令和2年4月3日 再審査時

イリボー錠2.5μg、5μg
イリボーOD錠2.5μg、5μg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 2.5μg、5μg、イリボーOD 錠 2.5μg、5μg 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2.5μg イリボー錠5μg イリボーOD 錠2.5μg イリボーOD 錠5μg	有効成分	ラモセトロン塩酸塩
製造販売業者	アステラス製薬株式会社	薬効分類	872399
提出年月		令和2年4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	4	虚血性大腸炎	5	該当なし	5
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

↓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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	6
追加の医薬品安全性監視活動	
該当なし	6
3. 有効性に関する調査･試験の計画の概要	**頁**
該当なし	6

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	7
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材（イリボー錠・イリボーOD 錠を服用される患者さんへ）の作成と提供	7
医療従事者向け資材（イリボーを適正にご処方いただくために）の作成と提供	7

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

令和２年４月３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 安川 健司　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		
含量及び剤形	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	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。 2013 年 8 月 15 日に「イリボーOD 錠 2.5 μg，イリボーOD 錠 5 μg」の剤形追加承認を取得した。 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。

変更の履歴
前回提出日 令和元年 9 月 25 日
変更内容の概要： ① 患者向け資材（イリボー錠・イリボーOD 錠を服用される患者さんへ）の軽微変更 ② 医療従事者向け資材（イリボーを適正にご処方いただくために）の軽微変更
変更理由： ① 記載整備のため ② 添付文書の新記載要領への変更及び記載整備のため

1　医薬品リスク管理計画の概要

1.1　安全性検討事項

<table>
<tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr>
<tr><td colspan="2">便秘・硬便</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：

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。
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。
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。</td></tr>
<tr><td>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

【選択理由】
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。</td></tr>
<tr><td>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】
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。</td></tr>
</table>

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-HT_3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 【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	
	有効性に関する検討事項とした理由： 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。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

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
該当なし

3　有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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： 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（イリボー錠・イリボーOD 錠を服用される患者さんへ）の作成と提供
【安全性検討事項】 便秘・硬便，虚血性大腸炎 【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。 【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提供，説明し，資材の活用を依頼する。 【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】 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。
医療従事者向け資材（イリボーを適正にご処方いただくために）の作成と提供
【安全性検討事項】 便秘・硬便，虚血性大腸炎 【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，医療従事者への適切な指導を促すため。 【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提供，説明し，資材の活用を依頼する。 【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】 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。

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	終了	作成済み（2019 年 7 月提出）

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	終了	作成済み（2019 年 7 月提出）

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	効能・効果追加 6 カ月後	終了
患者向け資材（イリボー錠・イリボーOD 錠を服用される患者さんへ）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（イリボーを適正にご処方いただくために）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中