

## 新規下剤の使い分け

～COPD 患者さんが苦しくならないように～

今回のコラムは「新規下剤の使い分け」を書いてみたいと思います。

吸入療法関係のコラムで「なぜに下剤？」という印象はあるかもしれません。今回は COPD(や間質性肺炎)患者を意識した内容です。

排泄の自立は患者さんの自律や自尊心に関わることであり、がんの終末期緩和ケアにおいてもギリギリまで自力での排泄にこだわる方はしばしばおられます。しかし、肺癌や COPD が進行してくると呼吸困難が生じ、排便に伴う労作が苦痛を増強させてしまいます。一方で呼吸困難感のある患者では運動、食事量の低下や、呼吸困難感軽減のために用いる医療用麻薬やベンゾジアゼピン系薬剤などの影響で便秘が悪化する傾向があり、便秘になると排便に伴う苦痛が増強しやすくなります。そこで適切な排便コントロールを行うことが便秘だけでなく、便秘によって生じる呼吸困難感や精神的・社会的な苦痛を軽減することに繋がります。

2012 年に発売されたルビプロストン(アミティーザ®カプセル)を皮切りにここ数年で新規の慢性便秘症治療薬が発売され、2017 年には「慢性便秘症ガイドライン」が発行されました。

今回は緩和ケア、呼吸器ケアの視点から、上記ガイドライン及び「がん患者の消化器症状に関するガイドライン」「非がん性呼吸器疾患緩和ケア指針」などを参考に、近年一気に増えた新規下剤について、筆者の現場経験等も含め解説してみたいと思います。



### ◆その前に

新規下剤はいずれも高額(200 円超/日が多い)で、従来から存在する下剤に比べると文字通り「桁違いに高額な」薬剤が多いです。そのため、新規下剤を入れる前に生活指導や従来下剤も活用しましょう。

新規下剤と従来下剤は機序が異なるので、腎障害や多剤服用困難など使いがたい理由が無い限り併用しトータルコストを下げる方向でよいと考えます。

機会があったら従来下剤についてもコラム書いてみたいですが。

| 新規下剤(今回の説明)                                | 従前下剤(汎用されるもの)           |
|--------------------------------------------|-------------------------|
| ルビプロストン(アミティーザ <sup>®</sup> ) 232 円/2 個    | 酸化マグネシウム 34.2 円/2g      |
| リナクロチド(リンゼス <sup>®</sup> ) 177.2 円/2 錠     | ラクツロースシロップ 294 円/60mL   |
| エロビキシバット(グーフィス <sup>®</sup> )200.4 円/2 錠   | センノシド 10.2 円/2 錠        |
| ナルデメジン(スインプロイック <sup>®</sup> ) 277.1 円/錠   | ピコスルファート 8.5 円/15 滴≒1mL |
| マクロゴール (モビコール <sup>®</sup> ) 139.8 円/包(HD) | 浣腸 140.6 円/個            |
|                                            | 漢方製剤各種                  |

※薬価は汎用される用法用量の 1 日薬価

## ◆ルビプロストン (アミティーザ<sup>®</sup>)

通常用法 : 24  $\mu$ g 2C 2x (適宜増減)

薬価 : 232 円/2C

**腎障害・肝障害** : 腎は重度(CCr30 未満)で減量を検討。肝は中等度以上で減量。

**相互作用** : あまり問題にならない(CYP2A6 阻害の可能性)

**一包化・粉碎・簡易懸濁** : 一包化可、粉碎不可、簡易懸濁条件付き可(※)

**コメント** :

上皮受容体変容薬としてリナクロチドと使い分けます。新規下剤の時代の最初の薬剤になりますが、最近ではリナクロチドを使うことがほとんどでルビプロストンを提案することはめったに無くなりました。

(薬剤部スタッフにはリナクロチドは強いのでまずルビプロストンで様子みるという者もいます)

腸管膜に作用し、体内から腸管へ水を引き出すイメージの薬剤です。これにより便の軟化を促します。初期の吐き気に注意。それほど多いわけではありませんが。

※ 10 分静置、カプセルは溶け残る、シリンジに吸着して力価低下する可能性などあり。

リナクロチドは通常条件で簡易懸濁可能なことから、当院内規ではルビプロストンは懸濁不可としてリナクロチドに変更を勧めています。



## ◆リナクロチド（リンゼス®）

通常用法 : 0.25mg 2T 1x 朝食前(1T 減量可)

薬価 : 177.2 円/2T

腎障害・肝障害 : 腎障害・肝障害とも不要

相互作用 : 問題にならない

一包化・粉碎・簡易懸濁 : 一包化可、粉碎可、簡易懸濁可

コメント :

