



2015年 4月13日 記者レクチャー説明用資料

「薬剤性小腸傷害に胃潰瘍治療薬が有効」

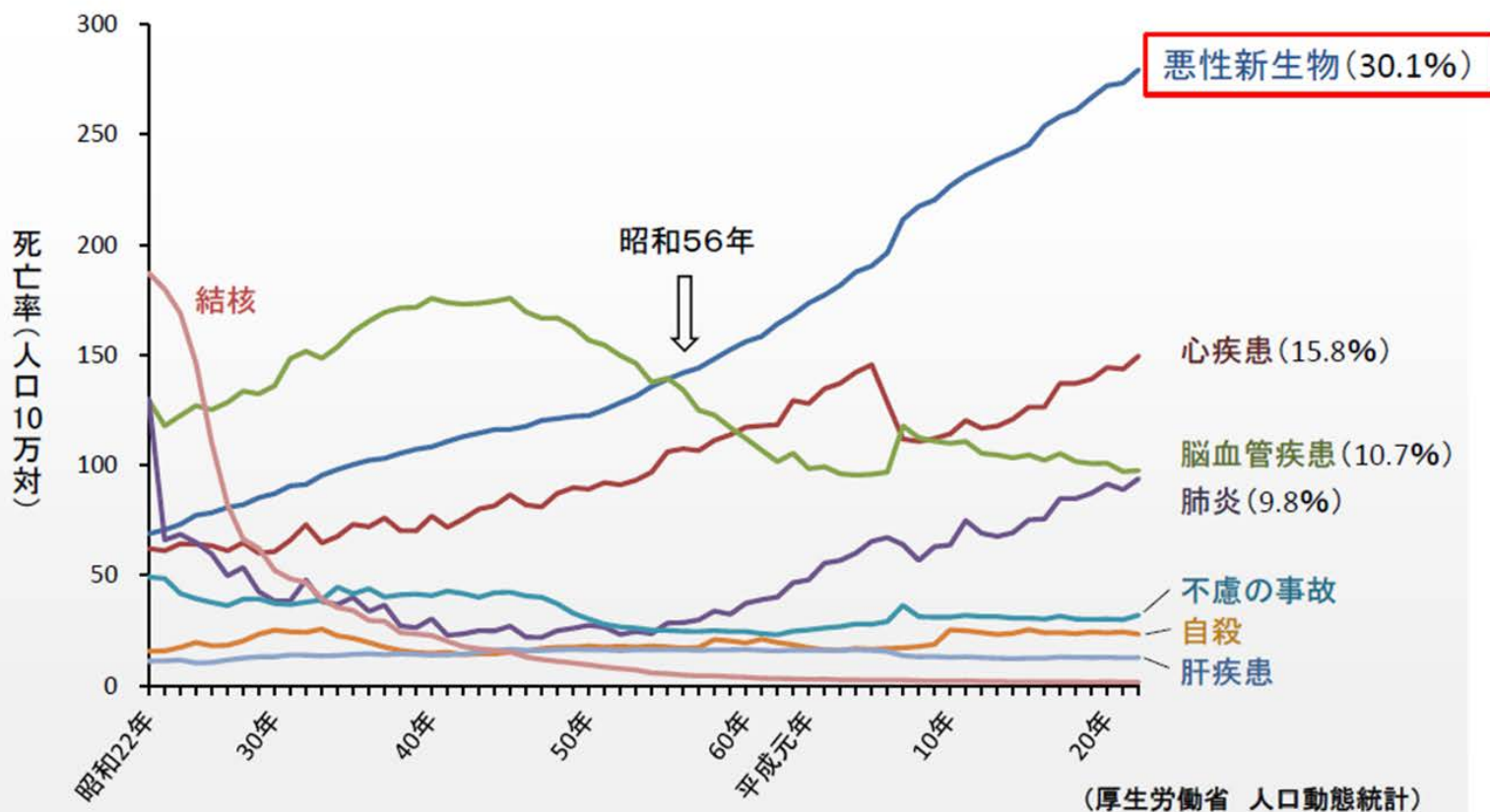
A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage

(低用量アスピリン起因性中等症～重症小腸傷害に対する高用量レバミピドの治癒促進作用に関する多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験)

Toshio Watanabe¹, Toshihisa Takeuchi², Osamu Handa³, Yasuhisa Sakata⁴, Tetsuya Tanigawa¹, Masatsugu Shiba¹, Yuji Naito³, Kazuhide Higuchi², Kazuma Fujimoto⁴, Toshikazu Yoshikawa³, Tetsuo Arakawa¹

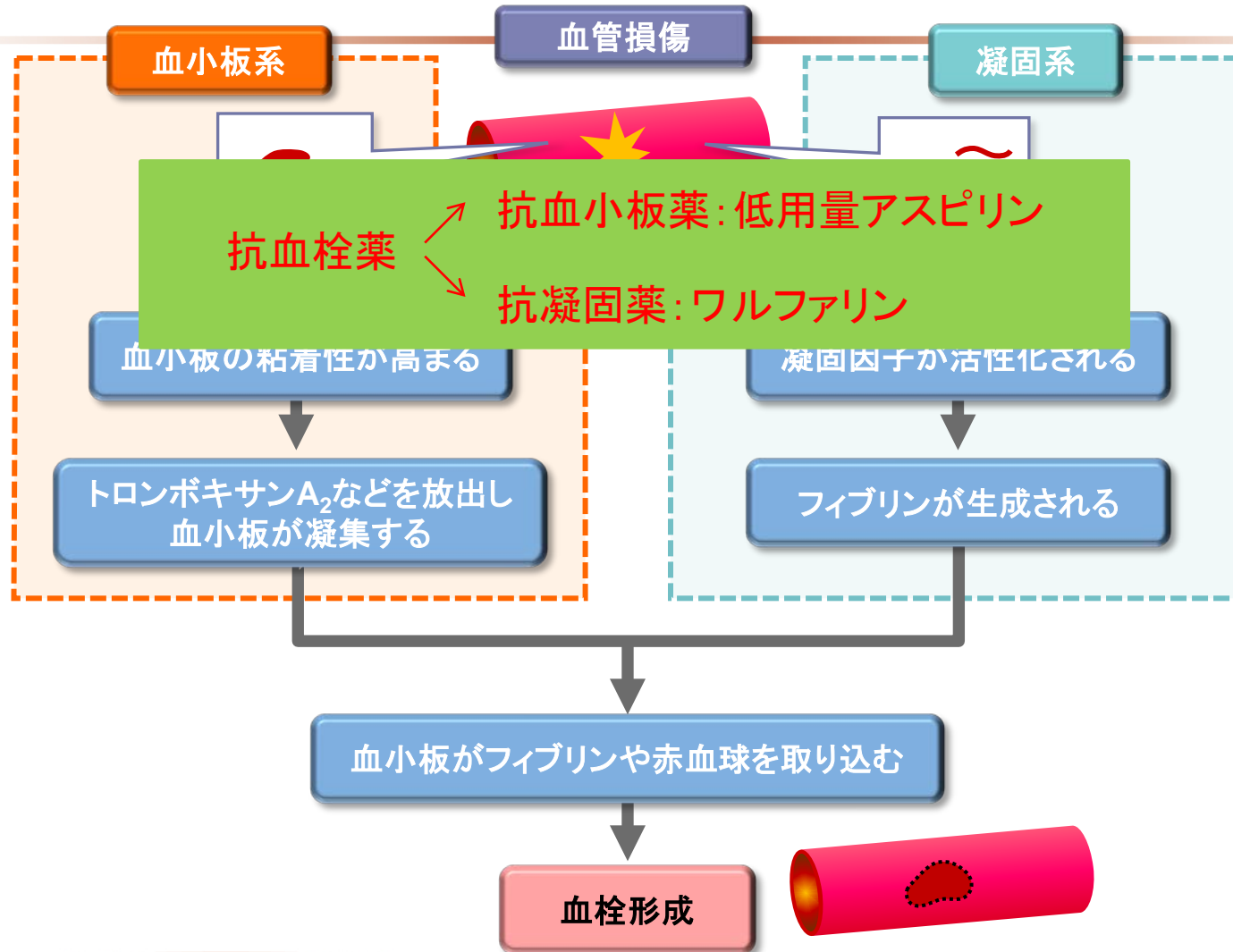
- 1) 大阪市立大学大学院 消化器内科学
- 2) 大阪医科大学 第二内科
- 3) 京都府立医科大学 消化器内科学
- 4) 佐賀大学 消化器内科学

