

コレクチム軟膏 0.5%・0.25% に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は
日本たばこ産業株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本たばこ産業株式会社

コレクテム軟膏 0.5%・0.25%に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	コレクテム軟膏 0.5%・0.25%	有効成分	デルゴシチニブ
製造販売業者	日本たばこ産業株式会社	薬効分類	872699
提出年月		令和3年3月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
皮膚感染症	3	悪性腫瘍	5	なし	
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし					

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	6
追加の医薬品安全性監視活動	
小児を対象とした市販直後調査	6
一般使用成績調査	6
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	8
追加のリスク最小化活動	
小児を対象とした市販直後調査による情報提供	8
医療従事者向け資材(コレクテム軟膏0.5%・0.25% 適正使用について)の作成と提供	8
患者／保護者向け資材(コレクテム軟膏0.5%・0.25%をお使いになる患者さまおよび保護者の方へ)の作成と提供	8

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年3月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門四丁目1番1号

氏名：日本たばこ産業株式会社

代表取締役社長 寺 畠 正道

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	① 2020年1月23日 ② 2021年3月23日	薬効分類	872699
再審査期間	① 8年(2020年1月23日 ~2028年1月22日) ② ①の残余期間 (2021年3月23日 ~2028年1月22日)	承認番号	① 30200AMX00046000 ② 30300AMX00243000
国際誕生日	2020年1月23日		
販売名	① コレクチム軟膏 0.5% ② コレクチム軟膏 0.25%		
有効成分	デルゴシチニブ		
含量及び剤型	① 1g中にデルゴシチニブ 5mgを含有する白色の軟膏 ② 1g中にデルゴシチニブ 2.5mgを含有する白色の軟膏		
用法及び用量	通常、成人には、 <u>0.5%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとする。</u> 通常、小児には、 <u>0.25%製剤を1日2回、適量を患部に塗布する。症状に応じて、0.5%製剤を1日2回塗布することができる。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとするが、体格を考慮すること。</u>		
効能又は効果	アトピー性皮膚炎		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	<u>令和3年3月23日に、小児用法用量及び0.25%製剤で承認事項一部変更承認を取得。</u>		

変更の履歴

前回提出日：

令和2年9月4日

変更内容の概要：

1. 住所変更（軽微変更）
2. 担当者名及び連絡先を変更（軽微変更）
3. 1.1 安全性検討事項 重要な特定されたリスク「皮膚感染症」の「重要な特定されたリスクとした理由」に、2歳以上16歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第III相臨床試験に関する記載を追加
4. 1.1 安全性検討事項 重要な特定されたリスク「皮膚感染症」の「リスク最小化活動の内容及びその選択理由」に、患者／保護者向け資材に関する記載を追加
5. 2 医薬品安全性監視計画の概要の「成人を対象とした市販直後調査」を実施終了に伴い削除
6. 2 医薬品安全性監視計画の概要に、「小児を対象とした市販直後調査」を追加
7. 2 医薬品安全性監視計画の概要の「一般使用成績調査」に、小児の目標症例数に関する記載を追加
8. 4 リスク最小化計画の概要の「成人を対象とした市販直後調査」を実施終了に伴い削除
9. 4 リスク最小化計画の概要に、「小児を対象とした市販直後調査による情報提供」を追加
10. 4 リスク最小化計画の概要に、「患者／保護者向け資材」に関する記載を追加
11. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧に、「小児を対象とした市販直後調査」を追加
12. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の「一般使用成績調査」の小児の目標症例数を追加
13. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の「成人を対象とした市販直後調査」を実施終了に伴い実施状況を更新
14. 5.3 リスク最小化計画の一覧の「成人を対象とした市販直後調査」を実施終了に伴い実施状況を更新
15. 5.3 リスク最小化計画の一覧に、「小児を対象とした市販直後調査」及び患者／保護者向け資材に関する記載を追加

