

劇薬、処方せん医薬品
注意-医師等の処方せんにより
使用すること

劇薬、処方せん医薬品
注意-医師等の処方せんにより
使用すること

下痢型過敏性腸症候群治療剤

イリボー[®]錠2.5 μ g
イリボー[®]錠5 μ g

ラモセトロン塩酸塩錠

Irribow[®] Tablets 2.5 μ g・5 μ g

	錠 2.5 μ g	錠 5 μ g
承認番号	22000AMX01708	22000AMX01709
薬価収載	2008年9月	
販売開始	2008年10月	
国際誕生	1996年7月	

貯 法：気密容器、室温保存
〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕

**使用期限：ケース等に表示（製造後3年）
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

注 意：【取扱い上の注意】の項参照

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分 (1錠中)	添加物
イリボー錠 2.5 μ g	ラモセトロン塩酸塩 2.5 μ 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 μ g	ラモセトロン塩酸塩 5 μ g	

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
			表	裏	側面
イリボー錠 2.5 μ g	フィルムコーティング錠	淡黄色			
			直径	厚さ	重量
			5.6mm	3.0mm	0.078g
イリボー錠 5 μ g	フィルムコーティング錠	淡黄色			
			直径	厚さ	重量
			6.6mm	3.0mm	0.104g

【効能・効果】

男性における下痢型過敏性腸症候群

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

現時点で得られている臨床成績では、女性における本剤の有効性は認められず副作用発現率が高いことから、本剤を女性に対して投与しないこと。
〔「臨床成績」の項参照〕

【用法・用量】

通常、成人男性にはラモセトロン塩酸塩として5 μ 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 μ gまでとする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

用量調整を行う場合は1カ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。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (5)腹部手術歴のある患者は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。
- * (6)虚血性大腸炎や重篤な便秘が発現するおそれがあるので、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。（「副作用」の項参照）
- (7)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カ月を目処に、治療の継続、終了を検討すること。

2. 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。（「薬物動態」の項参照）

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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
止しゃ剤 ロベラミド塩酸塩 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。

3. 副作用

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921例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は259例（28.1%）であり、主なものは便秘63例（6.84%）、硬便65例（7.06%）であった。（承認時：2008年7月）

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状（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、アナフィラキシー様症状が報告されてい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し、適切な処置を行うこと。

*2) 虚血性大腸炎（頻度不明）：虚血性大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、血便など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。

3) 重篤な便秘：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。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			貧血、血小板数減少、白血球数減少、白血球数増加	
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、嘔吐、逆流性食道炎、胃不快感、胃炎、十二指腸潰瘍、腹部不快感、下腹部痛、痔核、肛門周囲痛、排便障害、下痢、痔出血	血便
全身障害及び投与局所状態			胸部不快感、倦怠感、口渇	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
肝胆道系障害		ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇	肝機能異常、AST (GOT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇	
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			尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性	
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	

4. 高齢者への投与

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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

6. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人男女に本剤 5 μ g を空腹下单回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は約 1～3 時間でCmaxに達した後、約 5～7 時間の半減期で消失した。Cmax及びAUCの平均値は18.5～27.4 pg/mL及び125.3～215.9 pg・h/mLであった¹⁾²⁾。なお、健康成人に本剤0.4～1.6mgを単回経口投与すると、Cmax及びAUCは投与量に比例して上昇した³⁾。
(注)本剤の承認された1日最高投与量は10 μ gである。

(2) 反復投与

健康成人男性 6 名に本剤0.6mg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³⁾。
(注)本剤の承認された1日最高投与量は10 μ gである。

2. 代謝

*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が関与することが示されており⁴⁾、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。

3. 食事の影響

健康成人男性20名に本剤 5 μ g を空腹下もしくは食後単回経

口投与したところ、食後投与時のCmax及びAUCに影響は認められず、本剤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¹⁾。

