

日本標準商品分類番号

872399

2021年3月改訂(第16版)

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

下痢型過敏性腸症候群治療剤  
ラモセトロン塩酸塩錠

下痢型過敏性腸症候群治療剤  
ラモセトロン塩酸塩口腔内崩壊錠

**イリボー<sup>®</sup>錠2.5 $\mu$ g**

**イリボー<sup>®</sup>OD錠2.5 $\mu$ g**

**イリボー<sup>®</sup>錠5 $\mu$ g**

**イリボー<sup>®</sup>OD錠5 $\mu$ g**

**Irribow<sup>®</sup> Tablets 2.5 $\mu$ g・5 $\mu$ g**

**Irribow<sup>®</sup> OD Tablets 2.5 $\mu$ g・5 $\mu$ g**

剤形	イリボー錠 2.5 $\mu$ g・5 $\mu$ g：フィルムコーティング錠 イリボーOD錠 2.5 $\mu$ g・5 $\mu$ g：口腔内崩壊錠		
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)		
規格・含量	イリボー錠 2.5 $\mu$ g、イリボーOD錠 2.5 $\mu$ g： 1錠中にラモセトロン塩酸塩 2.5 $\mu$ g を含有する。 イリボー錠 5 $\mu$ g、イリボーOD錠 5 $\mu$ g： 1錠中にラモセトロン塩酸塩 5 $\mu$ g を含有する。		
一般名	和名：ラモセトロン塩酸塩 (JAN) 洋名：Ramosetron Hydrochloride (JAN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		イリボー錠 2.5 $\mu$ g・5 $\mu$ g	イリボーOD錠 2.5 $\mu$ g・5 $\mu$ g
	製造販売承認年月日	2008年 7月 16日	2013年 8月 15日
	薬価基準収載年月日	2008年 9月 12日	2013年 12月 13日
	販売開始年月日	2008年 10月 7日	2014年 1月 15日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：アステラス製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120 - 189 - 371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) <a href="https://amn.astellas.jp/">https://amn.astellas.jp/</a>		

本IFは2021年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>31</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	31
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	31
3. 製品の製剤学的特性.....	2		
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>39</b>
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3	1. 血中濃度の推移.....	39
6. RMPの概要.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ.....	43
		3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	44
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>	4. 吸収.....	44
1. 販売名.....	4	5. 分布.....	45
2. 一般名.....	4	6. 代謝.....	48
3. 構造式又は示性式.....	4	7. 排泄.....	49
4. 分子式及び分子量.....	4	8. トランスポーターに関する情報.....	49
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	9. 透析等による除去率.....	49
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4	10. 特定の背景を有する患者.....	49
		11. その他.....	49
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>		
1. 物理化学的性質.....	5	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>50</b>
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	1. 警告内容とその理由.....	50
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6	2. 禁忌内容とその理由.....	50
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	50
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	50
1. 剤形.....	7	5. 重要な基本的注意とその理由.....	50
2. 製剤の組成.....	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	50
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8	7. 相互作用.....	51
4. 力価.....	8	8. 副作用.....	52
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	59
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	10	10. 過量投与.....	59
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	11	11. 適用上の注意.....	60
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	11	12. その他の注意.....	60
9. 溶出性.....	11		
10. 容器・包装.....	11	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>61</b>
11. 別途提供される資材類.....	12	1. 薬理試験.....	61
12. その他.....	12	2. 毒性試験.....	63
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>13</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>65</b>
1. 効能又は効果.....	13	1. 規制区分.....	65
2. 効能又は効果に関連する注意.....	13	2. 有効期間.....	65
3. 用法及び用量.....	13	3. 包装状態での貯法.....	65
4. 用法及び用量に関連する注意.....	15	4. 取扱い上の注意.....	65
5. 臨床成績.....	15	5. 患者向け資材.....	65
		6. 同一成分・同効薬.....	65
		7. 国際誕生年月日.....	65

## 目次

---

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	65
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	66
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	66
11. 再審査期間	66
12. 投薬期間制限に関する情報	66
13. 各種コード	66
14. 保険給付上の注意	66
<b>X I. 文献</b>	<b>67</b>
1. 引用文献	67
2. その他の参考文献	68
<b>X II. 参考資料</b>	<b>69</b>
1. 主な外国での発売状況	69
2. 海外における臨床支援情報	69
<b>X III. 備考</b>	<b>70</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	70
2. その他の関連資料	70

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

過敏性腸症候群(IBS)は器質的疾患を伴わず、腹痛・腹部不快感と便通異常(下痢、便秘)を主体とし、それら消化器症状が長期間持続もしくは悪化・改善を繰り返す機能性疾患である<sup>1)</sup>。IBSは致死的な疾患ではないものの、その症状により患者は行動制限を受け、社会的活動に支障を来すために経済的損失が無視できない規模で生じることも明らかになっている<sup>2)</sup>。IBSの有病率について、海外における調査では、一般人口におけるIBSの有病率は10~15%、1年間の罹患率は1~2%と概算されている<sup>3)</sup>。本邦においても患者数は1,000万人以上に上るとの調査報告もあり<sup>4)</sup>、極めて高頻度な慢性の機能性消化器疾患である。しかし、その診断率は低く、患者全体の25%程度と報告されている<sup>4)</sup>。そのような疾患に対して新たな治療方法を開発することは、患者にとって非常に有益であると考えられる。

ラモセトロン塩酸塩<sup>注)</sup>はアステラス製薬で開発された選択的セロトニン5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬である<sup>5)</sup>。非臨床試験において、ストレスによって誘発される排便亢進、大腸輸送能亢進あるいは痛覚閾値低下などを抑制することが確認され、下痢型IBS患者の各症状(下痢、腹痛・腹部不快感など)を改善する可能性が示唆された。

1999年にIBSを含む機能性消化器疾患の国際的診断基準であるRome II診断基準が発表された<sup>6)</sup>ことを受け、2002年より国内で臨床試験が開始された。第II相、第III相臨床試験及び長期投与試験により有効性、安全性が評価され、2008年7月に「男性における下痢型過敏性腸症候群」を適応として国内で承認された。下痢型IBS患者において、冷水は消化管の知覚閾値を低下させるとの報告がある<sup>7,8)</sup>。また、下痢型IBS患者の症状は、血中セロトニン(5-HT)濃度と正の相関を示すことが知られており、冷水の摂取により5-HT濃度が上昇することも報告されている<sup>9)</sup>。したがって、飲水は下痢型IBSの症状発症の契機あるいは症状悪化の原因となる可能性がある。実際、症状の発症や悪化を避けるため下痢型IBSでは日常から飲水を控える患者がいることも知られている。

そこで、イリボー錠(通常錠)の口腔内崩壊錠を開発することは臨床上意義が高いと判断し、追加剤形として口腔内崩壊錠を開発し、2013年8月に「イリボーOD錠2.5 $\mu$ g・5 $\mu$ g」の承認を取得した。

製造販売承認申請時に行われた第III相試験では、女性においてイリボー錠5 $\mu$ gはプラセボに比べてIBS症状の全般改善効果の月間レスポンス率に統計的有意差は認められず、男性に比べ女性で有害事象(便秘、硬便、腹部膨満)の発現割合が高い傾向が認められた。また、健康成人を対象とした性差試験では、イリボー錠5 $\mu$ g単回投与時における女性のC<sub>max</sub>及びAUCは男性のそれぞれ約1.5倍及び約1.7倍と、男性に比べ女性で高い値を示した。以上のことから、製造販売承認申請時には男性のみに承認され、女性の下痢型IBS患者に対する有効性及び安全性については、今後追加の検討が必要であるとされた。

そこで、女性の下痢型IBSに対する効能又は効果の追加を目的に、新たにRome III基準の女性下痢型IBS患者を対象として、プラセボ、イリボー錠1.25 $\mu$ g、2.5 $\mu$ g、5 $\mu$ gでの用量反応性を確認した第II相試験、その結果推奨用量として選択された2.5 $\mu$ gとプラセボを比較し有効性及び安全性を検討した第III相試験、及び長期投与試験を実施した。

その結果、女性に対する有効性、安全性が確認され、既に承認されている「男性」と合わせ、「下痢型過敏性腸症候群」を効能又は効果として、2015年5月に承認された。

注)ラモセトロン塩酸塩製剤として、1996年にナゼア®注射液0.3mg及び1998年にナゼア®OD錠0.1mgが「抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)」を効能又は効果として承認されている。

## 2. 製品の治療学的特性

1 セロトニン5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用に基づく下痢型過敏性腸症候群(下痢型IBS)治療薬である。

・セロトニン5-HT<sub>3</sub>受容体に選択的かつ持続的に作用する(*in vitro*)。

(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」及び「VI. 2. (2)1)5-HT<sub>3</sub>受容体に対する親和性(*in vitro*)」の項参照)

2 下痢、腹痛・腹部不快感など、下痢型IBSに伴う諸症状に1日1回投与で早期から優れた改善効果を示す。

・投与1週目のIBS症状の全般改善効果の週間レスポンス率<sup>注1)</sup>は、

男性ではプラセボ、イリボー錠5 $\mu$ gでそれぞれ11.1%、20.8%であった(P<0.01)。

(「V. 5. (4)1)①i)男性の主要評価項目における効果」の項参照)

・投与2週目のIBS症状の全般改善効果の週間レスポンス率<sup>注1)</sup>は、

女性ではプラセボ、イリボー錠2.5 $\mu$ gでそれぞれ14.1%、26.4%であった(P<0.001)。

(「V. 5. (4)1)②i)主要評価項目における効果」の項参照)

## I. 概要に関する項目

- 最終時点<sup>注2)</sup>のIBS症状の全般改善効果の月間レスポンス率<sup>注3)</sup>は、男性ではプラセボ、イリボー錠5 $\mu$ gでそれぞれ24.2%、46.9%であった(P<0.001)。(「V. 5. (4)1)①i)男性の主要評価項目における効果」の項参照)  
女性ではプラセボ、イリボー錠2.5 $\mu$ gでそれぞれ32.0%、50.7%であった(P<0.001)。(「V. 5. (4)1)②i)主要評価項目における効果」の項参照)

注1) 週ごとの評価で「症状がなくなった」「かなり改善した」とした患者(レスポンス)の率

注2) 12週又は投与終了時を-1週時とした場合、-4~-1週時(ただし、観察期は除く)

注3) 4週のうち2週以上で「症状がなくなった」「かなり改善した」とした患者(レスポンス)の率

### 3 長期にわたる下痢型IBS治療が可能である。

- IBS症状の全般改善効果の月間レスポンス率<sup>注1)</sup>は、男性では7ヵ月時点で71.0%<sup>注2)</sup>、女性では最終時点で68.7%<sup>注3)</sup>であった。(「V. 5. (4)2)①②長期投与試験」の項参照)

注1) 4週のうち2週以上で「症状がなくなった」「かなり改善した」とした患者(レスポンス)の率

注2) 5 $\mu$ g/日維持群

注3) 2.5 $\mu$ g/日維持群

### 4 ストレスによる脳腸相関(脳と腸の密接な関係)の異常を改善する。

- 内臓知覚過敏を改善する(ラット)。(「VI. 2. (2)5)腹痛に対する作用」の項参照)
- 消化管運動異常(排便亢進、下痢、大腸輸送能亢進及び水分輸送異常)を改善し、自然排便に影響を与えない(ラット、マウス)。(「VI. 2. (2)3)排便異常に対する作用」及び「VI. 2. (2)4)大腸機能に対する作用」の項参照)

### 5 承認時までの国内臨床試験で下痢型過敏性腸症候群患者(男女)を対象に安全性を評価した総症例数1,671例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は551例(33.0%)であり、主な副作用は便秘172例(10.3%)、硬便248例(14.8%)であった。また、男性では安全性を評価した総症例数722例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は172例(23.8%)であり、主な副作用は便秘36例(5.0%)、硬便39例(5.4%)であった。女性では安全性を評価した総症例数949例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は379例(39.9%)であり、主な副作用は便秘136例(14.3%)、硬便209例(22.0%)であった。

(効能又は効果追加時：2015年5月)

なお、重大な副作用として、虚血性大腸炎が報告されている。また、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)の治療のためにラモセトロン塩酸塩を静脈内投与された患者において、ショック、アナフィラキシーが報告されている。類薬では海外において重篤な便秘が報告されている。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

<イリボーOD錠2.5 $\mu$ g、イリボーOD錠5 $\mu$ g>

- イリボーOD錠は口腔内崩壊錠である。
- イリボーOD錠は、製剤的工夫により舌の上に乗せて唾液で浸潤させると崩壊するため、水なしでも服用可能である。また、水で服用することもできる。

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

## I. 概要に関する項目

---

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

<参考>

本剤の効能又は効果「女性における下痢型過敏性腸症候群」の承認時に「承認条件」として、医薬品リスク管理計画の策定と実施が付与されていた。再審査において、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたと医薬品医療機器総合機構に判断され、承認条件を継続すべきとの判断はなされなかったため 2021 年 3 月に添付文書の承認条件の記載が削除された。



## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

イリボー錠 2.5 $\mu$ g、イリボー錠 5 $\mu$ g  
イリボーOD錠 2.5 $\mu$ g、イリボーOD錠 5 $\mu$ g

#### (2) 洋名

Irribow Tablets 2.5 $\mu$ g、Irribow Tablets 5 $\mu$ g  
Irribow OD Tablets 2.5 $\mu$ g、Irribow OD Tablets 5 $\mu$ g

#### (3) 名称の由来

過敏性腸症候群(Irritable Bowel Syndrome)に対して作用が認められることから下線部をとって Irribow と命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ラモセトロン塩酸塩 (JAN)

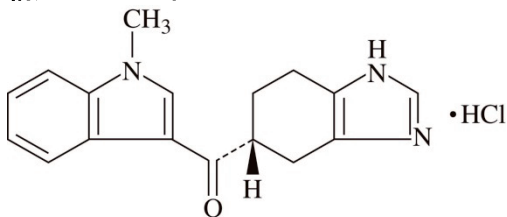
#### (2) 洋名 (命名法)

Ramosetron Hydrochloride (JAN)  
ramosetron (INN)

#### (3) ステム (stem)

-setron : その他のセロトニン受容体拮抗薬(5-HT<sub>3</sub>)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O · HCl  
分子量 : 315.80

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(*R*)-5-[(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)carbonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-benzimidazole monohydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

YM060(治験番号)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微帯黄白色の結晶性の粉末である。光によって変化する。

##### (2) 溶解性

###### 1. 各種溶媒に対する溶解性(室温)

溶 媒	1g を溶かすのに要する量(mL)	「日局」による表現
水	1.74	溶けやすい
メタノール	4.75	溶けやすい
エタノール(99.5)	47.9	やや溶けにくい

###### 2. 各種 pH 溶液に対する溶解性(25℃)

pH <sup>1)</sup>	1g を溶かすのに要する量(mL)	「日局」による表現
0.9	1.52	溶けやすい
2.6	1.66	溶けやすい
4.5	20.3	やや溶けやすい
6.9	478	溶けにくい
8.7	$2.08 \times 10^3$	極めて溶けにくい
10.7	$2.60 \times 10^3$	極めて溶けにくい

1)pH0.9 溶液は 0.1N 塩酸、そのほかの pH 溶液は Carmody の緩衝液を用いた。

##### (3) 吸湿性

相対湿度 51% で約 2%、相対湿度 75% 以上で約 6% 相当の重量増加が認められ吸湿性を示した。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点測定法によると 243℃ 付近から融け始め、発泡したが、完全に澄明な液体(褐色)となったのは 270～280℃ 付近であった。

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa : 7.4

##### (6) 分配係数

###### 1-オクタノール/水系での分配比(37℃)

pH <sup>a)</sup>	分配比
	D <sup>b)</sup>
1.1	0.316
2.9	0.102
4.7	0.446
6.0	9.35
7.4	110
9.3	256

a)pH1.1 は 0.1N 塩酸、そのほかは Carmody の緩衝液を使用した。

b)D : 有機層中の濃度/水層中の濃度

##### (7) その他の主な示性値

旋光性 : メタノール中で測定するとき、比旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  は  $-41.5 \sim -44.5^\circ$  である。

pH 規格 : 本品 0.10g を水 10mL に溶かした液の pH は 4.0～5.0 である。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下におけるラモセトロン塩酸塩の安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験		25℃	ポリエチレン袋 密閉	36 箇月	規格内	
苛 酷 試 験	温度	50℃	プラボトル 開放	6 箇月	規格内	
	湿度	40℃、 88%RH	プラボトル 開放	6 箇月	水分が増加し、規格外となった。その 他の項目は規格内であった。	
	光	白色蛍光灯 1000lx	—	シャーレ	8 週間	表面の着色を認めた。その他の項目は 規格内であった。
		近紫外線 蛍光灯			72 時間	表面の着色を認めた。その他の項目は 規格内であった。

測定項目：性状、確認試験、旋光度、pH、溶状、分解物の検索、水分、含量

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1)紫外可視吸光度測定法

吸収極大波長 246～250nm、309～313nm

(2)赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法

(3)定性反応

塩化物

定量法

電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

イリボー錠 2.5 $\mu$ g、イリボー錠 5 $\mu$ g：フィルムコーティング錠

イリボーOD錠 2.5 $\mu$ g、イリボーOD錠 5 $\mu$ g：口腔内崩壊錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
イリボー錠 2.5 $\mu$ g	フィルムコー ティング錠	淡黄色				該当しない
			直径	厚さ	重量	
			5.6mm	3.0mm	0.078g	
イリボー錠 5 $\mu$ g	フィルムコー ティング錠	淡黄色				該当しない
			直径	厚さ	重量	
			6.6mm	3.0mm	0.104g	
イリボーOD錠 2.5 $\mu$ g	口腔内崩壊錠	うすい 黄みの 赤色				★127
			直径	厚さ	重量	
			約 6.5mm	約 3.1mm	約 0.09g	
イリボーOD錠 5 $\mu$ g	口腔内崩壊錠	うすい 黄みの 赤色				★157
			直径	厚さ	重量	
			約 8.5mm	約 3.8mm	約 0.18g	

#### (3) 識別コード

イリボー錠 2.5 $\mu$ g 該当しない

イリボー錠 5 $\mu$ g 該当しない

イリボーOD錠 2.5 $\mu$ g 表示部位：錠剤／表示内容：★127

イリボーOD錠 5 $\mu$ g 表示部位：錠剤／表示内容：★157

#### (4) 製剤の物性

該当しない

#### (5) その他

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

	有効成分(1錠中)	添加剤
イリボー錠 2.5 $\mu$ g	ラモセトロン塩酸塩 2.5 $\mu$ g	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、無水クエン酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄
イリボー錠 5 $\mu$ g	ラモセトロン塩酸塩 5 $\mu$ g	
イリボーOD錠 2.5 $\mu$ g	ラモセトロン塩酸塩 2.5 $\mu$ g	D-マンニトール、アメ粉、無水クエン酸、カンテン末、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
イリボーOD錠 5 $\mu$ g	ラモセトロン塩酸塩 5 $\mu$ g	

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

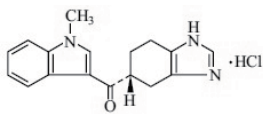
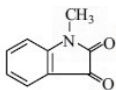
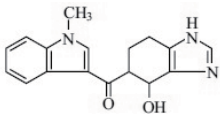
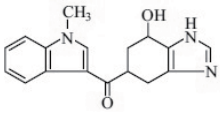
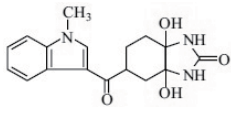
該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤において確認されている分解物は次のとおりである。

略号	構造式	由来
		原薬
R-1		溶液中光分解物 製剤光分解物
R-2		副生成物 熱分解物 光分解物
R-3 (M-8 <sup>注</sup> )		溶液中光分解物 製剤光分解物 (代謝物 <sup>注</sup> )
R-4		アルカリ分解物 溶液中光分解物 製剤光分解物

IV. 製剤に関する項目

略号	構造式	由来
R-5		副生成物 熱分解物 光分解物 製剤光分解物
R-6		光分解物 アルカリ分解物 溶液中光分解物 製剤光分解物
R-7		アルカリ分解物
R-8		熱分解物 溶液中光分解物
R-9		中性分解物
R-10		副生成物 熱分解物 光分解物 製剤光分解物
R-11		原料 酸分解物 製剤光分解物
R-12		中間体
R-13		原料 酸分解物
光学異性体 (S体)		

注)R-3のうち(4R、6S)体が代謝物 M-8 と同一物質

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

イリボ錠 2.5 μg 及び 5 μg の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25°C	60% RH	暗所	プラスチック ボトル 乾燥剤、密栓	36 箇月	規格内	
				PTP+ アルミ包装	36 箇月		
苛酷試験	温度	50°C	—	暗所	プラスチック ボトル (開放)	6 箇月	光学異性体が増加し、6 箇月で規格外となった。その他の項目は規格内であった。
	温湿度	40°C	75% RH	暗所	プラスチック ボトル (開放)	6 箇月	定量値が低下し、4 箇月で規格外となった。類縁物質が増加し、4 箇月で規格外となった。その他の項目は規格内であった。
	光	—	—	昼光色 蛍光灯 (1000lx)	シャーレ	8 週間	規格内
無包装試験*	25°C	75% RH	暗所	プラスチック ボトル (開放)	3 箇月	規格内	
	40°C	—	暗所	プラスチック ボトル (密栓)	3 箇月	規格内	

「—」：なりゆき

〔測定項目〕性状、硬度、溶出性、含量、(無包装は除く)類縁物質、光学異性体、乾燥重量

\*：(社)日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法(答申)」に記された標準的な保存条件にて実施。

①温度に対する安定性試験：保存条件は、40±2°C(遮光、気密容器(瓶))とし、保存期間は3箇月とする。

②湿度に対する安定性試験：保存条件は、75%RH±5%、25±2°C(遮光・開放)、又は、75%RH±5%、30±2°C(遮光・開放)とし、保存期間は3箇月とする。なお、90日処方認められる錠剤・カプセル剤については、試料の保存期間を6箇月とする。

#### IV. 製剤に関する項目

##### イリボーOD錠 2.5 $\mu$ g 及び 5 $\mu$ g の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25°C	60% RH	暗所	PTP+ アルミ包装 (乾燥剤入り)	36 箇月	規格内
苛酷試験	温度	50°C	—	ボトル (開放)	3 箇月	光学異性体が増加し、3 箇月で規格外となった。崩壊特性が遅延し、3 箇月で規格外となった。その他の項目は規格内であった。
	湿度	25°C	75% RH	ボトル (開放)	6 箇月	規格内
	光	—	—	D65 蛍光 ランプ (1000lx)	60 日間	類縁物質が増加し、30 日で規格外となった。その他の項目は規格内であった。
無包装試験*	30°C	75% RH	暗所	シャーレ (開放)	6 箇月	規格内
	40°C	—	暗所	気密容器	3 箇月	規格内

「—」：なりゆき

〔測定項目〕 性状、硬度、溶出性、含量、(無包装は除く)類縁物質、光学異性体、崩壊特性、乾燥減量

\*：(社)日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法(答申)」に記された標準的な保存条件にて実施。

①温度に対する安定性試験：保存条件は、40 $\pm$ 2°C(遮光、気密容器(瓶))とし、保存期間は3箇月とする。

②湿度に対する安定性試験：保存条件は、75%RH $\pm$ 5%、25 $\pm$ 2°C(遮光・開放)、又は、75%RH $\pm$ 5%、30 $\pm$ 2°C(遮光・開放)とし、保存期間は3箇月とする。なお、90日処方認められる錠剤・カプセル剤については、試料の保存期間を6箇月とする。

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

#### 9. 溶出性

方法：日本薬局方一般試験法パドル法に従い試験を行う。

#### 10. 容器・包装

##### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

##### (2) 包装

<イリボー錠 2.5 $\mu$ g>

100錠(10錠 $\times$ 10)、140錠(14錠 $\times$ 10)

<イリボー錠 5 $\mu$ g>

100錠(10錠 $\times$ 10)、140錠(14錠 $\times$ 10)

<イリボーOD錠 2.5 $\mu$ g>

100錠(10錠 $\times$ 10、乾燥剤入り)

<イリボーOD錠 5 $\mu$ g>

100錠(10錠 $\times$ 10、乾燥剤入り)



#### IV. 製剤に関する項目

---

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[PTP 包装]

P T P：表－ポリプロピレン 裏－アルミニウム

ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

自動錠剤分包機での分包試験の結果は、以下の医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net)製品 Q&A のページ参照

<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：自動分包機

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

下痢型過敏性腸症候群

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 下痢型過敏性腸症候群治療の基本である食事指導及び生活指導を行った上で、症状の改善が得られない患者に対して、本剤の適用を考慮すること。
- 5.2 慢性便秘症又は便秘型過敏性腸症候群の患者でないことを確認すること。
- 5.3 十分な問診により、下痢状態が繰り返していること及び便秘状態が発現していないことを確認のうえ投与すること。
- 5.4 類似症状を呈する疾患(大腸癌、炎症性腸疾患、感染性腸炎等)が疑われる場合には、必要に応じて専門的な検査を考慮すること。

(解説)