日本人の主な死因の推移



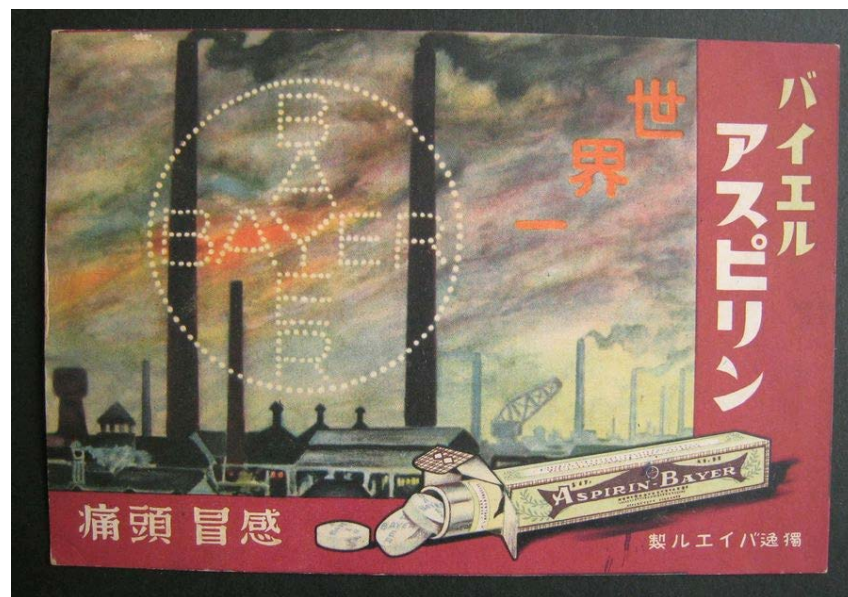
悪性新生物(がん)は30年間日本人の死因のトップ(年間34万人)

血栓形成のメカニズム



アスピリン～発見の歴史～

- ・紀元前400年ごろ、ヒポクラテスはヤナギの樹皮を熱や痛みを軽減するために用い、葉を分娩時の痛みを和らげるために使用していた； ヤナギの葉にサリチル酸が含まれている。
- ・1763年、イギリスの司祭エドモンド・ストーンが柳の解熱作用を再発見。その後、1838年にフランスの薬剤師アンリ・ルルー(Henri Leroux)とイタリアの科学者ラファエレ・ピリア(Raffaele Piria)が解熱成分(サリチル酸の配糖体)を分離してサリシン(ラテン語: salix「柳」から)と命名。その後ピリアはサリシンを分解して新物質を発見、**サリチル酸**と命名した。
- ・1897年バイエル社のフェリックス・ホフマンによりサリチル酸がアセチル化され副作用の少ないアセチルサリチル酸が合成された:**バイエルアスピリンの誕生** ⇒**非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)**
- ・プロスタグランジンを発見しアセチルサリチル酸の抗炎症作用のメカニズムを解明した薬理学者のジョン・ベイン(イギリス)、ベンクト・サムエルソン(スウェーデン)、スーネ・ベルクストローム(スウェーデン)の3人は1982年にノーベル医学生理学賞を受賞した。



アラキドン酸カスケード

細胞膜リン脂質

ホスホリパーゼA2

PAF

遊離アラキドン酸

低用量アスピリン
(80-300mg)
(NSAID)

COX

X

5-リポキシゲナーゼ

PGG₂

5-HPETE

PGH₂

LT

PGI₂合成酵素
(動脈壁、肺組織等)

TXA₂合成酵素
(血小板、肺組織等)

