	
臨床試験 （参考資料） — 主な試験 —	米国用量反応性試験		○	
	米国第 III 相比較試験（1）		○	
	米国第 III 相比較試験（1）		○	
	薬物動態試験（腎機能障害）		○	
	薬物動態試験（肝機能障害）		○	

図 1.5-3 開発の経緯図

1.5.3.1 品質に関する試験

ルビプロストンはスキャンポグループで19[]年に合成され、原薬の合成方法、品質に関する検討は19[]年代初頭から本薬の薬理作用、毒性試験と並行する形で開始された。

製剤処方への検討は原薬の物理的・化学的性質及び薬理学的特性の検討結果を踏まえ、19[]年代中期から開始された。英国で行われた本薬の最初の第Ⅰ相試験においては、硬カプセルにルビプロストン/[]を充填した製剤を用いたが、液体を充填・封入した硬カプセル剤を大量製造する技術が当時まだ確立されていなかったため、**米国用量反応性試験**（20[]-20[]）の際に軟カプセル剤を開発した。

本邦においては第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験までこの軟カプセル剤を使用して実施した。なお、カプセル剤皮中の[]が異なるほかは、米国商業生産品、本邦における治験薬、及び本邦商業生産品（予定）はすべて同一の処方である。

原薬は[]保存で長期安定である（再試験期間 48 カ月）。申請製剤（プロセスバリデーションロット、市販予定包装形態）については、承認申請時点では暫定的に使用期限 12 カ月としていたが、長期保存試験 24 カ月のデータに加え、加速条件で「明確な品質の変化」が認められず、外挿による有効期間の推定の結果、室温で 36 カ月の有効期間が担保できると考えている。

したがって、製造販売承認申請書の貯法及び有効期間の欄の記載においては「有効期間：設定なし」を設定した。

1.5.3.2 非臨床に関する試験

ルビプロストンの薬理試験は 19[]年より順次開始された。ルビプロストンは遺伝子組換え CIC-2 発現細胞でのパッチクランプ試験、ヒト腸管上皮由来細胞（T84 細胞）での短絡電流測定において、CIC-2 チャネルの活性化作用を示した。

ラットにおいて、ルビプロストンは血清電解質濃度に影響を与えず、用量依存的に腸液分泌を促進し、さらにモルヒネ誘発便秘モデルマウスにおいて、腸管内容物の輸送時間を短縮させた。

ルビプロストン経口投与後に血液中に認められる代謝物について、経口投与での腸液分泌促進作用を検討した結果、15-ヒドロキシ-ルビプロストンのみが腸液分泌促進作用を示した。またルビプロストン及び 15-ヒドロキシ-ルビプロストンはヒト腸管上皮細胞（T84）の頂端膜に存在するクロライドチャネルを活性化し、側底膜におけるイオンの移動には影響を及ぼさなかったことから、ルビプロストン経口投与後の薬理作用は局所的であると考えられた。

安全性薬理試験では中枢神経系、呼吸系、心血管系への有意な影響は認められなかった。

薬物動態試験は 19[]年から開始された。ルビプロストンの吸収、分布、代謝及び排泄はマウス、ラット、イヌ、ウサギ、サル、及びヒトにおいて検討されたが、ルビプロストンの代謝は速く、経口投与後、血漿中に未変化体はほとんど検出されず、広範に代謝されることが示された。ルビプロストンの生体内変化はヒトを含めて検討されたすべての種で類似しており、また主たる排泄経路は尿中排泄であった。妊娠ラットにおいてルビプロストン若しくはその代謝物の胎児への曝露及び胎盤への移行が、授乳中ラットにおいて乳汁への排泄が認められた。

毒性試験は19■年■月から開始され、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、及びその他の毒性試験が実施された。

単回及び反復投与毒性試験は主としてラット及びイヌを使用して実施され、得られた無毒性量は予想されるヒトでの臨床用量における安全性を十分担保する成績であった。

ルビプロストンの遺伝毒性は、標準的組合せによる遺伝毒性試験を実施することで検討したが、いずれの試験においてもルビプロストンの遺伝毒性を明らかに示す反応は認められなかった。

マウス及びラットを用いたがん原性試験において、前胃に粘膜過形成が見られたものの、いずれの動物種においても発がん性は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性の検討において、胚・胎児毒性、催奇形性及び次世代の発生・発達、生殖能への影響は認められなかった。また、モルモット及びサルを用いた流産誘発性の検討において、母動物に毒性が認められない状態では、明らかな流産誘発性は認められなかった。

以上の非臨床成績は、ヒトでの臨床試験を進める上で問題のない成績であった。

1.5.3.3 外国における臨床試験

ルビプロストンのヒトにおける世界で最初の臨床試験は19■年■月に英国で実施された第Ⅰ相単回投与試験であり、安全性及び薬物動態の検討に加え、薬動学的評価として排便頻度と便性状について検討が行われた。この結果、ヒトにおける96 µgまでの安全性、忍容性と、非臨床試験で確認された薬理学的作用が示唆される結果を得た。引き続き、19■年■月より第Ⅰ相反復投与試験が行われ、その後**マスバランス試験**（SA0312、参考資料）等の第Ⅰ相試験が実施された。今回の申請効能・効果に関連する慢性特発性便秘症を対象とした、第Ⅱ相**米国用量反応性試験**（SC9921、参考資料）が20■年■月から■月にかけて実施され、至適用量として1回24 µg、1日2回の用法・用量が選択された。この用法・用量にて、プラセボを対照とする第Ⅲ相比較対照試験2試験（SC0131、SC0232、いずれも参考資料）が20■年■月から20■年■月まで及び長期投与試験3試験（SC01S1、SC01S2、SC02S3、いずれも評価資料）が20■年■月から20■年■月に亘り、実施され、慢性特発性便秘症の患者に対する優れた有効性と安全性が確認された。この結果を以て、2005年3月にFDAに慢性特発性便秘症を効能・効果とする販売許可申請を行い、2006年1月に許可を受けている。また2008年4月には過敏性腸症候群のうち、1) 1週間の自発排便回数3回以下、2) 固形便25%以上、3) いきみを伴う自発排便回数25%以上の3つのうち2つを満たすものとして定義された患者に対する臨床試験の実施により、「便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）」の治療について米国において効能追加取得が認められている。

1.5.3.4 国内における臨床試験

1.5.3.4.1 第Ⅰ相単回投与試験（NA0311）及び反復試験（NA0611）

ルビプロストンの本邦における開発を進めるために、日本人健康成人における安全性及び薬物

NA0611 試験における検討用量については、開始時には、既に米国で慢性特発性便秘症に対し、1回 24 µg、1日 2回の用法・用量が承認されていたことも踏まえ、1回 24 µg、1日 2回の 7日間とした。試験の結果、日本人における反復投与での安全性が確認され、血漿中の代謝物 M3（15-ヒドロキシ-ルビプロストン）についても蓄積性がないことが示された。

1.5.3.4.3 第Ⅲ相比較試驗 (CC0831)

1.5.3.4.3.1 治験相談（第Ⅱ相試験終了後相談）

[illegible]

これらの相談事項に対する総合機構の意見は次のようであった。 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] であった。臨床データパッケージの詳細については 1.5.3.5 臨床データパッケージに記載した。

1.5.3.4.3.2 試験成績の概要

慢性特発性便秘症を対象として、ルビプロストン 48 µg/日、1 日 2 回の 4 週間投与による有効性と安全性を、プラセボを対照に検証する第 III 相比較試験 (CC0831) を 20 年 月より 20 年 月において実施した。試験デザインについては、投与期間が 4 週間となったことを除けば用量反応性試験 (CC0721) と同様であった。

試験成績については、主要評価項目である投与第 1 週における自発排便回数の変化はプラセボ群の 1.26 ± 1.82 回に対し、ルビプロストン群では 3.66 ± 2.78 回と自発排便回数の有意な改善が認められた ($P < 0.001$)。副次評価項目の投与第 2~4 週における自発排便回数の変化についても、いずれの週においてもルビプロストン群とプラセボ群には有意差が認められた。

初回投与 24 時間以内に排便があった割合及び、初回自発排便までの時間についてもルビプロストンの即効性を示す成績が得られた。他の副次評価項目についてもルビプロストン群がプラセボ群に比し、投与第 1 週ではほとんどの項目で有意な改善を示し、自発排便回数、便の硬さは投与 1、2、3、4 週のすべての週で有意差が見られた。また、便秘の重症度の全般的評価、治療効果の全般的評価はすべての評価時点で、ルビプロストン群はプラセボ群に対して有意な改善を認めた。

これらの成績から、ルビプロストンは慢性特発性便秘症に優れた治療効果を示し、その効果は、投与開始後の早い時期に発現し、4 週間の評価期間を通じた有効性が確認された。

1.5.3.4.4 第 III 相長期投与試験 (CC0832)

「医薬品第 II 相試験終了後相談」において

了解が得られた。これにより、ルビプロストン 48 µg/日の安全性と有効性を、最長 48 週間の長期投与試験にて検討する第 III 相長期投与試験 (CC0832) を 20 年 月より 20 年 月において実施した。この結果、有効性について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すべての有効性評価項目について、その効果が投与期間の 48 週間に亘り持続することが示された。また、便通異常の改善に伴い QOL も改善させることが示唆された。安全性の評価については、有害事象の発現率、副作用の発現率は高かったものの、主な有害事象は、ルビプロストンの薬理作用によると考えられる下痢、悪心等の胃腸障害で、そのほとんどは投与開始から早い時期に発現し、ほとんどの有害事象の程度は軽度であった。以上より、ルビプロストンの 48 週間投与試験における有効性及び安全性の結果は、長期にわたり使用可能な、非常に有用な治療薬となりうることを示唆するものと判断した。また、米国長期試験との有効性及び安全性の比較においても 2.5.4 及び 2.5.5 に示すように類似性が確認できたと判断したことより、第 III 相比較試験での検証結果等と併せ、今般製造販売承認申請するに至った。

1.5.3.5 臨床データパッケージ

ルビプロストンの製造販売承認申請における臨床データパッケージについては、表 1.5-3 に示す通りである。「医薬品第 II 相試験終了後相談」において提示した試験のうち、QT/QTc 試験については治験相談時には参考資料としていたが、平成 21 年 10 月 23 日に QT/QTc ガイドライン（薬食審査発 1023 第 1 号）が出され、平成 22 年 11 月 1 日以降の申請にあたっては、ガイドラインに従ったデータの添付が求められることとなった。ルビプロストンの製造販売承認申請は平成 22 年 9 月 24 日であるが、上記通知の発出を受け、評価資料とした。また、**米国用量反応性試験**及び**米国用量反応性試験後の ECG 遡及評価**及び**米国第 III 相比較試験成績 2 試験**についても、参考資料として追加提出することとした。この結果、本申請における臨床データパッケージは評価資料 9 試験、参考資料 9 試験で構成されることとなった。

表 1.5-3 臨床データパッケージ

試験名	実施国	試験記号	M5	M2.7.6 項 見出し番号
マスバランス試験	米国	SA0011	5.3.3.1-1	2.7.6.1
食事の影響試験	米国	SA0312	5.3.3.1-2	2.7.6.2
第 I 相臨床試験（単回投与）	日本	NA0311	5.3.3.1-3	2.7.6.3
第 I 相臨床試験（反復投与）	日本	NA0611	5.3.3.1-4	2.7.6.4
薬物動態試験（腎機能障害患者）	米国	SPK0641	5.3.4.2-1	2.7.6.5
薬物動態試験（肝機能障害患者）	米国	SPK0642	5.3.4.2-2	2.7.6.6
用量反応性試験	日本	CC0721	5.3.5.1-1	2.7.6.7
第 III 相比較試験	日本	CC0831	5.3.5.1-2	2.7.6.8
米国用量反応性試験	米国	SC9921	5.3.5.1-3	2.7.6.9.1
米国用量反応性試験（ECG 遡及評価）	米国	SC9921	5.3.5.1-4	2.7.6.9.2
米国第 III 相比較試験（有効性 1）	米国	SC0131	5.3.5.1-5	2.7.6.10
米国第 III 相比較試験（有効性 2）	米国	SC0232	5.3.5.1-6	2.7.6.11
米国第 III 相 7 週間無作為化治療中止試験	米国	SC01S2	5.3.5.1-7	2.7.6.12
QT/QTc 試験	米国	SC0411	5.3.5.1-8	2.7.6.13
第 III 相長期投与試験（中間解析）	日本	CC0832	5.3.5.2-1	2.7.6.14
第 III 相長期投与試験	日本	CC0832	5.3.5.2-1-1	2.7.6.14-1
米国第 III 相長期投与試験 1	米国	SC01S1	5.3.5.2-2	2.7.6.15
米国第 III 相長期投与試験 2	米国	SC01S2	5.3.5.2-3	2.7.6.16
米国第 III 相長期投与試験 3	米国	SC02S3	5.3.5.2-4	2.7.6.17

太字網掛け：評価資料

1.5.3.6 外国での開発状況

本邦以外における臨床試験としては、米国において慢性特発性便秘症、便秘型過敏性腸症候群の患者を対象とした臨床試験が行われたが、現在は、[REDACTED] への開発が [REDACTED] で実施されている。

米国においては、2006 年 1 月に慢性特発性便秘症を適応に承認され、2006 年 4 月より販売されている。2008 年 4 月には適応追加として、便秘型過敏性腸症候群も承認された。 [REDACTED]

欧州においては、 [REDACTED] 及びスイスにて、慢性特発性便秘症を適応とする承認申請を行った。

[REDACTED] での承認申請（MAA）は 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月に行ったが、ルビプロストンの [REDACTED]

スイスにおいては 2008 年 6 月に申請を行い、2009 年 11 月に慢性特発性便秘症の適応症で承認が得られ、2012 年 2 月に発売された。

1.5.4 特徴及び有用性

1.5.4.1 ルビプロストンの特徴及び有用性

ルビプロストンの非臨床試験、臨床試験成績から、ルビプロストンが以下の特徴及び有用性を有していることが確認された。なお、これらの特徴及び有用性を謳った根拠・説明については 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論の項に記載した。

- (1) 新規な作用機序に基づいて慢性特発性便秘症に有効性を示す
- (2) 自発排便回数を有意に増加させる
- (3) 排便効果の発現が速い
- (4) 便秘に伴う腹部症状及び排便に伴う症状を改善する
- (5) 長期投与でも効果の減弱は認められず、忍容性は良好である
- (6) 海外における豊富な使用経験がある

1.5.4.2 本剤の治療上の位置づけ

本剤は次項 1.5.5 に示すように「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」を効能・効果（案）として承認申請している。現在、長期にわたる便秘症状に効能・効果を有している製品としては、便秘以外の疾患をも含めた多くの効能・効果の一つとして「常習便秘」を謳っている漢方薬 9 品目^{a)}があるが、これらの製品は客観的な臨床評価を行っておらず、市販後の使用成績調査等も実施されていない^{b)}。また、医療現場では 1.5.1.1.2 表 1.5-2 に示した薬剤が使用されているが、長期に亘り有効性を示しかつ安全に使用できる薬剤はないとの評価がなされている¹²⁾。したがって、便秘が長く継続し、原因が特定できず、治療に困惑している慢性便秘症に対する治療薬は存在しないとと言っても過言ではない。

a) 桂枝加芍薬大黃湯、三黄瀉心湯、大黃牡丹皮湯、大柴胡湯、大承氣湯、桃核承氣湯、複方カンゾウ散、防風通聖散、麻子仁丸

b) ツムラ桂枝加芍薬大黃湯エキス顆粒（医療用）インタビューフォーム等の記載より

本剤は腸管上皮に存在する CIC-2 クロライドチャネルを活性化により便通異常を改善するといった全く新規な作用機序に基づく薬剤であり、米国では 2006 年 4 月の発売以来、慢性特発性便秘症治療剤として広く臨床の場に供されてきている。本邦においても今回、評価資料とした臨床試験により、慢性特発性便秘症の治療薬としての有効性、安全性が検証されたと考えており、承認されれば「原因が特定できない慢性の便秘症」に対する適応を有する唯一の治療薬として、極めて有用性の高い薬剤となり得ると考えている。

1.5.5 申請品目と申請効能・効果（案）及び用法・用量（案）

本邦におけるルビプロストンの臨床開発においては、米国と同様に、原因が特定できない慢性の便秘症患者を対象とし、米国での診断名かつ適応症でもある Chronic Idiopathic Constipation に対応する用語として「慢性特発性便秘症」を定義し、臨床試験を実施してきた。しかし、本邦においては、「慢性特発性便秘症」という用語が未だ診断名として十分に浸透していない現状を踏まえ、その対象集団を具体的に示すものとして、効能・効果（案）については、「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」とし、臨床試験において有効性及び安全性の検討が実施されていない薬剤性及び症候性の便秘については、「使用経験はなく、有効性及び安全性は確立していない」旨を＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に記載することとした。用法・用量（案）については用量反応性試験の臨床推奨用量であり、第 III 相比較試験及び、長期投与試験で妥当性が確認された 1 回 24 µg を 1 日 2 回とし、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞において、継続投与時及び特殊集団（中等度及び重度の肝機能障害患者並びに重度の腎機能障害患者）における使用時の注意喚起を行った（詳細については 1.8.2 添付文書（案）の設定根拠参照）。

- 申請品目：アミティーザカプセル 24 µg
- 効能・効果（案）
慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。

- 用法・用量（案）

通常、成人にはルビプロストンとして 1 回 24 µg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。なお、症状により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤による治療により継続的な症状の改善が得られた場合、又は副作用が認められた場合には症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与することのないよう注意すること。
2. 中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B 又は C）のある患者では、1 回 24 µg を 1 日 1 回から開始するなど、慎重に投与すること。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）
3. 重度の腎機能障害のある患者では、患者の状態や症状により 1 回 24 µg を 1 日 1 回から開始するなど、慎重に投与すること。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）

1.5.6 参考文献

- 1) 武田宏司ら：便秘．内科診断学第2版、医学書院【5.4.1】
- 2) Constipation. National Digestive Diseases Information Clearinghouse, NIH, U.S.DHSS【5.4.2】
- 3) Cash BD et al. Update on the management of adults with chronic idiopathic constipation. J Fam Pract. 2007; 56:S13-S19【5.4.3】
- 4) 庭本博文ら：重症特発性慢性便秘における結腸壁内神経叢機能に関する細胞計測学のおよび薬理学的研究．日消外会誌 26 (2)：203-213, 1993
- 5) Longstreth GF, et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006; 130:1480-1491【5.4.6】
- 6) 三浦総一郎ら：便秘の病因、病態．便秘の薬物療法、3-8、協和企画【5.4.4】
- 7) 平成10年国民生活基礎調査（厚生労働省）
- 8) 便秘症患者の分析：日本大腸肛門病会誌 43:473-479, 1990【5.4.7】
- 9) 平成17年患者調査（厚生労働省）
- 10) 平塚 秀雄：女性と便秘．下痢・便秘診療のコツと落とし穴、108-109、中山書店
- 11) 郡 大裕：高齢者の便秘への対応．下痢・便秘診療のコツと落とし穴、114、中山書店
- 12) [REDACTED]
- 13) 上野文昭ら：便秘の治療．便秘の薬物療法、9-15、協和企画【5.4.5】
- 14) プルゼニド®添付文書〔2009年9月改訂（第7版）〕【5.4.8】
- 15) マグラックス®錠添付文書〔2008年9月改訂（第5版）〕【5.4.9】
- 16) Hongo M. et al. Primary care in the treatment of functional gastrointestinal symptoms in Japan: prescription preferences and impression of results. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21(Suppl. 2):47-54
- 17) Schiller LR et al. An internet-based survey of the prevalence and symptom spectrum of chronic constipation. Am J Gastroenterol. 2004; 99:S234
- 18) Moeser A.J. et al. Recovery of mucosal barrier function in ischemic porcine ileum and colon is stimulated by a novel agonist of the ClC-2 chloride channel, lubiprostone.: Am J Physiol Liver Physiol. 2007; 292: G647-G656

アミティーザ[®]カプセル 24 μ g に関する資料

1.6 外国における使用状況等に 関する資料

株式会社スキャンポファーマ

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料	2
1.6.1 外国における承認・発売状況	2
1.6.2 外国の添付文書	3
1.6.2.1 米国添付文書（原文）	3
1.6.2.2 米国添付文書（和訳）	21
1.6.2.3 スイス国添付文書（原文）	37
1.6.2.4 スイス国添付文書（和訳）	52

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認・発売状況

ルビプロストンは2006年1月に米国で「慢性特発性便秘症」の効能・効果で初めて承認され、2006年4月より販売されている。その後米国においては2008年4月に「便秘型過敏性腸症候群」における効能追加が認められている。その他の承認国として、スイスにおいて2009年11月に「慢性特発性便秘症」での承認が得られ、2012年2月に発売された（表1.6.1-1）。

表 1.6.1-1 外国における承認・発売状況（2012年4月16日現在）

国名	販売名	承認年月日	発売年月	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
米国	Amitiza	2006.1.31	2006.4	24 µg カプセル	慢性特発性便秘症	・ 24 µg を1日2回食事とともに経口投与 ・ 中等度及び重度肝障害患者では投与量を減少させること
		2008.4.29		8 µg カプセル	便秘型過敏性腸症候群	・ 8 µg を1日2回食事とともに経口投与 ・ 重度肝障害患者では投与量を減少させること
スイス	Amitiza	2009.11.19	2012.2	24 µg カプセル	慢性特発性便秘症	・ 24 µg を1日2回食事とともに経口投与

1.6.2 外国の添付文書

1.6.2.1 米国添付文書（原文）

次頁参照。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Amitiza safely and effectively. See full prescribing information for Amitiza.

Amitiza (lubiprostone) Capsules
Initial U.S. Approval: 2006

----- **RECENT MAJOR CHANGES** -----
Dosage and Administration (2) 2/2011

----- **INDICATIONS AND USAGE** -----
Amitiza is a chloride channel activator indicated for:
• Treatment of chronic idiopathic constipation in adults (1.1)
• Treatment of irritable bowel syndrome with constipation in women ≥ 18 years old (1.2)

----- **DOSAGE AND ADMINISTRATION** -----
Chronic idiopathic constipation
• 24 mcg taken twice daily orally with food and water (2.1)

Reduce the dosage in patients with moderate and severe hepatic impairment (2.1)

Irritable bowel syndrome with constipation
• 8 mcg taken twice daily orally with food and water (2.2)

Reduce the dosage in patients with severe hepatic impairment (2.2)

----- **DOSAGE FORMS AND STRENGTHS** -----
• Gelatin capsules: 8 mcg and 24 mcg (3)

----- **CONTRAINDICATIONS** -----
• Patients with known or suspected mechanical gastrointestinal obstruction should not receive Amitiza (4)

----- WARNINGS AND PRECAUTIONS -----

- Women who could become pregnant should have a negative pregnancy test prior to beginning therapy and should be capable of complying with effective contraceptive measures (8.1)
- Use during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus (5.1)
- Patients may experience nausea; concomitant administration of food may reduce this symptom (5.2)
- Do not prescribe for patients that have severe diarrhea (5.3)
- Patients taking Amitiza may experience dyspnea within an hour of first dose. This symptom generally resolves within 3 hours, but may recur with repeat dosing (5.4)
- Evaluate patients with symptoms suggestive of mechanical gastrointestinal obstruction prior to initiating treatment with Amitiza (5.5)

----- **ADVERSE REACTIONS** -----
• Most common adverse reactions (incidence $> 4\%$) in chronic idiopathic constipation are nausea, diarrhea, headache, abdominal pain, abdominal distension, and flatulence (6.1)
• Most common adverse reactions (incidence $> 4\%$) in irritable bowel syndrome with constipation are nausea, diarrhea, and abdominal pain (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Takeda Pharmaceuticals at 1-877-825-3327 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: February 2011

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- 1 **INDICATIONS AND USAGE**
 - 1.1 Chronic Idiopathic Constipation
 - 1.2 Irritable Bowel Syndrome with Constipation
- 2 **DOSAGE AND ADMINISTRATION**
 - 2.1 Chronic Idiopathic Constipation
 - 2.2 Irritable Bowel Syndrome with Constipation
- 3 **DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
- 4 **CONTRAINDICATIONS**
- 5 **WARNINGS AND PRECAUTIONS**
 - 5.1 Pregnancy
 - 5.2 Nausea
 - 5.3 Diarrhea
 - 5.4 Dyspnea
 - 5.5 Bowel Obstruction
- 6 **ADVERSE REACTIONS**
 - 6.1 Clinical Studies Experience
 - 6.2 Postmarketing Experience
- 7 **DRUG INTERACTIONS**
- 8 **USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.3 Nursing Mothers
 - 8.4 Pediatric Use

- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment
- 10 **OVERDOSAGE**
- 11 **DESCRIPTION**
- 12 **CLINICAL PHARMACOLOGY**
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 **NONCLINICAL TOXICOLOGY**
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 **CLINICAL STUDIES**
 - 14.1 Chronic Idiopathic Constipation
 - 14.2 Irritable Bowel Syndrome with Constipation
- 16 **HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
- 17 **PATIENT COUNSELING INFORMATION**
 - 17.1 Dosing Instructions

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION**1 INDICATIONS AND USAGE****1.1 Chronic Idiopathic Constipation**

Amitiza[®] is indicated for the treatment of chronic idiopathic constipation in adults.

1.2 Irritable Bowel Syndrome with Constipation

Amitiza is indicated for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) in women ≥ 18 years old.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Amitiza should be taken orally with food and water. Physicians and patients should periodically assess the need for continued therapy.

2.1 Chronic Idiopathic Constipation

The recommended dose is 24 mcg twice daily orally with food and water.

Reduced dosage in patients with hepatic impairment

For patients with moderately impaired hepatic function (Child-Pugh Class B), the recommended dose is 16 mcg twice daily. For patients with severely impaired hepatic function (Child-Pugh Class C), the recommended dose is 8 mcg twice daily. If this dose is tolerated and an adequate response has not been obtained after an appropriate interval, doses can then be escalated to full dosing with appropriate monitoring of patient response.

2.2 Irritable Bowel Syndrome with Constipation

The recommended dose is 8 mcg twice daily orally with food and water.

Reduced dosage in patients with severe hepatic impairment

For patients with severely impaired hepatic function (Child-Pugh Class C), the recommended dose is 8 mcg once daily. If this dose is tolerated and an adequate response has not been obtained after an appropriate interval, doses can then be escalated to full dosing with appropriate monitoring of patient response. Dosage adjustment is not required for patients with moderately impaired hepatic function (Child-Pugh Class B).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Amitiza is available as an oval, gelatin capsule containing 8 mcg or 24 mcg of lubiprostone.

- 8-mcg capsules are pink and are printed with “SPT” on one side
- 24-mcg capsules are orange and are printed with “SPT” on one side

4 CONTRAINDICATIONS

Amitiza is contraindicated in patients with known or suspected mechanical gastrointestinal obstruction.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Pregnancy

The safety of Amitiza in pregnancy has not been evaluated in humans. In guinea pigs, lubiprostone has been shown to have the potential to cause fetal loss. Amitiza should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Women who could become pregnant should have a negative pregnancy test prior to beginning therapy with Amitiza and should be capable of complying with effective contraceptive measures [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

5.2 Nausea

Patients taking Amitiza may experience nausea. If this occurs, concomitant administration of food with Amitiza may reduce symptoms of nausea [see *Adverse Reactions* (6.1)].

5.3 Diarrhea

Amitiza should not be prescribed to patients that have severe diarrhea. Patients should be aware of the possible occurrence of diarrhea during treatment. Patients should be instructed to inform their physician if severe diarrhea occurs [see *Adverse Reactions* (6.1)].

5.4 Dyspnea

In clinical trials conducted to study Amitiza in treatment of chronic idiopathic constipation and IBS-C there were reports of dyspnea. This was reported at 2.5% of the treated chronic idiopathic constipation population and at 0.4% in the treated IBS-C population. Although not classified as serious adverse events, some patients discontinued treatment on study because of this event. There have been postmarketing reports of dyspnea when using Amitiza 24 mcg. Most have not been characterized as serious adverse events, but some patients have discontinued therapy because of dyspnea. These events have usually been described as a sensation of chest tightness and difficulty taking in a breath, and generally have an acute onset within 30–60 minutes after taking the first dose. They generally resolve within a few hours after taking the dose, but recurrence has been frequently reported with subsequent doses.

5.5 Bowel Obstruction

In patients with symptoms suggestive of mechanical gastrointestinal obstruction, the treating physician should perform a thorough evaluation to confirm the absence of such an obstruction prior to initiating therapy with Amitiza.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Chronic Idiopathic Constipation

Adverse reactions in dose-finding, efficacy, and long-term clinical studies: The data described below reflect exposure to Amitiza in 1175 patients with chronic idiopathic constipation (29 at 24 mcg once daily, 1113 at 24 mcg twice daily, and 33 at 24 mcg three times daily) over 3- or 4-week, 6-month, and 12-month treatment periods; and from 316 patients receiving placebo over short-term exposure (≤ 4 weeks). The total population (N = 1491) had a mean age of 49.7 (range 19–86) years; was 87.1% female; 84.8% Caucasian, 8.5% African American, 5.0% Hispanic, 0.9% Asian; and 15.5% elderly (≥ 65 years of age). Table 1 presents data for the adverse reactions that occurred in at least 1% of patients who received Amitiza 24 mcg twice daily and that occurred more frequently with study drug than placebo. In addition, corresponding adverse reaction incidences in patients receiving Amitiza 24 mcg once daily is shown.

Table 1: Percent of Patients with Adverse Reactions (Chronic Idiopathic Constipation)

System/Adverse Reaction ¹	Placebo N = 316 %	Amitiza 24 mcg Once Daily N = 29 %	Amitiza 24 mcg Twice Daily N = 1113 %
Gastrointestinal disorders			
Nausea	3	17	29
Diarrhea	< 1	7	12
Abdominal pain	3	3	8
Abdominal distension	2	-	6
Flatulence	2	3	6
Vomiting	-	-	3
Loose stools	-	-	3
Abdominal discomfort ²	< 1	3	2
Dyspepsia	< 1	-	2
Dry mouth	< 1	-	1
Stomach discomfort	< 1	-	1
Nervous system disorders			
Headache	5	3	11
Dizziness	< 1	3	3
General disorders and site administration conditions			
Edema	< 1	-	3
Fatigue	< 1	-	2
Chest discomfort/pain	-	3	2
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders			
Dyspnea	-	3	2

¹Includes only those events associated with treatment (possibly, probably, or definitely related, as assessed by the investigator).

²This term combines “abdominal tenderness,” “abdominal rigidity,” “gastrointestinal discomfort,” and “abdominal discomfort.”

Nausea: Approximately 29% of patients who received Amitiza 24 mcg twice daily experienced an adverse reaction of nausea; 4% of patients had severe nausea while 9% of patients

discontinued treatment due to nausea. The rate of nausea associated with Amitiza (any dosage) was substantially lower among male (7%) and elderly patients (18%). Further analysis of the safety data revealed that long-term exposure to Amitiza does not appear to place patients at an elevated risk for experiencing nausea. The incidence of nausea increased in a dose-dependent manner with the lowest overall incidence for nausea reported at the 24 mcg once daily dosage (17%). In open-labeled, long-term studies, patients were allowed to adjust the dosage of Amitiza down to 24 mcg once daily from 24 mcg twice daily if experiencing nausea. Nausea decreased when Amitiza was administered with food. No patients in the clinical studies were hospitalized due to nausea.

