

再審査報告書

令和 3 年 11 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アミティーザカプセル 24 µg [※] ② アミティーザカプセル 12 µg
有 効 成 分 名	ルビプロストン
申 請 者 名	マイラン EPD 合同会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはルビプロストンとして 1 回 24 µg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。なお、症状により適宜減量する。
承 認 年 月 日	① 平成 24 年 6 月 29 日 ② 平成 30 年 9 月 21 日
再 審 査 期 間	① 8 年 ② ①の残余期間（平成 30 年 9 月 21 日～平成 32 年 6 月 28 日）
承 認 条 件	なし
備 考	※スキャンボファーマ合同会社より平成 29 年 10 月 23 日付けでマイラン EPD 合同会社が承継した。

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、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）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アミティーザカプセル 24 µg 及び同カプセル 12 µg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下での安全性及び有効性に関し、未知の副作用等の発生状況、安全性又は有効性等に影響を与えと考えられる要因、便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）を併発している患者での安全性を確認すること
重点調査項目	IBS-C を併発している患者の安全性情報の収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」患者を対象。ただし、薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていないため、可能な限りこれらの便秘症患者は対象とはしない。
実施期間	平成 25 年 8 月 ～ 平成 28 年 8 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤の投与開始日から 4 週間
実施施設数	450 施設
収集症例数	3,237 例
安全性解析対象症例数	3,164 例
有効性解析対象症例数	3,010 例
備考	

表 2 特定使用成績調査の概要（長期投与）

特定使用成績調査（長期投与）	
目的	製造販売後の使用実態下での長期使用における安全性及び有効性について確認すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」患者で、調査担当医師が長期投与を必要と考えた症例を対象。
実施期間	平成 27 年 8 月 ～ 令和元年 7 月
目標症例数	300 例（48 週間観察症例として 300 例、登録予定症例として 1,000 例）
観察期間	本剤の投与開始日から 48 週間
実施施設数	175 施設
収集症例数	1,091 例
安全性解析対象症例数	1,073 例
有効性解析対象症例数	1,045 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

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 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査の副作用発現割合は、12.3% (389/3,164例) であった。主な副作用¹⁾ の発現状況は表3のとおりであった。重篤な副作用はいずれも本剤の投与中止後に回復が認められた。このうち、誤嚥性肺炎及びイレウスが未知²⁾ の重篤な副作用であった。承認時までの国内第Ⅲ相試験 (CC0831試験) における副作用発現割合は41.9% (26/62例、1日48 µg投与) であり、主な副作用は下痢14.5% (9/62例)、悪心14.5% (9/62例) であった。本調査の副作用発現割合は承認時までの国内第Ⅲ相試験 (CC0831試験) の副作用発現割合を上回らなかった。本剤の特徴的な副作用である下痢、悪心の発現頻度はいずれも国内第Ⅲ相試験 (CC0831試験) の結果に比べて高くはなく、そのうち重篤と判断された症例も少数であった。これらの副作用については承認時より添付文書に記載し注意喚起を行っているため、追加の注意喚起は不要と判断した。

表3 使用成績調査における主な副作用発現状況

項目	総計	重篤	非重篤
安全性解析対象症例数	3,164		
副作用等の発現症例数	389	4	386
副作用等の発現件数	446	4	442
副作用等の発現割合	12.3%	0.1%	12.2%
副作用名	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
神経系障害	9 (0.3)	1 (0.0)	8 (0.3)
失神	2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.1)
誤嚥性肺炎	1 (0.0)	1 (0.0)	0
胃腸障害	350 (11.1)	2 (0.1)	349 (11.0)
腹痛	15 (0.5)	0	15 (0.5)
下痢	167 (5.3)	1 (0.0)	166 (5.2)
イレウス	1 (0.0)	1 (0.0)	0
悪心	136 (4.3)	0	136 (4.3)
嘔吐	30 (0.9)	0	30 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (0.8)	0	25 (0.8)
異常感	14 (0.4)	0	14 (0.4)

MedDRA/J ver. 22.1

4.1.2 重点調査項目

IBS-C (便秘型過敏性腸症候群) の有無別における副作用発現割合は、IBS-C あり : 19.6% (19/97例)、IBS-C なし : 12.1% (363/2,989例) であった。

胃腸障害の副作用発割合では、IBS-C あり : 16.5% (16/97例)、IBS-C なし : 10.9% (327/2,989例) であり、IBS-C ありの副作用発現割合が5%以上高かった。また、IBS-C あり及びIBS-C なしの胃腸障害に関する各副作用の副作用発現割合は、下痢 : 5.2% (5/97例) 及び5.3% (157/2,989例)、悪心 : 7.2% (7/97例) 及び4.2% (127/2,989例)、嘔吐 : 2.1% (2/97例) 及び0.9% (28/2,989例) であった。

