

胆汁酸トランスポーター阻害剤

処方箋医薬品^{注)}

ゲーフィス錠5mg

GOOFICE[®]

<エロビキシバット水和物錠>

承認番号	23000AMX00013000
薬価収載	2018年4月
販売開始	2018年4月
国際誕生	2018年1月

貯 法：気密容器、室温保存（アルミ袋開封後は高温、湿気を避けて保存すること）

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること




【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 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。〕

【組成・性状】

本剤は、1錠中にエロビキシバット5mg（エロビキシバット水和物として5.13mg）を含有する。

本剤は淡黄色の円形のフィルムコーティング錠である。

販売名	識別コード	外形			サイズ重量
		表面	裏面	側面	
ゲーフィス [®] 錠5mg	EA1				直径 約6.1mm 厚み 約3.9mm 重量 約110.3mg

添加物として、結晶セルロース、D-マンニトール、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三酸化鉄、カルナウバロウを含有する。

【効能又は効果】

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はない。

【用法及び用量】

通常、成人にはエロビキシバットとして10mgを1日1回食前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、最高用量は1日15mgとする。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

本剤投与中は腹痛や下痢があらわれるおそれがあるので、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の必要性を検討すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

重篤な肝障害のある患者〔胆道閉塞や胆汁酸分泌が低下している患者等では本剤の効果が期待できない場合がある。〕

2. 相互作用

本剤は、P-糖蛋白質の阻害作用を有する^{1),2)}（【薬物動態】の項参照）。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
胆汁酸製剤 ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害作用により、胆汁酸製剤の再吸収が阻害されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルミニウム含有制酸剤 スクラルファート水和物、アルジオキサ等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、消化管内で胆汁酸を吸着するため、本剤の作用が減弱するおそれがある。
コレステラミン、コレステミド	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、胆汁酸を吸着するため、本剤の作用が減弱するおそれがある。
ジゴキシン、ダビガトランエテキシラー トメタンスルホン酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP-糖蛋白質に対する阻害作用による（【薬物動態】の項参照）。
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある（【薬物動態】の項参照）。	機序は不明である。

3. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では631例中292例（46.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は腹痛120例（19.0%）、下痢99例（15.7%）であった。

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満
肝臓 ^{注1)}		肝機能検査異常（ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加）	
精神神経系			頭痛、浮動性めまい
循環器			ほてり
消化器	腹痛（19.0%）、下痢（15.7%）、下腹部痛、腹部膨満	悪心、上腹部痛、腹部不快感、軟便	鼓腸、口渇、便意切迫、嘔吐、胃腸音異常、便秘、口内炎
過敏症 ^{注2)}			蕁麻疹、発疹
血液			好酸球数増加、貧血、ビタミンE増加
その他		CK（CPK）増加	月経困難症

注1)：このような症状については観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

注2)：このような症状が発現した場合には、投与を中止すること。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、減量するなど注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔動物実験（ラット）で大量経口投与により、母体毒性（1000mg/kg/日）並びに出生児の生存性、成長及び発達に影響（350mg/kg/日以上）がみられた³⁾。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔¹⁴C-エロピキシバットを用いた動物実験（ラット）で、放射能の乳汁中への移行が報告されている⁴⁾。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

【薬物動態】

1. 吸収

- (1) 日本人慢性便秘患者を対象に、本剤5mg、10mg、15mgを朝食前に単回経口投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁵⁾。

用量	5mg	10mg	15mg
例数	10	10	10
C _{max} (pg/mL)	186.8±87.1	386.4±215.4	389.7±103.6
AUC _{0-∞} (pg·h/mL)	837.8±572.9	1272.5±656.2	1632.2±475.8
T _{max} (h)	1.8±1.6	1.9±1.6	1.8±0.6
t _{1/2} (h)	3.3±3.1	2.5±1.5	3.2±1.5

平均値±標準偏差

- (2) 外国人健康成人男性6名に、¹⁴C-エロピキシバット5mg（約2.75MBq）を朝食前に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁶⁾。

パラメータ	5mg ¹⁴ C-エロピキシバット
C _{max} (nmol/L)	0.5±0.3
AUC _{0-∞} (nmol·h/L)	1.2±0.4 (n=3)
T _{max} (h)*	0.8 (0.5-2.0)
t _{1/2} (h)	0.8±0.2 (n=3)

