

リンゼス錠 0.25mg 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

リンゼス錠 0.25mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | | |
|--------|-------------|-------------|--------|
| 販売名 | リンゼス錠0.25mg | 有効成分 | リナクロチド |
| 製造販売業者 | アステラス製薬株式会社 | 薬効分類 | 87239 |
| 提出年月 | | 平成 30 年 9 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 |
| 下痢 | 3 | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | | | | |
| 使用実態下における有効性 | | 4 | | | |

↓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 | 5 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 長期特定使用成績調査 | 5 |
| | |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | 頁 |
| 長期特定使用成績調査 | 5 |
| | |
| | |

↓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 | 6 |
| 追加のリスク最小化活動 | 6 |
| | |

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

平成 30 年 9 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 | 2016年12月19日 | 薬効分類 | 87239 |
| 再審査期間 | 8年間 | 承認番号 | 22800AMX00726000 |
| 国際誕生日 | 2012年8月30日 | | |
| 販売名 | リンゼス錠 0.25mg | | |
| 有効成分 | リナクロチド | | |
| 含量及び剤形 | 1錠中 フィルムコーティング錠/リナクロチドとして 0.25 mg | | |
| 用法及び用量 | 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。 | | |
| 効能又は効果 | 便秘型過敏性腸症候群, <u>慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)</u> | | |
| 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 | 2018年8月21日に, 「慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)」の効能・ 効果で承認事項一部変更承認を取得。 | | |

変更の履歴

前回提出日

平成 29 年 12 月 25 日

変更内容の概要：

- ① 品目の概要の効能又は効果欄に「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」を追記。
- ② 品目の概要の備考欄に「2018 年 8 月 21 日に、「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得。」の記載を追記。
- ③ 1.1 安全性検討事項 重要な特定されたリスク 「下痢」の重要な特定されたリスクとした理由に慢性便秘症患者を対象とした臨床試験結果を追記。
- ④ 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧, 5.3 リスク最小化計画の一覧 市販直後調査を市販直後調査（便秘型過敏性腸症候群）に変更。
- ⑤ 2 医薬品安全性監視計画の概要 長期特定使用成績調査 実施計画 登録期間：市販直後調査終了後 3 年間に 2017 年 10 月から 3 年間に変更。調査期間：市販直後調査終了後 4 年 3 ヶ月間に 2017 年 10 月から 4 年 3 ヶ月間に変更。
- ⑥ 2 医薬品安全性監視計画の概要 実施計画 対象に慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）を追加。2 医薬品安全性監視計画の概要, 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧, 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧 長期特定使用成績調査 実施計画 目標症例数を 2,000 例に変更。
- ⑦ 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧, 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧 長期特定使用成績調査 節目となる予定の時期を「安全性定期報告時」に変更。

変更理由：

- ① 効能・効果に関する承認事項一部変更承認取得に伴う追記。
- ② 効能・効果に関する承認事項一部変更承認取得に伴う追記。
- ③ 効能・効果に関する承認事項一部変更承認取得に伴い、臨床試験結果を反映するため。
- ④ 記載整備のため。
- ⑤ 登録期間、調査期間の開始月が確定したため。
- ⑥ 効能・効果に関する承認事項一部変更承認取得に伴い、対象及び目標症例数を変更したため。
- ⑦ 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