変更理由：

- 1：会社移転に伴う変更
- 2：組織変更に伴う変更
- 3, 4, 6, 7, 9～12, 15：0.25%製剤の医薬品製造販売承認取得（新用量医薬品，剤形追加に係る医薬品）及び0.5%製剤の製造販売承認事項一部変更承認取得（新用量医薬品）に伴う変更
- 5, 8, 13, 14：成人を対象とした市販直後調査終了に伴う変更

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
皮膚感染症	
重要な特定されたリスクとした理由：	
<ul style="list-style-type: none">• 本剤は、ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤であり、JAK/STAT 経路を活性化するすべてのサイトカインシグナル伝達を阻害し、サイトカインにより誘発されるヒト T 細胞、B 細胞、マスト細胞及び単球等の免疫細胞及び炎症細胞の活性化を抑制する。その作用機序により、皮膚感染症のリスクが増大する可能性がある。• <u>16 歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相臨床試験において、皮膚感染症に分類された副作用が、本剤 0.5% 群で 7.7% (39/506 例) に認められた。皮膚感染症に分類された最も発現頻度が高い副作用は、適用部位毛包炎が 2.4% (12/506 例) であり、次いで、カポジ水痘様発疹が 1.6% (8/506 例) であった。なお、重篤な副作用としてカポジ水痘様発疹が 1 例認められた。</u>• <u>16 歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相比較試験において、皮膚感染症に分類された副作用は、本剤 0.5% 群 3.8% (4/106 例) ， プラセボ群 1.9% (1/52 例) であった。</u>• <u>2 歳以上 16 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相臨床試験において、皮膚感染症に分類された副作用が、本剤 (0.25% 又は 0.5%) 投与群で 6.6% (9/136 例) に認められた。皮膚感染症に分類された最も発現頻度が高い副作用は、適用部位毛包炎が 2.9% (4/136 例) であり、次いで、伝染性軟属腫が 1.5% (2/136 例) であった。</u>• <u>2 歳以上 16 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相比較試験において、皮膚感染症に分類された副作用は、本剤 0.25% 群 4.3% (3/69 例) ， プラセボ群 1.5% (1/68 例) であった。</u>	
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	
【内容】	
<ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動：一般使用成績調査	
【選択理由】	
日常診療下では、臨床試験にて除外されていた背景を有する患者においても本剤の使用が想定されることから、安全性を確認する目的で一般使用成績調査を実施する。	
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	
【内容】	
<ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「その他の副作用」の項に記載することにより、注意喚起を図る。• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。	

- 医療従事者向け資材の作成と提供
- 患者／保護者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者、患者及び患者の保護者に対し確実に情報提供し、適切な使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本剤の国内臨床試験において、悪性腫瘍に関連する副作用報告はないものの、既承認の JAK 阻害剤（経口剤）では悪性腫瘍の発現が報告されているため、重要な潜在的リスクに設定されている。 • 本剤の全身曝露は限定的ではあるものの、悪性腫瘍の発現状況を確認することは医学的に重要であることを踏まえ、重要な潜在的リスクとして設定した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動：一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>日常診療下における、悪性腫瘍の発現状況を確認する目的で一般使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現在、特記すべき注意喚起内容は無く、新たな情報が得られた後に検討することが適切と考えられるため。</p>
重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく、安全対策の検討及び実行</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
小児を対象とした市販直後調査	
<p>【実施期間】</p> <p>小児用法用量の承認取得から 6 ヶ月間</p> <p>【評価、報告の予定時期】</p> <p>調査終了から 2 ヶ月以内</p>	
一般使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>皮膚感染症，悪性腫瘍</p> <p>【目的】</p> <p>アトピー性皮膚炎患者を対象に，日常診療下における本剤の安全性，有効性等を検討する。</p> <p>【実施計画案】</p> <p>観察期間及び追跡調査期間：<u>観察期間は本剤使用開始日から起算して 6 ヶ月（間歇使用等における本剤未使用期間を含む）とする。</u></p> <p>なお，悪性腫瘍の発現状況について確認するため，使用開始 6 ヶ月時点で使用を継続している症例については，本剤使用開始時点から最長 3 年後まで追跡調査を行う。</p> <p>目標症例数：安全性解析対象症例数として 3,000 例</p> <p style="padding-left: 40px;"><u>うち，小児（2 歳以上 16 歳未満）300 例以上</u></p> <p>本剤の販売開始後，適切な時期に開始する。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>0.1%の発現頻度の副作用を 95%以上の確率で少なくとも 1 例以上検出可能な例数として，目標症例数を 3,000 例とした。なお，<u>3,000 例のうち，小児（2 歳以上 16 歳未満）症例についても評価できるよう，1%の発現頻度の副作用を 95%以上の確率で少なくとも 1 例検出可能な例数として，小児に対する目標症例数を 300 例以上とした。</u></p> <p><u>次に，成人と小児の皮膚感染症発現状況の比較可能性を検討した。本調査の観察期間（6 ヶ月）に近い観察期間（28 週間）の臨床試験での皮膚感染症の副作用発現割合は，成人対象の臨床試験（QBA4-1 試験）では 3.9%（6/154 例），小児対象の臨床試験（QBB4-1 試験）では 4.4%（6/136 例）であった。収集症例数を成人 2,700 例，小児 300 例，成人症</u></p>	

