

レイボ一錠50mg
レイボ一錠100mgに係る
医薬品リスク管理計画書

日本イーライリリー株式会社

レイボー錠 50mg、レイボー錠 100mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	レイボー錠50mg レイボー錠100mg	有効成分	ラスミジタンコハク酸塩
製造販売業者	日本イーライリリー株式会社	薬効分類	87 119
提出年月日		令和5年9月5日	

1.1. 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】
傾眠、めまい等の中樞神経症状	薬剤の乱用	妊婦における使用
セロトニン症候群		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査（妊婦における使用）
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
通常 <small>の</small> リスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加 <small>の</small> リスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
患者向け資材（レイボー錠を服用される方へ）の作成及び提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本イーライリリー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年1月20日	薬効分類	87 119
再審査期間	①② 10年	承認番号	①30400AMX00003000 ②30400AMX00002000
国際誕生日	2019年10月11日		
販売名	① レイボー錠 50 mg ② レイボー錠 100 mg		
有効成分	ラスミジタンコハク酸塩		
含量及び剤型	① 1錠中ラスミジタンコハク酸塩として 57.824 mg (フリー体として 50 mg) を含有するフィルムコーティング錠 ② 1錠中ラスミジタンコハク酸塩として 115.65mg (フリー体として 100mg) を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはラスミジタンとして 1回 100 mg を片頭痛発作時に経口投与する。ただし、患者の状態に応じて 1回 50 mg 又は 200 mg を投与することができる。頭痛の消失後に再発した場合は、24 時間あたりの総投与量が 200 mg を超えない範囲で再投与できる。		
効能又は効果	片頭痛		
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			

変更の履歴

前回提出日：
令和5年6月12日

変更内容の概要：

1. PMSS の EDC 画面上の項目名、インストラクションの記載整備

変更理由：

1. 項目名、インストラクションについて、より明確な記載を行った

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	
傾眠、めまい等の中樞神経症状	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内第2相LAIH試験の二重盲検投与期間について、傾眠及びめまい等の有害事象の割合は、50mg群、100mg群及び200mg群でそれぞれ、浮動性めまい20.7%、38.0%、50.0%、傾眠8.0%、21.2%、22.5%であった。 浮動性めまい、傾眠等の事象の多くは軽度から中等度であり、短時間で一過性の事象であるものの、転倒や自動車運転等危険を伴う機械操作中の事故につながる恐れがあることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 めまいや傾眠等の副作用の頻度が比較的高いことから、日常臨床下で多様な背景を持つ患者において使用された場合の安全性プロファイルを確認するために、当該事象の発現状況に関する情報を取得することを目的とし、追加の安全性監視活動を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意の高齢者」、「副作用」及び「臨床成績」並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。・ 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（レイボー錠を服用される方へ）の作成及び提供2. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、めまい、それに伴う転倒や自動車運転等危険を伴う機械操作中の事故に対する注意、及び適正使用に関する理解を促すため、追加のリスク最小化活動を実施する。</p>

セロトニン症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

セロトニン症候群は、中枢神経系でのセロトニン作動活性の亢進に起因する薬物誘導性の一連の症状であり、神経筋の興奮、自律神経の興奮、精神状態の変化等が認められる。

国内第2相LAIH試験では、セロトニン症候群関連の有害事象¹⁾が認められたプラセボ群の7例及び本薬群の24例、並びに筋骨格硬直が認められた本薬群1例について医学的評価を行ったが、Hunter基準 (QJM 2003; 96: 635-42) 又はSternbach基準 (Am J Psychiatry 1991; 148: 705-13) に合致した症例は認められなかった。Phase 3 併合データ²⁾でもセロトニン症候群関連の有害事象が認められた4例について医学的評価を行ったが、Hunter基準又はSternbach基準に合致した症例は認められなかった。

LAHL試験では本薬100 mg群の1例で筋攣縮、振戦及び激越の発現が認められ、Sternbach基準に合致すると判断された一方、重症度は高度ではなく、よりセロトニン症候群に特異性が高いとされるHunter基準には合致しないと判断された。

LAIJ試験では二重盲検期間中に本薬200 mg群の2例でセロトニン症候群が認められた。そのうち1例が重篤な有害事象であり、医学的評価により、Sternbach基準及びHunter基準の両方に合致すると判断された。

