

再審査報告書

令和2年10月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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
有効成分名	ラモセトロン塩酸塩
申請者名	アステラス製薬株式会社
承認の 効能・効果	<u>下痢型過敏性腸症候群</u>
承認の 用法・用量	1. 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。 2. 女性における下痢型過敏性腸症候群 <u>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。</u>
承認年月日	1. ①② 平成20年7月16日 ^{※1} 1. ③④ 平成25年8月15日（剤形追加） 2. _____平成27年5月26日（ <u>効能・効果、用法・用量の一部変更</u> ）
再審査期間	1. ①② 4年 1. ③④ なし 2. _____4年
承認条件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u> ^{※2}
備考	^{※1} 初回承認時の効能・効果は「男性における下痢型過敏性腸症候群」 ^{※2} 承認事項一部変更承認時（平成27年5月26日）に承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

イリボー錠 2.5 µg、同錠 5 µg、同 OD 錠 2.5 µg 及び同 OD 錠 5 µg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す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が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・便秘／硬便	・虚血性大腸炎	・該当なし
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		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・女性を対象とした特定使用成績調査	・女性を対象とした特定使用成績調査	・患者向け資材の作成と提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	市販後の使用実態下における女性患者への本剤投与時の安全性、有効性及びその他適正使用に関する情報の把握を目的に実施する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：便秘・硬便 重要な潜在的リスク：虚血性大腸炎
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
調査方法	中央登録方式
対象患者	女性の下痢型過敏性腸症候群患者
実施期間	平成 27 年 10 月～平成 30 年 3 月
目標症例数	600 症例
観察期間	52 週間
実施施設数	166 施設
収集症例数	780 症例
安全性解析対象症例数	592 症例※
有効性解析対象症例数	592 症例※
備考	※ 初回投与以降来院なし（182 例）、実施要綱で規定した登録条件を満たさない（5 例）、調査対象外患者（3 例）を収集症例数から除いたものを安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例とした。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材の作成と提供	
目的	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。
安全性検討事項	便秘・硬便、虚血性大腸炎
具体的な方法	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本資材を提供し、説明するとともに資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 27 年 5 月 26 日より継続中
備考	

表 5 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材の作成と提供	
目的	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、医療従事者の適切な指導を促すため。
安全性検討事項	便秘・硬便、虚血性大腸炎
具体的な方法	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本資材を提供し、説明するとともに資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 27 年 5 月 26 日より継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクとされた便秘・硬便¹⁾は 5.2% (31/592 例) に認められ、いずれも非重篤であった。また、重要な潜在的リスクとされた虚血性大腸炎²⁾については認められなかった。承認時の国内臨床試験における副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上的懸念となる事項はなかった。以上より、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、新たな懸念はなく、特段の対応は不要と判断した。なお、重要な不足情報は設定されていない。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用 257 例 334 件のうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できない(以下、「未知」)重篤な副作用は 11 例 14 件、未知・非重篤な副作用は 65 例 80 件であり、予測できる重篤な副作用はなかった。また、感染症報告はなかった。

再審査申請時の未知の副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上の副作用の発現状況は表 6 のとおりであった。いずれも情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であることから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

¹⁾ 便秘・硬便の定義は、MedDRA 基本語の便秘又は硬便に該当する事象とした。

²⁾ 虚血性大腸炎の定義は、MedDRA 基本語の虚血性大腸炎に該当する事象とした。

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	76	94	11	14	65	80
感染症および寄生虫症	5	5	1	1	4	4
上咽頭炎	3	3	0	0	3	3
精神障害	4	4	0	0	4	4
不眠症	3	3	0	0	3	3
神経系障害	10	10	3	3	7	7
味覚異常	3	3	0	0	3	3
胃腸障害	18	20	3	3	15	17
鼓腸	4	4	0	0	4	4
生殖系および乳房障害	10	11	0	0	10	11
月経遅延	6	6	0	0	6	6
不正子宮出血	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	13	14	1	1	12	13
体調不良	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version 22.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例 592 例における観察終了時（投与 52 週後又は中止時）の全般改善度の改善率³⁾は 88.1%（505/573 例、判定不能症例 19 例を除く）であった。承認時の国内第 III 相試験における有効性は過敏性腸症候群の症状の全般改善効果における月間レスポンド率（50.7%）及び便形状正常化の月間レスポンド率（40.8%）を指標としており、患者背景、評価指標等が異なるため、直接比較は困難なものの、本調査での全般改善度の改善率が 90% に近く、また、男性の下痢型過敏性腸症候群患者を対象に実施された特定使用成績調査での改善率 90.7%（2,454/2,707 例）とほぼ同程度であることから、女性における本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。また、有効性の指標とした臨床経過（排便回数、便の性状、残便感、便秘切迫感、腹痛又は腹部不快感）のうち、平均 1 日排便回数の推移は表 7 のとおりであり、4 週後以降も排便回数の減少は持続し、長期投与によってもその効果は維持された。

表 7 平均 1 日排便回数の推移

評価時期	症例数	測定値 (平均値±標準偏差)	症例数	投与開始時からの変化量 (平均値±標準偏差)
投与開始時	462	4.0±2.0	—	—
4 週後	352	2.0±1.3	326	- 2.0±1.3
12 週後	259	1.8±1.0	243	- 1.9±1.0
24 週後	220	1.7±1.0	209	- 1.7±1.0
52 週後	184	1.6±0.9	171	- 1.6±0.9

³⁾ 全般改善度は、観察終了時までの臨床経過を主治医が総合評価し、3 段階（改善、不変、悪化）で評価又は判定不能とした。なお、3 段階のうちの「改善」を改善例とし、判定不能を除く有効性解析対象症例に対する改善例の割合を改善率とした。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は、「台湾において本剤と同一の成分を有する製品の添付文書に、他のセロトニン作動薬併用時のセロトニン症候群の発現に関する注意が記載された。」の1件（平成27年10月、機構に報告）であり、研究報告はなかった。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された効能に関する安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

以上