- 5.1 「心身症 診断・治療ガイドライン」において、治療の第一段階として、食事及び生活習慣の改善の指導を行い、これらの指導を行っても改善がみられない場合に薬剤による治療を開始するとされていることから設定した。
- 5.2 慢性便秘症又は便秘型過敏性腸症候群の患者に投与した場合、本剤の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用により便秘症状をさらに悪化させる可能性があることから設定した。本剤の投与に際しては、慢性便秘症又は便秘型過敏性腸症候群の患者でないことを確認すること。
- 5.3 下痢症状を呈していない、あるいは便秘状態が発現している過敏性腸症候群の患者に投与した場合、便秘、硬便の発現頻度が高くなる可能性が否定できないことから設定した。本剤の投与に際しては、十分な問診を行い、下痢状態が繰り返していること及び便秘状態が発現していないことを確認すること。
- 5.4 過敏性腸症候群の下痢症状と類似した症状を呈する疾患(大腸癌、炎症性腸疾患、感染性腸炎等)と鑑別する必要があるため設定した。これらの疾患が疑われた場合には、必要に応じて専門的検査の実施を考慮すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### <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 $\mu$ g 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 $\mu$ g 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 $\mu$ g 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 $\mu$ g までとする。

(解説)

臨床上問題となる食事の影響はないと考えられた。(「VII. 1. (4)1 食事の影響」の項参照)

## V. 治療に関する項目

### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

#### <男性における下痢型過敏性腸症候群>

第Ⅱ相試験 [CL-201] において、本剤の用法及び用量を 1 日 1 回 1 $\mu$ g、5 $\mu$ g 及び 10 $\mu$ g 投与とし、推奨用量及び安全性を検討したところ、5 $\mu$ g 及び 10 $\mu$ g 投与において下痢型 IBS 症状に対する改善効果が認められた。安全性の面からは、10 $\mu$ g 投与において腹部膨満、便秘及び硬便の発現率が上昇する傾向が認められたこと、副作用の発現において統計的に有意な用量依存性が認められたことから、第Ⅲ相試験の用量を 5 $\mu$ g と設定した。

第Ⅲ相試験 [CL-202] において、本剤 5 $\mu$ g のプラセボに対する優越性及び安全性について検証したところ、IBS 症状の全般改善効果で、本剤 5 $\mu$ g のプラセボに対する優越性が検証された。また、腹痛・腹部不快感改善効果及び便秘状態改善効果においても本剤 5 $\mu$ g とプラセボとの間に統計的に有意な差が認められた。安全性の面では、本剤 5 $\mu$ g 投与において重篤あるいは重度と判定された副作用は認められず、ほとんどが軽度であった。腹部膨満、便秘及び硬便の発現率も第Ⅱ相試験における 5 $\mu$ g 群と同程度であった。以上により、男性下痢型 IBS 患者に対する臨床的推奨用法及び用量は 1 日 1 回 5 $\mu$ g が妥当であると判断した。

長期投与試験 [CL-203] においては、下痢型 IBS 患者に対する本剤 5 $\mu$ g(5 週目より 2.5 $\mu$ g に減量若しくは 10 $\mu$ g に増量可能)を長期投与したときの有効性及び安全性を検討した。便秘状態等に対する効果が過剰のため 2.5 $\mu$ g へ減量した症例及び便秘状態等に対する効果が不十分のため 10 $\mu$ g へ増量した症例において、投与量変更により適切な効果が認められ、効果の持続も認められた。

また、本薬は投与後 8 時間でも抑制作用を示すことが明らかとなっており、本剤の作用持続は長いと考えられた。IBS 症状は主に覚醒時にのみ発現するため、終日本剤の血中濃度を維持する必要はないと考えられたことから、本剤の用法を 1 日 1 回とした。

以上のことから、また、本剤では 10 $\mu$ g を超える投与量における有効性及び安全性の成績が少ないことから、男性における用法及び用量を「通常、成人男性にはラモセトロン塩酸塩として 5 $\mu$ g 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 $\mu$ g までとする。」と設定した。

#### <女性における下痢型過敏性腸症候群>

第Ⅱ相試験(女性) [CL-701] では本剤の臨床推奨用量と安全性を評価する目的で、本剤 1.25 $\mu$ g、2.5 $\mu$ g 及び 5 $\mu$ g 及びプラセボ投与と比較した。その結果、本剤は下痢型 IBS の各症状に対し 2.5 $\mu$ g 以上の用量で一定の有効性を示し、多くの評価項目で 2.5 $\mu$ g の方が 5 $\mu$ g より有効性が高かった。本剤の臨床推奨用量としては、5 $\mu$ g で便秘及び硬便の発現割合が高かったことを考慮し、1 日 2.5 $\mu$ g が適切と判断した。

第Ⅲ相試験(女性) [CL-702] では、本剤 2.5 $\mu$ g 投与の有効性及び安全性をプラセボと比較した。主要評価項目である最終時点の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンド率<sup>注)</sup>及び最終時点の便形状正常化の月間レスポンド率<sup>注)</sup>では、本剤はプラセボ群と比較して統計的に有意な有効性を示し、プラセボに対する優越性が検証された。

長期投与試験(女性) [CL-703] では、本剤 2.5 $\mu$ g(5 週目より 5 $\mu$ g に増量可能)を長期投与したときの安全性及び有効性を検討した。2.5 $\mu$ g の 1 日 1 回投与において、いずれの有効性評価項目でも投与初期より改善効果を示し、13 カ月目まで効果は減弱することなく持続した。また、2.5 $\mu$ g 投与では効果不十分であり 5 $\mu$ g に増量した被験者についても、増量後いずれの評価項目でも改善効果がみられ、13 カ月目までその効果が持続したことから、2.5 $\mu$ g 投与では効果不十分である場合の 5 $\mu$ g への増量は有用であると考えられた。安全性については、上記 3 試験において、本薬の薬理作用に基づくと考えられる有害事象のうち、硬便及び便秘の発現率がプラセボ群及び男性に比べ高かったが、硬便での中等度の 2 例を除き軽度であり、休薬等によりそのほとんどが速やかに回復した。その他の有害事象についてもほとんどが軽度ないしは中等度であり、安全性に大きな懸念は認められなかった。

また、女性における本剤の用法について、男性における用法と同様の根拠により、1 日 1 回とした。

以上のことから、女性における用法及び用量を「通常、成人女性にはラモセトロン塩酸塩として 2.5 $\mu$ g 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 $\mu$ g までとする。」と設定した。

注)4 週のうち 2 週以上で「症状がなくなった」「かなり改善した」とした患者(レスポンド率)の率

(各試験には、イリボー錠を使用)

## V. 治療に関する項目

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 用量調整を行う場合は1ヵ月程度の症状推移を確認してから実施すること。また、症状変化に応じた頻繁な用量調整を行わないようにすること。
- 7.2 本剤による治療により継続的な症状の改善が得られた場合、本剤の投与を漫然と継続することなく、投与開始3ヵ月を目処に、治療の継続、終了を検討すること。

(解説)

- 7.1 過敏症腸症候群は症状が一定しないことが多いため、用量調節を行う場合は、投与後1ヵ月程度の症状推移を確認した後とし、症状変化に応じた頻繁な用量調整を行わないようにすること。  
なお、投与後1ヵ月以内であっても、便秘、硬便等の副作用が認められた場合には、患者の症状に応じて休薬、中止等の適切な処置を行うこと(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2、11.1.3」の項参照)。
- 7.2 本剤による治療を3ヵ月程度行い、継続的な症状改善が得られた場合には、本剤の投与を中止しても、改善状態が持続する患者が認められていることから、漫然と投与が継続されることのないよう治療継続要否の検討時期の目安として設定した。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

##### 1) イリボー錠

評価資料

分類	地域	内容	試験名	対象	概要
第Ⅰ相試験 及び 薬物動態試験	日本	健常成人対象 第Ⅰ相試験 及び薬物動態 試験	性差試験 [CL-205]	健康成人男女 40 例 (各群 20 例)	非盲検
			食事の影響試験 [CL-207]	健康成人男性 20 例	2 群 2 時期 クロスオーバー
	外国	薬物相互作用 試験	薬物相互作用試験 (フルボキサミン) [CL-311]	健康成人男女 24 例	非盲検上乘セクロス オーバー試験
			薬物相互作用試験 (パロキセチン) [CL-312]	健康成人男女 36 例	非盲検上乘セクロス オーバー試験
第Ⅱ相試験	日本	プラセボ対照 二重盲検群間 比較試験	第Ⅱ相試験 [CL-201]	下痢型 IBS 患者 417 例	プラセボ対照 二重盲検 群間比較試験
第Ⅲ相試験	日本	プラセボ対照 二重盲検群間 比較試験	第Ⅲ相試験 [CL-202]	下痢型 IBS 患者 539 例	プラセボ対照 二重盲検 群間比較試験
長期投与試験	日本	長期投与試験	長期投与試験 [CL-203]	下痢型 IBS 患者 342 例	非盲検 非対照

参考資料

分類	地域	内容	試験名	対象	概要
第Ⅱ相試験	日本	非対照、 非盲検	第Ⅱ相試験 [CL-006]	IBS 患者 52 例	非盲検 非対照
		二重盲検群間 比較試験	第Ⅱ相試験 [CL-007]	便秘型 IBS 患者 23 例	二重盲検 群間比較
		二重盲検群間 比較試験	第Ⅱ相試験 [CL-008]	下痢型及び交替型 IBS 患者 148 例	二重盲検 群間比較
		プラセボ対照 二重盲検群間 比較試験	第Ⅱ相試験 [CL-009]	下痢型及び交替型 下痢相 IBS 患者 108 例	プラセボ対照 二重盲検 群間比較

V. 治療に関する項目

2) イリボーOD錠

分類	地域	内容	試験名	対象	概要
薬物動態試験	日本	イリボー錠とイリボーOD錠の生物学的同等性試験	E060(ラモセトロン塩酸塩)薬物動態試験 (イリボーOD錠を水とともに服用) [CL-209]	非高齢健康成人男性, 合計 36 例 (各群 18 例)	非盲検無作為化 2×2 クロスオーバー試験
			E060(ラモセトロン塩酸塩)薬物動態試験 (イリボーOD錠を水なしで服用) [CL-208]	非高齢健康成人男性, 合計 36 例 (各群 18 例)	非盲検無作為化 2×2 クロスオーバー試験

3) 女性適応追加申請時  
評価資料

分類	地域	内容	試験名	対象	概要
第 I 相試験及び臨床薬理試験	日本	健常成人対象 第 I 相試験 及び薬物動態 試験	性差試験 [CL-205]	健康成人男女 40 例(各群 20 例)	非盲検
	外国	薬物相互作用 試験	薬物相互作用試験 (フルボキサミン) [CL-311]	健康成人男女 24 例	非盲検上乗せ クロスオーバー試験
	外国	薬物相互作用 試験	薬物相互作用試験 (パロキセチン) [CL-312]	健康成人男女 36 例	非盲検上乗せ クロスオーバー試験
	外国	臨床薬理試験	QT/QTc 評価試験 [CL-314]	健康成人男女 41 例	無作為化二重盲検 4 期 クロスオーバー試験
第 II 相試験	日本	プラセボ対照 二重盲検群間 比較試験	第 II 相試験 [CL-201]	下痢型 IBS 患者 417 例	プラセボ対照 二重盲検 群間比較試験
			第 II 相試験(女性) [CL-701]	下痢型 IBS 患者 (女性) 409 例	二重盲検 プラセボ対照 群間比較試験
第 III 相試験	日本	プラセボ対照 二重盲検群間 比較試験	第 III 相試験 [CL-202]	下痢型 IBS 患者 539 例	プラセボ対照 二重盲検 群間比較試験
			第 III 相試験(女性) [CL-702]	下痢型 IBS 患者 (女性) 576 例	二重盲検 プラセボ対照 群間比較試験
長期投与試験	日本	長期投与試験	長期投与試験 [CL-203]	下痢型 IBS 患者 342 例	非盲検 非対照
			長期投与試験(女性) [CL-703]	下痢型 IBS 患者 (女性) 151 例	非盲検 非対照

参考資料

分類	地域	内容	試験名	対象	概要
製造販売後 臨床試験	日本	プラセボ対照 単盲検群間比 較試験	製造販売後臨床試験(男性) [CL-500]	下痢型 IBS 患者(男性) 98 例	単盲検 プラセボ対照 群間比較試験
製造販売後 臨床試験	日本	プラセボ対照 二重盲検群間 比較試験	製造販売後臨床試験(男性) [CL-501]	下痢型 IBS 患者(男性) 296 例	二重盲検 プラセボ対照 群間比較試験

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 単回及び反復投与試験

健康成人男子各 6 例に対してラモセトロン塩酸塩錠 0.4、0.8 及び 1.6mg の 3 用量を単回経口投与した結果、1.6mg までの安全性に問題がないことが確認された<sup>10)</sup>。また、健康成人男子 6 例に対してラモセトロン塩酸塩錠 0.6mg の 1 日 2 回、7 日間反復経口投与を行った結果、安全性にとくに問題はなく、反復投与による蓄積性も認められなかった<sup>10)</sup>。

注)本剤の下痢型過敏性腸症候群に対して承認されている用法及び用量は男性ではラモセトロン塩酸塩として 5 $\mu$ g 1 日 1 回経口投与、なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量 10 $\mu$ g までである。

2) QT/QTc 評価試験（外国人データ）[CL-314]

ラモセトロン塩酸塩錠を反復経口投与して血漿中濃度が定常状態に達したときの QTcF 間隔に及ぼす影響を検討することを目的として、健康成人男女 41 例を対象に無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験として実施した。ラモセトロン塩酸塩錠 20 $\mu$ g 又は 200 $\mu$ g を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、最終投与 1～6 時間後のベースラインからの平均変化量を指標としてプラセボを対照に評価した結果、ラモセトロン塩酸塩錠は男性における承認用量(5 $\mu$ g)及び女性における承認用量(2.5 $\mu$ g)の少なくとも 40 倍以上の用量において QTcF 間隔延長作用がないと判断された<sup>11)</sup>。

注)本剤の下痢型過敏性腸症候群に対して承認されている用法及び用量は男性ではラモセトロン塩酸塩として 5 $\mu$ g 1 日 1 回経口投与、なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量 10 $\mu$ g までであり、女性ではラモセトロン塩酸塩として 2.5 $\mu$ g 1 日 1 回経口投与、なお、効果不十分の場合は増量できるが、1 日最高投与量 5 $\mu$ g である。

(3) 用量反応探索試験

1) 第 II 相試験（男性承認時）[CL-201]

Rome II 診断基準に準ずる下痢優位型 IBS 患者 417 例(投与群ごとの男性の割合:70.3～80.6%)を対象に、ラモセトロン塩酸塩錠(1 $\mu$ g、5 $\mu$ g、10 $\mu$ g)又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与し、二重盲検群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目である最終時点の IBS 症状の全般改善効果はラモセトロン塩酸塩錠 5 及び 10 $\mu$ g とともに同程度の有効性を示した。しかし、腹痛・腹部不快改善効果は 10 $\mu$ g が優れた改善効果を示したことから、10 $\mu$ g が最も有効性が期待できる用量と推察された。一方、安全性では、副作用発現率は、プラセボ群 16.67%(18/108)、ラモセトロン塩酸塩錠 1 $\mu$ g 群 12.38%(13/105)、5 $\mu$ g 群 26.21%(27/103)及び 10 $\mu$ g 群 35.64%(36/101)であった。重度の有害事象は認められなかったが、腹部膨満(プラセボ群 0.00%、ラモセトロン塩酸塩錠 1 $\mu$ g 群 0.95%、5 $\mu$ g 群 3.88%、10 $\mu$ g 群 5.94%)、便秘(プラセボ群 2.78%、ラモセトロン塩酸塩錠 1 $\mu$ g 群 1.90%、5 $\mu$ g 群 5.83%、10 $\mu$ g 群 14.85%)及び固形便(プラセボ群 0.00%、ラモセトロン塩酸塩錠 1 $\mu$ g 群 0.95%、5 $\mu$ g 群 6.80%、10 $\mu$ g 群 8.91%)などの副作用の発現に用量依存性が認められたことから、有効性と安全性のバランスを勘案し、次相の用量を 5 $\mu$ g と設定した<sup>12,13)</sup>。

最終時点の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンス率\*率(男女)

投与群	症例数	月間レスポンス率	レスポンス率の両側 95%信頼区間	P 値 <sup>a</sup>	レスポンス率のプラセボ群との差	プラセボ群との差の両側 95%信頼区間
プラセボ	104	28(26.92%)	18.694～36.510	—	—	—
1 $\mu$ g	103	27(26.21%)	18.039～35.802	1.0000	-0.71	-12.743～11.324
5 $\mu$ g	101	43(42.57%)	32.787～52.809	0.0273	15.65	2.780～28.522
10 $\mu$ g	93	40(43.01%)	32.785～53.694	0.0264	16.09	2.900～29.276

a : Bonferroni-Holm の方法を用いて多重性を考慮し、プラセボを対照に  $\chi^2$  検定を行った(有意水準 : 両側 0.05)。

※月間レスポンス率の定義 : 患者日誌に基づく患者自身の週ごとの下記 5 段階評価で 1 ヶ月(4 週)のうち 2 週以上で、スコアが 0 又は 1 であった患者  
 0=症状がなくなった 1=かなり改善した 2=やや改善した 3=変わらなかった 4=悪くなった

注)本剤の下痢型過敏性腸症候群に対して承認されている用法及び用量は男性ではラモセトロン塩酸塩として 5 $\mu$ g 1 日 1 回経口投与、なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量 10 $\mu$ g までであり、女性ではラモセトロン塩酸塩として 2.5 $\mu$ g 1 日 1 回経口投与、なお、効果不十分の場合は増量できるが、1 日最高投与量 5 $\mu$ g である。

V. 治療に関する項目

2) 第Ⅱ相試験（女性）[CL-701]

RomeIII 診断基準に準ずる下痢型 IBS の女性患者 409 例を対象として、ラモセトロン塩酸塩錠 1.25 $\mu$ g、2.5 $\mu$ g、5 $\mu$ g 又はプラセボを朝食前に 1 日 1 回 12 週間反復経口投与し、ラモセトロン塩酸塩錠の推奨用量及び評価時期を検討するとともに安全性について多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験により評価した。

有効性の主要評価項目である 1 ヶ月目の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポonder\*率はラモセトロン塩酸塩錠 5 $\mu$ g 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差はみられなかったが(Shirley-Williams 検定)、ラモセトロン塩酸塩錠群の月間レスポonder\*率は、いずれもプラセボ群より 10%以上高かった。

副作用の発現率は、プラセボ群、1.25 $\mu$ g 群、2.5 $\mu$ g 群及び 5 $\mu$ g 群でそれぞれ 20.6%(21/102 例)、32.7%(34/104 例)、35.6%(37/104 例)及び 52.5%(52/99 例)であった。便秘及び硬便の副作用発現率は、プラセボ群に比べ、ラモセトロン塩酸塩錠群で高く、特に 5 $\mu$ g 群で高かった。しかし、本試験でみられた便秘及び硬便はいずれも軽度であり、便秘は 8 日以内、硬便は 15 日以内にほとんどの症状が回復した。重篤な副作用は、2.5 $\mu$ g 群の 1 例に血中カリウム増加が見られたが、程度は軽度であった<sup>14)</sup>。

1 ヶ月目の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポonder\*率 (FAS)

投与群	症例数	月間レスポonder率	レスポonder率の両側 95%信頼区間	P 値 <sup>a</sup>	レスポonder率のプラセボ群との差	差の両側 95%信頼区間
プラセボ	102	29(28.4%)	19.9~38.2	—	—	—
1.25 $\mu$ g	104	41(39.4%)	30.0~49.5	—	11.0	-1.8~23.8
2.5 $\mu$ g	104	40(38.5%)	29.1~48.5	—	10.0	-2.8~22.8
5 $\mu$ g	99	40(40.4%)	30.7~50.7	0.048	12.0	-1.1~25.0

a : Shirley-Williams 検定(有意水準片側 0.025)

\*月間レスポonderの定義：患者日誌に基づく患者自身の週ごとの下記 5 段階評価で 1 ヶ月(4 週)のうち 2 週以上で、スコアが 0 又は 1 であった患者  
 0=症状がなくなった 1=かなり改善した 2=やや改善した 3=変わらなかった 4=悪くなった

注)本剤の下痢型過敏性腸症候群に対して承認されている用法及び用量は男性ではラモセトロン塩酸塩として 5 $\mu$ g 1 日 1 回経口投与、なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量 10 $\mu$ g までであり、女性ではラモセトロン塩酸塩として 2.5 $\mu$ g 1 日 1 回経口投与、なお、効果不十分の場合は増量できるが、1 日最高投与量 5 $\mu$ g である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 第Ⅲ相試験（男性承認時）[CL-202]

Rome II 診断基準に準ずる下痢優位型 IBS 患者 539 例(男性 442 例、女性 97 例)を対象にイリボー錠 5 $\mu$ g 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 12 週間投与し、イリボー錠 5 $\mu$ g の有効性についてプラセボに対する優越性を検証するとともにイリボー錠の安全性について無作為化二重盲検群間比較試験により検討した<sup>15,16)</sup>。

i) 男性の主要評価項目における効果（IBS 症状の全般改善効果）<sup>15,16)</sup>

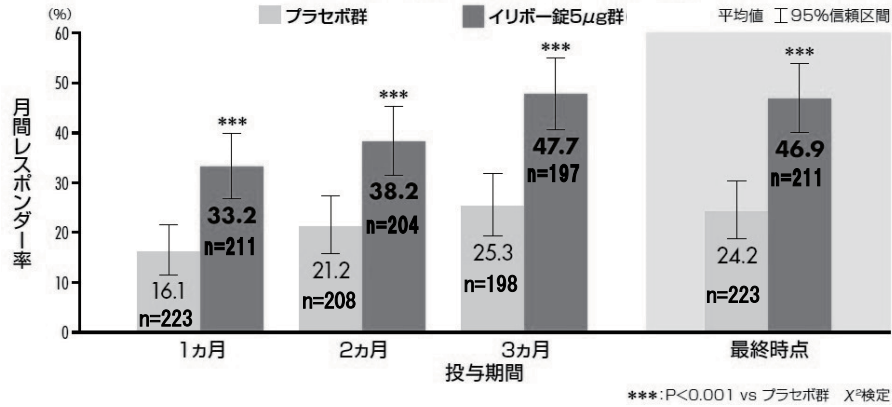
IBS 症状の全般改善効果の最終時点におけるイリボー錠 5 $\mu$ g 群の月間レスポonder\*率は、プラセボ群と比較して 22.7%高く、統計的に有意差がみられた(P<0.001、 $\chi^2$  検定、有意水準：両側 0.05)。また、いずれの評価時期においてもイリボー錠 5 $\mu$ g 群の月間レスポonder\*率はプラセボ群を有意に上回った。

過敏性腸症候群症状の全般改善効果の最終時点における月間レスポonder\*率(男性)

投与群	症例数	レスポonder率	両側 95%信頼区間	
			下限	上限
プラセボ	223	24.2%	18.7	30.4
イリボー錠 5 $\mu$ g	211	46.9%	40.0	53.9

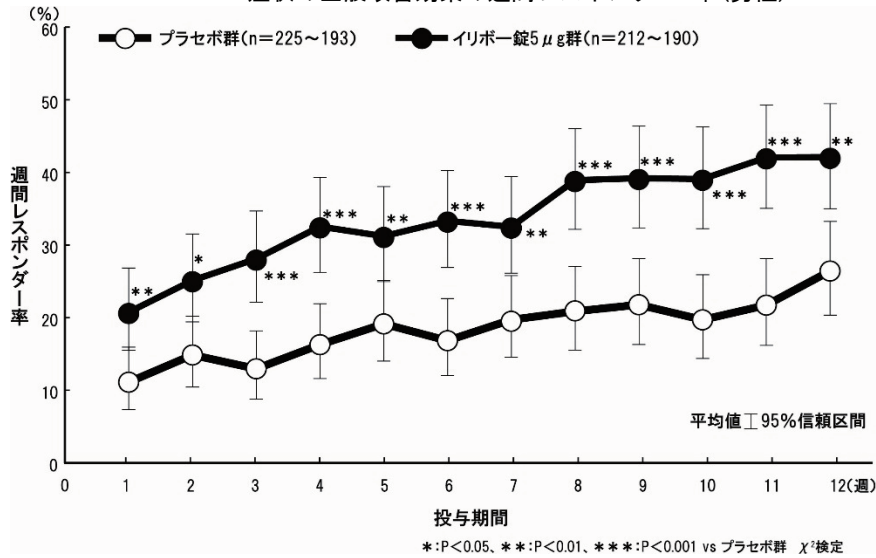
V. 治療に関する項目

IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンド率 (男性)



※月間レスポンド率の定義：患者日誌に基づく患者自身の週ごとの下記5段階評価で1ヵ月(4週)のうち2週以上で、スコアが0又は1であった患者  
 0=症状がなくなった 1=かなり改善した 2=やや改善した 3=変わらなかった 4=悪くなった

IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンド率※ (男性)



※週間レスポンド率の定義：患者日誌に基づく患者自身の週ごとの下記5段階評価で週のスコアが0又は1であった患者  
 0=症状がなくなった 1=かなり改善した 2=やや改善した 3=変わらなかった 4=悪くなった

