

# やくほう紙

## 第79号 <6月発行>

### 2018年(平成30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 渡邊 雄貴

## グーフィス®錠

—エロビキシバット水和物錠—

### はじめに

便秘症は不快感を伴っていても日常生活に大きな支障を来すことが少ない為、器質的な異常がない限り、医療上は過小評価される傾向にあります。しかし排便が難しいと不安や苦痛に加えて、腹痛や肛門痛、食欲不振、悪心、嘔吐など様々な症状を誘発し、患者のQOLに大きな影響を与えます。また排便や浣腸などの医療行為は患者のみではなく、介護者や医療スタッフに与える負担も大きく、排便習慣を適切に管理することが望まれています。

### 慢性便秘症

#### ○疫学

平成25年に実施された日本の国民生活基礎調査によると便秘の有訴者率は、男性では2.6%。女性では4.9%と報告されています。男女とも年齢とともに増加する傾向にあり、特に70歳以上では高い有訴者率が確認されています(図1)<sup>1)</sup>。

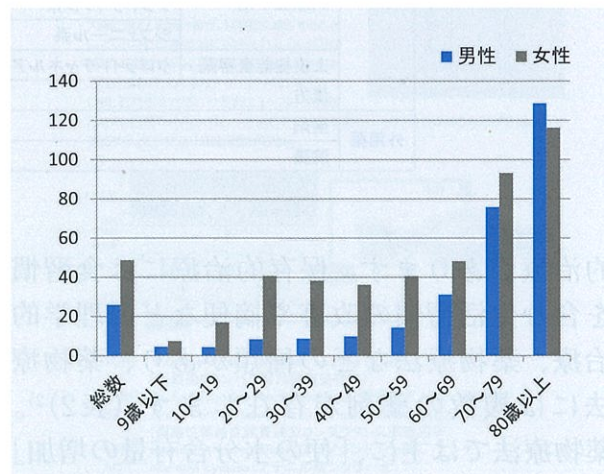


図1 日本における便秘の有訴者率(人口千対)

文献1)より作成

排便習慣は個人差が大きく、患者が「便秘」という言葉で訴える内容も多種多様ですが、便秘症は医学的に「本来体外に排出すべき糞便を十分量かつ快適に排出できない状態」と定義されています<sup>2)</sup>。また慢性便秘症は、原因から器質性・機能性に、症状から排便回数減少型・排便困難型に、病態から大腸通過正常型・大腸通過遅延型・便排出障害に分類されます(表1)<sup>2)</sup>。

#### ○治療

慢性便秘症の治療には保存的治療と外科

表1 慢性便秘症の分類

「日本消化器病学会関連研究会慢性便秘の診断・治療研究会編：慢性便秘症診療ガイドライン2017,p.3,2017,南江堂」より許諾を得て改変し転載。

原因分類	症状分類	専門的検査による病態分類	原因となる病態・疾患
器質性	狭窄性	—	大腸癌、クローン病など
	非狭窄性	排便回数減少型	巨大結腸など
		排便困難型	器質性便排出障害
機能性	排便回数減少型	大腸通過遅延型	特発性 — 症候性 代謝・内分泌疾患、神経・筋疾患、膠原病など 薬剤性 向精神薬、抗コリン薬、オピオイドなど
		大腸通過正常型	経口摂取不足、食物繊維摂取不足など 硬便による排便困難・残便感など
	排便困難型	機能性便排出障害	腹圧低下、直腸感覚低下、直腸収縮力低下など
		—	—

器質性 : 大腸の形態的变化を伴う  
機能性 : 大腸の形態的变化を伴わない  
排便回数減少型 : 排便回数や排便量が減少し結腸に便が過剰に滞留する  
排便困難型 : 排便回数や排便量は十分だが排便時に困難感や残便感などが出現する  
大腸通過遅延型 : 大腸が糞便を輸送する能力が低下している状態  
大腸通過正常型 : 糞便輸送能が正常にもかかわらず排便回数や排便量が減少している状態  
便排出障害 : 腹圧や直腸の収縮力の低下、直腸の感覚障害などにより残便感が生じる状態

表2 慢性便秘症の薬物療法 〔日本消化器病学会関連研究会慢性便秘の診断・治療研究会編：慢性便秘症診療ガイドライン2017,p.58,2017,南江堂〕より許諾を得て改変し転載。