また、LAIJ試験の非盲検期データカットオフ以降に1例の被験者でセロトニン症候群の重篤な有害事象が報告された。医学的評価により、本事象はSternbach基準及びHunter基準のいずれにも合致しないと判断された。

以上のことから、発現割合は低いものの海外臨床試験においてセロトニン症候群の重篤例が報告されたこと、プラセボ群と比べて本薬群で関連する有害事象が多く認められたこと等から、重要な特定されたリスクに設定した。

- 1) MedDRA SMQ「悪性症候群」に該当する事象、PT「起立性低血圧」「尿失禁」「尿閉」「食道運動障害」「胃不全麻痺」「下痢」「便秘」「筋攣縮」「筋硬直」「筋痙縮」に該当する事象
2) 海外臨床試験LAIJ試験及びLAHK試験の併合データ

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】

臨床試験成績での報告状況より本事象の発現はまれと考えられることから、通常の安全性監視活動による情報収集に努め、発現症例の情報を入手した場合は詳細な情報を収集し、これらの情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

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、電子添文の「相互作用」及び「重大な副作用」、並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

当該事象に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すことが適切であると判断した。

重要な潜在的リスク

薬剤の乱用

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の海外臨床試験において、娯楽目的の多剤使用経験のある健康成人58例を対象にラスミジタンの薬物嗜好性をアルプラゾラム及びプラセボと比較し評価した。

本剤100 mg又は200 mgを単回経口投与したときの薬物嗜好性は、プラセボより高く、陽性対照であるアルプラゾラム2 mgより低かった。

臨床試験では嗜好性薬物の使用者やアルコール乱用のある患者は除外されていたため、日常診療下においてこれら患者に使用され、薬物乱用に関連する事象が発生した場合の社会的影響を考慮すると、本剤のリスクベネフィットに影響を及ぼす可能性があることから重要な潜在的リスクとした。

また、薬剤の乱用により、片頭痛の急性期治療薬の服薬日数が増え、頭痛が悪化する「薬剤の使用過多による頭痛」の可能性が懸念されている。

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】

海外で実施された長期安全性試験において本剤の誤用や乱用、及び転用を示唆する所見は得られていないことから、本事象の発現はまれと考えられ製造販売後においても発現頻度が低いことが想定される。通常の医薬品安全性監視活動により国内外の知見の収集に努め、乱用に関連する情報を入手した場合は可能な限り追跡して詳細情報を入手し、集積した情報について定期的な評価を行い、入手した情報を基に必要な応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討することが妥当と考えた。

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、電子添文の「重要な基本的注意」、及び「臨床使用に基づく情報」に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（レイボー錠を服用される方へ）の作成及び提供
 2. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供

【選択理由】

当該事象に関する情報を医療従事者、及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すことが適切であると判断した。

重要な不足情報	
妊婦における使用	
	<p>重要な不足情報とした理由： 臨床試験において妊婦又は妊娠している可能性のある女性は除外されていたことから、妊娠中の本剤投与に関する安全性は確立されていない。臨床試験及び海外製造販売後において妊婦への本剤投与による児への影響を示唆するエビデンスは得られていないが、ウサギの胚・胎児発生に関する試験において、着床後胚損失率の軽度増加及び胎児の心血系の奇形が認められた。実臨床下においては対象となる患者として、妊娠可能な女性が多く含まれると想定され、妊婦への使用における安全性の監視は重要であることから、重要な不足情報とした。</p>
	<p>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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。 【選択理由】 本剤を使用する患者には妊娠可能な女性が見込まれ、また本剤使用、患者背景に関する情報を取得可能と想定されるデータベースが存在することから、妊婦における本剤使用実態を検討するため、製造販売後データベース調査を実施する。</p>
	<p>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、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に妊婦での使用に関する注意喚起を記載する。加えて、ウサギにおける胎児への影響について記載する。また、患者向医薬品ガイドに妊婦での使用に関する注意喚起を記載する。 【選択理由】 妊婦に関する情報を医療従事者及び患者に提供することにより、安全性の確保を図る。</p>

【参考文献】

Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. QJM. 2003 Sep;96(9):635-42.

Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 1991; 148(6): 705-713

1. 2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査（妊婦における使用）	
	<p>【安全性検討事項】 妊婦における使用</p> <p>【目的】 妊婦における本剤の使用実態を検討するとともに、本剤処方後の好ましくない妊娠転帰の発症率を測定することで、使用実態下における本剤使用の好ましくない妊娠転帰の発現リスクを評価する。</p> <p>【実施計画案】（検討中（詳細については疫学相談を踏まえて検討する。）） データベース：未定 データ期間：未定 調査デザイン：コホート研究 調査対象集団：妊婦 想定症例数：未定 アウトカム定義に用いるデータ項目：ICD-10 コード、治療薬処方、入院等の診療及び処置・検査項目等</p> <p>【実施計画案の根拠】 本剤等の処方データ、好ましくない妊娠転帰が把握できる医療情報データベースが存在し、好ましくない妊娠転帰の発症率を検討できる可能性がある。なお、詳細については承認後の疫学相談を踏まえて決定する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 検出力が十分な時期、または機構と合意した時期に解析を実施する。 ・ 当該調査終了時に報告書を作成する。 <p>【当該医薬品安全性監視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書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。 ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討する。
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 傾眠、めまい等の中枢神経症状</p> <p>【目的】</p>

片頭痛患者を対象として、日常診療下における本剤の安全性を確認することを主要目的とし、有効性を確認することを副次目的とする。

【実施計画】

実施期間：調査期間：1年9ヵ月 登録期間：1年6ヵ月 観察期間：処方開始日から12週間

目標症例数：500例

実施方法：中央登録方式

【実施計画の根拠】

目標症例数：

ラスミジタンの臨床試験の解析において、服用48時間以内までの50mgの傾眠の発現割合は8.0%（7/87例）であった。本調査における傾眠の事象の発現割合が臨床試験の発現割合閾値の1.5倍（12.0%）とすると、有意水準5%の片側検定で検出力を85%としたとき、本調査での発現割合は臨床試験の発現割合と同様とする帰無仮説を棄却するためには384例が必要である。調査脱落例を考慮し500例とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性情報について定期的に包括的な検討を行うため。

最終報告作成時：調査対象症例の最終のデータ固定が終了した段階で、得られた結果について最終的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視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】

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書の見直しを行う。本剤投与により得られた結果を踏まえて、新たな知見が得られた場合は、リスク最小化策の変更要否を検討する。得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断される場合は、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

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： 電子添文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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	
<p>【安全性検討事項】 傾眠、めまい等の中枢神経症状、薬剤の乱用</p> <p>【目的】 運転等機械操作に関連する注意、薬剤の乱用等、本剤の適正使用に必要な情報を医師に提供し安全に配慮しながら使用するよう注意を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向けの資材（適正使用ガイド）の作成及び提供する。 ・ 医療従事者向け企業ホームページ、及び PMDA ホームページに掲載する。 <p>【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がある更なる措置】</p> <p>リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、及び追加の資材作成等を検討する。これらの必要性がないと判断される場合には、本情報提供の継続の要否について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>	
患者向け資材（レイボー錠を服用される方へ）の作成及び提供	
<p>【安全性検討事項】 傾眠、めまい等の中枢神経症状、薬剤の乱用</p> <p>【目的】 当該リスクに関する情報を提供し、安全性に配慮しながら適正に使用するよう注意を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬情報担当者が医療従事者に提供し、資材の活用を依頼する。 ・ 医療従事者向け企業ホームページ、及び PMDA ホームページに掲載する。 <p>【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がある更なる措置】</p> <p>リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、及び追加の資材作成等を検討する。これらの必要性がないと判断される場合には、本情報提供の継続の要否について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>	

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・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施				
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	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済（令和5年2月3日提出）
製造販売後データベース調査（妊婦における使用）	承認後の疫学相談を踏まえて決定する	報告書作成時	承認後の疫学相談を踏まえて決定する	製造販売後データベース調査終了時
特定使用成績調査（浮動性めまい、傾眠）	安全性定期報告書作成時に集積された症例数/500例	安全性定期報告時、調査終了時	計画中	未定

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧
該当なし

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文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		
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
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材（レイボー錠を服用される方へ）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中