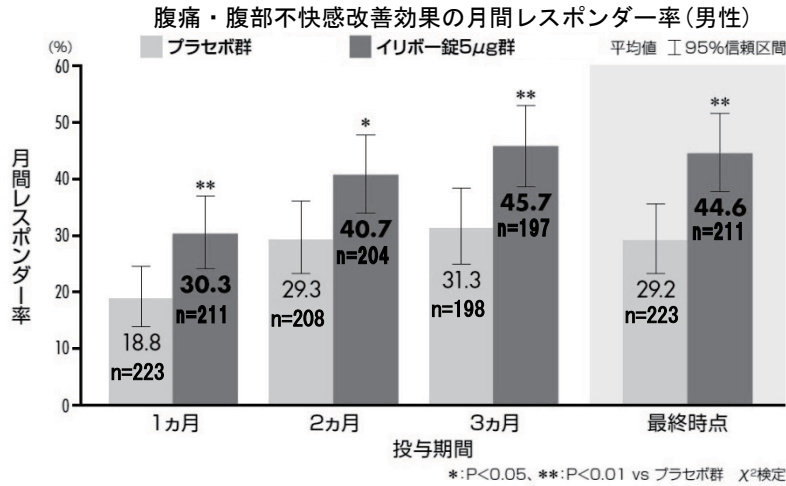


V. 治療に関する項目

ii) 男性の副次評価項目における効果<sup>15,16)</sup>

① 腹痛・腹部不快感改善効果

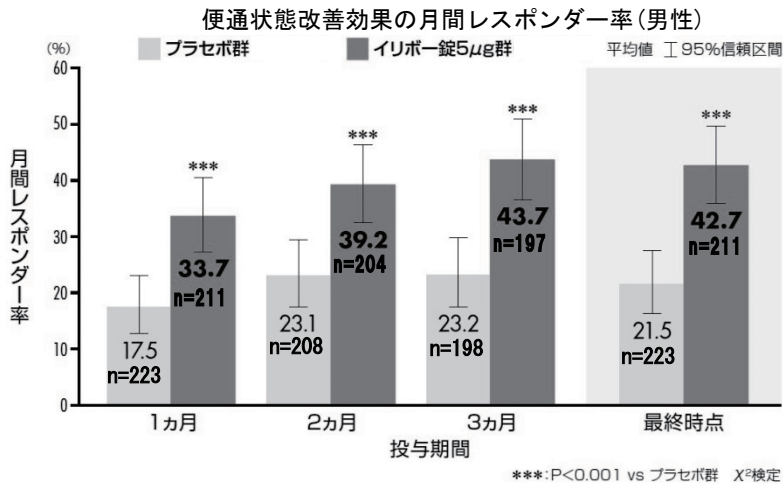
腹痛・腹部不快感改善効果の月間レスポナー<sup>\*</sup>率は、最終時点及びいずれの評価時期においても、イリボー錠 5 $\mu$ g 群がプラセボ群を有意に上回った。



※月間レスポナーの定義：患者日誌に基づく患者自身の週ごとの下記5段階評価で1ヵ月(4週)のうち2週以上で、スコアが0又は1であった患者  
0=症状がなくなった 1=かなり改善した 2=やや改善した 3=変わらなかった 4=悪くなった

② 便秘状態改善効果

便秘状態改善効果の月間レスポナー<sup>\*</sup>率は、最終時点及びいずれの評価時期においても、イリボー錠 5 $\mu$ g 群がプラセボ群を有意に上回った。

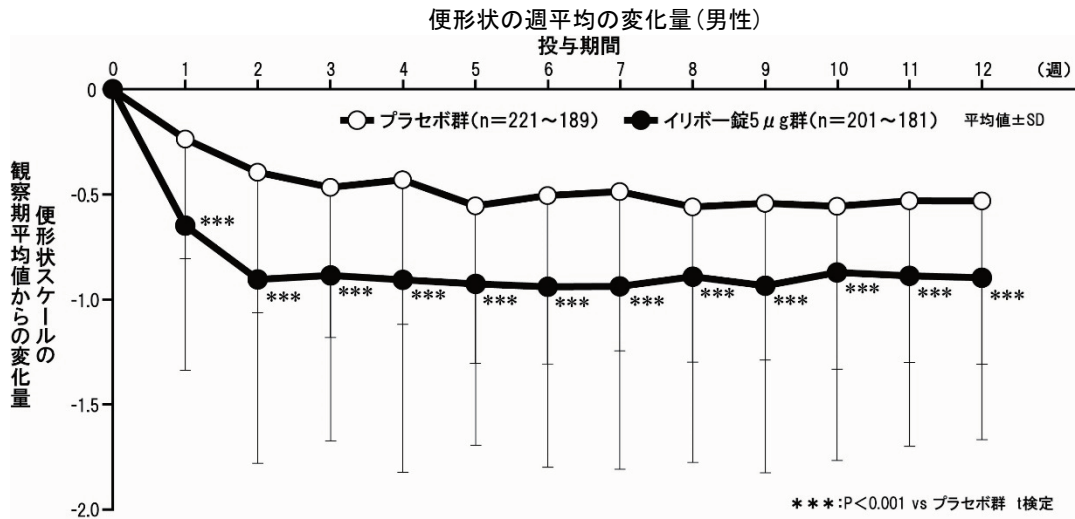


※月間レスポナーの定義：患者日誌に基づく患者自身の週ごとの下記5段階評価で1ヵ月(4週)のうち2週以上で、スコアが0又は1であった患者  
0=正常に近い状態になった 1=かなり改善した 2=やや改善した 3=変わらなかった 4=悪くなった

V. 治療に関する項目

③ 過敏性腸症候群の各症状に対する効果

イリボー錠 5 $\mu$ g 群はプラセボ群と比較し、いずれの評価時期においても便形状の改善効果が有意に上回り(p<0.001、t検定)、また排便回数を減少させた。

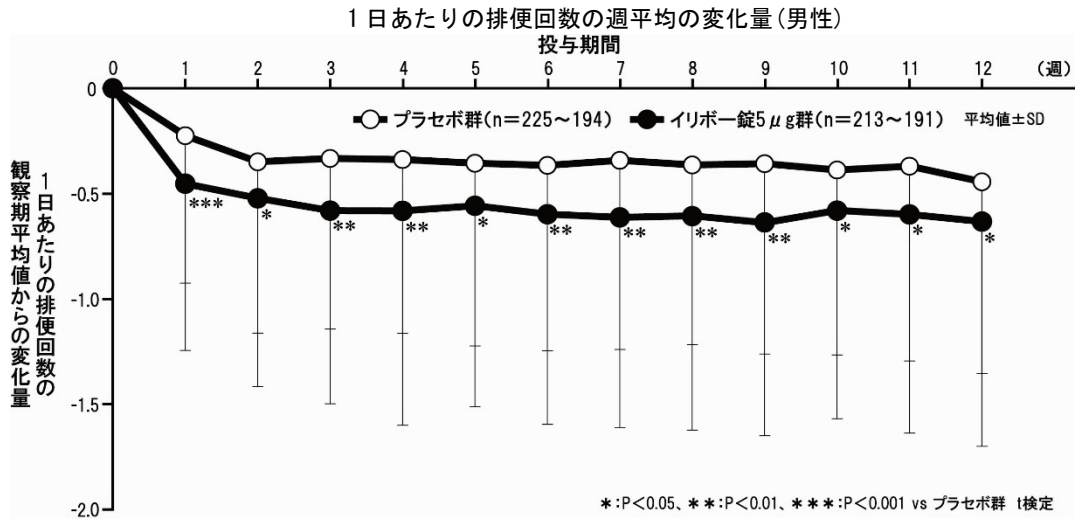


ブリストル便形状スケール<sup>17)</sup>

タイプ1		硬くてコロコロの兎糞状の(排便困難な)便
タイプ2		ソーセージ状であるが硬い便
タイプ3		表面にひび割れのあるソーセージ状の便
タイプ4		表面がなめらかで柔らかいソーセージ状、あるいは蛇のようなとぐろを巻く便
タイプ5		はっきりとしたしわのある柔らかい半分固形の(容易に排便できる)便
タイプ6		境界がほぐれて、ふにゃふにゃの不定形の小片便、泥状の便
タイプ7	全くの水状態	水様で、固形物を含まない液体状の便

評価方法：患者日誌に記載されているブリストル便形状スケールをそのまま数値化して週ごとの平均値を求め、観察期平均値からの変化量を算出した。

V. 治療に関する項目



評価方法：患者日誌に記載されている排便回数を基に週ごとの平均値を求め、観察期平均値からの変化量を算出した。

iii) 安全性

男女での副作用の発現率は、プラセボ群では 13.38%、イリボー錠 5µg 群では 24.07%であった。イリボー錠 5µg 群の発現率 1%以上の副作用は、腹部不快感 1.48%、腹部膨満 4.44%、便秘 4.44%、固形便 7.41%、肝機能異常 1.48%、血中ビリルビン増加 1.48%、白血球数減少 1.11%及び白血球数増加 1.11%であった<sup>16)</sup>。

男性の臨床検査値異常を含む副作用発現症例はイリボー錠 5µg 群で 215 例中 41 例(19.1%)、プラセボ群で 227 例中 30 例(13.2%)であり、イリボー錠 5µg 群で発現率 5%以上の副作用は硬便であった<sup>15)</sup>。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

副作用発現率(男性)

投与群	症例数	副作用発現率	例数(発現率)		
			便秘	硬便	腹部膨満
プラセボ	227	30 例(13.2%)	2(0.9%)	1(0.4%)	3(1.3%)
イリボー錠 5µg	215	41 例(19.1%)	7(3.3%)	13(6.0%)	5(2.3%)

② 第Ⅲ相試験(女性)[CL-702]

RomeIII 診断基準に準じ、下痢症状を主症状とする女性下痢型 IBS 患者 576 例を対象として、イリボー錠 2.5µg あるいはプラセボを 1 日 1 回、朝食前に反復経口投与し、プラセボに対する優越性を検証するとともに、安全性について検討するため、多施設共同二重盲検群間比較試験を実施した。1 週間の観察期後、治療期移行基準を満たした患者に対してイリボー錠 2.5µg あるいはプラセボを無作為に割り付け、12 週間投与した<sup>18)</sup>。

i) 主要評価項目における効果<sup>18)</sup>

① IBS 症状の全般改善効果

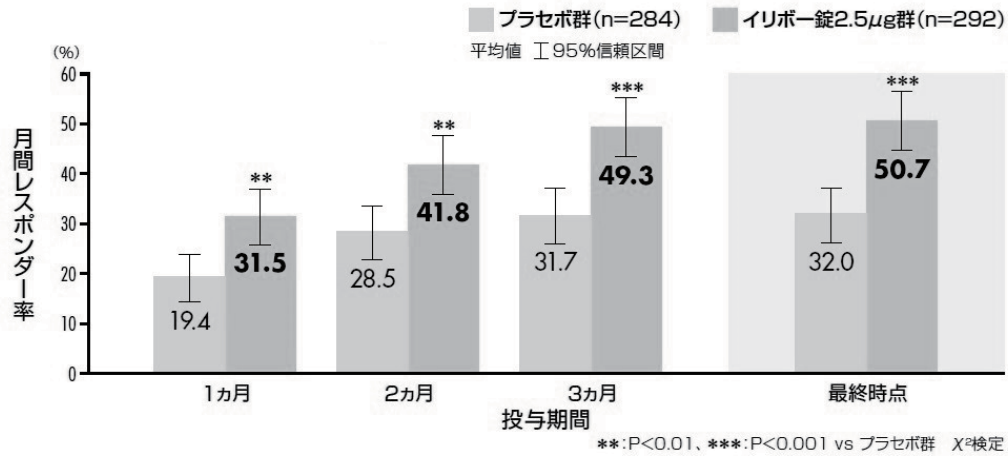
最終時点の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンス率は、プラセボ群と比較してイリボー錠 2.5µg 群では 18.6%高く、統計的な有意差がみられた(P<0.001、 $\chi^2$ 検定、有意水準：両側 0.05)。

過敏性腸症候群症状の全般改善効果の最終時点における月間レスポンス率(女性)

投与群	症例数	レスポンス率	両側 95%信頼区間	
			下限	上限
プラセボ	284	32.0%	26.7	37.8
イリボー錠 2.5µg	292	50.7%	44.8	56.6

V. 治療に関する項目

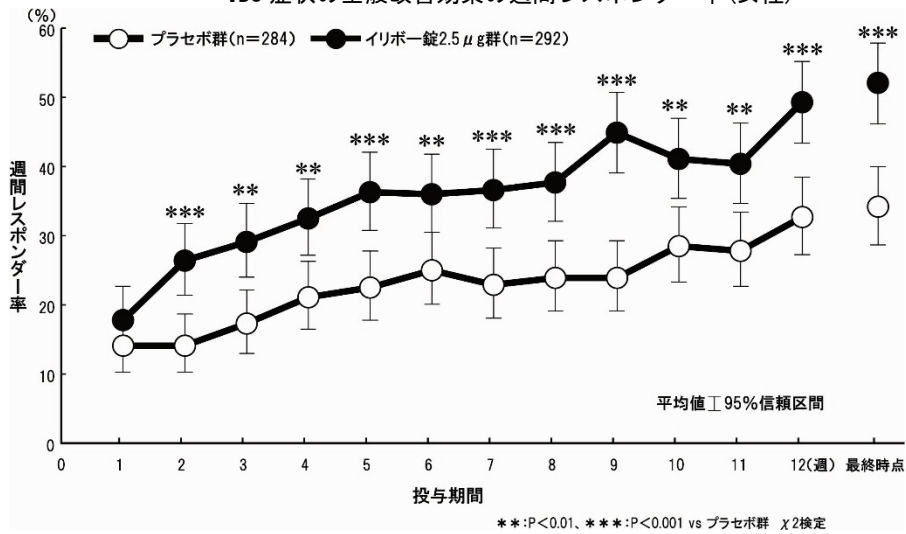
IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンス率(女性)



※月間レスポンス率の定義：患者日誌に基づく患者自身の週ごとの下記 5 段階評価で 1 ヵ月(4 週)のうち 2 週以上で、スコアが 0 又は 1 であった患者  
 0=症状がなくなった 1=かなり改善した 2=やや改善した 3=変わらなかった 4=悪くなった

また、週間レスポンス率\*でもプラセボ群に比べて高く、2 週時以降 12 週時まで統計的な有意差がみられた(χ<sup>2</sup> 検定)。

IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンス率(女性)

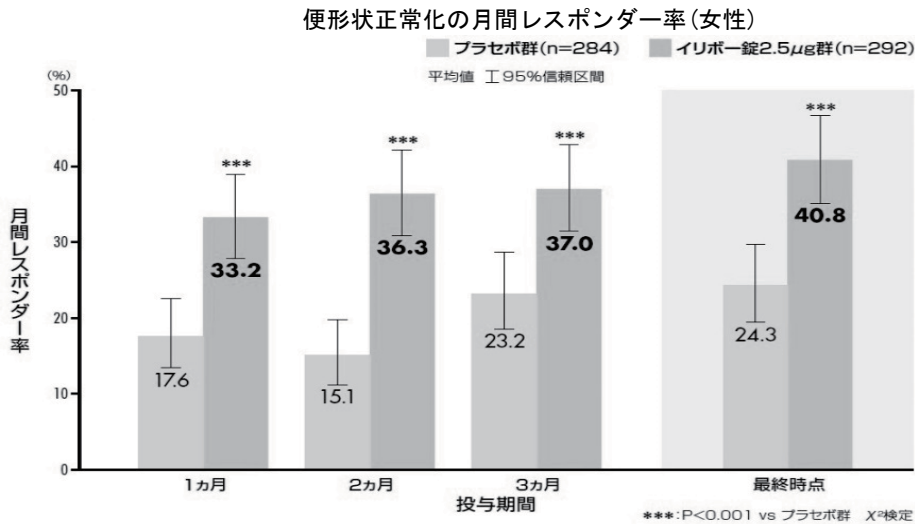


※週間レスポンス率の定義：患者日誌に基づく患者自身の週ごとの下記 5 段階評価で週のスコアが 0 又は 1 であった患者  
 0=症状がなくなった 1=かなり改善した 2=やや改善した 3=変わらなかった 4=悪くなった

V. 治療に関する項目

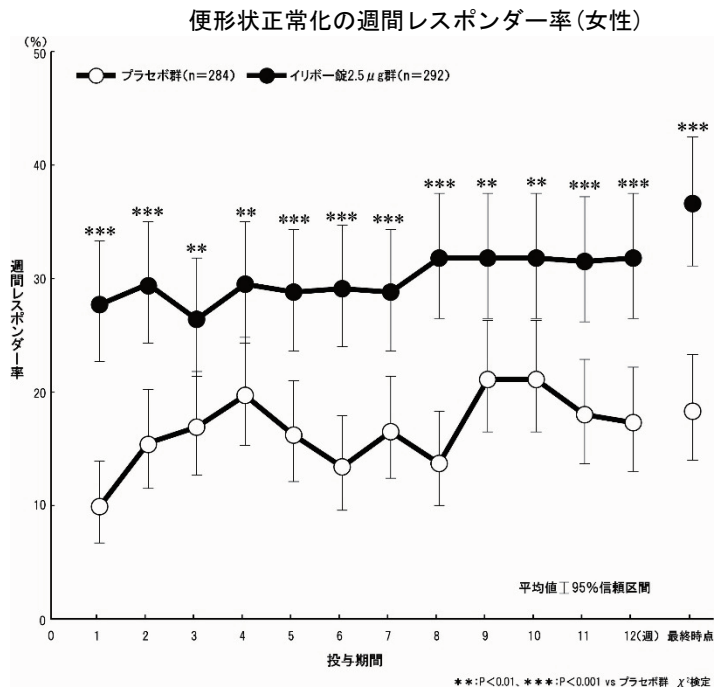
⑥ 便形状正常化

最終時点の便形状正常化の月間レスポンス率は、プラセボ群と比較してイリボー錠 2.5 $\mu$ g 群では 16.5% 高く、統計的な有意差がみられた ( $P < 0.001$ ,  $\chi^2$  検定)。



※月間レスポンス率の定義：1ヵ月(4週)のうち2週以上で、治療期間中1週間(7日間)のブリストル便形状スケール(BSFS)の平均値が3以上5以下、かつ観察期からのBSFS平均値が1以上減少した患者。ただし、BSFS平均値は7日間のうち、便形状が5日以上評価されている週のみ算出し、5日未満の場合は欠測として取り扱った。

また、週間レスポンス率でもプラセボ群に比べて高く、すべての時点で統計的な有意差がみられた ( $\chi^2$  検定)。



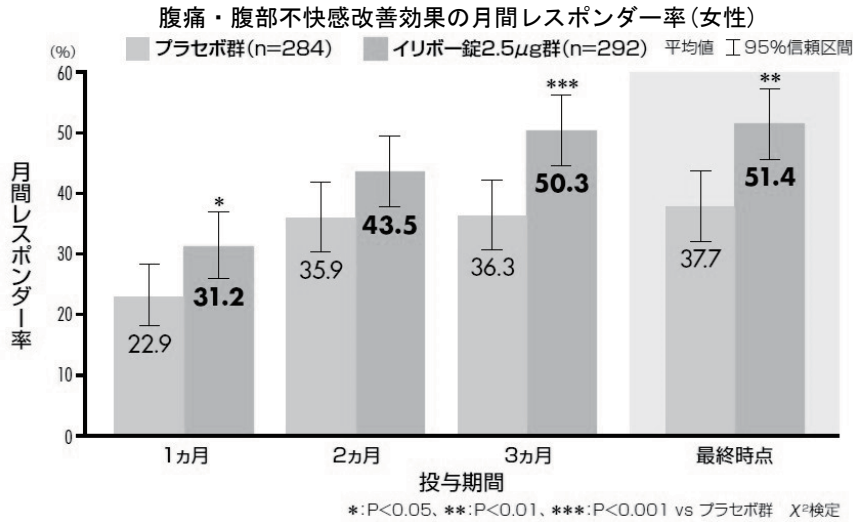
※週間レスポンス率の定義：治療期間中1週間(7日間)のブリストル便形状スケール(BSFS)の平均値が3以上5以下、かつ観察期からのBSFS平均値が1以上減少した患者。ただし、BSFS平均値は7日間のうち、便形状が5日以上評価されている週のみ算出し、5日未満の場合は欠測として取り扱った。

V. 治療に関する項目

ii) 副次評価項目における効果<sup>18)</sup>

③ 腹痛・腹部不快感改善効果

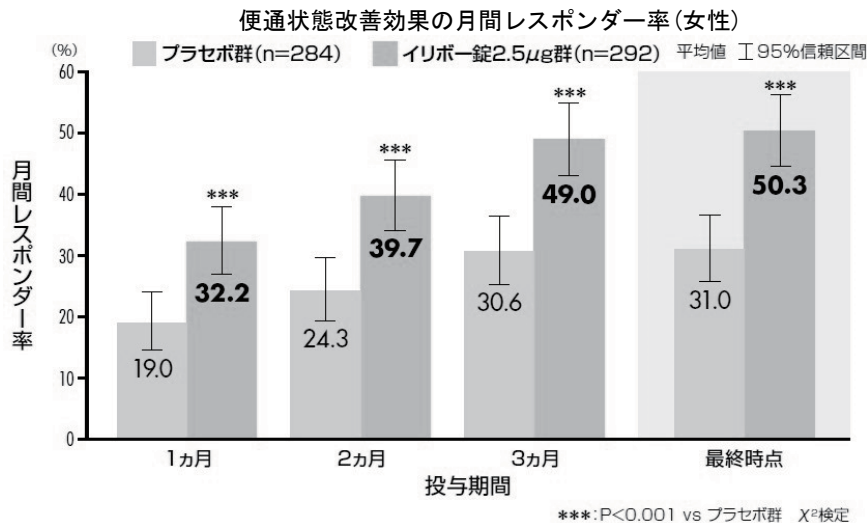
腹痛・腹部不快感改善効果の月間レスポンス率は、イリボー錠 2.5 $\mu$ g 群で経時的に上昇し、2 カ月目を除くすべての評価時点で、プラセボ群に比べ統計的な有意差がみられた( $\chi^2$  検定)。



※月間レスポンス率の定義：患者日誌に基づく患者自身の週ごとの下記 5 段階評価で 1 カ月(4 週)のうち 2 週以上で、スコアが 0 又は 1 であった患者  
0=症状がなくなった 1=かなり改善した 2=やや改善した 3=変わらなかった 4=悪くなった

④ 便秘状態改善効果

便秘状態改善効果の月間レスポンス率は、イリボー錠 2.5 $\mu$ g 群で経時的に上昇し、すべての評価時点でプラセボ群に比べ統計的な有意差がみられた(いずれも P<0.001、 $\chi^2$  検定)。

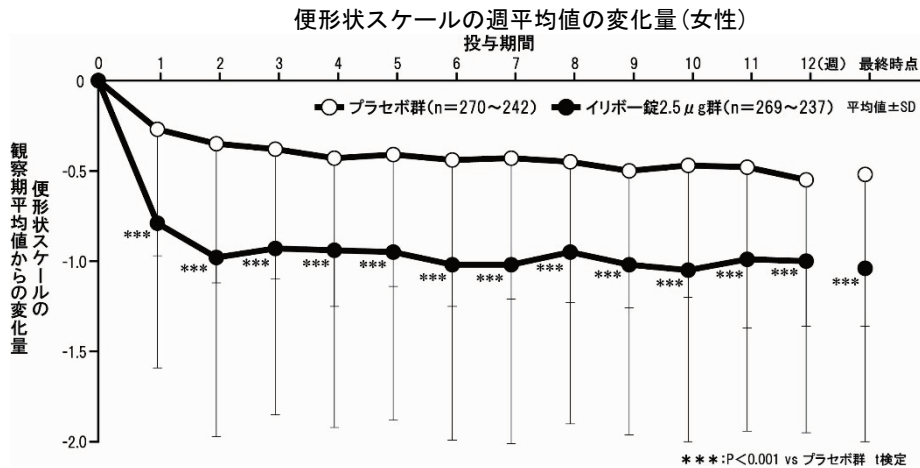


※月間レスポンス率の定義：患者日誌に基づく患者自身の週ごとの下記 5 段階評価で 1 カ月(4 週)のうち 2 週以上で、スコアが 0 又は 1 であった患者  
0=正常に近い状態になった 1=かなり改善した 2=やや改善した 3=変わらなかった 4=悪くなった

V. 治療に関する項目

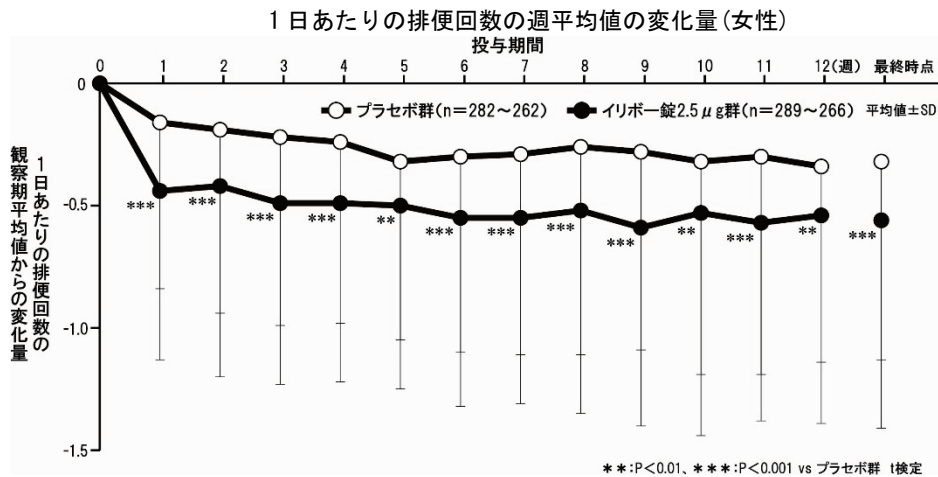
㉔ 過敏性腸症候群の各症状に対する効果

便形状の週平均値の変化量は、イリボー錠 2.5 $\mu$ g 群は1週時-0.79であり、2週時以降は-0.93~-1.05の推移を示した。また、1週時以降すべての時点でイリボー錠 2.5 $\mu$ g 群では、プラセボ群に比べ統計的な有意差がみられた(いずれも P<0.001、t 検定)。



