

貯法：室温保存
有効期間：4年

処方箋医薬品^{注)}

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
Amitiza[®] Capsules

	12 μ g	24 μ g
承認番号	23000AMX00816	22400AMX00733
販売開始	2018年11月	2012年11月

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

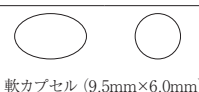
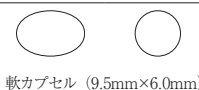
- 2.1 腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者 [腸閉塞を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [8.2、9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

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
有効成分	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
添加剤	中鎖脂肪酸トリグリセリド (カプセル本体) 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 (カプセル本体) 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

3.2 製剤の性状

販売名	外形	識別コード	色調等
アミティーザカプセル12 μ g	 軟カプセル (9.5mm×6.0mm)	SPI AB (PTPに表示)	カプセル：だ円球形の白色不透明 内容液：無色～微黄色澄明の液
アミティーザカプセル24 μ g	 軟カプセル (9.5mm×6.0mm)	SPI AA (PTPに表示)	カプセル：だ円球形の淡橙色不透明 内容液：無色～微黄色澄明の液

4. 効能又は効果

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。[9.3、16.6.2参照]
- 7.2 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。[9.2、16.6.1参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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、休業又は中止を考慮し、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。
- 8.2 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女性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。[2.3、9.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。[7.2、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。[7.1、16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[2.3、8.2参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。[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¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	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、胸郭及び縦隔障害		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
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	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットに本剤20、100及び400 µg/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、400 µg/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との報告がある。

15.2.2 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 µg/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との報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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（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²⁾。

表 薬物動態パラメータ

投与群	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _t (pg・h/mL)
24 µg群	5	21.2±9.6	10.9±9.4
48 µg群	8	38.6±19.4	35.6±17.4
72 µg群	8	53.1±30.2	66.0±58.1

平均値±標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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³⁾（外国人データ）。

16.3 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⁴⁾。

16.4 代謝

ヒト及び動物（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル）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。マスバランス試験（外国人データ）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^{5,6)}。

16.5 排泄

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⁷⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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（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は健康成人に比し、それぞれ25%及び12%高かった⁸⁾（外国人データ）。[7.2、9.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

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（10pg/mL）未満であった。また、M3のC_{max}、AUC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⁹⁾（外国人データ）。[7.1、9.3参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（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 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。

表1 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%

本剤群の副作用発現頻度は41.9%（26例中62例）であった。主な副作用は、悪心、下痢各14.5%（9/62例）、腹痛、腹部不快感、胸部不快感各3.2%（2/62例）等であった¹⁰⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（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 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。

(回/週)

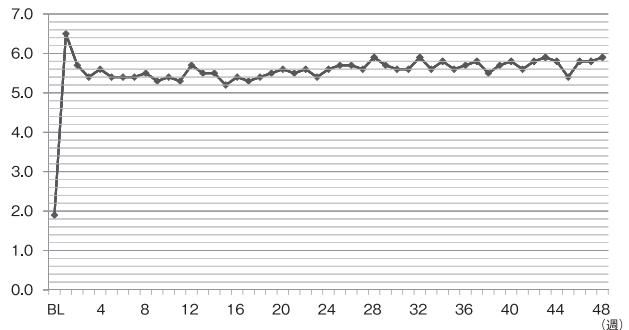


図 自発排便回数の推移（平均値）

副作用発現頻度は73.2%（209例中153例）であった。主な副作用は、下痢37.3%（78/209例）、悪心27.3%（57/209例）、胸部不快感7.2%（15/209例）、腹痛5.3%（11/209例）、嘔吐4.8%（10/209例）、腹部不快感4.3%（9/209例）、頭痛、腹部膨満各3.3%（7/209例）等であった¹¹⁾。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）

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 µg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¹²⁾。

17.3 その他

17.3.1 国内第Ⅲ相試験（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 µg（試験製剤）群は1回12 µgカプセルを2カプセルずつ、24 µg（標準製剤）群は1回24 µgカプセルを1カプセルずつ、1日2回朝食後