| 重要な特定されたリスク | |
|-------------|---|
| 下痢 | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>下痢は、これまでの国内・海外臨床試験及び海外の市販後において最も高頻度に認められた有害事象であり、本剤の薬理作用の過剰発現によって下痢のリスクが高まるおそれがあると考えられる。</p> <p><u>便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）患者を対象とした臨床試験における下痢の有害事象発現割合は以下のとおりであった。</u></p> <p>国内第2相試験 [CL-0021]（12週間）では、プラセボ群の2.7%（3/113例）に対して本剤0.5 mg群で14.0%（15/107例）、0.25 mg群で17.9%（20/112例）であった。国内第3相試験 [CL-0031]（12週間）では、プラセボ群の0.4%（1/251例）に対して本剤0.5 mg群で9.6%（24/249例）であった。また、海外第3相試験 [MCP-103-302]（26週間）では、プラセボ群の2.5%（10/403例）に対して本剤0.29 mg群で19.7%（79/402例）、海外第3相試験 [LIN-MD-31]（12週間）ではプラセボ群の3.5%（14/396例）に対して本剤0.29 mg群で19.5%（79/406例）であった。</p> <p><u>また、慢性便秘症患者を対象とした臨床試験における下痢の有害事象発現割合は以下のとおりであった。</u></p> <p>国内第2相試験 [CL-1021]（2週間）では、プラセボ群の0%（0/80例）に対して本剤0.5 mg群で3.9%（3/76例）、0.25 mg群で8.2%（6/73例）であった。国内第3相試験 [CL-1031]（4週間）では、プラセボ群の1.1%（1/90例）に対して本剤0.5 mg群で13.0%（12/92例）であった。また、海外第3相試験 [MCP-103-303]（12週間）では、プラセボ群の6.7%（14/209例）に対して本剤0.145 mg群で12.4%（27/217例）、0.29 mg群で13.8%（30/217例）、海外第3相試験 [LIN-MD-01]（12週間）ではプラセボ群の2.8%（6/215例）に対して本剤0.145 mg群で19.7%（42/213例）、0.29 mg群で14.6%（30/205例）であった。</p> <p>以上のように、国内外の臨床試験の本剤投与群において、高い頻度で下痢の発現が報告されている。</p> <p>海外の臨床試験及び市販後においては、便意切迫や便失禁、入院又は静脈内輸液投与の治療を要したため、失神、電解質の異常（低カリウム血症、低ナトリウム血症等）、脱水及び脱水に起因する起立性低血圧等を伴う重度の下痢が報告されており、一部の患者における下痢の重症化にも注意が必要である。</p> |
| | <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> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 長期特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> |

| | |
|--|--|
| | 製造販売後の下痢発現頻度及び重症度を把握し、そのリスク因子を確認するため。 |
| | <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、注意喚起を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>下痢の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に提供し、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。</p> |

| |
|-----------|
| 重要な潜在的リスク |
| 該当せず |

| |
|---------|
| 重要な不足情報 |
| 該当せず |

1.2 有効性に関する検討事項

| | |
|--------------|---|
| 使用実態下における有効性 | |
| | <p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>製造販売後において、本剤の有効性に影響を与える因子（患者背景、併用薬及び前治療薬等）を検討するため。</p> |
| | <p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>長期特定使用成績調査</p> |
| | <p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>長期特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に影響を与える因子（患者背景、併用薬及び前治療薬等）を探索的に検討する。 有効性評価項目：全般改善度、1週間あたりの排便日数 等</p> |

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 | |
| 長期特定使用成績調査 | |
| | <p>【安全性検討事項】 下痢</p> <p>【目的】 使用実態下における本剤長期使用時の安全性及び有効性を患者因子別に検討する。 ・下痢発現頻度及び重症度を把握し、そのリスク因子を検討 ・本剤の有効性に影響を与える因子を検討</p> <p>【実施計画】 対象：便秘型過敏性腸症候群，慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く） 登録期間：<u>2017年10月から3年間</u> 調査期間：<u>2017年10月から4年3ヵ月間</u> 目標症例数：<u>2,000例</u> 観察期間：36週間 評価時期：投与開始時，4週後，12週後，24週後，36週後及び投与中止時</p> <p>【実施計画の根拠】 目標例数の設定根拠：承認時までの国内臨床試験において，約10%の頻度で発現する下痢を<u>200例程度確認できる症例数として2,000例を設定した。</u></p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・調査終了時。終了時に包括的な検討を行うため。 ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性管理活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に，以下の内容を含めた，医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の追加の有無を検討する。 ・新たな安全性検討事項が生じた場合には，本調査の計画内容の変更要否及びリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。</p> |

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| 長期特定使用成績調査 | |
|------------|-------------------------------------|
| | 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の長期特定使用成績調査を参照。 |

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： 添付文書による情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| 該当せず |

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 of 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，臨床試験及び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 of 医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加 of 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（便秘型 過敏性腸症候群） | 該当せず | 販売開始か ら6カ月後 | 終了 | 作成済み（2017年11月 提出） |
| 長期特定使用成績調査 | <u>2,000例</u> | <u>安全性定期 報告時</u> | 実施中 | 調査終了後の安全性定期 報告時 |

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 |
|-----------------|--------------------|----------------|------|----------------|
| 長期特定使用成績調査 | 2,000 例 | 安全性定期 報告時 | 実施中 | 調査終了後の安全性定期報告時 |

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 | | |
| 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(便秘型過敏性腸症候群) | 販売開始 6 カ月後 | 終了 |