評価方法：患者日誌に記載されているブリストル便形状スケールをそのまま数値化(例：タイプ 1=1、タイプ 7=7)して週ごとの平均値を求め、観察期平均値からの変化量を算出した。

排便回数の週平均値の変化量は、イリボー錠 2.5 $\mu$ g 群は-0.42~-0.59の推移を示した。また、1週時以降すべての時点でイリボー錠 2.5 $\mu$ g 群では、プラセボ群に比べ統計的な有意差がみられた(t 検定)。



評価方法：患者日誌に記載されている排便回数をもとに週ごとの平均値を求め、観察期平均値からの変化量を算出した。

iii) 安全性<sup>18)</sup>

臨床検査値異常を含む副作用の発現率は、プラセボ群 17.6%(50/284 例)、イリボー錠 2.5 $\mu$ g 群 32.5%(95/292 例)であり、女性では男性に比べ副作用発現率が高く、イリボー錠 2.5 $\mu$ g 群で発現率 10%以上の副作用は硬便 22.6%(66/292 例)及び便秘 11.0%(32/292 例)であった。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

副作用発現率(女性)

投与群	症例数	副作用発現率	例数(発現率)		
			便秘	硬便	腹部膨満
プラセボ	284	50 例(17.6%)	13(4.6%)	16(5.6%)	1(0.4%)
イリボー錠 2.5 $\mu$ g	292	95 例(32.5%)	32(11.0%)	66(22.6%)	3(1.0%)

## V. 治療に関する項目

### 2) 安全性試験

#### ① 長期投与試験（男性承認時）[CL-203]

Rome II 診断基準に準ずる下痢優位型 IBS 患者 342 例(男性 272 例、女性 70 例)に対し、イリボー錠 5 $\mu$ g(投与 4 週後より 2.5 $\mu$ g に減量又は 10 $\mu$ g に増量可能)を 1 日 1 回朝食前に長期投与(28 週間；最長 52 週間)したときの有効性及び安全性を検討した<sup>19,20)</sup>。

#### i) 男性における有効性<sup>20)</sup>

##### ② IBS 症状の全般改善効果

初回評価の 1 ヶ月目(5 $\mu$ g 投与期)における IBS 症状の全般改善効果の月間レスポonder\*率は、2.5 $\mu$ g 減量群(n=21)、5 $\mu$ g 維持群(n=209)及び 10 $\mu$ g 増量群(n=41)でそれぞれ 0.00%、33.01%及び 0.00%であった。増減量後の最初の評価時である 2 ヶ月目の月間レスポonder\*率は、2.5 $\mu$ g 減量群(n=20)、5 $\mu$ g 維持群(n=196)及び 10 $\mu$ g 増量群(n=40)でそれぞれ 50.00%、35.71%及び 22.50%と改善効果が認められた。また、3 ヶ月目以降の月間レスポonder\*率及びレスポonderになった症例数は、いずれの群においても増加しながら推移し、7 ヶ月目の月間レスポonder\*率は 2.5 $\mu$ g 減量群(n=17)、5 $\mu$ g 維持群(n=169)及び 10 $\mu$ g 増量群(n=35)でそれぞれ 70.59%、71.01%及び 71.43%であった。継続投与移行例における 8 ヶ月目以降の月間レスポonder\*率は、2.5 $\mu$ g 減量群ではすべての評価時点で 100.00%、5 $\mu$ g 維持群ではすべての評価時点で 90%以上、10 $\mu$ g 増量群ではすべての評価時点で 90%以上であり、いずれの投与群も効果の持続が認められた。なお、13 ヶ月目の月間レスポonder\*率は、2.5 $\mu$ g 減量群(n=6)、5 $\mu$ g 維持群(n=90)及び 10 $\mu$ g 増量群(n=18)でそれぞれ 100.00%、97.78%及び 94.44%であった。

##### ③ 腹痛・腹部不快感改善効果

初回評価の 1 ヶ月目(5 $\mu$ g 投与期)における腹痛・腹部不快感改善効果の月間レスポonder\*率は、2.5 $\mu$ g 減量群(n=21)、5 $\mu$ g 維持群(n=209)及び 10 $\mu$ g 増量群(n=41)でそれぞれ 14.29%、32.54%及び 4.88%であった。増減量後の最初の評価時である 2 ヶ月目の月間レスポonder\*率は、2.5 $\mu$ g 減量群(n=20)、5 $\mu$ g 維持群(n=196)及び 10 $\mu$ g 増量群(n=40)でそれぞれ 45.00%、38.27%及び 22.50%と改善効果が認められた。また、3 ヶ月目以降の月間レスポonder\*率及びレスポonderになった症例数は、いずれの群においてもほぼ増加しながら推移し、7 ヶ月目の月間レスポonder\*率は 2.5 $\mu$ g 減量群(n=17)、5 $\mu$ g 維持群(n=169)及び 10 $\mu$ g 増量群(n=35)でそれぞれ 58.82%、69.82%及び 77.14%であった。継続投与移行例における 8 ヶ月目以降の月間レスポonder\*率は、2.5 $\mu$ g 減量群ではほとんどの評価時点で 80%以上、5 $\mu$ g 維持群ではすべての評価時点で 90%以上、10 $\mu$ g 増量群ではすべての評価時点で 85%以上であり、いずれの投与群も効果の持続が認められた。なお、13 ヶ月目の月間レスポonder\*率は、2.5 $\mu$ g 減量群(n=6)、5 $\mu$ g 維持群(n=90)及び 10 $\mu$ g 増量群(n=18)でそれぞれ 83.33%、94.44%及び 88.89%であった。

##### ④ 便秘状態改善効果

初回評価の 1 ヶ月目(5 $\mu$ g 投与期)における便秘状態改善効果の月間レスポonder\*率は、2.5 $\mu$ g 減量群(n=21)、5 $\mu$ g 維持群(n=209)及び 10 $\mu$ g 増量群(n=41)でそれぞれ 19.05%、31.58%及び 2.44%であった。増減量後の最初の評価時である 2 ヶ月目の月間レスポonder\*率は、2.5 $\mu$ g 減量群(n=20)、5 $\mu$ g 維持群(n=196)及び 10 $\mu$ g 増量群(n=40)でそれぞれ 45.00%、33.67%及び 12.50%と改善効果が認められた。また、3 ヶ月目以降の月間レスポonder\*率及びレスポonderになった症例数は、いずれの群においても増加しながら推移し、7 ヶ月目の月間レスポonder\*率は 2.5 $\mu$ g 減量群(n=17)、5 $\mu$ g 維持群(n=169)及び 10 $\mu$ g 増量群(n=35)でそれぞれ 64.71%、65.09%及び 54.29%であった。継続投与移行例における 8 ヶ月目以降の月間レスポonder\*率は、2.5 $\mu$ g 減量群ではすべての評価時点で 100%、5 $\mu$ g 維持群ではすべての評価時点で 85%以上、10 $\mu$ g 増量群ではほとんどの評価時点で 85%以上であり、いずれの投与群も効果の持続が認められた。なお、13 ヶ月目の月間レスポonder\*率は、2.5 $\mu$ g 減量群(n=6)、5 $\mu$ g 維持群(n=90)及び 10 $\mu$ g 増量群(n=18)でそれぞれ 100.00%、91.11%及び 88.89%であった。

※月間レスポonderの定義：患者日誌に基づく患者自身の週ごとの下記 5 段階評価で 1 ヶ月(4 週)のうち 2 週以上で、スコアが 0 又は 1 であった患者  
0=症状がなくなった 1=かなり改善した 2=やや改善した 3=変わらなかった 4=悪くなった



## V. 治療に関する項目

### ii) 安全性

男女での副作用発現率は 34.50%(118/342 例)、発現率 1%以上の副作用は便秘 8.19%(28 例)、固形便 8.19%(28 例)であった。2.5 $\mu$ g 減量群では 5 $\mu$ g 投与期に腹部膨満、便秘及び固形便の発現率が高かったが、減量により発現率は低下した。また、10 $\mu$ g 増量群では増量により発現率が著しく上昇する副作用は認められなかった<sup>21)</sup>。

注)本剤の下痢型過敏性腸症候群に対して承認されている用法及び用量は男性ではラモセトロン塩酸塩として 5 $\mu$ g 1日1回経口投与、なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量 10 $\mu$ g までであり、女性ではラモセトロン塩酸塩として 2.5 $\mu$ g 1日1回経口投与、なお、効果不十分の場合は増量できるが、1日最高投与量 5 $\mu$ g である。

### ② 長期投与試験（女性）[GL-703]

RomeIII 診断基準に準じ、下痢症状を主症状とする女性の下痢型 IBS 患者 151 例を対象とし、イリボー錠 2.5 $\mu$ g 1日1回(5 週目より 5 $\mu$ g に増量可能)を長期投与(52 週間)したときの安全性及び有効性を検討するために多施設共同非盲検非対照試験として実施した。1 週間の観察期後、治療期移行基準を満たした患者に対してイリボー錠 2.5 $\mu$ g を 1日1回、朝食前に 52 週間経口投与した<sup>22)</sup>。

### i) 有効性<sup>22)</sup>

#### ① IBS 症状の全般改善効果

2.5 $\mu$ g 維持群の月間レスポonder\*率の例数(割合)は 1 カ月目で 42/131(32.1%)、13 カ月目で 81/131(61.8%)、最終時点で 90/131(68.7%)であり、7 カ月目以降、50%を超える値で推移し、改善効果が持続した。5 $\mu$ g 増量群の月間レスポonder\*率の例数(割合)は 1 カ月目で 0%、増量 1 カ月後の 2 カ月目で 9/19(47.4%)、13 カ月目で 15/19(78.9%)、最終時点で 16/19(84.2%)であった。2.5 $\mu$ g 投与では効果不十分と考えられた患者に対して、5 $\mu$ g に増量後、速やかに月間レスポonder\*率は上昇した。また、増量後の月間レスポonder\*率は、2 カ月目と同等かそれを上回り、7 カ月目以降では 60%を超える値で推移し、改善効果が持続した。

#### ② 便形状正常化

2.5 $\mu$ g 維持群の月間レスポonder\*率の例数(割合)は、1 カ月目で 56/131(42.7%)、13 カ月目で 55/131(42.0%)であり、1 カ月目から 13 カ月目まで同程度の値で推移し、改善効果が持続した。5 $\mu$ g 増量群の月間レスポonder\*率の例数(割合)は 1 カ月目で 2/19(10.5%)、増量 1 カ月後の 2 カ月目で 6/19(31.6%)、13 カ月目で 10/19(52.6%)であった。2.5 $\mu$ g 投与では効果不十分と考えられた患者に対して、5 $\mu$ g に増量後、速やかに月間レスポonder\*率は上昇した。また、増量後の月間レスポonder\*率は 2 カ月目と同等かそれを上回る値で推移し、改善効果が持続した。

#### ③ 腹痛・腹部不快感改善効果

2.5 $\mu$ g 維持群の月間レスポonder\*率の例数(割合)は 1 カ月目で 42/131(32.1%)、13 カ月目で 82/131(62.6%)であり、4 カ月目以降では、6 カ月目を除き 50%を超える値で推移し、改善効果が持続した。5 $\mu$ g 増量群の月間レスポonder\*率の例数(割合)は 1 カ月目で 0%、増量 1 カ月後の 2 カ月目で 7/19(36.8%)、13 カ月目で 15/19(78.9%)であった。2.5 $\mu$ g 投与では効果不十分と考えられた患者に対して、5 $\mu$ g に増量後、速やかに月間レスポonder\*率は上昇した。また、増量後の月間レスポonder\*率はいずれの時点でも 2 カ月目を上回り、7 カ月目以降では 60%を超える値で推移し、改善効果が持続した。

## V. 治療に関する項目

### ④ 便通状態改善効果

2.5 $\mu$ g 維持群の月間レスポonder\*率の例数(割合)は1ヵ月目で39/131(29.8%)、13ヵ月目で77/131(58.8%)であり、8ヵ月目以降では、50%を超える値で推移し、改善効果が持続した。5 $\mu$ g 増量群では、月間レスポonder\*率の例数(割合)は1ヵ月目で0%、増量1ヵ月後の2ヵ月目で9/19(47.4%)、13ヵ月目で15/19(78.9%)であった。2.5 $\mu$ g 投与では効果不十分と考えられた患者に対して、5 $\mu$ g に増量後、速やかに月間レスポonder\*率は上昇した。また、増量後の月間レスポonder\*率はいずれの時点でも2ヵ月目を上回り、6ヵ月目以降では60%を超える値で推移し、改善効果が持続した。

※月間レスポonderの定義：患者日誌に基づく患者自身の週ごとの下記5段階評価で1ヵ月(4週)のうち2週以上で、スコアが0又は1であった患者  
0=症状がなくなった 1=かなり改善した 2=やや改善した 3=変わらなかった 4=悪くなった

### ii) 安全性<sup>22)</sup>

副作用は、全用量群では49.0%(74/151例)にみられ、投与群別では2.5 $\mu$ g 維持群で52.3%(69/132例)、5 $\mu$ g 増量群で26.3%(5/19例)にみられた。主な副作用は、全用量群では硬便(28.5%)、便秘(18.5%)、肝機能異常(2.0%)であり、投与群別では2.5 $\mu$ g 維持群で硬便(32.6%)、便秘(19.7%)であり、5 $\mu$ g 増量群で便秘(10.5%)、貧血(5.3%)、頭位性回転性めまい(5.3%)、甲状腺機能亢進症(5.3%)、胃炎(5.3%)、肝機能異常(5.3%)であった。

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

##### ① 男性の下痢型 IBS 患者に対する特定使用成績調査

男性の下痢型 IBS 患者を対象に市販後の使用実態下における本剤の安全性、有効性及びその他適正使用に関する情報を把握する目的で、2009年5月から2011年9月までの間に中央登録方式にて本調査を実施したところ、国内633施設から3,377例を収集した。安全性解析対象症例2,862例中104例(3.63%)に副作用が認められた。有効性解析対象症例2,844例のうち、判定不能症例137例を除く2,707例における改善率は90.65%(2,454/2,707例)であった<sup>23)</sup>。

(試験には、イリボー錠を使用)

##### ② 製造販売後臨床試験 [CL-500] [CL-501]

「患者の主訴や過敏性腸症候群の主な症状の重症度に着目した臨床的意義のある改善効果」を評価するための評価指標を探索・検討する目的で、RomeIII診断基準に準じ、男性の下痢型 IBS 患者98例を対象とした製造販売後臨床試験 [CL-500] を多施設共同群間比較試験にて実施した。その結果、個々の症状では便形状の変化が本剤の臨床的特徴を最も良く表す指標であると考えられた<sup>24)</sup>。そこで、男性の下痢型 IBS 患者のうち、便形状が比較的重症(観察期のBSFS平均値が5を超える)である患者296例を対象として、1ヵ月目の「便形状正常化」の月間レスポonder率を主要評価項目とした製造販売後臨床試験 [CL-501] を実施した。その結果、本剤5 $\mu$ g のプラセボに対する優越性が検証され、下痢型 IBS 患者において便形状を正常化する効果が本剤の特徴であることが確認された<sup>25)</sup>。

(試験には、イリボー錠を使用)

##### ③ 女性の下痢型 IBS 患者に対する特定使用成績調査

「2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

## V. 治療に関する項目

---

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

女性の効能又は効果、用法及び用量追加時に次の承認条件が付された。

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」

承認条件に基づき、女性に対する特定使用成績調査を実施した。

#### 女性の下痢型 IBS 患者に対する特定使用成績調査

女性の下痢型 IBS 患者を対象に市販後の使用実態下における本剤の安全性、有効性を検討する目的で、2015 年 10 月から 2018 年 3 月までの間に中央登録方式にて本調査を実施した。観察期間は 52 週間とした。登録症例数は 793 例であり、国内 166 施設から 780 例の調査票を収集した。初回投与以降来院がない症例など 188 例を除いた 592 例を安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例 592 例中 37 例(6.3%)に 45 件の副作用(いずれも非重篤)が認められた。主な副作用(0.5%以上)は、便秘 4.7%(28/592 例)、腹部膨満、下痢及び硬便が各 0.5%(3/592 例)であった。本調査の重点調査項目とされた便秘・硬便の副作用が 5.2%(31/592 例)に 32 件認められた。転帰は不明の 2 件を除き、回復又は軽快であった。同じく重点調査項目とされた虚血性大腸炎及び心血管系有害事象について、副作用発現は認めなかった。

有効性解析対象症例 592 例のうち、判定不能症例 19 例を除く 573 例での観察終了時(52 週後又は中止時)における全般改善度の改善率は 88.1%(505/573 例)であった。個別の IBS 症状(1 日排便回数、便の性状、腹痛又は腹部不快感、便意切迫感、残便感)の推移についても、すべての症状で 4 週後までに患者の改善割合が増加し、その後も改善傾向が認められた<sup>26)</sup>。

(試験には、イリボー錠を使用)

### (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

米国において下痢型過敏性腸症候群を適応症として承認されているセロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬(アロセトロン)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

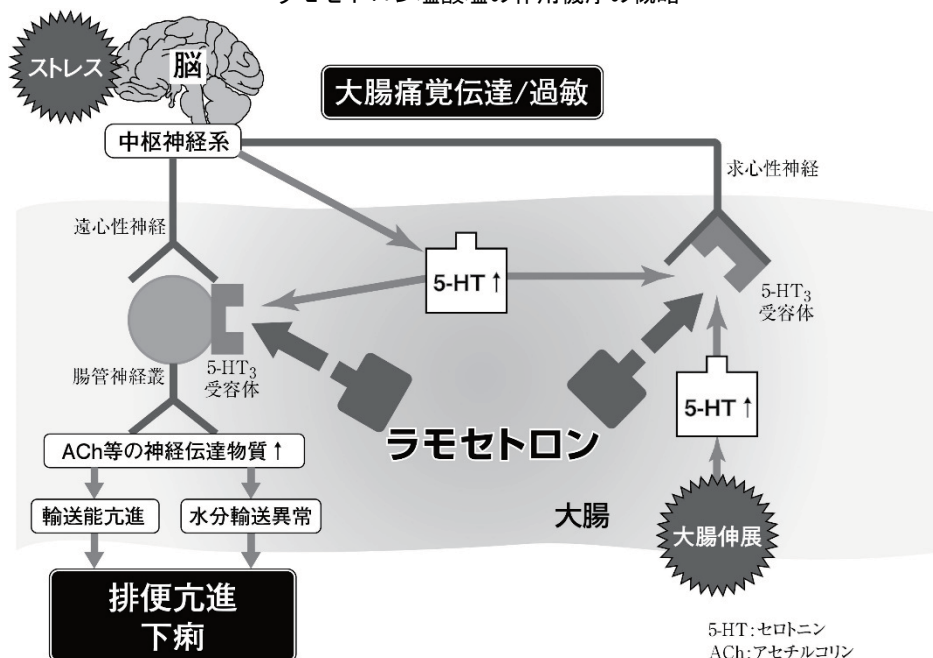
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ラモセトロン塩酸塩は遠心性神経の腸管の神経節に存在するセロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体を遮断することにより、ストレスによる大腸輸送能亢進及び大腸水分輸送異常を改善し、排便亢進や下痢を抑制する。また、求心性神経の神経終末に存在するセロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体を遮断することにより、大腸痛覚の過敏を抑制し、腹痛及び内臓知覚過敏を改善する。

その結果、ラモセトロン塩酸塩は、過敏性腸症候群における便通異常と腹痛をともに改善する<sup>27)</sup>。

ラモセトロン塩酸塩の作用機序の概略



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対する親和性 (*in vitro*)

##### ① 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対する親和性 (*in vitro*)<sup>28)</sup>

ヒト及びラットの 5-HT<sub>3</sub> 受容体発現細胞ならびに放射性リガンド(<sup>3</sup>H]-GR65630)を用いた受容体結合試験を行った結果、ラモセトロン塩酸塩は 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対して高い親和性を示し、pKi 値で比較すると、その親和性はアロセトロン<sup>注)</sup>よりヒト 5-HT<sub>3</sub> 受容体で 3.2 倍、ラット 5-HT<sub>3</sub> 受容体で 3.3 倍高かった。

ヒト及びラット 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対する親和性 (pKi 値 [pmol/L]) (*in vitro*)

	ヒト		ラット	
	pKi 値 (pmol/L)	相対効力	pKi 値 (pmol/L)	相対効力
ラモセトロン塩酸塩	10.05 ± 0.07	1	9.69 ± 0.12	1
アロセトロン <sup>注)</sup>	9.54 ± 0.05	1/3.2	9.19 ± 0.15	1/3.3

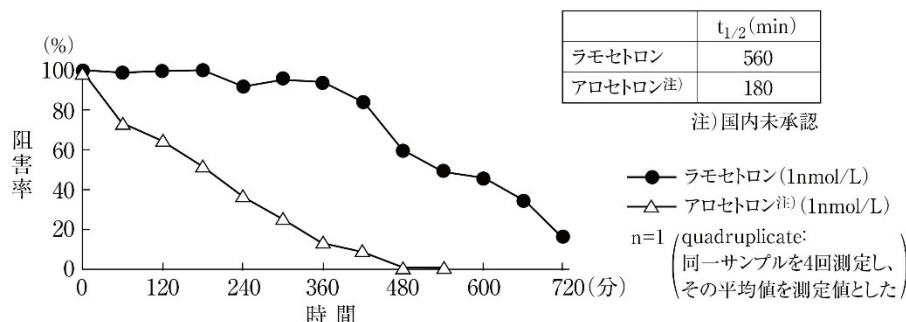
n=3、平均値±標準誤差  
注)国内未承認

VI. 薬効薬理に関する項目

② 5-HT<sub>3</sub>受容体に対する作用の持続性 (*in vitro*)<sup>29)</sup>

放射性リガンドとヒト 5-HT<sub>3</sub>受容体の結合に対する 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の阻害率を経時的に測定した結果、ラモセトロン塩酸塩のヒト 5-HT<sub>3</sub>受容体阻害作用は持続的であった。

ヒト 5-HT<sub>3</sub>受容体に対する阻害率の経時変化 (*in vitro*)



③ 5-HT<sub>3</sub>受容体選択性 (*in vitro*)<sup>29)</sup>

各 5-HT 受容体サブタイプの発現細胞(ヒト、ラット及びモルモット)より調製した膜画分を用いて、各特異的放射性リガンドの結合に対する 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の阻害作用について検討した結果、ラモセトロン塩酸塩は 5-HT<sub>3</sub>受容体以外の 5-HT 受容体サブタイプに対して 10<sup>-5</sup>mol/L で 50%以上の阻害率を示さず、親和性がほとんどないことが明らかとなった。

5-HT<sub>3</sub>受容体を除く 5-HT 受容体サブタイプ親和性(Ki 値 [nmol/L]) (*in vitro*)

	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>1B</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2B</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	5-HT <sub>4</sub>	5-HT <sub>5A</sub>	5-HT <sub>6</sub>	5-HT <sub>7</sub>
ラモセトロン塩酸塩	—	—	—	—	—	—	—	—	—
アロセトロン <sup>注)</sup>	—	—	—	450±32	2,100±360	—	—	—	—

n=3、平均値±標準誤差、—：10<sup>-5</sup>mol/L で阻害率 50%未満  
 注)国内未承認

2) 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用

① モルモット摘出結腸収縮抑制作用 (*in vitro*)<sup>29)</sup>

モルモット摘出結腸にセロトニン(0.1~30μmol/L)を作用させ、生じる収縮に対する 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の pA<sub>2</sub> 値を算出した結果、ラモセトロン塩酸塩はモルモット摘出結腸の収縮に対して、濃度依存的かつ競合的な抑制作用を示し、pA<sub>2</sub> 値は 8.6 であった。pA<sub>2</sub> 値で比較すると、その作用はアロセトロン<sup>注)</sup>より 13.9 倍強力であった。

セロトニンによるモルモット摘出結腸の収縮に対する作用 (*in vitro*)

	pA <sub>2</sub>	slope	相対効力
ラモセトロン塩酸塩	8.6[8.4-9.0]	0.82[0.55-1.1]	1
アロセトロン <sup>注)</sup>	7.5[7.4-7.6]	1.1 [0.91-1.3]	1/13.9

pA<sub>2</sub> 値及び slope 値は 12 例の溶媒処置群ならびに各 4 例の被験薬処置群の測定値から算出  
 n=4、[ ]：95%信頼区間  
 注)国内未承認

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ② 一過性徐脈反射 (von Bezold-Jarisch 反射 : BJ 反射) 抑制作用 (*in vivo*、ラット) <sup>29)</sup>

ウレタン麻酔下のラットに、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬を経口投与し、BJ 反射に対する抑制作用を検討した。被験薬はセロトニン(30 $\mu$ g/kg、iv)の投与 30 分前に経口投与した。その結果、ラモセトロン塩酸塩は麻酔ラットの BJ 反射を用量依存的に抑制し、その作用はアロセトロン<sup>注)</sup>より 7.5 倍強力であった。

ラットにおける一過性徐脈反射(BJ 反射)に対する作用(ED<sub>50</sub> 値 [ $\mu$ g/kg])