	分類	一般名	
内用薬	膨張性下剤	カルボキシメチルセルロース	
	浸透圧性下剤	塩類下剤	酸化マグネシウムなど
		糖類下剤	ラクツロース ※適応外使用
		浸潤性下剤	ジオクチルソジウムスルホサクシネート
	刺激性下剤	アントラキノン系	センノシド、センナ、アロエなど
		ジフェニール系	ピコスルファートNaなど
	上皮機能変容薬	クロライドチャンネルアクチベーター	ルビプロストン
漢方		大黃甘草湯、麻子仁丸など	
外用薬	坐剤	炭酸水素Na坐剤、ピサコジル坐剤など	
	浣腸	グリセリン浣腸など	

的治療があります。保存的治療には食習慣を含む生活習慣の改善や摘便などの理学的治療、薬物療法などの種類があり、薬物療法には複数の薬剤が存在します(表2)<sup>2)</sup>。薬物療法では主に、「便の水分含有量の増加」と「大腸の蠕動運動の亢進」により便秘症の改善をします。各薬剤はそれぞれ異なる機序でこの内の一方、あるいは両方の作用を発現します。

一見すると治療薬の種類も決して少なくない為、ある程度の薬剤選択が可能のように思われますが、様々な問題を抱えています。例えばアントラキノン系の薬剤は長期間の服用により大腸(偽)メラノーシス<sup>注)</sup>を引き起こす場合があります。アントラキノン系の薬剤は壁内神経叢の障害や大腸運動異常の誘発、大腸がんの発生リスクを高める可能性も否定されておらず、長期間の服用は推奨されていません<sup>2)</sup>。酸化マグネシウムなどの経口マグネシウム製剤では腎機能が低下している患者において、高マグネシウム血症を誘発する可能性があり、高齢者に「特に慎重な投与を要する薬物」と位置付けられています<sup>3)</sup>。また、オピオイドを使用する患者は慢性的な便秘に悩まされることが多く、従来の便秘症治療薬の単剤投与では治療が困難となり、多剤併用や摘便、浣腸などで対応する場合があります<sup>4)5)</sup>。2017年にオピオイド誘発性便秘症に適応を持つ経口薬が上市されましたが、まだその評価は定まっていません。

注) 大腸(偽)メラノーシス

内視鏡で大腸粘膜が黒色に変化していることが観察される病態。メラニン細胞が関与する皮膚のメラノーシスとは異なり、上皮細胞のアポトーシスとマクロファージの関与が推察されている<sup>2)</sup>。

## ■ グーフィス®

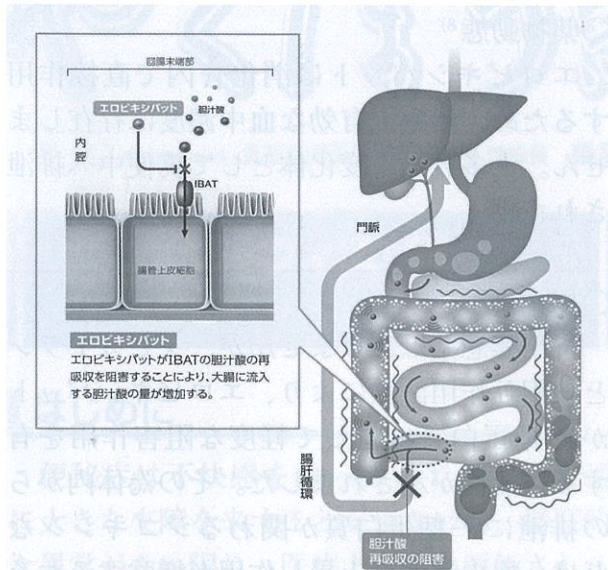
既存の便秘症治療薬では十分な効果や安全性を確保することの出来ない患者も存在し、新規治療薬の開発が期待されていました。

グーフィス®(一般名:エロビキシバット水和物)は従来の薬剤とは異なる作用機序を持つ新規慢性便秘症治療薬であり、EAファーマ株式会社が2018年1月に製造販売承認を取得し、持田製薬株式会社と併売しています。脂質代謝異常症改善薬の探索において見出された化合物を基に構造展開された低分子化合物であり、世界初の胆汁酸トランスポーター阻害薬です。

### ○作用機序

胆汁酸は肝臓でコレステロールから合成され、胆汁の主成分として胆嚢に蓄えられ、食物脂肪の消化・吸収に関与する物質です。食事摂取後に消化管内に分泌された胆汁酸は、腸肝循環により小腸で約95%が再吸収されますが、一部の胆汁酸は大腸へ到達し、大腸管腔内への水分の分泌を増加させ、軟便化を亢進することが知られていました。<sup>6)7)</sup>

