リンゼス®錠 0.25 mg 一般名:リナクロチド

市販直後調査結果のご報告

(集計期間:製造販売承認取得~2017年9月21日)

謹啓

時下、益々ご清祥のこととお喜び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、2017年3月22日に販売開始いたしましたリンゼス®錠0.25 mgにつきましては、市販直後調査を実施してまいりましたが、2017年9月21日をもちまして終了いたしました。

本調査期間中に収集されました副作用の集計結果がまとまりましたので、ご報告申し上げます。

調査実施にあたりましては、多くの先生方および病医院関係者の方々のご協力を賜り、ここに厚く御礼申し上げます。今後も本剤の適正使用のための安全管理情報収集に努める所存でございますので、引き続きご指導・ご鞭撻賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

謹白

2018年1月

アステラス製薬株式会社

目次

	市販直後調査結果の概要 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・3
1.	調査対象 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・3
2.	副作用の収集状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・3
•	医薬品リスク管理計画書(RMP)におけるリスクについて ・・・・・・・・・7
1.	「下痢」について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・7
•	重篤症例一覧 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・11
	まとめ ・・・・・・・・・・・・・・・・・13

市販直後調査結果の概要

1. 調査対象

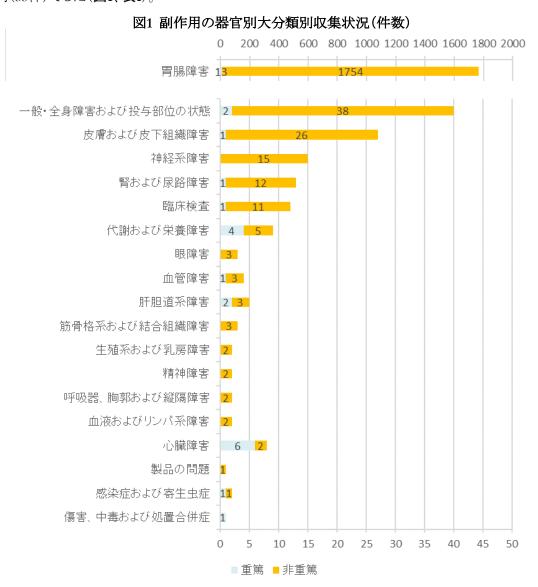
販売名:リンゼス®錠0.25mg

調査実施期間:製造販売承認取得日~2017年9月21日

調査対象医療機関数:病院3,671施設、診療所19,309施設

2. 副作用の収集状況

市販直後調査実施期間中に収集された副作用は1,774例(1,918件)であり、副作用の器官別大分類別収集状況は、胃腸障害1,667例(1,767件)が最も多く、次いで一般・全身障害および投与部位の状態38例(40件)、皮膚および皮下組織障害27例(27件)でした。主な副作用は、下痢1,410件、腹痛77件、軟便62件、悪心38件、腹部膨満38件、便秘22件、腹部不快感19件でした。また、重篤な副作用は26例(33件)でした(図1、表1)。



3

表1. 副作用収集状況一覧

器官別大分類		副作用名	総計	うち重篤
感染症および寄生虫症	*	膀胱炎	1	
	*	骨盤膿瘍	1	1
 血液およびリンパ系障害		貧血	2	1
代謝および栄養障害	*	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	3	1
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	*	高カリウム血症	1	1
	*	低カリウム血症	2	1
	*	水中毒	1	1
	*	食欲減退	2	1
精神障害	*	幻覚	1	
7H1114 E	*	不眠症	1	
神経系障害	*	浮動性めまい	7	
17) 全人	*	頭痛	4	
	*	傾眠	1	
	*	失神	1	
	*	振戦	1	
	*	起立障害	1	
眼障害	*	光視症	1	
以中口	*	霧視	1	
	*	眼そう痒症	1	
心臓障害	*	心房細動	1	
	*	心不全	2	2 [1]
	*	急性心不全		2 [1]
	*	動悸	1 1	1 [1]
	*	上室性期外収縮		1
	*	頻脈	1 1	1
	*		1	1
	*	血圧変動		1
	*	ショック	1	1
	*	ほてり	1	1
	*	内出血	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	*	発声障害	1	
一一	*	肺線維症	1	
思明晓安	*		1	
胃腸障害	-	腹部不快感腹部膨満	19	
	-	腹部膨衝	38	
	-		77	
	-	下腹部痛	2	
	.1.	上腹部痛	2	
	*	異常便	2	
	*	便習慣変化 大腸炎	1	
	*		1	
	-	便秘	22	
	*	便意切迫 下廊	1 110	
		下痢	1,410	6
	*	血性下痢	2	
	*	消化不良	1	
	*	嚥下障害	2	1
	*	腸炎	1	1

