

やくほう紙

第75号 <4月発行>
2017年(平成29年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 岡島 亜衣

リンゼス®錠0.25mg —便秘型過敏性腸症候群治療薬—

はじめに

過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome : IBS) は、感染症や出血などの器質的疾患を伴わず、腹痛・腹部不快感と便通異常を主とする消化器症状が長期間続くもしくは悪化・改善を繰り返す機能性消化管疾患です。便形状に基づき4つのサブタイプ [便秘型 IBS (IBS-C)、下痢型 IBS (IBS-D)、混合型 IBS (IBS-M) 及び分類不能型 IBS (IBS-U)] に分類されます¹⁾。これらの症状はストレスなどにより腸管の機能異常、特に腸管平滑筋の攣縮と知覚過敏が引き起こされるため生じると考えられています。いずれのサブタイプも致死的ではありませんが、その症状により日常生活や社会的活動が妨げられ、QOLが著しく低下することが報告されています²⁾。IBSの症状は誰もが経験する腹痛や便秘・下痢であり、それ自体は珍しくありませんが、有効性や安全性に優れ、かつ長期使用が可能な薬剤が少ないため新規薬剤の登場が待ち望まれています。

過敏性腸症候群

○疫学

IBSの診断基準として現在は2006年に作成されたRomeIII基準が用いられています。RomeIII基準でIBSは『腹痛あるいは腹部不快感が最近3か月の中の1か月につき少なくとも3日以上は生じ、①排便によって軽快する、②排便頻度の変化で始まる、③便性状(外観)の変化で始まる、の3つのうち2つ以上を満たすもの』と定義されています。腹痛あるいは腹部不快感という腹部症状が重視される点の特徴で、その性状が排便の変化や便の性状の変化によって悪化したり改善したりする点が重要です。

国内外の一般人口に対する調査ではIBSの

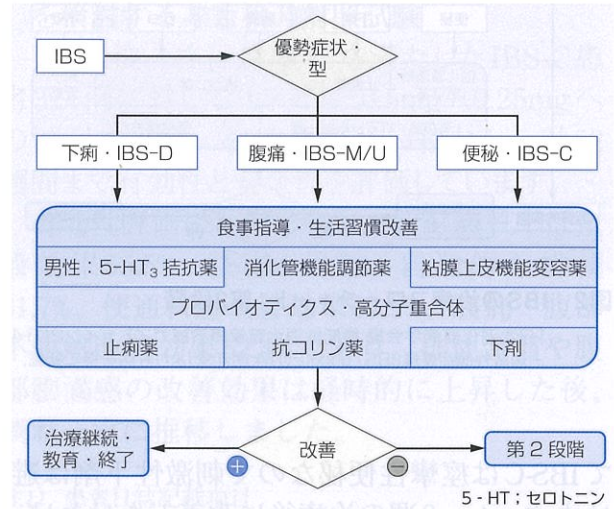


図1 IBSの治療フローチャート：第1段階

〔日本消化器病学会編：機能性消化管疾患診療ガイドライン2014—過敏性腸症候群 (IBS). p.xx, 2014. 南江堂〕より許諾を得て転載。

有病率は約11%と報告されています³⁾。国内ではRome III基準を用いた一般成人を対象とした調査から、IBSの有病率は約13%⁴⁾⁵⁾、サブタイプの割合はIBS-C 24%、IBS-D 29%、IBS-M 47%と報告されています⁵⁾。

性差は男性10.7%に対して女性15.5%と優位に女性に多く、男性ではIBS-D、女性ではIBS-Cの有病率が高いです⁵⁾。年齢は男女ともに40歳代以降で有病率が減少する傾向があります³⁾⁵⁾。その他に感染性腸炎がIBS発症リスクを高め⁶⁾、不安やストレスが病状を助長することが示唆されています⁷⁾。

○治療

IBSの診断・治療指針として消化器内科学会よりガイドラインが作成・公表されています⁸⁾。IBSの治療目標は「患者自身の報告による主症状の改善が得られること」であり、患者が理解できる言葉で病態生理を十分に説明し、納得を得ることで良好な患者-医師関係を築くことが重要です。

治療は大きく3段階に分けられています。第1段階 (図1) では食事と生活習慣改善の指導を行い、サブタイプや優勢症状に基づいて消化管主体の治療を行います。注意点とし