平均値±標準偏差

*中央値（範囲）

2. 分布

エロピキシバットの*in vitro*におけるヒト血漿蛋白質との結合率は99%以上であり、ヒト血球移行率は5%未満であった⁷⁾。

3. 代謝（外国人データ）

¹⁴C-エロピキシバット5mg（約2.75MBq）を外国人健康成人男性6名に単回経口投与したときの血漿中には代謝物は認められなかった。投与24～48時間後までのプールした糞便中には未変化体及びモノヒドロキシエロピキシバットが認められたが、放射能の割合はそれぞれ96.06%及び3.16%であり、ほとんどが未変化体であった⁶⁾。

4. 排泄

- (1) 日本人慢性便秘患者に本剤を絶食下で単回経口投与した時、投与144時間後までの累積尿中薬物排泄率は投与量の0.01%程度であり、尿中への薬物の排泄はほとんど認められなかった⁵⁾。
- (2) ¹⁴C-エロピキシバット5mg（約2.75MBq）を外国人健康成人男性6名に単回経口投与したとき、投与144時間後の糞便中には投与量の103.1%の放射能が排泄され、尿中には投与量の0.00～0.02%の放射能が排泄された⁸⁾。

5. 薬物相互作用

- (1) Caco-2細胞においてP-糖蛋白質の基質であるジゴキシンの輸送に対するエロピキシバットのIC₅₀値は2.65μmol/Lであり、P-糖蛋白質阻害作用を示した¹⁾。
- (2) 外国人健康成人男女25名を対象に本剤10mgを1日1回5日間経口投与し、ダビガトランエテキシラート150mg/回/日を1日目に、ミダゾラム2mg/回/日を1日目及び5日目に併用して、それぞれの単独投与時と比較した。その結果、P-糖蛋白質の基質であるダビガトランのAUC₀₋₄及びC_{max}は、単独投与時と比較してそれぞれ1.17倍（90%信頼区間：1.00-1.36）、1.13倍（90%信頼区間：0.96-1.33）であり、90%信頼区間の上限値がいずれも基準値の1.25を超えた。ミダゾラムのAUC₀₋₄及びC_{max}は、単独投与時と比較してそれぞれ0.78倍（90%信頼区間：0.73-0.83）、0.94倍（90%信頼区間：0.87-1.01）であり、AUC₀₋₄の90%信頼区間の下限値が基準値0.80を下回った²⁾。

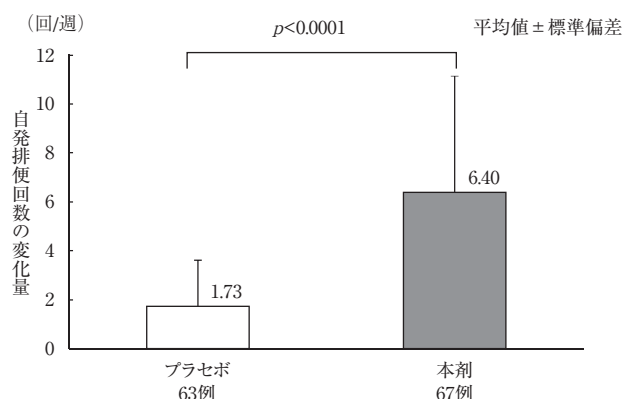
6. 食事の影響

日本人慢性便秘患者60名を対象に、クロスオーバー法で、本剤単回経口投与後の食事摂取の有無による薬物動態への影響を評価した。食前投与時のC_{max}及びAUC_{0-∞}は、食事非摂取時の約20～30%であった⁵⁾。