4. 性差

健康成人男女各20名に本剤5 µgを単回経口投与したとき、女性のCmax及びAUCは男性のそれぞれ1.5倍及び1.7倍であった²⁾。

5. 薬物相互作用 (外国人データ)

健康非高齢成人男女24名にフルボキサミン (CYP1A2阻害作用を有する) を10日間服用下 (初日のみ50mg 1日1回、それ以降50mgを1日2回)、本剤10 µgを単回経口投与したところ、Cmax及びAUCは単独投与時に比べそれぞれ1.4倍及び2.8倍に上昇した⁵⁾。一方、健康非高齢成人男女35名にパロキセチン20mg (CYP2D6阻害作用を有する) を10日間服用下、本剤10 µgを単回経口投与したところ、Cmax及びAUCはともに影響を受けなかった⁶⁾。

【臨床成績】

国内で実施された無作為化二重盲検群間比較試験における成績は以下のとおりであった。本剤5 µgを1日1回、朝食前に経口投与したときの結果は、主要評価項目である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ド率に関して、本剤5 µg群はプラセボ群を上回り有意な差が認められた⁷⁾。また、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は本剤5 µg群で270例中65例 (24.07%)、プラセボ群で269例中36例 (13.38%) であり、本剤5 µg群で発現率5%以上の副作用は硬便であった⁸⁾。

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ド率 (男女)

投与群	症例数	レスポンド率	両側95%信頼区間		P値*	プラセボとの差
			下限	上限		
プラセボ	265	26.79%	21.56	32.55	<0.001	19.98%
イリボー5 µg	263	46.77%	40.61	53.00		

※: χ^2 検定 (有意水準: 両側0.05)

副作用発現率 (男女)

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	269	36例 (13.38%)	4 (1.49%)	2 (0.74%)	4 (1.49%)
イリボー5 µg	270	65例 (24.07%)	12 (4.44%)	20 (7.41%)	12 (4.44%)

【参考】

国内で実施された無作為化二重盲検群間比較試験における層別解析の結果、男女別の有効性及び主な副作用は以下のとおりであった。

1. 男性

主要評価項目である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ド率に関して、本剤5 µg群はプラセボ群を上回り有意な差が認められた。また、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は本剤5 µg群で215例中41例 (19.07%)、プラセボ群で227例中30例 (13.22%) であり、本剤5 µg群で発現率5%以上の副作用は硬便であった⁹⁾。

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ド率 (男性)

投与群	症例数	レスポンド率	両側95%信頼区間		P値*	プラセボとの差
			下限	上限		
プラセボ	223	24.22%	18.75	30.38	<0.001	22.70%
イリボー5 µg	211	46.92%	40.03	53.89		

※: χ^2 検定 (有意水準: 両側0.05)

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 (13.22%)	2 (0.88%)	1 (0.44%)	3 (1.32%)
イリボー5 µg	215	41例 (19.07%)	7 (3.26%)	13 (6.05%)	5 (2.33%)

2. 女性

主要評価項目である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ド率に関して、本剤5 µg群はプラセボ群に対する有意な差を示さなかった。また、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は本剤5 µg群で55例中24例 (43.64%)、プラセボ群で42例中6例 (14.29%) であり、女性では男性に比べ副作用発現率が高く、本剤5 µg群で発現率5%以上の副作用は便秘、硬便、腹部膨満であった⁸⁾。

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ド率 (女性)

投与群	症例数	レスポンド率	両側95%信頼区間		P値*	プラセボとの差
			下限	上限		
プラセボ	42	40.48%	25.63	56.72	0.732	5.68%
イリボー5 µg	52	46.15%	32.23	60.53		

※: χ^2 検定 (有意水準: 両側0.05)

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	42	6例 (14.29%)	2 (4.76%)	1 (2.38%)	1 (2.38%)
イリボー5 µg	55	24例 (43.64%)	5 (9.09%)	7 (12.73%)	7 (12.73%)