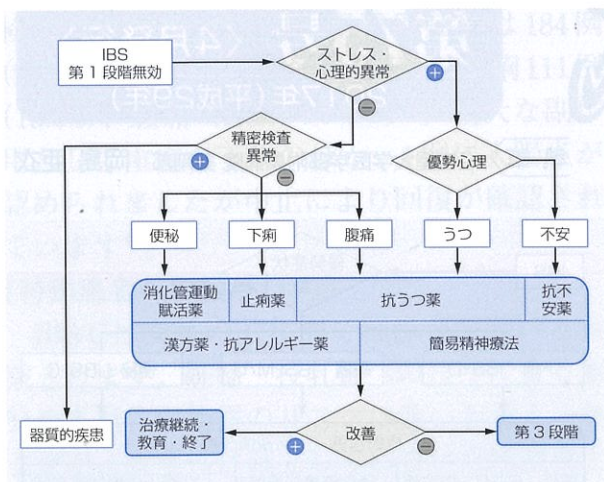


図2 IBSの治療フローチャート：第2段階

「日本消化器病学会編：機能的消化管疾患診療ガイドライン2014—過敏性腸症候群 (IBS), p.xxi, 2014, 南江堂」より許諾を得て転載。

てIBS-Cは痙攣性便秘なので刺激性下剤は避けます。4～8週の治療後に改善がなければ、第2段階（図2）に移行し、消化管主体の治療が無効であったことを踏まえて、中枢機能の調節を含んだ知覚過敏による腹痛と精神神経症状に対する治療を行います。ストレスや心理的異常が症状にあまり関与していない場合は、精密検査により器質的疾患の有無を再評価します。関与が大きければ抗うつ薬や抗不安薬を使用し4～8週間治療を行います。改善がなければ第3段階に移り、心理療法を加味して心療内科や精神科との連携を考慮します。

リンゼス®

リンゼス®（一般名：リナクロチド）はグアニル酸シクラーゼC（GC-C）受容体アゴニストとして作用する14個のアミノ酸残基からなる合成ペプチドです。2016年12月にアステラス製薬株式会社が製造販売承認を取得したIBS-Cに適応を有する本邦初の薬剤です。国外では成人のIBS-Cと慢性特発性便秘症の適応で30か国以上で承認されています。

○作用機序

リナクロチドは腸粘膜上皮細胞に存在するGC-C受容体を活性化することにより、細胞内のサイクリックGMP（cGMP）濃度を増加させる。cGMPがPKGⅡの活性化を介してCFTR（イオンチャンネル蛋白）をリン酸化するとイオンチャンネルが開き、HCO₃⁻やCl⁻が排出され、腸管分泌と腸管輸送能を促進させます。さらに

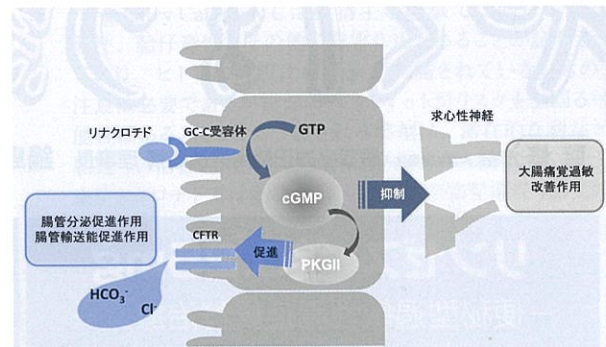


図3 リナクロチドの作用機序

腸粘膜上皮細胞内のcGMPを増加させることで腸管分泌量を増やし、腸管輸送能を促進する。また求心性神経を抑制することで腹痛を軽減する。CFTR：囊胞性線維症膜貫通調節因子、イオンチャンネルタンパク質の一つ、cGMP：サイクリックGMP、PKGⅡ：プロテインキナーゼⅡ、GC-C：グアニル酸シクラーゼC、GTP：グアノシン三リン酸、HCO₃⁻：重碳酸イオン、Cl⁻：塩化物イオン

cGMPが腸管を起始部とする求心性神経の発火を抑制することで、ストレスや大腸炎によって引き起こされる大腸痛覚過敏を緩和します（図3）。リナクロチドによるこれらの大腸機能促進作用および痛覚過敏改善作用が、IBS-Cにおける排便異常と腹痛・腹部不快感の改善に寄与していると考えられています⁹⁾。