	ED <sub>50</sub> ( $\mu$ g/kg)	相対効力
ラモセトロン塩酸塩	1.2[0.93-1.6]	1
アロセトロン <sup>注)</sup>	9.0[6.9-12]	1/7.5

n=4、[ ] : 95%信頼区間、直線回帰法を用いて ED<sub>50</sub> 値を算出

注)国内未承認

### 3) 排便異常に対する作用

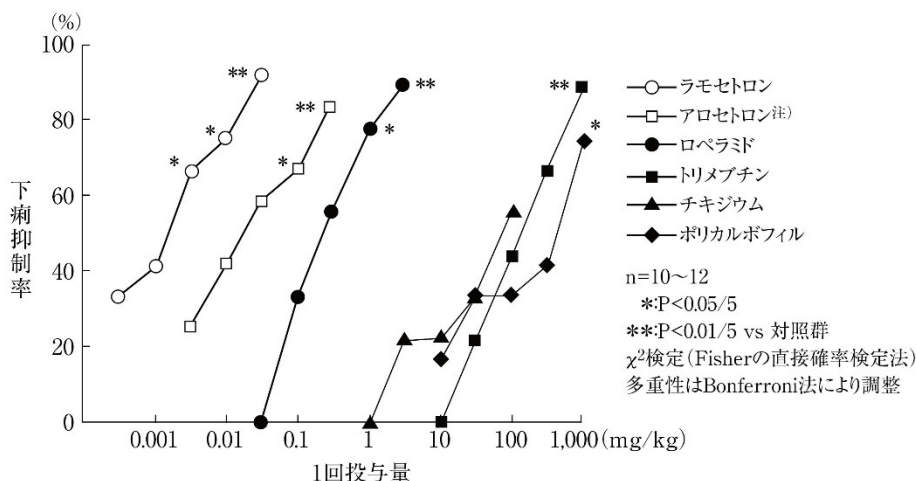
#### ① ストレスによる排便異常 (ラット)

##### i) 拘束ストレス誘発下痢 <sup>27)</sup>

一晚絶食したラットに拘束ストレスを負荷し、誘発される下痢に対する各被験薬の下痢抑制率を算出した。被験薬はストレス負荷開始 1 時間前(ポリカルボフィルは開始 4 時間前)に経口投与した。ストレス負荷後 3 時間において湿って形をなさない便の排泄がみられた個体を下痢発生动物と判定した。その結果、ラモセトロン塩酸塩は拘束ストレスによるラットの下痢に対して用量依存的な抑制作用を示し、ED<sub>50</sub> 値は 1.2 $\mu$ g/kg であった。ED<sub>50</sub> 値で比較すると、その作用はアロセトロン<sup>注)</sup>、ロペラミド、トリメブチン、チキジウム及びポリカルボフィルよりそれぞれ 17、180、81,000、42,000 及び 210,000 倍強力であった。

注)国内未承認

ラットにおける拘束ストレス誘発下痢に対する抑制率



ラットにおける拘束ストレス誘発下痢に対する作用(ED<sub>50</sub> 値 [ $\mu$ g/kg])

	ED <sub>50</sub> ( $\mu$ g/kg)	相対効力
ラモセトロン塩酸塩	1.2[0.23-3.0]	1
アロセトロン <sup>注)</sup>	20[4.1-60]	1/ 17
ロペラミド	210[81-470]	1/ 180
トリメブチン	98,000[41,000-230,000]	1/ 81,000
チキジウム	50,000[13,000-360,000]	1/ 42,000
ポリカルボフィル	250,000[80,000-3,900,000]	1/210,000

n=10~12、[ ] : 95%信頼区間、Probit 法を用いて ED<sub>50</sub> 値を算出

注)国内未承認

VI. 薬効薬理に関する項目

ii) 恐怖条件付けストレス (Conditioned-Fear Stress : CFS) 誘発排便亢進 (ラット) <sup>30,31)</sup>

非絶食下のラットを個別の電撃装置に入れ、警告音に続いて電流負荷及び光照射を加える条件付けを行い、その約 24 時間後、ラットを再度電撃装置に入れ、警告音及び光照射のみを加えることで CFS を負荷した。CFS は 1 分間隔で 30 分間負荷し、その間に排泄される総便湿重量を測定した。被験薬は CFS 負荷 1 時間前に単回経口投与した。その結果、ラモセトロン塩酸塩は CFS によるラットの排便亢進を強力に抑制し、ED<sub>50</sub> 値で比較すると、その作用はロペラミド、トリメブチン及びチキジウムよりそれぞれ 500、44,000 及び 15,000 倍強力であった。また、ラモセトロン塩酸塩は用量依存的な抑制作用を示した <sup>30)</sup>。この CFS 誘発排便亢進に対する抑制作用は、単回経口投与時と 1 日 1 回 8 日間反復経口投与時で同程度であり、反復投与による作用の変化は認められなかった <sup>31)</sup>。更に、その抑制作用の持続時間を検討するため、被験薬を CFS 負荷 10 分、1、4、8 及び 12 時間前に経口投与したところ、ラモセトロン塩酸塩は CFS 負荷 10 分、1、4 及び 8 時間前投与により排便亢進を有意に抑制したことから、その作用は投与後早期から発現し持続的であることが示唆された。一方、ロペラミド及びチキジウムは CFS 負荷 1、4 及び 8 時間前投与のみ、トリメブチンは CFS 負荷 1 及び 4 時間前投与のみ、排便亢進を有意に抑制した <sup>30)</sup>。

ラットにおける CFS 誘発排便亢進に対する作用 (ED<sub>50</sub> 値 [mg/kg]) <sup>30)</sup>

	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	相対効力
ラモセトロン塩酸塩	0.019[0.011-0.028]	1
ロペラミド	9.4[4.0-22]	1/500
トリメブチン	850[520-2,400]	1/44,000
チキジウム	300[190-450]	1/15,000

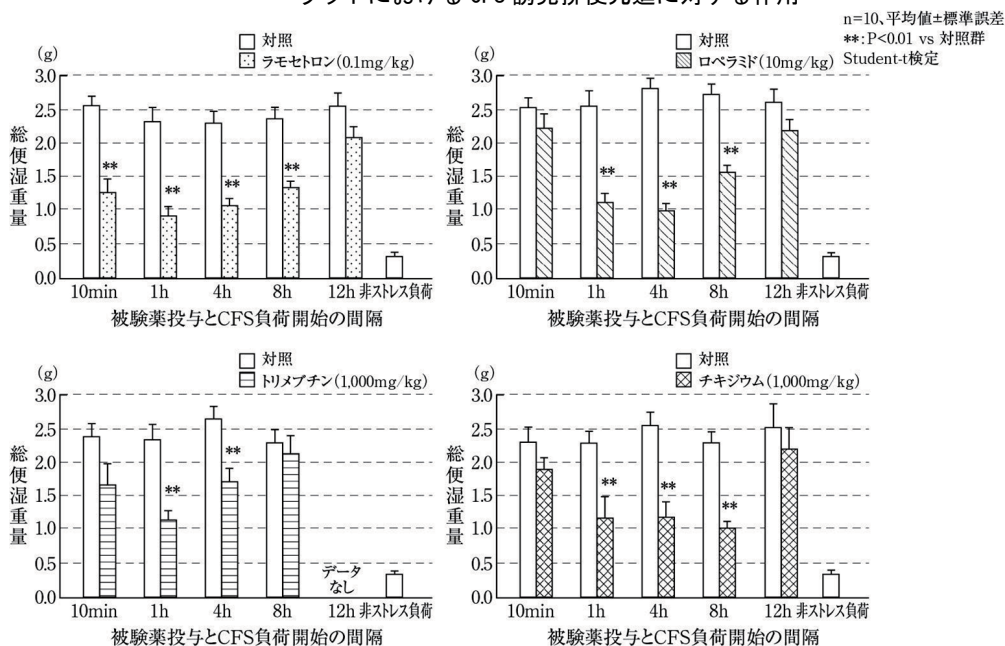
n=9、[ ] : 95%信頼区間、直線回帰法を用いて ED<sub>50</sub> 値を算出

ラットにおける CFS 誘発排便亢進に対するラモセトロン塩酸塩の単回投与及び反復投与の作用 (ED<sub>50</sub> 値 [ $\mu$ g/kg]) <sup>31)</sup>

	ED <sub>50</sub> ( $\mu$ g/kg)	相対効力
単回経口投与	8.6[5.6-13]	1.0
反復経口投与	9.1[5.9-13]	1.0

n=12、[ ] : 95%信頼区間、直線回帰法を用いて ED<sub>50</sub> 値を算出

ラットにおける CFS 誘発排便亢進に対する作用 <sup>30)</sup>



## VI. 薬効薬理に関する項目

### ② セロトニン誘発下痢 (マウス) <sup>32, 33)</sup>

非絶食下のマウスにセロトニン(3mg/kg)を腹腔内投与し、誘発される下痢に対する被験薬の下痢抑制率を算出した。被験薬はセロトニン投与1時間前に経口投与した。また、セロトニン投与後3時間において軟便もしくは水様便を排泄した個体を下痢発生动物と判定した。その結果、ラモセトロン塩酸塩はセロトニンによるマウスの下痢を抑制し、ED<sub>50</sub>値は15 $\mu$ g/kgであった。ED<sub>50</sub>値で比較すると、その作用はアロセトロン<sup>注)</sup>及びロペラミドよりそれぞれ7.7及び99倍強力であった。また、ラモセトロン塩酸塩は用量依存的な抑制作用を示した。

マウスにおけるセロトニン誘発下痢に対する作用(ED<sub>50</sub>値 [ $\mu$ g/kg])

	ED <sub>50</sub> ( $\mu$ g/kg)	相対効力
ラモセトロン塩酸塩	15[7.3-39]	1
アロセトロン <sup>注)</sup>	120[38-4,400]	1/7.7
ロペラミド	1,500[660-2,900]	1/99

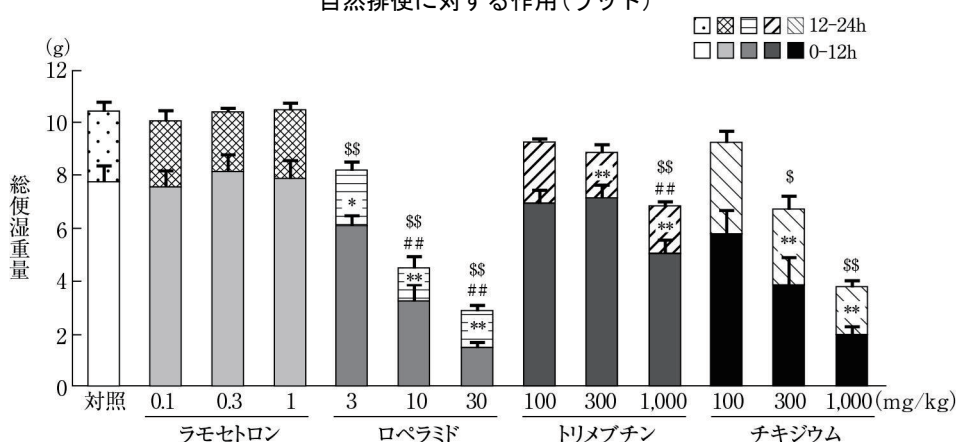
n=12、[ ] : 95%信頼区間、Probit法を用いてED<sub>50</sub>値を算出

注)国内未承認

### ③ 自然排便 (ラット) <sup>30)</sup>

各被験薬をラットに経口投与した後、12及び24時間後に便を回収し、総便湿重量を測定した。ラモセトロン塩酸塩は投与後12及び24時間におけるラットの自然排便に対し、影響を及ぼさなかった。一方、ロペラミド、トリメブチン及びチキジウムは投与後12及び24時間に排泄された総便湿重量を用量依存的に抑制した。

自然排便に対する作用(ラット)



n=9、平均値±標準誤差

\*: P<0.05, \*\*: P<0.01 (0-12h)、#: P<0.01 (12-24h)、\$: P<0.05, \$\$: P<0.01 (0-24h) vs 対照群 Dunnett多重比較検定

## 4) 大腸機能に対する作用

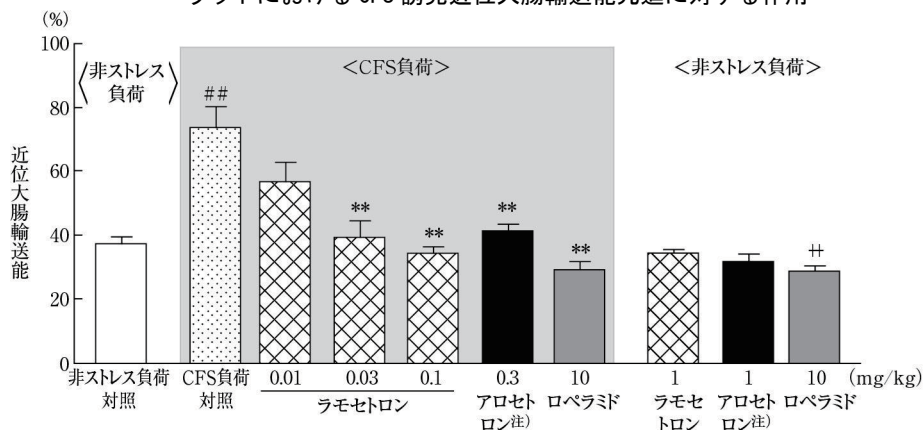
### ① CFS 誘発大腸輸送能亢進 (ラット) <sup>34)</sup>

大腸起始部にカニューレを装着した非絶食下のラットに被験薬を経口投与し、1時間後に非吸収性色素(カルミンレッド)を近位大腸内に注入した。その直後から30分間CFS負荷を行い、大腸全長に対する色素の移動距離から近位大腸輸送能を算出した。また、非絶食下のラットに被験薬を経口投与し、その1時間後、遠位大腸に直径3mmのテフロンビーズを挿入した後、CFS負荷を行い、ラットがテフロンビーズを排出した時間から遠位大腸輸送能を算出した。その結果、CFS負荷により近位大腸輸送能の有意な亢進が認められ、ラモセトロン塩酸塩はこの近位大腸輸送能亢進を有意に抑制したが、非ストレス負荷時の大腸輸送能には影響を及ぼさなかった。アロセトロン<sup>注)</sup>においても同様の作用が認められたが、ロペラミドは非ストレス負荷時の近位大腸輸送能も有意に抑制した。遠位大腸輸送能においても同様の結果であった。



VI. 薬効薬理に関する項目

ラットにおける CFS 誘発近位大腸輸送能亢進に対する作用



n=13、平均値±標準誤差  
 ##: P<0.01 vs 非ストレス負荷群 Student-t検定 \*\* : P<0.01 vs CFS負荷対照群 Dunnett多重比較検定  
 †: P<0.01 vs 非ストレス負荷群 Dunnett多重比較検定

注)国内未承認

ラットにおける CFS 誘発遠位大腸輸送能亢進に対する作用

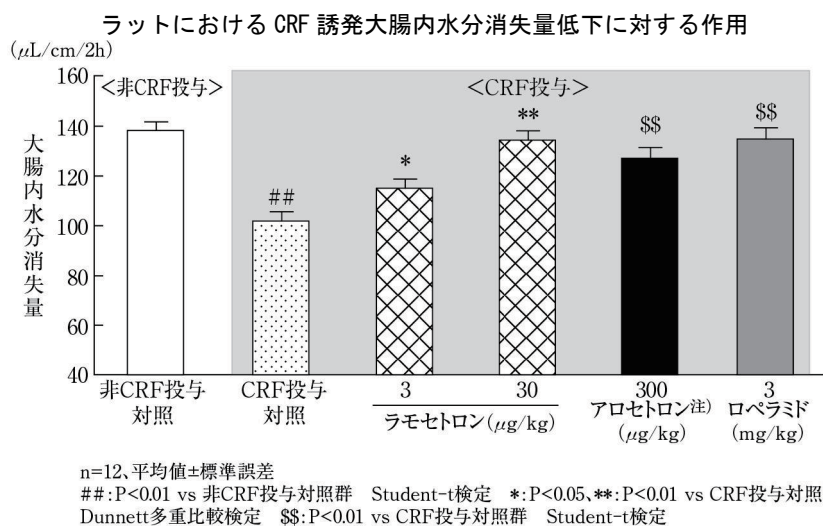
	用量 (mg/kg)	遠位大腸輸送能(mm/min) 中央値[Q1-Q3]	P 値
CFS 負荷時			
対照群	—	13.70[9.93-24.17]	< 0.01 <sup>a)</sup>
ラモセトロン塩酸塩	0.1	4.93[1.82-9.69]	< 0.01 <sup>b)</sup>
アロセトロン注)	0.3	5.04[1.59-11.68]	0.02 <sup>b)</sup>
ロペラミド	10	3.64[0.88-8.86]	< 0.01 <sup>b)</sup>
非ストレス負荷時			
対照群	—	0.38[0.18-7.59]	
ラモセトロン塩酸塩	1	0.45[0.15-6.73]	1.00 <sup>b)</sup>
アロセトロン注)	1	0.42[0.12-4.73]	1.00 <sup>b)</sup>
ロペラミド	10	0.07[0.06-1.06]	0.03 <sup>b)</sup>

n=16、[ ] : 第1四分位数及び第3四分位数、直線回帰法を用いて ED<sub>50</sub> 値を算出  
 a)vs 非ストレス負荷時の対照群 Wilcoxon 順位和検定、b)vs それぞれの対照群 Steel 検定  
 注)国内未承認

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ② コルチコトロピン放出因子 (CRF) 誘発大腸水分輸送異常 (ラット) <sup>32, 35)</sup>

絶食下のラットに大腸ループを作製し、ループ内に 2mL の生理食塩水注入後、CRF(30 $\mu$ g/kg)を脳室内投与した。その後 2 時間において残存したループ内水分量から大腸内水分消失量を算出した。被験薬は CRF 投与 1 時間前に経口投与した。その結果、ラモセトロン塩酸塩は CRF によるラットの大腸内水分消失量の低下を有意に抑制し、大腸水分輸送異常に対して改善作用を示した。



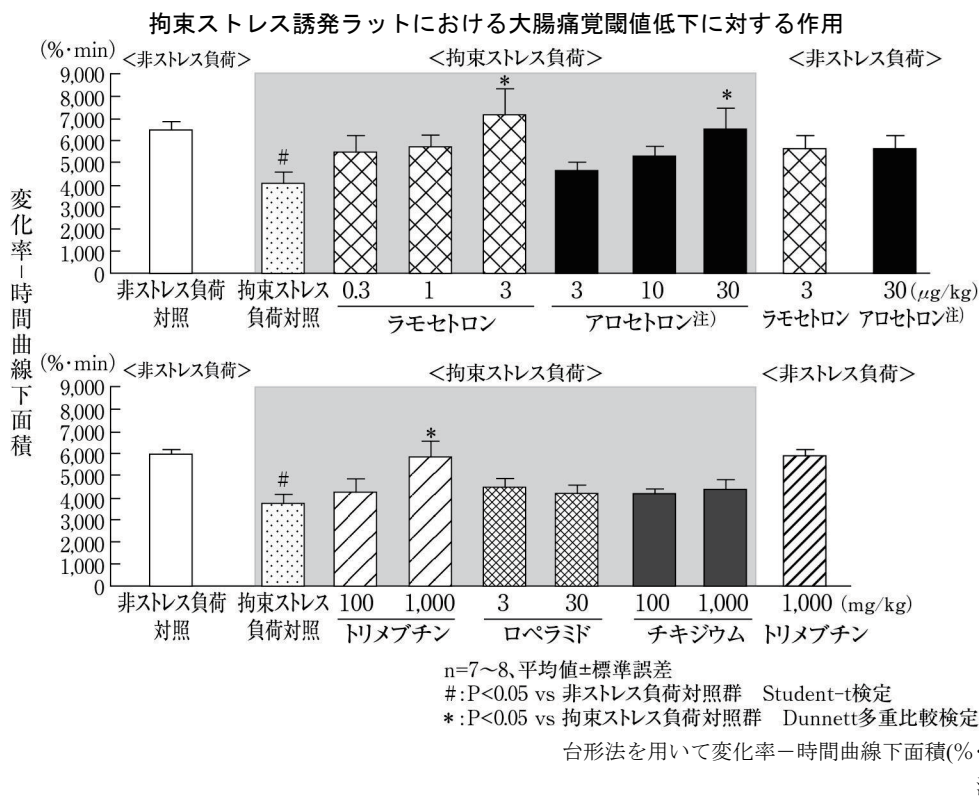
注)国内未承認

### 5) 腹痛に対する作用

拘束ストレス誘発大腸痛覚閾値低下(ラット)<sup>27)</sup>

非絶食下ラットに拘束ストレスを負荷し、60分後に解放した。ストレス負荷前及び解放後 60分まで 5分間隔で痛覚閾値を測定した。被験薬はストレス負荷前値の痛覚閾値測定直後に経口投与した。ストレス負荷後における痛覚閾値の負荷前値に対する%換算値(変化率)を算出し、その変化率-時間曲線より、台形法を用いて 0~60分後における変化率-時間曲線下面積(% $\cdot$ min)値を算出した。その結果、ラモセトロン塩酸塩は拘束ストレス誘発大腸痛覚閾値低下(内臓知覚過敏)に対して用量依存的な抑制作用を示したが、その最高用量では非ストレス負荷時の大腸痛覚閾値には影響を及ぼさなかった。アロセトロン<sup>注)</sup>及びトリメブチンにおいても同様の作用が認められたが、ロペラミド及びチキジウムは有意な作用を示さなかった。

## VI. 薬効薬理に関する項目



### (3) 作用発現時間・持続時間

#### 1) 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用に対する持続性 (*in vitro*)<sup>29)</sup>

放射性リガンドとヒト 5-HT<sub>3</sub>受容体の結合に対する 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の阻害率を経時的に測定した結果、ラモセトロン塩酸塩のヒト 5-HT<sub>3</sub>受容体阻害作用は持続的であった。

(「(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

#### 2) 恐怖条件付けストレス (Conditioned-Fear Stress: CFS) 誘発排便亢進 (ラット)<sup>30)</sup>

CFS 誘発排便亢進に対する抑制作用の持続時間を検討するため、被験薬を CFS 負荷 10 分、1、4、8 及び 12 時間前に経口投与したところ、ラモセトロン塩酸塩は CFS 負荷 10 分、1、4 及び 8 時間前投与により排便亢進を有意に抑制したことから、その作用は投与後早期から発現し持続的であることが示唆された。一方、ロペラミド及びチキジウムは CFS 負荷 1、4 及び 8 時間前投与のみ、トリメブチンは CFS 負荷 1 及び 4 時間前投与のみ、排便亢進を有意に抑制した。

(「(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度  
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

#### 1) 単回投与（健康成人）

健康成人男女各 20 例にイリボー錠  $5\mu\text{g}$  を空腹時単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は約 1~3 時間で  $C_{\text{max}}$  に達した後、約 5~7 時間の半減期で消失した。男性の  $C_{\text{max}}$  及び AUC の平均値は  $18.5\text{pg/mL}$  及び  $125.3\text{pg}\cdot\text{h/mL}$  で、女性の  $C_{\text{max}}$  及び AUC の平均値は  $27.4\text{pg/mL}$  及び  $215.9\text{pg}\cdot\text{h/mL}$  であった<sup>36)</sup>。

イリボー錠  $5\mu\text{g}$  を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	例数	$C_{\text{max}}$ (pg/mL)	$T_{\text{max}}$ (h)	AUCinf (pg $\cdot$ h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
男性	20	$18.5\pm 5.9$	$1.7\pm 0.8$	$125.3\pm 45.1$	$5.7\pm 1.6$	$43.9\pm 13.0$
女性	20	$27.4\pm 6.3$	$1.8\pm 1.0$	$215.9\pm 63.8$	$7.2\pm 1.6$	$25.0\pm 6.8$

AUCinf：時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積

平均値 $\pm$ 標準偏差

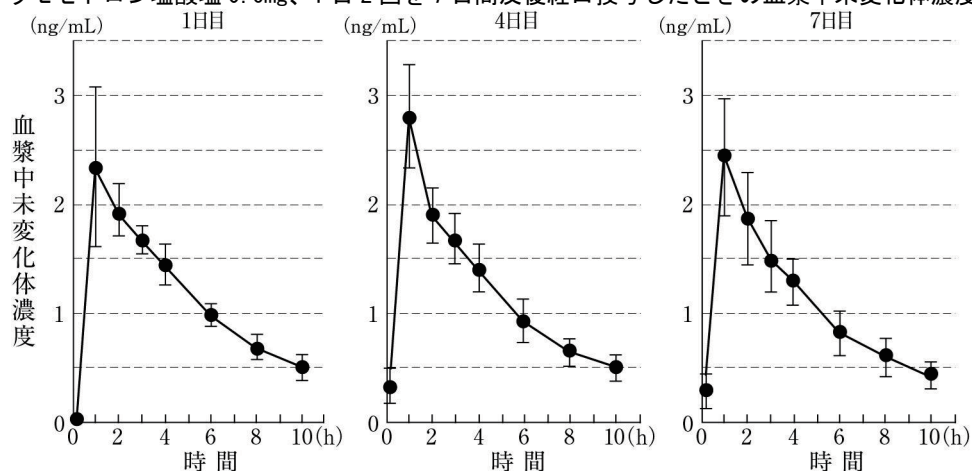
CL/F：経口クリアランス

なお、健康成人にラモセトロン塩酸塩錠  $0.4\sim 1.6\text{mg}$  を単回経口投与すると、 $C_{\text{max}}$  及び AUC は投与量に比例して上昇した<sup>10)</sup>。