(注) 本剤の承認された効能・効果は、男性における下痢型過敏性腸症候群である。

【薬効薬理】

1. 5-HT₃受容体に対する親和性

受容体結合実験において、選択的なヒト5-HT₃受容体親和性を示した¹⁰⁾。

2. 5-HT₃受容体拮抗作用

セロトニンによるモルモット摘出結腸の収縮に対して、本剤は濃度依存的かつ競合的な抑制作用を示した¹⁰⁾。また、セロトニンによる麻酔ラットの一過性徐脈反射 (von Bezold-Jarisch反射) を用量依存的に抑制した¹⁰⁾。

3. 排便異常に対する作用

拘束ストレスによるラット下痢、恐怖条件付けストレスによるラット排便亢進及びセロトニンによるマウス下痢に対して、本剤は用量依存的な抑制作用を示した^{11)~13)}。

4. 大腸機能に対する作用

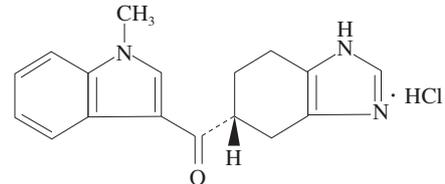
恐怖条件付けストレスによるラット大腸輸送能亢進、及びコルチコトロピン放出因子によるラット大腸水分輸送異常に対して、本剤は有意な改善作用を示した^{12) 14)}。

5. 腹痛に対する作用

拘束ストレスによるラット大腸痛覚閾値低下に対して、本剤は用量依存的な改善作用を示した¹¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ラモセトロン塩酸塩 (Ramosetron Hydrochloride)
 化学名: (-)-(R)-5-[(1-Methyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazole monohydrochloride
 構造式:



分子式: C₁₇H₁₇N₃O·HCl

分子量: 315.80

性状: ラモセトロン塩酸塩は白色～微帯黄白色の結晶性の粉末である。水又はメタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくい。吸湿性である。光によって変化する。

【取扱い上の注意】

注意: 本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

【包 装】

錠2.5 μ g : 100錠 (10錠 \times 10)、140錠 (14錠 \times 10)、
500錠 (バラ)、700錠 (14錠 \times 50)

錠5 μ g : 100錠 (10錠 \times 10)、140錠 (14錠 \times 10)、
500錠 (バラ)、700錠 (14錠 \times 50)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 古家英寿 他：臨床医薬 23(8) : 765, 2007 [NA-00384]
- 2) 古家英寿 他：臨床医薬 23(8) : 755, 2007 [NA-00383]
- 3) 中島光好 他：臨床と研究 72(11) : 2912, 1995 [NA-088]
- 4) 社内報告書 (ヒト肝ミクロソーム・代謝) (DIR080082)
- 5) Kadokura, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 64(7) : 691, 2008 [IB-00003]
- 6) Kadokura, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 64(6) : 605, 2008 [IB-00004]
- 7) Matsueda, K. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 43(10) : 1202, 2008 [IB-00020]
- 8) 社内報告書 (第Ⅲ相試験) (DIR090098)
- 9) 松枝 啓 他：臨床医薬 24(7) : 633, 2008 [IB-00006]
- 10) Hirata, T. et al. : J. Pharmacol. Sci. 104 : 263, 2007 [NA-00380]
- 11) Hirata, T. et al. : Neurogastroenterol. Motil. 20(5) : 557, 2008 [IB-00001]
- 12) Hirata, T. et al. : Inflammopharmacol. 15(1) : 5, 2007 [NA-00381]
- 13) Hirata, T. et al. : J. Pharmacol. Sci. 106(2) : 264, 2008 [NA-00388]
- 14) Funatsu, T. et al. : Eur. J. Pharmacol. 573(1-3) : 190, 2007 [NA-00390]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 営業本部D I センター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

☎ 0120-189-371

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

38341SgF
IB031105Z01