COX: シクロオキシゲナーゼ

PG: プロスタグランジン

TXA₂: トロンボキサンA₂

LT: ロイコトリエン

PAF: 血小板活性化因子



血小板凝集抑制 →

PGI₂ ↓

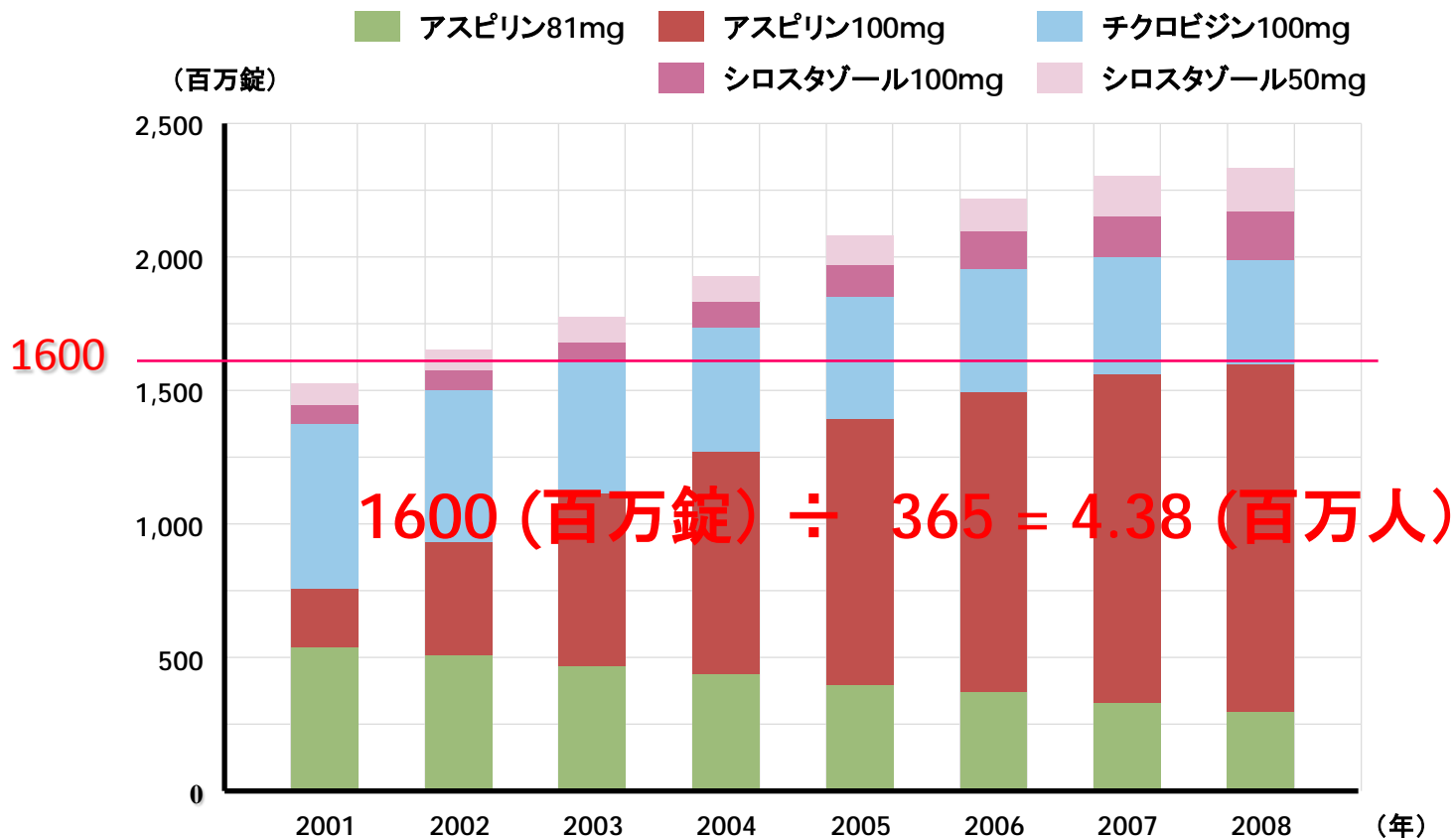
PGE₂ ↓

TXA₂ ↓

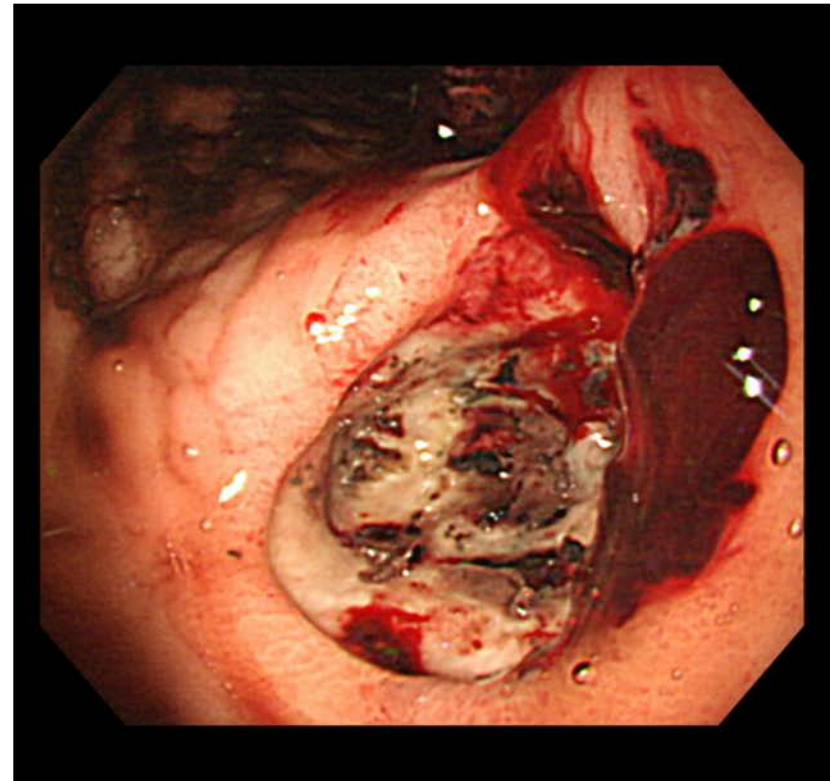
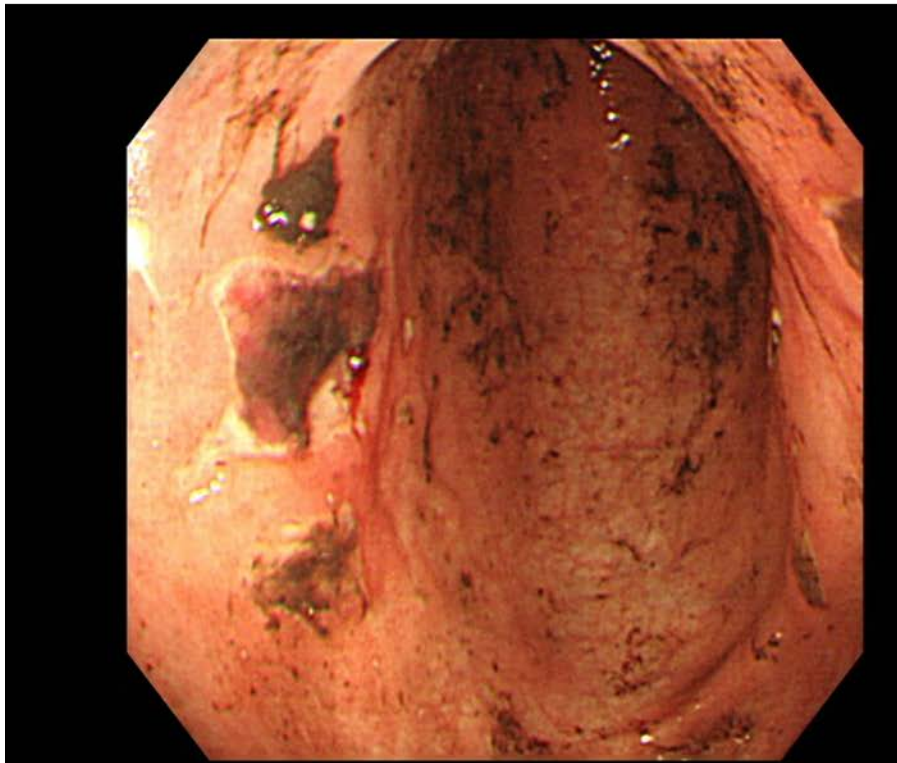
← 血小板凝集促進