エロビキシバットは回腸末端部の上皮細胞に発現している胆汁酸トランスポーター(IBAT)を阻害し、胆汁酸の再吸収を抑制します(図2)<sup>8)</sup>。再吸収されなかった胆汁酸は大腸に移行し、膜貫通Gタンパク質共役型受容体5(TGR5)に結合し、2種類の作用を発現させることが確認されました。一つ目はアデニル酸シクラーゼの活性化を介して、囊胞性線維症膜貫通型コンダクタンス調節因子(CFTR)を活性化させる経路です。CFTRは



IBAT: ileal bile acid transporter(回腸胆汁酸トランスポーター)

図2 エロビキシバットによる胆汁酸再吸収阻害

文献(8)より引用

腸管内への水分の分泌を促し軟便化を促進させます。二つ目はセロトニンの放出により、感覚神経の一種である内在性一次求心性神経 (IPAN) を活性化させる経路です。IPANの活性化が運動ニューロンに伝わると、腸管の口側ではアセチルコリンの分泌により収縮が、肛門側では一酸化窒素の分泌により弛緩が出現し、大腸の蠕動運動が亢進します。エロビキシバットは便の軟化作用と大腸の蠕動運動の亢進作用の両方で便秘症の改善を行います (図3)<sup>8)</sup>。

○適応

エロビキシバットは慢性便秘症治療薬としての使用が認められていますが、器質的な疾患による便秘症には適応がありません。特に腫瘍やヘルニア等による腸閉塞が疑われる患者では、閉塞を悪化させる可能性がある為禁忌となります<sup>8)</sup>。薬剤性及び症候性便秘は、原因疾患の多様性やその治療薬がエロビキシバットの有効性及び安全性の評価に大きく影響することが推測された為、国内臨床試験の対象からは除外されたので、薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験が無いことも留意しなくてはなりません<sup>8)</sup>。

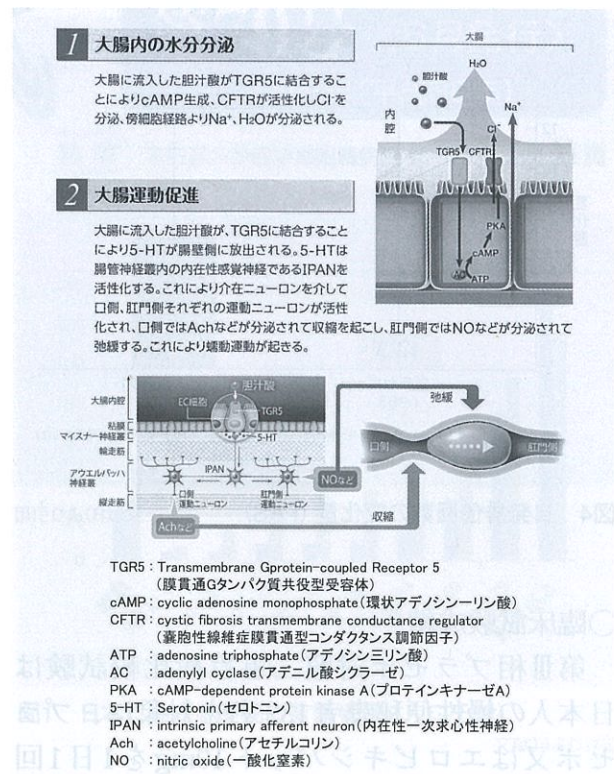


図3 エロビキシバットにより再吸収が阻害された胆汁酸の大腸への作用

文献(8)より引用

一方、本剤の作用機序、実施した臨床試験の安全性データ等を考慮すると、薬剤性及び症候性便秘に対しても投与を制限する必要はないと推察されています<sup>8)</sup>。しかしあくまで推察の為、安全性情報や使用成績調査などを確認しつつ慎重に投与する必要があります。

○用法用量<sup>8)</sup>

通常、エロビキシバットは1日1回10mgを食前に経口投与します。症状により適宜増減し、最高投与量は1日15mgと規定されています。有害事象の発現頻度は用量に従った増加は見られず、承認されていない高用量の1回20mgの反復投与でも重篤な副作用は確認されませんでした。しかし下痢の発現頻度が20mg投与の場合は80%と、5~15mgの用量での発現頻度(10~44%)と比較し高く、腹痛が一定の割合で認められるので、症状に応じて減量又は休薬などの適切な処置を行う必要があります。