#### 2) 反復投与（健康成人）<sup>10)</sup>

健康成人男性 6 例にラモセトロン塩酸塩錠  $0.6\text{mg}$  を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、体内動態の変化はなく、蓄積性は認められなかった。

ラモセトロン塩酸塩錠  $0.6\text{mg}$ 、1 日 2 回を 7 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度



平均値 $\pm$ 標準偏差

ラモセトロン塩酸塩錠  $0.6\text{mg}$ 、1 日 2 回を 7 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与日 (日)	$C_{\text{max}}$ (ng/mL)	$T_{\text{max}}$ (h)	AUCinf (ng $\cdot$ h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1	$2.39\pm 0.66$	$1.17\pm 0.41$	$11.92\pm 1.36$	$4.09\pm 0.52$
4	$2.79\pm 0.49$	$1.00\pm 0.00$	$12.15\pm 1.67$	$3.80\pm 0.45$
7	$2.42\pm 0.54$	$1.00\pm 0.00$	$11.00\pm 2.34$	$3.75\pm 0.59$

AUCinf：時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積

n=6

平均値 $\pm$ 標準偏差

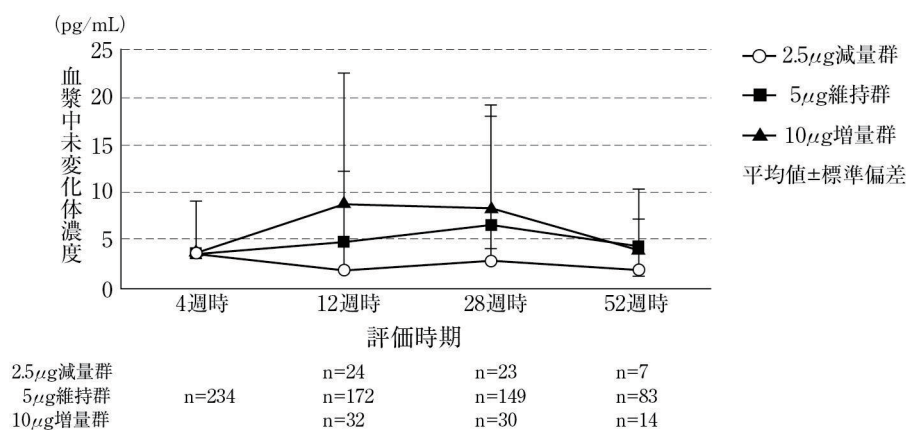
注)本剤の下痢型過敏性腸症候群に対して承認されている用法及び用量は、男性ではラモセトロン塩酸塩として  $5\mu\text{g}$  1 日 1 回経口投与、なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量  $10\mu\text{g}$  までであり、女性ではラモセトロン塩酸塩として  $2.5\mu\text{g}$  1 日 1 回経口投与、なお、効果不十分の場合は増量できるが、1 日最高投与量  $5\mu\text{g}$  である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3) 長期投与（下痢優位型 IBS 患者）<sup>37)</sup> [CL-203]

Rome II 診断基準に準ずる下痢優位型 IBS 患者に、イリボー錠 5 $\mu$ g(5 週目より 2.5 $\mu$ g に減量もしくは 10 $\mu$ g に増量可能)を 28 週間(最長 52 週間)投与し、投与開始後 4、12、28 及び 52 週時の血漿中未変化体濃度の変動を検討した。全例にイリボー錠 5 $\mu$ g が投与されている 4 週時のトラフ付近の平均血漿中未変化体濃度(最低血漿中濃度)は 3.6pg/mL であった。4 週時と各評価時期における幾何平均値比(GMR)、12 週時と 28 及び 52 週時の GMR、28 週時と 52 週時の GMR は一部わずかな上昇は認められるものの、長期投与により血漿中未変化体濃度に大きな変化は認められず、蓄積性は認められなかった。

下痢優位型 IBS 患者における長期投与時の血漿中未変化体濃度推移



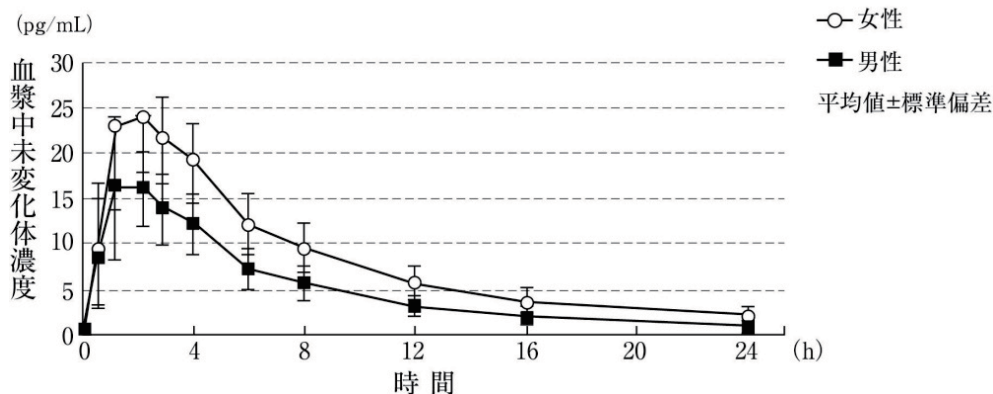
長期投与による蓄積性の評価

	GMR[95%信頼区間]		GMR[95%信頼区間]
12 週/4 週	1.082[0.902 ; 1.298]	28 週/12 週	1.206[1.001 ; 1.453]
28 週/4 週	1.305[1.081 ; 1.575]	52 週/12 週	0.984[0.778 ; 1.244]
52 週/4 週	1.064[0.840 ; 1.348]	52 週/28 週	0.815[0.642 ; 1.036]

4) 性差の影響（健康成人）<sup>36)</sup> [CL-205]

健康成人男女各 20 例にイリボー錠 5 $\mu$ g を空腹時単回経口投与したところ、血漿中未変化体濃度は女性で高い推移を示した。Cmax 及び AUCinf の男性に対する女性の幾何平均値比(GMR)及び 95%信頼区間は、1.511(1.271 ; 1.797)及び 1.745(1.439 ; 2.114)であり性差が認められた。

イリボー錠 5 $\mu$ g を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

薬物動態パラメータ及び幾何平均値比 (GMR)

	男性(n=20)	女性(n=20)	GMR(女性/男性) [95%信頼区間]
Cmax(pg/mL)	18.5±5.9	27.4±6.3	1.511[1.271 ; 1.797]
Tmax(h)	1.7±0.8	1.8±1.0	—
AUCinf(pg・h/mL)	125.3±45.1	215.9±63.8	1.745[1.439 ; 2.114]
t <sub>1/2</sub> (h)	5.7±1.6	7.2±1.6	1.268[1.080 ; 1.489]
fe <sub>24h</sub> (%)	9.36±3.37	12.97±3.23	—
CL <sub>r</sub> (L/h)	3.9±1.2	3.4±0.9	0.878[0.740 ; 1.042]

AUCinf：時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積

平均値±標準偏差

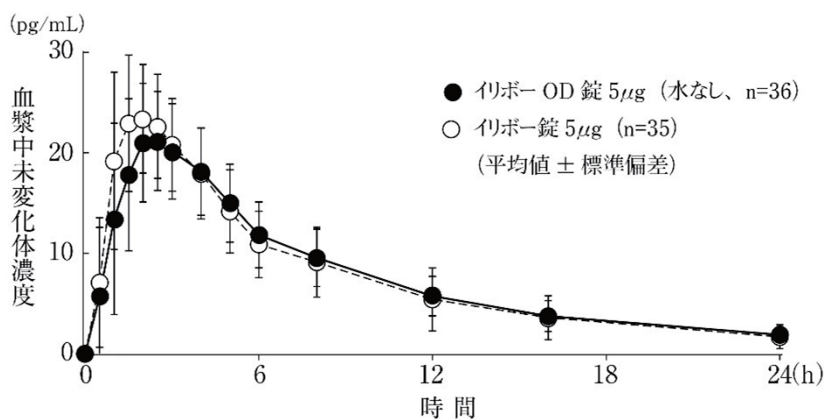
fe<sub>24h</sub>：投与後 24 時間までの累積尿中未変化体排泄率、CL<sub>r</sub>：腎クリアランス

5) イリボー錠とイリボーOD錠の生物学的同等性試験

健康成人男性に2×2クロスオーバー法により、イリボーOD錠 5μg を水なしにて、イリボー錠 5μg を水とともに単回経口投与した場合の血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータを下記の図表に示した。血漿中未変化体濃度はいずれも投与後約 2 時間に Cmax に達した後、7 時間の半減期で消失した<sup>38)</sup>。Cmax 及び AUC について統計解析を行ったところ、イリボーOD錠は水なしで服用又は水とともに服用した場合のいずれにおいても、イリボー錠と生物学的に同等であることが確認された<sup>38,39)</sup>。

注)本剤の下痢型過敏性腸症候群に対して承認されている用法及び用量は、男性ではラモセトロン塩酸塩として 5μg 1 日 1 回経口投与、なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量 10μg までであり、女性ではラモセトロン塩酸塩として 2.5μg 1 日 1 回経口投与、なお、効果不十分の場合は増量できるが、1 日最高投与量 5μg である。

イリボーOD錠及びイリボー錠を単回投与したときの血漿中未変化体濃度推移



投与群	Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>t</sub> (pg・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
イリボーOD錠 5μg (水なし)	23.29±5.51	2.3±0.8	187.10±53.83	7.0±1.6
イリボー錠 5μg	25.33±6.45	1.9±0.6	188.77±63.29	7.0±1.6

平均値±標準偏差

(3) 中毒域

該当資料なし

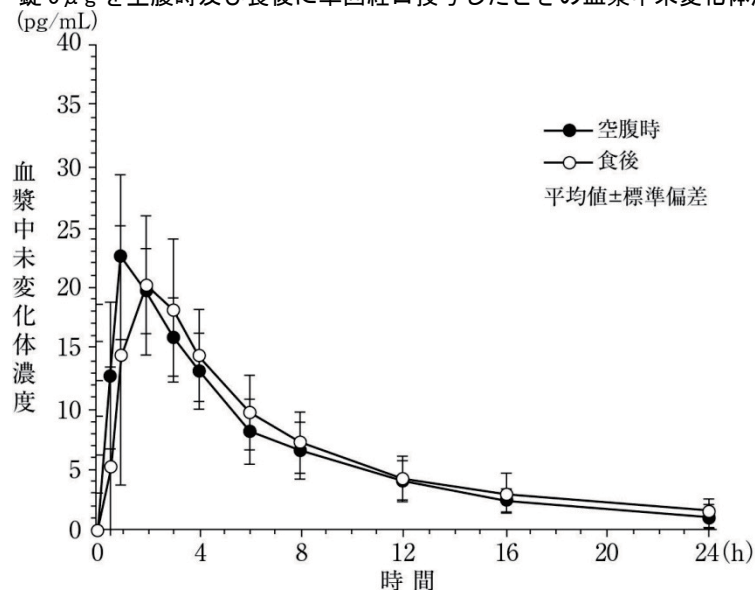
VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響<sup>40)</sup> [CL-207]

健康成人男性にイリボー錠 5 $\mu$ g を空腹時(20 例)及び食後(19 例)に単回経口投与したところ(2 群 2 期の非盲検クロスオーバー試験)、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>t</sub> は空腹時及び食後でほぼ同程度であり、また、空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値比(GMR)の 90%信頼区間はいずれも 0.8~1.25 の範囲内であったことから、イリボー錠のバイオアベイラビリティは食事の影響を受けないと考えられた。また、有害事象は 1 例に観察されたが関連性が否定されたことから、安全性に問題はないと考えられた。

イリボー錠 5 $\mu$ g を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移



薬物動態パラメータ及び幾何平均値比 (GMR)

	空腹時 (n=20)	食後 (n=19)	GMR(食後/空腹時) [90%信頼区間]
C <sub>max</sub> (pg/mL)	23.3±6.1	23.3±6.4	0.994[0.898 ; 1.099]
AUC <sub>t</sub> (pg·h/mL)	138.5±41.7	145.8±47.1	1.028[0.951 ; 1.110]

AUC<sub>t</sub> : 血漿中濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

平均値±標準偏差

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 2) 併用薬の影響

#### ① フルボキサミン（CYP1A2 阻害作用のある薬剤）との薬物相互作用（外国人データ）<sup>41-43</sup> [CL-311]

健康成人男女 24 例にラモセトロン塩酸塩 10 $\mu$ g 単独投与ならびにラモセトロン塩酸塩 10 $\mu$ g 及びフルボキサミン 100mg(初日のみ 50mg 1 日 1 回、それ以降 50mg を 1 日 2 回)との併用投与(10 日間)を行ったところ(非盲検上乗せ薬物相互作用試験)、ラモセトロン塩酸塩の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> はフルボキサミン併用により高値を示し、ラモセトロン塩酸塩単独投与に対するフルボキサミン併用の幾何平均値比(GMR)は C<sub>max</sub> で 1.42 倍、AUC で 2.78 倍であった。また、t<sub>1/2</sub> はフルボキサミン併用時にラモセトロン塩酸塩単独投与時の 7.21 時間から 13.63 時間に延長し、フルボキサミンがラモセトロン塩酸塩の薬物動態に影響を及ぼすことが示された。さらに、ラモセトロン塩酸塩の代謝物の血漿中濃度はフルボキサミン併用により減少したことからも、ラモセトロン塩酸塩の代謝には CYP1A2 が重要な役割を果たすことが示唆された。(「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

(試験には、ラモセトロン塩酸塩錠を使用)

薬物動態パラメータ及び幾何平均値比(GMR)

	ラモセトロン塩酸塩 単独投与(n=24)	フルボキサミン 併用投与(n=24)	GMR(併用投与/単独投与) [90%信頼区間]
C <sub>max</sub> (pg/mL)	41.5±12.6	57.6±12.6	1.42[1.35 ; 1.49]
T <sub>max</sub> (h)	2.06±0.84	2.81±0.88	—
AUC <sub>inf</sub> (pg・h/mL)	403±155	1,073±252	2.78[2.53 ; 3.05]
t <sub>1/2</sub> (h)	7.21±1.22	13.63±2.28	—

AUC<sub>inf</sub>: 時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積

平均値±標準偏差

注)本剤の下痢型過敏性腸症候群に対して承認されている用法及び用量は女性ではラモセトロン塩酸塩として 2.5 $\mu$ g 1 日 1 回経口投与、なお、効果不十分の場合は増量できるが、1 日最高投与量 5 $\mu$ g である。

#### ② パロキセチン（CYP2D6 阻害作用のある薬剤）との薬物相互作用（外国人データ）<sup>42, 44, 45</sup> [CL-312]

健康成人男女 35 例にラモセトロン塩酸塩 10 $\mu$ g 単独投与ならびにラモセトロン塩酸塩 10 $\mu$ g 及びパロキセチン 20mg との併用投与(10 日間)を行ったところ(非盲検上乗せ薬物相互作用試験)、ラモセトロン塩酸塩単独投与に対するパロキセチン併用時の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値比(GMR)の 90%信頼区間はいずれも 0.80~1.25 の範囲内であり、パロキセチンはラモセトロン塩酸塩の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。また、CYP2D6 の遺伝子多型による薬物動態への影響もみられなかったことから、ラモセトロン塩酸塩の代謝における CYP2D6 の関与は小さいことが示唆された。

(試験には、ラモセトロン塩酸塩錠を使用)

注)本剤の下痢型過敏性腸症候群に対して承認されている用法及び用量は女性ではラモセトロン塩酸塩として 2.5 $\mu$ g 1 日 1 回経口投与、なお、効果不十分の場合は増量できるが、1 日最高投与量 5 $\mu$ g である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

健康成人男女各 20 例にイリボー錠 5 $\mu$ g を単回経口投与したときの K<sub>e1</sub>(消失速度定数)は、男性で 0.13/h、女性で 0.10/h であった<sup>36)</sup>。

### (4) クリアランス

健康成人男女各 20 例にイリボー錠 5 $\mu$ g を単回経口投与したときの CL/F(経口クリアランス)は、男性で 43.9L/h、女性で 25.0L/h であった<sup>36)</sup>。



## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人男女にラモセトロン塩酸塩 10 $\mu$ g を単回投与した 2 試験における代謝物 M-1、M-3 及び M-8 の薬物動態は次のとおりであった(外国人データ)<sup>42,43,45</sup>。

(試験には、ラモセトロン塩酸塩錠を使用)

代謝物の薬物動態パラメータ(外国人健康成人を対象とした 2 試験)

	M-1		M-3		M-8	
	n=24 <sup>†</sup>	n=35 <sup>‡</sup>	n=24 <sup>†</sup>	n=35 <sup>‡</sup>	n=24 <sup>†</sup>	n=35 <sup>‡</sup>
Cmax (pg/mL)	4.20 $\pm$ 0.76	4.54 $\pm$ 1.23	1.58 $\pm$ 0.36	1.83 $\pm$ 0.53	2.60 $\pm$ 0.59	2.83 $\pm$ 0.81
Tmax(h)	2.81 $\pm$ 0.78	2.79 $\pm$ 0.97	2.33 $\pm$ 0.70	2.15 $\pm$ 0.73	2.35 $\pm$ 0.81	2.11 $\pm$ 0.83
AUCinf (pg $\cdot$ h/mL)	46.9 $\pm$ 10.3	48.8 $\pm$ 10.9	NA	17.0 $\pm$ 3.8	19.8 $\pm$ 4.7	22.1 $\pm$ 5.1
t <sub>1/2</sub> (h)	6.64 $\pm$ 2.06	6.14 $\pm$ 1.48	NA	4.39 $\pm$ 1.17	3.76 $\pm$ 1.30	3.74 $\pm$ 0.95

<sup>†</sup> : フルボキサミンとの薬物相互作用試験

平均値 $\pm$ 標準偏差

<sup>‡</sup> : パロキセチンとの薬物相互作用試験

NA : 算出せず

AUCinf : 時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

### (1) バイオアベイラビリティ

健康成人男性各 6 例にラモセトロン塩酸塩 0.4、0.8 及び 1.6mg を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは約 50%(用量順に 53.0、59.0 及び 55.0%)であり、投与量にかかわらずほぼ一定であった<sup>10</sup>。

(試験には、ラモセトロン塩酸塩錠を使用)

### (2) <sup>14</sup>C-ラモセトロンの経口吸収

該当資料なし

<参考: ラット>

#### 1) 吸収<sup>46)</sup>

ラットの消化管各部位を結紮して作成したループ内に <sup>14</sup>C-ラモセトロン塩酸塩 0.15mg を投与したとき、投与後 1 時間までに十二指腸、空腸、回腸及び結腸から、投与した放射能のそれぞれ 83.6、56.6、48.9 及び 38.1% が吸収され、胃からの吸収率は 4.0% と低かった。

#### 2) 腸管循環<sup>47)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C-ラモセトロン塩酸塩を 1mg/kg 経口投与して得られた胆汁を別のラットの十二指腸内に投与したとき、投与後 72 時間までの胆汁及び尿中への放射能の排泄率はそれぞれ 7.58 及び 6.43% であり、投与した放射能の少なくとも 14.00% が再吸収された。

### (3) イリボーOD 錠の口腔粘膜からの吸収

該当資料なし

<参考>

健康成人 10 名に対して、イリボーOD 錠と同じ有効成分を含むラモセトロン塩酸塩口腔内崩壊錠 0.1mg を口腔内に滞留させ、その後唾液とともに回収したとき、その唾液及びすすぎ液より投与薬剤の 96.7% が回収された。このことより、口腔粘膜からの吸収はほとんど寄与しないものと考えられた<sup>48)</sup>。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに  $^{14}\text{C}$ -ラモセトロン塩酸塩を  $1\text{mg/kg}$  経口投与したとき、小脳及び大脳における放射能濃度は血漿中濃度の3～4%と極めて低かった<sup>49)</sup>。また、ラモセトロンは脳からの薬物排出に寄与するP-糖タンパクの基質になることが報告されている<sup>50)</sup>。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

胎盤通過性<sup>51)</sup>

妊娠14日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -ラモセトロン塩酸塩を  $1\text{mg/kg}$  経口投与した。投与後1時間の卵巣、胎盤、子宮及び乳腺の濃度は血漿中濃度の1.2～1.9倍で、胎児及び羊水では血漿中濃度の32及び6%であった。胎児及び母体各組織からの放射能の消失は速やかで、投与後24時間の組織内濃度はいずれも最高濃度の5%以下であり、胎児及び羊水中に放射能は検出されなかった。

妊娠14日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -ラモセトロン塩酸塩を  $1\text{mg/kg}$  経口投与したときの母体組織及び胎児内放射能濃度

組 織	組織内濃度( $\mu\text{g equiv. of}$ ラモセトロン塩酸塩/g or mL)		
	1 時間	4 時間	24 時間
血液	$0.086 \pm 0.016$	$0.037 \pm 0.015$	ND
血漿	$0.099 \pm 0.024$	$0.051 \pm 0.019$	$0.001 \pm 0.001$
脳	$0.010 \pm 0.002$	$0.004 \pm 0.002$	ND
肺	$0.452 \pm 0.034$	$0.121 \pm 0.051$	$0.001 \pm 0.001$
心臓	$0.198 \pm 0.023$	$0.055 \pm 0.020$	$0.000 \pm 0.001$
肝臓	$1.586 \pm 0.546$	$0.411 \pm 0.107$	$0.031 \pm 0.002$
腎臓	$1.386 \pm 0.298$	$0.454 \pm 0.106$	$0.013 \pm 0.007$
脾臓	$0.237 \pm 0.077$	$0.050 \pm 0.017$	$0.001 \pm 0.001$
膵臓	$0.246 \pm 0.031$	$0.061 \pm 0.020$	ND
乳腺	$0.190 \pm 0.024$	$0.121 \pm 0.014$	$0.008 \pm 0.007$
卵巣	$0.114 \pm 0.026$	$0.040 \pm 0.013$	ND
子宮	$0.133 \pm 0.008$	$0.046 \pm 0.004$	$0.001 \pm 0.001$
羊水	$0.006 \pm 0.003$	$0.008 \pm 0.007$	ND
胎盤	$0.119 \pm 0.010$	$0.056 \pm 0.023$	$0.002 \pm 0.001$
胎児	$0.032 \pm 0.005$	$0.009 \pm 0.002$	ND

n=3、平均値±標準偏差、ND：検出限界未満

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>52)</sup>

哺育中のラットに <sup>14</sup>C-ラモセトロン塩酸塩を 1mg/kg 経口投与したときの乳汁中放射能濃度は最初の測定時点である投与後 1 時間に最高値を示した後、経時的に低下し、投与後 24 時間では 1 時間値の 1.3% となった。投与後 1 及び 4 時間の乳汁中濃度は血漿中濃度のそれぞれ 4.8 及び 18.7 倍と高く、乳汁に移行しやすいと考えられた。しかし、この乳汁を摂取した哺乳仔の血漿中及び組織内濃度は極めて低く、哺乳仔の消化管からの吸収はわずかであった。

分娩後 14 日目のラットに <sup>14</sup>C-ラモセトロン塩酸塩を 1mg/kg 経口投与したときの乳汁中及び哺乳仔組織内放射能濃度

組 織		放射能濃度(μg equiv. of ラモセトロン塩酸塩/g or mL)		
		1 時間	4 時間	24 時間
母 体	乳汁	0.305±0.017	0.280±0.044	0.004±0.000
	血液	0.054±0.004	0.013±0.002	ND
	血漿	0.063±0.007	0.015±0.002	ND
哺 乳 仔	血液	ND	0.002±0.000	ND
	血漿	ND	0.002±0.001	ND
	胃内乳塊	0.016±0.027	0.630±0.109	0.006±0.003
	脳	ND	ND	ND
	肺	ND	0.003±0.000	ND
	心臓	ND	0.001±0.001	ND
	肝臓	0.000±0.001	0.016±0.002	0.001±0.001
腎臓	ND	0.012±0.001	0.001±0.000	

n=3、平均値±標準偏差、ND：検出限界未満

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

単回経口投与時の組織内濃度<sup>49)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-ラモセトロン塩酸塩を1mg/kg 経口投与したときの放射能濃度は、ほとんどの組織において最初の測定時点である投与後30分に最高値を示した。最高値を比較すると、肝臓で最も高く、ついで小腸、腎臓、胃、大腸、肺の順であり、他の組織内濃度はいずれも血漿中濃度と同程度もしくはそれ以下であった。小脳及び大脳における濃度は血漿中濃度の3~4%と極めて低かった。大腸を除く各組織内の放射能は血漿中濃度の低下に伴って速やかに消失し、投与後24時間では精巣及び骨髄内濃度がそれぞれ最高濃度の5.6及び4.9%に、それら以外の組織内濃度はいずれも最高濃度の2%以下に低下した。