IBS-C の有無別で副作用発現割合に違いがみられたことは、IBS-C に基づく様々な消化器領域の症状と本剤による副作用との明確な区別が困難であるため、IBS-C を有する患者集団において

¹⁾ 総計 0.4%以上発現した副作用、又は重篤で1例以上発現した副作用について表にまとめた

²⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

多くの副作用が集計される結果になったことが影響していると考えた。今回 97 例について評価を行ったが、引き続き製造販売後の安全性に関する情報を収集し、適切に安全対策に反映することとする。

4.2 特定使用成績調査（長期投与）

本調査における主な副作用³⁾の発現状況は表 4 のとおりであった。重篤な副作用のうち、心停止 1 例の転帰は死亡であり、本剤との因果関係は否定できなかったが、既往歴に狭心症を有し、合併症として高血圧やうっ血性心不全等があったため、本剤との関連性は低いと考えた。失神 1 例は本剤中止後に回復し、下痢 1 例は本剤継続で回復した。心停止の事象は未知の重篤な副作用であった。本調査の副作用発現割合、下痢及び悪心の発現割合は、承認時までの国内第Ⅲ相長期投与試験（CC0832 試験）の発現割合 73.2%（153/209 例）、下痢 37.3%（78/209 例）及び悪心 27.3%（57/209 例）より高くはなく、重篤な症例数も少数であった。これらの副作用については承認時より添付文書に記載し注意喚起を行っているため、追加の注意喚起は不要と判断した。

観察期間別の副作用発現割合は、4 週間未満（～27 日）が 39.5%、4 週間～48 週間未満（28 日～335 日）が 18.8%、48 週間以上（336 日～）が 3.8%であり、副作用発現割合が最も高かったのは 4 週間未満（～27 日）であった。

表 4 特定使用成績調査における主な副作用発現状況

項目	総計	重篤	非重篤
安全性解析対象症例数	1,073		
副作用等の発現症例数	181	3	178
副作用等の発現件数	214	3	211
副作用等の発現割合	16.9%	0.3%	16.6%
副作用名	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
代謝および栄養障害	5 (0.5)	0	5 (0.5)
食欲減退	5 (0.5)	0	5 (0.5)
神経系障害	6 (0.6)	1 (0.1)	5 (0.5)
失神	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
心臓障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0
心停止	1 (0.1)	1 (0.1)	0
胃腸障害	160 (14.9)	1 (0.1)	159 (14.8)
腹痛	7 (0.7)	0	7 (0.7)
下痢	92 (8.6)	1 (0.1)	91 (8.5)
悪心	50 (4.7)	0	50 (4.7)
嘔吐	7 (0.7)	0	7 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (2.0)	0	21 (2.0)
異常感	7 (0.7)	0	7 (0.7)

MedDRA/J ver. 22.1

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知⁴⁾・重篤 234 例 330 件、既知⁵⁾・重篤 77 例 126 件、未知・非重篤 1,055 例 1,285 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測

³⁾ 総計 0.4%以上発現した副作用、又は重篤で 1 例以上発現した副作用について表にまとめた

⁴⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁵⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

できない副作用は 1,682 例 2,124 件であり、主な副作用⁶⁾ は表 5 のとおりであった。いずれも本剤との関連性は明確ではなく、その他の副作用については、集積件数が少なく情報が不十分であることから、現時点で特段の対応は不要とし、今後も同様の情報収集に努めることとした。転帰が死亡であった 11 例（副作用発現件数としては 16 件）については、患者の合併症や併用薬との関連性が考えられる症例、あるいは情報不足で本剤との因果関係が評価不能な症例であった。

