

リブマーリ内用液 10mg/mL に係る

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

リブマーリ内用液 10mg/mLに係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	リブマーリ内用液 10mg/mL	有効成分	マラリキシバット塩化物
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87391
提出年月日		令和 7 年 12 月 24 日	

1.1 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	肝障害	なし

1.2 有効性に関する検討事項

なし

↓ 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の概要
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
市販直後調査
製造販売後データベース調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2025年3月27日	薬効分類	87391
再審査期間	10年	承認番号	30700AMX00081000
国際誕生日	2021年9月29日		
販売名	リブマーリ内用液 10mg/mL		
有効成分	マラリキシバット塩化物		
含量及び剤形	1mL 中マラリキシバット塩化物 10mg (マラリキシバットとして 9.5mg) を含有する液剤		
用法及び用量	<p>〈アラジール症候群〉</p> <p>通常、マラリキシバット塩化物として、200μg/kg を1日1回食前に経口投与する。1週間後、400μg/kg 1日1回に増量する。</p> <p>〈進行性家族性肝内胆汁うっ滞症〉</p> <p>通常、マラリキシバット塩化物として、300μg/kg を1日1回食前に経口投与する。1週間後、1回 300μg/kg 1日2回に増量する。さらに、1週間後、1回 600μg/kg 1日2回に増量する。</p>		
効能又は効果	<p>次の疾患における胆汁うっ滞に伴うそう痒</p> <p>○アラジール症候群</p> <p>○進行性家族性肝内胆汁うっ滞症</p>		
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			

変更の履歴
<p>前回提出日</p> <p>令和 7 年 6 月 12 日</p>
<p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」の「製造販売後データベース調査」を更新。 2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」の「製造販売後データベース調査」を更新。 3. 「製造販売後データベース調査」の実施計画書を提出（添付資料）。
<p>変更理由：</p> <p>1.2.3. 「製造販売後データベース調査」の内容が確定したため。</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	
なし	
重要な潜在的リスク	
肝障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> アラジール症候群（ALGS）患者を対象とした国内第3相試験である TAK-625-3001 試験での肝障害関連の有害事象^{注1)}の発現頻度は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 14.3%（1/7 例）であり、非重篤で軽度であり、リブマーリ内用液（以下、本剤）との関連なしと判断された。 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）患者を対象とした国内第3相試験である TAK-625-3002 試験での肝障害関連の有害事象^{注1)}の発現頻度は 40.0%（2/5 例）であり、その内訳は ALT 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及び血中ビリルビン増加各 20.0%（1/5 例）であり、いずれも非重篤で軽度又は中等度であった。いずれも本剤との関連なしと判断された。 ALGS 患者を対象とした海外第2相試験である LUM001-304 試験での肝障害関連の有害事象^{注1)}の発現頻度は 19.4%（6/31 例）であり、その内訳は ALT 増加 12.9%（4/31 例）、AST 増加 6.5%（2/31 例）、肝腫大、黄疸、血中ビリルビン増加及び国際標準比増加各 3.2%（1/31 例）であった。Grade3 以上の有害事象は ALT 増加 2 例及び血中ビリルビン増加 1 例であり、ALT 増加 2 例は本剤との関連ありと判断された。血中ビリルビン増加 1 例は重篤であったが、本剤との関連なしと判断された。 PFIC 患者を対象とした海外第3相試験である MRX-502 試験での肝障害関連の有害事象^{注1)}の発現頻度は、本剤群 34.0%（16/47 例）、プラセボ群 39.1%（18/46 例）であった。その内訳は、本剤群で血中ビリルビン増加 14.9%（7/47 例）、ALT 増加 12.8%（6/47 例）、AST 増加 4.3%（2/47 例）、並びに胆汁うっ滞、黄疸眼、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、国際標準比増加、プロトロンビン時間異常及びトランスアミナーゼ上昇各 2.1%（1/47 例）、プラセボ群で高ビリルビン血症 10.9%（5/46 例）、血中ビリルビン増加及び国際標準比増加各 8.7%（4/46 例）、ALT 増加 6.5%（3/46 例）、黄疸 4.3%（2/46 例）、並びに胆汁分泌不全、肝腫瘍、AST 増加、血中アルカリホスファターゼ増加及びプロトロンビン時間延長各 2.2%（1/46 例）であり、いずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は本剤群の胆汁うっ滞 1 例及び血中ビリルビン増加 1 例であり、胆汁うっ滞 1 例は本剤との関連なし、血中ビリルビン増加 1 例は本剤との関連ありと判断された。 <p>以上のとおり、本剤の国内外臨床試験において肝障害関連事象が認められているが、そのほとんどの報告では原疾患の自然経過で認められる肝機能パラメータの変動と一致していること、また ALGS 患者又は PFIC 患者において本剤が肝障害を引き起こすという明確なエビデンスはないことから、肝障害を重要な潜在的リスクとした。</p> <p>注1) MedDRA 標準検索式（SMQ）「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」（広域）</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、製造販売後データベース調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与と肝障害発現との関連性を検討するにあたり、本剤の使用、患者背景及び肝障害の発現に関する情報を取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査とする。</p>	
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（電子添文）の「8. 重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による肝障害について医療従事者及び患者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	---