Diarrhea: Approximately 12% of patients who received Amitiza 24 mcg twice daily experienced an adverse reaction of diarrhea; 2% of patients had severe diarrhea while 2% of patients discontinued treatment due to diarrhea.

Electrolytes: No serious adverse reactions of electrolyte imbalance were reported in clinical studies, and no clinically significant changes were seen in serum electrolyte levels in patients receiving Amitiza.

Less common adverse reactions: The following adverse reactions (assessed by investigator as probably or definitely related to treatment) occurred in less than 1% of patients receiving Amitiza 24 mcg twice daily in clinical studies, occurred in at least two patients, and occurred more frequently in patients receiving study drug than those receiving placebo: fecal incontinence, muscle cramp, defecation urgency, frequent bowel movements, hyperhidrosis, pharyngolaryngeal pain, intestinal functional disorder, anxiety, cold sweat, constipation, cough, dysgeusia, eructation, influenza, joint swelling, myalgia, pain, syncope, tremor, decreased appetite.

Irritable Bowel Syndrome with Constipation

Adverse reactions in dose-finding, efficacy, and long-term clinical studies: The data described below reflect exposure to Amitiza 8 mcg twice daily in 1011 patients with IBS-C for up to 12 months and from 435 patients receiving placebo twice daily for up to 16 weeks. The total population (N = 1267) had a mean age of 46.5 (range 18–85) years; was 91.6% female; 77.5% Caucasian, 12.9% African American, 8.6% Hispanic, 0.4% Asian; and 8.0% elderly (≥ 65 years of age). Table 2 presents data for the adverse reactions that occurred in at least 1% of patients who received Amitiza 8 mcg twice daily and that occurred more frequently with study drug than placebo.

Table 2: Percent of Patients with Adverse Reactions (IBS-C Studies)

System/Adverse Reaction ¹	Placebo	Amitiza 8 mcg Twice Daily
	N = 435 %	N = 1011 %
Gastrointestinal disorders		
Nausea	4	8
Diarrhea	4	7
Abdominal pain	5	5
Abdominal distension	2	3

¹Includes only those events associated with treatment (possibly or probably related, as assessed by the investigator).

Less common adverse reactions: The following adverse reactions (assessed by investigator as probably related to treatment) occurred in less than 1% of patients receiving Amitiza 8 mcg twice daily in clinical studies, occurred in at least two patients, and occurred more frequently in patients receiving study drug than those receiving placebo: dyspepsia, loose stools, vomiting, fatigue, dry mouth, edema, increased alanine aminotransferase, increased aspartate aminotransferase, constipation, eructation, gastroesophageal reflux disease, dyspnea, erythema, gastritis, increased weight, palpitations, urinary tract infection, anorexia, anxiety, depression, fecal incontinence, fibromyalgia, hard feces, lethargy, rectal hemorrhage, pollakiuria.

One open-labeled, long-term clinical study was conducted in patients with IBS-C receiving Amitiza 8 mcg twice daily. This study comprised 476 intent-to-treat patients (mean age 47.5 [range 21–82] years; 93.5% female; 79.2% Caucasian, 11.6% African American, 8.6% Hispanic, 0.2% Asian; 7.8% ≥ 65 years of age) who were treated for an additional 36 weeks following an initial 12–16-week, double-blinded treatment period. The adverse reactions that were reported during this study were similar to those observed in the two double-blinded, controlled studies.

6.2 Postmarketing Experience

The following additional adverse reactions have been identified during post-approval use of Amitiza 24 mcg for the treatment of chronic idiopathic constipation. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Voluntary reports of adverse reactions occurring with the use of Amitiza include the following: syncope, allergic-type reactions (including rash, swelling, and throat tightness), malaise, increased heart rate, muscle cramps or muscle spasms, and asthenia.

7 DRUG INTERACTIONS

Based upon the results of *in vitro* human microsome studies, there is low likelihood of drug–drug interactions. *In vitro* studies using human liver microsomes indicate that cytochrome P450 isoenzymes are not involved in the metabolism of lubiprostone. Further *in vitro* studies indicate microsomal carbonyl reductase may be involved in the extensive biotransformation of lubiprostone to the metabolite M3 [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Additionally, *in vitro* studies in human liver microsomes demonstrate that lubiprostone does not inhibit cytochrome P450 isoforms 3A4, 2D6, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, or 2E1, and *in vitro* studies of primary

cultures of human hepatocytes show no induction of cytochrome P450 isoforms 1A2, 2B6, 2C9, and 3A4 by lubiprostone. No drug–drug interaction studies have been performed. Based on the available information, no protein binding–mediated drug interactions of clinical significance are anticipated.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenic effects: Pregnancy Category C. [See *Warnings and Precautions* (5.1).]

Teratology studies with lubiprostone have been conducted in rats at oral doses up to 2000 mcg/kg/day (approximately 332 times the recommended human dose, based on body surface area), and in rabbits at oral doses of up to 100 mcg/kg/day (approximately 33 times the recommended human dose, based on body surface area). Lubiprostone was not teratogenic in rats or rabbits. In guinea pigs, lubiprostone caused fetal loss at repeated doses of 10 and 25 mcg/kg/day (approximately 2 and 6 times the highest recommended human dose, respectively, based on body surface area) administered on days 40 to 53 of gestation.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. However, during clinical testing of Amitiza, six women became pregnant. Per protocol, Amitiza was discontinued upon pregnancy detection. Four of the six women delivered healthy babies. The fifth woman was monitored for 1 month following discontinuation of study drug, at which time the pregnancy was progressing as expected; the patient was subsequently lost to follow-up. The sixth pregnancy was electively terminated.

Amitiza should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. If a woman is or becomes pregnant while taking the drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether lubiprostone is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from lubiprostone, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been studied.

8.5 Geriatric Use

Chronic Idiopathic Constipation

The efficacy of Amitiza in the elderly (≥ 65 years of age) subpopulation was consistent with the efficacy in the overall study population. Of the total number of constipated patients treated in the dose-finding, efficacy, and long-term studies of Amitiza, 15.5% were ≥ 65 years of age, and 4.2% were ≥ 75 years of age. Elderly patients taking Amitiza (any dosage) experienced a lower

incidence rate of associated nausea compared to the overall study population taking Amitiza (18% vs. 29%, respectively).

Irritable Bowel Syndrome with Constipation

The safety profile of Amitiza in the elderly (≥ 65 years of age) subpopulation (8.0% were ≥ 65 years of age and 1.8% were ≥ 75 years of age) was consistent with the safety profile in the overall study population. Clinical studies of Amitiza did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and over to determine whether they respond differently from younger patients.

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment is required in patients with renal impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Hepatic Impairment

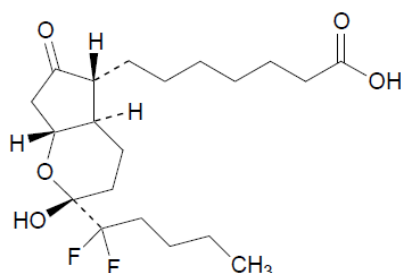
Patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) and severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) experienced markedly higher systemic drug exposure; therefore, dosing with Amitiza should be modified in these patients [see *Dosage and Administration* (2.1, 2.2) and *Clinical Pharmacology* (12.3)]. No dosage adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A).

10 OVERDOSAGE

There have been two confirmed reports of overdosage with Amitiza. The first report involved a 3-year-old child who accidentally ingested 7 or 8 capsules of 24 mcg of Amitiza and fully recovered. The second report was a study patient who self-administered a total of 96 mcg of Amitiza per day for 8 days. The patient experienced no adverse reactions during this time. Additionally, in a Phase 1 cardiac repolarization study, 38 of 51 healthy volunteers given a single oral dose of 144 mcg of Amitiza (6 times the highest recommended dose) experienced an adverse event that was at least possibly related to the study drug. Adverse reactions that occurred in at least 1% of these volunteers included the following: nausea (45%), diarrhea (35%), vomiting (27%), dizziness (14%), headache (12%), abdominal pain (8%), flushing/hot flash (8%), retching (8%), dyspnea (4%), pallor (4%), stomach discomfort (4%), anorexia (2%), asthenia (2%), chest discomfort (2%), dry mouth (2%), hyperhidrosis (2%), and syncope (2%).

11 DESCRIPTION

Amitiza (lubiprostone) is chemically designated as (-)-7-[(2*R*,4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-(1,1-difluoropentyl)-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-yl]heptanoic acid. The molecular formula of lubiprostone is $C_{20}H_{32}F_2O_5$ with a molecular weight of 390.46 and a chemical structure as follows:



Lubiprostone drug substance occurs as white, odorless crystals or crystalline powder, is very soluble in ether and ethanol, and is practically insoluble in hexane and water. Amitiza is available as an imprinted, oval, soft gelatin capsule in two strengths. Pink capsules contain 8 mcg of lubiprostone and the following inactive ingredients: medium-chain triglycerides, gelatin, sorbitol, ferric oxide, titanium dioxide, and purified water. Orange capsules contain 24 mcg of lubiprostone and the following inactive ingredients: medium-chain triglycerides, gelatin, sorbitol, FD&C Red #40, D&C Yellow #10, and purified water.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Lubiprostone is a locally acting chloride channel activator that enhances a chloride-rich intestinal fluid secretion without altering sodium and potassium concentrations in the serum. Lubiprostone acts by specifically activating ClC-2, which is a normal constituent of the apical membrane of the human intestine, in a protein kinase A-independent fashion. By increasing intestinal fluid secretion, lubiprostone increases motility in the intestine, thereby facilitating the passage of stool and alleviating symptoms associated with chronic idiopathic constipation. Patch clamp cell studies in human cell lines have indicated that the majority of the beneficial biological activity of lubiprostone and its metabolites is observed only on the apical (luminal) portion of the gastrointestinal epithelium. Additionally, activation of ClC-2 by lubiprostone has been shown to stimulate recovery of mucosal barrier function via the restoration of tight junction protein complexes in *ex vivo* studies of ischemic porcine intestine.

12.2 Pharmacodynamics

Although the pharmacologic effects of lubiprostone in humans have not been fully evaluated, animal studies have shown that oral administration of lubiprostone increases chloride ion transport into the intestinal lumen, enhances fluid secretion into the bowels, and improves fecal transit.

12.3 Pharmacokinetics

Lubiprostone has low systemic availability following oral administration and concentrations of lubiprostone in plasma are below the level of quantitation (10 pg/mL). Therefore, standard pharmacokinetic parameters such as area under the curve (AUC), maximum concentration (C_{max}), and half-life ($t_{1/2}$) cannot be reliably calculated. However, the pharmacokinetic parameters of M3 (only measurable active metabolite of lubiprostone) have been characterized. Gender has no effect on the pharmacokinetics of M3 following the oral administration of lubiprostone.

Absorption

Concentrations of lubiprostone in plasma are below the level of quantitation (10 pg/mL) because lubiprostone has a low systemic availability following oral administration. Peak plasma levels of M3, after a single oral dose with 24 mcg of lubiprostone, occurred at approximately 1.10 hour. The $C_{\max}$ was 41.5 pg/mL and the mean AUC_{0-t} was 57.1 pg·hr/mL. The AUC_{0-t} of M3 increased dose proportionally after single 24-mcg and 144-mcg doses of lubiprostone.

Distribution

In vitro protein binding studies indicate lubiprostone is approximately 94% bound to human plasma proteins. Studies in rats given radiolabeled lubiprostone indicate minimal distribution beyond the gastrointestinal tissues. Concentrations of radiolabeled lubiprostone at 48 hours post administration were minimal in all tissues of the rats.

Metabolism

The results of both human and animal studies indicate that lubiprostone is rapidly and extensively metabolized by 15-position reduction, α -chain β -oxidation, and ω -chain ω -oxidation. These biotransformations are not mediated by the hepatic cytochrome P450 system but rather appear to be mediated by the ubiquitously expressed carbonyl reductase. M3, a metabolite of lubiprostone found in both humans and animals, is formed by the reduction of the carbonyl group at the 15-hydroxy moiety that consists of both α -hydroxy and β -hydroxy epimers. M3 makes up less than 10% of the dose of radiolabeled lubiprostone. Animal studies have shown that the metabolism of lubiprostone rapidly occurs within the stomach and jejunum, most likely in the absence of any systemic absorption. This is presumed to be the case in humans as well.

Elimination

Lubiprostone could not be detected in plasma; however, M3 has a $t_{1/2}$ ranging from 0.9 to 1.1 hours. After a single oral dose of 72 mcg of ^3H -labeled lubiprostone, 60% of total administered radioactivity was recovered in the urine within 24 hours and 30% of total administered radioactivity was recovered in the feces by 168 hours. Lubiprostone and M3 are only detected in trace amounts in human feces.

Food Effect

A study was conducted with a single 72-mcg dose of ^3H -labeled lubiprostone to evaluate the potential of a food effect on lubiprostone absorption, metabolism, and excretion. Pharmacokinetic parameters of total radioactivity demonstrated that $C_{\max}$ decreased by 55% while $AUC_{0-\infty}$ was unchanged when lubiprostone was administered with a high-fat meal. The clinical relevance of the effect of food on the pharmacokinetics of lubiprostone is not clear. However, lubiprostone was administered with food and water in a majority of clinical trials.

Special Populations

Renal Impairment

Sixteen subjects, 34–47 years old (8 severe renally impaired subjects [creatinine clearance (CrCl) < 20 mL/min] who required hemodialysis and 8 control subjects with normal renal function [CrCl > 80 mL/min]), received a single oral 24-mcg dose of Amitiza. Following administration, lubiprostone plasma concentrations were below the limit of quantitation (10 pg/mL). Plasma concentrations of M3 were within the range of exposure from previous clinical experience with Amitiza. Thus there is no need for Amitiza dosage adjustment in patients with impaired renal function.

Hepatic Impairment

Twenty-five subjects, 38–78 years old (9 with severe hepatic impairment [Child-Pugh Class C], 8 with moderate impairment [Child-Pugh Class B], and 8 with normal liver function), received either 12 mcg or 24 mcg of Amitiza under fasting conditions. Following administration, lubiprostone plasma concentrations were below the limit of quantitation (10 pg/mL) except for two subjects. In moderately and severely impaired subjects, the C_{max} and AUC_{0-t} of M3 were increased, as shown in Table 3.

Table 3: Pharmacokinetic Parameters of M3 for Subjects with Normal or Impaired Liver Function following Dosing with Amitiza

Liver Function Status	Mean (SD) AUC_{0-t} (pg·hr/mL)	% Change vs. Normal	Mean (SD) C_{max} (pg/mL)	% Change vs. Normal
Normal (n=8)	39.6 (18.7)	n.a.	37.5 (15.9)	n.a.
Child-Pugh Class B (n=8)	119 (104)	+119	70.9 (43.5)	+66
Child-Pugh Class C (n=8)	234 (61.6)	+521	114 (59.4)	+183

These results demonstrate that there is a correlation between increased exposure of M3 and severity of hepatic impairment. In conjunction with the clinical safety results, which demonstrated an increased incidence and severity of adverse events in subjects with greater severity of hepatic impairment, the starting dosage should be reduced in patients with hepatic impairment receiving Amitiza [see *Dosage and Administration* (2.1, 2.2)]. No dosing adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Two 2-year oral (gavage) carcinogenicity studies (one in Crl:B6C3F1 mice and one in Sprague Dawley rats) were conducted with lubiprostone. In the 2-year carcinogenicity study in mice, lubiprostone doses of 25, 75, 200, and 500 mcg/kg/day (approximately 2, 6, 17, and 42 times the highest recommended human dose, respectively, based on body surface area) were used. In the 2-year rat carcinogenicity study, lubiprostone doses of 20, 100, and 400 mcg/kg/day (approximately 3, 17, and 68 times the highest recommended human dose, respectively, based on

body surface area) were used. In the mouse carcinogenicity study, there was no significant increase in any tumor incidences. There was a significant increase in the incidence of interstitial cell adenoma of the testes in male rats at the 400 mcg/kg/day dose. In female rats, treatment with lubiprostone produced hepatocellular adenoma at the 400 mcg/kg/day dose.

Mutagenesis

Lubiprostone was not genotoxic in the *in vitro* Ames reverse mutation assay, the *in vitro* mouse lymphoma (L5178Y TK^{+/−}) forward mutation assay, the *in vitro* Chinese hamster lung (CHL/IU) chromosomal aberration assay, and the *in vivo* mouse bone marrow micronucleus assay.

Impairment of Fertility

Lubiprostone, at oral doses of up to 1000 mcg/kg/day, had no effect on the fertility and reproductive function of male and female rats. However, the number of implantation sites and live embryos were significantly reduced in rats at the 1000 mcg/kg/day dose as compared to control. The number of dead or resorbed embryos in the 1000 mcg/kg/day group was higher compared to the control group, but was not statistically significant. The 1000 mcg/kg/day dose in rats is approximately 166 times the highest recommended human dose of 48 mcg/day, based on body surface area.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Chronic Idiopathic Constipation

Dose-finding Study

A dose-finding, double-blinded, parallel-group, placebo-controlled, Phase 2 study was conducted in patients with chronic idiopathic constipation. Following a 2-week baseline/washout period, patients (N = 127) were randomized to receive placebo (n = 33), Amitiza 24 mcg/day (24 mcg once daily; n = 29), Amitiza 48 mcg/day (24 mcg twice daily; n = 32), or Amitiza 72 mcg/day (24 mcg three times daily; n = 33) for 3 weeks. Patients were chosen for participation based on their need for relief of constipation, which was defined as less than 3 spontaneous bowel movements (SBMs) per week. The primary efficacy variable was the daily average number of SBMs.

The study demonstrated that all patients who took Amitiza experienced a noticeable improvement in clinical response. Based on the efficacy analysis, there was no statistically significant improvement in the clinical response beyond a total daily dose of 24 mcg during treatment weeks 2 and 3 (Figure 1).

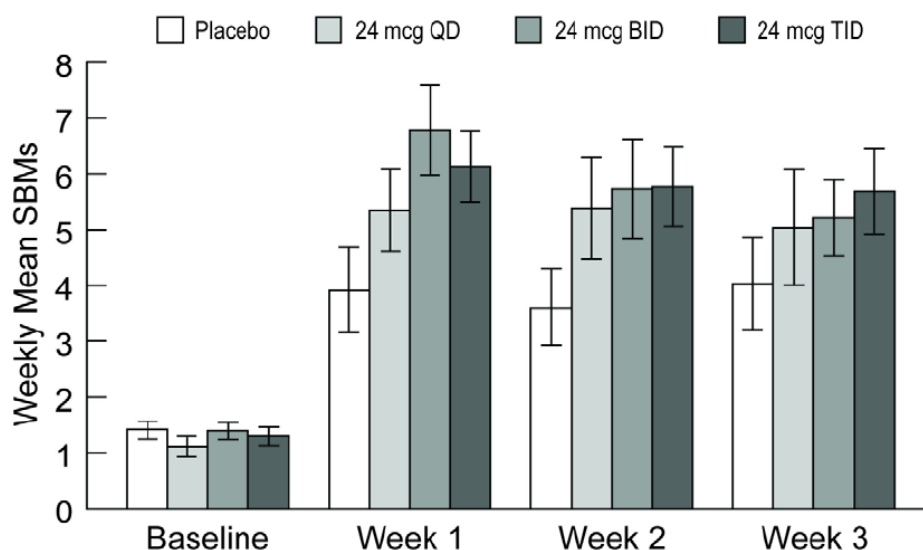


Figure 1: Weekly Mean ($\pm$ Standard Error) Spontaneous Bowel Movements (Dose-finding Study)

Efficacy Studies

Two double-blinded, placebo-controlled studies of identical design were conducted in patients with chronic idiopathic constipation. Chronic idiopathic constipation was defined as, on average, less than 3 SBMs per week along with one or more of the following symptoms of constipation for at least 6 months prior to randomization: 1) very hard stools for at least a quarter of all bowel movements; 2) sensation of incomplete evacuation following at least a quarter of all bowel movements; and 3) straining with defecation at least a quarter of the time.

Following a 2-week baseline/washout period, a total of 479 patients (mean age 47.2 [range 20–81] years; 88.9% female; 80.8% Caucasian, 9.6% African American, 7.3% Hispanic, 1.5% Asian; 10.9% ≥ 65 years of age) were randomized and received Amitiza 24 mcg twice daily (48 mcg/day) or placebo twice daily for 4 weeks. The primary endpoint of the studies was SBM frequency. The studies demonstrated that patients treated with Amitiza had a higher frequency of SBMs during Week 1 than the placebo patients. In both studies, results similar to those in Week 1 were also observed in Weeks 2, 3, and 4 of therapy (Table 4).

Table 4: Spontaneous Bowel Movement Frequency Rates¹ (Efficacy Studies)

Trial	Study Arm	Baseline Mean $\pm$ SD Median	Week 1 Mean $\pm$ SD Median	Week 2 Mean $\pm$ SD Median	Week 3 Mean $\pm$ SD Median	Week 4 Mean $\pm$ SD Median	Week 1 Change from Baseline Mean $\pm$ SD Median	Week 4 Change from Baseline Mean $\pm$ SD Median
Study 1	Placebo	1.6 $\pm$ 1.3 1.5	3.5 $\pm$ 2.3 3.0	3.2 $\pm$ 2.5 3.0	2.8 $\pm$ 2.2 2.0	2.9 $\pm$ 2.4 2.3	1.9 $\pm$ 2.2 1.5	1.3 $\pm$ 2.5 1.0
	Amitiza 24 mcg Twice Daily	1.4 $\pm$ 0.8 1.5	5.7 $\pm$ 4.4 5.0	5.1 $\pm$ 4.1 4.0	5.3 $\pm$ 4.9 5.0	5.3 $\pm$ 4.7 4.0	4.3 $\pm$ 4.3 3.5	3.9 $\pm$ 4.6 3.0
Study 2	Placebo	1.5 $\pm$ 0.8 1.5	4.0 $\pm$ 2.7 3.5	3.6 $\pm$ 2.7 3.0	3.4 $\pm$ 2.8 3.0	3.5 $\pm$ 2.9 3.0	2.5 $\pm$ 2.6 1.5	1.9 $\pm$ 2.7 1.5
	Amitiza 24 mcg Twice Daily	1.3 $\pm$ 0.9 1.5	5.9 $\pm$ 4.0 5.0	5.0 $\pm$ 4.2 4.0	5.6 $\pm$ 4.6 5.0	5.4 $\pm$ 4.8 4.3	4.6 $\pm$ 4.1 3.8	4.1 $\pm$ 4.8 3.0

¹Frequency rates are calculated as 7 times (number of SBMs) / (number of days observed for that week).

In both studies, Amitiza demonstrated increases in the percentage of patients who experienced SBMs within the first 24 hours after administration when compared to placebo (56.7% vs. 36.9% in Study 1 and 62.9% vs. 31.9% in Study 2, respectively). Similarly, the time to first SBM was shorter for patients receiving Amitiza than for those receiving placebo.

Signs and symptoms related to constipation, including abdominal bloating, abdominal discomfort, stool consistency, and straining, as well as constipation severity ratings, were also improved with Amitiza versus placebo. The results were consistent in subpopulation analyses for gender, race, and elderly patients (≥ 65 years of age).

Following 4 weeks of treatment with Amitiza 24 mcg twice daily, withdrawal of Amitiza did not result in a rebound effect.

Long-term Studies

Three open-labeled, long-term clinical safety and efficacy studies were conducted in patients with chronic idiopathic constipation receiving Amitiza 24 mcg twice daily. These studies comprised 871 patients (mean age 51.0 [range 19–86] years; 86.1% female; 86.9% Caucasian, 7.3% African American, 4.5% Hispanic, 0.7% Asian; 18.4% ≥ 65 years of age) who were treated for 6–12 months (24–48 weeks). Patients provided regular assessments of abdominal bloating, abdominal discomfort, and constipation severity. These studies demonstrated that Amitiza decreased abdominal bloating, abdominal discomfort, and constipation severity over the 6–12-month treatment periods.

14.2 Irritable Bowel Syndrome with Constipation

Efficacy Studies

Two double-blinded, placebo-controlled studies of similar design were conducted in patients with IBS-C. IBS was defined as abdominal pain or discomfort occurring over at least 6 months with two or more of the following: 1) relieved with defecation; 2) onset associated with a change in stool frequency; and 3) onset associated with a change in stool form. Patients were sub-typed as having IBS-C if they also experienced two of three of the following: 1) < 3 spontaneous bowel

movements per week, 2) > 25% hard stools, and 3) > 25% spontaneous bowel movements associated with straining.

Following a 4-week baseline/washout period, a total of 1154 patients (mean age 46.6 [range 18–85] years; 91.6% female; 77.4% Caucasian, 13.2% African American, 8.5% Hispanic, 0.4% Asian; 8.3% ≥ 65 years of age) were randomized and received Amitiza 8 mcg twice daily (16 mcg/day) or placebo twice daily for 12 weeks. The primary efficacy endpoint was assessed weekly utilizing the patient's response to a global symptom relief question based on a 7-point, balanced scale ("significantly worse" to "significantly relieved"): "How would you rate your relief of IBS symptoms (abdominal discomfort/pain, bowel habits, and other IBS symptoms) over the past week compared to how you felt before you entered the study?"

The primary efficacy analysis was a comparison of the proportion of "overall responders" in each arm. A patient was considered an "overall responder" if the criteria for being designated a "monthly responder" were met in at least 2 of the 3 months on study. A "monthly responder" was defined as a patient who had reported "significantly relieved" for at least 2 weeks of the month or at least "moderately relieved" in all 4 weeks of that month. During each monthly evaluation period, patients reporting "moderately worse" or "significantly worse" relief, an increase in rescue medication use, or those who discontinued due to lack of efficacy, were deemed non-responders.

The percentage of patients in Study 1 qualifying as an "overall responder" was 13.8% in the group receiving Amitiza 8 mcg twice daily compared to 7.8% of patients receiving placebo twice daily. In Study 2, 12.1% of patients in the Amitiza 8 mcg group were "overall responders" versus 5.7% of patients in the placebo group. In both studies, the treatment differences between the placebo and Amitiza groups were statistically significant.

Results in men: The two randomized, placebo-controlled, double-blinded studies comprised 97 (8.4%) male patients, which is insufficient to determine whether men with IBS-C respond differently to Amitiza from women.

Study 1 also assessed the rebound effect from the withdrawal of Amitiza. Following 12 weeks of treatment with Amitiza 8 mcg twice daily, withdrawal of Amitiza did not result in a rebound effect.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Amitiza is available as an oval, soft gelatin capsule containing 8 mcg or 24 mcg of lubiprostone with "SPT" printed on one side. Amitiza is available as follows:

8-mcg pink capsule

- Bottles of 60 (NDC 64764-080-60)

24-mcg orange capsule

- Bottles of 60 (NDC 64764-240-60)
- Bottles of 100 (NDC 64764-240-10)

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F).

PROTECT FROM EXTREME TEMPERATURES.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

17.1 Dosing Instructions

Amitiza should be taken twice daily with food and water to reduce potential symptoms of nausea. The capsule should be taken once in the morning and once in the evening daily as prescribed. The capsule should be swallowed whole and should not be broken apart or chewed. Physicians and patients should periodically assess the need for continued therapy.

Patients on treatment who experience severe nausea, diarrhea, or dyspnea should inform their physician. Patients taking Amitiza may experience dyspnea within an hour of the first dose. This symptom generally resolves within 3 hours, but may recur with repeat dosing.

Chronic Idiopathic Constipation

Patients should take a single 24 mcg capsule of Amitiza twice daily with food and water.

Irritable Bowel Syndrome with Constipation

Patients should take a single 8 mcg capsule of Amitiza twice daily with food and water.

Marketed by:

Sucampo Pharma Americas, Inc.
Bethesda, MD 20814

and

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
Deerfield, IL 60015

Amitiza[®] is a registered trademark of Sucampo Pharmaceuticals, Inc.

