

チラーヂン S 静注液 200 μ g 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あすか製薬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。

あすか製薬株式会社

医薬品リスク管理計画書

令和 2年2月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区芝浦二丁目5番1号

氏名：あすか製薬株式会社

代表取締役社長 山口 隆

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	2020年1月23日	薬効分類	87243
再審査期間	6年	承認番号	30200AMX00023000
国際誕生日	1952年1月1日		
販売名	チラーゼン®S静注液200 μ g		
有効成分	レボチロキシナトリウム水和物		
含量及び剤型	1管 (1mL) 中、レボチロキシナトリウム200 μ gを含有する。		
用法及び用量	<p>粘液水腫性昏睡 本剤を日局生理食塩液で希釈し、通常、成人には、レボチロキシナトリウムとして、1日目は50～400μgを緩徐に静脈内投与し、2日目以降は50～100μgを1日1回、緩徐に静脈内投与する。 なお、患者の状態に応じて適宜増減する。</p> <p>甲状腺機能低下症（ただし、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療が適さない場合に限る） 本剤を日局生理食塩液で希釈し、通常、成人には、レボチロキシナトリウムとして、25μgから投与を開始し、50～150μgを維持用量として、1日1回、緩徐に静脈内投与する。 なお、患者の状態に応じて適宜増減する。</p>		
効能又は効果	<p>粘液水腫性昏睡 甲状腺機能低下症（ただし、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療が適さない場合に限る）</p>		
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			

変更の履歴
前回提出日： 該当せず
変更内容の概要： 該当せず
変更理由： 該当せず

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	
狭心症、うっ血性心不全等の心血管障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>狭心症、陳旧性心筋梗塞、動脈硬化症、高血圧症等の重篤な心・血管系の障害のある患者への本剤の投与は、基礎代謝の亢進による心負荷により、病態が悪化するおそれがある。健康成人を対象とした国内臨床薬理試験において、狭心症、うっ血性心不全等の心血管障害は認められていないが、本邦の既承認経口製剤及び海外の自発報告（静脈投与）において重篤な症例が報告されている。</p> <p>以上より、狭心症、うっ血性心不全等の心血管障害を重要な特定されたリスクとした。</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> <p>通常 医薬品安全性監視活動 追加 医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>一般使用成績調査において、本剤による製造販売後の当該副作用の発現状況を調査する。</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>通常 リスク最小化活動 添付文書の「禁忌」、「慎重投与」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項において注意喚起を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し、本剤投与による当該副作用発現の可能性について情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
肝機能障害及び黄疸	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>健康成人を対象とした国内臨床薬理試験において、肝機能障害及び黄疸は認められていないが、本邦の既承認経口製剤及び海外の自発報告（静脈投与）において重篤な症例が報告されている。</p> <p>以上より、肝機能障害及び黄疸を重要な特定されたリスクとした。</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> <p>通常 医薬品安全性監視活動 追加 医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>一般使用成績調査において、本剤による製造販売後の当該副作用の発現状況を調査する。</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】 通常のリスク最小化活動 添付文書の「重大な副作用」、「その他の副作用」の項において注意喚起を行う。</p> <p>【選択理由】 医療従事者に対し、本剤投与による当該副作用発現の可能性について情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
<p>副腎クリーゼ</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>甲状腺ホルモンは副腎皮質ホルモンの代謝を促進し、副腎皮質機能不全を亢進させ、副腎クリーゼを起こすおそれがある。</p> <p>健康成人を対象とした国内臨床薬理試験及び海外の自発報告（静脈投与）において、副腎クリーゼは認められていないが、本邦の既承認経口製剤において重篤な症例が報告されている。</p> <p>以上より、副腎クリーゼを重要な特定されたリスクとした。</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】 通常のみ薬品安全性監視活動 追加のみ薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</p> <p>【選択理由】 一般使用成績調査において、本剤による製造販売後の当該副作用の発現状況を調査する。</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】 通常のリスク最小化活動 添付文書の「慎重投与」、「重大な副作用」の項において注意喚起を行う。</p> <p>【選択理由】 医療従事者に対し、本剤投与による当該副作用発現の可能性について情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
<p>晩期循環不全</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>低出生体重児や早産児への甲状腺ホルモンの投与が、新生児に潜在的に存在している副腎不全を増悪して晩期循環不全を起こすとの報告がある。特に極低出生体重児や超早産児で起こりやすく、また、本剤の投与後早期に起こりやすい。</p> <p>健康成人を対象とした国内臨床薬理試験及び海外の自発報告（静脈投与）において、晩期循環不全は認められていないが、本邦の既承認経口製剤において重篤な症例が報告されている。</p> <p>以上より、晩期循環不全を重要な特定されたリスクとした。</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】 通常 医薬品安全性監視活動 追加 医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</p> <p>【選択理由】 一般使用成績調査において、本剤による製造販売後の当該副作用の発現状況を調査する。</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】 通常 リスク最小化活動 添付文書の「重大な副作用」、「小児等への投与」の項において注意喚起を行う。</p> <p>【選択理由】 医療従事者に対し、本剤投与による当該副作用発現の可能性について情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
<p>ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>健康成人を対象とした国内臨床薬理試験において、ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応は認められておらず、本邦の既承認経口製剤において重篤な症例の報告はないものの、海外の自発報告（静脈投与）において重篤なショック及びアナフィラキシー関連事象が報告されている。</p> <p>ショック、アナフィラキシー等の過敏症反応は発現した場合は致死的な転帰に至る可能性も否定できない重篤な事象である。</p> <p>以上より、ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応を重要な特定されたリスクとした。</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】 通常 医薬品安全性監視活動 追加 医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</p> <p>【選択理由】 一般使用成績調査において、本剤による製造販売後の当該副作用の発現状況を調査する。</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】 通常 リスク最小化活動 添付文書の「禁忌」及び「重大な副作用」の項において注意喚起を行う。</p> <p>【選択理由】 医療従事者に対し、本剤投与による当該副作用発現の可能性について情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>

