

**2021年11月改訂(第14版)
*2018年11月改訂
貯法：気密容器、室温保存
使用期限：ケースに記載

日本標準商品分類番号

872359

処方箋医薬品^(注)

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12 μ g

アミティーザ[®]カプセル24 μ g

(ルビプロストンカプセル)

承認番号
12 μ g：23000AMX00816
24 μ g：22400AMX00733
薬価収載
*12 μ g：2018年11月
24 μ g：2012年11月
販売開始
*12 μ g：2018年11月
24 μ g：2012年11月
国際誕生
2006年1月

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

Amitiza[®]

■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

販売名	アミティーザカプセル12 μ g			アミティーザカプセル24 μ g		
成分・含量	1カプセル中 ルビプロストン12 μ g			1カプセル中 ルビプロストン24 μ g		
添加物	中鎖脂肪酸トリグリセリド、ゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、酸化チタン			中鎖脂肪酸トリグリセリド、ゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、酸化チタン、黄色5号		
色・剤形	白色不透明の軟カプセル			淡橙色の軟カプセル		
大きさ	長径	短径	重量	長径	短径	重量
	9.5mm	6.0mm	0.2g	9.5mm	6.0mm	0.2g
識別コード	SPI AB (PTPシートに表示)			SPI AA (PTPシートに表示)		

■効能・効果

慢性便秘症 (器質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> **

症候性の慢性便秘症患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していない。

■用法・用量

通常、成人にはルビプロストンとして1回24 μ g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24 μ g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 μ g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48 μ g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。

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%未満	1%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害			貧血	
免疫系障害			気道過敏症	
代謝及び栄養障害				食欲減退
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	低血圧
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難		咳嗽
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、心窩部不快感、痔出血	
皮膚及び皮下組織障害			湿疹、紅斑	発疹

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
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、口渴	
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	血圧低下

※自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

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。

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 μ g/kg/日投与（体表面積換算で臨床用量の4、20及び81倍）を2年間投与したががん原性試験において、400 μ g/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。
- (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 μ g/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。

■薬物動態

1. 吸収

健康成人に本剤24、48、72 μ g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（10pg/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 (pg・h/mL)
24 μ g群	5	21.2±9.6	10.9±9.4
48 μ g群	8	38.6±19.4	35.6±17.4
72 μ g群	8	53.1±30.2	66.0±58.1

平均値±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、血液中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。海外マスバ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 μ g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 μ g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 μ g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（10pg/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 μ g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（10pg/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ヵ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 μ g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。

<表 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 ±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%

2. 長期投与試験

自発排便回数が平均3回/週未満の状態が6ヵ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 μ g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。

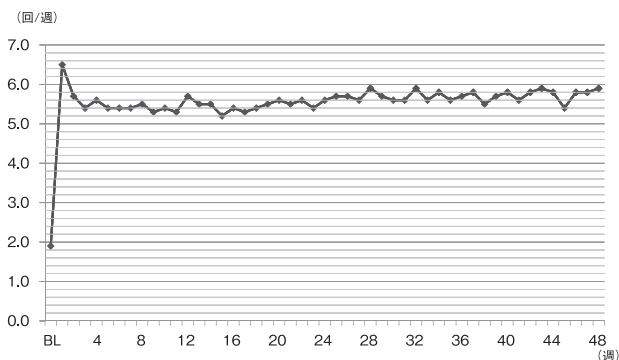


図 自発排便回数の推移 (平均値)

3. 自発排便回数の変化量に基づく同等性の確認

自発排便回数が平均3回/週未満の状態が6ヵ月以上持続している慢性便秘症の患者を対象に、12 μ g(試験製剤)群は1回12 μ gカプセルを2カプセルずつ、24 μ g(標準製剤)群は1回24 μ gカプセルを1カプセルずつ、1日2回朝夕食後に7日間投与した。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、95%信頼区間は事前に設定した同等性マージンの範囲内であった。

<表 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	変化量	群間差 [95%信頼区間]
12 μ g ⁱ⁾ 群 (n=60)	3.0 \pm 3.87	-0.4 [-1.4, 0.2]
24 μ g ⁱⁱ⁾ 群 (n=65)	3.5 \pm 3.51	

PPS: 治験実施計画書に適合した対象集団
平均値 \pm 標準偏差, 同等性マージン: \pm 1.6回

ⁱ⁾ 試験製剤, ⁱⁱ⁾ 標準製剤

4. Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 (海外試験)

非がん性疼痛にオピオイドを使用中で、自発排便回数が平均3回/週未満であり、自発排便の25%以上で硬い/非常に硬い便、残便感、自発排便時のいきみが中等度から極めて重度の一つ以上が該当する患者を対象に、プラセボ又は本剤24 μ gを1日2回12週間経口投与したとき、主要評価項目である「1週間あたりの自然排便回数1回以上増加、かつ9週間以上で1週間あたり3回以上の自然排便がある被験者」は本剤群27.1%(58/214例)、プラセボ群18.9%(41/217例)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。本剤群の副作用発現頻度は28.3%(219例中62例)であった。主な副作用は、下痢9.6%(21/219例)、悪心8.2%(18/219例)、腹痛5.5%(12/219例)等であった。

■薬効薬理

1. クロライドイオンチャネルに対する作用

ClC-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 μ g/kg以上の投与量で小腸におけるグラフィ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 μ g/kg及び1 μ g/kgで小腸内液量が増加した³⁾。また、³H₂Oを静脈内投与したラットにおいて、本剤10 μ g/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

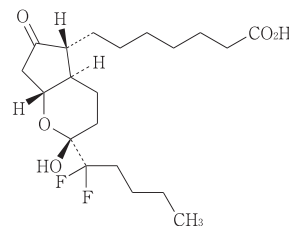
一般名: ルビプロストン (Lubiprostone) [JAN]

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

分子式: C₂₀H₃₂F₂O₅

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

アミティーザカプセル12 μ g PTP: 100カプセル (10カプセル \times 10)
500カプセル (10カプセル \times 50)

アミティーザカプセル24 μ g PTP: 100カプセル (10カプセル \times 10)
500カプセル (10カプセル \times 50)

■主要文献

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

■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。

マイランEPD合同会社 くすり相談室

〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

フリーダイヤル 0120-938-837



製造販売元
マイランEPD合同会社
東京都港区虎ノ門5丁目11番2号