1.6.2.2 米国添付文書（和訳）

処方情報ハイライト

このハイライトには Amitiza を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。詳細は Amitiza の処方情報本文を参照のこと。

Amitiza®（ルビプロストン）カプセル

米国での最初の承認：2006 年

-----最近の主要な変更-----

用法及び用量（2） 2011 年 2 月

-----適応症-----

Amitiza はクロライドチャンネル活性化剤で、適応症は；

- ▶ 成人での慢性特発性便秘症の治療（1.1）
- ▶ 18 才以上の女性における便秘型過敏性腸症候群の治療（1.2）

-----用法及び用量-----

慢性特発性便秘症

- ▶ 24 µg を 1 日 2 回食事とともに経口投与（2.1）
- 中等度及び重度肝障害患者では投与量を減少させること（2.1）

便秘型過敏性腸症候群

- ▶ 8 µg を 1 日 2 回食事とともに経口投与（2.2）
- 重度肝障害患者では投与量を減少させること（2.2）

-----剤型及び含量-----

- ▶ ゼラチンカプセル：8 µg, 24 µg (3)

-----禁忌-----

- ▶ 胃腸管に機械的閉塞がある患者あるいは疑いがある患者には Amitiza を投与しないこと(4)

-----警告及び使用上の注意-----

- ▶ 受胎能を有する女性での使用は、治療開始前の妊娠検査が陰性で、有効な避妊法に従うことができる場合に限る(8.1)
- ▶ 妊娠中の使用は、考えられる有益性が胎児に対するリスクを上回る場合に限ること（5.1）
- ▶ 患者は悪心を経験するかもしれない。食物を同時に摂取するとこの症状が軽減される可能性がある(5.2)
- ▶ 重度の下痢を有する患者には処方しないこと(5.3)
- ▶ Amitiza の初回投与 1 時間以内に呼吸困難がおこることがある。この症状は通常 3 時間以内に消失するが、反復投与により再発することがある(5.4)
- ▶ 胃腸管の機械的閉塞を示唆する症状のある患者では、Amitiza 治療開始前に患者の評価を行うこと(5.4)

-----副作用-----

慢性特発性便秘症において最もよく見られる副作用（頻度>4%）は、悪心、下痢、頭痛、腹痛、腹部膨満及び鼓腸（6.1）

便秘型過敏性腸症候群において最もよく見られる副作用（頻度>4%）は、悪心、下痢、腹痛(6.1)

副作用が疑われる場合の報告は、Takeda Pharmaceuticals, (電話：1-877-825-3327) または FDA (電話：1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch.) にコンタクトすること。

患者カウンセリング情報は、17 項参照のこと

改訂時期：2011 年 2 月

処方情報本文：

目次 *

1 適応症

- 1.1 慢性特発性便秘症
- 1.2 便秘型過敏性腸症候群

2 用法及び用量

- 2.1 慢性特発性便秘症
- 2.2 便秘型過敏性腸症候群

3 剤型及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 妊婦への投与
- 5.2 悪心
- 5.3 下痢
- 5.4 呼吸困難
- 5.5 腸管閉塞

6 副作用

- 6.1 臨床試験での経験
- 6.2 市販後の経験

7 薬物相互作用

8 特殊患者集団への投与

- 8.1 妊婦
- 8.3 授乳婦
- 8.4 小児
- 8.5 高齢者
- 8.6 腎障害者
- 8.7 肝障害者

10 過量投与

11 概要

12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬動力学
- 12.3 薬物動態

13 毒性

- 13.1 発癌性、変異原性、生殖原性

14 臨床試験

- 14.1 慢性特発性便秘症

- 14.2 便秘型過敏性腸症候群
- 16 包装/貯法及び取り扱い方法**
- 17 患者カウンセリング情報**
 - 17.1 服薬についての指示

* 処方情報本文から削除されている項目や細項目は、この目次に表示されていない

処方情報本文：

1 適応症

- 1.1 Amitiza は成人での慢性特発性便秘症の治療に適応される
- 1.2 Amitiza は 18 才以上の女性における便秘型過敏性腸症候群(IRS-C)の治療に適応される

2 用法及び用量

Amitiza は 1 日 2 回食事及び水と共に経口投与する。医師及び患者は、継続的治療の必要性を定期的に見直すこと。

2.1 慢性特発性便秘症

通常用量は 24 µg を 1 日 2 回、食事及び水と共に経口投与すること。

肝障害患者においては投与量を減少すること

肝障害患者での推奨用量は中等度肝障害患者 (Child-Pugh Class B) では 16 µg を 1 日 2 回、重度肝障害患者 (Child-Pugh Class C) では 8 µg を 1 日 2 回とする。一定期間投与後に、この用量が耐容できるが適度な反応が得られない場合には、患者の症状を慎重に観察し、通常用量まで増量することができる。

2.2 便秘型過敏性腸症候群

通常用量は 8 µg を 1 日 2 回、食事及び水と共に経口投与すること。

重度肝障害患者においては投与量を減少すること

重度肝障害患者 (Child-Pugh Class C) での推奨用量は 8 µg を 1 日 1 回とする。一定期間投与後に、この用量が耐容できるが適度な反応が得られない場合には、患者の症状を慎重に観察し、通常用量まで増量することができる。中等度肝障害患者 (Child-Pugh Class B) では投与量調節の必要はない。

3 剤型及び含量

Amitiza はルビプロストン 8 µg または 24 µg を含有する楕円形ゼラチンカプセルとして発売されている。

- ・ 8 µg カプセルはピンク色で 1 箇所“SPI”の刻印がある。
- ・ 24 µg カプセルはオレンジ色で 1 箇所“SPI”の刻印がある。

4 禁忌

Amitiza は胃腸管に機械的閉塞がある患者あるいは疑いがある患者には禁忌である。

5 警告及び使用上の注意**5.1 妊婦への投与**

妊婦における Amitiza の安全性の評価は実施されていない。モルモットでは、ルビプロストンに胎児流産の可能性があることが示されている。妊娠中の Amitiza の使用は、考えられる有益性が胎児に対するリスクを上回る場合に限ること。受胎能を有する女性での使用は、Amitiza 治療開始前の妊娠検査が陰性で、有効な避妊法に従うことができる場合に限る。特殊患者集団への投与の項 (8.1) を参照のこと。

5.2 悪心

Amitiza 服用患者には悪心がおこることがある。食事とともに服薬することによりこの症状が軽減される可能性がある。副作用の項(6.1) 参照のこと。

5.3 下痢

Amitiza は、重度の下痢を有する患者には処方しないこと。患者には、本剤投与により下痢が起こる可能性があることを知らせること。また、重度の下痢が起こった場合は医師に報告するよう指示すること。副作用の項(6.1)参照のこと。

5.4 呼吸困難

米国で実施された慢性特発性便秘症患者と IBS-C 患者に対する Amitiza の臨床試験において、呼吸困難についての報告があった。慢性特発性便秘症被験者の 2.5%および IBS-C 被験者の 0.4%において、当該事象の発症が報告された。重篤有害事象には分類されなかったが当該事象のために治験を中止した症例があった。

製造販売後においては、Amitiza 24 µg を使用した患者で呼吸困難の報告がある。大部分の報告は重篤有害事象とされていないが、当該事象のために治療を中止した患者がいた。当該事象は概して、胸部絞扼感および吸気困難と表現されており、初回投与後 30～60 分の間に急性発症していた。発症者は、投与後数時間のうちに回復しているが、引き続き投与したことで再発したこともしばしば報告されている。

5.5 腸管閉塞

胃腸管の機械的閉塞症状が示唆される患者では、Amitiza 治療開始前にそのような閉塞のないことの確認評価を十分に行うこと。

6 副作用

6.1 臨床試験での経験

臨床試験は、幅広い色々な状態で実施されるので、或る薬剤の臨床試験での副作用頻度を他の薬剤の臨床試験データと直接比較することはできないし、また実地臨床での頻度を反映するものでないかもしれない。

慢性特発性便秘症

用量探索試験、有効性試験及び長期安全性試験における副作用：慢性特発性便秘症患者に Amitiza を 3 週、4 週、6 ヶ月及び 12 ヶ月投与した 1175 例（24 µg 1 日 1 回 29 例、24 µg 1 日 2 回 1113 例及び 24 µg 1 日 3 回 33 例）とプラセボを短期間投与（4 週以下）した 316 例のデータを下表に示す。総例（N=1491）の平均年齢は、49.7 歳（範囲 19-86 歳）で、87.1%が女性、84.4%が白人、8.5%がアフリカ系アメリカ人、ヒスパニック系が 5.0%でアジア系は 0.9%であった。また、65 歳以上の高齢者は、15.5%であった。表 1 に Amitiza 24 µg を 1 日 2 回服用した患者の 1%以上に発生し、かつプラセボより頻度が高い副作用を示した。更に Amitiza 24 µg 1 日 1 回投与患者での副作用発現頻度も示した。

表 1：副作用頻度（慢性特発性便秘症）

器官/副作用	プラセボ n=316 %	Amitiza 24 µg 1日1回 n=29 %	Amitiza 24 µg 1日2回 n=1113 %
消化管障害			
悪 心	3	17	29
下 痢	<1	7	12
腹 痛	3	3	8
腹部膨満	2	-	6
鼓 腸	2	3	6
嘔 吐	-	-	3
軟 便	-	-	3
腹部不快感 ²	-	3	2
消化不良	<1	-	2
口渇	<1	-	1
胃不快感	<1	-	1
神経系障害			
頭 痛	5	3	11
めまい	<1	3	3
全身障害及び投与局所様態			
浮腫	<1	-	3
疲 労	<1	-	2
胸部不快感 / 胸痛	-	3	2
呼吸器、胸部及び縦隔障害			
呼吸困難	-	3	2

1：治験薬と関連性のある事象のみを示した（因果関係は治験医師により可能性あり、多分あり、または関連ありと判断されたもの）

2：この用語は、腹部圧痛、腹部硬直、胃腸不快感及び腹部不快感を合わせたものである。

悪心： Amitiza 24 µg 1日2回の投与を受けた患者の約 29%で悪心が報告された。これらの患者の 4%が重度の悪心で、9%が悪心により治療を中止した。全用量群にわたって男性（7%）及び高齢の便秘症患者（18%）での悪心発現率が全体の発現率（29%）を大きく下回っていた。安全性データの詳細な解析により、Amitiza の長期曝露によって患者が悪心をきたすリスクが増大することは無いものと考えられた。悪心の発現率は用量依存的に増加しており、24 µg 1日1回投与（17%）での総発現率が最も低かった。オープンラベル長期試験では、患者が悪心をきたした場合に 24 µg 1日2回から 24 µg 1日1回へ用量変更をできることとしていた。食事と共に Amitiza 投与を行った場合に悪心が減少した。臨床試験では悪心により入院した患者はいなかった。

下痢： Amitiza 24 µg 1日2回を投与された患者の 12%で下痢が報告された。2%の患者では重度の下痢が報告され、下痢により治療を中止(2%)した。

電解質異常： 臨床試験では電解質異常の重篤な副作用報告はなく、Amitiza 服用患者の血清電解質レベルに臨床上有意味な変動は認められなかった。

発現頻度の低い副作用： 以下の副作用（治験医師により試験薬との因果関係が、おそらく関連ありないし明らかに関連ありと判定されたもの）は Amitiza 24 µg 1日2回を投

与された患者での発現頻度が1%未満で、かつ2例以上に発現し、プラセボ投与群よりも頻度の高いものである。

便失禁、筋痙攣、便意切迫、排便回数増加、多汗症、咽喉頭痛、腸機能障害、不安、冷汗、便秘、咳、味覚異常、げっぷ、インフルエンザ、関節腫脹、筋痛症、疼痛、失神、振戦、食欲減退

便秘型過敏性腸症候群

用量検索試験、有効性試験及び長期安全性試験における副作用：便秘型過敏性腸症候群(IBS-C)に対し Amitiza 8 µg 1日2回を12ヶ月投与した1011例、及びプラセボ1日2回を16週間投与した435例のデータを下記に示す。総例(N=1267)の平均年齢は、46.5歳(範囲18-85歳)で、91.6%が女性、77.5%が白人、12.9%がアフリカ系アメリカ人、ヒスパニック系が8.6%でアジア系は0.4%であった。また、65歳以上の高齢者は、8.0%であった。表2に Amitiza 8 µg を1日2回服用した患者の1%以上に発生し、かつプラセボより頻度が高い副作用を示した。

表2：副作用頻度（IBS-C 試験）

器官/副作用1	プラセボ n=435 %	Amitiza 8 µg 1日2回 n=1011 %
消化管障害		
悪心	4	8
下痢	4	7
腹痛	5	5
腹部膨満	2	3

1：治験薬と関連性のある事象のみを示した（因果関係は治験医師により可能性あり、多分あり、または関連ありと判断されたもの）

発現頻度の低い副作用：以下の副作用（治験医師により試験薬との因果関係が、おそらく関連ありないし明らかに関連ありと判定されたもの）は Amitiza 8 µg 1日2回を投与された患者での発現頻度が1%未満で、かつ2例以上に発現し、プラセボ投与群よりも頻度の高いものである。

消化不良、軟便、嘔吐、疲労、口渇、浮腫、ALT 増加、AST 増加、便秘、げっぷ、逆流性食道炎、呼吸困難、紅斑、胃炎、体重増加、動悸、尿路感染症、食欲不振、不安、鬱、便失禁、線維筋痛、硬便、昏睡、直腸出血、頻尿

便秘型過敏性腸症候群(IBS-C)患者を対象に Amitiza 8 µg 1日2回投与するオープンラベル長期臨床安全性試験1試験が実施された。この試験ではITT解析患者476例（平均年齢：47.5歳（範囲21-82歳）；女性：93.5%；白人：79.2%、アフリカ系アメリカ人：11.6%、ヒスパニック系：8.6%、アジア系：0.2%；65歳以上の高齢者：7.8%）に対し、当初のDBT期間12-16週間に引き続き36週間の投与が行われた。この試験での副作用は二重盲検比較試験2試験で見られたものと同様であった。

6.2 市販後の経験

Amitiza 24 µg の慢性特発性便秘症承認後の使用において、下記に示すその他の副作用が報告されている。しかし、これらの事象は不特定規模の患者集団から自発報告されたものであるため、発現頻度や薬剤との因果関係の推定は、常に信頼性をもってできるもの

ではない可能性がある。

Amitiza 使用における自発報告での副作用は以下の通り：

失神、アレルギー性反応（発疹、腫脹、喉の緊張）、倦怠感、心拍数増加、筋痙攣ないし筋痙縮、及び無力症

7 薬物相互作用

in vitro ヒトミクロソーム試験の結果によれば、薬物相互作用を起こす可能性は低い。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験からは、ルビプロストンの代謝にはチトクローム P450 アイソザイムの関与が無いことが示されている。さらに、*in vitro* 試験からは、ルビプロストンの代謝物 M3（12.3 臨床薬理の項参照）への広汎な生体内変換にはミクロソームのカルボニル還元酵素が関与することが示されている。また、チトクローム P450 分子種の 3A4、2D6、1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、または 2E1 がルビプロストンで阻害されないことがヒト肝ミクロソームでの *in vitro* 試験から示されており、ヒト肝細胞の初代培養での *in vitro* 試験からは、チトクローム P450 アイソフォーム 1A2、2B6、2C9、及び 3A4 の誘導が無いことが示されている。これ以上の薬物相互作用試験は実施されていない。得られているデータからは、臨床的に重大な蛋白結合介在性の薬物相互作用は無いものと予想される。

8 特殊患者集団への投与

8.1 妊婦

催奇形性作用：妊娠カテゴリー C（警告及び使用上の注意の項（5.1）参照）

ラットにおいて用量 2000 µg/kg/日（体表面積当たりヒトでの推奨用量の約 332 倍）までの経口投与、及びウサギにおいて用量 100 µg/kg/日（体表面積当たりヒトでの推奨用量の約 33 倍）までの経口投与によって、ルビプロストンの催奇形性試験が実施されている。ラット及びウサギにおいて、ルビプロストンに催奇形性は認められなかった。モルモットでは、用量 10 及び 25 µg/kg/日（体表面積当たりそれぞれヒトでの推奨用量の約 2 倍及び 6 倍）を妊娠 40 日目～53 日目に反復投与した場合に、ルビプロストンによって胎児流産が生じた。

妊婦に対する適切かつ十分に管理された試験は実施されていない。しかし、Amitiza の臨床試験中に、6 例の女性が妊娠した。治験実施計画書に従い、妊娠が認められた時点で Amitiza 投与を中止した。6 例中 4 例の女性は健常な乳児を出産した。5 例目の女性については治験薬投与中止後 1 ヶ月間にわたってモニターを行い、この時点で妊娠は予想通りに進んでいたが、その後この患者は追跡不能となった。6 例目の妊娠は中絶が選択された。

妊娠中の Amitiza の使用は、考えられる有益性が胎児に対するリスクを上回る場合に限ること。本剤の服用時に女性が妊娠している場合または妊娠した場合には、胎児に対する潜在的危険性を患者に知らせること。

8.3 授乳婦

ルビプロストンがヒトの母乳中に移行するか否かは不明である。多くの薬剤は母乳中に移行すること、及び授乳中の乳児に対してルビプロストンによる重篤な副作用の可能性があることから、母親に対する本剤の重要性を考慮の上で、授乳の中止または本剤の中止のいずれかを決定すること。

8.4 小児

小児患者での安全性と有効性は検討されていない。

8.5 高齢者

慢性特発性便秘症

高齢者集団（年齢 65 歳以上）における Amitiza の有効性は、試験全体の患者集団での成績と一致していた。用量検索試験と長期投与試験で投与された全患者の内、65 歳以上は 15.5%、75 歳以上は 4.2%であった。悪心についていずれかの用量の Amitiza を服用したときの頻度で比較すると、高齢者の方が全患者集団よりも低かった（18% 対 29%）。

便秘型過敏性腸症候群

高齢者（年齢 65 歳以上）部分母集団（65 歳以上 8.0%、75 歳以上 1.8%）における Amitiza の安全性プロファイルは、試験全体の患者集団での成績と一致したものであった。しかし、Amitiza の臨床試験では、より若い患者と異なる反応性を示すかの判定に十分な 65 歳以上の患者数が含まれていない。

8.6 腎障害者

腎障害患者においては用量調節の必要性はない（12.3 臨床薬理の項参照）。

8.7 肝障害者

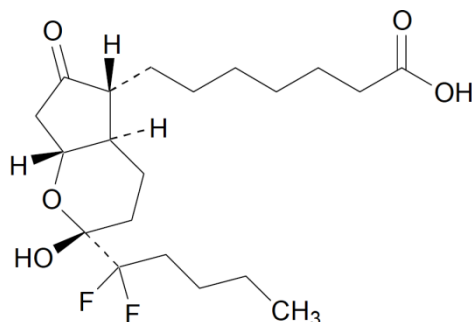
中等度肝障害患者（Child-Pugh Class B）及び重度肝障害患者（Child-Pugh Class C）では非常に高い薬物濃度の全身曝露を受けている。したがってこれ等の患者における Amitiza の投与にあたっては用量調節が必要となる（2.1, 2.2 用法及び用量の項及び 12.3 臨床薬理の項参照）。軽度肝障害患者（Child-Pugh Class A）では用量調節は必要としない。

10 過量投与

Amitiza の過量投与の報告がこれまでに 2 件確認されている。最初の報告は、24 µg Amitiza 7～8 カプセルを偶発的に誤飲した 3 歳児に関するものであり、幼児は完全に回復した。2 例目の報告は 1 日に計 96 µg の Amitiza を 8 日間にわたり自己投与した治験被験者の報告であった。この期間中に被験者が有害事象をきたすことはなかった。また第 I 相心臓再分極試験において 51 例の健康人に対して推奨用量の 6 倍の用量である 144 µg の Amitiza の単回経口投与が行われ、51 例中 38 例の被験者に因果関係の否定できない有害事象が生じた。被験者の 1%以上に生じた有害事象は以下のものであった：悪心（45%）、下痢（35%）、嘔吐（27%）、浮動性めまい（14%）、頭痛（12%）、腹痛（8%）、潮紅またはほてり（8%）、強い嘔気（8%）、呼吸困難（4%）、蒼白（4%）、胃不快感（4%）、食欲不振（2%）、無力症（2%）、胸部不快感（2%）、口渇（2%）、多汗症（2%）、失神（2%）。

11 概要

Amitiza（ルビプロストン）の化学名は(-)-7-[(2*R*, 4*aR*, 5*R*, 7*aR*)-2-(1,1-ジフルオロペンチル)-2-ヒドロキシ-6-オキソオクタヒドロシクロペンタ[*b*]ピラン-5-イル]ヘプタン酸である。ルビプロストンの分子式は $C_{20}H_{32}F_2O_5$ であり、分子量は 390.46 である。化学構造を以下に示す。



ルビプロストンの原薬は白色で無臭の結晶または結晶性粉末であり、エーテル及びエタノールに極めて溶けやすく、ヘキサン及び水にはほとんど溶けない。Amitiza は刻印のある楕円形ソフトゼラチンカプセル 2 製剤が市販されており、ピンク色のカプセルには 8 μg のルビプロストン及び次の不活性成分が含まれる：中鎖トリグリセリド、ゼラチン、ソルビトール、酸化鉄、二酸化チタン、精製水。オレンジ色のカプセルには 24 μg のルビプロストン及び次の不活性成分が含まれる：中鎖トリグリセリド、ゼラチン、ソルビトール、FD&C 赤色 40 号、D&C 黄色 10 号、精製水。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ルビプロストンは局所作用型塩素イオンチャネル活性化剤であり、血清中のナトリウム及びカリウムの濃度を変化させることなく、クロライドに富む消化管の水分泌を増強する。ルビプロストンは蛋白キナーゼ A 非依存的に ClC-2 を特異的に活性化することで作用する。 ClC-2 はヒト腸管の頂端膜を構成する通常の成分である。ルビプロストンは腸管水分分泌を増加させることで腸管の運動を促進し、これにより便通を改善して慢性特発性便秘症に伴う症状を緩和する。ヒト細胞株でのパッチクランプ細胞試験により、ルビプロストン及びその代謝物の有益な生物活性の大部分が、消化管上皮の頂端（管腔）部分のみに認められることが示されている。さらに虚血した豚の腸を用いた *ex vivo* の実験で、ルビプロストンの ClC-2 活性化により、タイトジャンクション（密着結合）のタンパク複合体修復による粘膜バリアー機能の回復が促進されることが示された。

12.2 薬動力学

ルビプロストンのヒトでの薬理作用は十分には評価されていないが、動物実験ではルビプロストンを経口投与すると管腔へのクロライドイオン輸送を増加させ、腸への水分分泌を高めて排便を改善することが示されている。

12.3 薬物動態

ルビプロストンは経口投与後の全身利用度が低く、血漿中のルビプロストン濃度は定量

下限 (10 pg/mL) を下回っている。このため信頼できる曲線下面積 (AUC)、 $C_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ などの標準的な薬物動態パラメータの計算ができない。ただし、M3 (唯一測定可能な活性代謝物) の薬物動態パラメータの検討がなされている。ルビプロストン経口投与後の M3 の薬物動態に性差は認められない。

吸収： ルビプロストンは経口投与後の全身利用度が低いので、血漿中のルビプロストン濃度は定量下限 (10 pg/mL) を下回っている。24 μg のルビプロストンの単回経口投与後に、約 1.10 時間で M3 が最大血漿中濃度に達する。 $C_{\max}$ は 41.5 pg/mL であり、平均 AUC は 57.1 pg $\cdot$ hr/mL であった。24 μg または 144 μg のルビプロストンの単回投与後の M3 の AUC は、用量比例的に上昇する。

分布： *in vitro* 蛋白結合試験により、ルビプロストンのヒト血漿蛋白への結合が約 94% であることが示されている。放射標識ルビプロストンを用いたラットでの試験からは、消化管組織以外の部分への分布がごく僅かであることが示されている。投与後 48 時間目の放射標識化合物の濃度は、全組織ともごく僅かであった。

代謝： ヒト及び動物のいずれの試験結果からも、15 位の還元、 α 鎖の β 酸化、及び ω 鎖の ω 酸化によってルビプロストンが迅速かつ高度な代謝を受けることが示されている。これらの生体内変換は肝チトクローム P450 介在性ではなく、遍在性に発現されるカルボニル還元酵素介在性であるものと考えられる。ヒト及び動物のいずれにおいてもルビプロストンの代謝物である M3 は、 α ヒドロキシ型及び β ヒドロキシ型のエピマーよりなる 15-ヒドロキシ部分におけるカルボニル基の還元で形成される。放射標識ルビプロストンの用量のうち M3 が占めるのは 10% 未満である。動物試験からは、おそらくは全身吸収が全く無いままに、胃及び空腸の内部でルビプロストンの代謝が迅速に生じることが示されている。これはヒトの場合も同様と推察される。

排泄： ルビプロストンは血漿中では検出されないが、M3 の $t_{1/2}$ は 0.9~1.4 時間である。72 μg の ^3H -ルビプロストンの単回経口投与後には、投与した総放射活性の 60% が 24 時間以内に尿中に回収され、投与した総放射活性の 30% が 168 時間目までに便中に回収された。ヒトの便中で検出されるルビプロストン及び M3 は極微量に過ぎない。

食事の影響： 72 μg の ^3H -ルビプロストンの単回投与による試験を実施して、ルビプロストンの吸収、代謝、排泄に対する食事の影響の可能性を評価した。総放射活性の薬物動態パラメータからは、高脂肪食とともにルビプロストンを投与した場合に、 $C_{\max}$ が 55% 低下する一方で AUC_{0- ∞} には変化が無いことが示された。ルビプロストンの薬物動態に対する食事の影響の臨床的重要性は不明である。しかし大多数の治験では、ルビプロストン投与が食事とともに行われた。

特別な集団 腎障害患者

年齢 34-47 才の 16 人の被験者 {血液透析中の重度腎障害患者 [クレアチニンクリアランス (CrCl) < 20 mL/min] 8 例及び対照患者として正常腎機能例 [クレアチニンクリアランス (CrCl) > 80 mL/min] 8 例} に Amitiza 24 μg を単回経口投与した。投与後のルビプロストン血漿中濃度は定量下限 (10 pg/mL) 未満であった。一方代謝物 M3 の血漿中濃度は

これまでの臨床において経験した曝露範囲内であった。したがって腎機能障害患者においては Amitiza の用量調整は必要ではない。

肝障害患者

年齢 38-78 才の 25 人の被験者（重度肝障害患者[Child-Pugh Class C] 9 例、中等度肝障害患者[Child-Pugh Class B] 8 例及び正常肝機能者 8 例）に絶食下、Amitiza を 12 µg 又は 24 µg を単回経口投与した。投与後のルビプロストン血漿中濃度は 2 例を除き、定量下限 (10 pg/mL) 未満であった。一方、代謝物 M3 に関しては、中等度及び重度肝障害患者では C_{max} 及び AUC_{0-4} の値が表 3 に示すように増加した。

表 3: Amitiza 投与後の正常肝機能者及び肝機能障害者における代謝物 M3 の薬物動態パラメータ

肝機能状態	AUC_{0-4} (pg·hr/mL) 平均 (SD)	% 変化 vs. 正常	C_{max} (pg/mL) 平均 (SD)	% 変化 vs. 正常
正常 I (n=8)	39.6 (18.7)	n.a.	37.5 (15.9)	n.a.
Child-Pugh Class B (n=8)	119 (104)	+119	70.9 (43.5)	+66
Child-Pugh Class C (n=8)	234 (61.6)	+521	114 (59.4)	+183

この結果から、M3 の曝露の増加と肝機能障害の重症度の間には関連性があることが示された。有害事象の頻度及び程度が肝障害の重症度に伴い上昇している臨床の安全性の結果と併せ考えると、肝障害患者における Amitiza の投与開始用量は減量すべきである (2.1, 2.2 用法及び用量の項参照)。但し、軽度肝障害患者(Child-Pugh Class A)においては用量調節の必要性はない。

13 毒性

13.1 発癌性、変異原性、生殖毒性

発がん性

ルビプロストン 2 年間（強制）投与の経口発がん性試験を Crl:B6C3F1 マウスで 1 試験、Sprague-Dawley ラットで 1 試験実施した。マウスでの 2 年間発がん性試験では、25、75、200、及び 500 µg/kg/日の用量のルビプロストンを用いた（体表面積当たり、それぞれヒトでの推奨用量の約 2、6、17、及び 42 倍の用量）。ラットでの 2 年間発がん性試験では、20、100、及び 400 µg/kg/日の用量のルビプロストンを用いた（体表面積当たり、それぞれヒトでの推奨用量の約 3、17、及び 68 倍の用量）。マウス発がん性試験では、腫瘍発生率の有意な増加は無かった。用量 400 µg/kg/日を投与した雄ラットにおいて、精巣の間質細胞腺腫の発生率が有意に増加した。雌ラットの場合には、用量 400 µg/kg/日のルビプロストン投与によって肝細胞腺腫が生じた。

変異原性

in vitro エームス復帰突然変異試験、*in vitro* マウスリンパ腫 (L5178Y TK+/-) 正突然変異試験、*in vitro* チャイニーズハムスター肺 (CHL/IU) 染色体異常試験、及び *in vivo* マ

ウス骨髄小核試験において、ルビプロストンに遺伝毒性は無かった。

生殖毒性

最大 1000 $\mu\text{g/kg/日}$ までの用量の経口投与によるルビプロストンには、雄及び雌ラットの生殖能及び生殖機能に対する影響は無かった。しかし着床部位及び生きている胎児の数はコントロール群に比較して 1000 $\mu\text{g/kg/日}$ では有意に減少していた。1000 $\mu\text{g/kg/日}$ における死亡あるいは再吸収した胎児数はコントロール群より多かったが、統計的に有意ではなかった。ラットでの 1000 $\mu\text{g/kg/日}$ の用量は、体表面積当たりではヒトでの推奨用量である 48 $\mu\text{g/日}$ の約 166 倍の用量である。

14 臨床試験

14.1 慢性特発性便秘症

用量検索試験

慢性特発性便秘症患者において、用量検索・二重盲検・並行群間比較・プラセボ対照第 II 相試験を実施した。2 週間のベースライン/ウォッシュアウト期の後、3 週間にわたって患者に二重盲検下で薬を投与した。患者 (n=127) は、プラセボ (n=33)、Amitiza 24 $\mu\text{g/日}$ (24 μg 1 日 1 回 ; n=29)、Amitiza 48 $\mu\text{g/日}$ (24 μg 1 日 2 回 ; n=32)、または Amitiza 72 $\mu\text{g/日}$ (24 μg 1 日 3 回 ; n=33) の投与に無作為に割付けた。治験参加患者の選定は便秘緩和の必要性に基づいて行い、自発的排便 (SBM) が 1 週間に 3 回未満であることと定義した。主要有効性評価項目は、SBM の 1 日平均回数であった。

本試験により、Amitiza 投与を受けた全患者が臨床反応の顕著な改善を経験したことが示された。有効性解析によれば、24 μg を上回る総 1 日用量では、治療 2 週目及び 3 週目の間に臨床反応の統計学的有意な改善は無かった (図 1)。

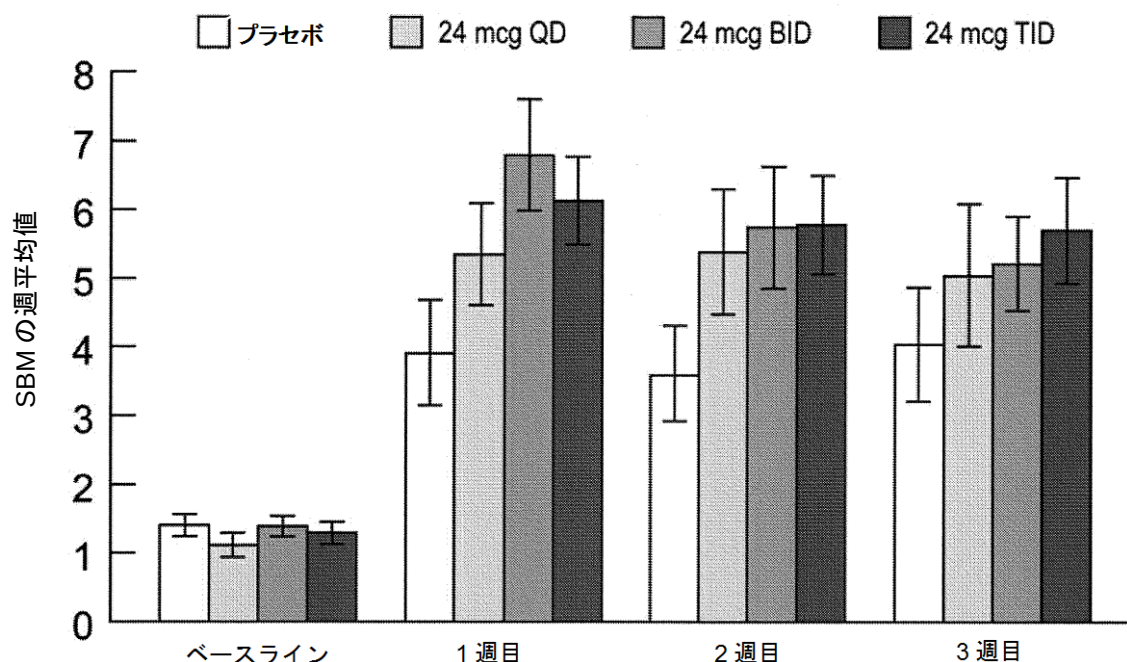


図 1: 自発的排便の週平均値 ($\pm$ 標準誤差) (用量設定試験)

有効性試験

慢性特発性便秘症患者において、同一デザインの二重盲検プラセボ対照試験を2試験実施した。慢性特発性便秘症とは、平均して1週間当たりのSBMが3回未満であって、無作為割付け前の最低6ヶ月間にわたって以下の便秘症状のうち1項目以上をきたしていることと定義した：1) 全排便のうち1/4以上が非常に固い便であること、2) 全排便のうち1/4以上に残便感があること、3) 1/4以上の排便時に排便いきみがあること。

2週間のベースライン/ウォッシュアウト期の後に、Amitiza 24 µg 1日2回 (48µg/日) またはプラセボのいずれかによる4週間の二重盲検下の治療に対して、計479例の患者(平均年齢47.2歳[範囲20~81歳]、女性88.9%、白人80.8%、アフリカ系アメリカ人9.6%、ヒスパニック系7.3%、アジア系1.5%、年齢65歳以上10.9%)を無作為に割付けた。試験の主要評価項目は、二重盲検治療開始後のSBM頻度であった。これらの試験により、Amitiza投与患者の方がプラセボ患者よりも1週目のSBMがより高頻度であることが示された。両試験とも、治療2、3、4週目にも1週目と同じ成績が得られた(表3)。

表3：自発的排便頻度率（有効性試験）

治 験	試験群	ベースライン 平均値±SD 中央値	1週目 平均値±SD 中央値	2週目 平均値±SD 中央値	3週目 平均値±SD 中央値	4週目 平均値±SD 中央値	1週目のベースラインからの変化 平均値±SD 中央値	4週目のベースラインからの変化 平均値±SD 中央値
試験1	プラセボ	1.6 ± 1.3 1.5	3.5 ± 2.3 3.0	3.2 ± 2.5 3.0	2.8 ± 2.2 2.0	2.9 ± 2.4 2.3	1.9 ± 2.2 1.5	1.3 ± 2.5 1.0
	AMITIZA 24 µgの1日2回	1.4 ± 0.8 1.5	5.7 ± 4.4 5.0	5.1 ± 4.1 4.0	5.3 ± 4.9 5.0	5.3 ± 4.7 4.0	4.3 ± 4.3 3.5	3.9 ± 4.6 3.0
試験2	プラセボ	1.5 ± 0.8 1.5	4.0 ± 2.7 3.5	3.6 ± 2.7 3.0	3.4 ± 2.8 3.0	3.5 ± 2.9 3.0	2.5 ± 2.6 1.5	1.9 ± 2.7 1.5
	AMITIZA 24 µgの1日2回	1.3 ± 0.9 1.5	5.9 ± 4.0 5.0	5.0 ± 4.2 4.0	5.6 ± 4.6 5.0	5.4 ± 4.8 4.3	4.6 ± 4.1 3.8	4.1 ± 4.8 3.0

上記の頻度率は 7× (SBM 回数) / (その週に観察した日数) として計算した。

両試験とも Amitiza では、プラセボと比較して投与後最初の24時間以内にSBMを経験する患者の割合が増加した(試験1ではそれぞれ56.7%対36.9%、試験2では62.9%対31.9%)。最初のSBMまでの時間もこれと同様に、Amitiza投与患者の方がプラセボ投与患者より短時間であった。

プラセボに対して Amitiza 患者では、便秘症の重症度の評点に加えて、腹部膨満、腹部不快感、便の硬さ、及びいきみなどの便秘症に関連する徴候と症状も改善した。この結果は、性別、人種、及び高齢患者(65歳以上)での亜集団解析でも一貫していた。

Amitiza 24 µg 1日2回による4週間の治療後に Amitiza 投与を中止しても、リバウンド効果が生じることはなかった。

長期投与試験

慢性特発性便秘症患者を対象にオープンラベル長期臨床安全性試験を3試験実施し、Amitiza 24 µg 1日2回の投与を行った。これらの試験では871例の患者(平均年齢51.0歳[範囲19~86歳]、女性86.1%、白人86.9%、アフリカ系アメリカ人7.3%、ヒスパニック系4.5%、アジア系0.7%、年齢65歳以上18.4%)を対象として、6~12ヶ月間(24~48週間)にわたって治療を行った。患者から腹部膨満、腹部不快感、及び便秘症重症

度の定期的評価を得た。これらの試験の結果から、6～12ヶ月間の治療期間にわたり、腹部膨満、腹部不快感、及び便秘症重症度が Amitiza によって低減されることが示された。

14.2 便秘型過敏性腸症候群

有効性試験

同一デザインの二重盲検プラセボ対照試験 2 試験が便秘型過敏性腸症候群 (IBS-C) の患者を対象に実施された。過敏性腸症候群 (IBS) は少なくとも 6 ヶ月以上にわたって 1) 排便によって症状軽快、2) 排便回数の変化で始まる 3) 便性状の変化で始まる、の便通異常の 2 つ以上を伴う腹痛あるいは腹部不快感として定義されている。IBS の細分類として、さらに次の 3 つのうち 2 つ以上に該当すれば便秘型過敏性腸症候群 (IBS-C) に分類される。1) 1 週間の自発的排便回数 3 回以下、2) 固形便 25% 以上、3) いきみを伴う自発的排便回数 25% 以上。

4 週間のベースライン/ウォッシュアウト期の後にトータル 1154 例 (平均年齢 46.6 歳 [範囲 18～85 歳]; 女性 91.6%; 白人 77.4%、アフリカ系アメリカ人 13.2%、ヒスパニック系 8.5%、アジア系 0.4%; 年齢 65 歳以上 8.3%) の患者が Amitiza 8 µg 1 日 2 回 (16 µg/日) またはプラセボ 1 日 2 回を 12 週間投与する 2 群に割り付けられた。有効性の主要評価項目は包括的な症状緩和に関する質問に対する各患者の毎週の回答 (著しく悪化から著しく軽減までの 7 ポイントのスケールにスコア化) による評価とした。: あなたが試験参加前に感じていた症状に対し、過去 1 週間の IBS 症状 (腹部不快感/腹痛、排便習慣、その他の IBS 症状) の改善の度合いは?