CIC（慢性便秘症）で用いる新規下剤のうちで、従来下剤でコントロールできないときに最も使われている印象です。腸管膜に作用し、体内から腸管へ水を引き出すイメージの薬剤です。これにより便の軟化、腸蠕動改善を促します。

ペプチド製剤で、腎障害、肝障害でもあまり気にせず使え、相互作用の懸念も少なく、効果も強めです。

朝食前が承認用法ですが、これは IBS(過敏性腸症候群)の便秘型で当初の適応を取ったことに由来していて、IBS では食事に誘発される腹痛の抑制もあって食前内服ですが、純粹に慢性便秘症に対して使うときには食後内服でも効果は大きく変わらないとされ、食前服用でアドヒアランスの懸念があるケースでは食後処方も行われます(今のところ食後処方で査定されたことはありません)。

2T/1x が通常ですが、高齢者では効き過ぎて 1T に減量していることも多いです。

ルビプロストンの項目でも書きましたが、リナクロチドは強いというのは循環器病棟担当する薬剤師達の意見で、筆者は呼吸器病棟担当。呼吸器病棟ですと病態からも治療からも便秘を悪化させやすいものが多いので循環器系より強い下剤が必要になるのかなと思いました。



## ◆エロビキシバット（ゲーフィス®）

通常用法 : 5mg 2T 1x 朝食前(適宜増減,最大 3T/日)

薬価 : 200.4 円/2T

腎障害・肝障害 : 腎は減量不要、肝は重度で薬効低下の懸念

相互作用 : p 糖タンパク質基質薬剤、胆汁酸の動態に影響する薬剤

一包化・粉碎・簡易懸濁 : 一包化可、粉碎可、簡易懸濁可

コメント :

食事に誘発されて分泌される胆汁酸。通常これは回腸で再吸収されてしまいますが、エロビキシバットは胆汁酸トランスポーターをブロックして再吸収を阻害します。結果、再吸収されずに腸に流れ込んだ胆汁酸が、腸を刺激して蠕動を促進するとともに腸内への水分の分泌を促すことで排便に繋がります。

食事が取れる方にはマイルドにほどほど効く印象です。

腹痛や下痢などが比較的少なく、機序が他の下剤と全く異なるので併用もしやすいです。ただし機序から食事摂取が困難な方には無効(経管投与など、経口ではないが消化管を利用している場合は?)、また食事によって分泌される胆汁酸を利用する機序から食前内服であり、血中濃度はあてにならないですが(吸収されずに管腔側から作用するため)、効果の持続は数時間(動物実験で3時間では維持、8時間後には薬効低下)のため、患者の食事の量や内容に応じて効果的な内服タイミングがありそうです(メーカーFAQ では治験は朝食前で行っているが、3食どの食前内服でも良いとはされています)。

使えない人は明確ですが、どういう患者にお勧めするかはまだ悩み所です。食事を取れることを前提に、腎障害があり、リナクロチドでは強すぎてしまう懸念がある方などかなと思っています。





## ◆ナルデメジン（スインプロイク®）

通常用法 : 0.2mg 1T 1x(調節なし)

薬価 : 277.1 円/錠

腎障害・肝障害 : 調節不要

相互作用 : CYP3A4,p 糖タンパク質の阻害・誘導薬に注意

(臨床的影響は大きくない)



ロペラミドは併用注意の記載が無いが薬力的相互作用の懸念あり

一包化・粉碎・簡易懸濁 : 一包化可、粉碎可(遮光1ヶ月)、簡易懸濁可

コメント :

モルヒネ製剤やコデイン系など”オピオイド受容体作動薬”による便秘(OIC)の予防薬です。

咳嗽や呼吸困難によりこれらの製剤を使う方は、病状進行した方にはしばしばおられます。

OIC は医療用麻薬の慣れの生じない副作用として苦労してきましたが、ナルデメジンの登場でずいぶんと楽になりました。ナルデメジン飲んでいれば OIC はほとんど考えなくてよく、他の要因の便秘の対処に専念できます。

ナルデメジンはナロキソン類似構造に巨大な側鎖を付けた分子構造をしており、血液脳関門を通過せずに中枢での鎮痛・鎮咳作用を阻害せず、一方で末梢の  $\mu$  受容体でオピオイド受容体作動薬と強力に拮抗して、オピオイド受容体作動薬による腸管運動抑制→便秘を解消する薬剤です。

1 規格で末梢の受容体をほぼ完全にカバーすることから用量調節はありません。また、作用から「下剤」ではなく「便秘予防薬」と捉え、オピオイド受容体作動薬を使用している限り調節なく定時内服する薬剤です。「下剤」と説明してしまうと初期の下痢や、排便が正常だと休薬されてしまう(そしてまた OIC になり、ナルデメジン再開によって再度下痢出現)ことがあるので、服薬指導が重要な薬剤です。