ラットに<sup>14</sup>C-ラモセトロン塩酸塩を1mg/kg 単回経口投与したときの組織内放射能濃度

組 織	放射能濃度(ng equiv. of ラモセトロン塩酸塩/g or mL)			
	0.5 時間	1 時間	4 時間	24 時間
血液	0.134±0.053	0.048±0.016	0.017±0.005	ND
血漿	0.217±0.104	0.080±0.034	0.027±0.010	ND
大脳	0.006±0.001	0.003±0.001	0.001±0.001	ND
小脳	0.009±0.004	0.004±0.001	0.001±0.001	ND
肺	0.398±0.036	0.189±0.092	0.112±0.014	ND
心臓	0.141±0.027	0.065±0.015	0.020±0.004	ND
肝臓	4.554±2.461	2.678±0.631	0.553±0.154	0.032±0.012
腎臓	2.038±0.117	0.932±0.114	0.272±0.046	0.011±0.002
脾臓	0.195±0.026	0.089±0.026	0.023±0.006	ND
膵臓	0.261±0.038	0.125±0.047	0.036±0.003	ND
筋肉	0.073±0.008	0.042±0.006	0.018±0.010	ND
副腎	0.244±0.027	0.161±0.035	0.102±0.022	ND
皮膚	0.093±0.015	0.056±0.018	0.022±0.003	ND
脂肪	0.037±0.007	0.023±0.006	0.010±0.001	ND
脳下垂体	0.179±0.057	0.101±0.048	ND	ND
顎下腺	0.200±0.022	0.105±0.027	0.031±0.004	ND
胸腺	0.085±0.012	0.053±0.011	0.022±0.001	ND
眼球	0.029±0.006	0.018±0.004	0.006±0.001	ND
甲状腺	0.122±0.015	0.042±0.011	0.008±0.013	ND
精巣	0.018±0.003	0.017±0.005	0.015±0.002	0.001±0.002
骨髄	0.163±0.037	0.088±0.031	0.023±0.024	0.008±0.014
動脈	0.187±0.033	0.151±0.094	0.041±0.008	ND
胃	1.174±0.318	0.831±0.664	0.043±0.014	0.003±0.005
小腸	3.425±2.937	1.811±1.487	0.266±0.298	ND
大腸	0.177±0.043	0.118±0.011	0.655±0.674	0.012±0.013

n=3、平均値±標準偏差、ND：検出限界未満

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白標品を用いてラモセトロン塩酸塩と結合する血漿蛋白の種類を推定したところ、100ng/mLの濃度における結合率はアルブミン、 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白、HDL及び $\gamma$ -グロブリンに対してそれぞれ68.0、65.3、34.5及び14.3%であり、主たる結合蛋白はアルブミンと $\alpha_1$ -酸性糖蛋白であると推察された<sup>53)</sup>。

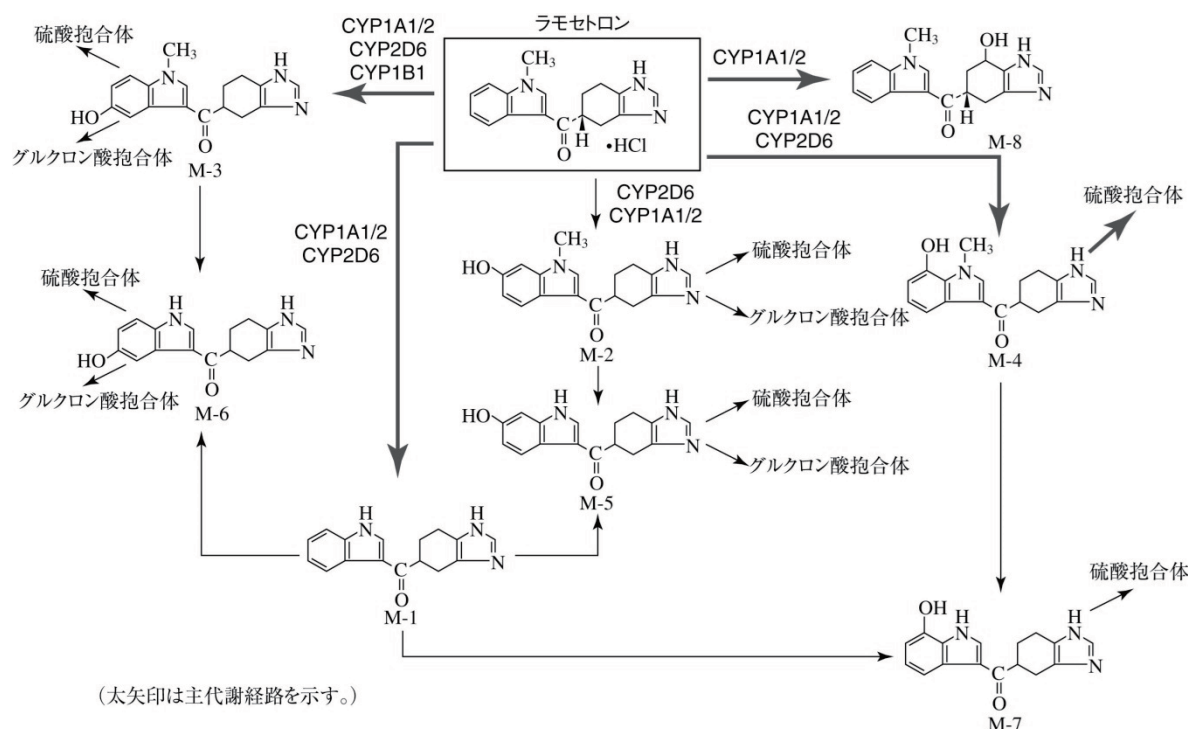
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝される。

健康成人(外国人)に  $^{14}\text{C}$ -ラモセトロン塩酸塩を 1mg 経口投与したときの、投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率は投与量の 6.9%であった。代謝物としては M-4 の硫酸抱合体(6.6%)、M-1(5.4%)、M-8(3.7%)及び M-3(2.8%)が認められた<sup>54)</sup>。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

*In vitro* 代謝試験においてラモセトロン塩酸塩の一次代謝には肝臓の薬物代謝酵素 CYP1A1、CYP1A2 及び CYP2D6 が関与していると考えられた<sup>55)</sup>。ヒトにおける本剤の一次代謝には CYP1A2 及び CYP2D6 が関与していると考えられる。(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒトの尿中に認められるラモセトロン塩酸塩の主代謝物は、M-1、M-3、M-4 及び M-8 であった。ヒト 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対するこれら代謝物の親和性は、未変化体の 1~1/3.7 倍を示した<sup>56)</sup>。

ヒト 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対するラモセトロン塩酸塩及びその代謝物の親和性

	ラモセトロン 塩酸塩	M-1	M-3	M-4	M-8
pKi 値	10.05±0.07	10.04±0.09	9.81±0.04	9.47±0.03	9.68±0.04
相対効力	1	1	1/1.7	1/3.7	1/2.3

n=3、平均値±標準誤差

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 7. 排泄

主な排泄部位は腎臓である。

健康成人に  $^{14}\text{C}$ -ラモセトロン塩酸塩を 1mg 経口投与したときの投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能の排泄率は、それぞれ 65.79 及び 27.58% で、総排泄率は 93.37% であった(外国人データ)<sup>57)</sup>。また、健康成人において、ラモセトロン塩酸塩 0.4、0.8 及び 1.6mg を経口投与したときの投与後 24 時間までの尿中への未変化体の排泄率は 8.11～12.78% であった<sup>10)</sup>。

### 8. トランスポーターに関する情報

*In vitro* 試験において、ラモセトロン塩酸塩は P-糖蛋白質に対する阻害作用を示さなかった<sup>58)</sup>。

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

設定されていない

### 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

##### 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤と同一成分を含有する薬剤が投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用が生じるおそれがある。本剤の添付文書の「重大な副作用」の項に「ショック、アナフィラキシー」が記載されていることから、「禁忌」の項に「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を記載し、注意喚起することとした。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

虚血性大腸炎や重篤な便秘が発現するおそれがあるため、腹痛、血便、便秘、硬便が認められた場合には、医師等に連絡するよう患者に指導すること。特に、女性では男性に比べ便秘及び硬便の発現率が高いため注意すること。[11.1.2、11.1.3、17.1.1、17.1.2 参照]

(解説)

イリボー錠の主な副作用は便秘(10.3%)、硬便(14.8%)であり(「8. 副作用」の項参照)、虚血性大腸炎も報告されている。また、類薬(選択的 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬)では海外において重篤な便秘が報告されているため設定した(「8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2、11.1.3」の項参照)。

本剤の投与により腹痛の悪化、血便や便秘、硬便が認められた場合には、医師等に連絡するよう患者に指導すること。女性の下痢型 IBS 患者を対象とした臨床試験において、副作用発現率がプラセボ及び男性に比べ高く、特に、便秘及び硬便の発現率が高かったことが報告されている。重症度はほとんどが軽度であり投与中止によって回復し、臨床試験において安全性に大きな懸念は認められなかった。一方、女性では男性に比べ便秘及び硬便の発現率が高く、これら事象は虚血性大腸炎及び重篤な便秘に対する潜在的リスクであるため、女性におけるこれら事象の発現に留意するよう改めて注意喚起が必要であると考え設定した。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 腹部手術歴のある患者

本剤の投与による便秘、硬便等の発現に伴うイレウス等の発現に注意すること。

(解説)

腹部手術歴のある患者においてはイレウス等が発現しやすいことから設定した。

なお、類薬(選択的 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬)では海外において重篤な便秘の発現とその合併症(腸閉塞、イレウス、宿便、中毒性巨大結腸、続発性腸虚血、腸管穿孔)が報告されている(「8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」の項参照)。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (2) 腎機能障害患者  
設定されていない
- (3) 肝機能障害患者  
設定されていない
- (4) 生殖能を有する者  
設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

#### (解説)

妊婦等に対する使用経験がなく、イリボー錠、イリボーOD錠承認時までに実施された国内臨床試験で、妊婦を対象とした試験は実施されていない。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットにおいて乳汁中への移行が報告されている。

#### (解説)

動物実験(ラット)で乳汁への移行が報告されていることから、女性における下痢型 IBS の効能又は効果追加にあたり設定した。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

#### (解説)

イリボー錠、イリボーOD錠承認時までに実施された国内臨床試験で、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした試験は実施されていない。なお、男性の下痢型 IBS 患者を対象に実施した使用成績調査において、小児に使用された 34 症例では、副作用が 2.9%(1/34 例)報告されているが、小児(15 歳未満)と 15 歳以上の患者の副作用発現率に差は認められなかった。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。副作用が発現した場合には、投与を中止すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

#### (解説)

一般に高齢者では肝機能、腎機能等の生理機能が低下している。本剤は主に肝臓において代謝され、腎より排泄されることから、これらの生理機能が低下した患者に投与する場合には注意が必要と考え設定した。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

CYP1A2 阻害作用を有する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。[16.4 参照]

- (1) 併用禁忌とその理由  
設定されていない



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルボキサミン [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	フルボキサミンの CYP1A2 阻害作用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 等	便秘、硬便等の副作用が増強されるおそれがある。	抗コリン作用により薬理効果が増強される可能性がある。
止しゃ剤 ロペラミド塩酸塩 等 アヘンアルカロイド系麻薬 アヘンチンキ 等	便秘、硬便等の副作用が増強されるおそれがある。	止しゃ作用により薬理効果が増強される可能性がある。

(解説)

【フルボキサミン】

本剤の代謝には CYP1A2 が関与していると考えられている。CYP1A2 阻害作用を有するフルボキサミンを併用することにより、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあることから設定した。

【抗コリン作用を有する薬剤(抗コリン剤、三環系抗うつ剤、フェノチアジン系薬剤、モノアミン酸化酵素阻害剤等)】

イリボー錠の副作用として便秘、硬便等が認められており、抗コリン作用を有する薬剤の併用により本剤の薬理作用が増強され、それらの副作用が増強されるおそれがあることから設定した。

【止しゃ剤(ロペラミド塩酸塩等)、アヘンアルカロイド系麻薬(アヘンチンキ等)】

これらの薬剤は薬理作用として止しゃ作用を有しており、併用により本剤の薬理作用が増強され、便秘、硬便等の副作用が増強されるおそれがあることから設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)の治療のためにラモセトロン塩酸塩を静脈内投与された患者において、ショック、アナフィラキシーが報告されている。

11.1.2 虚血性大腸炎(頻度不明)

腹痛、血便等の虚血性大腸炎が疑われる症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 [8.参照]

11.1.3 重篤な便秘(頻度不明)

本剤では便秘、硬便が認められ、類薬では海外において重篤な便秘の発現とその合併症(腸閉塞、イレウス、宿便、中毒性巨大結腸、続発性腸虚血、腸管穿孔)が報告されており死亡例も認められていることから、本剤の投与により便秘、硬便が認められた場合には患者の症状に応じて休薬、中止等の適切な処置を行うこと。 [8.参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

11.1.1 抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)の治療のためにラモセトロン塩酸塩を 0.3mg 静脈内投与された患者において、ショック、アナフィラキシーが報告されているため記載した。

11.1.2 市販後において虚血性大腸炎の症例が報告されたことから記載した。

本剤の投与により腹痛の悪化、血便など虚血性大腸炎が疑われる場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

11.1.3 海外において類薬(選択的 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬)で重篤な便秘の発現及びその合併症(腸閉塞、イレウス、宿便、中毒性巨大結腸、続発性腸虚血、腸管穿孔)が報告され、死亡例も認められている。イリボー錠においても、便秘、硬便が認められており、重篤な便秘があらわれる可能性があることから記載した。本剤の投与により便秘、硬便が認められた場合には患者の症状に応じて休薬、中止等の適切な処置を行うこと。(「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			貧血、白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少	
心臓障害			動悸	
胃腸障害	便秘、硬便	腹部膨満	腹痛、上腹部痛、悪心、胃不快感、胃炎、腹部不快感、痔核、排便障害、下痢、嘔吐、逆流性食道炎、十二指腸潰瘍、下腹部痛、肛門周囲痛、痔出血	血便
全身障害及び投与局所様態			胸部不快感、倦怠感、口渇	
肝胆道系障害		肝機能異常、 $\gamma$ -GTP 上昇	AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇	
感染症及び寄生虫症			憩室炎	
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛	
神経系障害			頭痛、傾眠	
腎及び尿路障害			尿中蛋白陽性、尿中ブドウ糖陽性、血中尿素増加	頻尿
皮膚及び皮下組織障害			発疹、蕁麻疹	
生殖系及び乳房障害			前立腺炎	

添付文書に記載している副作用で、複数の MedDRA PT を合算している副作用は以下のとおり(添付文書/MedDRA PT) :

胃炎/胃炎、びらん性胃炎

腹部不快感/腹部不快感(LLT: 胃不快感以外)

胃不快感/腹部不快感(LLT: 胃不快感)

肝機能異常/肝機能異常、肝障害、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇

発疹/薬疹、湿疹、発疹

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

下痢型 IBS 患者を対象とした国内臨床試験における副作用発現状況

	男性適応承認時の臨床試験			女性適応追加時の臨床試験	合計
	男女合算	男性	女性		
調査症例数	921	722	199	750	1,671
副作用等の発現症例数(%)	259(28.12)	172(23.82)	87(43.72)	292(38.93)	551(32.97)

副作用等の種類 (MedDRA PT)	副作用等の種類別発現例数 (%)				
<b>感染症および寄生虫症</b>					
急性副鼻腔炎	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
膀胱炎	—	—	—	3(0.40)	3(0.18)
憩室炎	2(0.22)	2(0.28)	—	—	2(0.12)
胃腸炎	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)</b>					
皮膚の新生物	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
<b>血液およびリンパ系障害</b>					
貧血	2(0.22)	1(0.14)	1(0.50)	2(0.27)	4(0.24)
鉄欠乏性貧血	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
<b>内分泌障害</b>					
甲状腺機能亢進症	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
<b>代謝および栄養障害</b>					
脱水	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
低蛋白血症	1(0.11)	—	1(0.50)	—	1(0.06)
<b>神経系障害</b>					
浮動性めまい	1(0.11)	1(0.14)	—	1(0.13)	2(0.12)
体位性めまい	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
頭痛	5(0.54)	2(0.28)	3(1.51)	5(0.67)	10(0.60)
感覚鈍麻	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
末梢性ニューロパチー	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
傾眠	2(0.22)	2(0.28)	—	1(0.13)	3(0.18)
<b>眼障害</b>					
眼瞼炎	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
アレルギー性結膜炎	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
眼乾燥	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
羞明	1(0.11)	—	1(0.50)	—	1(0.06)
<b>耳および迷路障害</b>					
頭位性回転性めまい	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
<b>心臓障害</b>					
動悸	3(0.33)	1(0.14)	2(1.01)	—	3(0.18)
<b>血管障害</b>					
静脈瘤	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
ほてり	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>					
鼻出血	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
鼻漏	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
口腔咽頭痛	1(0.11)	—	1(0.50)	—	1(0.06)
<b>胃腸障害</b>					
腹部不快感(LLT：胃不快感)	3(0.33)	3(0.42)	—	4(0.53)	7(0.42)
腹部不快感(LLT：胃不快感以外)	8(0.87)	7(0.97)	1(0.50)	—	8(0.48)
腹部膨満	46(4.99)	28(3.88)	18(9.05)	21(2.80)	67(4.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類 (MedDRA PT)	副作用等の種類別発現例数 (%)				
	男性適応承認時の臨床試験			女性適応追加 時の臨床試験	合計
	男女合算	男性	女性		
腹痛	12(1.30)	8(1.11)	4(2.01)	—	12(0.72)
下腹部痛	2(0.22)	1(0.14)	1(0.50)	—	2(0.12)
上腹部痛	10(1.09)	6(0.83)	4(2.01)	4(0.53)	14(0.84)
裂肛	1(0.11)	1(0.14)	—	2(0.27)	3(0.18)
口唇炎	1(0.11)	—	1(0.50)	—	1(0.06)
便秘	63(6.84)	36(4.99)	27(13.57)	109(14.53)	172(10.29)
下痢	3(0.33)	1(0.14)	2(1.01)	—	3(0.18)
十二指腸潰瘍	2(0.22)	2(0.28)	—	—	2(0.12)
腸炎	1(0.11)	1(0.14)	—	1(0.13)	2(0.12)
硬便	65(7.06)	39(5.40)	26(13.07)	183(24.40)	248(14.84)
鼓腸	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
胃炎	3(0.33)	1(0.14)	2(1.01)	1(0.13)	4(0.24)
びらん性胃炎	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
胃食道逆流性疾患	2(0.22)	2(0.28)	—	1(0.13)	3(0.18)
血便排泄	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
痔核	4(0.43)	2(0.28)	2(1.01)	—	4(0.24)
メレナ	1(0.11)	—	1(0.50)	—	1(0.06)
悪心	4(0.43)	3(0.42)	1(0.50)	3(0.40)	7(0.42)
肛門周囲痛	2(0.22)	2(0.28)	—	—	2(0.12)
嘔吐	3(0.33)	1(0.14)	2(1.01)	1(0.13)	4(0.24)
胃十二指腸炎	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
排便障害	6(0.65)	2(0.28)	4(2.01)	2(0.27)	8(0.48)
痔出血	2(0.22)	2(0.28)	—	—	2(0.12)
消化管運動障害	1(0.11)	1(0.14)	—	1(0.13)	2(0.12)
肛門そう痒症	1(0.11)	1(0.14)	—	1(0.13)	2(0.12)
<b>肝胆道系障害</b>					
肝機能異常	5(0.54)	4(0.55)	1(0.50)	8(1.07)	13(0.78)
肝障害	1(0.11)	1(0.14)	—	1(0.13)	2(0.12)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>					
円形脱毛症	1(0.11)	—	1(0.50)	—	1(0.06)
皮膚囊腫	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
蕁麻疹	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
皮膚乾燥	1(0.11)	—	1(0.50)	—	1(0.06)
湿疹	1(0.11)	—	1(0.50)	—	1(0.06)
発疹	2(0.22)	—	2(1.01)	1(0.13)	3(0.18)
蕁麻疹	2(0.22)	2(0.28)	—	1(0.13)	3(0.18)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>					
背部痛	2(0.22)	1(0.14)	1(0.50)	—	2(0.12)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
側腹部痛	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
筋骨格痛	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
筋骨格硬直	1(0.11)	—	1(0.50)	—	1(0.06)
<b>腎および尿路障害</b>					
頻尿	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
蛋白尿	—	—	—	2(0.27)	2(0.12)
<b>生殖系および乳房障害</b>					
機能性子宮出血	—	—	—	2(0.27)	2(0.12)
月経遅延	1(0.11)	—	1(0.50)	—	1(0.06)
不規則月経	1(0.11)	—	1(0.50)	—	1(0.06)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類 (MedDRA PT)	副作用等の種類別発現例数 (%)				
	男性適応承認時の臨床試験			女性適応追加 時の臨床試験	合計
	男女合算	男性	女性		
頻発月経	1(0.11)	—	1(0.50)	—	1(0.06)
前立腺炎	2(0.22)	2(0.28)	—	—	2(0.12)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>					
胸部不快感	2(0.22)	1(0.14)	1(0.50)	—	2(0.12)
顔面浮腫	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
倦怠感	4(0.43)	3(0.42)	1(0.50)	—	4(0.24)
浮腫	—	—	—	2(0.27)	2(0.12)
末梢性浮腫	—	—	—	2(0.27)	2(0.12)
発熱	1(0.11)	—	1(0.50)	1(0.13)	2(0.12)
口渇	2(0.22)	2(0.28)	—	—	2(0.12)
<b>臨床検査</b>					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12(1.30)	11(1.52)	1(0.50)	1(0.13)	13(0.78)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8(0.87)	7(0.97)	1(0.50)	—	8(0.48)
血中ビリルビン増加	8(0.87)	7(0.97)	1(0.50)	4(0.53)	12(0.72)
血中コレステロール減少	1(0.11)	—	1(0.50)	—	1(0.06)
血中コレステロール増加	1(0.11)	1(0.14)	—	1(0.13)	2(0.12)
血中クレアチニン増加	1(0.11)	—	1(0.50)	2(0.27)	3(0.18)
血中乳酸脱水素酵素減少	1(0.11)	—	1(0.50)	—	1(0.06)
血中乳酸脱水素酵素増加	4(0.43)	4(0.55)	—	—	4(0.24)
血中カリウム減少	1(0.11)	—	1(0.50)	1(0.13)	2(0.12)
血中カリウム増加	1(0.11)	1(0.14)	—	2(0.27)	3(0.18)
血中尿素増加	—	—	—	4(0.53)	4(0.24)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12(1.30)	11(1.52)	1(0.50)	6(0.80)	18(1.08)
尿中ブドウ糖陽性	2(0.22)	2(0.28)	—	—	2(0.12)
ヘマトクリット減少	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
ヘモグロビン減少	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
肝機能検査異常	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
血小板数減少	3(0.33)	1(0.14)	2(1.01)	—	3(0.18)
赤血球数減少	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
白血球数減少	4(0.43)	2(0.28)	2(1.01)	3(0.40)	7(0.42)
白血球数増加	6(0.65)	4(0.55)	2(1.01)	3(0.40)	9(0.54)
血小板数増加	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
尿中蛋白陽性	5(0.54)	4(0.55)	1(0.50)	3(0.40)	8(0.48)
トランスアミナーゼ上昇	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
血中アルカリホスファターゼ減少	1(0.11)	1(0.14)	—	—	1(0.06)
血中アルカリホスファターゼ増加	7(0.76)	7(0.97)	—	2(0.27)	9(0.54)
腎機能検査異常	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)
尿中ウロビリノーゲン増加	—	—	—	1(0.13)	1(0.06)

男性適応承認時迄の臨床試験：第Ⅱ相試験[CL-201]、第Ⅲ相試験[CL-202]、長期投与試験[CL-203] の併合解析

下痢型過敏性腸症候群患者(男女)を対象とした国内臨床試験において、本剤投与群で2件(0.2%)以上認められた副作用(臨床検査値異常を含む)を添付文書に記載

女性適応追加時の臨床試験：第Ⅱ相試験(女性)[CL-701]、第Ⅲ相試験(女性)[CL-702]、長期投与試験(女性)[CL-703]の併合解析

下痢型過敏性腸症候群患者(男女)を対象とした国内臨床試験及び女性適応追加時の国内臨床試験において、本剤投与群で4件(0.2%)以上認められた副作用(臨床検査値異常を含む)を添付文書に追加記載

MedDRA PT/LLT：ICH 国際医薬用語集日本語版 Ver16.1 基本語/下層語

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

男性下痢型 IBS 患者を対象とした製造販売後調査等における副作用発現状況

	特定使用成績調査	製造販売後臨床試験
調査症例数	2,862	194
副作用等の発現症例数(%)	104(3.63)	41(21.13)
副作用等の種類 (MedDRA PT)	副作用等の種類別発現例数(%)	
<b>感染症および寄生虫症</b>		
憩室炎	1(0.03)	—
口腔ヘルペス	1(0.03)	—
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)</b>		
結腸癌	1(0.03)	—
<b>血液およびリンパ系障害</b>		
貧血	—	2(1.03)
<b>内分泌障害</b>		
副腎機能亢進症	1(0.03)	—
<b>精神障害</b>		
不安	1(0.03)	—
不眠症	1(0.03)	—
身体表現性消化管系障害	1(0.03)	—
無為	1(0.03)	—
<b>神経系障害</b>		
頭痛	—	1(0.52)
<b>眼障害</b>		
視力低下	1(0.03)	—
<b>血管障害</b>		
高血圧	1(0.03)	—
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>		
アレルギー性鼻炎	1(0.03)	—
上気道の炎症	1(0.03)	—
咳嗽	—	1(0.52)
<b>胃腸障害</b>		
腹部膨満	3(0.10)	2(1.03)
腹痛	2(0.07)	—
上腹部痛	1(0.03)	2(1.03)
虚血性大腸炎	1(0.03)	—
便秘	62(2.17)	5(2.58)
下痢	2(0.07)	—
硬便	7(0.24)	21(10.82)
胃炎	2(0.07)	—
胃食道逆流性疾患	1(0.03)	—
血便排泄	1(0.03)	—
痔核	—	2(1.03)
過敏性腸症候群	1(0.03)	—
悪心	1(0.03)	—
<b>肝胆道系障害</b>		
肝機能異常	1(0.03)	2(1.03)
肝障害	1(0.03)	—