今後も引き続き製造販売後の安全性に関する情報を収集し、必要と判断された場合は適切に安全対策に反映することとする。

表 5 「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	1,682	2,124	297	404	1,456	1,720
代謝および栄養障害	96	106	39	46	60	60
脱水	25	25	9	9	16	16
低血糖	14	14	5	5	9	9
低カリウム血症	17	17	13	13	4	4
低ナトリウム血症	13	13	7	7	6	6
神経系障害	125	135	49	53	80	82
意識変容状態	10	10	10	10	0	0
意識レベルの低下	6	6	5	5	1	1
味覚不全	27	27	0	0	27	27
意識消失	23	23	20	20	3	3
胃腸障害	569	616	69	75	507	541
腹水	5	5	5	5	0	0
便秘	51	51	1	1	50	50
嚥下障害	112	112	1	1	111	111
変色便	40	40	0	0	40	40
硬便	73	73	0	0	73	73
鼓腸	24	24	0	0	24	24
血便排泄	6	6	5	5	1	1
イレウス	9	9	8	8	1	1
腸閉塞	5	5	5	5	0	0
悪心	4	4	4	4	0	0
胃痙	5	5	4	4	1	1
肛門失禁	28	28	0	0	28	28
肝胆道系障害	25	28	11	13	15	15
薬物性肝障害	6	6	6	6	0	0
皮膚および皮下組織障害	107	116	15	18	94	98
冷汗	15	15	2	2	13	13
そう痒症	27	27	1	1	26	26
腎および尿路障害	120	123	23	23	97	100
着色尿	33	33	0	0	33	33
頻尿	16	16	0	0	16	16
尿閉	7	7	5	5	2	2
腎機能障害	11	11	7	7	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	371	389	38	39	336	350
悪寒	15	15	0	0	15	15
末梢性浮腫	21	21	2	2	19	19
発熱	33	33	6	6	27	27
有害事象	16	16	15	15	1	1
治療用製品効果増強	159	159	0	0	159	159
治療用製品効果変動	19	19	0	0	19	19
臨床検査	214	251	27	31	189	220
血中クレアチニン増加	13	13	4	4	9	9
血圧上昇	19	19	1	1	18	18
残留製品存在	29	29	0	0	29	29
傷害、中毒および処置合併症	27	34	12	15	17	19
硬膜下血腫	4	4	4	4	0	0

MedDRA/J ver. 22.1

⁶⁾ 総計で 15 件以上の発現した副作用（PT）、又は重篤で 4 件以上の発現した副作用（PT）を表にまとめた

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。

週当たりの排便回数、週当たりの排便日数及び便秘症状（便の硬さ、いきみの程度、残便感、腹部不快感及び腹部膨満感）を調査し、本剤の個々の患者における有効性は、改善、不変、悪化又は判定不能で評価⁷⁾し、改善を有効、不変及び悪化を無効とした。

なお、調査全体の集計時の有効性判定は、個々の患者の状態を評価した後、排便回数を指標とした有効性判定①⁸⁾と、便秘症状を指標とした有効性判定②⁹⁾を組み合わせ、①と②の両者とも有効又は有効と不変の場合を有効性判定における有効と定義し、両者若しくはいずれかが無効の場合、又は両者とも不変の場合を無効、これら以外の組み合わせを不明と定義して集計した。

5.1 使用成績調査

5.1.1 排便回数の変化

本調査における週当たりの排便回数の時期別変化は表 6 のとおりであり、投与開始時に比べて排便回数が増加した。

承認時までの国内第Ⅲ相試験（CC0831 試験）におけるルビプロストン群の総排便回数の変化（平均値±標準偏差）は、第 1 週：5.57±2.60 回、第 2 週：4.81±2.41 回、第 3 週：4.83±2.35 回、第 4 週：4.64±2.57 回であった。使用成績調査における週当たりの排便回数と承認時における国内第Ⅲ相試験（CC0831 試験）の総排便回数は集計方法等が異なるため、直接比較することは困難であるが、承認時と同様の排便回数改善効果が認められたと考えた。

表 6 使用成績調査における週当たりの排便回数の時期別変化

	投与開始時	～第 1 週	～第 2 週	～第 3 週	～第 4 週	第 4 週～	中止時
例数	2,245	1,609	1,600	1,378	993	1,693	288
平均（回）	2.93	5.01	5.38	5.50	5.71	5.43	5.78
標準偏差	2.52	3.45	3.62	3.54	3.26	3.22	4.52

⁷⁾ 改善：以下のいずれかに該当する場合

- ・ 1 週間に 1 回以上の排便回数が増加した
- ・ 1 週間に 1 日以上排便日数が増加した
- ・ 排便回数あるいは排便日数には変化はなかったが、便秘症状（便の硬さ、いきみの程度、残便感、腹部不快感及び腹部膨満感等）が改善した
- ・ 投与開始前の排便回数が 1 週間に 3 回未満だったのが 1 週間に 3 回以上となった

