

**オフアコルカプセル 50mg  
に係る医薬品リスク管理計画書**

**株式会社レクメド**

オフアコルカプセル 50mg に係る  
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

|        |                |                 |        |
|--------|----------------|-----------------|--------|
| 販売名    | オフアコルカプセル 50mg | 有効成分            | コール酸   |
| 製造販売業者 | 株式会社レクメド       | 薬効分類            | 873999 |
| 提出年月日  |                | 令和 6 年 3 月 18 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】        |
| <u>肝機能障害</u>     | <u>胆石症</u>  | <u>長期投与時の安全性</u> |
|                  | <u>悪性腫瘍</u> |                  |
| 1.2 有効性に関する検討事項  |             |                  |
| <u>長期投与時の有効性</u> |             |                  |

↓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      |
| <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>  |
| 追加の医薬品安全性監視活動         |
| <u>一般使用成績調査（全例調査）</u> |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| <u>一般使用成績調査（全例調査）</u> |

↓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     |
| <u>通常のリスク最小化活動</u> |
| 追加のリスク最小化活動        |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：株式会社レクメド

| 品目の概要  |                                                                                                                                                                        |      |                  |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------|
| 承認年月日  | 2023 年 3 月 27 日                                                                                                                                                        | 薬効分類 | 873999           |
| 再審査期間  | 10 年                                                                                                                                                                   | 承認番号 | 30500AMX00125000 |
| 国際誕生日  | 2013 年 9 月 13 日                                                                                                                                                        |      |                  |
| 販売名    | オフアコルカプセル 50mg                                                                                                                                                         |      |                  |
| 有効成分   | コール酸                                                                                                                                                                   |      |                  |
| 含量及び剤形 | 1 カプセル中にコール酸 50mg を含有する硬カプセル剤                                                                                                                                          |      |                  |
| 用法及び用量 | 通常、コール酸として 1 日量 5～15 mg/kg を 1 回又は数回に分けて食事中に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減すること。                                                                                               |      |                  |
| 効能又は効果 | 先天性胆汁酸代謝異常症                                                                                                                                                            |      |                  |
| 承認条件   | 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。<br>2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 |      |                  |
| 備考     |                                                                                                                                                                        |      |                  |

| 変更の履歴                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>前回提出日：</p> <p>令和 5 年 5 月 1 日</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「4. リスク最小化計画の概要」における市販直後調査に関する記載の削除。(軽微な変更)</li> <li>「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」における市販直後調査の実施状況の変更。(軽微な変更)</li> <li>「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」における市販直後調査の報告書の作成予定日の変更。(軽微な変更)</li> <li>「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」における一般使用成績調査（全例調査）の実施状況の変更。(軽微な変更)</li> </ol> |
| <p>変更理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1～3. 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である市販直後調査が終了したため。</li> <li>4. 追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験の計画である一般使用成績調査（全例調査）を開始したため。</li> </ol>                                                                                                                                                                              |

## 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 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 肝機能障害       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|             | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>長期にわたり胆汁酸濃度が上昇すると、肝機能異常が生じる可能性があり、コール酸を過剰投与した際に肝機能障害が認められた症例が報告されているため。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jacquemin E, et al., Falk Symposium No 120: Biology of Bile Acids in Health and Disease.: Kluwer Academic Publishers; 2000. 278-82.</li> <li>2. Potin S, et al., Journal de Pharmacie Clinique. 2001;20(3):193-6.</li> <li>3. Gonzales E, et al., Gastroenterology. 2009;137(4):1310-20.</li> </ol> |
|             | <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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>2. 追加の医薬品安全性監視活動（一般使用成績調査）</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査を通じ、肝機能障害の発生状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」及び「8. 重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤の投与による当該事象の発現に関する情報を医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 重要な潜在的リスク   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 胆石症         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|             | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>コール酸を投与したげっ歯類において胆石の発生が観察されており、また、デオキシコール酸による胆汁の濃縮は、胆汁コレステロール過飽和を介して、胆石形成を促進する可能性があるため。また、先天性胆汁酸代謝異常症では胆石発生の危険因子である胆汁うっ滞を有している場合があるが、コール酸を長期投与した症例において胆石症の発現が報告されているため。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tepperman J, et al., Am J Physiol. 1964;206:628-34.</li> </ol>                                                                                                                                        |
|             | <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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | <p>2. 追加の医薬品安全性監視活動（一般使用成績調査）</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査を通じ、胆石症の情報が収集された場合は評価するため。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11. 副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤の投与による当該事象の発現に関する情報を医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 悪性腫瘍      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|           | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>消化管における胆汁酸濃度の増加は、活性酸素と窒素種の産生を介した DNA 損傷によって腸上皮細胞でのゲノム不安定性を促進する可能性があり、ラットを用いたコール酸のがん原性の検討において、ラットにコール酸プールサイズに対して約 0.7～1.3 倍のコール酸を反復投与（8～27 週間）した結果、コール酸が発がんプロモーターとして作用する可能性が示唆されているため。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Bernstein C, et al., Arch Toxicol. 2011;85(8):863-71.</li> <li>Venturi M, et al., Carcinogenesis. 1997;18(12):2353-9.</li> <li>Rosignoli P, et al., Eur J Nutr. 2008;47(6):301-9.</li> </ol> |
|           | <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> <ol style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動（一般使用成績調査）</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査を通じ、悪性腫瘍の情報が収集された場合は評価するため。</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> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>承認時点において特記すべき注意喚起の内容はないことからリスク最小化活動は実施しないが、得られた情報について検討し、必要に応じて適切に対応する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 重要な不足情報   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 長期投与時の安全性 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|           | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>臨床試験において本剤が投与された症例数は限られており、安全性情報は限定的であ</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|  |                                                                                                                                                                                                                        |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | ることから、製造販売後においても継続して情報を収集する必要があると考えたため。                                                                                                                                                                                |
|  | <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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>2. 追加の医薬品安全性監視活動（一般使用成績調査）</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査を通じ、長期投与時の情報を収集し評価するため。</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> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>承認時点において特記すべき注意喚起の内容はないことからリスク最小化活動は実施しないが、得られた情報について検討し、必要に応じて適切に対応する。</p>                                                                         |