主要有効性評価はそれぞれの群における全般的レスポンスの割合を比較することによる。患者が試験期間中 3 ヶ月のうち少なくとも 2 ヶ月以上、月間レスポンスの基準を満たしていれば全般的レスポンスと定義する。月間レスポンスは 1 ヶ月のうち少なくとも 2 週間は著しく改善あるいは 1 ヶ月のうち 4 週間全てで中等度改善という成績が得られている患者を言う。各月間の評価期間で中等度悪化あるいは著しく悪化の評価を報告した患者、救済的薬物治療の使用増加、有効性不足で中止の評価を受けた患者はノンレスポンスとする。

試験 1 で全般的レスポンスであった患者は Amitiza 8 µg を 1 日 2 回の群で 13.8%、プラセボ 1 日 2 回の群で 7.8% であった。一方試験 2 では Amitiza 8 µg 群で 12.1%、プラセボ群で 5.7% であった。この両試験でプラセボ群、Amitiza 群での治療成績の違いは統計的に有意であった。

男性での成績: 2 つの無作為・プラセボ対照・二重盲検試験に 97 例 (8.4%) の男性患者が組み入れられたが、男性 IBS-C 患者の Amitiza に対する反応性が女性と異なるか否かを判定するには不十分な例数であった。

試験 1 では Amitiza を中止した時のリバウンド効果を評価している。Amitiza 8 µg, 1 日 2 回を 12 週間投与した後、Amitiza 投与を中止してもリバウンド効果は生じなかった。

16 包装/貯法及び取り扱い方法

Amitiza は片側に "SPI" の刻印がある楕円形ソフトゼラチンカプセルに 8 µg または 24 µg の lubiprostone を含有する以下の 2 製剤として市販されている。

8 µg ピンクカプセル

・ 60 カプセル入りボトル (NDC 64764-080-60)

24 µg オレンジカプセル

- ・ 60 カプセル入りボトル(NDC 64764-240-60)
- ・ 100 カプセル入りボトル(NDC 64764-240-10)

25°C (77°F) で保存すること。許容温度範囲は 15～30°C (59～86°F) である。
極端な温度下での保存は避けること。

17 患者カウンセリング情報

17.1 服薬についての指示

Amitiza はおこりうる悪心症状を軽減させるため 1 日 2 回、食事及び水とともに服用させること。カプセルは処方どおり朝夕 1 回ずつ服用させる。カプセルはまるごと飲み込み、バラバラにしたり、かみくだいたりしないように服用させる。医師及び患者は、継続的治療の必要性を定期的に見直すこと。

治療中に重度の悪心、下痢あるいは呼吸困難を経験した場合には、医師に報告させること。

Amitiza の初回投与 1 時間以内に呼吸困難がおこることがある。この症状は通常 3 時間以内に消失するが、反復投与により再発することがある

慢性特発性便秘症

Amitiza 24 µg 1 カプセルを 1 日 2 回、食事及び水とともに服用すること。

便秘型過敏性腸症候群

Amitiza 8 µg 1 カプセルを 1 日 2 回、食事及び水とともに服用すること。

販売元

Sucampo Pharma Americas, ,Inc.

Bethesda, MD 20814

And

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

Deerfield, IL 60015

1.6.2.3 スイス国添付文書（原文）

次頁参照。

Fachinformation

AMITIZA®

Sucampo Pharma Europe Ltd.

Zusammensetzung

Wirkstoff: Lubiproston

Hilfsstoffe:

Weichkapsel

Gelatine

Sorbitol

Gereinigtes Wasser

Schwarze Tinte

Kapselinhalt

Triglyceride von mittlerer Kettenlänge

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Ovale, amberfarbige Weichkapseln mit der Aufschrift SPI zu 24 Mikrogramm.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

AMITIZA ist indiziert für die Behandlung von chronisch-idiopathischer Obstipation bei Erwachsenen ab 18 Jahren.

Dosierung/Anwendung

Erwachsene (>18 Jahre)

Empfohlene Dosierung: Zweimal täglich eine 24-Mikrogramm-Kapsel oral mit dem Essen einnehmen. Die Kapseln müssen vollständig und mit genügend Wasser geschluckt werden.

Die Notwendigkeit der Behandlung muss in regelmässigen Abständen durch Auslassversuche überprüft werden.

Ältere Personen (>65 Jahre)

Die Dosierung ändert sich mit dem Alter nicht. (Siehe „Eigenschaften/Wirkungen“).

Kinder

AMITIZA wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen, da zu wenige Daten bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit existieren.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“.

Kontraindikationen

AMITIZA darf bei Patienten mit anamnestisch bekannten oder vermuteten mechanischen gastrointestinalen Verschlussproblemen und bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf den Wirkstoff oder auf einen der Hilfsstoffe sowie in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Patienten, die AMITIZA einnehmen, leiden manchmal unter Übelkeit. In diesem Fall kann die gleichzeitige Einnahme von Nahrung die Symptome der Übelkeit lindern.

AMITIZA sollte an Patienten mit schwerer Diarrhö nicht angewendet werden. Die Patienten sollten sich bewusst sein, dass es während der Behandlung manchmal zu Diarrhö kommen kann. Die Patienten müssen instruiert werden, ihren Arzt beim Auftreten einer schweren Diarrhö zu konsultieren.

Die Pharmakokinetik von Lubiproston und die klinische Wirksamkeit und Sicherheit sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht untersucht worden. Patienten mit schwerer

Niereninsuffizienz mit einer Kreatininclearance ≤ 30 ml/min sollten deshalb nicht mit AMITIZA behandelt werden.

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance >30 ml/min) sollte AMITIZA mit Vorsicht angewendet werden.

Die Pharmakokinetik von Lubiproston und die klinische Wirksamkeit und Sicherheit sind bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht worden. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollten daher nicht mit AMITIZA behandelt werden.

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberinsuffizienz sollte AMITIZA mit Vorsicht angewendet werden.

Vor Beginn der Behandlung und bei Auftreten entsprechender Symptome während der Behandlung müssen mechanische gastrointestinale Obstruktionen sorgfältig ausgeschlossen werden.

Die Unbedenklichkeit von AMITIZA während einer Schwangerschaft ist beim Menschen nicht evaluiert worden. Beim Meerschweinchen hat es sich gezeigt, dass Lubiproston zum Fetusverlust führen könnte. AMITIZA sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit AMITIZA ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen. Während der Behandlung sollten zuverlässige Verhütungsmethoden angewendet werden.

In klinischen Versuchen zur Untersuchung von AMITIZA bei der Behandlung von chronisch-idiopathischer Obstipation gab es Berichte über Dyspnoe. Diese traten bei 2,5% der Patienten mit chronisch-idiopathischer Obstipation auf. Obwohl diese nicht als schwerwiegende unerwünschte Wirkungen klassifiziert werden, unterbrachen einige Patienten die Behandlung während der Studie aufgrund dieser Ereignisse. Es gab Post-Marketing-Berichte über Dyspnoe bei Patienten, die AMITIZA erhielten. Die meisten Ereignisse wurden nicht als schwerwiegende unerwünschte Wirkungen gemeldet, aber einige Patienten beendeten die Therapie wegen Dyspnoe. In der Regel wurden diese Ereignisse mit Brustbeengung und Atembeschwerden beschrieben und traten gewöhnlicherweise 30-60 Minuten nach Einnahme einer Dosis AMITIZA auf. Diese unerwünschten Wirkungen klingen in der Regel ohne Behandlung nach einigen Stunden wieder ab. Oftmals wurde ein Wiederauftreten der Symptome beobachtet, wenn die Patienten weitere Dosen erhielten.

In-vitro-Modelle mit AMITIZA zeigten bei Hunden keine signifikante Verlängerung des Aktionspotenzials. Daher ist nicht mit einem verlängerten QT-Intervall *in vivo* zu rechnen.

AMITIZA bei Dosierungen von 24, 48 und 72 Mikrogramm hat keinen Einfluss auf Herzfrequenz, Depolarisation (PR- und QRS-Dauer) oder Repolarisation (QT-Analyse). AMITIZA erhöht die Herzfrequenz bei einer Dosierung von 144 Mikrogramm, hat aber keinen Einfluss auf die Herz-Repolarisation.

AMITIZA hat minimale Auswirkungen auf die mittlere Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks vom Anfang der Therapie bis zum Ende der Behandlung.

Da Sorbitol als Hilfsstoff verwendet wird, sollten Patienten mit der seltenen und vererbaren Krankheit der Fruktoseintoleranz dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Die Notwendigkeit der Behandlung muss in regelmässigen Abständen durch Auslassversuche überprüft werden.

Interaktionen

Die Bindung von Lubiproston an menschliche Plasmaproteine erfolgt zu ca. 95% bei Konzentrationen von nur 1-30 ng/ml. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass Lubiproston Interaktionen mit anderen Medikamenten verursacht, weil es Wirkstoffe, die stark an diese Proteine gebunden sind, von den Bindungsstellen verdrängt.

Basierend auf den Resultaten von *In-vitro*-Studien mit menschlichen Mikrosomen, ist die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelinteraktionen gering.

In-vitro-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass die Zytochrom-P450-Isoenzyme am Metabolismus von Lubiproston nicht beteiligt sind.

Weitere *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass die mikrosomale Carbonylreduktase bei der extensiven Biotransformation von Lubiproston zu M3 beteiligt sein könnte. Zusätzliche *In-vitro*-Studien mit Lebermikrosomen bestätigen, dass Lubiproston die Zytochrom-P450-Isoformen 3A4, 2D6, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19 oder 2E1 nicht hemmt, und *In-vitro*-Studien mit primären Kulturen menschlicher Hepatozyten zeigen keine Induktion der Zytochrom-P450-Isoformen 1A2, 2B6, 2C9 und 3A4.

Es wurden keine weiteren Studien zur Arzneimittelinteraktion durchgeführt. Basierend auf den vorhandenen Daten darf davon ausgegangen werden, dass keine klinisch signifikanten Arzneimittelinteraktionen auf der Ebene der Proteinbindung stattfinden.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine adäquaten Daten über die Verwendung von AMITIZA bei schwangeren Frauen. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität nachgewiesen (siehe „Präklinische Daten“). AMITIZA ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Vor Beginn einer Therapie muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Stillzeit

Es liegen keine Humanstudien zum Übertritt von Lubiproston in die Muttermilch oder zum Transfer über die Plazenta vor. In Tierstudien konnte der Transfer von Lubiproston oder seines aktiven Metaboliten in das Fruchtwasser und das foetale Gewebe nicht nachgewiesen werden. Es wurde jedoch beobachtet, dass winzige Mengen inaktiver Metaboliten in späten Entwicklungsphasen die Plazentaschranke passieren und in die Muttermilch übertreten. Die Anwendung von AMITIZA während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien über die Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Unerwünschte Wirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen (mehr als 1 von 10 Patienten) von AMITIZA in den klinischen Studien waren Übelkeit, Diarrhö und Kopfschmerzen.

Von den Patienten in zwei pivotalen klinischen Studien, die nach der Einnahme von AMITIZA unter Übelkeit litten:

- traten bei 89,2% leichte bis mittelschwere Symptome auf und
- bei 77% blieb es bei einer Episode.

Weitere Nebenwirkungen (mehr als 1 von 100 Patienten) von AMITIZA waren Bauchschmerzen, abdominale Distension, Blähungen, Erbrechen, Benommenheit, periphere Ödeme, Müdigkeit, Unwohlsein/Schmerzen in der Brust, Dyspnoe, Bauchbeschwerden, Dyspepsie und trockener Mund.

Bei 1113 Patienten, die mit AMITIZA in klinischen Studien behandelt wurden, traten die folgenden unerwünschten Wirkungen (siehe untenstehende Tabelle) häufiger auf als bei Placebo-Patienten und wurden nach Beurteilung der Studienärzte mit der Behandlung in Zusammenhang gebracht (möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv arzneimittelbedingt).

Die unerwünschten Wirkungen sind in jeder Gruppe in der Reihenfolge sinkender Häufigkeit aufgeführt.

Tabelle 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von AMITIZA 48 Mikrogramm bei Patienten, die bezüglich Sicherheit untersucht werden konnten

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($< 1/10, \geq 1/100$)	Gelegentlich ($< 1/100, \geq 1/1000$)
Infektionen und Infestationen			Sinusitis Virale Gastroenteritis
Stoffwechselerkrankungen und Ernährungsprobleme			Verminderter Appetit Flüssigkeitsretention Hypokaliämie
Neuro-psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit Angst Nervosität Depressionen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen 11%	Benommenheit	Tremor Synkope Dysgeusie Lethargie
Erkrankungen des Ohrs und des Innenohrs			Schwindel
Herzerkrankungen			Tachykardie
Gefäßerkrankungen			Flush Hypertension Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums		Dyspnoe	Oropharyngeale Schmerzen Husten

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($< 1/10, \geq 1/100$)	Gelegentlich ($< 1/100, \geq 1/1000$)
und Mediastinums			Engegefühl im Hals Produktiver Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit 29% Diarrhö 12%	Bauchschmerzen Abdominale Distension Blähungen Erbrechen Bauchbeschwerden Dyspepsie Trockener Mund	Gastroösophageale Reflux- krankheit Stuhlinkontinenz Verstopfung Druckschmerzhaftes Abdomen Stuhldrang Häufige Darmbewegungen Anormale gastrointestinale Geräusche Tenesmus ani Ösophageale Schmerzen Reizdarmsyndrom Störungen der Darmfunktion Aufstossen
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes			Ausschlag Hyperhidrose Alopezie Urtikaria Verstärkte Tendenz zur Hämatombildung Kalter Schweiss
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrampf Schmerz in den Extremitäten Myalgie Arthralgie Gelenkschwellung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle		Müdigkeit Peripheres Ödem Brustbeschwerden	Brustschmerzen Pyrexie Schüttelfrost Asthenie Unwohlsein Grippeähnliche Erkrankung Schmerz
Untersuchungen			Alaninamino-transferase

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($< 1/10, \geq 1/100$)	Gelegentlich ($< 1/100, \geq 1/1000$)
			erhöht Aspartatamino-transferase erhöht Gewichtszunahme Gewichtsverlust Niedriger Hämoglobinspiegel

Unerwünschte Wirkungen in der Post-Marketing-Phase

Die in der Post-Marketing-Phase am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Übelkeit, Diarrhö, Dyspnoe, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen und Benommenheit. Diese Ergebnisse entsprechen den Beobachtungen in den klinischen Studien. Tabelle 2 enthält die in der Post-Marketing-Phase häufig berichteten unerwünschten Wirkungen.

Tabelle 2: Sicherheitsdaten nach der Markteinführung

Tabelle 2: Unerwünschte Wirkungen in der Post-Marketing-Phase	
System der Organklassen	Vorzugsbegriff
Störungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit
Psychiatrische Störungen	Angstgefühle
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit Kopfschmerzen Synkope Tremor
Herzerkrankungen	Palpitationen Tachykardie
Funktionsstörungen der Gefäße	Flush Hypotonie
Respiratorische, thorakale und mediastinale Funktionsstörungen	Dyspnoe Engegefühl im Hals Pharyngeales Ödem
Gastrointestinale Störungen	Übelkeit Diarrhö Gastrointestinale Beschwerden (Bauchschmerzen) Erbrechen

Tabelle 2: Unerwünschte Wirkungen in der Post-Marketing-Phase	
System der Organklassen	Vorzugsbegriff
	Blähungen, Bauchauftreibung und Distension
	Bauchbeschwerden
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	Ausschlag
	Hyperhidrose
	Urtikaria
	Pruritus
	Gesichtsschwellung
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	Brustbeschwerden
	Brustschmerzen
	Periphere Ödeme
	Asthenie
	Unwohlsein
	Unbehagen
	Schmerzen
	Grippeähnliche Symptome
	Müdigkeit
Untersuchungen	Erhöhte Herzfrequenz
Hinweis: Die in den einzelnen Systemorganklassen bevorzugten Begriffe sind in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit aufgeführt.	

Ältere Personen

In den klinischen Studien war die Häufigkeit der meisten unerwünschten Wirkungen in den verschiedenen Altersgruppen oder Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Überdosierung

In einer klinischen Studie nahmen die Patienten AMITIZA in einer Dosierung von 144 Mikrogramm ein, was der sechsfachen empfohlenen einmaligen Dosis entspricht. Die höhere Dosierung führte zu vermehrtem Auftreten von Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen und Benommenheit.

Es liegen mehrere Berichte zur Überdosierung von AMITIZA vor. Im Zusammenhang mit diesen Überdosierungen wurde über folgende Symptome berichtet: Foetor, metabolische Alkalose, Diarrhö, Kopfschmerzen. Die Patienten haben sich in allen berichteten Fällen vollständig erholt.

Eigenschaften und Wirkungen

ATC-Code: A06AX03

Lubiproston ist ein lokal wirkender Chloridkanal-Aktivator, der die Sekretion einer chloridreichen Darmflüssigkeit fördert, ohne die Natrium- und Kaliumkonzentrationen im Serum zu verändern. Lubiproston entfaltet seine Wirkung durch spezifische Aktivierung von CIC-2, einem normalen Bestandteil der apikalen Zellmembran des menschlichen Darms, auf eine von Proteinkinase A unabhängige Weise. Durch die verstärkte Sekretion von Darmflüssigkeit erhöht Lubiproston die Motilität im Darm, erleichtert dadurch den Abgang des Stuhls und lindert die Symptome der chronisch-idiopathischen Obstipation.

Patch-clamp-Studien an menschlichen Zelllinien haben gezeigt, dass der Hauptanteil der positiven biologischen Aktivität von Lubiproston und dessen Metaboliten nur im apikalen (luminalen) Teil des gastrointestinalen Epithels beobachtet werden kann.

Ausserdem konnte in Ex-vivo-Studien an ischämischem Schweinedarm gezeigt werden, dass die Aktivierung von CIC-2 durch Lubiproston die Wiederherstellung der Barrierefunktion der Mucosa durch Wiederherstellung von Tight-junction-Proteinkomplexen stimuliert.

Es wurden zwei plazebokontrollierte Doppelblindstudien mit identischem Design an Patienten mit chronisch-idiopathischer Obstipation durchgeführt. Obstipation wurde definiert als weniger als drei spontane Defäkationen pro Woche ohne Verwendung einer Notfallmedikation (Enema oder Suppositorium).

Beide Pivotal-Studien schlossen männliche sowie weibliche Versuchspersonen ein. Weibliche Versuchspersonen waren 87,1% der Gesamtpopulation im Vergleich zu 12,9% männlichen Personen. Wie von der Rome Foundation (2009) berichtet wurde, ist Obstipation unter Frauen mehr verbreitet als unter Männern. Traditionell werden in Gastrointestinal-Studien gewöhnlich mehr Frauen aufgenommen als Männer (Johansen, 2006). Aufgrund der zur Verfügung stehenden Patienten-Population und den bisherigen Erhebungen ist es nicht unerwartet, dass diese klinischen Versuche mehr Frauen als Männer aufnehmen.

Spezielle Analysen nach Geschlecht deuten auf Ähnlichkeiten in Wirkungs- und Sicherheitsbefunden in männlichen und weiblichen Personen hin.

Insgesamt 479 Patienten wurden randomisiert und erhielten zweimal täglich AMITIZA 24 Mikrogramm (48 Mikrogramm/Tag) oder zweimal täglich Placebo während 4 Wochen. Der

primäre Endpunkt der Studien war die Häufigkeit der spontanen Darmbewegungen. Die Studien haben gezeigt, dass Patienten, die mit AMITIZA behandelt wurden, häufigere spontane Defäkationen in der Woche 1 aufwiesen als die Patienten, die Placebo erhalten hatten.

In beiden Studien wurden in den Wochen 2, 3 und 4 der Behandlung ähnliche Resultate beobachtet wie in der Woche 1.

In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass der prozentuale Anteil der Patienten, die spontane Defäkationen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Einnahme aufwiesen, bei der AMITIZA-Gruppe höher war als bei der Placebokontrollgruppe (57-63% versus 37-32%). Es konnte auch gezeigt werden, dass die Prozentzahl der Patienten, die spontane Defäkationen innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Einnahme aufwiesen, bei der AMITIZA-Gruppe höher war als bei der Placebokontrollgruppe (80,0-79,3% versus 60,7-65,5%). Ausserdem war die Zeitspanne bis zur ersten spontanen Defäkation kürzer in der AMITIZA-Gruppe im Vergleich zur Placebokontrollgruppe.

Anzeichen und Symptome, die mit Obstipation im Zusammenhang stehen, wie beispielsweise Bauchauftreibung und Blähungen, Stuhlkonsistenz und Anspannung sowie die Einstufung des Schweregrads der Obstipation, wurden mit AMITIZA ebenfalls verbessert im Vergleich zu Placebo. Die Resultate waren in Subpopulationsanalysen bezüglich Geschlecht, Rasse und Alter konstant.

In einer kontrollierten klinischen Studie zur Dosisfestlegung von AMITIZA 24 Mikrogramm wurde gezeigt, dass in Bezug auf die Häufigkeit der spontanen Darmbewegungen in den Studienwochen 2 und 3 die tägliche Einnahme einer Dosis ebenso wirksam war wie die tägliche Einnahme zweier Dosen.

Nach 4 Wochen Behandlung mit zweimal täglich AMITIZA 24 Mikrogramm zeigte sich bei der Absetzung von AMITIZA kein Absetzphänomen.

Es wurden drei offene, klinische Langzeitstudien über die Sicherheit und Wirksamkeit an Patienten durchgeführt, die unter chronisch-idiopathischer Obstipation litten und zweimal täglich 24 Mikrogramm AMITIZA erhielten. Diese Studien schlossen 871 Patienten ein, die während 6-12 Monaten (24-48 Wochen) behandelt wurden. 445 beendeten die Studien. Die Patienten wurden regelmässig bezüglich folgender Beschwerden beurteilt: Blähungen, abdominale Beschwerden und Schweregrad der Obstipation. Alle drei Studien zeigten, dass AMITIZA diese drei Symptome während der 6-12 Behandlungsmonate verbesserte.

Pharmakokinetik

Lubiproston weist nach der oralen Einnahme eine geringe systemische Bioverfügbarkeit auf, und die Konzentration von Lubiproston im Plasma ist unter der Nachweisgrenze (10 pg/ml). Deshalb können die sonst üblichen pharmakokinetischen Parameter, wie beispielsweise die Fläche unter der Kurve (AUC), Höchstkonzentration (C_{max}) und Halbwertszeit (t_{1/2}) nicht zuverlässig berechnet werden. Die pharmakokinetischen Parameter von M3 (des einzigen messbaren aktiven Metaboliten) sind jedoch bestimmt worden. Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von M3, wenn Lubiproston oral eingenommen wird.

Absorption

Die maximale Plasmakonzentration von M3 nach einer einmaligen oralen Dosis von 24 Mikrogramm Lubiproston ist nach ca. 1,10 Stunden zu beobachten. C_{max} war 41,5 pg/ml und die mittlere AUC_{0-t} war 57,1 pg/h/ml. AUC_{0-t} von M3 steigt proportional zur Dosierung nach je einer einmaligen Dosis von 24 Mikrogramm und 144 Mikrogramm Lubiproston.

Distribution

Proteinbindungsstudien *in vitro* zeigen, dass Lubiproston zu ca. 94% an menschliche Proteine gebunden wird. Studien an Ratten mit radioaktiv markiertem Lubiproston zeigen eine minimale Verteilung ausserhalb des gastrointestinalen Gewebes. Die Konzentration des radioaktiv gebundenen Lubiprostons war 48 Stunden nach Verabreichung in allen Geweben der Ratten minimal.

Metabolismus

Die Resultate der Studien an Mensch und Tier zeigen, dass Lubiproston schnell und extensiv metabolisiert wird, und zwar durch Reduktion an der Position 15, β -Oxidation der α -Ketten und ω -Oxidation der ω -Ketten. Diese Biotransformationen werden nicht durch das hepatische Zytochrom-P450-System, sondern eher durch die ubiquitär exprimierte Carbonylreduktase vermittelt. M3, ein Metabolit von Lubiproston bei Mensch und Tier, wird durch Reduktion der Carbonylgruppe am 15-Hydroxy-Teil gebildet, der sowohl aus α -Hydroxy- als auch aus β -Hydroxy-Epimeren besteht. M3 repräsentiert weniger als 10% der Dosis des radioaktiv markierten Lubiprostons. Tierstudien haben ergeben, dass der Metabolismus von Lubiproston schnell ist und im Magen und Jejunum vor sich geht, sehr wahrscheinlich ohne systemische Absorption. Es darf angenommen werden, dass dies beim Menschen gleich ist.

Elimination

Lubiproston konnte im Plasma nicht nachgewiesen werden, M3 hat jedoch eine $t_{1/2}$ von 0,9 bis 1,4 Stunden. Nach einer einmaligen oralen Dosis von 72 Mikrogramm ^3H -markiertem Lubiproston wurden 60% der verabreichten Radioaktivität innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden und 30% innerhalb von 168 Stunden im Stuhl gefunden. Lubiproston und M3 werden beim Menschen nur in Spuren im Stuhl gefunden.

Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

Es wurde eine Studie mit einer einmaligen Dosis von 72 Mikrogramm ^3H -markiertem Lubiproston durchgeführt, um die Möglichkeit eines Nahrungsmittelleffekts auf die Absorption, den Metabolismus und die Exkretion von Lubiproston zu evaluieren. Pharmakokinetische Parameter der Gesamtradioaktivität zeigten, dass die $C_{\max}$ um 55% sinkt, während die AUC_0 unverändert bleibt, wenn Lubiproston zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit verabreicht wird. Die klinische Relevanz des Nahrungsmittelleffektes auf die Pharmakokinetik von Lubiproston ist unklar. Lubiproston wurde jedoch in den meisten klinischen Studien zusammen mit Nahrungsmitteln verabreicht.

Präklinische Daten

Lubiproston in oralen Dosen von bis zu 1000 Mikrogramm/kg/Tag hatte keine Wirkung auf die Fertilität und Reproduktionsfähigkeit von männlichen und weiblichen Ratten. Bei Meerschweinchen verursachte Lubiproston einen Fötusverlust bei wiederholten Dosen von 10 und 25 Mikrogramm/kg/Tag, wenn es zwischen dem 40. und dem 53. Tag der Trächtigkeit verabreicht wurde.

Bei Studien an Affen wurde Lubiproston in wiederholten Dosen von 10 bis 30 Mikrogramm/kg/Tag zwischen dem 110. und dem 130. Tag der Trächtigkeit verabreicht. Es wurde kein Fötusabort im Zusammenhang mit Lubiproston festgestellt.

In einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an Ratten wurde Lubiproston in Dosierungen von bis zu 400 Mikrogramm/kg/Tag verabreicht. Bei der höchsten getesteten Dosis wurde eine signifikante Zunahme der Häufigkeit von interstitiellen Zelladenomen des Hodens bei männlichen Ratten sowie von hepatozellulären Adenomen bei weiblichen Ratten festgestellt.

In einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an Mäusen wurde Lubiproston in Dosierungen von bis zu 500 Mikrogramm/kg/Tag verabreicht. Es wurde keine signifikante Zunahme der Häufigkeit von Tumoren festgestellt.