不変：投与開始前の排便回数及び排便日数や便秘症状に変化がなかった場合

悪化：投与開始前よりも排便回数及び排便日数が減少したり便秘症状が悪化した場合

判定不能：有害事象の発現等により有効性の判定ができない場合

⁸⁾ 有効性判定①：週当たりの排便回数、週当たりの排便日数について、初回回数及び日数に対し最終回数及び日数が増加している症例を改善、減少している症例を悪化、変わらない症例を不変、その他を判定不能とした。排便回数及び排便日数におけるそれぞれの判定において、両者とも改善又は改善と不変の組み合わせの場合を、有効性判定①における有効と定義した。また、両者もしくはいずれかが悪化の場合を無効、両者とも不変の場合を不変、これら以外の組み合わせを不明と定義した。

⁹⁾ 有効性判定②：便秘症状に対する改善効果について、5つの項目（便の硬さ、いきみの程度、残便感、腹部不快感及び腹部膨満感）において、いずれかに悪化がある症例を無効、無効以外の症例でいずれかに改善がある症例を有効、無効と有効以外の症例でいずれかに不変がある症例を不変、これら以外の症例を不明と定義した。

5.1.2 有効割合

本調査の有効性は表 7 のとおりであり、本剤により改善がみられた。

表 7 使用成績調査における有効割合

項目	解析対象 症例数	有効	無効	不明	有効割合※	無効割合※
全体	3,010※	1,469	367	1,174	80.0% (1,469/1,836 例)	20.0% (367/1,836 例)
IBS-C						
あり	95	46	18	31	71.9% (46/64 例)	28.1% (18/64 例)
なし	2,845	1,397	346	1,102	80.1% (1,397/1,743 例)	19.9% (346/1,743 例)
不明	70	26	3	41	89.7% (26/29 例)	10.3% (3/29 例)

※有効性解析対象症例 3,010 例のうち有効性評価が不明であった 1,174 例を除く 1,836 例を有効性評価可能症例として、有効割合と無効割合を算出した。同様に、IBS-C の有無別においても、有効性解析対象症例数から有効性評価が不明であった症例数を除いた症例数を有効性評価可能症例として、有効割合と無効割合を算出した。

5.1.3 重点調査項目

IBS-C（便秘型過敏性腸症候群）の有無別における有効割合は、表 7 のとおりであり、本剤投与により、IBS-C ありの患者において改善がみられた。

以上より、本剤の有効性について、懸念事項はないと判断した。

5.2 特定使用成績調査

5.2.1 排便回数の変化

本調査における週当たりの排便回数の時期別変化は表 8 のとおりであり、投与開始時に比べて排便回数が増加した。

承認時までの国内長期投与試験（CC0832 試験）の週当たりの総排便回数（平均値）は、本剤投与後第 1 週から 48 週までの期間 5.4 回～6.7 回であった。特定使用成績調査における週当たりの排便回数と承認時の国内長期投与試験（CC0832 試験）における総排便回数は、救済薬の使用状況や集計方法等が異なるため、直接比較することは困難であるが、承認時と同様の排便回数改善効果が認められたと考えた。

表 8 特定使用成績調査における週当たりの排便回数の時期別変化

	投与 開始時	～ 第 1 週	～ 第 2 週	～ 第 3 週	～ 第 4 週	～ 第 12 週	～ 第 24 週	～ 第 36 週	～ 第 48 週	第 48 週 ～	中止・ 脱落時
例数	663	602	580	584	610	524	394	330	307	294	278
平均（回）	3.20	4.92	5.18	5.31	5.13	5.45	5.70	5.94	6.30	6.37	5.60
標準偏差	2.92	3.71	4.03	3.95	3.82	3.51	3.04	2.97	4.81	4.92	4.77

5.2.2 有効割合

本調査における有効割合は表 9 のとおりであった。また、観察期間別の有効割合は、4 週間未満（～27 日）が 57.7%、4 週間～48 週間未満（28 日～335 日）が 71.9%、48 週間以上（336 日～）が 84.8%であった。

表 9 特定使用成績調査における有効割合

項目	解析対象 症例数	改善	無効	不明	有効割合※	無効割合※
全体	1,045※	485	145	415	77.0% (485/630 例)	23.0% (145/630 例)

※有効性解析対象症例 1,045 例のうち有効性評価が不明であった 415 例を除く 630 例を有効性評価可能症例として、有効割合と無効割合を算出した。

以上より、本剤の有効性について、懸念事項はないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の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、回収、出荷停止等の重大な措置の実施はなかった。

再審査期間中において、表 8 に示す外国の措置報告が 3 件あった。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。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国で品質上の問題による特定ロットの自主回収（2 件、平成 30 年 11 月等） ② 企業中核データシートの改訂（平成 30 年 12 月）
研究報告	該当なし
備考	

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。

以上