

イリボー錠 2.5 μ g、5 μ g
イリボーOD錠 2.5 μ g、5 μ g
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

イリボー錠 2.5 μ g、5 μ g、イリボーOD錠 2.5 μ g、5 μ gに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | | |
|--------|--|------|-----------|
| 販売名 | イリボー錠2.5 μ g イリボー錠5 μ g イリボーOD錠2.5 μ g イリボーOD錠5 μ g | 一般名 | ラモセトロン塩酸塩 |
| 承認取得者名 | アステラス製薬株式会社 | 薬効分類 | 872399 |
| 提出年月 | 平成28年3月 | | |

| | | | | | |
|----------------------------------|----|------------------------|---|----------------------|---|
| 1.1. 安全性検討事項 | | | | | |
| 【重要な特定されたリスク】 | 頁 | 【重要な潜在的リスク】 | 頁 | 【重要な不足情報】 | 頁 |
| 便秘・硬便 | 3 | 虚血性大腸炎 | 5 | 該当なし | 6 |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | | | | |
| 使用実態下での女性における有効性 | 6頁 | | | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| | |
|--|---|
| 2. 医薬品安全性監視計画 | 頁 |
| 通常の医薬品安全性監視活動 | 7 |
| 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行 | 7 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | 7 |
| 女性を対象とした特定使用成績調査 | 7 |
| 3. 有効性に関する調査・試験 | 頁 |
| 女性を対象とした特定使用成績調査 | 8 |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| | |
|--|---|
| 4. リスク最小化計画 | 頁 |
| 通常のリスク最小化活動 | 9 |
| 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 | 9 |
| 追加のリスク最小化活動 | 9 |
| 患者向け資材の作成と提供 | 9 |
| 医療従事者向け資材の作成と提供 | 9 |

各項目の内容はRMPの本文でご確認ください。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 3 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号
氏 名 : アステラス製薬株式会社
代表取締役社長 畑中 好彦 印

標記について次のとおり提出します。

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|--|
| 承認年月日 | ①② 2008年7月16日 ③④ 2013年8月15日 | 薬効分類 | 872399 |
| 再審査期間 | 4年間 | 承認番号 | ① 22000AMX01708000 ② 22000AMX01709000 ③ 22500AMX01542000 ④ 22500AMX01543000 |
| 国際誕生日 | 1996年7月10日 | | |
| 販売名 | ① イリボー錠 2.5 µg ② イリボー錠 5 µg ③ イリボーOD錠 2.5 µg ④ イリボーOD錠 5 µg | | |
| 有効成分 | ラモセトロン塩酸塩 | | |
| 含量及び剤型 | ① 1錠中 フィルムコーティング錠/ラモセトロン塩酸塩として 2.5 µg ② 1錠中 フィルムコーティング錠/ラモセトロン塩酸塩として 5 µg ③ 1錠中 口腔内崩壊錠/ラモセトロン塩酸塩として 2.5 µg ④ 1錠中 口腔内崩壊錠/ラモセトロン塩酸塩として 5 µg | | |
| 用法及び用量 | 男性における下痢型過敏性腸症候群 通常,成人男性にはラモセトロン塩酸塩として 5 µg を 1日 1回経口投与する。 なお,症状により適宜増減するが,1日最高投与量は 10 µg までとする。 女性における下痢型過敏性腸症候群 通常,成人女性にはラモセトロン塩酸塩として 2.5 µg を 1日 1回経口投与する。 なお,効果不十分の場合には増量することができるが,1日最高投与量は 5 µg までとする。 | | |
| 効能又は効果 | 下痢型過敏性腸症候群 | | |
| 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。 | | |

| | |
|--------|--|
| 備 考 | <p>2008年7月16日に「男性における下痢型過敏性腸症候群」の効能・効果で「イリボー錠 2.5 μg, イリボー錠 5 μg」の承認を取得した。</p> <p>2013年8月15日に「イリボーOD錠 2.5 μg, イリボーOD錠 5 μg」の剤型追加承認を取得した。</p> <p>2015年5月26日に「女性における下痢型過敏性腸症候群」の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認を取得した。</p> |
|--------|--|

| 変更の履歴 |
|--|
| <p>前回提出日</p> <p>平成 27 年 6 月 8 日</p> |
| <p>変更内容の概要：</p> <p>① 1.1 安全性検討事項, 2 医薬品安全性監視計画の概要, 4 リスク最小化計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の市販直後調査を削除。</p> <p>② 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧, 5.3 リスク最小化計画の一覧 市販直後調査の実施状況を「終了」に変更。</p> <p>③ 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧, 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧 女性を対象とした特定使用成績調査の実施状況を「実施中」に変更。</p> |
| <p>変更理由：</p> <p>①, ② 市販直後調査を終了したため。</p> <p>③ 女性を対象とした特定使用成績調査を開始したため。</p> |

