

デュアック配合ゲルに係る 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株式会社ポーラファルマにあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

株式会社ポーラファルマ

デュアック®配合ゲルに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	デュアック®配合ゲル	有効成分	クリンダマイシンリン酸エステル水和物／過酸化ベンゾイル
製造販売業者	株式会社ポーラファルマ	薬効分類	872699
提出年月		平成 31 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
大腸炎(抗生物質関連大腸炎を含む)	3	全身性の過敏反応	5	なし	5
皮膚刺激症状	4				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性	6				

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要	
通常の医薬品安全性監視活動	7	通常のリスク最小化活動	10
追加の医薬品安全性監視活動		追加のリスク最小化活動	
使用成績調査	7	なし	
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要			
使用成績調査	9		

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

平成 31 年 3 月 29 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都品川区西五反田 8-9-5

氏名：株式会社ポーラファルマ

代表取締役社長 中道 淳一 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2015年3月26日	薬効分類	872699
再審査期間	平成34年12月25日迄（「ベピオゲル2.5%」の残余期間）	承認番号	22700AMX00635000
国際誕生日	1983年1月26日		
販売名	デュアック [®] 配合ゲル		
有効成分	クリンダマイシンリン酸エステル水和物／過酸化ベンゾイル		
含量及び剤型	クリンダマイシンリン酸エステル水和物をクリンダマイシンとして1%（1g中10mg（力価））及び過酸化ベンゾイルを3%含有する水溶性外用ゲル剤		
用法及び用量	1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。		
効能又は効果	＜適応菌種＞ 本剤に感性のブドウ球菌属、アクネ菌 ＜適応症＞ 尋常性ざ瘡		

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	再審査期間中

変更の履歴	
前回提出日	<u>平成 29 年 4 月 7 日</u>
変更内容の概要：	<ol style="list-style-type: none"> 1. 「1.1. 安全性検討事項」、 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」 から、 <u>製造販売後臨床試験に関する記載を削除。</u> 2. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」 の 「追加の医薬品安全性監視活動」 における <u>使用成績調査の実施期間を変更。</u> 3. 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」 における <u>製造販売後臨床試験の実施状況及び報告書の作成予定日を更新。</u>
変更理由：	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>製造販売後臨床試験が終了したため。</u> 2. <u>使用成績調査の調査期間を延長したため。</u> 3. <u>製造販売後臨床試験が終了したため。</u>

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	
大腸炎（抗生物質関連大腸炎を含む）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>クリンダマイシン（CLDM）は、全身投与後に下痢を引き起こすことが知られており、一部の患者では治療中又は治療の数週間後までに重度、若しくは場合により致死的な抗生物質起因性大腸炎又は偽膜性大腸炎が発現することが知られている。全世界から収集された市販後自発報告及び臨床試験の分析において、CLDM の外用剤を投与された患者から、下痢、血性下痢及び大腸炎（偽膜性大腸炎を含む）が報告されている。国内第Ⅲ相試験（STF115287 試験）においては、本剤塗布によりこれらの副作用は認められていないが、国内第Ⅰ相試験（STF114849 試験）では、軽度の下痢の副作用が 1 例報告された。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>本邦における使用実態下の大腸炎の発現状況を把握するため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> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化計画として、以下を実施する。 <p>1. 添付文書の「慎重投与」の項に「抗生物質に関連した下痢又は大腸炎の既往症のある患者〔偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれるおそれがある〕」の記載及び「重大な副作用」の項への記載</p> <p>2. 使用上の注意の解説の作成及び配布</p> <p>3. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>大腸炎（抗生物質関連大腸炎を含む）が発現するおそれがあることについて注意喚起を行うため。</p>

皮膚刺激症状

重要な特定されたリスクとした理由：

過酸化ベンゾイル（BPO）における皮膚刺激症状の発現はよく知られており、本剤における国内第 III 相試験（STF115287 試験）では、皮膚刺激症状の一つである接触皮膚炎が 500 例中 34 例（6.8%）発現したことから、また、国内製造販売後の症例の集積に伴い、紅斑や腫脹が顔面全体や頸部にまで及ぶ症例、水疱、びらん等があらわれ、重症化した症例があったことから特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
 - 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。
1. 使用成績調査（重点調査事項として設定）