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2 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 ¹⁾ 群 (n=60)	3.0 \pm 3.87	-0.4 [-1.8, 1.0]
24 μ g ²⁾ 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

¹⁾試験製剤、²⁾標準製剤

副作用発現頻度は27.4% (135例中37例)であった。主な副作用は、悪心12.6% (17/135例)、下痢11.9% (16/135例)、腹部不快感2.2% (3/135例)等であった¹³⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ルビプロストンは、小腸上皮頂端膜(腸管腔側)に存在するClC-2クロライドチャンネルを活性化し、腸管内への水分分泌を促進して便を軟らかくすることにより、腸管内の輸送を高めて排便を促進する。また、その作用は腸管局所にて発現し、吸収された後速やかに代謝される。

18.2 クロライドイオンチャンネルに対する作用

ClC-2クロライドイオンチャン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¹⁴⁾。

18.3 小腸内輸送改善作用

モルヒネ誘発腸管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ァイトマーカーの通過時間を短縮した¹⁵⁾。

18.4 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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。

18.5 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¹⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ルビプロストン (Lubiprostone)

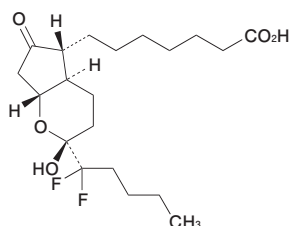
化学名：7-[(2*R*,4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-(1,1-Difluoropentan-1-yl)-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-yl]heptanoic acid

分子式：C₂₀H₃₂F₂O₅

分子量：390.46

性状：白色の粉末である。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。

化学構造式：



22. 包装

〈アミティーザカプセル12 μ g〉

100カプセル [10カプセル (PTP) \times 10]

500カプセル [10カプセル (PTP) \times 50]

〈アミティーザカプセル24 μ g〉

100カプセル [10カプセル (PTP) \times 10]

500カプセル [10カプセル (PTP) \times 50]

23. 主要文献

- 社内資料：ラットにおける乳汁排泄 (承認年月日：2012.6.29、CTD 2.6.4.6)
- 社内資料：健康成人における血中濃度 (第I相臨床試験 単回投与) (承認年月日：2012.6.29、CTD 2.7.6.3)
- 社内資料：健康成人における血中濃度 (食事の影響) (承認年月日：2012.6.29、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：ラットにおける組織分布 (承認年月日：2012.6.29、CTD 2.6.4.4)
- 社内資料：代謝 (承認年月日：2012.6.29、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：マスバランス試験 (承認年月日：2012.6.29、CTD 2.7.6.1)

- 社内資料：マスバランス試験 (承認年月日：2012.6.29、CTD 2.7.2.2)
- 社内資料：薬物動態試験 (腎機能障害患者) (承認年月日：2012.6.29、CTD 2.7.6.5)
- 社内資料：薬物動態試験 (肝機能障害患者) (承認年月日：2012.6.29、CTD 2.7.6.6)
- 社内資料：第III相比較試験 (承認年月日：2012.6.29、CTD 2.7.6.8)
- 社内資料：第III相長期投与試験 (承認年月日：2012.6.29、CTD 2.7.6.14)
- 社内資料：オピオイド誘発性腸管機能不全患者を対象とした海外第III相比較試験 (結果概要)
- 社内資料：アミティーザカプセル12 μ gに関する資料 (治験総括報告書) (承認年月日：2018.9.21、CTD 5.3.1.2)
- Cuppoletti J, et al. : Am J Physiol Cell Physiol. 2004 ; 287 : C1173
- 社内資料：腸管内輸送への影響 (承認年月日：2012.6.29、CTD 2.6.2.2)
- 社内資料：ラットでの腸液分泌に対する影響 (承認年月日：2012.6.29、CTD 2.6.2.2)
- 社内資料：ラットの腸管内への水分分泌に対する影響 (承認年月日：2012.6.29、CTD 2.6.2.2)
- 社内資料：腸液中及び血清中の電解質への影響 (承認年月日：2012.6.29、CTD 2.6.2.2)

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル 0120-419-043

26. 製造販売業者等

* 26.1 製造販売元

ヴィアトリス製薬株式会社
東京都港区虎ノ門5丁目11番2号