器官別大分類		副作用名	総計	うち重篤
胃腸障害	*	出血性腸炎	1	
	*	変色便	5	
	*	硬便	3	
	*	白色便	1	
		鼓腸	12	
	*	排便回数增加	7	
	*	胃腸障害	1	
		消化器痛	1	
	*	イレウス	2	1
	*	麻痺性イレウス	1	1
	*	腸閉塞	1	1 [1]
		過敏性腸症候群	2	- [-]
	*	メレナ	1	1
		悪心	38	-
	*	直腸炎	1	
	*	嘔吐	8	1
	*	肛門出血	1	1
	*	便量増加	3	
	*	排便困難	2	
	-	消化管運動過剰	2	
	*	口の感覚鈍麻	+	
	*	排便回数減少	1	
	*	消化管運動障害	1	
	*	何心官運動障害 便通不規則	1	
		胃腸音異常	1	
	*		13	
	*	肛門直腸不快感	1	
		軟便	62	
	*	閉塞性排便	1	
	*	肛門失禁	12	
肝胆道系障害	*	胆囊炎	1	
		肝機能異常	2	
	*	肝障害	2	2
皮膚および皮下組織障害	*	薬疹	2	
	*	紅斑	1	
	*	多汗症	1	
	*	寝汗	1	
	*	そう痒症	2	
	*	発疹	8	
	*	紅斑性皮疹	1	
	*	顔面腫脹	1	
	*	蕁麻疹	8	
	*	全身紅斑	1	1
	*	全身性そう痒症	1	
筋骨格系および結合組織障害	*	筋力低下	1	
	*	四肢痛	1	
	*	筋骨格硬直	1	
腎および尿路障害		排尿困難	1	
	*	水腎症	1	
	*	頻尿	3	
		尿閉	8	1

器官別大分類		副作用名	総計	うち重篤
生殖系および乳房障害	*	不正子宮出血	1	
	*	子宮出血	1	
一般・全身障害および投与部位の状態	*	無力症	4	
	*	胸痛	1	
	*	不快感	2	
	*	異常感	10	
	*	倦怠感	2	1
	*	浮腫	2	
		発熱	3	
	*	治療効果増強	5	
		口渇	10	
	*	活動状態低下	1	1
臨床検査	*	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	
	*	血中乳酸脱水素酵素増加	1	
	*	血圧低下	2	1
	*	心拍数減少	1	
	*	体重減少	3	
	*	体重増加	1	
	*	尿量減少	1	
	*	尿量増加	1	
傷害、中毒および処置合併症	*	シャント閉塞	1	1
製品の問題	*	製品物性の問題	1	
			1,918	33

*:未知事象(添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用)

[]:カッコ内の件数は死亡件数

【集計表をご参照いただくときの注意事項】

- ・集計表の副作用名は、報告いただいた副作用名をICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J20.1)の基本語(PT: Preferred Terms)に読み替えて集計しております。
- ・ 調査中の症例も含めて集計しておりますので、副作用名、新規性、重篤性及び本剤との因果関係等が確定していない症例も含まれています。また、調査によって得られた追加情報によりこれらが変更・修正されることがございます。
- ・ 重篤の件数は、先生方及び医療関係者の方々から重篤とご報告いただきました件数と、重篤とはご報告いただいておりませんが社内検討により重篤と判断した件数の合計です。
- ・ 自発報告からの集計のため、総使用症例数が明らかではありません。したがって、発現頻度は不明です。

医薬品リスク管理計画書(RMP)におけるリスクについて

【重要な特定されたリスク】

1. 下痢について

当該調査単位期間中に下痢は、1,410例1,410件報告されました(うち6件が重篤)。

性別

性別が不明であった182例を除いた1,228例の性別の内訳は女性815例、男性413例でした(図2)。

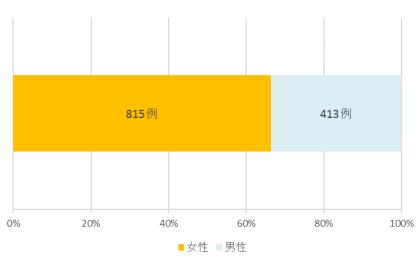


図2 性別ごとの報告数(性別不明の182例を除く)