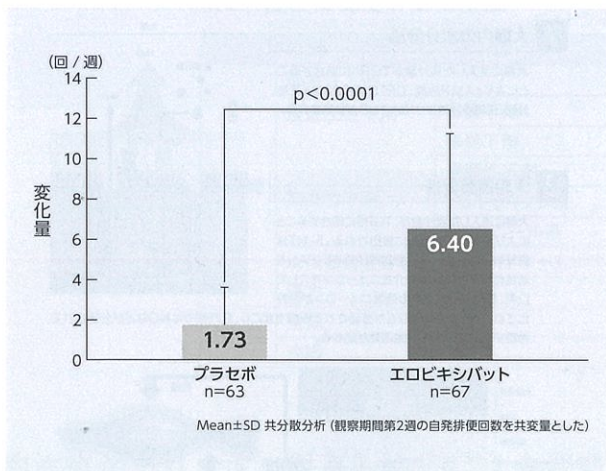


図4 自発排便回数の変化量 (FAS) 文献<sup>8)</sup>より引用

### ○臨床試験成績<sup>8)</sup>

第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験は日本人の慢性便秘患者132名を対象に、プラセボ又はエロビキシバット10mgを1日1回朝食前に経口投与したときの、「自発排便回数の変化量」を主要評価項目として実施されました。その結果、エロビキシバット群の「投与期間第1週での観察期の自発排便回数の変化量」はプラセボ群に対して有意に大きく、プラセボに対するエロビキシバットの優越性が確認されました(図4)<sup>8)</sup>。

初回自発排便までの時間はプラセボ群25.5時間、エロビキシバット群5.2時間であり、本剤群の自発排便発現までの時間はプラセボ群に対して有意に短いことが確認されました。

また投与開始から24時間以内に自発排便が発現した患者の割合は、プラセボ群41.3%、エロビキシバット群85.5%、48時間以内はプラセボ群69.8%、エロビキシバット群92.8%となり、内服後に自発排便が発現する割合は、プラセボ群に対して有意に高いことが判明しました。

[詳細は添付文書参照]

[参考文献] (1) 厚生労働省 大臣官房統計情報部 人口動態・保健社会統計課世帯統計室：平成25年国民生活基礎調査の概況2014；45 (2) 日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会編：慢性便秘症診療ガイドライン2017 南江堂；2,3,36,37,58 (3) 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班編：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015 株式会社メジカルビュー社；29 (4) 日本ペインクリニック学会 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ編：非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン 改訂第2版 2017 真興交易(株)医書出版部；48 (5) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会編：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版；190 (6) 杉晴夫 他：人体機能生理学 改訂第4版 2003 南江堂；455 (7) 林紀夫 他：標準消化器病学 第1版 2003 医学書院；238 (8) EAファーマ株式会社：グーフイス®錠5mg 医薬品インタビューフォーム(第1版)

### ○薬物動態<sup>8)</sup>

エロビキシバットは消化管内で直接作用するため、治療上有効な血中濃度は存在しません。大多数が未変化体として糞便中へ排泄されます。

### ○相互作用<sup>8)</sup>

併用禁忌薬はありませんが、ダビガトランとの相互作用試験により、エロビキシバットがP-糖蛋白質に対して軽度な阻害作用を有する可能性が示されました。その為体内からの排泄にP-糖蛋白質が関わるジゴキシンなどは、血中濃度が上昇し作用が増強するおそれ示唆されています。

### ○安全性/副作用

国内の臨床試験では、承認時までに631例中292例(46.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が確認されました。主な副作用は腹痛120例(19.0%)、下痢99例(15.7%)、下腹部痛54例(8.6%)、腹部膨満43例(6.8%)が報告されています<sup>8)</sup>。死亡を含む重篤な副作用は報告されておらず比較的安全性の高い薬剤と推察されますが、肝機能検査値異常なども確認されている為注意が必要です。

## ■終わりに

エロビキシバットは新規作用機序を持つ薬剤であり、「便の軟化作用」と「大腸の蠕動運動の亢進作用」の両者を有します。薬剤性及び症候性便秘における使用成績や安全性を継続的に確認する必要はありますが、便秘で悩まされている多くの患者の新しい選択肢として期待されます。