In Tierstudien (Ratten) konnte der Transfer von Lubiproston oder seines aktiven Metaboliten in das Fruchtwasser oder foetales Gewebe nicht nachgewiesen werden. Es wurde jedoch beobachtet, dass winzige Mengen inaktiver Metaboliten in späten Entwicklungsphasen die Plazentaschranke passieren und in die Muttermilch übertreten.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Keine

Lagerungshinweise

Der Behälter muss immer dicht verschlossen sein.

Lagerung nur im Originalbehälter.

Bei Raumtemperatur (15-25 °C) und vor Licht geschützt aufbewahren.

Art und Inhalt des Behälters

HDPE-Flaschen mit Verschluss und Füllstoff aus Kunstseide.

Zulassungsnummer

59'275 (Swissmedic)

Packungen

AMITIZA 24 Mikrogramm: Flasche zu 56 (B)

ZulassungsinhaberIn

Sucampo Pharma Europe Ltd. Basel

Stand der Informationen

April 2011

1.6.2.4 スイス国添付文書（和訳）

医師用添付文書

AMITIZA[®]

Sucampo Pharma Europe Ltd.

組成

有効成分：ルビプロストン

添加物：

軟カプセル

ゼラチン

ソルビトール

精製水

黒色インク

カプセル内容

中鎖トリグリセリド

製剤の性状

SPI と印字された楕円形の淡橙色軟カプセルでルビプロストン 24 µg を含有。

効能・効果および適応

18 歳以上の成人における慢性特発性便秘症の治療

用量・用法

成人（18 歳以上）

推奨用量： 24 µg カプセルを 1 回 1 カプセル、1 日 2 回、食事とともに服用する。カプセルは、そのままの形で十分量の水とともに服用する。

治療継続の必要性は、休薬により定期的に検討すること。

高齢者（65 歳以上）への投与

年齢によって用法・用量は変更しない。（「特性/作用」の項参照）

小児等への投与

18 歳未満の少年および青少年での安全性及び有効性が確立していないため、本剤の投与は推奨されない。

腎障害患者

「警告及び使用上の注意」の項参照。

肝障害患者

「警告及び使用上の注意」の項参照。

禁忌

本剤は、胃腸管に機械的閉塞の既往歴または疑いがある患者、本剤の有効成分又は添加物に対し過敏症の患者、及び妊婦には使用してはならない。

警告及び使用上の注意

本剤を服用する患者に悪心が生じることがある。悪心が生じた場合には、食事とともに服用することによりこの症状が軽減されることがある。

本剤は重度の下痢患者に処方してはならない。治療中に下痢が現れる場合があることを患者に知らせること。また、重度の下痢が認められた場合は、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

ルビプロストンの薬物動態、臨床有効性及び安全性は腎障害患者では検討されていない。したがって、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以下の重度の腎障害患者には本剤を投与してはならない。

軽度及び中等度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 超）に対しては、本剤は慎重に投与すること。

ルビプロストンの薬物動態、臨床有効性及び安全性は肝障害患者では検討されていない。したがって、重度肝障害患者には本剤を投与してはならない。

軽度及び中等度の肝障害患者には、本剤は慎重に使用すべきである。

投与開始前及び投与期間中に関連症状が現れた場合には、胃腸管の機械的閉塞が存在しないことを慎重に評価し、これを確認しなければならない。

妊婦における本剤の安全性の評価は実施されていない。モルモットでは、ルビプロストンに胎児喪失の可能性があることが示されている。妊娠中は本剤を使用すべきではない。妊娠可能な女性での使用は、本剤治療開始前に妊娠検査が陰性であること。投与期間中は有効な避妊法を実施すること。

慢性特発性便秘症における本剤の臨床試験中に呼吸困難が報告された。呼吸困難は慢性特発性便

秘の患者の 2.5%に発現した。この呼吸困難は重篤副作用の範疇ではないが、一部の患者はこのために試験を中止した。市販後報告でも、本剤を使用した際の呼吸困難の報告がある。大部分の報告は重篤副作用とはされていないが、当該事象のため治療を中止した患者がいた。当該事象は概して、胸部絞扼感および呼吸困難と表現されており、一般的に本剤投与の 30～60 分後に現れる。これら副作用は一般に無治療で数時間以内に消失する。再投与後に症状の再発がしばしば認められている。

イヌの *in vitro* モデルで本剤は活動電位を有意に延長させないことから、*in vivo* で QT 間隔の延長はないと考えられる。

本剤の 24、48 及び 72 µg の用量では、心拍数、脱分極（PR 間隔及び QRS 間隔）又は再分極（QT 分析）に影響を与えない。本剤の 144 µg の用量では心拍数を増加させるが、心臓再分極には影響を与えない。

本剤は、治療開始時と終了時の間で、収縮期及び拡張期血圧の平均変化にわずかな影響しか与えない。

ソルビトールが添加物として使用されているため、まれな遺伝性疾患である果糖不耐の患者は本剤を服用してはならない。

治療継続の必要性は、休薬により定期的に検討すること。

相互作用

ルビプロストンのヒト血漿蛋白結合率は 1～30 ng/mL の濃度で約 95%である。したがって、血漿蛋白と強く結合する薬物とルビプロストンが置き換わるので、ルビプロストンが他薬と相互作用する可能性は低い。

ヒトミクロゾームを用いた *in vitro* 試験の結果に基づき、薬物相互作用の可能性は低い。

ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験で、チトクローム P450 アイソザイムがルビプロストンの代謝に関与していないことが示されている。

他の *in vitro* 試験で、ミクロゾームのカルボニル還元酵素がルビプロストンから M3 への広汎な生体内変換に関与している可能性があることが示されている。さらに、肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験はルビプロストンがチトクローム P450 分子種の 3A4、2D6、1A2、2A6、2B6、2C9、2C19 又は 2E1 を阻害しないことが示され、初代培養ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験はチトクローム P450 分子種の 1A2、2B6、2C9 及び 3A4 が誘導されないことが示されている。

以上の他には薬物相互作用に関する試験は行われていない。これまでに収集されたデータに基づ

けば、蛋白結合と関係する臨床的意義のある薬物相互作用は起こらないと予測される。

妊婦および授乳婦

妊婦

妊婦における本剤の使用については十分なデータがない。動物試験では生殖毒性が認められている（「非臨床データ」の項参照）。妊婦に対して本剤は禁忌である。本剤治療開始前に妊娠検査で陰性であること。受胎能を有する女性は確実な避妊法を使用しなければならない。

授乳婦

ヒトでの、ルビプロストンの乳汁移行性や胎盤通過性の試験は実施されていない。動物試験において、ルビプロストン又は活性代謝物が羊水や胎児組織の移行は認められなかった。しかし、妊娠後期において、微量の不活性代謝物が胎盤を通過することや乳汁に移行することが認められた。

したがって、授乳婦への本剤投与は推奨できない。

自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作に対する影響についての試験は行われていない。

副作用

臨床試験で最も多く認められた本剤の副作用（患者の10%超）は悪心、下痢及び頭痛であった。ピボタル試験2試験に参加した患者で認められた悪心は以下の如くであった：

- 89.2%が軽度から中等度であった
- 77%が単回の発現であった

本剤の他の副作用（患者の1%超）は、腹痛、腹部膨満、鼓腸、嘔吐、浮動性めまい、末梢浮腫、疲労、胸部不快/胸痛、呼吸困難、腹部不快感、消化不良、及び口渇であった。

臨床試験で本剤が投与された患者1113例において、プラセボ投与の患者より発現頻度が高く、且つ治験担当医師が治療と何らかの関連あり（可能性あり、多分あり、又は明確に関連あり）と判定した副作用は以下の通りであった（下表参照）。

各グループの副作用を頻度の多い順で示す。

表 1：安全性を評価した症例における本剤 48 μ g の副作用

器官別大分類	極めて多い（10%超）	多い（1%超～10%）	まれ（0.1%超～1%）
感染症および寄生虫症			副鼻腔炎 ウイルス性胃腸炎
代謝および栄養障害			食欲減退 体液貯留 低カリウム血症
精神障害			不眠症 不安 神経過敏 うつ病
神経系障害	頭痛 11%	浮動性めまい	振戦 失神 味覚異常 嗜眠
耳および迷路障害			回転性めまい
心臓障害			頻脈
血管障害			潮紅 高血圧 ほてり
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難	口腔咽頭痛 咳嗽 咽喉絞扼感 湿性咳嗽
胃腸障害	悪心 29% 下痢 12%	腹痛 腹部膨満 鼓腸 嘔吐 腹部不快感 消化不良 口渇	胃食道逆流 便失禁 便秘 腹部圧迫感 便意切迫 排便回数増加 胃腸音異常 直腸しぶり 食道痛 過敏性腸症候群 腸管機能不全 おくび

器官別大分類	極めて多い（10%超）	多い（1%超～10%）	まれ（0.1%超～1%）
皮膚および皮下組織障害			発疹 多汗症 脱毛症 蕁麻疹 内出血発生の増加傾向 冷汗
骨格筋系および結合組織障害			筋痙攣 四肢痛 筋肉痛 関節痛 関節腫張
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労 末梢性浮腫 胸部不快感	胸痛 発熱 戦慄 無力症 倦怠感 インフルエンザ様症状 疼痛
臨床検査			アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 体重増加 体重減少 ヘモグロビン低値

市販後における副作用

市販後における、報告頻度が最も高い副作用は悪心、下痢、呼吸困難、腹痛、頭痛及び浮動性めまいであった。この結果は臨床試験成績と合致している。市販後における頻度の高い副作用を表2に示す。

表 2：市販後安全性データ

表 2：市販後における副作用	
器官別大分類	基本語（PT）
免疫系障害	過敏症
精神障害	不安
神経系障害	浮動性めまい
	頭痛
	失神
	振戦
心臓障害	動悸
	頻脈
血管障害	潮紅
	低血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難
	咽喉絞扼感
	咽頭浮腫
胃腸障害	悪心
	下痢
	胃腸症状（腹痛）
	嘔吐
	放屁、鼓腸および腹部膨満
	腹部不快感
皮膚および皮下組織障害	発疹
	多汗症
	蕁麻疹
	そう痒痒症
	顔面腫脹

骨格筋系および結合組織障害	筋痙攣
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感
	胸痛
	末梢性浮腫
	無力症
	倦怠感
	不快感
	疼痛
	インフルエンザ様症状
	疲労
臨床検査	心拍数増加
註：器官別大分類中の基本語は頻度の高い順から記載	

高齢者

臨床試験における、ほとんどの副作用の発現率は年齢群間でも投与群間でも有意差はなかった。

過量投与

ある臨床試験で、複数の患者が推奨用量の6倍に相当する本剤 144 µg を摂取した。高用量では、悪心、下痢、嘔吐及び浮動性めまいの発現率が高くなった。

本剤の過量投与の報告は数報ある。これらの過量投与に伴い、以下の症状が報告されている：口臭、代謝性アルカローシス、下痢、頭痛
何れの報告も患者は完全に回復した。

特性および効果

ATC コード：A06AX03

ルビプロストンは局所的に作用するクロライドチャネル活性化剤である。このクロライドチャネル活性化剤はクロライド含量の高い腸液の分泌を促進するが、血清中のナトリウム及びカリウム濃度には影響を与えない。ルビプロストンは、蛋白キナーゼ A に非依存的にヒト小腸頂端膜の構成要素である ClC-2 を特異的に活性化させることによって作用を発揮する。ルビプロストンは、

腸液分泌を増加させることによって腸管運動を促進し、その結果として排便を容易にし、慢性特発性便秘症の症状を軽減する。

ヒト細胞を用いたパッチクランプ試験で、ルビプロストンとその代謝物が消化管上皮頂端（管腔）部分のみに対して有用な生物学的活性を示すことが認められた。

さらに、虚血したブタ腸管を用いた *ex vivo* 試験で、ルビプロストンによって ClC-2 が活性化されるとタイトジャンクション蛋白複合体が修復し、粘膜バリア機能の回復が促進されることが認められた。

同じデザインの二重盲検プラセボ比較試験が慢性特発性便秘の患者を対象として 2 試験実施された。便秘は、救済薬（浣腸剤又は坐剤）が使用されていない状態で週あたり自発排便回数が 3 回未満であることと定義された。

この 2 つのピボタル試験は男女の被験者を組み入れた。女性被験者は全試験集団の 87.1%、男性被験者は 12.9% を占めた。ローマ委員会（2009）が報告したように、便秘は女性の方が男性よりも多い。これまでの消化器領域の試験では、一般に女性は男性より多く組み入れられている（Johansen, 2006）。組み入れ可能な患者集団及びこれまでの収集データに基づけば、これら臨床試験で女性が男性より多く組み入れられたことは妥当であると言える。

男女別の解析によって、男性患者と女性患者の有効性所見及び安全性所見が同様であることが認められた。

計 479 例の患者を無作為割付けし、本剤 24 µg 1 日 2 回（48 µg/日）又はプラセボを 4 週間投与した。試験の主要評価項目は自発排便回数であった。これらの試験は、第 1 週における本剤投与群の自発排便回数がプラセボ投与群より多いことを示した。

両試験ともに、第 1 週と同様の結果が第 2、第 3、及び第 4 週でも認められた。

両試験にて、本剤投与群で投与後 24 時間以内に自発排便が認められた患者の割合はプラセボ対照群より高いことが証明できた（57～63% 対 37～32%）。本剤投与群で投与後 48 時間以内に自発排便が認められた患者の割合もプラセボ対照群より高いことが証明できた（80.0～79.3% 対 60.7～65.5%）。さらに、本剤投与群では最初の自発排便までの時間もプラセボ対照群より短かった。

本剤投与群では、例えば腹部膨満及び不快感、硬便、いきみなどの便秘関連徴候及び症状、ならびに便秘の重症度もプラセボ群と比較して改善された。これら試験の結果は、性別、人種及び年齢に関する部分集団解析でも一貫していた。

用量検索のための比較臨床試験で、本剤 24 µg の 1 日 1 回投与は試験第 2 週及び第 3 週における自発排便回数において 2 倍の用量と同等であることが認められた。

本剤 24 μg の 1 日 2 回 4 週間投与において、投与中止後にリバウンド効果が認められることはなかった。

慢性特発性便秘症患者を対象に本剤 24 μg の 1 日 2 回投与して、安全性及び有効性検討のための長期投与オープン試験が 3 試験実施された。これらの試験は 871 例の患者を組み入れ、6～12 カ月（24～48 週間）の投与を行った。このうち、445 例が試験を完了した。腹部膨満感、腹部不快感、及び便秘の重症度に関する患者評価が定期的に行われた。3 試験のいずれの試験においても、6～12 カ月の投与期間中にこれらの 3 種の評価項目は本剤によって改善された。

薬物動態

ルビプロストンは経口投与後の全身利用率が低いので、血漿中のルビプロストン濃度は定量下限（10 pg/mL ）未満であった。したがって、AUC、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ といった一般的薬物動態パラメータは計算できない。しかし、M3（唯一測定可能な活性代謝物）の薬物動態パラメータは確立されている。ルビプロストン経口投与後の M3 の薬物動態は、性には影響されないことが確認されている。

吸収

ルビプロストン 24 μg の単回経口投与後約 1.10 時間で代謝物 M3 が最大血漿中濃度に達する。 C_{max} は 41.5 pg/mL であり、平均 AUC_t は 57.1 $\text{pg}\cdot\text{h/mL}$ であった。M3 の AUC_t は、24 μg 及び 144 μg のルビプロストンの単回投与後に用量比例的に上昇する。

分布

in vitro 蛋白結合試験において、ルビプロストンのヒト蛋白への結合率が約 94% であることが示されている。放射標識ルビプロストンを用いたラットでの試験は消化管組織以外への分布がごく僅かであることが示されている。投与後 48 時間後、放射能に結合したルビプロストンの濃度はラットのすべての組織で低かった。

代謝

ヒト及び動物のいずれの試験結果からも、ルビプロストンは速やかかつ広汎に、15 位還元、 α 鎖の β 酸化及び ω 鎖の ω 酸化によって代謝されることを示している。これらの生体内変換は肝チトクローム P450 介在性ではなく、遍在性に発現されるカルボニル還元酵素介在性である。M3 は、ヒト及び動物におけるルビプロストンの代謝物であり、 α ヒドロキシエピマー及び β ヒドロキシエピマーから成る 15 位水酸基部分のカルボニル基還元によって形成される。M3 は、放射能標識ルビプロストンの用量の 10% 未満下を占める。動物試験はルビプロストンの代謝が速やかで胃及び空腸で起こること、全身吸収の割合が非常に低いことを示した。これはヒトでも同様であると推定できる。

排泄

ルビプロストンは血漿中では検出できないが、M3 は 0.9～1.4 時間の $t_{1/2}$ を有する。72 μg の ^3H 標識ルビプロストンの単回経口投与後に投与放射能の 60% が 24 時間以内に尿中に排泄され、30% が

168時間以内に便中で検出された。ヒト便中で検出されるルビプロストン及びM3は極微量に過ぎない。

食事との相互作用

ルビプロストンの吸収、代謝及び排泄に対する食事の影響を評価するため、72 µgの³H標識ルビプロストンの単回投与試験が行われた。ルビプロストンを高脂肪食とともに投与した場合の総放射能の薬物動態パラメータは、C_{max}は55%低下するがAUC_{0-∞}は変化しないことを示した。ルビプロストンの薬物動態における食事の影響の臨床的意義は不明である。しかし、大半の臨床試験でルビプロストンは食事とともに投与された。

非臨床データ

ルビプロストンは、1000 µg/kg/日までの経口投与では、雌雄ラットの受胎能及び生殖能に影響を与えなかった。モルモットでは妊娠 40 日目から 53 日目までのルビプロストン 10 及び 25 µg/kg/日の反復投与によって胎児喪失が認められた。

サルの試験では、ルビプロストンの 10～30 µg/kg/日を妊娠 110 日目から 130 日目まで反復投与した。ルビプロストンに関連する流産は認められなかった。

2年間のラット癌原性試験ではルビプロストンの 400 µg/kg/日までが投与された。この試験の最高投与量で雄ラットでは精巣間質細胞腺腫、雌ラットでは肝細胞腺腫の発生率の有意な増加が認められた。

2年間のマウス癌原性試験ではルビプロストンの 500 µg/kg/日までが投与された。腫瘍発生率の有意な増加は認められなかった

動物試験（ラット）において、ルビプロストン又は活性代謝物の羊水又は胎児組織への移行は認められなかった。しかし、妊娠後期において微量の不活性代謝物が胎盤を通過することや乳汁に移行することが認められた。

他の注意

配合禁忌

なし

保存に関する注意

容器は常に密閉しておかなければならない。

元の容器に入れて保存。

室温（15-25℃）で遮光下に保存する。

容器の種類及び内容物

レーヨン製詰め物及び栓付き HDPE 製ビン。

承認番号

59'275（スイス連邦医薬品庁）

包装

AMITIZA 24 µg : 56 錠入りビン（B）

販売承認取得者

Sucampo Pharma Europe Ltd.、バーゼル市

最終改定日

2011 年 4 月

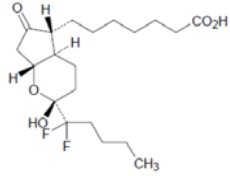
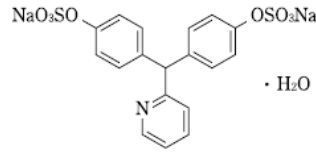
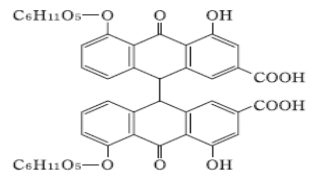
アミティーザ[®]カプセル 24 μ g に関する資料

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照すること

株式会社スキャンポファーマ

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルビプロストン (Lubiprostone)	ピコスルファートナトリウム水和物 (Sodium Picosulfate Hydrate)	酸化マグネシウム (Magnesium Oxide)	センノシド A・B (SennosideA・B)
販売名	アミティーザカプセル 24μg	ラキソベロン錠 2.5mg	マグラックス錠 200mg, 250mg, 300mg, 330mg, 400mg, 500mg	プルゼニド錠 12mg
製造/ 販売会社名	株式会社スキャンポファーマ	帝人ファーマ株式会社	吉田製薬株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	—	1990.3.9 (液剤：1979.8.27)	200mg：2001年1月12日 250mg：1999年2月23日 300mg：2007年2月28日 330mg：1999年1月20日 400mg：2007年2月28日 500mg：2004年2月24日	1961.11（販売開始）
再評価年月日 再審査年月日	—	再評価結果（大腸検査前処置における腸 管内容物の排除）：1999年3月3日 再審査期間（大腸検査前処置における腸 管内容物の排除）：1992年3月～1996年3 月	再評価：1982.1（酸化マグネシウムとして）	再評価結果：1981年8月
規制区分	—	—	—	—
化学構造式			MgO	
剤型・含量等	軟カプセル：24μg	錠：2.5 mg	錠：200mg, 250mg, 300mg, 330mg 400mg, 500mg	錠：12mg

一般的名称	ルビプロストン (Lubiprostone)	ピコスルファートナトリウム水和物 (Sodium Picosulfate Hydrate)	酸化マグネシウム (Magnesium Oxide)	センノシド A・B (SennosideA・B)
効能・効果	慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）	1. 各種便秘症 2. 術後排便補助 3. 造影剤（硫酸バリウム）投与後の排便促進	下記疾患における制酸作用と症状の改善 胃・十二指腸潰瘍、胃炎（急・慢性胃炎、薬剤性胃炎を含む）、上部消化管機能異常（神経性食思不振、いわゆる胃下垂症、胃酸過多症を含む） 便秘症 尿路尿酸カルシウム結石の発生予防	便秘症
効能・効果に関連する使用上の注意	薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。	—	—	—
用法・用量	通常、成人にはルビプロストンとして 1 回 24μg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。なお、症状により適宜減量する。	各種便秘症には、通常、成人に対して 1 日 1 回 2～3 錠を経口投与する。7～15 才の小児に対して、1 日 1 回 2 錠を経口投与する。 術後排便補助、造影剤（硫酸バリウム）投与後の排便促進には、通常、成人に対して 1 日 1 回 2～3 錠を経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。	制酸剤として使用する場合 酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 0.5～1.0g を数回に分割経口投与する。 緩下剤として使用する場合 酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 2g を食前又は食後の 3 回に分割経口投与するか、又は就寝前に 1 回投与する。 尿路尿酸カルシウム結石の発生予防に使用する場合 酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 0.2～0.6g を多量の水とともに経口投与する。 なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。	センノシド A・B として、通常成人 1 日 1 回 12～24mg を就寝前に経口投与する。高度の便秘には、1 回 48mg まで増量することができる。なお、年齢、症状により適宜増減する。

一般的名称	ルビプロストン (Lubiprostone)	ピコスルファートナトリウム水和物 (Sodium Picosulfate Hydrate)	酸化マグネシウム (Magnesium Oxide)	センノシド A・B (SennosideA・B)
用法・用量に関連する使用上の注意	1.本剤による治療により継続的な症状の改善が得られた場合、又は副作用が認められた場合には、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与することのないよう注意すること（【臨床成績】の項参照） 2.中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B 又は C）のある患者では、1 日 24μg を 1 日 1 回から開始するなど、慎重に投与すること。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照） 3.重度の腎機能障害のある患者では、患者の状態や病状により 1 回 24μg を 1 日 1 回から開始するなど、慎重に投与すること。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）	—	—	—
禁忌 (次の患者には投与しないこと)	1.腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者[腸閉塞を悪化させるおそれがある] 2.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	1. 急性腹症が疑われる患者 [腸管蠕動運動の亢進により、症状が増悪するおそれがある。] 2. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	—	1. 本剤の成分又はセンノシド製剤に過敏症の既往歴のある患者 2. 急性腹症が疑われる患者、痙攣性便秘の患者[蠕動運動亢進作用により腹痛等の症状を増悪するおそれがある。] 3. 重症の硬結便のある患者〔下剤の経口投与では十分な効果が得られず、腹痛等の症状を増悪するおそれがある。〕 4. 電解質失調（特に低カリウム血症）のある患者には大量投与を避けること〔下痢が起こると電解質を喪失し、状態を悪化するおそれがある。〕

一般的名称	ルビプロストン (Lubiprostone)	ピコスルファートナトリウム水和物 (Sodium Picosulfate Hydrate)	酸化マグネシウム (Magnesium Oxide)	センノシド A・B (SennosideA・B)
原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが特に必要とする場合には慎重に投与すること)	—	—	—	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
(使用上の注意) 慎重投与	(1)中等度又は重度の肝機能障害のある患者[本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがあるため(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【薬物動態】の項参照)。] (2) 重度の腎機能障害のある患者[本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがあるため(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照)。]	—	(1)腎障害のある患者〔高マグネシウム血症を起こすおそれがある。〕(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照) (2)心機能障害のある患者〔徐脈を起こし、症状が悪化するおそれがある。〕 (3)下痢のある患者〔下痢を悪化させるおそれがある。〕 (4)高マグネシウム血症の患者〔高マグネシウム血症の症状を増悪させるおそれがある。〕	腹部手術後の患者〔腸管蠕動運動亢進作用により腹痛等がみられるので、消化管の手術後は特に注意すること。〕
(使用上の注意) 重要な基本的注意	動物実験で胎児喪失が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠検査を行うなど妊娠中でないことを確認すること。また、本剤の妊娠に及ぼす危険性について患者に十分に説明し、服薬中は避妊させること。なお、本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに医師に連絡するよう、指導すること。	—	本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれることがあるので、長期投与する場合には定期的に血清マグネシウム濃度を測定するなど特に注意すること。 (「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照)	連用による耐性の増大等のため効果が減弱し、薬剤に頼りがちになることがあるので長期連用を避けること。

一般的名称	ルビプロストン（Lubiprostone）	ピコスルファートナトリウム水和物 (Sodium Picosulfate Hydrate)	酸化マグネシウム（Magnesium Oxide）	センノシド A・B（SennosideA・B）						
(使用上の注意) 相互作用	—	—	併用注意（併用に注意すること） 本剤は吸着作用、制酸作用等を有している ので、他の薬剤の吸収・排泄に影響を 与えることがある。	—						
			<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>テトラサイクリン系抗生物質 （テトラサイクリン、ミノサイクリン等） ニューキノロン系抗菌剤 （シプロフロキサシン、トスフロキサシン等） ビスホスホン酸塩系骨代謝改善剤 （エチドロン酸二ナトリウム、リセドロン酸ナトリウム等）</td><td>これらの薬剤の吸収が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、同時に服用させないなど注意すること。</td><td>マグネシウムと難溶性のキレートを形成し、薬剤の吸収が阻害される。</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テトラサイクリン系抗生物質 （テトラサイクリン、ミノサイクリン等） ニューキノロン系抗菌剤 （シプロフロキサシン、トスフロキサシン等） ビスホスホン酸塩系骨代謝改善剤 （エチドロン酸二ナトリウム、リセドロン酸ナトリウム等）	これらの薬剤の吸収が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、同時に服用させないなど注意すること。	マグネシウムと難溶性のキレートを形成し、薬剤の吸収が阻害される。
			薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子				
テトラサイクリン系抗生物質 （テトラサイクリン、ミノサイクリン等） ニューキノロン系抗菌剤 （シプロフロキサシン、トスフロキサシン等） ビスホスホン酸塩系骨代謝改善剤 （エチドロン酸二ナトリウム、リセドロン酸ナトリウム等）	これらの薬剤の吸収が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、同時に服用させないなど注意すること。	マグネシウムと難溶性のキレートを形成し、薬剤の吸収が阻害される。								
セフジニル ミコフェノール酸モフェチル デラビルジン ザルシタピン ペニシラミン	機序不明									

一般的名称	ルビプロストン (Lubiprostone)	ピコスルファートナトリウム水和物 (Sodium Picosulfate Hydrate)	酸化マグネシウム (Magnesium Oxide)			センノシド A・B (SennosideA・B)
(使用上の注意) 相互作用			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
			アジスロマイシン セレコキシブ ロスバスタチン ラベプラゾール ガバベンチン	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	機序不明	
			ジギタリス製剤 (ジゴキシン、ジギトキシン等) 鉄剤 フェキソフェナジン	これらの薬剤の吸収・排泄に影響を与えることがあるので、服用間隔をあけるなど注意すること。	マグネシウムの吸着作用または消化管内・体液の pH 上昇によって考えられる。	
			ポリカルボフィルカルシウム	ポリカルボフィルカルシウムの作用が減弱するおそれがある。	ポリカルボフィルカルシウムは酸性条件下でカルシウムが脱離して薬効を発揮するが、本剤の胃内 pH 上昇作用によりカルシウムの脱離が抑制される。	

一般的名称	ルビプロストン (Lubiprostone)	ピコスルファートナトリウム水和物 (Sodium Picosulfate Hydrate)	酸化マグネシウム (Magnesium Oxide)			センノシド A・B (SennosideA・B)
(使用上の注意) 相互作用			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
			高カリウム血症改善イオン交換樹脂製剤 (ポリスチレンスルホン酸カルシウム、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム)	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがある。 また、併用によりアルカローシスがあらわれたとの報告がある。	マグネシウムがこれらの薬剤の陽イオンと交換するためと考えられる。	
			活性型ビタミン D ₃ 製剤 (アルファカルシドール、カルシトリオール)	高マグネシウム血症を起こすおそれがある。	マグネシウムの消化管吸収及び腎尿細管からの再吸収が促進するためと考えられる。	
			大量の牛乳、カルシウム製剤	milk-alkali syndrome (高カルシウム血症、高窒素血症、アルカローシス等) があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、このような症状が現れた場合には投与を中止すること。	機序：代謝性アルカローシスが持続することにより、尿細管でのカルシウム再吸収が増大する。 危険因子：高カルシウム血症、代謝性アルカローシス、腎機能障害のある患者。	

一般的名称	ルビプロストン (Lubiprostone)	ピコスルファートナトリウム水和物 (Sodium Picosulfate Hydrate)	酸化マグネシウム (Magnesium Oxide)			センノシド A・B (SennosideA・B)
			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
(使用上の注意) 相互作用			ミソプロストール	下痢が発現しやすくなる。	ミソプロストールは小腸の蠕動運動を亢進させ、小腸からの水・Naの吸収を阻害し、下痢を生じさせる。本剤には緩下作用があるので、両者の併用で下痢が発現しやすくなる。	

