

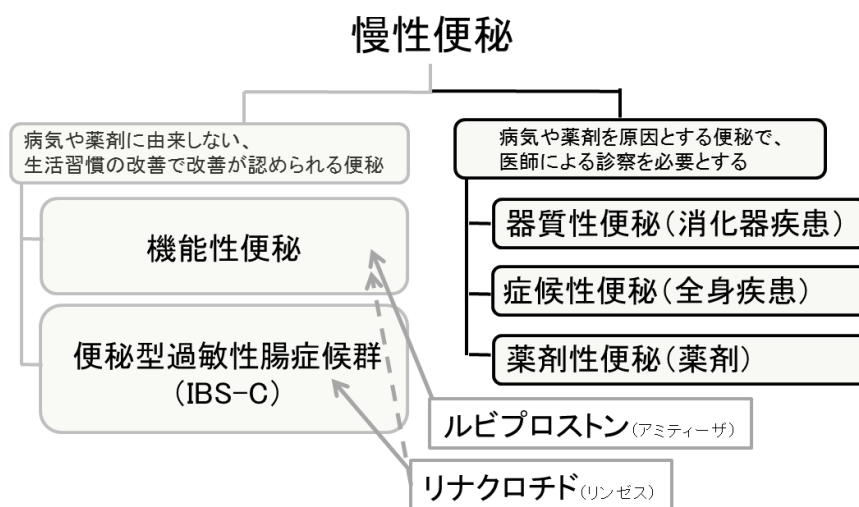
## 便秘型過敏性腸症候群治療薬「リナクロチド錠」について

### <概要>

リナクロチドは、腸管上皮細胞表面に存在するグアニル酸シクラーゼ C 受容体 (CG-C 受容体) のアゴニストとして作用し、水分を腸管腔へ移動させ便秘を改善 (ブリストル便形状スケール: BSFS で約 2→4) する便秘治療薬です。すでに、世界 30 か国以上で便秘型過敏性腸症候群 (IBS-C) および慢性特発性便秘 (CIC) の適応症を取得し、使用されています。本邦で IBS-C の適応を有した治療薬はこれまでありませんでしたが、IBS-C に該当する患者は 2.9%程度とされており、有病率は 30 歳代までが高く、40 歳代以降で減少し、女性で高いと報告されています。国内第Ⅲ相試験 (プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験) では、IBS-C 患者 500 例に 12 週間経口投与した結果、IBS-C 症状の全般改善効果のレスポンス率は、プラセボ投与群の改善率 18%に対し、投与群では 34%の改善を認め、一方、副作用では下痢が 10%と最も多い結果となっています。また、本剤と同じ粘膜上皮機能変容薬で慢性便秘症の適応を有するルビプロストンとの比較は表 3 に示しています。この 2 剤の使い分けは、添付文書やガイドライン等から、本剤は腹痛や腹部不快感のある IBS-C に、ルビプロストンは腹痛や腹部不快感のない機能的便秘への使用が推奨されると考えます。しかし、今後においては、本剤が慢性便秘症の適応拡大の可能性があること、体内への吸収がほとんどないこと、副作用が下痢とコントロールしやすいこと、妊婦、産婦、授乳婦への投与についてルビプロストンよりも制限が緩和であること等から、IBS-C に該当するとされる 2.9%よりも多くの患者へ処方される可能性が示唆されます。ただし、IBS-C 治療の基本は、食事及び生活の改善が第一となっているため、我々薬剤師は、定期的に評価し、薬剤指導だけでなく、セルフケアに関する指導についても同時に行っていく必要があります。

### <IBS-C の位置付け>

便秘は、病気や薬剤に由来せずに生活習慣の改善で改善が認められる便秘と病気や薬剤を原因とし医師による診察を必要とする便秘に大きく分かれます。リナクロチドの適応である IBS-C は、図 1 の病気や薬剤に由来しない便秘に分類され、腹痛のない機能的便秘とは異なり、腹痛・腹部不快感の症状があることが特徴です。機能的便秘と IBS-C は重複するイメージもありますが、ROMEⅢ診断基準では区別されています。