例における皮膚感染症の副作用発現割合を QBA4-1 試験の結果と同様の 3.9%、小児症例のリスク比が 2.0, 3.0 となる場合を仮定し、 χ^2 検定 (two-sided, $\alpha = 0.05$) を実施した場合の検出力を算出したところ、検出力はリスク比 2.0 の場合は 82.4%、リスク比 3.0 の場合は 99.7%であった。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

「安全性定期報告」により定期的な報告を行い、調査終了時に最終的な報告を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置、及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について、検討を行う。
- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について、検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について、検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
小児を対象とした市販直後調査による情報提供	
<p>【実施期間】 小児用法用量の承認取得から 6 ヶ月間</p> <p>【評価, 報告の予定時期】 調査終了から 2 ヶ月以内</p>	
医療従事者向け資材（コレクチム®軟膏 0.5%・0.25%適正使用について）の作成と提供	
<p>【安全性検討事項】 皮膚感染症</p> <p>【目的】 本剤の安全性及び適正使用に関する情報提供を行うことで、本剤に対する医療従事者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的内容】 医療従事者へ資材を配布、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期, 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現状況を確認し、リスク最小化策の内容について検討を行う。</p>	
患者／保護者向け資材（コレクチム®軟膏 0.5%・0.25%をお使いになる患者さまおよび保護者の方へ）の作成と提供	
<p>【安全性検討事項】 皮膚感染症</p> <p>【目的】 本剤の安全性及び適正使用に関して患者及び患者の保護者に情報提供を行うことで、本剤に対する患者及び患者の保護者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的内容】 医療従事者へ資材を配布、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期, 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現状況を確認し、リスク最小化策の内容について検討を行う。</p>	

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく，安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
成人を対象とした市販直後調査	該当せず	販売開始時から6ヵ月後	終了	作成済み（2021年2月提出）
小児を対象とした市販直後調査	該当せず	小児用法用量の承認取得から6ヵ月後	実施中	調査終了から2ヵ月以内
一般使用成績調査	3,000例 うち，小児（2歳以上16歳未満） 300例以上	安全性定期報告提出時，調査終了時	計画中	安全性定期報告時，調査終了時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
<u>成人を対象とした市販直後調査</u>	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内	<u>終了</u>
<u>小児を対象とした市販直後調査</u>	<u>実施期間：小児用法用量の承認取得から6ヵ月間</u> 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内	<u>実施中</u>
医療従事者向け資材の作成と提供	安全性定期報告時	<u>実施中</u>
患者／保護者向け資材の作成と提供	安全性定期報告時	<u>実施中</u>