○薬物動態

リナクロチドの単回・反復投与後、リナクロチドおよび代謝活性物である脱チロシン体の血漿中濃度はすべての時点において定量下限未満であり、消化管での吸収率は極めて低いとされています。これはリナクロチドの水への溶解性が高く膜透過性が低いこと、また消化管内に存在するタンパク質分解酵素により低分子ペプチドや天然型アミノ酸まで分解され、再利用されることに由来すると考えられます。さらにシトクロムP450（CYP）の基質にはならないこと、CYP分子種の阻害作用は弱く誘導作用がないこと、P糖タンパク質を始めとしたトランスポーターに対する阻害作用を有しないことが確認されており、他の薬物との相互作用はほぼないと考えられます⁹⁾。

○用法用量

リナクロチドは1日1回、食前に0.5mgを服用します。国内第I相試験の反復・投与時期探索試験において食前・食後投与を検討した際に、血漿中濃度はすべての時点で定量下

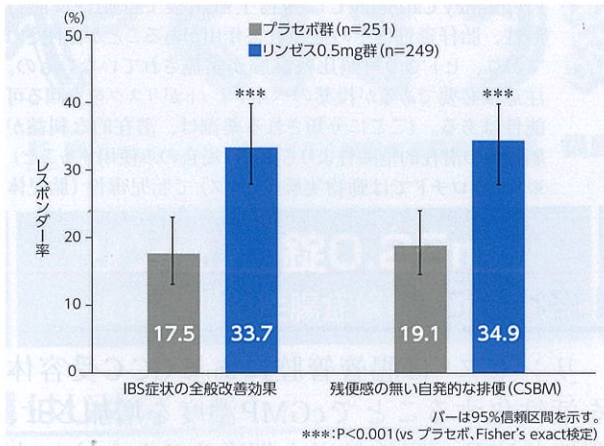


図4 IBS-C患者を対象としたリンゼス®錠の臨床成績

リンゼス®錠0.5mg群とプラセボ群の有効性を服用12週間後におけるIBS症状の全般改善効果及び残便感のない自発的な排便のレスポ

ンダー率を評価した国内第III相臨床試験

限未満でしたが、食後反復投与時に軟便を含む下痢の発現率が高かったため食前服用とされました。なお症状により0.25mgに減量を考慮します。

○臨床成績

リンゼス®の国内臨床試験 [CL-0031]¹⁰⁾を以下に示します。

●第I期；有効性と安全性を検討した国内第III相試験

IBS-C患者500例をプラセボ群とリンゼス®0.5mg群に1:1にランダムに割付け、12週間経口投与し、主要評価項目としてIBS症状の全般改善効果および残便感のない自発的な排便 (Complete Spontaneous Bowel Movement; CSBM) のレスポ

ンダー率を患者日誌^{注1)}のデータを用いて評価しています^{注2)}。全般改善効果のレスポ

ンダー率はプラセボ群17.5%、リンゼス®群33.7%でリンゼス®群に有意な改善が認められました (p<0.001)。CSBMのレスポ

ンダー率はプラセボ群45.8%、リンゼス®群72.3% (p<0.001) といずれにおいてもリンゼス®群に有意な改善が認められました。

●第II期；長期投与した際の安全性と有効性を検討する非盲検非対照試験

第I期後、移行基準^{注3)}を満たしたIBS-C患者324例に対してリンゼス®0.5mg (0.25mgへの減量も可能) を40週間経口投与し、計52週間まで有効性と安全性を評価しています。

有効性評価において各レスポ

注1) 患者日誌記載項目

- ・毎日記載項目；治験薬服用の有無、救済薬又は浣腸の使用有無、腹痛・腹部不快感、腹部膨満感、排便の有無
- ・排便ごとの記載項目；排便状況 (排便時刻、便の形状、いきみ、残便感の有無)
- ・週1記載項目；排便状態の改善効果、腹痛・腹部不快感の改善効果、IBS症状の全般改善効果

注2) レスポ

ンダー率の算出方法
IBS症状の全般改善効果の週間レスポ

- ・IBS症状の全般改善効果スコア：
1=非常に良くなった、2=良くなった、3=少し良くなった、4=変わらない、5=少し悪くなった、6=悪くなった、7=非常に悪くなった

注3) 移行基準

下記を満たす患者；
中止基準に該当しない、第III相試験の来院時の評価をすべて実施している、治療日誌・IBS-QOL日本語版をすべて回収した、医師により安全性に問題ないと判断されている、患者の同意が得られた