【選択理由】

本邦における使用実態下での皮膚刺激症状の発現状況を把握するため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】

- 通常のリスク最小化計画として、以下を実施する。
1. 添付文書の「重要な基本的注意」及び「副作用」の項への関連事象の記載
 2. 使用上の注意の解説の作成及び配布
 3. 患者向医薬品ガイドによる情報提供

【選択理由】

皮膚刺激症状に関する情報提供を医療関係者に対し行い、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
全身性の過敏反応	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>米国食品医薬品局（FDA）により、BPO を含む市販のざ瘡治療外用剤は、稀ではあるが重篤又は生命を脅かす可能性のあるアレルギー反応又は重度の刺激を引き起こす可能性がある旨、注意喚起を行っている。</p> <p>なお、2013 年 7 月までに、重篤又は生命を脅かす可能性のあるアナフィラキシー反応は CLDM1%-BPO3%配合ゲル及び CLDM1%-BPO5%配合ゲルの国内外の臨床試験からは認められていない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本邦における使用実態下での全身性の過敏反応の発現状況を把握するため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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化計画として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「重要な基本的注意」の項への関連事象の記載 2. 使用上の注意の解説の作成及び配布 3. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>全身性の過敏反応が発現する可能性について注意喚起を行うため。</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

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における尋常性ざ瘡患者に対する有効性に関する情報収集を行うため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下における有効性の検討を目的とし、安全性に関する評価とともに、有効性に関する情報も収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全性対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 大腸炎（抗生物質関連大腸炎を含む）、皮膚刺激症状、全身性の過敏反応</p> <p>【目的】 使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集、評価</p> <p>【実施計画案】 実施期間：調査期間は2年8ヵ月（登録期間は1年9ヵ月） 目標症例数：2,000例（安全性解析対象例数として1,100例） 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は12週間。 重点調査事項：皮膚刺激症状</p> <p>【実施計画の根拠】 重点調査事項に設定している皮膚刺激症状のうち、国内第Ⅲ相試験（STF115287試験）において、治験薬の投与中止に至った有害事象で最もよくみられた事象は接触皮膚炎であった。国内第Ⅲ相試験において、接触皮膚炎の副作用が6.8%（34/500、95%信頼区間；4.75% - 9.37%）に発現していることから、使用実態下での発現頻度が上限の10%であった場合を想定し、これをより高い推定精度で検証するために、信頼区間幅を5%より狭く設定することとした。発現頻度10%（点推定値）の副作用において、95%信頼区間幅を4%以内に収めるために必要な症例数を算出すると914例となる。更に、頻度の低い未知の副作用を収集する（発現頻度0.3%以上の副作用を少なくとも1例収集できる）こともできるよう、安全性解析対象症例数を1,100例、脱落症例を見込んで目標症例数（登録予定症例数）を2,000例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 安全性定期報告時 安全性情報について包括的な検討を行うため。 ● 再審査申請時 回収された全ての調査票データの固定が終わった段階で得られた集計結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p>	

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• 皮膚刺激症状について、本剤による副作用としての発現割合、リスク要因が明確になった場合には、必要に応じて添付文書や資材の改訂要否を検討する。• 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が認められた場合には、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

使用成績調査

2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： <ol style="list-style-type: none">1. 添付文書への記載2. 使用上の注意の解説の作成及び配布3. 患者向医薬品ガイドによる情報提供

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・分析に基づく安全性対策の検討（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
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 ヵ月後	終了	作成済（平成 28年3月10日 提出）
使用成績調査	2,000例（安全性解析対象症例として 1,100例）	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・再審査申請時
製造販売後臨床試験	本剤投与群：175 例（試験目標被験者数：計350例）	最終報告書提出時	終了	作成済（平成 30年1月31日 提出）

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査	2,000例（安全性解析対象症例として 1,100例）	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・再審査申請時

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 使用上の注意の解説の作成及び配布 患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期：販売開始から 8 ヶ月以内 報告の予定時期：販売開始から 8 ヶ月以内	終了