消化管粘膜保護

国内での抗血小板薬の売上錠数の推移



低用量アスピリン起因性上部消化管傷害



本邦での低用量アスピリン内服者における 胃十二指腸潰瘍、びらんの頻度

	計 (n = 1454)	傷害なし (n = 935) (64.3 %)	ビラン (n = 425) (29.2 %)	p value ^a	潰瘍 (n = 94) (6.5 %)	p value ^b
Age (year)	68.1 ± 9.5	68.8 ± 9.5	67.3 ± 9.3	0.006	65.1 ± 10.2	0.0009
Men (%)	1068 (73.5)	669 (71.6)	320 (75.3)	0.1678	79 (84.0)	0.0103
Body weight (kg)	62.6 ± 11.0	62.0 ± 11.1	63.3 ± 10.6	0.0522	64.4 ± 12.2	0.0722
Height (cm)	161.4 ± 8.5	160.9 ± 8.5	162.3 ± 8.4	0.0047	162.4 ± 7.9	0.0689
Body mass index (kg/m ²)	23.9 ± 3.2	23.9 ± 3.2	24.0 ± 3.1	0.6021	24.3 ± 3.4	0.278

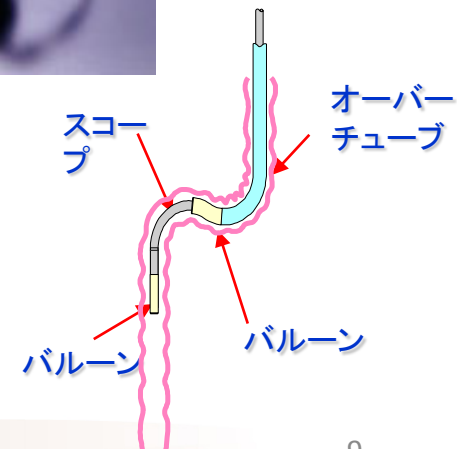
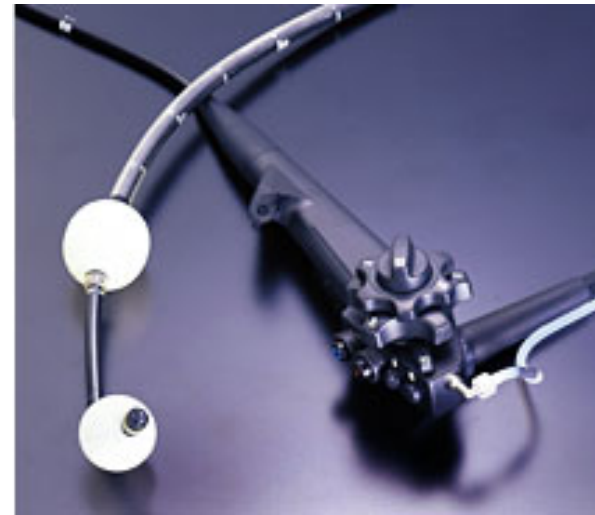
(Uemura N et al., J Gastroenterol. 2014)