年齢

年齢が不明であった436例を除いた974例の年齢の内訳は10歳代:12例、20歳代:38例、30歳代:55例、40歳代:118例、50歳代:134例、60歳代:186例、70歳代:219例、80歳代:184例、90歳代以上:28例でした(図3)。

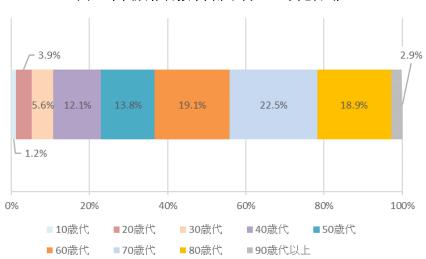


図3 年代別報告数(年齢不明の436例を除く)

事象発現時の本剤投与量

投与量不明の52例を除く1,358例の事象発現時の本剤投与量は0.5mg 1,141例、0.25mg 212例、0.125mg 4例、1.0mg 1例でした。

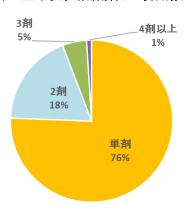
併用薬

下痢が発現した1,410例のうち、併用薬が報告された症例は463例でした(図4)。また、主な便秘治療薬(酸化マグネシウム、ルビプロストン、刺激性下剤(センナ、センノシド、ビサコジル、ピコスルファートナトリウム))との併用が報告された症例は344例(各便秘治療薬の重複含む)でした。その内訳は酸化マグネシウム245例、ルビプロストン47例、センナ50例、センノシド67例、ビサコジル1例、ピコスルファートナトリウム32例であり、本剤との併用数は本剤単剤76%、2剤18%、3剤5%、4剤以上1%でした(図5)。

図4 併用薬の有無



図5 主な便秘治療薬との併用数



発現時期

発現時期不明の796例を除く614例の発現時期は中央値2日で投与開始早期に発現しておりました(図6)。

図6 投与から発現までの期間 200 190 180 160 140 120 100 80 60 40 22 21 20 20 3 3 2 2 5 8 発現までの日数(日)

8

転帰不明の271例を除く1,139例のうち1,122例(98.5%)で回復・軽快が確認されております(図7)。

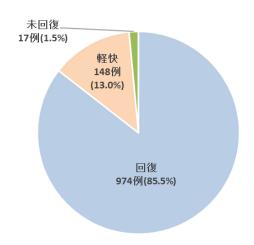


図7 転帰(転帰不明の271例を除く)

回復・軽快までの期間

転帰日が報告された491例の情報に基づくと、事象が発現してから回復・軽快するまでの期間は中央値3日であり、85.1%が2週間以内に回復・軽快しておりました(図8)。

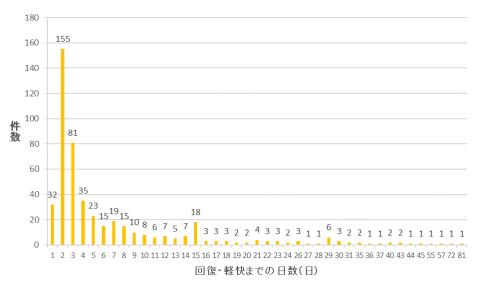


図8 発現から回復・軽快までの期間

本剤に対する処置

処置不明の8例を除く回復・軽快と報告された1,114例における事象発現時の本剤に対する処置は、 投与中止640例、投与継続474例(減量275例、用量変更なし155例、下痢発現時休薬36例、副作用 に対する処置を行ったもの1例、他剤中止+本剤増量1例、食後投与から食前投与へ変更2例、投 与時間の変更4例)でした(図9)。

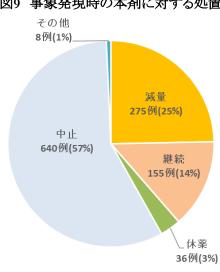


図9 事象発現時の本剤に対する処置

表2. 下痢重篤症例一覧

	3 X 2.	州 重										
No	性別	年齢	原疾患 および 合併症	使用薬剤	発現時の 本剤1日 投与量	重篤副作用名	本剤 に対する 処置	投開か発まの日	発か回軽まの日	転帰	報告者 による 本剤との 因果関係	報告者 による 重篤性
1	女性	不明	不明	不明	0.5mg	下痢	中止	不明	不明	回復	可能性大	非重篤
2	男性	50代	不明	不明	0.25mg	下痢	中止	2 日	1 日	回復	可能性大	重篤
3	女性	80代	食欲減退 脱水	エチゾラム	0.5mg	下痢	中止	1日	3 日	回復	可能性小	非重篤
4	女性	80代	不明	不明	0.5mg	下痢	中止	4 日	7日	回復	可能性大	非重篤
5	男性	70代	前立腺肥大症	ジルチアゼム塩酸塩セフォチアム塩酸塩	0.25mg	下痢 嘔吐 肝障害	中止	1 日	4 日	回復	可能性大	重篤
6	女性	40代	不明	不明	0.5mg	下痢	中止	不明	不明	軽快	可能性大	重篤