重要な不足情報
なし

1.2 有効性に関する検討事項

なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
<p>通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：</p> <p>自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等 of 収集・評価・分析を実施し、それら of 結果に基づき安全対策を検討し、実行する。</p>	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	<p>実施期間：販売開始後 6 ヶ月間</p> <p>評価、報告 of 予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内</p>
製造販売後データベース調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>肝障害</p> <p>【目的】</p> <p>Comprehensive and Informative Registry system for Childhood Liver Disease (CIRCLe) に登録された日本人 ALGS 患者及び PFIC 患者における日常診療 of 使用実態下で of 本剤 of 肝障害 of 発現リスクを評価する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>データベース：CIRCLe</p> <p>調査 of 対象期間（データ期間）：2024 年 6 月～2030 年 6 月</p> <p>調査デザイン：コホートデザイン</p> <p>対象集団 of 定義：本剤による治療が実施された ALGS 及び PFIC of 症例</p> <p><u>アウトカム of 定義及びそれに用いる事項：有害事象入力フォーム（投与薬剤、投与薬剤による有害事象 of 有無、投与薬剤による症状／所見、有害事象 of 発生日または発見日、本有害事象と治療薬と of 関連）</u></p> <p>想定症例数：ALGS 患者 30 例程度、PFIC 患者 20 例程度</p> <p>【実施計画 of 根拠】</p> <p>本調査 of 目的は、日本人 ALGS 患者及び PFIC 患者における本剤使用時 of 肝障害 of 発現リスクを評価することである。CIRCLe は本調査 of 対象となる ALGS 患者及び PFIC 患者 of 多くが登録され、遺伝子解析情報を含む ALGS 及び PFIC of 診断情報から治療歴、有害事象情報まで一括して収集可能となっていることから、CIRCLe を活用したデータベース調査を計画した。</p> <p><u>調査デザイン：肝障害 of 発生割合及び発生率を推定するため、コホートデザインを選択した。</u></p> <p><u>想定症例数：本調査における想定症例数は実施可能性 of 観点から ALGS 患者 30 例程度、PFIC 患者 20 例程度と設定した。</u></p> <p>【節目となる予定 of 時期及びその根拠】</p> <p>報告書作成時：当該中間解析結果 of 評価時及び調査終了時に報告書を作成する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動 of 結果に基づいて実施される可能性のある追加 of 措置及びその開始 of 決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下 of 内容を含めた、医薬品リスク管理計画書 of 見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 新たな安全性検討事項 of 有無も含めて、本調査 of 計画内容 of 変更要否について検討する。 新たな安全性検討事項 of 追加、現在 of 安全性検討事項に対する新たな安全性監視活動及びリスク最小化活動 of 策定要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

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： 電子添文により情報提供及び注意喚起を行う。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内

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・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
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 6 ヶ月後	実施中	調査終了後 2 ヶ月以内
製造販売後データベース調査	<u>ALGS 患者 30 例程度、PFIC 患者 20 例程度</u>	<u>報告書作成時</u>	<u>2026 年 1 月開始予定</u>	<u>中間解析結果の評価時及び調査終了時</u>

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
なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文により情報提供及び注意喚起を行う。		
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
市販直後調査による情報提供	販売開始 6 ヶ月後	実施中