小腸検査法のブレイクスルー

カプセル内視鏡

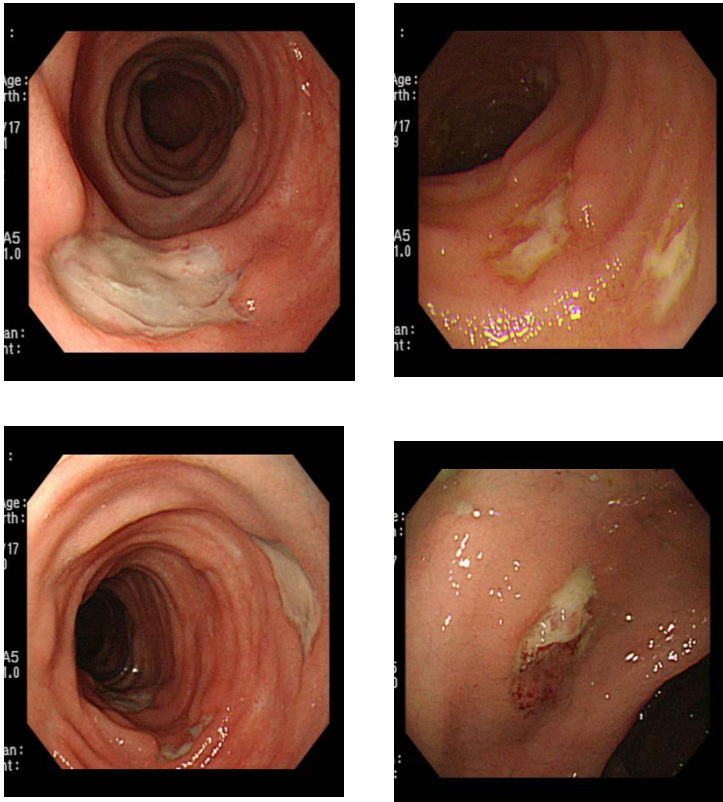


ダブルバルーン内視鏡

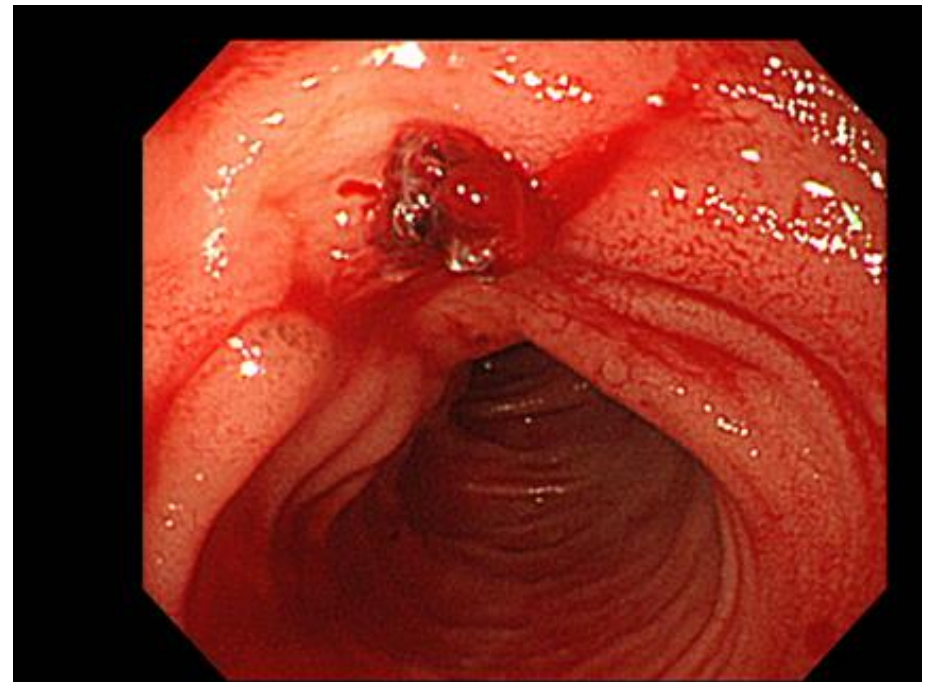


低用量アスピリン起因性小腸潰瘍

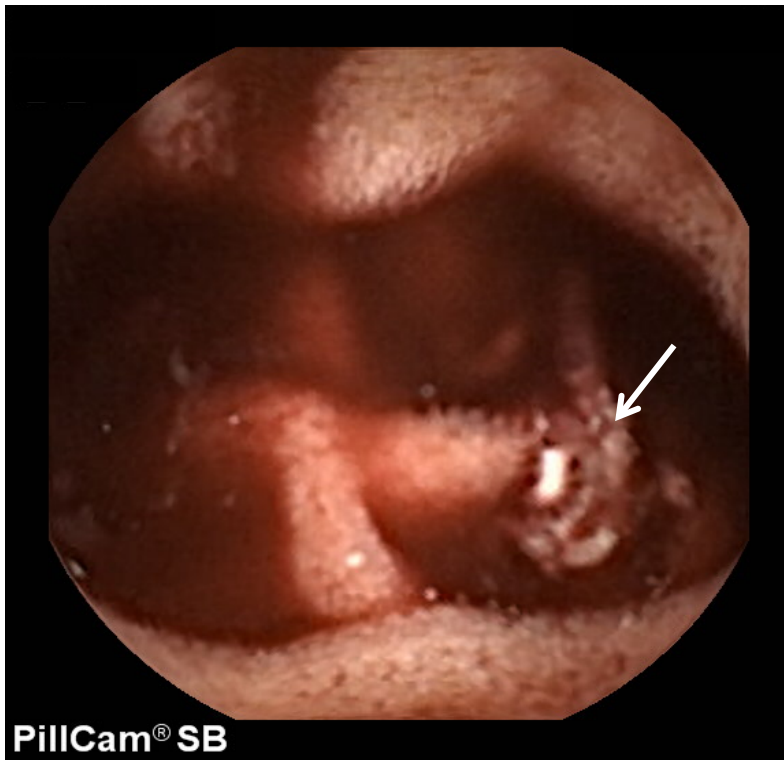
バルーン内視鏡



カプセル内視鏡



低用量アスピリン起因性小腸潰瘍のカプセル内視鏡像

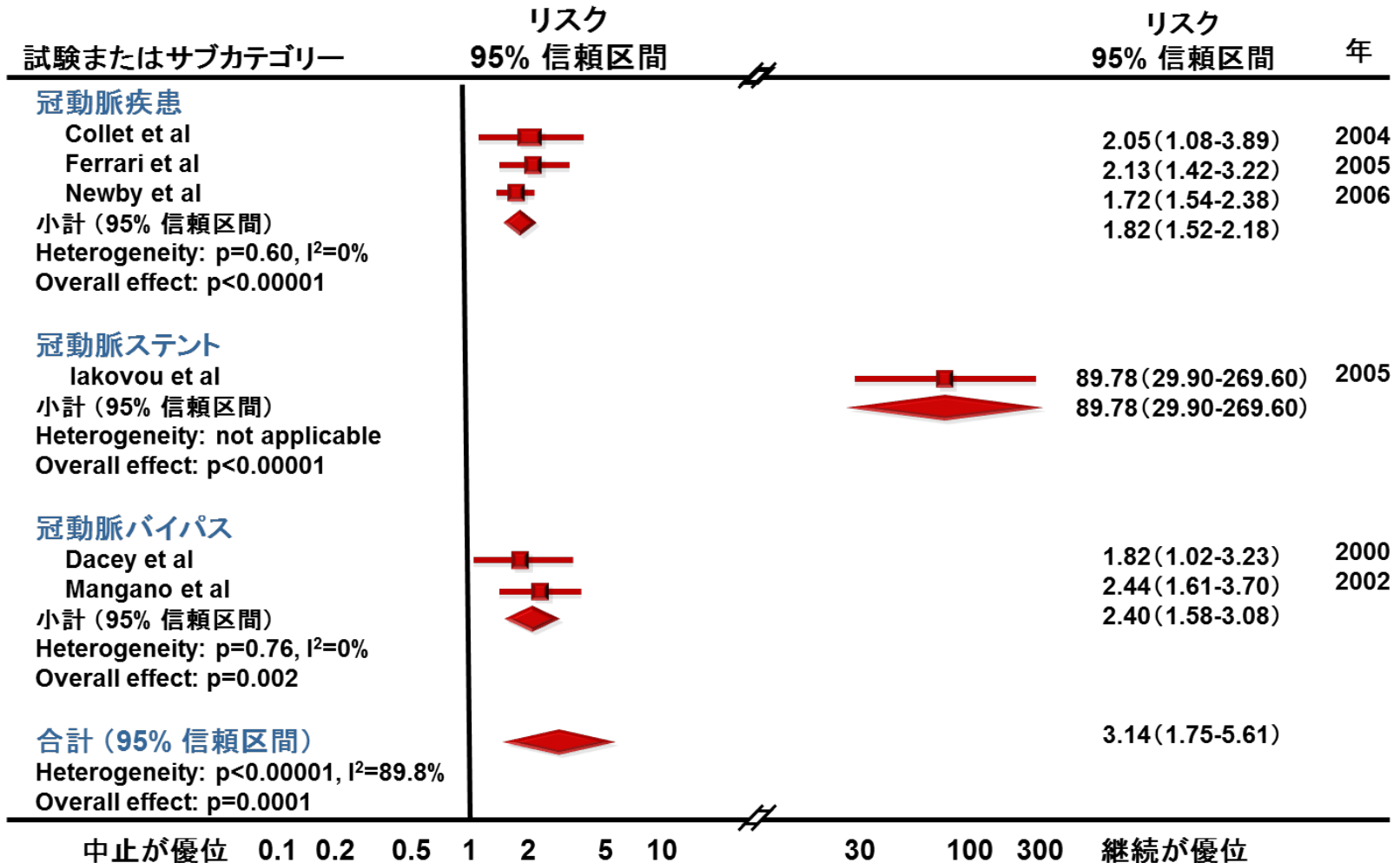


NSAID/低用量アスピリン内服者における小腸粘膜欠損 (潰瘍またはびらん)の頻度-カプセル内視鏡による検討-

報告者	発表年	N	NSAIDの種類	投与期間	粘膜欠損の頻度(%)
Maiden et al	2005	40	Diclofenac	2週間*	40
Goldstein et al	2005	118	Naproxen	2週間*	55
Graham et al	2005	21	複数のNSAID	3ヶ月以上	62
Sugimori et al	2008	16	複数のNSAID	1年以上	81
Fujimori et al	2009	15	Diclofenac	2週間*	53
Watanabe et al	2013	108	複数のNSAID	3ヶ月以上	53
Watanabe et al	2008	11	低用量アスピリン腸溶錠剤	3ヶ月以上	91
Sumecuol et al	2009	20	低用量アスピリン腸溶錠剤	2週間*	20
Endo et al	2009	10	低用量アスピリン腸溶錠剤	2週間*	30
Shiotani	2010	20	低用量アスピリン腸溶錠剤	1週間*	60

*対象者: 健常ボランティア

アスピリン中止・服薬アドヒアランス不良と 虚血性心疾患リスクメタアナリシス(文献数 6、合計症例数 50,279)



低用量アスピリン休薬・中止のリスク／脳卒中

■ アスピリン中止による虚血性脳卒中のリスク

オッズ比	95%信頼区間
3.34	1.07-10.39

■ 冠動脈性心疾患による補正後

オッズ比	95%信頼区間
3.4	1.08-10.63

対象：アスピリン長期投与中に虚血性脳卒中を発症した309例と性・年齢をマッチした非発症例309例

方法：脳卒中発症4週間前のアスピリンの服薬状況を調べた。

NSAIDs/低用量アスピリン起因性小腸潰瘍に対して臨床試験により有効性が示された薬剤

報告者	報告年 (雑誌)	薬剤	対象	評価項目
NSAID				
Niwa	2008 (JG)	rebamipide	健常ボランティア	一次予防
Fujimori	2009 (GIE)	misoprostol	健常ボランティア	一次予防
Fujimori	2011 (JG)	rebamipide	健常ボランティア	一次予防
Kuramoto	2013 (BMC Gastro)	irsogladine	健常ボランティア	一次予防
LDA				
Watanabe	2008 (CGH)	misoprostol	アスピリン常用者	治癒促進
Endo	2011 (JG)	<i>L. casei</i>	アスピリン常用者	治癒促進
Mizukami	2011 (WJG)	rebamipide	健常ボランティア	一次予防
Watari	2013 (BMC Gastro)	polaprezinc	アスピリン常用者	治癒促進
NSAID and/or LDA				
Kurokawa	2013 (JG)	rebamipide	NSAID/LDA常用者	治癒促進

NSAIDs/低用量アスピリン起因性小腸潰瘍に対して臨床試験により有効性が示された薬剤

報告者	報告年 (雑誌)	薬剤	対象	評価項目