重篤症例一覧

表3. 重篤症例一覧(下痢重篤症例を除く)

	表3. 里馬症例一見(下痢里馬症例を除く)									
No	性別	年齢	原疾患 および 合併症	使用薬剤	重篤 副作用名	投開か発まの日	発か復快での数	転帰	報告者 による 本剤との 因果関係	報告者 による 重篤性
1	男性	70代	便秘 腹痛	ブチルスコポラミン臭化物	尿閉	1 目	2 日	軽快	可能性小	重篤
2	女性	60代	統合失調症 甲状腺機能低下症 腎機能障害 不眠症 胃食道逆流性疾患	パリペリドンパルミチン酸エ ステル、クエチアピン、ニトラ ゼパム、レボチロキシンナト リウム水和物、トリクロルメチ アジド、アトルバスタチン、ボ ノプラザンフマル酸塩、酸化 マグネシウム、ルビプロスト ン、グリセリン、パンテチン	水中毒	5日	11 日	軽快	可能性大	重篤
3	女性	70代	背部痛	コンドロイチン硫酸エステル ナトリウム・サリチル酸ナトリ ウム、ワクシニアウイルス接 種家兎炎症皮膚抽出液、ラ ベプラゾールナトリウム、 酪酸菌製剤	全身紅斑	3 日	不明	回復	可能性大	重篤
4	男性	80代	胃癌 消化不良 胃食道逆流性疾患 骨粗鬆症 高尿酸血症 不眠症	アコチアミド塩酸塩水和物、 ゾルピデム、ウルソデオキシ コール酸、ジメチコン、エチ ゾラム、センノシド、マプロチ リン塩酸塩、ルビプロストン、 エソメプラゾールマグネシウ ム水和物、大建中湯、イバ ンドロン酸ナトリウム水和物、 カモスタットメシル酸	腸炎	26 日	11 日	回復	可能性小	不明
5	男性	80代	心不全 狭心症 塞栓症 良性前立腺肥大症	ワルファリンカリウム、ジルチ アゼム塩酸塩、シロドシン	心不全	58 日	34 日	回復	評価不能	重篤
6	女性	80代	不明	エチゾラム、センノシド、 ルビプロストン、酸化マグネ シウム	急性心不全	不明	_	死亡	否定できる	重篤
7	女性	80代	便秘 認知症 糖尿病 末梢性浮腫 皮膚びらん	セレコキシブ、エソメプラ ゾールマグネシウム水和 物、クロピドグレル硫酸塩、ト ラマドール塩酸塩・アセトア ミノフェン電砂錠、アツヤミ ド、ラクトミン、酸化マグネシ ウム、ビコスルファートナトリ ウム水和物、ゲンタマイシン 硫酸塩	腸閉塞 心不全	12 日	_	死亡 死亡	未記載	重篤
8	女性	90代	洞性徐脈 狭心症 高血圧 心室性頻脈 うっ血性心不全 骨粗鬆症 不整脈 低カリウム血症 慢性胃必 便都膨満	クロチアゼパム、ルビプロストン、ジメチコン、フロセミド、アルファカルシドール、アスピリン、アムロジピンベシル酸塩、スピロノラクトン、グルコン酸カリウム、レバミピド、センナ・センナ実、酪酸菌配合剤	麻痺性イレウス 心室性頻脈	25 日	7日	回復 回復	評価不能	重篤
9	男性	80 代	高血圧 慢性腎臓病 網膜症	カンデサルタンシレキセチ ル、アゼルニジピン	ショック	19 日	不明	回復	可能性小	不明
10	男性	50代	不明	不明	シャント閉塞	不明	不明	回復	否定できる	非重篤