一般的名称	ルビプロストン（Lubiprostone）	ピコスルファートナトリウム水和物 (Sodium Picosulfate Hydrate)	酸化マグネシウム（Magnesium Oxide）	センノシド A・B（SennosideA・B）																
(使用上の注意) 副作用	承認時における安全性評価対象例（1 日 48μg 投与例）315 例中、196 例（62%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢 95 例（30%）、悪心 73 例（23%）等であった。 (1)その他の副作用-----P 13 に記載	ラキソベロン錠の承認時における安全性評価対象 85 例において、副作用は認められなかった。また、副作用とされた臨床検査値の変動はなかった。 ラキソベロン液の各種便秘症、術後排便補助、造影剤（硫酸バリウム）投与後の排便促進の効能・効果での承認時及び使用成績調査における安全性評価対象 7,561 例中 92 例（1.2%）に 112 件の副作用が認められ、主なものは腹痛 57 件（0.8%）、腹鳴 15 件（0.2%）、悪心・嘔吐 12 件（0.2%）等の消化器症状であった。また、副作用とされた臨床検査値の変動はなかった。（使用成績調査終了時） 以下のような副作用があらわれた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。	マグラックス錠 250mg・330mg の承認時の常習性便秘を対象とした 95 例の臨床試験において、腹痛 1 例（1.1%）、軽度の下痢 1 例（1.1%）が認められ、9 例（9.5%）に血漿中マグネシウム濃度の軽微な上昇が認められた。 (1) 重大な副作用 高マグネシウム血症（頻度不明）： 本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれ、呼吸抑制、意識障害、不整脈、心停止に至ることがある。悪心・嘔吐、口渇、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠等の症状の発現に注意するとともに、血清マグネシウムの濃度の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（処置法は「6. 過量投与」の項参照） (2) その他の副作用	総症例 585 例中、何らかの副作用が報告されたのは 109 例（18.6%）で、主な副作用は腹痛（15.6%）、腹鳴（1.2%）、悪心・嘔吐（1.0%）であった（一般臨床試験）。 <table><tr><td></td><td>5%以上又は頻度不明</td><td>0.1%～5%未満</td></tr><tr><td>過敏症[※]</td><td>発疹等</td><td>—</td></tr><tr><td>消化管</td><td>腹痛</td><td>悪心・嘔吐、腹鳴</td></tr><tr><td>電解質</td><td>低カリウム血症</td><td>—</td></tr></table> 注）投与を中止し、適切な処置を行うこと。		5%以上又は頻度不明	0.1%～5%未満	過敏症 [※]	発疹等	—	消化管	腹痛	悪心・嘔吐、腹鳴	電解質	低カリウム血症	—				
		5%以上又は頻度不明	0.1%～5%未満																	
	過敏症 [※]	発疹等	—																	
消化管	腹痛	悪心・嘔吐、腹鳴																		
電解質	低カリウム血症	—																		
	<table><tr><th>種類 \ 頻度</th><th>頻度不明</th><th>0.1～5%未満</th></tr><tr><td>消化器</td><td>腹部不快感</td><td>腹痛、悪心、嘔吐、腹鳴、腹部膨満感、下痢等</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>蕁麻疹、発疹等</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇等</td><td></td></tr></table>	種類 \ 頻度	頻度不明	0.1～5%未満	消化器	腹部不快感	腹痛、悪心、嘔吐、腹鳴、腹部膨満感、下痢等	皮膚	蕁麻疹、発疹等		肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇等		<table><tr><th>種類 \ 頻度</th><th>頻 度 不 明</th></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢等</td></tr><tr><td>電解質[※]</td><td>血清マグネシウム値の上昇</td></tr></table> 注）観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行うこと。	種類 \ 頻度	頻 度 不 明	消化器	下痢等	電解質 [※]	血清マグネシウム値の上昇
種類 \ 頻度	頻度不明	0.1～5%未満																		
消化器	腹部不快感	腹痛、悪心、嘔吐、腹鳴、腹部膨満感、下痢等																		
皮膚	蕁麻疹、発疹等																			
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇等																			
種類 \ 頻度	頻 度 不 明																			
消化器	下痢等																			
電解質 [※]	血清マグネシウム値の上昇																			

一般的名称	ルビプロストン (Lubiprostone)	ピコスルファートナトリウム水和物 (Sodium Picosulfate Hydrate)	酸化マグネシウム (Magnesium Oxide)	センノシド A・B (Sennoside A・B)
(使用上の注意) 高齢者への投与	一般に高齢者は生理機能（肝機能、腎機能等）が低下しているので、副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。	一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。	一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。	一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。
(使用上の注意) 過量投与	—	—	徴候、症状：血清マグネシウム濃度が高値になるにつれ、深部腱反射の消失、呼吸抑制、意識障害、房室ブロックや伝導障害等の不整脈、心停止等があらわれることがある。（初期症状は「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照） 処置：大量服用後の間もない場合には、催吐並びに胃洗浄を行う。中毒症状があらわれた場合には、心電図並びに血清マグネシウム濃度の測定等により患者の状態を十分に観察し、症状に応じて適切な処置を行うこと（治療にはグルコン酸カルシウム静注が有効であるとの報告がある）。なお、マグネシウムを除去するために血液透析が有効である。	—
(使用上の注意) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[[³ H] で標識した本剤を用いた動物実験（ラット）で放射能の胎児への移行が認められている。また、動物実験（モルモット）で胎児喪失が報告されている。（禁忌、その他の注意の項参照）] (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[[³ H] で標識した本剤を用いた動物実験（ラット）で放射能の乳汁中への移行が報告されている]	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]	—	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] なお、投与した場合、子宮収縮を誘発して、流早産の危険性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には大量に服用しないよう指導すること。 (2) 授乳中の婦人には、授乳を避けさせることが望ましい。[授乳中の婦人にセンノシド製剤を投与した場合、乳児に下痢がみられたとの報告がある。]
(使用上の注意) 小児等への投与	小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）	—	—	低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

一般的名称	ルビプロストン (Lubiprostone)	ピコスルファートナトリウム水和物 (Sodium Picosulfate Hydrate)	酸化マグネシウム (Magnesium Oxide)	センノシド A・B (SennosideA・B)
(使用上の注意) 適用上の注意	薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)	薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)
(使用上の注意) その他の注意	ラットに本剤 20、100 及び 400µg/kg/日投与（体表面積換算で臨床用量の 4、20 及び 81 倍）を 2 年間投与したがん原性試験において、400µg/kg/日を投与した雄ラットで精巣の間質細胞腺腫の発生率が有意に増加した。雌ラットでは肝細胞腺腫の用量依存的な発生頻度増加がみられた。ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、対照群に対し、本剤 1000µg/kg/日投与（体表面積換算で臨床用量の約 166 倍）で着床数及び生存胎児数の有意な減少がみられた。		長期・大量投与により胃・腸管内に結石を形成し、腸閉塞を起こしたとの報告がある。	本剤の投与により尿が黄褐色又は赤色を呈することがある。
添付文書の作成 年月	—	2009 年 9 月	2010 年 10 月：200mg 錠、500mg 錠 2010 年 2 月：250mg 錠、330mg 錠 2011 年 2 月：300mg 錠、400mg 錠	2009 年 9 月
備考	—	—	錠剤含量によっては製剤の「性状」の項の改訂で 2008 年 9 月以降に最新版が出ているが、上記に纏めた内容は、2008 年 9 月以降変更はない。	—

ルビプロストン (Lubiprostone)

(1) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には症状に応じて、減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%	1%未満
血液及びリンパ系障害			貧血
免疫系障害			気道過敏症
神経系障害		頭痛	浮動性めまい 体位性めまい 感覚鈍麻、傾眠、失神
耳及び迷路障害			回転性めまい
心臓障害		動悸	頻脈
血管障害			ほてり
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難	
胃腸障害	下痢 (30%)、 悪心 (23%)、 腹痛 (6%)	腹部不快感、腹部膨満、嘔吐	消化不良、排便回数増加、 出血性胃炎、痔核、 逆流性食道炎、口内炎、 心窩部不快感、痔出血、 胃腸音異常
皮膚及び皮下組織障害			湿疹、紅斑
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛、筋骨格硬直、 四肢不快感
全身障害及び局所様態	胸部不快感 (5%)		胸痛、不快感 異常感（気分不良）、 倦怠感、浮腫、口渇
臨床検査			血中ビリルビン増加、 血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 血中ブドウ糖増加、 血中トリグリセリド増加、 血中尿素増加、 血中γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、 尿中ブドウ糖陽性、 ヘモグロビン減少、 体重増加、 白血球数増加、 血中リン増加、 血中アルカリホスファターゼ増加

アミティーザ[®]カプセル 24 μ g に関する資料

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

株式会社スキャンポファーマ

クロライドチャンネルアクチベーター

アミティーザ®カプセル24μg

日本標準商品分類番号
872359

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2006年1月

規制区分：処方せん医薬品

(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

貯 法：気密容器、室温保存

ルビプロストンカプセル

Amitiza® Capsules 24μg

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者[腸閉塞を悪化させるおそれがある]
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分 (1 カプセル中)	添加物
アミティーザ カプセル 24μg	ルビプロストン 24μg	中鎖脂肪酸トリグリセリド、 ゼラチン、トウモロコシデン ブ由来糖アルコール液、酸 化チタン、黄色5号

2. 製剤の性状

	剤形	色	長径	短径	重量
アミティーザ カプセル 24μg	軟カプセル	淡橙色	9.5mm	6.0mm	0.2g

【効能・効果】

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。

【用法・用量】

通常、成人にはルビプロストンとして1回24μgを1日2回、朝食後及び夕食後に経口投与する。なお、症状により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤による治療により継続的な症状の改善が得られた場合、又は副作用が認められた場合には、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与することのないよう注意すること。（【臨床成績】の項参照）
2. 中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B 又は C）のある患者では、1回24μgを1日1回から開始するなど、慎重に投与すること。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）
3. 重度の腎機能障害のある患者では、患者の状態や症状により1回24μgを1日1回から開始するなど、慎重に投与すること。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 中等度又は重度の肝機能障害のある患者[本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照）。]
- (2) 重度の腎機能障害のある患者[本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照）。]

2. 重要な基本的注意

動物実験で胎児喪失が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には妊娠検査を行うなど妊娠中でないことを確認すること。また、本剤の妊娠に及ぼす危険性について患者に十分に説明し、服薬中は避妊させること。なお、本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに医師に連絡するよう、指導すること。

3. 副作用

承認時における安全性評価対象例（1日48μg投与例）315例中、196例（62%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢95例（30%）、悪心73例（23%）等であった。

(1) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には症状に応じて、減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%	1%未満
血液及びリンパ系障害			貧血
免疫系障害			気道過敏症
神経系障害		頭痛	浮動性めまい 体位性めまい 感覚鈍麻、傾眠、失神
耳及び迷路障害			回転性めまい
心臓障害		動悸	頻脈
血管障害			ほてり
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難	
胃腸障害	下痢（30%）、 悪心（23%）、 腹痛（6%）	腹部不快感、 腹部膨満、 嘔吐	消化不良、排便回数増加、 出血性胃炎、痔核、 逆流性食道炎、口内炎、 心窩部不快感、痔出血、胃腸音異常
皮膚及び皮下組織障害			湿疹、紅斑
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛、筋骨格硬直、 四肢不快感
全身障害及び局所状態	胸部不快感（5%）		胸痛、不快感 異常感（気分不良）、 倦怠感、浮腫、口渇
臨床検査			血中ビリルビン増加、 血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 血中ブドウ糖増加、 血中トリグリセリド増加、 血中尿素増加、 血中γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、 尿中ブドウ糖陽性、 ヘモグロビン減少、 体重増加、白血球数増加、 血中リン増加、 血中アルカリホスファターゼ増加

4. 高齢者への投与

一般に高齢者は生理機能（肝機能、腎機能等）が低下しているため、副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔 ^3H 〕で標識した本剤を用いた動物実験（ラット）で放射能の胎児への移行が認められている。また、動物実験（モルモット）で胎児喪失が報告されている。（禁忌、その他の注意の項参照）
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔 ^3H 〕で標識した本剤を用いた動物実験（ラット）で放射能の乳汁中への移行が報告されている。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

7. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

8. その他の注意

- (1) ラットに本剤 20、100 及び 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与（体表面積換算で臨床用量の 4、20 及び 81 倍）を 2 年間投与したがん原性試験において、400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を投与した雄ラットで精巣の間質細胞腺腫の発生率が有意に増加した。雌ラットでは肝細胞腺腫の用量依存的な発生頻度増加がみられた。
- (2) ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、対照群に対し、本剤 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与（体表面積換算で臨床用量の約 166 倍）で着床数及び生存胎児数の有意な減少がみられた。

【薬物動態】

1. **吸収：**健康成人に本剤 24、48、72 μg を単回経口投与したとき、血漿中の未変化体濃度はいずれも定量下限（10 pg/mL ）未満であった。また、活性代謝物である 15-ヒドロキシ体の C_{max} 及び AUC は以下の表のとおりであった。

投与群	例数	C_{max} (pg/mL)	AUC_t ($\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
24 μg 群	5	21.2 $\pm$ 9.6	10.9 $\pm$ 9.4
48 μg 群	8	38.6 $\pm$ 19.4	35.6 $\pm$ 17.4
72 μg 群	8	53.1 $\pm$ 30.2	66.0 $\pm$ 58.1

平均値 $\pm$ 標準偏差

2. **分布：** ^3H で標識した本剤をラットに経口投与したとき、消化管、肝、腎組織等へ分布し、投与後 48 時間ではいずれの組織においても低濃度であった。

3. **代謝：**ヒト及び動物の試験結果から、本剤は 15 位の還元、 α 鎖の β 酸化、 ω 鎖の ω 酸化によって速やか、かつ広範に代謝を受けることが示された。本剤と同様に薬理作用を有する代謝物（15-ヒドロキシ体）への代謝はカルボニル還元酵素が関与している可能性が示唆され、また、動物実験から、血液に未変化体は検出されず、検出されるほとんどが非活性の代謝物であることが示された。海外マスパランス試験の結果から、ヒトでは主に M3（15-ヒドロキシ体）及び M14（19-カルボキシ-15-ヒドロキシ-2,3,4,5,20-ペンタノール体）が代謝物として認められた。なお、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果から、CYP2A6 を阻害する可能性が示された。

4. **排泄（外国人データ）：**健康成人に 72 μg の ^3H で標識した本剤を単回経口投与したとき、総投与放射能の 60.7%が投与後 24 時間後までに尿中に排泄され、投与後 168 時間までに 62.9%が尿中に、31.9% が便中に排泄され、合わせて 94.8% が回収された。

5. **食事の影響（外国人データ）：**本剤の体内動態に及ぼす食事の影響について 72 μg の ^3H で標識した本剤を用いて健康成人で検討した。その結果、摂食時及び空腹時ともに血漿中に未変化体はほとんど認められなかった。 ^3H で標識した本剤を高脂肪食とともに投与したときの放射能の C_{max} は、空腹時投与と比較して 55%低下したが、 AUC_{∞} には変化が見られなかった。

6. **腎機能障害のある患者での薬物動態（外国人データ）：**血液透析を必要とする重度の腎機能障害のある患者に対して本剤 24 μg を単回経口投与し、健康成人と薬物動態パラメータを比較した。その結果、いずれの群ともに血中未変化体濃度は定量下限（10 pg/mL ）未満であった。また、重度の腎機能障害のある患者では M3 の C_{max} 及び AUC_t は健康成人に比し、それぞれ 25% 及び 12%高かった。

7. **肝機能障害のある患者での薬物動態（外国人データ）：**中等度又は 重度（Child-Pugh 分類クラス B 又は C）の肝機能障害患者に本剤 24 μg を単回経口投与し、健康成人と薬物動態パラメータを比較した。その結果、未変化体はほとんどの患者において定量下限（10 pg/mL ）未満であった。また、M3 の C_{max} 、 AUC_t は、健康成人に比し、中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 66%及び 119%、重度肝機能障害患者では、それぞれ 183%及び 521%高かった。

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験

自発排便回数が平均 3 回/週末未満の状態が 6 ヶ月以上持続している慢性的な便秘症状を有する患者を対象に、プラセボ又は本剤 24 μg を 1 日 2 回 4 週間経口投与したとき、主要評価項目である「投与第 1 週における自発排便回数の観察期からの変化量」は以下の表のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、初回投与開始 24 時間以内に自発排便があった患者は、プラセボ群 30.6%（19/62 例）及び本剤群 58.1%（36/62 例）であり、初回排便までの時間の中央値はプラセボ群約 28.8 時間及び本剤群約 13.1 時間であった。

<投与第 1 週における自発排便回数の観察期からの変化量>

投与群	観察期	投与第 1 週	変化量	変化量の群間差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ群 (n=62)	1.68 $\pm$ 0.77	2.93 $\pm$ 1.82	1.26 $\pm$ 1.82	—	P<0.001
本剤群 (n=60)	1.65 $\pm$ 0.78	5.37 $\pm$ 2.78	3.66 $\pm$ 2.78	2.40 [1.55, 3.25]	

平均値 $\pm$ 標準偏差、2 標本 t 検定、有意水準両側 5%

2. 長期投与試験

自発排便回数が平均 3 回/週末未満の状態が 6 ヶ月以上持続している慢性的な便秘症状を有する患者 209 例を対象に本剤 24 μg を 1 日 2 回 48 週間経口投与したとき、7 日あたりの自発排便回数の推移（平均値）は以下の図のとおりであった。なお、本試験では有害事象により 45.0%（94/209 例）が減量し、16.3%（34/209 例）が休薬した。

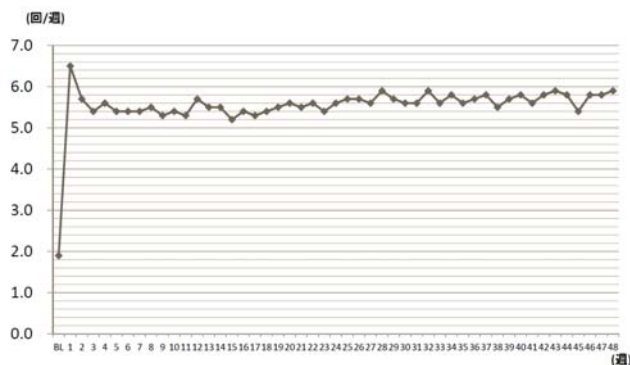


図 自発排便回数の推移 (平均値)

【薬効薬理】

1. クロライドイオンチャネルに対する作用

CIC-2 クロライドイオンチャネルを発現するヒト腸管上皮由来 T84 細胞株の単層培養標本において、頂端膜側の Cl^- 輸送を促進し、短絡電流を濃度依存的に増加させた。¹⁾

2. 小腸内輸送改善作用

モルヒネ誘発腸管内輸送能低下マウスモデルにおいて、 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与量で小腸におけるグラファイトマーカの通過時間を短縮した。²⁾

3. 腸液分泌促進作用

ラットにおいて、本剤 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び $1\mu\text{g}/\text{kg}$ で小腸内液量が増加した。³⁾ また、 $^3\text{H}_2\text{O}$ を静脈内投与したラットにおいて、本剤 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ で小腸内腸液中の放射能が増加したことから、粘膜側への水分移行が亢進したことが示唆された。⁴⁾

4. 血清中電解質濃度に対する作用

ラットにて腸液分泌を十分に促進する投与量において、血清中の Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 濃度には影響が認められなかった。⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

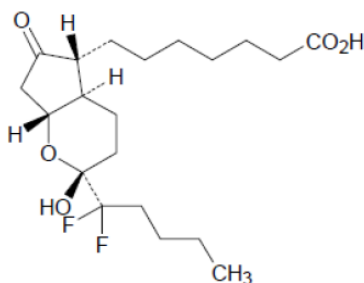
一般名：ルビプロストン (Lubiprostone)

化学名：7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-(1,1-Difluoropentan-1-yl)-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[b]pyran-5-yl]heptanoic acid

分子式： $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{O}_5$

分子量：390.46

構造式：



性状：ルビプロストンは白色の結晶性の粉末である。ジエチルエーテル、エタノールに極めて溶けやすく、水又はヘキサンにほとんど溶けない

【包装】

100 カプセル (10 カプセル×10 : PTP)

500 カプセル (10 カプセル×50 : PTP)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Cuppoletti J. et al.: Am. J. Physiol. Cell Physiol. 287: C1173, 2004.
- 2) (株) スキャンポファーマ：小腸内輸送に関わる資料 (社内資料)
- 3) (株) スキャンポファーマ：腸液量に関わる資料 (社内資料)
- 4) (株) スキャンポファーマ：腸管内への水分移行に関わる資料 (社内資料)
- 5) (株) スキャンポファーマ：血清中電解質濃度に関わる資料 (社内資料)

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

アボット ジャパン株式会社 くすり相談室
〒108-6303 東京都港区三田 3-5-27
フリーダイヤル 0120-964-930

【製造販売元】

株式会社スキャンポファーマ
大阪府大阪市北区曽根崎新地 2-2-16



【販売元】

アボット ジャパン株式会社
東京都港区三田 3-5-27



アミティーザ[®]カプセル 24 μ g に関する資料

1.8 添付文書（案）

1.8.2 添付文書（案）の設定根拠

最新の添付文書を参照すること

株式会社スキャンポファーマ

目 次

1.8.2 添付文書（案）の設定根拠.....	2
1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	2
1.8.2.1.1 効能・効果（案）	2
1.8.2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	2
1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.2.2.1 用法・用量（案）	8
1.8.2.2.2 設定根拠.....	8
1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	11

1.8.2 添付文書（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1 効能・効果（案）

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。

1.8.2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

便秘については医学的にも一義的な定義はなく、排便回数を主として定義されることが多い。その種別としては急性、慢性に大別され、さらに原因や病態により、一般に図 1.8-1 に示すような種類分けがなされている。

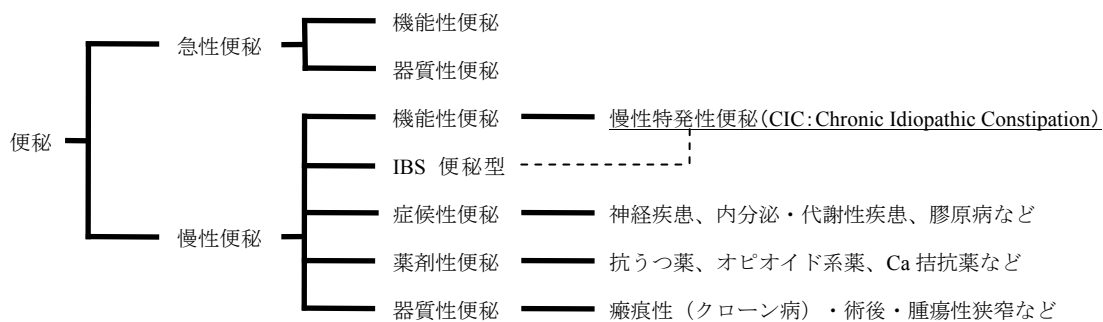


図 1.8-1 便秘の種類

既存便秘薬の効能・効果は古典的な薬剤が大部分を占めるということもあり、単に「便秘」、「便秘症」となっているものがほとんどである。長期にわたる便秘症状に効能・効果を有している製品としては、便秘以外の疾患を含めた多くの効能・効果の一つとして「常習便秘」を謳っているカンゾウ、ダイオウ等の配合薬である漢方薬 9 品目^{a)}がある。しかしこれらの製品は客観的な臨床評価を行っておらず、また市販後の使用成績調査等も実施されていない^{b)}。したがって、便秘が長く継続し、原因が特定できず、医療現場で治療に困惑している慢性の便秘症に対する治療薬は存在しないといっても過言ではない。

a) 桂枝加芍薬大黃湯、三黄瀉心湯、大黃牡丹皮湯、大柴胡湯、大承気湯、桃核承気湯、複方カンゾウ散、防風通聖散、麻子仁丸

b) ツムラ桂枝加芍薬大黃湯エキス顆粒（医療用）インタビューフォーム等の記載より

ルビプロストンの臨床開発は 1.5 開発の経緯で述べたように、米国で先行して進められたが、機能性消化管障害の診断基準として世界的に知られていた Rome 基準を参考に、対象患者を明確に定義し、慢性かつ機能性の便秘症である「Chronic Idiopathic Constipation：慢性特発性便秘症」の承認を得た。本邦においても、同様に「慢性特発性便秘症」を対象として実施した用量反応性試験（CC0721）、第 III 相比較試験（CC0831）、第 III 相長期投与試験（CC0832）により、以下に概説する高い有効性と長期での安全性が確認できたことより、「慢性特発性便秘症」を適応対象とする承認申請を行うこととした。

CC0721、CC0831 及び CC0832 試験における対象患者の主な組み入れ基準は 1) 年齢 20－75 歳以下の男性、女性便秘患者で（CC0831 では年齢の上限なし）、自発排便回数が平均 3 回／週末満の状態が 6 ヶ月以上持続している、2) 自発的排便に関係した症状である硬便、排便後の残便感、排便時のいきみのいずれかが 4 回に 1 回以上ある状態が 6 ヶ月以上持続しているであり、除外基準としては 1) 明らかな機械的閉塞（腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞）が認められる患者、2) 二次的原因（薬剤や糖尿病、甲状腺機能低下症、うつ病等）による慢性便秘症の患者であった。

比較対照試験（CC0721、CC0831）における有効性の主要評価項目としては投与第 1 週での自発排便回数の変化とした。便秘に関する有効性の評価項目としては排便回数、便秘症状（硬便、排便後の残便感、排便時のいきみ等）、全般的効果等が考えられるが、主要評価項目としては便秘の代表的な定義であり、最も客観的な指標である排便回数、しかも観察期における初期値の影響を除去した、自発排便回数の変化とした。

CC0721 試験ではプラセボ、ルビプロストン 16 µg/日、32 µg/日及び 48 µg/日を 2 週間経口投与し、4 群比較により日本人での用量反応性を検討した。この結果、表 1.8-1 に示すように、投与第 1 週での自発排便回数の変化について用量反応性が認められ（ $P<0.0001$ ）、プラセボ群と 48 µg/日及び 32 µg/日との間に有意差が認められた（それぞれ $P<0.0001$ 、 $P=0.0017$ ）。48 µg/日は排便効果の発現の速さ、便秘及び排便に伴う症状の改善等の副次評価項目においても、ほとんどのすべての項目でプラセボに対し有意な改善効果を認めた。安全性面では、48 µg/日の副作用頻度が最も高かったが、ルビプロストンの薬理作用によると考えられる軽度な消化器症状が主で、減量、投与中止等で回復した。したがって、至適用法・用量は 48 µg/日、1 日 2 回と判断し、この用法・用量で第 III 相比較試験 CC0831 及び第 III 相長期試験 CC0832 を実施した。

表 1.8-1 投与第 1 週における自発排便回数の変化（CC0721）

	例数	自発排便回数 (観察期)	自発排便回数の変化 ¹⁾ (Mean±SD)	用量反応性 (対比の検定)	t 検定（閉手順） (vs プラセボ群)
プラセボ群	42	2.0 回	1.5±2.4 回	$P<0.0001$	
16 µg 群	41	1.9 回	2.3±2.3 回		$P=0.1249$
32 µg 群	43	1.9 回	3.5±3.1 回		$P=0.0017$
48 µg 群	43	2.0 回	6.8±7.4 回		$P<0.0001$

1)：第 1 週－観察期の自発排便回数

CC0831 試験ではルビプロストン 48 µg/日、1 日 2 回の 4 週間投与による慢性特発性便秘症に対する有効性と安全性を、プラセボを対照に検証した。対照薬としてプラセボを選択した理由はルビプロストンと作用機序が類似の薬剤は存在しないこと、目標適応症である「慢性特発性便秘症」を効能・効果とする既承認薬がないこと及び既承認の便秘薬では自発排便回数をエンドポイントした有効性データがないことによった。試験デザインについては投与期間が 4 週間となったことを除けば CC0721 と同様であった。試験成績については表 1.8-2 に示すように、主要評価項目である投与第 1 週における自発排便回数の変化はプラセボの 1.26 ± 1.82 回に対し、ルビプロストンでは 3.66 ± 2.78 回と自発排便回数の有意な改善が認められた ($P < 0.001$)。

表 1.8-2 投与第 1 週における自発排便回数の変化 (CC0831)

投与群	観察期	投与第 1 週	変化量	変化量の群間差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ群 (n=62)	1.68±0.77	2.93±1.82	1.26±1.82	—	P<0.001
本剤群 (n=60)	1.65±0.78	5.37±2.78	3.66±2.78	2.40 [1.55, 3.25]	

平均値±標準偏差、2 標本 t 検定、有意水準両側 5%

副次評価項目の投与第 2～4 週における自発排便回数の変化についても、いずれの週においてもルビプロストンとプラセボ間に有意差が認められた。

ルビプロストンの即効性を示す成績として、初回投与 24 時間以内に排便があった割合及び、初回自発排便までの時間においてもプラセボとの間に有意差が得られた。他の副次評価項目についてもルビプロストンはプラセボに比し、投与第 1 週ではほとんどの項目で有意に優れており、自発排便回数、総排便回数、便の硬さ及び便の硬さの変化については投与第 1、2、3、4 週のすべての週で有意差が見られた。また、便秘の重症度の全般的評価、治療効果の全般的評価についてもすべての評価時点で有意な改善が認められた。

安全性では、ルビプロストンで発現率が高かった有害事象は胃腸障害であり、下痢、悪心の発現率は両群に有意差が認められた。重度な副作用並びに重篤な副作用はなく、大部分は軽度であった。胸部不快感による有害事象のために治験薬を中止した被験者がルビプロストンに 1 例あったが、中止後に回復した。有害事象のために治験薬を減量した被験者は、ルビプロストンで多かったが、減量によりすべての有害事象は回復した。

以上より、慢性特発性便秘症患者に対するルビプロストン 48 µg/日、1 日 2 回の 4 週間投与による有効性と安全性がプラセボを対照として検証された。

CC0832 試験ではルビプロストン 48 µg/日の安全性と有効性を、209 例の被験者に対して、最長 48 週まで長期投与することにより検討したが、有効性に関しては、自発排便回数を含む多くの有効性評価項目及び便通異常の改善効果が投与後早期より認められ、その効果は 48 週まで減弱することなく継続した (図 1.8-2)。また、これらの改善効果に伴い QOL の改善も示唆された。

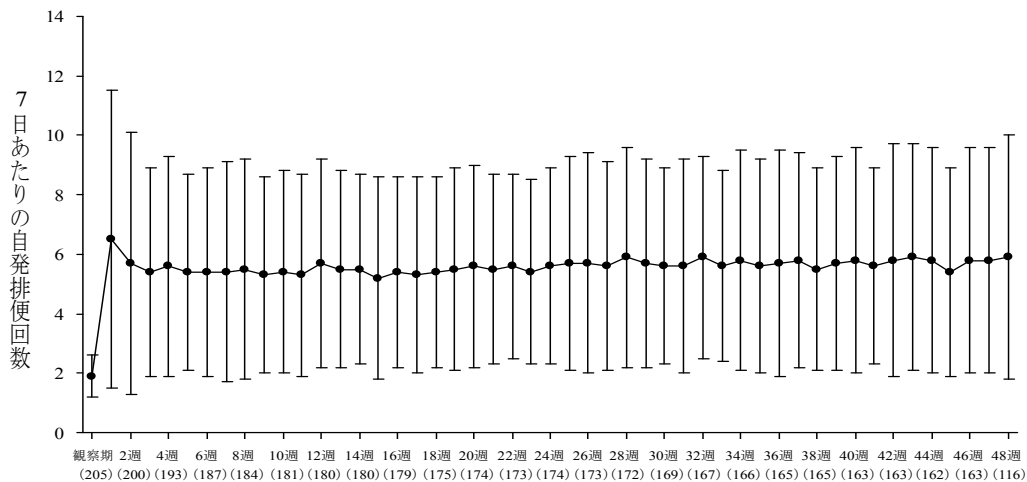


図 1.8-2 自発排便回数の推移

安全性については、主な有害事象はルビプロストンの薬理作用によると考えられる下痢、悪心等の胃腸障害と胸部不快感で、そのほとんどは投与開始後の早い時期に発現し、有害事象の程度はほとんどが軽度であった。有害事象により投与中止又は投与量調節（減量、休薬）した被験者が見られたが、事象の転帰の多くは回復、軽快するものであった。したがって、48 週間の長期投与においても、有害事象が発現した場合には投与の中止又は投与量の調節により有害事象に対応できると考えられた。

長期投与試験における評価例数に関しては、「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（薬審第 592 号）」において、通常、6 ヶ月投与 300-600 例、1 年投与 100 例が求められている。CC0832 試験の検討症例は約 200 例であったが、CC0832 試験と米国長期試験（SC01S1、SC01S2、SC02S3）の結果の類似性を示すことにより、必要症例数を確保することとした〔「医薬品第Ⅱ相試験終了後相談」（薬機審長発第 1217004）〕。