重要な潜在的リスク
該当なし

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	
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・分析に基づく安全対策を検討し、実行する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後2ヵ月以内
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 狭心症、うっ血性心不全等の心血管障害、肝機能障害及び黄疸、副腎クリーゼ、晩期循環不全、ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応</p> <p>【目的】 日常診療の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 調査期間：販売開始日から4年間 患者登録期間：販売開始日から3年間 調査予定症例数：100例 実施方法：中央登録方式 観察期間：粘液水腫性昏睡又は甲状腺機能低下症（ただし、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療が適さない場合に限る）（以下「甲状腺機能低下症」）に伴う症状が改善する、または経口投与が可能となり経口製剤に切り替えるまでの期間とする。 ただし、観察期間は最大3ヵ月間とする。</p> <p>【実施計画の根拠】 国内臨床試験は健康男性を対象とした臨床薬理試験であり症例数は極めて少ない。本剤投与の対象となる患者数は、粘液水腫性昏睡では約7～90人／年と推定される。一方で甲状腺機</p>

	<p>能低下症については臨床使用に係る情報がなく患者数の推定は困難である。 本調査に組み込まれる症例数が粘液水腫性昏睡の推定患者数の下限であった場合、登録期間中（3年間）に収集出来る症例数は約20例となる。また、甲状腺機能低下症については粘液水腫性昏睡と同程度以上として約80例を収集する計画とし、目標症例数を100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> <ol style="list-style-type: none"> 1.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。 2.調査終了時（最終解析時）：登録症例全例のデータ固定後に最終集計を実施し、報告書を作成し、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】</p> <p>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"> ・新たな安全性検討事項の有無及び本調査の計画変更（特に収集可能な症例数）の必要性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必要性について検討を行う。 ・現時点で設定した安全性検討事項に関しリスク因子等が明らかになった場合には、リスク最小化策の変更の必要性を検討する。また、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必要性を検討する。
--	--

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を行う。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	<p>実施期間：販売開始後6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後2ヵ月以内</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を検討し、実行する。				
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6ヵ月後	販売開始時より実施予定	調査終了から 2ヵ月以内
一般使用成績調査	100例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	販売開始時より実施予定	調査終了後 1年目途

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		
追加のリスク最少化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査における情報提供	販売開始6ヵ月後	販売開始時より実施予定