NSAID				
Niwa	2008 (JG)	rebamipide	健常ボランティア	一次予防
Fujimori	2009 (GIE)	misoprostol	健常ボランティア	一次予防
Fujimori	2011 (JG)	rebamipide	健常ボランティア	一次予防
Kura				一次予防
<p>粘膜炎欠損潰瘍またはびらん)がなく粘膜炎発赤のみの症例や粘膜炎欠損が1-2個しかない軽症例を数多くエントリーしている。</p>				
LDA				
Watanabe	2008 (CGH)	misoprostol	アスピリン常用者	治療促進
Endo	2011 (JG)	<i>L. casei</i>	アスピリン常用者	治療促進
Mizukami	2011 (WJG)	rebamipide	健常ボランティア	一次予防
Watari	2013 (BMC Gastro)	polaprezinc	アスピリン常用者	治療促進
NSAID and/or LDA				
Kurokawa	2013 (JG)	rebamipide	NSAID/LDA常用者	治療促進

NSAIDs/低用量アスピリン起因性小腸潰瘍に対して臨床試験により有効性が示された薬剤

報告者	報告年 (雑誌)	薬剤	対象	評価項目
NSAID				
Niwa	2008 (JG)	rebamipide	健常ボランティア	一次予防
Fujimori	2009 (GIE)	misoprostol	健常ボランティア	一次予防
Fujimori	2011 (JG)	rebamipide	健常ボランティア	一次予防
Kuramoto	2013 (BMC Gastro)	irsogladine	健常ボランティア	一次予防
LDA				
Watanabe	2008 (CGH)	misoprostol	アスピリン常用者	治癒促進
Endo	2011 (JG)	<i>L. casei</i>	アスピリン常用者	治癒促進
Mizukami	2011 (WJG)	rebamipide	健常ボランティア	一次予防
Watari	2013 (BMC Gastro)	polaprezinc	アスピリン常用者	治癒促進
NSAID and/or LDA				
Kurokawa	2013 (JG)	rebamipide	NSAID/LDA常用者	治癒促進

レバミピドの効能、効果と内服者数の推移

- 胃粘膜防御因子製剤
- 保険適用疾患：胃炎、胃潰瘍
- 用量、用法：1回100mg, 1日3回（治験時に1日900mgの安全性は確認済み）
- 作用：プロスタグランジン増加作用、フリーラジカル消去作用、抗炎症作用など
- レバミピドは消化管粘膜と直接接触して作用するため、6mの長さを持つ小腸で効果を発揮するためには高用量の薬剤が必要と考えられる

	年間販売金額 (億円)	薬価 (円/錠)	年間販売錠数 (億錠)	1日あたりの 投与患者数 (人)
2009年度	362	22.1	16.4	1,495,899
2010年度	278	19.3	14.4	1,315,447
2011年度	260	19.3	13.5	1,230,274
2012年度	205	17.4	11.8	1,075,946

↑ムコスタ販売金額

↑薬価

↑販売金額を薬価
で割った数値＝錠
数

↑錠数を1日3錠、
365日で割った数値
≒1日にムコスタを
飲んでいる患者さ
んの人数

- 上記のデータにはジェネリック分は含まれておらず、現在レバミピド処方
の約半分がジェネリックであり、レバミピド常用者は150万人以上いると
推定されている

CREAM Study

(Cytoprotection by Rebamipide on Aspirin-induced Mid-GI damage.)