No	性別	年齢	原疾患 および 合併症	使用薬剤	重篤 副作用名	投開か発まの 野が現での数	発か回まの 田 り り り り り り り り り り り り り り り り り り	転帰	報告者 による 本剤との 因果関係	報告者 による 重篤性
11	女性	70 代	便秘 ネフローゼ症候群 肝炎ウイルスキャリアー 膜性糸球体腎炎 甲状腺機能低下症 脂質異常症	ボグリボース、アトルバスタ チンカルシウム水和物、エ ゼチミブ、ワルファリンカリウ ム、アムロジビンベシル酸 塩、アルファカルシドール、 レボチロキシンナトリウム水 和物、テネリグリプチン臭セ ド、ランソプラゾール、工業酸 シクロスポリン、プレドニゾロ ン、エスフルルビプロフェン・ ハッカ油、フロセミド	肝障害	19 日	32 日	回復	可能性大	重篤
12	女性	50代	筋ジストロフィー うつ病 胃食道逆流性疾患 不眠症	モサプリドクエン酸塩水和物、ピコスルファートナトリウム水和物、酸化マグネシウム、桂枝人参湯、ゾルビデム、六君子湯、ボノブラザンフマル酸塩、エチゾラム、エスシタロブラムシュウ酸塩、酪酸菌製剤	イレウス	33 日	10 日	軽快	可能性大	重篤
13	男性	80代	アルツハイマー型認知症 不眠症	酸化マグネシウム、麻子仁 丸、潤腸湯、メマンチン塩酸 塩、ゾピクロン	血圧低下 頻脈	22 日	8 目	回復 回復	可能性大	重篤
14	女性	90代	歩行障害	不明	ルナ	109 目	26 目	回復	否定できる	重篤
15	女性	50代	便秘 亜イレウス 低カリウム血症 偽性バーター症候群 自律神経失調 高血圧 鉄欠乏性貧血	Lーアスパラギン酸カリウム、 トコフェロールニコチン酸エ ステル、トリメブチンマレイン 酸塩、レバミビド、ラメルテオ ン、スポレキサント、ゾルビデ ム、アコチアミド塩酸塩水和 物、ベンラファキシン塩酸 塩、芍薬甘草湯、メトクロプ ラミド、センナ・センナ実、酸 化マグネシウム	低カリウム血症 上室性期外収縮	不明	不明	軽快 軽快	可能性大	重篤
16	女性	80代	不明	不明	倦怠感 活動状態低下	不明	不明	未記載 未記載	未記載	重篤
17	不明	不明	不明	不明	嚥下障害	不明	不明	未記載	未記載	未記載
18	女性	40代	骨盤膿瘍	不明	骨盤膿瘍	5 目	14 目	回復	可能性小	重篤
19	女性	80代	糖尿病 慢性腎臓病	不明	脱水	9 日	6 目	回復	評価不能	重篤
20	男性	80代	慢性腎臟病 心筋虚血 腎動脈狭窄症 湿疹	ロスバスタチンカルシウム、 クロピドグレル硫酸塩、フェ ブキソスタット、アスピリン、 エソメプラゾールマグネシウ ム水和物、エピナスチン塩 酸塩、レバミピド、カルボシ ステイン、大建中湯	高カリウム血症	5日	1日	軽快	可能性大	重篤

まとめ

本調査の結果からは使用上の注意改訂等の安全確保措置を必要とするものはありませんでしたが、 集計結果にもありますように収集された副作用として下痢が多く報告されました。つきましては、本剤 投与にあたっては引き続き、添付文書の【使用上の注意】1. 副作用(1)重大な副作用に記載しており ますように、症状の経過を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤を減量又は中止するなど 適切な処置をお願い致します。また、食後投与、就寝前投与による下痢が報告されています。リナク ロチドは食前投与した時に比べて、食後投与した時には反復投与による薬力学的な変化が大きく、 下痢(軟便含む)の発現率が高いことが示されております〔承認時評価資料:健康成人・第1相反復投 与試験〕。本剤投与の際には承認された用法・用量での投与をお願い致します。

市販直後調査は2017年9月21日で終了致しましたが、今後も情報収集に努め、「リンゼス錠0.25mg」の 適正使用につながる情報提供を必要に応じて行う所存です。先生方におかれましても、引き続きご協力を賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。

【用法·用量】

通常、成人にはリナクロチドとして0.5mgを1日1回、食前に経口投与する。

なお、症状により0.25mgに減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

重度の下痢があらわれるおそれがあるので、症状の経過を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の必要性を検討すること。(「重大な副作用」の項参照)

【使用上の注意】

- 1. 副作用
- (1) 重大な副作用

重度の下痢(頻度不明):重度の下痢があらわれるおそれがあるので、症状の経過を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤を減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。