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験

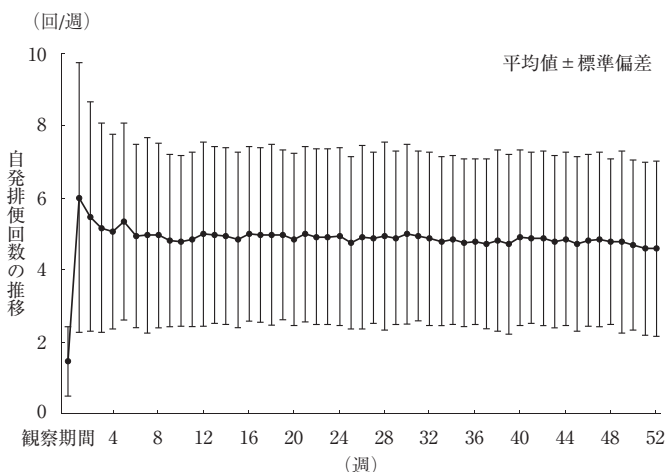
日本人慢性便秘患者132名を対象に、プラセボ又は本剤10mgを1日1回朝食前に経口投与したとき、本剤の「投与期間第1週の自発排便回数の観察期間からの変化量」はプラセボに対して有意に多く、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（*p*<0.0001）⁹⁾。



観察期間の自発排便回数を共変量とした共分散分析

2. 長期投与試験

日本人慢性便秘患者340例を対象に、本剤10mgを1日1回（症状に応じて5mg～15mgに適宜増減）朝食前に52週間経口投与したとき、週当たりの自発排便回数は、投与期間第1週から増加し52週時点まで同程度で推移した¹⁰⁾。



【薬効薬理】

1. 作用機序

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¹¹⁾、胆汁酸の再吸収を抑制することで¹²⁾、大腸管腔内に流入する胆汁酸の量を増加させる。胆汁酸は、大腸管腔内に水分および電解質を分泌させ、さらに消化管運動を亢進させる為、本剤の便秘治療効果が発現する^{13)~15)}。

2. ロペラミド誘発ラット便秘モデルにおけるエロビキシバットの作用

ロペラミドにより誘発したラット便秘モデルにおいてエロビキシバットは単回経口投与により便秘改善作用を示した¹⁶⁾。

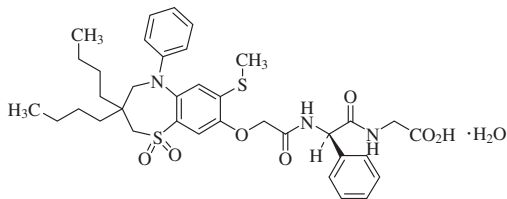
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エロビキシバット水和物 (JAN)

Elobixibat Hydrate (JAN)

化学名：[(2*R*)-2-(2-[[3,3-Dibutyl-7-(methylsulfonyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy]acetamido)-2-phenylacetamido]acetic acid monohydrate

化学構造式：



分子式：C₃₆H₄₅N₃O₇S₂·H₂O

分子量：713.90

性状：エロビキシバット水和物は白色の粉末である。本品は、*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

100錠 (PTP)、500錠 (PTP)

【主要文献】

- 1)EAファーマ株式会社：社内資料 (トランスポーターに関する検討)
- 2)EAファーマ株式会社：社内資料 (薬物相互作用の検討)
- 3)EAファーマ株式会社：社内資料 (毒性試験「生殖発生毒性試験」)
- 4)EAファーマ株式会社：社内資料 (乳汁への移行性)
- 5)EAファーマ株式会社：社内資料 (慢性便秘患者を対象とした臨床薬理試験)
- 6)EAファーマ株式会社：社内資料 (外国臨床試験における代謝動態の確認)
- 7)EAファーマ株式会社：社内資料 (血漿蛋白結合率および血球移行率)
- 8)EAファーマ株式会社：社内資料 (排泄率の検討)
- 9)EAファーマ株式会社：社内資料 (慢性便秘患者における有効性、安全性の検討)
- 10)EAファーマ株式会社：社内資料 (慢性便秘患者における長期投与時の安全性、有効性の検討)
- 11)EAファーマ株式会社：社内資料 (胆汁酸トランスポーターに対する作用)
- 12)EAファーマ株式会社：社内資料 (胆汁酸吸収に対する作用)

- 13)Acosta A., et al. : Ther. Adv. Gastroenterol., 7(4), 167(2014)
- 14)Iser J. H., et al. : Drugs, 21, 90(1981)
- 15)Mitchell W. D., et al. : Gut, 14, 348(1973)
- 16)EAファーマ株式会社：社内資料 (ラットロペラミド誘発便秘モデルに対する作用)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

EAファーマ株式会社

くすり相談

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

0120-917-719

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号 (平成18年3月6日付) に基づき、平成31年4月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされている。