軽症者を除外し、中等症以上の症例をエントリー

3ヶ月以上低用量アスピリンを服用している虚血性心疾患あるいは虚血性脳血管障害患者

カプセル内視鏡検査を施行し小腸病変(3個以上の粘膜欠損)を確認

ASA 100 mg daily + rebamipide
300 mg three times daily
(rebamipide group)

ASA 100 mg daily + placebo three times daily
(placebo group)

8週後

カプセル内視鏡検査を施行し小腸病変治癒を確認

*出血性小腸潰瘍は除外した。



評価項目

- 主要評価項目：治療前後の病変数の変化
- 副次的評価項目
 - 粘膜欠損の完全治癒
 - ルイススコアの変化
 - 治療前後のHbおよびAlb値の変化

**低用量アスピリン服用患者に対してカプセル小腸内視鏡検査
を施行 (n=125)
粘膜欠損を3個以上有する症例をピックアップ**

総エントリー数 43 症例

中央割付センターでランダム化

**プラセボ群
14 例**

**レバミピド 900 mg/day 群
29例**

No. 40: 試験期間中の
顕性小腸出血の
発現

No. 17: 残渣不良のため
観察不可
No. 19: 患者からの中止
依頼
No. 26: 試験期間中のバ
イアスピリン中止
No. 28: 試験期間中のア
スピリンの中止

**プラセボ群
評価有効症例数
13 例**

**レバミピド群
評価有効症例数
25 例**

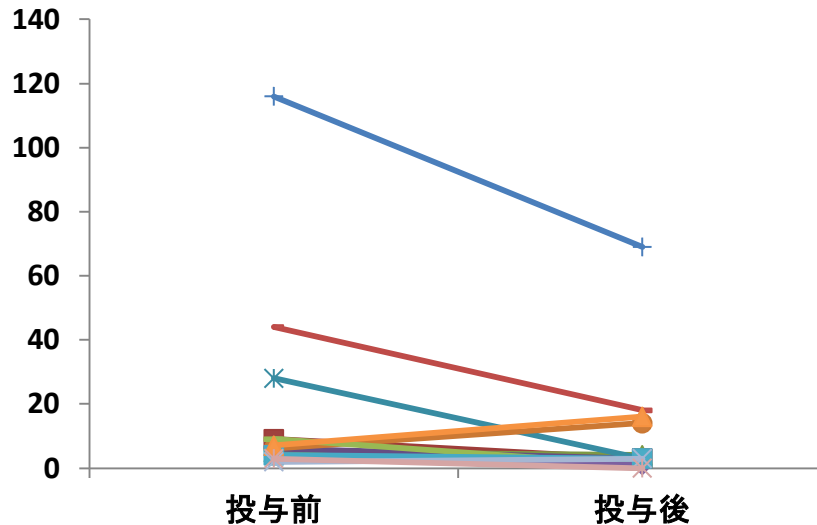
主要評価項目－治療前後の粘膜欠損数の変化

	プラセボ	レバミピド
治療前	6.0 (4.0-18.5)	4.0 (3.0-8.0)
治療後	3.0 (2.0-15.0)	2.0 (0-5.5)
	(P=0.08)	(P=0.046)

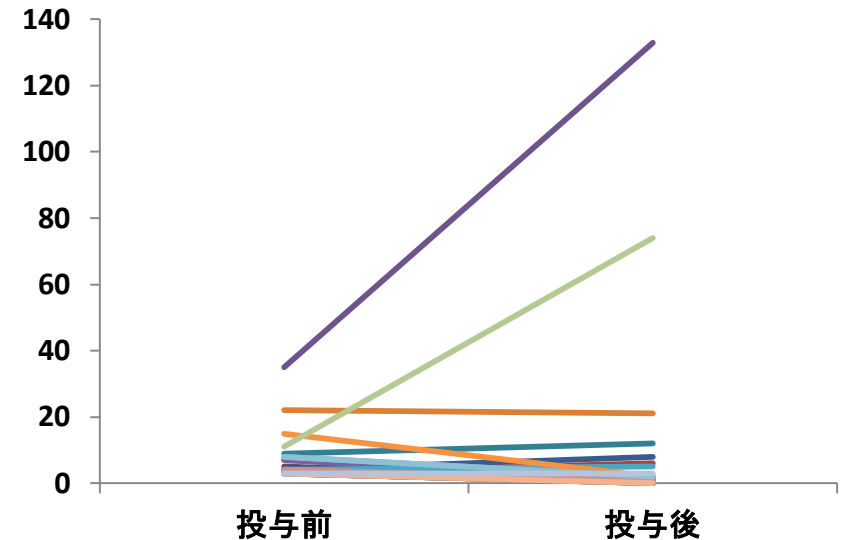
Data are expressed as medians (first quartile, third quartile)