○安全性

【禁忌】

過敏症がある患者のほか、機械的消化管閉塞症またはその疑いのある患者が該当します。後者は腸管の水分分泌促進により閉塞腸管の内圧が高まり、蠕動運動の亢進が助長され、最悪の場合には穿孔を来すなど、病状を悪化させる可能性があるためです¹¹⁾。

【副作用】

承認時までの国内臨床試験でIBS-Cを対象に安全性を評価した総症例数855例中、臨床

検査値異常を含む副作用発現症例は184例(21.5%)であり、主な副作用は下痢111例(13.0%)、腹痛(1.6%)でした⁹⁾。重大な副作用として重度の下痢のほか、1例に大腸炎が認められましたが中止により回復が確認されています⁹⁾。

【特殊患者への投与】

IBS-Cは女性の若年層で罹患率が高いと推察されます。妊婦・授乳婦への投与による胎児や乳児への暴露のリスクは低いと考えられますが、安全性は確立していないため治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与とされており注意が必要です(米国FDA: Pregnancy Category C^{注4)})。また小児への投与は安全性が確立しておらず、海外においても18歳未満の投与における安全性は確立されていません¹²⁾¹³⁾。

注4) Pregnancy Category

アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) による胎児に対する薬の危険度を示す評価基準のこと。

[詳細は添付文書参照]

【参考文献】(1) Longstreth GF, et al. : Gastroenterology. 2006 ; 130 : 1480-1491 (2) Gralnek IM, et al. : Gastroenterology. 2000 ; 119 : 654-660 (3) Lovell RM, et al. : Clin Gastroenterol Hepatol. 2012 ; 10 : 712-721 (4) Kubo M, et al. : Neurogastroenterol. Motil 2011 ; 23 : 249-254 (5) Miwa H, et al. : Patient Prefer Adherence. 2008 ; 2 : 143-147 (6) Thabane M, et al. : Aliment Pharmacol Ther 2007 ; 6 : 535-544 (7) Whitehead WE, et al. : Gastroenterology. 1992 ; 33 : 825-830 (8) 機能性消化管疾患診療ガイドライン2014過敏性腸症候群 (IBS) (図1)(図2) (9) アステラス製薬株式会社: リンゼス®錠インタビューフォーム (第1版) (10) アステラス製薬株式会社: リンゼス®錠総合製品情報概要 (2016年12月) (図4) (11) アステラス製薬株式会社: 新医薬品の「使用上の注意」の解説 (2016年12月) (12) 米国添付文書 (2016年8月) (13) EU添付文書 (2016年9月)

Pregnancy Category Cは動物生殖試験では胎児に催奇形性、胎児毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照比較試験が実施されていないもの。注意は必要であるが投薬のベネフィットがリスクを上回る可能性はある。(ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合のみ使用すること) ※リナクロチドでは動物実験(マウス)で胎児毒性(胎児体重の低値および胎児の形態異常)が報告されています。

【終わりに】

リンゼス®は腸管管腔にあるGC-C受容体を活性化することでcGMP濃度を増加させ、腸管分泌及び腸管輸送を促進するとともに大腸痛覚刺激を抑制することが期待できるIBS-C患者に適応を有する本邦初の薬剤です。IBSは便通異常や腹部膨満感といった誰でも経験する症状が長期に渡ることによって社会的生活に支障を来すことのある疾患であり、安全に長期使用が可能なリンゼス®はQOL改善のための新たな治療選択肢となることが期待されます。

パルスオキシメータ

パルモニ®

KM-350 Pulmoni®

安心・丈夫な純日本製
信頼の Made in JAPAN

- 指を入れるだけでSpO₂値と脈拍値を自動測定
 - 開発、製造、メンテナンス全てのプロセスを日本国内で一貫して行っています。
 - 首から下げられるストラップ付き
- ※強い力がかかると外れる安全設計のストラップです。



販売元

株式会社 **スズケン**

ケンツ事業部

〒461-8701 名古屋市東区東片端町8番地
TEL.052(950)6325 FAX.052(962)7440

2014年 JIS規格適合!!

Kenz



見やすい大画面LCDディスプレイ
明るい白色バックライト機能

ボタン一つで表示反転切替

対面測定・自己測定の用途によって表示切替が可能です。