## 1.2 有効性に関する検討事項

| 長期投与時の有効性 |                                                                                                        |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | 有効性に関する検討事項とした理由：<br>臨床試験において本剤が投与された症例数は限られており、有効性に関する情報は限定的であることから、製造販売後においても継続して情報を収集する必要があると考えたため。 |
|           | 有効性に関する調査・試験の名称：<br>一般使用成績調査（全例調査）                                                                     |
|           | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<br>長期継続投与期の安全性及び有効性の把握を目的とし、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。                            |

## 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>副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 一般使用成績調査（全例調査）                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                            | <p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>肝機能障害、胆石症、悪性腫瘍、長期投与時 of 安全性</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>先天性胆汁酸代謝異常症患者に対する本剤 of 長期投与時 of 使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集することを目的として一般使用成績調査を実施する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>目標症例数：本剤が投与された全症例</p> <p>調査期間：9 年（2023 年 5 月～2032 年 4 月）（予定）</p> <p>登録期間：8 年（2023 年 5 月～2031 年 4 月）（予定）</p> <p>観察期間：最長 9 年間</p> <p>実施方法：全例調査方式にて実施する。</p> <p><b>【実施計画 of 根拠】</b></p> <p>本剤 of 対象患者は極めて少ないことから、登録期間中に本剤が投与された全症例について調査を実施することとした。また、長期投与時における安全性、有効性に関する情報を収集することから、観察期間を最長 9 年間と設定した。</p> <p><b>【節目となる予定 of 時期及び根拠】</b></p> <p>安全性定期報告時、最終報告書作成時。安全性情報及び有効性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p><b>【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 of ある追加 of 措置及びその開始 of 決定基準】</b></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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 新たな安全性検討事項 of 有無を含めて、本調査 of 計画内容 of 変更要否について検討を行う。</li> <li>2. 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画 of 策定要否について検討を行う。</li> <li>3. 現状 of 安全性検討事項に対する、リスク最小化活動 of 内容変更要否について検討を行う。</li> </ol> |

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

|                |                                           |
|----------------|-------------------------------------------|
| 一般使用成績調査（全例調査） |                                           |
|                | 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の「一般使用成績調査（全例調査）」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：<br>電子添文による情報提供 |

## 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                                   |                    |                              |            |                                           |
|-------------------------------------------------|--------------------|------------------------------|------------|-------------------------------------------|
| 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づいて安全対策を検討（及び実行） |                    |                              |            |                                           |
| 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<br>／目標症例数 | 節目となる<br>予定の時期               | 実施状況       | 報告書の<br>作成予定日                             |
| 市販直後調査                                          | 該当せず               | 販売開始から<br>6 カ月後              | <u>終了</u>  | <u>作成済み（2024 年<br/>2 月提出）</u>             |
| 一般使用成績調査<br>（全例調査）                              | 本剤が投与された全<br>症例    | 安全性定期報<br>告時<br>最終報告書作<br>成時 | <u>実施中</u> | 最終報告書は全症<br>例のデータ固定後<br>の安全性定期報告<br>時に含める |

### 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<br>・試験の名称 | 節目となる症例数<br>／目標症例数 | 節目となる<br>予定の時期               | 実施状況       | 報告書の<br>作成予定日                             |
|---------------------|--------------------|------------------------------|------------|-------------------------------------------|
| 一般使用成績調査<br>（全例調査）  | 本剤が投与された全<br>症例    | 安全性定期報<br>告時<br>最終報告書作<br>成時 | <u>実施中</u> | 最終報告書は全症<br>例のデータ固定後<br>の安全性定期報告<br>時に含める |

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

| 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：<br>電子添文による情報提供 |              |           |
| 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                  | 販売開始から 6 カ月後 | <u>終了</u> |