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク | |
|-------------|---|
| 便秘・硬便 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験では，プラセボ群と比較して本剤群で便秘・硬便が高頻度で認められており，本剤の薬理作用の過剰な発現により便秘・硬便を引き起こす可能性が示唆される。これまでに実施されたプラセボ対照試験での有害事象発現割合は，男女を含む全体（CL-201，CL-202）では，本剤群で便秘 6.4%（37/579 例），硬便 6.4%（37/579 例），プラセボ群で便秘 2.1%（8/377 例），硬便 0.5%（2/377 例）であり，女性（CL-201，CL-202，CL-701，CL-702）では，本剤群で便秘 13.7%（100/728 例），硬便 21.2%（154/728 例），プラセボ群で便秘 4.9%（22/451 例），硬便 5.3%（24/451 例）と，女性でより高い発現傾向が認められた。</p> <p>また，男性の特定使用成績調査における副作用発現割合は，便秘 2.2%（62/2862 例），硬便 0.2%（7/2862 例）であった。</p> <p>以上より，本剤の使用により発現リスクが高まることが示唆されるため設定した。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 女性を対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の便秘・硬便の発現割合及び重篤度をより詳細に把握するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 患者向け資材の作成，配布2. 医療従事者向け資材の作成，配布 |

【選択理由】

便秘・硬便の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

重要な潜在的リスク

虚血性大腸炎

重要な潜在的リスクとした理由：

海外では、5-HT₃受容体拮抗薬である類薬のアロセトロン塩酸塩において、虚血性大腸炎の発現が報告されているが、発現の機序は未だ明らかではない。一方、本剤の臨床試験では虚血性大腸炎の発現は認められていないものの、男性において製造販売後に4例の虚血性大腸炎が報告されている。再審査期間中の本剤の総出荷量から算出した推定患者数は約367,539人で虚血性大腸炎の自然発生率（4.5~44人/10万人）と本剤使用患者での発現率（4人/約367,539人）は同程度であると考えられることから、本剤と虚血性大腸炎の発現との因果関係は明らかではないが、類薬での報告も踏まえ設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 女性を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の虚血性大腸炎の発現割合及び重篤度をより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 患者向け資材の作成，配布
 2. 医療従事者向け資材の作成，配布

【選択理由】

本剤及び類薬における虚血性大腸炎の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

| 使用実態下での女性における有効性 | |
|------------------|---|
| | <p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>効能効果追加後には、本剤は女性に使用されることが想定されるが、開発段階においては限られた患者・症例数についての情報しか得られていないため。</p> |
| | <p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ul style="list-style-type: none">・女性を対象とした特定使用成績調査 |
| | <p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>女性を対象とした特定使用成績調査において、安全性とともに、有効性についても検討を行う。有効性の評価項目として、男性を対象とした特定使用成績調査と同様に、全般改善度、排便回数、便の性状、腹痛又は腹部不快感、便意切迫感、残便感の情報を収集する。</p> |

2 医薬品安全性監視計画の概要

| 通常の医薬品安全性監視活動 | |
|---|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行 | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 女性を対象とした特定使用成績調査 | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>便秘・硬便，虚血性大腸炎</p> <p>【目的】</p> <p>女性の下痢型過敏性腸症候群患者における本剤の安全性及び有効性の確認</p> <p>【実施計画案】</p> <p>実施期間：調査期間は2年6カ月間 目標症例数：600例，観察期間は52週間 重点調査項目：①便秘・硬便 ②虚血性大腸炎 ③心血管系有害事象</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>0.5%の頻度で発現する有害事象を95%の検出力で少なくとも1例検出できる症例数として設定した。</p> <p>【節目となる予定の次期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて，本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。 |

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| | |
|------------------|---|
| 女性を対象とした特定使用成績調査 | |
| | 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の女性を対象とした特定使用成績調査を参照。 |

4 リスク最小化計画の概要

| | |
|---|--|
| 通常のリスク最小化活動 | |
| 通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 患者向け資材の作成と提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>便秘・硬便，虚血性大腸炎</p> <p>【目的】</p> <p>本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について，患者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>女性に対する効能・効果追加後，納入時に医薬情報担当者が提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置】</p> <p>女性に対する効能・効果追加後，安全性定期報告提出時及び調査結果が得られた各時点において，資材配布状況，安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の検討，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> |
| 医療従事者向け資材の作成と提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>便秘・硬便，虚血性大腸炎</p> <p>【目的】</p> <p>本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について，医療従事者への適切な指導を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>女性に対する効能・効果追加後，納入時に医薬情報担当者が提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置】</p> <p>女性に対する効能・効果追加後，安全性定期報告提出時及び調査結果が得られた各時点において，資材配布状況，安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の検討、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> |
|--|--|

5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動 | | | | |
|---|--------------------|-----------------|------|-------------------------|
| 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる 予定の時期 | 実施状況 | 報告書の 作成予定日 |
| 市販直後調査 | 該当せず | 販売開始から 6 カ月後 | 終了 | 作成済み (2016年1 月提出) |
| 女性を対象とした特定使用成績調査 | 600例／600例 | 安全性定期報告時 | 実施中 | 開始後 3年 6 カ月 |

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる 予定の時期 | 実施状況 | 報告書の 作成予定日 |
|------------------|--------------------|----------------|------|----------------|
| 女性を対象とした特定使用成績調査 | 600例／600例 | 安全性定期報告時 | 実施中 | 開始後 3年 6 カ月 |

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|--------------------------|----------------|------|
| 添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイド | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 追加のリスク最小化活動の 名称 | 節目となる 予定の時期 | 実施状況 |
| 市販直後調査 | 効能・効果追加 6 カ月後 | 終了 |
| 患者向け資材の作成と提供 | 安全性定期報告書提出時 | 実施中 |

| | | |
|---------------------|-------------|-----|
| 医療従事者向け資材の作成 と提供 | 安全性定期報告書提出時 | 実施中 |
|---------------------|-------------|-----|