内服開始時のみ、一過性の下痢が発現することがあります。これはそれまでのオピオイド受容体作動薬の抑制が一気に外れるためで、オピオイド作動薬の内服期間(1週間以上～)に応じて下痢の発現率が高まるとされます(そのため、機序からすればオピオイド作動薬を開始したときに同時に始めるのが理想的ですが、高額な薬価のため、通常の下剤で難渋してから処方になることが多いです)。

便秘の原因としてオピオイド作動薬による割合が高いと考えられる場合、ナルデメジンを開始すると下痢になる可能性が高いため、ナルデメジン開始時は一旦他の下剤は休業し、ナルデメジン開始後 24 時間排便がなければ他の下剤を徐々に再開といった対応を行っています。ナルデメジンはオピオイド受容体作動薬による便秘しか解消しないため、元々便秘がちだった

方は通常の下剤の併用を要することが多いです(図)。

なお、初回の内服後 5 時間程度で排便があり、下痢

になることがあるので、始めるのは朝食後や昼食後など、睡眠時間にかからないことが望ましいと思われます。定常状態になった後は飲みやすいタイミングに内服でよいと思います。

慎重投与ですが、血液脳関門が破綻しているとナルデメジンが中枢に移行し、中枢でオピオイド受容体作動薬と拮抗する結果、鎮痛・鎮咳作用の減弱や退薬症状を起こすことがありますので、こういった病態(がんの脳転移、脳循環疾患の既往など)がある場合は他の薬剤を先に試してみる、ナルデメジンを使う場合は使用前後の薬効を慎重に観察するなどの対応が必要になります。実際に試してみて中枢移行したと思われる症例に当たったことはありませんが、緩和系の学会では症例報告が毎回のよう

に報告されているので、頻度は少なくとも意識しておく重大なポイントだと思います。

また、抗癌剤などによる症状の強い下痢にはロペラミドを使うことがありますが、ロペラミドは末梢オピオイド受容体作動薬として腸管運動抑制をかける薬剤ですので、ナルデメジンとは薬力学的拮抗を起こす可能性があります(メーカーに問い合わせましたが、機序から拮抗する可能性はあるものの、併用した場合にどちらの効果が強く出るかは不明と)。よってナルデメジンを内服している患者に強い下痢が出ているときはロペラミドの投与では効果が期待できない可能性があり、他の機序の止瀉剤を使う、ナルデメジンを中止して飲んでいるはずのオピオイド作動薬による止瀉作用を期待するというのも考える必要があると思います。

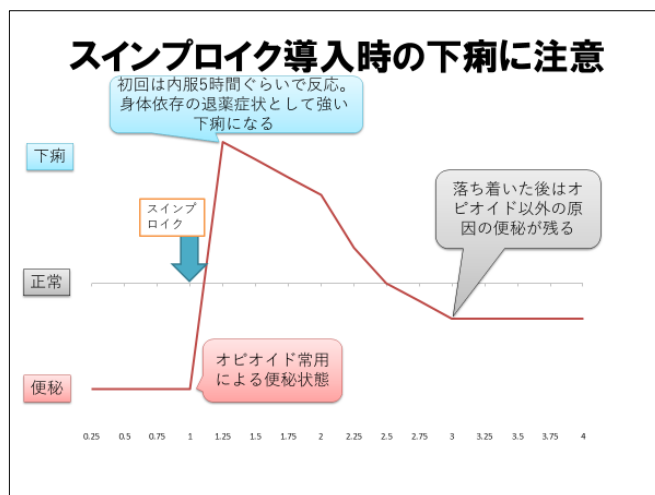


図.スインプロイク導入時の注意  
(病棟看護師レクチャー資料)

## ◆マクロゴール配合剤（モビコール®配合 LD/HD）

通常用法 : 1～3 包/日(HD)

薬価 : 139.8 円/包(HD)

腎障害・肝障害 : 問題なし(ほぼ吸収されない)

相互作用 : 問題なし

一包化・粉碎・簡易懸濁 : —

コメント :

当院で採用していないので聞きかじった内容になります。

浸透圧下剤として腸内に水分を保持し、軟便化をもたらします。日本では 2018 年の発売ですが、世界的には歴史のある製剤で英国で 1995 年に発売されています。安全性の高い薬剤で、用量調整で小児から高齢者まで使えます。デメリットとして約 120mL の水(HD の場合)に懸濁させて内服するところが好みに分かれるところかと思います。散剤なので小児向けの印象があります。



(文 埼玉県立循環器・呼吸器病センター 薬剤部 杉田英章)