

ラパリムスゲル0.2%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の責任はノーベルファーマ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。

ノーベルファーマ株式会社

ラパリムスゲル 0.2%に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ラパリムスゲル0.2%	一般名	シロリムス
承認取得者名	ノーベルファーマ株式会社	薬効分類	429
提出年月		平成31年4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
該当なし	3	光線過敏症	3	該当なし	3
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし					4

↓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	5
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後臨床試験	5
使用成績調査	5
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	7

↓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	7
追加のリスク最小化活動	

各項目の内容は RMP 本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

2019年 4 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都中央区新川一丁目17番24号

氏 名：ノーベルファーマ株式会社

代表取締役社長 塩村 仁

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	2018年3月23日	薬効分類	429
再審査期間	10年	承認番号	23000AMX00464000
国際誕生日	1999年9月15日		
販売名	ラパリムスゲル0.2%		
有効成分	シロリムス		
含量及び剤型	ゲル1g中シロリムス2mg		
用法及び用量	通常、1日2回、患部に適量を塗布する。		
効能又は効果	結節性硬化症に伴う皮膚病変		
承認条件	<ul style="list-style-type: none">・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。・ 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			
変更の履歴			
前回提出日： 2018年12月17日			
変更内容の概要： 1. P.7 4. リスク最小化計画の概要 追加のリスク最小化活動を削除し「該当なし」へ変更した。 2. P.8 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧 追加の医薬品安全性監視活動における追加の医薬品安全性監視活動（市販直後調査）の実施状況を「終了」へ変更した。			

3. P.8 5.3 リスク最小化計画の一覧

追加のリスク最小化活動における市販直後調査による情報提供の実施状況を「終了」へ変更した。

変更理由：

1.、2.及び3. 市販直後調査を終了したため

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
該当なし

重要な潜在的リスク
光線過敏症
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・モルモットの皮膚光感作性試験において、光線過敏様皮膚反応を示すとの報告がある¹⁾。・国内臨床試験において、光線過敏症や日光曝露との関連性を疑わせる有害事象は認められなかった。ただし、国内臨床試験においては直射日光回避対策（塗布部位及びその周辺への日焼け止めの使用、帽子の着用、日傘の使用、衣服等での遮光、可能な範囲での戶外活動の回避など）を実施していた。・他の免疫抑制作用を有する薬剤について、PUVA療法を含む紫外線療法が併用禁忌又は併用注意（慎重投与）として注意喚起されている。・以上の点を踏まえ、場合によっては強いかゆみを伴う発疹・発赤、腫れ、刺激感、水疱・ただれなどの激しい皮膚炎症反応や色素沈着、白斑があらわれたり、発疹・発赤、かゆみなどの症状が全身に広がったりする可能性も考えられることから、光線過敏症を重要な潜在的リスクとして設定した。 <p>1) 社内資料：シロリムス外用剤のモルモットにおける皮膚光感作性試験</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を実施する。・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2. 製造販売後臨床試験 <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査及び製造販売後臨床試験を通じて光線過敏症の発現状況・時期及び減量・休薬・中止後の状況等をより詳細に検討するため。</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活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「相互作用」に記載する。 <p>【選択理由】</p> <p>光線過敏症が発現する可能性について情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</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 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 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・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
製造販売後臨床試験	
	<p>【目的】 国内臨床試験終了時に本剤 of 継続投与を希望する結節性硬化症に伴う皮膚病変 of 患者を対象に、引き続き安全性、有効性を検討する。</p> <p>【実施期間】 製造販売承認後から販売開始まで（国内臨床試験からの切り替え試験として実施）</p> <p>【実施計画】 実施期間：承認日から販売開始日まで 観察期間：承認日から販売開始日まで 調査予定症例数：88症例 実施方法：国内臨床試験より継続して治療を希望する患者を本剤 of 承認日より販売開始日まで観察する。</p> <p>【実施計画 of 根拠】 国内臨床試験が終了する本剤承認日から本剤 of 販売開始日まで、継続的治療を希望する患者における安全性及び有効性を評価するため。</p> <p>【節目となる予定 of 時期及びその根拠】 試験終了時及び安全性定期報告時</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動 of 結果に基づいて実施される可能性 of ある追加 of 措置及びその開始 of 決定基準】 節目となる時期に医薬品リスク管理計画書 of 見直しを行う。</p>
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 光線過敏症</p> <p>【目的】 使用実態下における安全性及び有効性 of 把握</p> <p>【実施計画】 実施期間：調査期間：販売開始日から厚生労働大臣により、全例調査に関する承認条件を満たしたと判断されるまで（登録期間：販売開始日から厚生労働大臣により、全例調査に関する承認条件を満たしたと判断されるまで） 目標症例数：300症例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は52週間。</p> <p>【実施計画 of 根拠】 ・観察期間： 長期 of 観察が必要のため、観察期間を52週間と設定した。</p> <p>・目標症例数： 国内臨床試験において、本剤 of 重要な潜在的リスクである光線過敏症あるいは日光曝露との関連性を疑わせる本剤 of 因果関係を否定できない副作用は認</p>

められなかった。しかしながら、本剤はモルモットの皮膚光感作性試験において、光線過敏様皮膚反応を示すとの報告があることから、使用実態下での光線過敏症等の発現状況・時期及び減量・休薬・中止後の状況等をより詳細に検討する必要があると考えられる。このため、1%の発現頻度で本事象を95%以上の確率で少なくとも1件以上検出するために必要な症例数として、調査予定症例数を300例と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・最終報告書作成時：調査対象症例のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。
- ・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。

【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、RMPの見直しを行う。

- ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

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
製造販売後臨床試験	88症例	・安全性定期報告時 ・試験終了時	実施中	試験終了後
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済 (2019年1 月提出)
使用成績調査	300症例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	再審査期間 終了後

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
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
市販直後調査による情報 提供	販売開始から6ヵ月後	終了