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類 (MedDRA PT)	副作用等の種類別発現例数(%)	
	特定使用成績調査	製造販売後臨床試験
<b>皮膚および皮下組織障害</b>		
薬疹	1(0.03)	—
紅斑	1(0.03)	—
発疹	1(0.03)	—
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>		
背部痛	1(0.03)	—
側腹部痛	1(0.03)	—
<b>腎および尿路障害</b>		
血尿	—	1(0.52)
頻尿	1(0.03)	—
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>		
胸部不快感	1(0.03)	—
胸痛	1(0.03)	—
異常感	1(0.03)	—
<b>臨床検査</b>		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	—	2(1.03)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	1(0.52)
血中ビリルビン増加	2(0.07)	2(1.03)
血中コレステロール増加	—	2(1.03)
血中カリウム増加	—	1(0.52)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	1(0.52)
尿中ブドウ糖陽性	—	1(0.52)
体重増加	2(0.07)	—
白血球数減少	—	1(0.52)
肝酵素上昇	1(0.03)	—
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>		
処置後便秘	1(0.03)	—

特定使用成績調査：ラモセトロン塩酸塩(イリボー錠)の特定使用成績調査-男性の下痢型過敏性腸症候群患者に対する安全性および有効性の評価-

製造販売後臨床試験：下痢型過敏性腸症候群(男性)患者を対象としたコプライマリーエンドポイント検討のための予備試験 [CL500]、下痢型過敏性腸症候群(男性)患者を対象とした二重盲検群間比較試験-[CL-501]

MedDRA PT/LLT：ICH 国際医薬用語集日本語版 Ver16.1 基本語/下層語

#### VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

女性下痢型 IBS 患者を対象とした製造販売後調査等における副作用発現状況<sup>26)</sup>

	特定使用成績調査
調査症例数	592
副作用等の発現症例数(%)	37(6.3)

副作用等の種類 (MedDRA PT)	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合：%)
感染症および寄生虫症	1(0.2)
ウイルス性上気道感染	1(0.2)
精神障害	1(0.2)
双極性障害	1(0.2)
胃腸障害	36(6.1)
便秘	28(4.7)
腹部膨満	3(0.5)
下痢	3(0.5)
硬便	3(0.5)
悪心	2(0.3)
上腹部痛	1(0.2)
慢性胃炎	1(0.2)
消化管運動障害	1(0.2)

特定使用成績調査：ラモセトロン塩酸塩（イリボー錠）の特定使用成績調査—女性  
の下痢型過敏性腸症候群患者に対する安全性および有効性の評価—

MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集日本語版 Ver21.0 器官別大分類／基本語

#### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

#### 10. 過量投与

設定されていない



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 11. 適用上の注意

<イリボー錠 2.5 $\mu$ g、イリボー錠 5 $\mu$ g>

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<イリボーOD錠 2.5 $\mu$ g、イリボーOD錠 5 $\mu$ g>

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は舌の上ののせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

(解説)

<製剤共通>

14.1.1 一般的留意事項として記載している。

本剤には PTP(Press Through Package)包装の仕様があるので、日薬連第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。近年 PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがあるので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

<イリボーOD錠 2.5 $\mu$ g、イリボーOD錠 5 $\mu$ g>

14.1.2 OD 錠は水ありでも服用可能だが、唾液のみでも口腔内で速やかに崩壊するという製剤学的特徴があることを記載した。

14.1.3 OD 錠を寝たままの状態の水なしで服用させた場合、食道に付着して炎症を起こすことが考えられるため、OD 錠を寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

本剤と同一有効成分を含有するナゼア注射液 0.3mg の申請にあたり、以下に示す各種一般薬理試験を実施した。その結果、ラモセトロン塩酸塩は 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用が発現する用量より極めて高用量で、摘出モルモット回腸においてアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮ならびに自動運動収縮を抑制し、麻酔イヌにおいて血圧の一過性の低下等を示した<sup>59)</sup>。また、ラットの胃排出を用量依存的に促進した<sup>60)</sup>。そのほか、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系及び泌尿器系に影響を及ぼさなかった<sup>59)</sup>。また、ラモセトロン塩酸塩の光学異性体及び代謝物はマウスの一般行動に影響を及ぼさなかった<sup>61)</sup>。

一般薬理試験の成績一覧を示す。

試験項目		動物 (例数)	試験方法 試験条件	投与 経路	試験成績
中枢 神経 系	行動 <sup>59)</sup>	マウス (3~6)	Irwin の方法	iv	0.1、1、10 及び 100µg/kg、1mg/kg で影響なし
	自発運動量 <sup>59)</sup>	マウス (20)	Animex 法	iv	0.1、1、10、100µg/kg で影響なし
	麻酔作用 <sup>59)</sup>	マウス (3)	単独作用	iv	0.1、1、10、100µg/kg で影響なし
		マウス (10)	ヘキソバルビター ル投与(ip)	iv	0.1、1、10、100µg/kg で影響なし
	痙攣作用 <sup>59)</sup>	マウス (3)	単独作用	iv	0.1、1、10、100µg/kg で影響なし
		マウス (8)	ペンテトラゾール 持続投与(iv)	iv	0.1、1、10、100µg/kg で影響なし
		マウス (5)	最大電撃	iv	0.1、1、10、100µg/kg で影響なし
	疼痛反応 <sup>59)</sup>	マウス (10)	酢酸ライジング	iv	0.1、1、10、100µg/kg で影響なし
マウス (10)		圧刺激	iv	0.1、1、10、100µg/kg で影響なし	
体温 <sup>59)</sup>	マウス (10)	直腸温	iv	0.1、1、10、100µg/kg で影響なし	
呼吸・ 循環 器系	呼吸、血圧、心拍数、左心 室内圧、max.dp/dt、総頸動 脈血流量、大腿動脈血流量、 心電図(Ⅱ) <sup>59)</sup>	イヌ (3)	ペントバルビター ル麻酔下	iv	0.1、1、10、100µg/kg で影響なく、 1mg/kg で一過性の血圧及び左心 室内圧の低下(それぞれ約 15 及び 10%)、総頸及び大腿動脈血流量 の軽度増加(2/3 例、それぞれ平均 約 10 及び 50%)あるいは低下(1/3 例、それぞれ約 10 及び 15%)
自律 神経 系	抗コリン、抗ヒスタミン、 抗 BaCl <sub>2</sub> 作用 <sup>59)</sup>	モルモット (4)	摘出回腸のアセチ ルコリン、ヒスタミ ン、塩化バリウムに よる収縮	<i>in vitro</i>	10 <sup>-9</sup> ~10 <sup>-5</sup> M で影響なく、10 <sup>-4</sup> M で アセチルコリン、ヒスタミン、塩 化バリウムによる収縮を抑制

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目		動物 (例数)	試験方法 試験条件	投与 経路	試験成績
消化器系	摘出回腸運動 <sup>59)</sup>	モルモット (5)	自動運動	<i>in vitro</i>	10 <sup>-7</sup> ~10 <sup>-5</sup> M で影響なく、10 <sup>-4</sup> M で張力及び運動振幅の低下
	胃排出能 <sup>60)</sup>	ラット (9~10)	自然排出	iv	0.1、0.3μg/kg で影響なく、1、3、10μg/kg で亢進
		ラット (8~10)	シスプラチン投与 (ip)	iv	0.1μg/kg で影響なく、0.3、1、3μg/kg で胃排出能低下を改善
	消化管輸送能 <sup>59)</sup>	マウス (10)	炭末輸送	iv	0.1、1、10、100μg/kg で影響なし
泌尿器系	尿排泄 <sup>59)</sup>	ラット (8)	生理食塩水負荷、尿量、尿中電解質 (Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> )	iv	0.1、1、10、100μg/kg で影響なし

iv : 静脈内投与、ip : 腹腔内投与

また、本剤の申請にあたり、GLP 基準に則して下記の試験を追加した。

試験項目		動物種	投与 経路	投与量	性別及び 動物数/群	試験成績
中枢神経系	一般症状及び行動 (Irwin の方法) <sup>62)</sup>	ラット	経口	0.3、3、30 mg/kg	雄 6 例/群	影響なし
呼吸循環器系	hERG カリウムチャンネル (パッチクランプ法) <sup>62)</sup>	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> mol/L	5 例/群	10 <sup>-6</sup> mol/L で有意に阻害 (阻害率 : 19.7%) E-4031 は 10 <sup>-7</sup> mol/L で 86.4%抑制
	心筋活動電位 (ガラス微小電極法) <sup>62)</sup>	モルモット 摘出乳頭筋	<i>in vitro</i>	10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> mol/L	雄 5 例/群	影響なし E-4031 は 10 <sup>-7</sup> mol/L で APD <sub>30</sub> 、APD <sub>60</sub> 、APD <sub>90</sub> をそれぞれ 20.4、27.2、及び 27.1%延長
	一般症状、呼吸循環動態及び血漿中濃度 (テレメトリー法) <sup>62)</sup>	イヌ (無麻酔)	経口	0.3、3、30 mg/kg	雄 4 例/群	0.3、3mg/kg で影響なし 30mg/kg で有意な心拍数増加、並びに投与後 0.5 時間に 4 例中 2 例で、及び 1 時間に全例で嘔吐発現 3mg/kg 投与時の C <sub>max</sub> =217ng/mL

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて、経口投与により検討した。ラットでは、投与後に自発運動の減少、腹臥がみられ、眼瞼下垂、呼吸緩徐、痙攣の後死亡した。LD<sub>50</sub> 値は、雄で 1,264mg/kg、雌では 816~904mg/kg であった<sup>63)</sup>。イヌでは、60mg/kg で投与 1~3 時間後に嘔吐、流涎及び腹臥がみられたが、その他には異常所見は認められなかった。<sup>63,64)</sup>。いずれの動物でも明らかな性差はみられなかった。

動物種	投与経路及び期間	投与量(mg/kg)	試験成績(mg/kg/日)	
ラット <sup>63)</sup>	経口、単回投与	667~1500	LD <sub>50</sub>	♂1,264 ♀816~904
イヌ <sup>63,64)</sup>	経口、単回投与	30、60	最小致死量	♂>60 ♀>60

#### (2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて、3 ヶ月間の経口投与により検討した。ラットでは、100mg/kg 以上で尿電解質の排泄量の増加、腎臓の近位尿細管上皮細胞内の褐色色素(リポフスチン)の沈着したライソゾームの増加がみられた。300mg/kg では尿の白濁(薬物結晶尿)がみられ、腎及び肝重量の増加も認められた。ラットにおける無毒性量は、30mg/kg と推定された<sup>65)</sup>。イヌでは、10mg/kg 以上で軟便がみられた。20mg/kg では粘液便、水様便がみられるとともに、嘔吐及び流涎が散見された。イヌにおける無毒性量は 3mg/kg と推定された<sup>64,65)</sup>。

ラット及びイヌを用いて、12 ヶ月の経口投与により検討した。ラットでは、100mg/kg で腎及び肝重量の増加がみられ、腎臓の近位尿細管上皮細胞内の褐色色素(リポフスチン)の沈着が認められた。亜急性毒性試験で認められた尿細管上皮細胞の変化は 12 ヶ月の長期投与によっても、変性あるいは壊死へ進行することはなかった。ラットにおける無毒性量は 10mg/kg と推定された<sup>65)</sup>。イヌでは最高投与量の 10mg/kg まで薬物投与の影響は認められなかった<sup>64,65)</sup>。

動物種	投与経路及び期間	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)
ラット <sup>65)</sup>	経口、3 ヶ月間	10、30、100、300	30
	経口、12 ヶ月間	1、10、100	10
イヌ <sup>64,65)</sup>	経口、13 週間	1、3、10、20	3
	経口、52 週間	1、3、10	10

#### (3) 遺伝毒性試験<sup>66)</sup>

細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いる *in vitro* 不定期 DNA 合成誘発試験及びマウスにおける小核試験のいずれにおいても、変異原性を示す所見は認められなかった。

#### (4) がん原性試験<sup>67)</sup>

マウス及びラットを用いて経口投与による 24 ヶ月間投与試験を実施したが、いずれの臓器においても腫瘍発現の増加は認められなかった。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (5) 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギを用いて、経口投与により検討した。ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験では、雌雄の一般毒性学的無毒性量は 50mg/kg であった。ラットにおける器官形成期投与試験では、10mg/kg 以上で母動物の摂餌量の減少、体重の増加抑制がみられたが、妊娠の維持、出産及び哺育に影響はみられなかった。胎児に対する発育抑制作用、致死作用及び催奇形作用は認められなかった。ウサギにおける器官形成期投与試験では、25mg/kg 以上で母動物の摂餌量に一過性の減少がみられたが、胎児に対する発育抑制作用、致死作用及び催奇形作用は認められなかった。ラットにおける周産期及び授乳期投与試験では、10mg/kg 以上で母動物体重の増加がみられた。300mg/kg では自発運動の減少、腹臥がみられ、妊娠 18 日及び妊娠 23 日(分娩中)に各 1 例が死亡した。出生児に対しては、300mg/kg で体重増加抑制がみられたが、形態分化、行動機能及び生殖能に対する影響は認められなかった<sup>68)</sup>。

	動物種	投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	
妊娠前及び 妊娠初期	ラット(雄)	経口	10、50、300	F <sub>0</sub> 50	F <sub>1</sub> 300
	ラット(雌)	経口	1、3、10、50、300	F <sub>0</sub> 50	F <sub>1</sub> 50
器官形成期	ラット	経口	10、50、300	F <sub>0</sub> < 10	F <sub>1</sub> 300
	ウサギ	経口	5、25、125	F <sub>0</sub> 5	F <sub>1</sub> 125
周産期及び 授乳期	ラット	経口	10、50、300	F <sub>0</sub> < 10	F <sub>1</sub> 50

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 依存性<sup>69)</sup>

一般薬理試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験の成績から、中枢神経系への作用はないと判断されたため、依存性試験は実施しなかった。

#### 2) 抗原性<sup>70)</sup>

モルモットにおける全身性アナフィラキシー試験、アルサス型及び遅延型皮膚反応試験、マウスにおける IgE 抗体産生試験のいずれにおいても抗原性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：イリボー錠 2.5 $\mu$ g、イリボー錠 5 $\mu$ g、イリボーOD錠 2.5 $\mu$ g、イリボーOD錠 5 $\mu$ g  
劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：ラモセトロン塩酸塩  
劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

<イリボー錠 2.5 $\mu$ g、イリボー錠 5 $\mu$ g>

#### 20. 取扱い上の注意

本品はアルミ袋により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

<イリボーOD錠 2.5 $\mu$ g、イリボーOD錠 5 $\mu$ g>

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 本品はアルミ袋により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は湿気及び光を避けて保存すること。

20.2 製剤表面に白または赤い斑点が見られることがあるが、本剤の添加物によるものである。

20.3 製剤の特性上、擦れにより錠剤表面が一部白く見えることがある。

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：

イリボー錠・イリボーOD錠を服用される患者さんへ(イリボー錠・OD錠服用の注意点を記載した適正使用資料)(「XⅢ.2.その他の関連資料」の項参照)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ナゼア OD錠 0.1mg、ナゼア注射液 0.3mg

同 効 薬：セレキノロン錠 100mg／トランコロンP配合錠／トランコロン錠 7.5mg、コロネル錠 500mg／コロネル細粒 83.3%

### 7. 国際誕生年月日

1996年7月10日(日本)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
イリボー錠 2.5 $\mu$ g	2008年7月16日	22000AMX01708	2008年9月12日	2008年10月7日
イリボー錠 5 $\mu$ g	2008年7月16日	22000AMX01709	2008年9月12日	2008年10月7日
イリボーOD錠 2.5 $\mu$ g	2013年8月15日	22500AMX01542	2013年12月13日	2014年1月15日
イリボーOD錠 5 $\mu$ g	2013年8月15日	22500AMX01543	2013年12月13日	2014年1月15日

製造販売一部変更承認年月日：2015年5月26日(効能又は効果、用法及び用量の追加による)

## X. 管理的事項に関する項目

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2015年5月26日

<効能又は効果>

旧：男性における下痢型過敏性腸症候群

新：下痢型過敏性腸症候群

<用法及び用量>

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 $\mu$ g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 $\mu$ gまでとする。

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<再審査結果：男性における下痢型過敏性腸症候群>

公表年月日：2014年3月24日

内容：薬事法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

<再審査結果：女性における下痢型過敏性腸症候群>

公表年月日：2020年12月9日

内容：薬機法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

### 11. 再審査期間

イリボー錠2.5 $\mu$ g、イリボー錠5 $\mu$ g

男性における下痢型過敏性腸症候群：(4年間)2008年7月16日～2012年7月15日：終了

女性における下痢型過敏性腸症候群：(4年間)2015年5月26日～2019年5月25日：終了

イリボーOD錠2.5 $\mu$ g、イリボーOD錠5 $\mu$ g

女性における下痢型過敏性腸症候群：(4年間)2015年5月26日～2019年5月25日：終了

### 12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
イリボー錠2.5 $\mu$ g	2399014F1026	2399014F1026	118800401	620008435
イリボー錠5 $\mu$ g	2399014F2022	2399014F2022	118801101	620008436
イリボーOD錠2.5 $\mu$ g	2399014F3029	2399014F3029	122676801	622267601
イリボーOD錠5 $\mu$ g	2399014F4025	2399014F4025	122677501	622267701

### 14. 保険給付上の注意

該当資料なし

# X I . 文 献

---

## 1. 引用文献

- 1) Drossman, D. A. et al. : Functional gastrointestinal disorders. : Boston, Little, Brown. : 1994 : pp1 [R-04659]
- 2) Sandler, R. S. : Gastroenterology 1990 ; 99(2) : 409-415 (PMID : 2365191) [R-04655]
- 3) Talley, N. J. : Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 1999 ; 13(3) : 371-384 (PMID : 10580915) [R-04656]
- 4) Irritable bowel syndrome Supporting documentation and analysis. In : Decision Base 8. Waltham, Decision Resources Inc. : 2004 : pp18 [R-04657]
- 5) Miyata, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1991 ; 259(1) : 15-21 (PMID : 1656016) [NA-033]
- 6) Drossman, D. A. et al. : Rome II : The Functional Gastrointestinal Disorders, 2nd Ed, Degnon Associates, McLean : 2000
- 7) Li, Y. Q. et al. : J. Gastroenterol. Hepatol. 2004 ; 19(2) : 187-191 (PMID : 14731129) [R-06235]
- 8) Zuo, X. L. et al. : J. Gastroenterol. 2006 ; 41(4) : 311-317 (PMID : 16741609) [R-04966]
- 9) Zuo, X. L. et al. : J. Gastroenterol. Hepatol. 2007 ; 22(12) : 2330-2337 (PMID : 18265445) [R-06234]
- 10) 中島 光好 他 : 臨床と研究 1995 ; 72(11) : 2912-2926 [NA-088]
- 11) 社内報告書(2008年7月16日承認 CTD2.7.2.3.3)(DIR150037)
- 12) Matsueda, K. et al. : Digestion 2008 ; 77(3-4) : 225-235 (PMID : 18667823) [IB-00008]
- 13) 社内報告書(2008年7月16日承認 CTD2.7.6.5) (DIR150038)
- 14) 社内報告書(DIR150020)
- 15) 社内報告書(2015年5月26日承認 CTD2.7.6.8) (DIR150016)
- 16) 松枝 啓 他 : 臨床医薬 2008 ; 24(7) : 633-654 [IB-00006]
- 17) O'Donnell, L. J. D. et al. : BMJ 1990 ; 300(6722) : 439-440 (PMID : 2107897) [R-05047]
- 18) 社内報告書 : 女性患者・第Ⅲ相試験 (2015年5月26日承認 CTD2.7.6.6) (DIR150021)
- 19) 社内報告書(DIR150017)
- 20) 松枝 啓 他 : 臨床医薬 2008 ; 24(7) : 655-678 [IB-00007]
- 21) 社内報告書(2008年7月16日承認 CTD2.7.3.3.1.4.2) (DIR080066)
- 22) 社内報告書(DIR150022)
- 23) 社内報告書(DIR150019)
- 24) 社内報告書(DIR200207)
- 25) 社内報告書(DIR150018)
- 26) 寺田 出 他 : 新薬と臨床 2020 ; 69(2) : 128-146 [IB-00204]
- 27) Hirata, T. et al. : Neurogastroenterol Motil. 2008 ; 20(5) : 557-565 (PMID : 18221252) [IB-00001]
- 28) 社内報告書(2008年7月16日承認 CTD2.6.2.2.1.1) (DIR080073)
- 29) Hirata, T. et al. : J. Pharmacol. Sci. 2007 ; 104(3) : 263-273 (PMID : 17652911) [NA-00380]
- 30) Hirata, T. et al. : J. Pharmacol. Sci. 2008 ; 106(2) : 264-270 (PMID : 18296863) [NA-00388]
- 31) 社内報告書(2008年7月16日承認 CTD2.6.2.2.3.1.3) (DIR080074)
- 32) Hirata, T. et al. : Inflammopharmacol. 2007 ; 15(1) : 5-9 (PMID : 17323187) [NA-00381]
- 33) 社内報告書(2008年7月16日承認 CTD 2.6.2.2.3.2.1)(DIR 200206)
- 34) Funatsu, T. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2007 ; 573(1-3) : 190-195 (PMID : 17658508) [NA-00390]
- 35) 社内報告書(2008年7月16日承認 CTD 2.6.2.2.3.2.3) (DIR200205)
- 36) 古家 英寿 他 : 臨床医薬 2007 ; 23(8) : 755-763 [NA-00383]
- 37) 社内報告書(2008年7月16日承認 CTD2.7.2.3.6.1) (DIR080096)
- 38) 社内報告書 : 健康成人・口腔内崩壊錠水なし (DIR120123)
- 39) 社内報告書 : 健康成人・口腔内崩壊錠水あり (DIR120124)
- 40) 古家 英寿 他 : 臨床医薬 2007 ; 23(8) : 765-772 [NA-00384]
- 41) Kadokura, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2008 ; 64(7) : 691-695 (PMID : 18438654) [IB-00003]
- 42) 社内報告書(2008年7月16日承認 CTD2.7.2.2.3.1) (DIR080084)
- 43) 社内報告書(2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.3) (DIR200203)
- 44) Kadokura, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2008 ; 64(6) : 605-609 (PMID : 18401578) [IB-00004]
- 45) 社内報告書(2008年7月16日承認 CTD 2.7.6.4) (DIR200204)
- 46) 社内報告書(DIR080077)



## X I . 文献

---

- 47) 社内報告書(DIR080078)
- 48) 社内報告書(DIR130025)
- 49) 社内報告書(DIR080079)
- 50) Yamamoto, C. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 2002 ; 54(8) : 1055-1063 (PMID : 12195819) [NA-00312]
- 51) 社内報告書(DIR080080)
- 52) 社内報告書(DIR080081)
- 53) 社内報告書(2008年7月16日承認 CTD2.7.2.2.1.1) (DIR080076)
- 54) 社内報告書(D199603030-02.00)
- 55) 社内報告書：ヒト肝ミクロソーム・代謝 (2008年7月16日承認 CTD2.7.2.2.1.2) (DIR080082)
- 56) 社内報告書(2008年7月16日承認 CTD2.6.2.2.5.1) (DIR080083)
- 57) 社内報告書(DIR080085)
- 58) 社内報告書(2008年7月16日承認 CTD2.7.2.2.1.5) (DIR150036)
- 59) 小澤 由起子 他：応用薬理 1994 ; 48(4) : 267-276 [NA-00284]
- 60) Miyata, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1995 ; 69(3) : 205-214 (PMID : 8699628) [NA-089]
- 61) 藤原 明 他：基礎と臨床 1996 ; 30(8) : 1973-1981 [NA-094]
- 62) 社内報告書(2008年7月16日承認 CTD 2.6.2.4、CTD 2.6.3.4) (DIR200208)
- 63) 社内報告書(DIR080090)
- 64) Tabata, H. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 1995 ; 45(7) : 760-766 (PMID : 8573218) [NA-124]
- 65) 社内報告書(DIR080091)
- 66) 社内報告書(DIR080095)
- 67) Tabata, H. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 1996 ; 46(6) : 560-566 (PMID : 8767344) [NA-00393]
- 68) 社内報告書(DIR080092)
- 69) 社内報告書(DIR080093)
- 70) 社内報告書(DIR080094)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

<イリボー錠>

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量
韓国	Iribow	2009年8月21日	錠剤 2.5 $\mu$ g
韓国	Iribow	2009年7月13日	錠剤 5 $\mu$ g
タイ	Iribow	2010年9月24日	錠剤 5 $\mu$ g

<イリボーOD錠>

海外では発売されていない。

(2021年1月現在)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

### 4. 効能又は効果

下痢型過敏性腸症候群

### 6. 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 $\mu$ g 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 $\mu$ g 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 $\mu$ g 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 $\mu$ g までとする。

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

#### (2) 小児等に関する記載

該当資料なし

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎

##### 【錠・OD錠共通】

以下の医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照

<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：粉碎

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

##### 【錠】

以下の医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照

<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：経管

##### 【OD錠】

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

イリボー錠・イリボーOD錠を服用される患者さんへ(イリボー錠・OD錠服用の注意点を記載した適正使用資材)

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net)

<https://amn.astellas.jp/>

製造販売

**アステラス製薬株式会社**

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号