### <便秘型IBS (IBS-C) の補足説明>

- ・硬便 or 兔糞状便が 25% 以上、かつ、軟便 or 水様便が便形状の 25% 未満 (Bristol 便形状尺度にて Type 1, 2)
- ・腹痛・腹部不快感がある

図 1. 慢性便秘の分類

<IBS-C 診断に用いられる ROMEIII 診断基準について>

ROMEIIIは診断基準を示し、機能的便秘と過敏性腸症候群の判別に用いることができます。この ROMEIII は、2006年5月の米国消化器病週間において機能的消化管障害（functional gastrointestinal disorder ; FGID）の新しい分類として発表され、同年、日本国際消化管運動研究会が日本語版の作成を行い公表しています。この ROMEIIIの診断基準（表1, 表2）を用いた場合、機能的便秘の診断基準には「IBSの基準を満たさない」という項目（表1）があるため、機能的便秘と IBS は重複しないことになります。つまり、現時点では、機能的便秘にはルビプロストン、IBS-C にはリナクロチドを処方することが適切と考えます。そのため、リナクロチドの適応拡大後は、機能的便秘と IBS-C の両方でリナクロチドが処方可能になることが推測されます。

表1. 機能的便秘の診断基準 (ROME III)

1. 以下の症状の2つ以上がある
    - a. 排便の25%にいきみがある
    - b. 排便の25%に兔糞便状便または硬便がある
    - c. 排便の25%に残便感がある
    - d. 便秘の25%に直腸肛門の閉塞感あるいはつまった感じがある
    - e. 排便の25%に用手的に排便促進の対応をしている(敵便、骨盤圧迫など)
    - f. 排便回数が週に3回未満
  2. 下剤を使わないときに軟便になることは稀
  3. 過敏性腸症候群 (IBS) の基準を満たさない
- 少なくとも診断の6ヵ月以上前に症状が出現し、最近3ヵ月間は基準を満たしていること

表2. 過敏性腸症候群の診断基準 (ROME III)

- ・腹痛あるいは腹部不快感が
  - ・最近3ヵ月のなかの1ヵ月につき少なくとも3日以上を占め
  - ・下記の2項目以上の特徴を示す
    - (1) 排便によって改善する
    - (2) 排便の頻度の変化で始まる
    - (3) 便形状(外観)の変化で始まる
- 少なくとも診断の6ヵ月以上前に症状が出現し、最近3ヵ月間は基準を満たしていること

表3. リナクロチドとルビプロストンとの比較

	リナクロチド(リンゼス)	ルビプロストン(アミティーザ)
適応	便秘型IBS	慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く) ※薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はない
用法	1日1回 食前	1日2回 朝夕食後
作用部位	腸管:CG-C受容体	小腸:CLC-2クロライドチャンネル
吸収	リナクロチドと主代謝物ともに定量下限未満で、ほぼ吸収されない	ルビプロストンは定量下限未満で、吸収後速やかに代謝された主代謝物は用量依存的に増加
主な副作用	下痢	下痢、嘔吐
注意	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与、授乳を避けること	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(禁忌)、授乳を避けること
その他	腹痛・腹部不快感改善	QOL改善

<参考資料>

- 1) 日本消化器病学会. 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)
- 2) アステラス製薬. グアニル酸シクラーゼ C 受容体作動薬リナクロチド日本での承認申請のお知らせ
- 3) 穂苅 量太, 三浦総一郎, 日本内科学会雑誌, 102(1), 77-82, 2013.
- 4) 本郷 道夫, 第5回日本神経消化器病学会, ランチョンセミナー ROMEIIIを日本語で解釈する, 9巻2号
- 5) Kumano H, Kaiya H, et al. Am J Gastroenterol 99: 370-376, 2004.