CC0832 と米国長期試験（SC01S1、SC01S2、SC02S3）の有効性の解析については 2.7.3.5.2 において示したように、日米の長期試験共通の有効性の評価項目であった腹部膨満感、腹部不快感の程度及び便秘の重症度の全般的評価、治療効果の全般的評価を比較し、類似性が確認できた。

また、安全性については有害事象あるいは副作用の種類と発現頻度について日米の長期投与試験での結果について大きく異なる点はなく、安全性の観点においても類似性が認められた。日米の長期投与試験において 5%以上の頻度で発現した有害事象、副作用の比較をそれぞれ表 1.8-3、表 1.8-4 に示した。有害事象、副作用ともに頻度が高いのは日米ともにルビプロストンの薬理作用によると考えられる悪心、下痢であったが、下痢については本邦での頻度がより高かった。一方、頭痛については米国の方がやや高い成績であった。

表 1.8-3 いずれかの試験にて 5%以上の頻度で発現した有害事象

	国内試験	米国試験		
	CC0832 48 週間投与	SC01S1 24 週間投与	SC01S2 48 週間投与	SC02S3 48 週間投与
安全性解析対象例数	209	306	248	324
有害事象発現例数	190 (90.9)	233 (76.1)	187 (75.4)	274 (84.6)
悪心	61 (29.2)	83 (27.1)	52 (21.0)	102 (31.5)
下痢	88 (42.1)	25 (8.2)	28 (11.3)	71 (21.9)
頭痛	17 (8.1)	27 (8.8)	25 (10.1)	35 (10.8)
鼻咽頭炎	68 (32.5)	6 (2.0)	9 (3.6)	12 (3.7)
腹部膨満	9 (4.3)	14 (4.6)	21 (8.5)	31 (9.6)
腹痛	15 (7.2)	16 (5.2)	15 (6.0)	24 (7.4)
鼓腸	0 (0.0)	16 (5.2)	6 (2.4)	29 (9.0)
嘔吐	10 (4.8)	13 (4.2)	8 (3.2)	18 (5.6)
副鼻腔炎	0 (0.0)	11 (3.6)	10 (4.0)	27 (8.3)
尿路感染	1 (0.5)	12 (3.9)	17 (6.9)	16 (4.9)
胸部不快感	16 (7.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

例数、() 内は%

表 1.8-4 いずれかの試験にて 5%以上の頻度で発現した副作用

	国内試験	米国試験		
	CC0832 48 週間投与	SC01S1 24 週間投与	SC01S2 48 週間投与	SC02S3 48 週間投与
安全性解析対象例数	209	306	248	324
副作用発現例数	153 (73.2)	158 (51.6)	105 (42.)	217 (67.0)
悪心	57 (27.3)	75 (24.5)	49 (19.8)	98 (30.2)
下痢	78 (37.3)	20 (6.5)	24 (9.7)	63 (19.4)
頭痛	7 (3.3)	25 (8.2)	17 (6.9)	28 (8.6)
腹部膨満	7 (3.3)	12 (3.9)	17 (6.9)	30 (9.3)
腹痛	11 (5.3)	13 (4.2)	13 (5.2)	18 (5.6)
鼓腸	0 (0.0)	14 (4.6)	6 (2.4)	27 (8.3)
嘔吐	10 (4.8)	10 (3.3)	6 (2.4)	13 (4.0)
胸部不快感	15 (7.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

例数、() 内は%

なお、米国の比較対照試験（SC9921、SC0131、SC0232）は参考資料であるが、日・米での用量反応性試験である CC0721 と SC9921、第 III 相比較試験である CC0831 と SC0131 及び SC0232 における有効性及び安全性についても類似した結果が得られている。

以上より、慢性の機能性便秘症である「慢性特発性便秘症」に対する有効性、安全性が確認されたと判断し、承認申請を行うこととした。但し、効能・効果（案）の標榜に関しては、本邦で未だ「慢性特発性便秘症」の用語が診断名として十分に浸透していないことから、臨床試験で有効性、安全性が検証できていない「器質的疾患による便秘」と「薬剤性及び症候性の便秘」に関しては、【効能・効果】から除外、あるいは＜効能・効果に関連する使用上の注意＞で注意喚起する方針とした。効能・効果（案）は「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」を設定した。器質的疾患による便秘については、本薬の作用メカニズムの観点から使用することは安全性上問題であり、【効能・効果】から除外を明記し、さらに臨床試験の除外基準でもあった「腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者」については、本剤投与により腸閉塞を悪化させるおそれがあることから、[禁忌]とした。「薬剤性及び症候性の便秘」については、有効性、安全性に対する懸念はないと考えられるが、臨床試験による検証がなされていないことから、この旨を、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に記載することとした。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 再掲

薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。

1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量（案）

通常、成人にはルビプロストンとして1回24 µgを1日2回、朝食後及び夕食後に経口投与する。なお、症状により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤による治療により継続的な症状の改善が得られた場合、又は副作用が認められた場合には、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与することのないよう注意すること。（【臨床成績】の項参照）
2. 中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B 又は C）のある患者では、1回24µgを1日1回から開始するなど、慎重に投与すること。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）
3. 重度の腎機能障害のある患者では、患者の状態や症状により1回24µgを1日1回から開始するなど、慎重に投与すること。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）

1.8.2.2.2 設定根拠

ルビプロストンの慢性特発性便秘症患者における用法・用量については用量反応性試験（CC0721）において臨床推奨用量を設定し、これに基づき、検証試験として第Ⅲ相比較試験（CC0831）、長期投与試験として第Ⅲ相長期試験 CC0832 を実施し、設定の妥当性を確認した。

CC0721 試験ではプラセボ、ルビプロストン 16 µg/日、32 µg/日及び 48 µg/日を2週間経口投与し、4群比較により用量反応性を検証した。48 µg/日の用法・用量は有効性の主要評価項目はもとより、副次評価項目においてもほとんどの項目でプラセボに対して有意な改善効果を認めた。

また、副作用は本剤の薬理作用によると考えられる下痢、嘔吐等の軽度な消化器症状が主で、減量、投与中止又は投与終了後に回復することからも、至適な用法・用量は 48 µg/日（24 µg×2回/日）と考えられた。引き続き、この用法・用量に基づき第Ⅲ相試験として CC0831 及び CC0832 試験を実施した。

CC0831 試験における用法・用量は「ルビプロストン 24 µg 又はプラセボを1回1カプセル、1日2回、朝食後及び夕食後に水約 200 mL とともに経口投与する」であり、4週間の投与を行った。なお、有害事象が出現し、治験責任医師または治験分担医師によって治験薬の減量または投与中止が必要と判断された場合には、減量または中止することとした。治験薬を減量する場合には、朝（朝食後）または夕（夕食後）の何れかの治験薬の服用を中止することで投与量調節（減量）を行った。有効性及び安全性の試験結果については 1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠において概説した通り、慢性特発性便秘症患者に対するルビプロストン 48 µg/日、1日2回の4週間投与による有効性と安全性がプラセボを対照として検証されたと判断している。治験薬の服薬状況については、有害事象による治験薬の中止例及び減量例はいずれもルビプロストンのみでそれぞれ 1/62 例（1.6%）、6/62 例（9.7%）であったが、すべての有害事象は治験薬の中止及び減量により

回復した。

CC0832 試験における用法・用量は CC0831 試験におけるルビプロストン群と同様、48 µg/日、1 日 2 回投与で、最長 48 週間（163 例）の投与を行った。有害事象による治験薬の投与量調節については基本的には CC0831 試験と同様であるが、減量後または休薬後に便秘症状が悪化した場合には、治験薬投与を増量、再開することの有用性が有害事象を引き起こす可能性を上回ると治験責任医師または治験分担医師が判断し、患者がこれを希望する場合には、減量または休薬の原因となった有害事象が回復したことの確認後に増量または再開を可とした。治験薬投与例 209 例中、有害事象による減量は 94 例、休薬例は 35 例であった。減量又は休薬する理由となった主な有害事象は、下痢、悪心等の胃腸障害であった。表 1.8-3 に発現率 5%以上の副作用に対する処置と転帰を示したが、多くは回復あるいは軽快するものであった。

表 1.8-5 副作用（発現率 5%以上）に対する治験薬の処置及び転帰

有害事象名	治験薬の処置	例数 ¹⁾	転帰			
			回復	軽快	未回復	回復したが後遺症あり
下痢	なし（継続）	37	37 (17.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	減量	44	43 (20.6)	0 (0.0)	1 (0.5) ²⁾	0 (0.0)
	休薬	11	11 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中止	2	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	なし（継続）	26	26 (12.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	減量	28	26 (12.4)	0 (0.0)	2 (1.0) ²⁾	0 (0.0)
	休薬	9	9 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中止	11	7 (3.3)	0 (0.0)	4 (1.9) ²⁾	0 (0.0)
胸部不快感	なし（継続）	12	12 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	減量	4	2 (1.0)	1 (0.5) ²⁾	1 (0.5) ²⁾	0 (0.0)
	休薬	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中止	1	0 (0.0)	1 (0.5) ²⁾	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	なし（継続）	6	6 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	減量	4	4 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	休薬	1	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中止	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数、() 内 SES に対する% 1): 延べ例数 2): 追跡調査により転帰は回復となった

CSR 表 14.3.1.5 より作成

CC0832 試験の有効性、安全性の結果については 1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠に概説した通り、慢性特発性便秘症の患者に長期投与することにより、自発排便回数を含む多くの有効性評価項目及び便通異常の改善効果が投与後早期より認められ、その効果は第 48 週まで減弱することなく継続した。安全性については、主な有害事象はルビプロストンの薬理作用によると考えられる下痢、悪心等の胃腸障害と胸部不快感で、そのほとんどは投与開始後の早い時期に発現し、有害事象の程度はほとんどが軽度であった。有害事象により投与中止又は投与量調節（減量、休薬）した被験者が見られたが、事象の転帰の多くは回復、軽快するものであった。

CC0832 試験と米国長期試験（SC01S1、SC01S2、SC02S3）の有効性及び安全性に関する類似性については 1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠に示した。

以上の成績から、ルビプロストンの【用法・用量】（案）として、臨床試験において臨床推奨用量として検証された「1回 24 µg を 1 日 2 回」を基本に、有害事象が出現した場合の対処として適宜減量を可能とする、「通常、成人には 1 回 24 µg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。なお、症状により適宜減量する。」を設定した。

なお、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項において、以下に示す 3 点に関連した注意喚起を行った。

- ・ルビプロストンの適応である、いわゆる慢性特発性便秘症は 1.5.1.1.3 便秘症患者の実態及び便秘薬の使用実態に示したように、その病脳期間は非常に長く、継続的な治療を要することが多い。しかし、薬剤投与に関しては、CC0832 試験における治験薬の処置の結果でも明らかなように、症状を勘案しながら、減量、休薬又は中止を考慮して行うべきである。漫然と継続投与がなされないように、この旨を記載した。
- ・薬物動態試験（外国人データ）において、肝機能障害患者では、健康成人に比し、活性代謝物 M3 の C_{max} 、 AUC_t が、中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 66%及び 119%、重度肝機能障害患者では、それぞれ 183%及び 521%高く、薬物動態パラメータに大きな乖離が見られた。したがって、投与にあたっては、1 回 24µg を 1 日 1 回から開始するなど慎重投与が必要との注意喚起を行った。
- ・腎機能障害患者では薬物動態試験（外国人データ）において、透析を必要とする重度腎機能障害患者であっても、健康成人と違いがある結果とはなっていない。しかし、長期投与試験では 45%の患者が減量したこと、わずかであっても重度腎機能障害患者において血中未変化体濃度が上昇していたことから、重度の腎機能障害患者においては症状や全身状態を考慮し、安全性を十分に配慮した用法・用量として、1 日 1 回からの投与開始を含め、慎重な投与を考慮するよう情報提供すべきと考えた。

1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の非臨床成績、臨床成績及び米国の添付文書の記載に基づき、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第606号、薬安第59号）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第607号）に準拠し、使用上の注意（案）を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者 [腸閉塞を悪化させるおそれがある] 2. 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	1. 腸管からの水分分泌を促進することにより、腸閉塞を悪化させるおそれがあることより設定。 2. 国内の治験症例で副作用として過敏症が2例（軽度、中等度各1例）見られていることより設定。 3. 動物（ラット、モルモット）での生殖発生毒性試験結果をもとに設定。
<効能・効果に関連する使用上の注意> 薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。	臨床試験による有効性・安全性の検証が行われていないことより、使用すべきではない対象として示した。 （1.8.2.1.2 参照）
<用法・用量に関連する使用上の注意> 1 本剤による治療により継続的な症状の改善が得られた場合、又は副作用が認められた場合には、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与することのないよう注意すること。（【臨床成績】の項参照） 2. 中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B 又は C）のある患者では、1回 24μg を1日1回から開始するなど、慎重に投与すること。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照） 3. 重度の腎機能障害のある患者では、患者の状態や症状により1回 24μg を1日1回から開始するなど、慎重に投与すること。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）	1. 慢性疾患であることより、投与にあたって漫然と継続投与することがないように注意を喚起。 2. 薬物動態試験で健康成人との大きな乖離が見られていることより設定。 3. 透析患者での病態に影響を及ぼさないよう安全性に十分配慮した。 （1.8.2.2.2 参照）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 中等度又は重度の肝機能障害のある患者〔本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがあるため（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照）。〕 (2) 重度の腎機能障害のある患者〔本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがあるため（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照）。〕		海外で実施した肝機能障害患者における薬物動態試験において、中等度肝障害患者、重度肝障害患者における薬物動態パラメータが健康成人より高かったことより設定した。 薬物動態試験の結果は必ずしも健康成人と大きく異なる結果ではなかったが、透析患者での病態を考慮し、注意喚起した。	
2. 重要な基本的注意 動物実験で胎児喪失が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には妊娠検査を行うなど妊娠中でないことを確認すること。また、本剤の妊娠に及ぼす危険性について患者に十分に説明し、服薬中は避妊させること。なお、本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに医師に連絡するよう、指導すること。		妊婦又は妊娠している可能性がある婦人には禁忌としており、その徹底を図るため注意を喚起した。	
3. 副作用 承認時における安全性評価対象例（1日48μg投与例）315例中、196例（62%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢95例（30%）、悪心73例（23%）等であった。		国内臨床試験315例での副作用（臨床検査値異常含む）の結果を記載した。	
その他の副作用 以下のような副作用が認められた場合には症状に応じて、減量（又は中止）するなど、適切な処置を行うこと。			
	5%以上	1～5%	1%未満
血液及びリンパ系障害			貧血
免疫系障害			気道過敏症
神経系障害		頭痛	浮動性めまい 体位性めまい 感覚鈍麻、傾眠、失神
耳及び迷路障害			回転性めまい
心臓障害		動悸	頻脈
血管障害			ほてり
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	
胃腸障害	下痢（30%）、 悪心（23%）、 腹痛（6%）	腹部不快感、 腹部膨満、 嘔吐	消化不良、排便回数増加、 出血性胃炎、痔核、 逆流性食道炎、口内炎、 心窩部不快感、痔出血、胃腸音異常
皮膚及び皮下組織障害			湿疹、紅斑
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛、筋骨格硬直、 四肢不快感
全身障害及び局所様態	胸部不快感 （5%）		胸痛、不快感 異常感（気分不良）、 倦怠感、浮腫、口渇
臨床検査			血中ビリルビン増加、 血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 血中ブドウ糖増加、 血中トリグリセリド増加、血中尿素増加、 血中γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、 尿中ブドウ糖陽性、 ヘモグロビン減少、 体重増加、 白血球数増加、 血中リン増加、 血中アルカリホスファターゼ増加

使用上の注意（案）	設定根拠
4. 高齢者への投与 一般に高齢者は生理機能（肝機能、腎機能等）が低下しているので、副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。	高齢者に対する一般的注意として設定した。
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 $[^3\text{H}]$ で標識した本剤を用いた動物実験（ラット）で胎児への放射能の移行が認められている。また、動物実験（モルモット）で胎児喪失が報告されている。（禁忌、その他の注意の項参照） (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。 $[^3\text{H}]$ で標識した本剤を用いた動物実験（ラット）で放射能の乳汁中への移行が報告されている。	禁忌及び重要な基本的注意での記載に関連して、動物実験の結果を踏まえ、注意を喚起した。
6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。（国内では使用経験がない）	国内では小児等を対象とした臨床試験を実施していないため設定した。
7. 適用上の注意 薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	PTP 包装であることより、一般的注意として記載した。
8. その他の注意 (1) ラットに本剤 20、100 及び 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与（体表面積換算で臨床用量の 4、20 及び 81 倍）を 2 年間投与したがん原性試験において、400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を投与した雄ラットで精巣の間質細胞腺腫の発生率が有意に増加した。雌ラットでは肝細胞腺腫の用量依存的な発生頻度増加がみられた。 (2) ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、対照群に対し、本剤 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与（体表面積換算で臨床用量の約 166 倍）で着床数及び生存胎児数の有意な減少がみられた。	動物実験で特に注意を要する毒性として、がん原性試験、生殖発生毒性試験の結果を示した。

アミティーザ[®]カプセル 24 μ g に関する資料

1.9 一般的名称に係る文書

株式会社スキャンポファーマ

1.9 一般的名称に係る文書

一般的名称（JAN）は平成 22 年 3 月 4 日付けの薬食審査発 0304 第 3 号により以下のように通知されている。また、国際一般名（INN）も以下のように決定されている（WHO Drug Information, Vol.17, No.2, 2003、r-INN List 49）。

1.9.1 JAN

（日本名）ルビプロストン

（英 名）Lubiprostone

化学名：

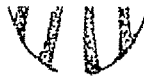
（日本名）7-[(2*R*,4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-(1,1-ジフルオロペンタン-1-イル)-2-ヒドロキシ-6-オキソオクタヒドロシクロペンタ[*b*]ピラン-5-イル]ヘプタン酸

（英 名）7-[(2*R*,4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-(1,1-Difluoropentan-1-yl)-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-yl]heptanoic acid

1.9.2 INN

lubiprostone

化学名：(-)-7-[(2*R*,4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-(1,1-Difluoropentan-1-yl)-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-yl]heptanoic acid

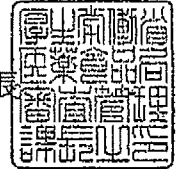


薬食審査発 0304 第 3 号

平成 22 年 3 月 4 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

別添

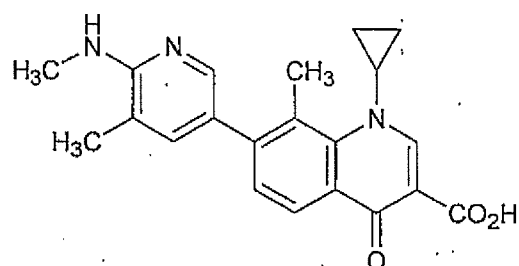
○INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号： 21-1-B6

JAN (日本名): オゼノキサシン

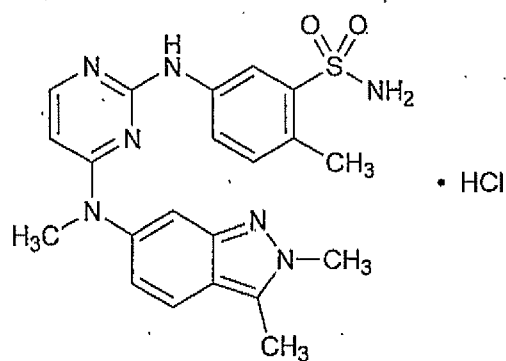
JAN (英名): Ozenoxacin



登録番号： 21-1-B7

JAN (日本名): パゾパニブ塩酸塩

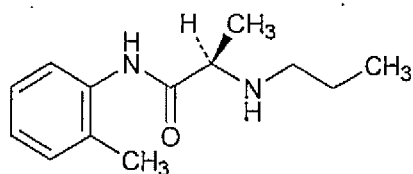
JAN (英名): Pazopanib Hydrochloride



登録番号： 21-1-B8

JAN (日本名): プロピトカイン

JAN (英名): Propitocaine



及び鏡像異性体

登録番号： 21-1-B10

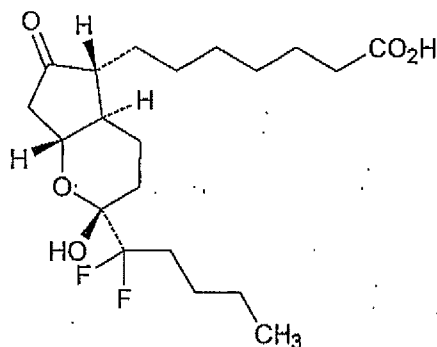
JAN (日本名)： オファツムマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名)： Ofatumumab (Genetical Recombination)

登録番号： 21-1-B12

JAN (日本名)： ルビプロストン

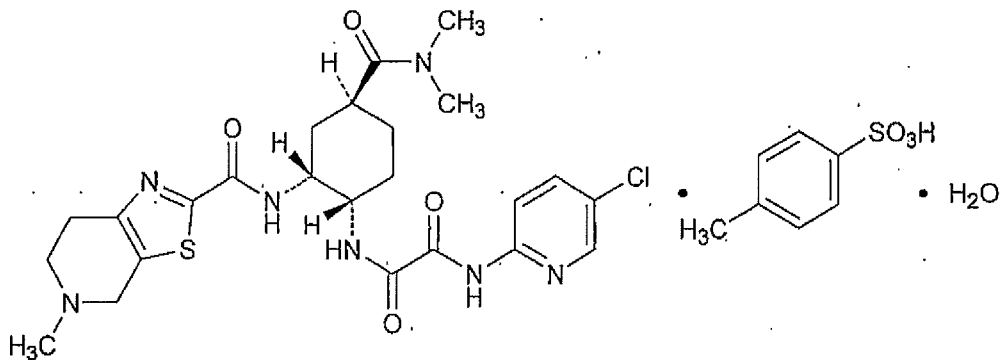
JAN (英名)： Lubiprostone



登録番号： 21-2-B3

JAN (日本名)： エドキサバントシル酸塩水和物

JAN (英名)： Edoxaban Tosilate Hydrate



登録番号： 21-2-B7

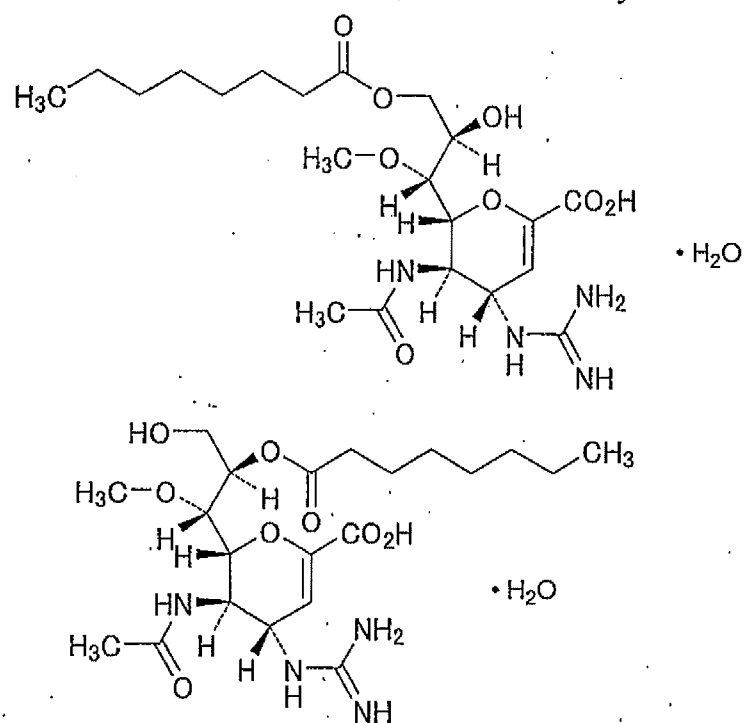
JAN (日本名)： ロミプロスチム (遺伝子組換え)

JAN (英 名)： Romiplostim (Genetical Recombination)

登録番号： 21-2-B8

JAN (日本名)： ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

JAN (英 名)： Laninamivir Octanoate Hydrate



登録番号： 21-2-B9

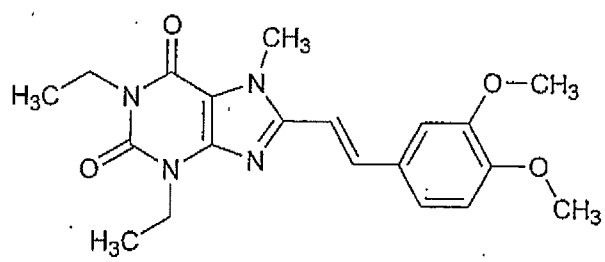
JAN (日本名)： ウステキヌマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名)： Ustekinumab (Genetical Recombination)

登録番号： 21-3-B1

JAN (日本名)： イストラデフィリン

JAN (英 名)： Istradefylline



liraglutidum

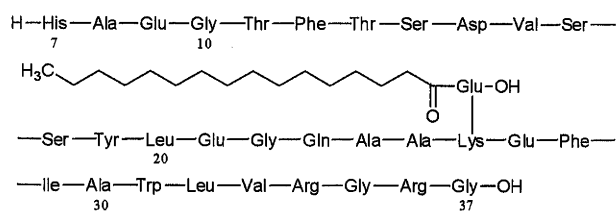
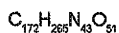
liraglutide

*N*²⁶-(hexadecanoyl-γ-glutamyle)-[34-arginine]GLP-1-(7-37)-peptide

liraglutide

*N*²⁶-(hexadécanoïl-γ-glutamyle)-[34-arginine]GLP-1-(7-37)-peptide

liraglutida

*N*²⁶-(hexadecanoil-γ-glutamilo)-[34-arginina]GLP-1-(7-37)-péptido**lubiprostonum**

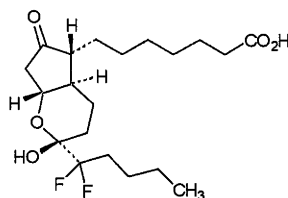
lubiprostone

(-)-7-[(2*R*,4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-(1,1-difluoropentyl)-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-yl]heptanoic acid

lubiprostone

(-)-acide 7-[(2*R*,4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-(1,1-difluoropentyl)-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-yl]heptanoïque

lubiprostona

(-)-ácido 7-[(2*R*,4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-(1,1-difluoropentil)-2-hidroxi-6-oxooctahidrociopenta[*b*]piran-5-il]heptanoico**lumiracoxibum**

lumiracoxib

[2-[(2-chloro-6-fluorophenyl)amino]-5-methylphenyl]acetic acid

lumiracoxib

acide [2-[(2-chloro-6-fluorophényl)amino]-5-méthylphényl]acétique

lumiracoxib

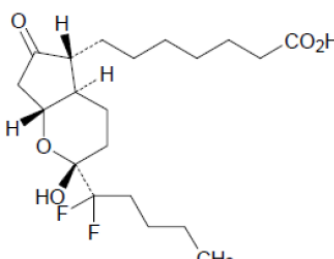
ácido [2-[(2-cloro-6-fluorofenil)amino]-5-metilfenil]acético

アミティーザ[®]カプセル 24 μ g に関する資料

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

株式会社スキャンポファーマ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	7-[(2 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-(1,1-ジフルオロペンタン-1-イル)-2-ヒドロキシ-6-オキソオクタヒドロシクロペンタ[<i>b</i>]ピラン-5-イル]ヘプタン酸																															
構造式																																
効能・効果	慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）																															
用法・用量	通常、成人にはルビプロストンとして1回 24μg を1日2回、朝食後及び夕食後に経口投与する。なお、症状により適宜減量する。																															
劇薬等の指定																																
市販名及び有効成分・分量	原体：ルビプロストン 製剤：アミティーザカプセル 24 μg（1カプセル中ルビプロストン 24 μg 含有）																															
毒性	急性毒性 <table><tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>特記すべき所見又は概略の致死量</th></tr><tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>概略の致死量： ♂ 60 mg/kg, ♀ 30 mg/kg</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>経口</td><td>概略の致死量：♂♀ >40 mg/kg</td></tr></table> 亜急性毒性 <table><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>ラット</td><td>2週</td><td>経口</td><td>0.008, 0.04, 0.2, 1, 5</td><td>0.04</td><td>1 mg/kg 以上で流涎、軟便、体重増加抑制、5 mg/kg で1/5例に死亡が認められた。 0.2 mg/kg 以上の雌及び1 mg/kg 以上の雄で副腎の肥大、1 mg/kg 以上で血小板数の低下(雄のみ)、血中総タンパク量の低下が認められた。</td></tr><tr><td>ラット</td><td>4週 +4週(休薬)</td><td>経口</td><td>0, 0.04, 0.2, 1</td><td>0.2</td><td>0.04 mg/kg 以上で流涎、1 mg/kg で軟便、腹部膨満、体重増加抑制（雄のみ）、摂餌量の減少が認められた。</td></tr></table>					動物種	投与経路	特記すべき所見又は概略の致死量	ラット	経口	概略の致死量： ♂ 60 mg/kg, ♀ 30 mg/kg	イヌ	経口	概略の致死量：♂♀ >40 mg/kg	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	2週	経口	0.008, 0.04, 0.2, 1, 5	0.04	1 mg/kg 以上で流涎、軟便、体重増加抑制、5 mg/kg で1/5例に死亡が認められた。 0.2 mg/kg 以上の雌及び1 mg/kg 以上の雄で副腎の肥大、1 mg/kg 以上で血小板数の低下(雄のみ)、血中総タンパク量の低下が認められた。	ラット	4週 +4週(休薬)	経口	0, 0.04, 0.2, 1	0.2	0.04 mg/kg 以上で流涎、1 mg/kg で軟便、腹部膨満、体重増加抑制（雄のみ）、摂餌量の減少が認められた。
動物種	投与経路	特記すべき所見又は概略の致死量																														
ラット	経口	概略の致死量： ♂ 60 mg/kg, ♀ 30 mg/kg																														
イヌ	経口	概略の致死量：♂♀ >40 mg/kg																														
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																											
ラット	2週	経口	0.008, 0.04, 0.2, 1, 5	0.04	1 mg/kg 以上で流涎、軟便、体重増加抑制、5 mg/kg で1/5例に死亡が認められた。 0.2 mg/kg 以上の雌及び1 mg/kg 以上の雄で副腎の肥大、1 mg/kg 以上で血小板数の低下(雄のみ)、血中総タンパク量の低下が認められた。																											
ラット	4週 +4週(休薬)	経口	0, 0.04, 0.2, 1	0.2	0.04 mg/kg 以上で流涎、1 mg/kg で軟便、腹部膨満、体重増加抑制（雄のみ）、摂餌量の減少が認められた。																											

毒性 (続)	亜急性毒性(続)					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	イヌ	2 週	経口	0.04, 0.2, 1	< 0.04	0.04 mg/kg 以上で軟便、下痢、嘔吐、1 mg/kg で体重減少及び尿電解質濃度の変化が認められた。
	イヌ	4 週 +4 週(休薬)	経口	0, 0.01, 0.07, 0.5	0.01	0.01 mg/kg 以上で下痢症状、0.07 mg/kg 以上で流涎、嘔吐、尿中 Na 総排泄量の低下、0.5 mg/kg で摂餌量減少と体重減少(雌 1 例) が認められた。
	マウス	13 週	経口	0, 0.01□ 0.1, 1, 5	1	0.1 mg/kg 以上で軟便・下痢、5 mg/kg で自発運動量の低下及び体重増加率の減少傾向が認められた。 0.1 mg/kg 以上で前胃・腺胃境界縁の肥厚が認められた。
	慢性毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	26 週	経口	0, 0.016, 0.08, 0.4	♂ 0.08 ♀ 0.4	0.016 mg/kg 以上で一般症状として流涎が認められ、剖検にて、前胃・腺胃境界縁の肥厚が認められた。0.4 mg/kg で摂餌量の減少と体重増加抑制(雄のみ) が認められた。
	イヌ	39 週	経口	0, 0.002, 0.01, 0.05	0.002	0.002 mg/kg 以上で下痢症状、0.01 mg/kg 以上で嘔吐の頻度の増加が認められた。