プラセボ群

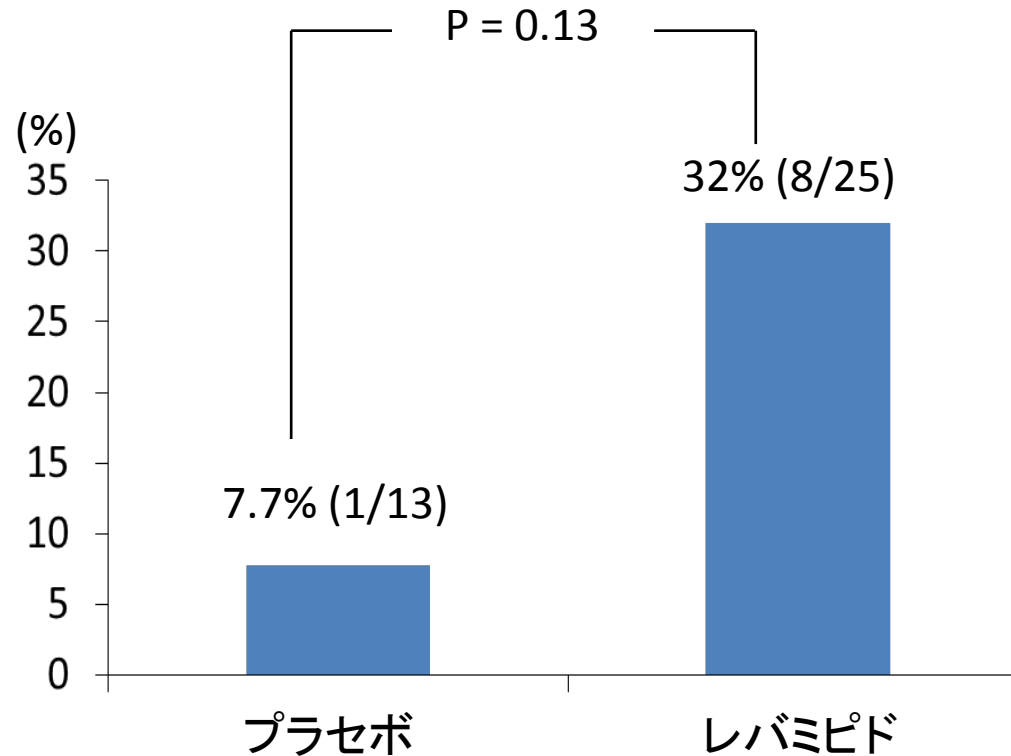
粘膜欠損数



レバミピド群



副次的評価項目(1)一粘膜欠損の完全治癒率

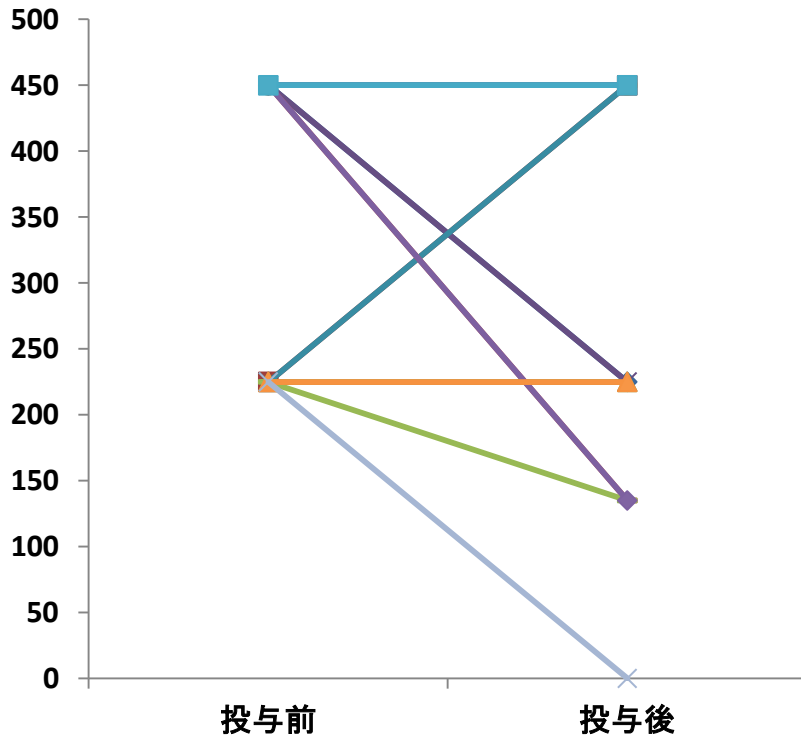


副次的評価項目(2)ールイススコア

プラセボ群

ルイススコア

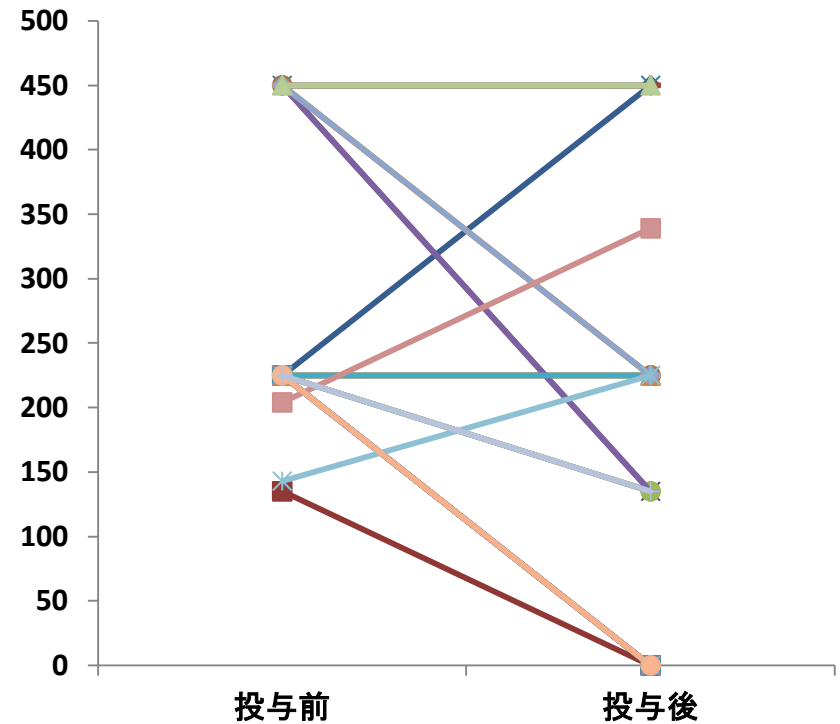
P=0.32



レバミピド群

ルイススコア

P=0.02



副次的評価項目(3)ー治療前後のHbおよびAlbの変化

		プラセボ	レバミピド
Hb	前	13.1 (9.6-14.1)	12.9 (11.3-13.6)
	後	13.1 (11.0-14.1)	13.2 (11.8-14.1)
		(P = 0.62)	(P = 0.19)
Alb	前	4.0 (3.8-4.3)	4.2 (3.9-4.4)
	後	4.1 (3.9-4.2)	4.2 (4.1-4.3)
		(P = 0.14)	(P = 0.77)

Wilcoxon signed-rank test

結論

低用量アスピリン起因性中等症～重症の小腸傷害に対して、高用量レバミピドが有効であることが判明した。

期待される効果

- 低用量アスピリン起因性小腸傷害に対する薬剤の有効性を、世界ではじめて質の高い臨床試験で証明した。
- 特に、今回の検討では中等症以上の患者を対象にしたことから実臨床に与えるインパクトは大きいと考えられる。
- 新薬の開発には膨大な費用と時間が必要ですが、レバミピドは20年以上にわたり胃炎、胃潰瘍の治療薬として使用されている安価な薬剤であり、安全性も確立されている。
- 今回の研究成果により、レバミピドが薬剤性小腸傷害の治療薬として、早期に臨床応用されることが期待される。

今後の展開

今後は、最も重症であり臨床的にも重要である
低用量アスピリン起因性出血性小腸潰瘍に対する
高用量レバミピドの治療効果を前向き試験で
評価したいと考えている。