副作用	1 日 48μg 投与例における安全性評価 副作用発現率（臨床検査異常変動を含む）：196／315 (62.2 %) <table> <tr> <th data-bbox="459 331 901 365">主な副作用の種類</th><th data-bbox="901 331 1447 365">例数（発現率）</th></tr> <tr> <td data-bbox="459 376 901 409">下痢</td><td data-bbox="901 376 1447 409">95 (30.2 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="459 421 901 454">悪心</td><td data-bbox="901 421 1447 454">73 (23.2 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="459 465 901 499">腹痛</td><td data-bbox="901 465 1447 499">18 (5.7 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="459 510 901 544">胸部不快感</td><td data-bbox="901 510 1447 544">17 (5.4 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="459 555 901 589">腹部不快感</td><td data-bbox="901 555 1447 589">14 (4.4 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="459 600 901 633">嘔吐</td><td data-bbox="901 600 1447 633">12 (3.8 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="459 645 901 678">腹部膨満</td><td data-bbox="901 645 1447 678">8 (2.5 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="459 689 901 723">頭痛</td><td data-bbox="901 689 1447 723">8 (2.5 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="459 734 901 768">臨床検査値異常変動 total</td><td data-bbox="901 734 1447 768">10 (3.2 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="459 779 901 813">血中トリグリセリド増加</td><td data-bbox="901 779 1447 813">2 (0.6 %)</td></tr> </table>	主な副作用の種類	例数（発現率）	下痢	95 (30.2 %)	悪心	73 (23.2 %)	腹痛	18 (5.7 %)	胸部不快感	17 (5.4 %)	腹部不快感	14 (4.4 %)	嘔吐	12 (3.8 %)	腹部膨満	8 (2.5 %)	頭痛	8 (2.5 %)	臨床検査値異常変動 total	10 (3.2 %)	血中トリグリセリド増加	2 (0.6 %)
主な副作用の種類	例数（発現率）																						
下痢	95 (30.2 %)																						
悪心	73 (23.2 %)																						
腹痛	18 (5.7 %)																						
胸部不快感	17 (5.4 %)																						
腹部不快感	14 (4.4 %)																						
嘔吐	12 (3.8 %)																						
腹部膨満	8 (2.5 %)																						
頭痛	8 (2.5 %)																						
臨床検査値異常変動 total	10 (3.2 %)																						
血中トリグリセリド増加	2 (0.6 %)																						
会社	株式会社スキャンポファーマ																						

アミティーザ[®]カプセル 24 μ g に関する資料

1.12 添付資料一覧

株式会社スキャンポファーマ

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

3.2.S 原薬

添付なし

3.2.P 製剤

資料番号	表題	施設・研究者
3.2.P	3.2.P 製剤（アミティーザ、軟カプセル剤）	株式会社スキャンポファーマ 【社内資料】

3.2.A その他

資料番号	表題	施設・研究者
3.2.A	3.2.A その他	株式会社スキャンポファーマ 【社内資料】

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	表題	施設・研究者
3.2.R	3.2.R 各極の要求資料	株式会社スキャンポファーマ 【社内資料】

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	試験番号 又は報告書番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.1.1-1	■■■■■	Effect of RU-0211 on Recombinant and Native Intestinal Cell ClC-2 Cl ⁻ channels ■■■■■ 20■■年■■月～20■■年■■月	—	参考資料
4.2.1.1-2	■■■■■	Effect of M3, a SPI-0211 metabolite, on Apical and Basolateral Ion current in T84 Cells ■■■■■ 20■■年■■月～20■■年■■月	—	参考資料
4.2.1.1-3	■■■■■	RU-0211 の腸液分泌促進作用 ■■■■■ 19■■年■■月～19■■年■■月	—	評価資料
4.2.1.1-4	■■■■■	RU-0211 の腸管内への水分分泌促進作用 ■■■■■ 19■■年■■月～19■■年■■月	—	評価資料
4.2.1.1-5	■■■■■	モルヒネの鎮痛作用及び便秘誘発作用に対するRU-0211 の作用 -モルヒネ投与マウスを用いた検討- ■■■■■ 19■■年■■月～19■■年■■月	—	評価資料
4.2.1.1-6	■■■■■	モルヒネ誘発便秘に対するセンノシド、ピコスルファートナトリウム及び酸化マグネシウムの拮抗作用 -モルヒネ投与マウスを用いた検討- ■■■■■ 19■■年■■月～19■■年■■月	—	参考資料
4.2.1.1-7	■■■■■	RU-0211 の腸液分泌促進作用メカニズムの検討 -腸管内への電解質分泌に及ぼす影響- ■■■■■ 19■■年■■月～19■■年■■月	—	評価資料
4.2.1.1-8	■■■■■	Enteropooling Effects of 15 α -OH and 15 β -OH Epimers of the RU-0211 Metabolite M3 (U-E230) -Oral Administration- ■■■■■ 20■■年■■月～20■■年■■月	—	評価資料
4.2.1.1-9	■■■■■	U-E232 の静脈内投与によるラット腸液分泌に及ぼす影響 -21 ng/kg 静脈内投与試験- ■■■■■ 20■■年■■月～20■■年■■月	—	参考資料
4.2.1.1-10	■■■■■	Evaluation of Enteropooling Effects of RU-0211 Tetranor Metabolite ■■■■■ 20■■年■■月～20■■年■■月	—	参考資料

資料番号	試験番号 又は報告書番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.1.1-11	██████	Evaluation of Enteropooling effect of U-E235, 19-Carboxy-15-hydroxy-2,3,4,5,20,-Pentanor-RU-0211, in Rats ████████████████████ 20██年██月～20██年██月	—	参考資料
4.2.1.1-12	██████	Effect of U-E236, a Metabolite of RU-0211, Administered Orally on Intestinal Fluid Secretion in Rats ████████████████████ 20██年██月～20██年██月	—	参考資料

資料番号	試験番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.1.2-1	████████	RU-0211 の EP 受容体及び FP 受容体への作用 -平滑筋を用いた bioassay- ████████████████████ 19██年██月～20██年██月	—	参考資料
4.2.1.2-2	████████	RU-0211 の一般薬理試験 ラット摘出回腸に及ぼす影響 ████████████████ 19██年██月～19██年██月	—	評価資料
4.2.1.2-3	████████	RU-0211 の一般薬理試験 非妊娠ラット摘出子宮に及ぼす影響 ████████████████ 19██年██月～19██年██月	—	評価資料
4.2.1.2-4	████████	RU-0211 の一般薬理試験 モルモット摘出気管に及ぼす影響 ████████████████ 19██年██月～19██年██月	—	評価資料
4.2.1.2-5	████████	RU-0211 の一般薬理試験 -ADP 誘発ウサギ血小板凝集に及ぼす影響 ████████████████ 19██年██月～19██年██月	—	評価資料

資料番号	試験番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.1.3-1	■	RU-0211 の一般薬理試験 19■年■月～19■年■月	—	評価資料
4.2.1.3-2	■	Effect of RU-0211 on Action Potentials in Isolated Canine Cardiac Purkinje Fibers 20■年■月～20■年■月	—	評価資料

4.2.1.4 薬理的薬物相互作用

資料番号	試験番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.1.1-5 (4.2.1.1-5 に 添付)	■■■■■	モルヒネの鎮痛作用及び便秘誘発作用に対する RU-0211 の作用 -モルヒネ投与マウスを用いた検討- ■■■■■ 19■■年■■月～19■■年■■月	—	評価資料

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	試験番号 又は報告書番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.2.1-1	■	Cross-Validation Report (■■■■■) GC/MS Analysis of RU-0211 in Heparin Sodium Rat Plasma ■■■■■ 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	参考資料
4.2.2.1-2	■	Method Validation Report (■■■■■) GC/MS Analysis of RU-0211 in Heparin Sodium Dog Plasma ■■■■■ 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	参考資料
4.2.2.1-3	■■■■■	Method Validation Report (■■■■■) GC/MS/MS Analysis of RU-0211 in Sodium Citrate Human Plasma ■■■■■ 19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日	—	参考資料
4.2.2.1-4	■■■■■	Cross-Validation Report (■■■■■) GC/MS/MS Analysis of RU-0211 in Heparinized Mouse Plasma ■■■■■ 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	評価資料
4.2.2.1-5	■■■■■	Cross-Validation Report (■■■■■) GC/MS/MS Analysis of RU-0211 in Heparinized Rat Plasma ■■■■■ 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	評価資料
4.2.2.1-6	■■■■■	Cross-Validation Report (■■■■■) GC/MS/MS Analysis of RU-0211 in Heparinized Dog Plasma ■■■■■ 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	評価資料
4.2.2.1-7	■■■■■	Validation for the Determination of RU-0211 Concentration in Mouse Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry ■■■■■ 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	評価資料
4.2.2.1-8	■■■■■	Validation for the Determination of RU-0211 Concentration in Rat Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry ■■■■■ 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	評価資料
4.2.2.1-9	■■■■■	Validation for the Determination of RU-0211 Concentration in Rabbit Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry ■■■■■ 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	評価資料
4.2.2.1-10	■■■■■	LC/MS/MSによるヒト血漿中 RU-0211 及び U-E232 の濃度測定法バリデーション ■■■■■ 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	評価資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	試験番号 又は報告書番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.2.2-1	■■■■	Pharmacokinetics of RU-0211 after Single Oral Administration to Mice (25 µg/kg and 50 µg/kg) ■■■■ 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	参考資料
4.2.2.2-2	■■■■	Pharmacokinetics of RU-0211 after Single Oral Administration to Mice (100 µg/kg) ■■■■ 19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	参考資料
4.2.2.2-3	■■■■	³ H-ルビプロストンをラットに単回経口投与したときの吸収，代謝及び排泄 ■■■■ 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	評価資料
4.2.2.2-4	■■■■	Pharmacokinetics of RU-0211 after Single Oral Administration to Rats (50 µg/kg) ■■■■ 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	参考資料
4.2.2.2-5	■■■■	Pharmacokinetics of RU-0211 after Single Oral Administration to Rats (100 µg/kg) ■■■■ 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	参考資料
4.2.2.2-6	■■■■	Pharmacokinetics of RU-0211 - Single intravenous and oral administration to rats - ■■■■ 19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	参考資料
4.2.2.2-7	■■■■	Pharmacokinetics of RU-0211 after Single Oral Administration in Female Rabbit ■■■■ 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	参考資料
4.2.2.2-8	■■■■	Pharmacokinetics of RU-0211 after Single Oral Administration to Dog (5 µg/kg) ■■■■ 19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	評価資料
4.2.2.2-9	■■■■	Radioactivity Concentration in Plasma after Single oral administration of ³ H-RU-0211 to Male Dogs ■■■■ 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	評価資料
4.2.2.2-10	■■■■	Pharmacokinetics of RU-0211 after Single Oral Administration to Monkey (5 µg/kg) ■■■■ 19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	参考資料

4.2.2.3 分布

資料番号	試験番号 又は報告書番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.2.3-1	██████	RU-0211 の動態試験 ラットにおける ^3H -RU-0211 単回経口投与時の組織内 放射能分布およびラット、イス、マウス、ヒト試料を 用いた血漿蛋白結合に関する検討 ██████████ 20██年██月██日～20██年██月██日	—	評価資料
4.2.2.3-2	8212823	Placental Transfer and Lacteal Excretion of ^3H -SPI-0211 Following Administration of a Single Oral Dose to Pregnant Rats ██████████ 20██年██月██日～20██年██月██日	—	評価資料

4.2.2.4 代謝

資料番号	試験番号 又は報告書番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.2.4-1	██████	RU-0211 の in vitro 代謝試験 —ラット、イス及びヒト肝ミクロソームを用いた比較 代謝試験— ██████████ 20██年██月██日～20██年██月██日	—	評価資料
4.2.2.4-2	██████████	Evaluation of Cytochromes P450 Involved in the Biotransformation of RU-0211 to ████████-RU-0211 ██████████ 20██年██月██日～20██年██月██日	—	評価資料
4.2.2.4-3	██████████ ██████████	Investigation of Involvement of Microsomal Carbonyl Reductase in the Biotransformation of RU-0211 to 15-hydroxy-RU-0211 ██████████ 20██年██月██日～20██年██月██日	—	参考資料
4.2.2.4-4	██████	Metabolites of RU-0211 after Oral Administration to Rat, Dog, Monkey and Mouse ██████████ 19██年██月██日～20██年██月██日	—	参考資料
4.2.2.4-5	██████	Metabolite Identification of RU-0211 after Oral Administration in Rats ██████████ 20██年██月██日～20██年██月██日	—	評価資料
4.2.2.4-6	██████	Metabolite Profiling in Rat and Dog Plasma after Oral Administration of ^3H -RU-0211 ██████████ 20██年██月██日～20██年██月██日	—	評価資料
4.2.2.4-7	██████	Metabolites in Gastrointestinal Tissues after Single Oral Administration of RU-0211 to Rats (Preliminary Study) ██████████ 20██年██月██日～20██年██月██日	—	参考資料

4.2.2.4 代謝（続）

資料番号	試験番号 又は報告書番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.2.4-8	■■■■■	HPLC Profiles of Metabolite M3 in Human Plasma and Peak C in Rat Plasma after Oral Administration of ³ H-RU-0211 ■■■■■ 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	—	参考資料
4.2.2.4-9	■■■■■	GLP In Vitro Human Cytochrome P450 Inhibitory Drug-Drug Interaction Study for Sucampo's Proprietary Compound SPI-0211 (RU-0211) ■■■■■ 20■■年■■月～20■■年■■月	—	評価資料
4.2.2.4-10	■■■■■	In Vitro Assessment of the Enzyme Induction Potential of RU-0211 in Primary Cultures of Human Hepatocytes ■■■■■ 20■■年■■月～20■■年■■月	—	評価資料

4.2.2.5 排泄

「4.2.2.2 吸収」に記載した。

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

「4.2.2.4 代謝」に記載した。

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態は実施していない。

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	試験番号 又は報告書番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.3.1-1	403415	RU-0211 のラットを用いる単回経口投与毒性試験 19 年 月 日 - 19 年 月 日	—	評価資料
4.2.3.1-2	600116	RU-0211 のイヌを用いる単回経口投与毒性試験 19 年 月 日 - 19 年 月 日	—	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	試験番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.3.2-1		RU-0211 のマウスを用いる 13 週間反復経口投与によるがん原性予備試験 19 年 月 日 - 20 年 月 日	—	参考資料
4.2.3.2-2	500915	RU-0211 のラットを用いる 2 週間経口投与による反復投与毒性試験 19 年 月 日 - 19 年 月 日	—	参考資料
4.2.3.2-3	500116	RU-0211 のラットを用いる 4 週間経口投与および 4 週間休薬による反復投与毒性試験 19 年 月 日 - 20 年 月 日	—	評価資料
4.2.3.2-4	550218	RU-0211 のラットを用いる 26 週間経口投与による反復投与毒性試験 19 年 月 日 - 20 年 月 日	—	評価資料
4.2.3.2-5	640216	RU-0211 のイヌを用いる 2 週間経口投与による反復投与毒性試験 19 年 月 日 - 19 年 月 日	—	参考資料
4.2.3.2-6	640316	RU-0211 のイヌを用いる 4 週間経口投与および 4 週間休薬による反復投与毒性試験 19 年 月 日 - 20 年 月 日	—	評価資料
4.2.3.2-7	670119	RU-0211 のイヌを用いる 39 週間経口投与による反復投与毒性試験 19 年 月 日 - 20 年 月 日	—	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	試験番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.3.3.1-1	900915	RU-0211 の細菌を用いる復帰突然変異試験 19■■年■■月■■日-19■■年■■月■■日	—	評価資料
4.2.3.3.1-2	971415	RU-0211 の哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験 19■■年■■月■■日-19■■年■■月■■日	—	評価資料
4.2.3.3.1-3	7142-106	L5178Y TK ⁺ Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay With a Confirmatory Assay With RU-0211 20■■年■■月■■日-20■■年■■月■■日	—	評価資料
4.2.3.3.2-1	940315	RU-0211 のマウスを用いる小核試験 19■■年■■月■■日-19■■年■■月■■日	—	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	試験番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.3.4.1-1	7142-109	104-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study with RU-0211 in B6C3F1 Mice 20■■年■■月■■日-20■■年■■月■■日	—	評価資料
4.2.3.4.1-2	7142-100	104-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study with RU-0211 in Sprague-Dawley Rats 20■■年■■月■■日-20■■年■■月■■日	—	評価資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	試験番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.3.5.1-1	100116	RU-0211 のラットにおける経口投与による受胎能お よび着床までの初期胚発生に関する試験 19■■年■■月■■日-19■■年■■月■■日	—	評価資料
4.2.3.5.2-1	7142-101	Dose Range-finding Developmental Toxicity Study in Rats 20■■年■■月■■日-20■■年■■月■■日	—	参考資料
4.2.3.5.2-2	7142-102	Rat Developmental Toxicity Study (Evaluation of Oral Capsule RU-0211 Administration) 20■■年■■月■■日-20■■年■■月■■日	—	評価資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験（続）

資料番号	試験番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.3.5.2-3	7142-103	Dose Range-finding Developmental Toxicity Study with Oral Administration of RU-0211 in Rabbits 20 年 月 日 - 20 年 月 日	—	参考資料
4.2.3.5.2-4	7142-104	Developmental Toxicity Study with Oral Administration of RU-0211 in Rabbits 20 年 月 日 - 20 年 月 日	—	評価資料
4.2.3.5.3-1	7142-105	Study for Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in the Rat (Evaluation of Oral Capsule RU-0211 Administration) 20 年 月 日 - 20 年 月 日	—	評価資料

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	試験番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.3.7.1-1	800919	RU-0211 のモルモットを用いた抗原性試験 19 年 月 日 - 19 年 月 日	—	評価資料
4.2.3.7.6-1	901021	RU-0211 代謝物 (U-E231) の細菌を用いる復帰突然変異試験 20 年 月 日 - 20 年 月 日	—	評価資料
4.2.3.7.6-2	900921	RU-0211 代謝物 (U-E232) の細菌を用いる復帰突然変異試験 20 年 月 日 - 20 年 月 日	—	評価資料
4.2.3.7.6-3	971921	RU-0211 代謝物 (U-E231) のほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験 20 年 月 日 - 20 年 月 日	—	評価資料
4.2.3.7.6-4	971821	RU-0211 代謝物 (U-E232) のほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験 20 年 月 日 - 20 年 月 日	—	評価資料
4.2.3.7.7-1	4619-001	Dosage Range Toxicity Study of RU-0211 in Pregnant Guinea Pigs 20 年 月 日 - 20 年 月 日	—	評価資料

資料番号	試験番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
4.2.3.7.7-2	4619-002	Oral (Capsule) Abortion/Resorption Study of RU-0211 in Guinea Pigs [REDACTED] 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日-20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	—	評価資料
4.2.3.7.7-3	[REDACTED]	A Study to Evaluate the Abortifacient Effect of RU-0211 in Rhesus Monkeys by Oral Gavage Administration [REDACTED] 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日-20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	—	評価資料

4.3 参考文献

4.3.1 薬理試験

資料番号	タイトル	著者	掲載誌等	評価資料 参考資料
2.6.2-1	Role of CFTR in the colon.	Greger R.	Annu Rev Physiol. 2000; 62: 467-91.	—
2.6.2-2	Regulation of CIC-2 chloride channels in T ₈₄ cells by TGF- α .	Bali M, Lipecka J, Edelman A, Fritsch J.	Am J Physiol Cell Physiol. 2001; 280: C1588-98.	—
2.6.2-3	Inhibition of enterotoxin-induced porcine colonic secretion by diarylsulfonylureas in vitro.	O'Donnell EK, Sedlacek RL, Singh AK, Schultz BD.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2000; 279: G1104-12.	—
2.6.2-4	Expression of the chloride channel CIC-2 in the murine small intestine epithelium.	Gyömörey K, Yeager H, Ackerley C, Garami E, Bear CE.	Am J Physiol Cell Physiol. 2000; 279: C1787-94.	—
2.6.2-5	CIC-2 contributes to native chloride secretion by a human intestinal cell line, Caco-2.	Mohammad-Panah R, Gyomory K, Rommens J, Choudhury M, Li C, Wang Y, Bear CE.	J Biol Chem. 2001; 276: 8306-13.	—
2.6.2-6	Cloning of CIC-2 chloride channel from murine duodenum and its presence in CFTR knockout mice.	Joo NS, Clarke LL, Han BH, Forte LR, Kim HD.	Biochim Biophys Acta. 1999; 1446: 431-7.	—
2.6.2-7	CIC chloride channels.	Mindell JA, Maduke M.	Genome Biol. 2001; 2: Reviews3003.1-3003.6.	—
2.6.2-8	From tonus to tonicity: Physiology of CIC chloride channels.	Waldegger S, Jentsch TJ.	J Am Soc Nephrol. 2000; 11: 1331-9.	—
2.6.2-9	CFTR!	Fuller CM, Benos DJ.	Am J Physiol. 1992; 263: C267-86.	—
2.6.2-10	The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and its function in epithelial transport.	Kunzelmann K.	Rev Physiol Biochem Pharmacol. 1999; 137: 1-70.	—
2.6.2-11	Inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel currents by arachidonic acid.	Linsdell P.	Can J Physiol Pharmacol. 2000; 78: 490-9.	—
2.6.2-12	SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human CIC-2 chloride currents.	Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, Li Q, Sherry AM, Patchen ML, Ueno R.	Am J Physiol Cell Physiol. 2004; 287: C1173-83.	—
2.6.2-13	Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches.	Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ.	Pflügers Arch. 1981; 391: 85-100.	—
2.6.2-14	Ion Channels and Disease.	Ashcroft FM (Editor).	Academic Press, New York, 2000.	—
2.6.2-15	Apical and basolateral ATP stimulates tracheal epithelial chloride secretion via multiple purinergic receptors.	Hwang TH, Schwiebert EM, Guggino WB.	Am J Physiol. 1996; 270: C1611-23.	—

4.3.1 薬理試験（続）

資料番号	タイトル	著者	掲載誌等	評価資料 参考資料
2.6.2-16	PBA increases CFTR expression but at high doses inhibits Cl ⁻ secretion in Calu-3 airway epithelial cells.	Loffing J, Moyer BD, Reynolds D, Stanton BA.	AM J Physiol. 1999; 277: L700-8.	—
2.6.2-17	The mouse anti-morphine constipation test - a simple laboratory test of the gastrointestinal side-effect potential of orally administered prostaglandin analogues.	Christmas AJ.	Prostaglandins. 1979; 18: 279-84.	—
2.6.2-18	Recovery of mucosal barrier function in ischemic porcine ileum and colon is stimulated by a novel agonist of the ClC-2chloride channel, lubiprostone.	Moeser AJ, Nighot PK, Engelke KJ, Ueno R, Bilikslager AT.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007; 292: G647-56.	—
2.6.2-19	Insight into opioid action in the intestinal tract.	De Luca A, Coupar IM.	Pharmacol Ther. 1996; 69: 103-15.	—
2.6.2-20	癌性疼痛の治療 5) 麻薬-内服薬及び座薬	平賀一陽	医薬ジャーナル 1995; 31: 2443-7.	—
2.6.2-21	モルヒネの副作用対策 (1) 便秘	武田文和	最新医学 1990; 45: 990-1.	—

4.3.2 薬物動態試験

該当資料なし

4.3.3 毒性試験

Vol. No. 資料番号	タイトル	著者	掲載誌等	評価資料 参考資料
2.6.6-1	Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers.	Camilleri M, Bharucha AE et al	AM J Physiol. Gastrointest Liver Physiol 290:G942-G947, 2006	—
2.6.6-2	Prostaglandin E1・ α -cyclodextrin 包接化合物の毒性試験（第2報）	松岡ら	現代医療 10:869-907, 1978	—
2.6.6-3	Misoprostol(SC29333) dispersion のラットにおける5週間胃内投与及び5週間回復毒性試験	渡辺ら	実中研前臨床研究報 11 (1):39-59, 1985	—

5.2 臨床試験

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

該当文書なし

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当文書なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	試験番号 又は報告書番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
5.3.3.1-1	RTU/0211SA-0011	Plasma Pharmacokinetics, Metabolism and Excretion of ³ H-RU-0211 After Single Oral Administration(72 μ g) in Normal Healthy Volunteers	—	参考資料
5.3.3.1-1 (付)	7142-108	Protein Binding Assessment of ³ H-RU-0211-Derived Radioactivity in Human Plasma	—	参考資料
5.3.3.1-2	SPI/0211SA-0312	Plasma Pharmacokinetics, Metabolism, Excretion, and Food-Effect Bioavailability of ³ H-RU-0211 After Single Oral Administration(72 μ g) in Normal Healthy Volunteers	—	参考資料
5.3.3.1-2 (付)	EIH122	Metabolite Profiling of Metabolite M3 (U-E231/U-E232) in Human Plasma after Oral Administration of ³ H-RU-0211	—	参考資料
5.3.3.1-3	SPL/0211NA0311	RU-0211 カプセル第1相試験 —単回投与—（治験実施計画書番号： SPL/0211NA0311）	—	評価資料
5.3.3.1-4	SPL/0211NA0611	RU-0211 カプセル第1相試験 -反復投与試験-	—	評価資料

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当文書なし

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

該当文書なし

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

該当文書なし

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

該当文書なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

該当文書なし

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	試験番号 又は報告書番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
5.3.4.2-1	SPI/0211SPK-0641	A Multi-center, Open-labeled Study of the Safety and Pharmacokinetics of Oral Lubiprostone in Subjects with Renal Impairment	—	参考資料
5.3.4.2-2	SPI/0211SPK-0642	A Multi-center, Open-labeled Study of the Safety and Pharmacokinetics of Oral Lubiprostone in Subjects with Hepatic Impairment	—	参考資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	試験番号 又は報告書番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
5.3.5.1-1	SPL/0211CC0721	慢性特発性便秘症患者におけるルビプロストン経口投与の安全性および有効性の検討を目的とした多施設共同、並行群間、二重盲検、プラセボ対照、用量反応性試験	—	評価資料
5.3.5.1-2	SPL/0211CC0831	慢性特発性便秘症患者におけるルビプロストン経口投与の安全性および有効性の検討を目的とした多施設共同、並行群間、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験	—	評価資料
5.3.5.1-3	RTU/0211SC9921	Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multi-Center Phase IIb Study of the Safety and Efficacy of Oral RU-0211 in Patients with Chronic Constipation	—	参考資料
5.3.5.1-4	RTU/0211SC9921	Retrospective Review of ECGs From the Completed Phase IIB Constipation Study: Protocol RTU/0211SC9921	—	参考資料
5.3.5.1-5	RTU/0211SC0131	Multi-Center ,Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study of the Efficacy and Safety of Oral RU-0211 for the treatment of Chronic Constipation	—	参考資料
5.3.5.1-6	RTU/0211SC0232	Multi-Center ,Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study of the Efficacy and Safety of Oral RU-0211 for the Treatment of Occasional Constipation	—	参考資料
5.3.5.1-7	RTU/0211SC01S2	A Phase III, Multi-Center, 7-Week Randomized Withdrawal and 48-Week Open-Label Safety Study of Oral RU-0211 for the Treatment of Occasional Constipation Integrated Clinical Study Report for Study Period 1: (7-Week Randomized Withdrawal Study)	—	参考資料
5.3.5.1-8	SPI/0211SC-0411	A Definitive Phase I Study to Evaluate the Cardiac safety of Oral RU-0211 in Healthy Volunteers	—	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	試験番号 又は報告書番号	表題・実施施設・実施期間	掲載誌等	評価資料 参考資料
5.3.5.2-1	SPL/0211CC0832	慢性特発性便秘症患者におけるルビプロストン経口投与の安全性及び有効性の検討を目的とした多施設共同、非盲検、第Ⅲ相長期投与試験（中間解析）	—	評価資料
5.3.5.2-1-1	SPL/0211CC0832	慢性特発性便秘症患者におけるルビプロストン経口投与の安全性及び有効性の検討を目的とした多施設共同、非盲検、第Ⅲ相長期投与試験	—	評価資料
5.3.5.2-2	RTU/0211SC01S1	Multi-Center, Open-Label, Safety Study of Oral RU-0211 for the Treatment of Occasional Constipation	—	評価資料
5.3.5.2-3	RTU/0211SC01S2	A Phase III, Multi-Center, 7-Week Randomized Withdrawal and 48-Week Open-Label Safety Study of Oral RU-0211 for the Treatment of Occasional Constipation Integrated Clinical Study Report for Study Period 2: 48-Week Open-Label Study	—	評価資料
5.3.5.2-4	RTU/0211SC02S3	A Phase III 48-Week Open-Label Safety Study of Oral RU-0211 for the Treatment of Occasional Constipation	—	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

（正式な統合解析、メタアナリシス、ブリッジングに関する解析を含む）

該当文書なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当文書なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当文書なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 用量反応性試験

5.3.7.2 第Ⅲ相比較試験

5.3.7.3 第Ⅲ相長期投与試験

5.3.7.4 米国第Ⅲ相長期投与試験 1

5.3.7.5 米国第Ⅲ相長期投与試験 2

5.3.7.6 米国第Ⅲ相長期投与試験 3

5.4 参考文献

- 5.4.1 武田 宏司ら：便秘、内科診断学第2版、医学書院
- 5.4.2 Constipation, National Digestive Diseases Information Clearinghouse, NIH, U.S.DHSS
- 5.4.3 CDR Brooks D. Cash et al. Update on the Management of Adults With Chronic Idiopathic Constipation, *The Journal of Family Practice* 2007; 56:513-519
- 5.4.4 三浦総一郎ら：便秘の病因、病態、便秘の薬物療法、3-8、協和企画
- 5.4.5 上野文昭ら：便秘の治療、便秘の薬物療法、9-15、協和企画
- 5.4.6 Longstreth GF, et al. *Gastroenterology* 2006; 130:1480
- 5.4.7 便秘症患者の分析：日本大腸肛門病会誌 43:473-479, 1990
- 5.4.8 プルゼニド®添付文書 [2009年9月改訂（第7版）]
- 5.4.9 マグラックス®錠添付文書 [2008年9月改訂（第5版）]
- 5.4.10 Clinical Study Report #RTU/CTR99-004 Synopsis
- 5.4.11 [REDACTED]
- 5.4.12 [REDACTED]
- 5.4.13 [REDACTED]
- 5.4.14 [REDACTED]
- 5.4.15 Lewis. S.J et al. Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:920-924
- 5.4.16 Ware Jr JE. Et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I .Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83
- 5.4.17 Fukuhara S. et al. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1045-1053
- 5.4.18 Kanazawa M. et al. Translation and validation of a Japanese version of the irritable bowel syndrome-quality of life measure (IBS-QOL-J). *BioPsychoSoc Med* 2007; 1:6
- 5.4.19 Lubiprostone stimulates secretion from tracheal submucosal glands of sheep, pigs, and humans, *Am J Physiol. Lung Cell Mol Physiol.* 296:L811-L824, 2009