

ベピオゲル 2.5%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マルホ株式会社にあります。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。

マルホ株式会社

ベピオゲル2.5%に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ベピオゲル2.5%	有効成分	過酸化ベンゾイル
製造販売業者	マルホ株式会社	薬効分類	872699
提出年月		平成28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
皮膚刺激症状	3	全身性の過敏反応	3	使用実態下における長期の安全性	4
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における長期の有効性	5頁				頁

↓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
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)	6
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	6
	6
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査	8

↓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	9
添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供	9
追加のリスク最小化活動	9
該当なし	9

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 7 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 大阪市北区中津 1-5-22

氏 名 : マルホ株式会社

代表取締役社長 高木 幸一 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	2014年12月26日	薬効分類	872699
再審査期間	8年	承認番号	22600AMX01392000
国際誕生日	不明		
販売名	ベピオゲル 2.5%		
有効成分	過酸化ベンゾイル		
含量及び剤型	白色のゲル剤 1g 中過酸化ベンゾイル 25mg を含む		
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	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			

変更の履歴

前回提出日:

2015年2月6日

変更内容の概要:

- ① 1.1 安全性検討事項, 2.医薬品安全性監視計画の概要,及び 4.リスク最小化計画の概要から市販直後調査を削除
- ② 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧, 及び 5.3 リスク最小化計画の一覧における市販直後調査状況を「終了」に変更
- ③ 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧及び 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧における, 特定使用成績調査の実施状況を「実施中」に変更
- ④ 1.1 安全性検討事項 重要な特定されたリスク「皮膚刺激症状」の重要な特定されたリスクとした理由に国内の発現状況を追記

変更理由:

- ①②市販直後調査を終了したため
- ③ 特定使用成績調査を開始したため
- ④ 添付文書の改訂根拠となった国内自発報告の情報を情報提供するため

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	
皮膚刺激症状	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の有効成分である過酸化ベンゾイルは刺激性を有しており、国内臨床試験（M605101-01試験、M605101-02試験）においても、本剤との因果関係が否定できない有害事象として皮膚剥脱18.6%（81/435例）、適用部位紅斑13.8%（60/435例）、適用部位刺激感14.0%（61/435例）、適用部位そう痒感4.8%（21/435例）及び接触性皮膚炎2.8%（12/435例）等の皮膚刺激症状が比較的高い頻度で認められた。これらの症状で本剤の中止が必要なものはほとんどなかったものの、このうち、接触性皮膚炎については中等度の症例が多く、稀に重症化する可能性は否定できない。<u>また、国内製造販売後の自発報告においても、紅斑や腫脹が顔面全体や頸部にまで及ぶ症例が報告されている。</u></p> <p>以上より、「皮膚刺激症状」を重要な特定されたリスクに設定した。</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> <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. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後の皮膚刺激症状の発現状況をより詳細に把握するため。</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「副作用」の「その他の副作用」に記載して注意喚起を行う。・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。 <p>【選択理由】 医療関係者に対し皮膚刺激症状に関する情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
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： 米国FDAより、過酸化ベンゾイル又はサリチル酸を含む一部のOTCご瘡治療外用薬について、稀ではあるが死亡につながるおそれのある重篤な過敏反応を引き起こす可能性があるとして、2014年6月25日に注意喚起が発出された。処方薬は対象外で、現時点ではこの原因が有効成分、基剤成分、あるいはその組み合わせのいずれかであるかは特定されていない。国内臨床試験では該当する症状は報告されていないが、米国での報告から過酸化ベンゾイルが関与する可能性も否定できないこと、当該海外措置において注意喚起されている過敏反応は全身性の症状で、皮膚局所の刺激症状は異なるとされていることから、「全身性の過敏反応」を重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後の全身性の過敏反応の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 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」に全身性の過敏反応について記載し注意喚起を行う。 【選択理由】 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	
使用実態下における長期の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 国内では、限定された環境下での国内臨床試験 (M605101-02試験) にて長期の安全性 (投与期間: 52週) は確認されているものの、使用実態下における長期の安全性については確認されていないことから、重要な不足情報に設定する。</p>
	<p>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. 特定使用成績調査 【選択理由】 使用実態下における長期の安全性をより詳細に把握するため。</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】 なし</p> <p>【選択理由】 現状、本剤の長期の安全性に関し特記すべき注意喚起内容はない。製造販売後の副作用の発現状況に応じて、新たな知見が得られた場合は更なる注意喚起の要否を検討する。</p>
--	---

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下における長期の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 国内では、限定された環境下での国内臨床試験 (M605101-02試験) にて長期の有効性 (投与期間: 52週) は確認されているものの、使用実態下における長期の有効性については確認されていないことから、有効性に関する検討事項として設定する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集し、安全性及び有効性に影響を与えらるる要因を検討する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 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の検討(及び実行)	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 皮膚刺激症状、使用実態下における長期の安全性</p> <p>【有効性検討事項】 使用実態下における長期の有効性</p> <p>【目的】 尋常性ざ瘡に対して本剤を使用した患者での日常診療下における長期の安全性及び有効性に関する情報を収集し、安全性及び有効性に影響を与えられ考えられる要因を検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：調査期間は2015年7月から3年間(登録期間は2015年7月から1年6ヵ月間) 調査予定症例数：1,000例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は12ヵ月間。 重点調査項目：皮膚刺激症状(皮膚剥脱、適用部位紅斑、適用部位刺激感、適用部位そう痒感、接触性皮膚炎等)の発現状況</p> <p>【実施計画の根拠】 症例数の設定根拠： 国内臨床試験(M605101-01試験、M605101-02試験)において、本剤の重要な特定されたりスクである「皮膚刺激症状」のうち、接触性皮膚炎の副作用発現症例率は2.8%(12/435例)であり、中等度に該当する接触性皮膚炎の副作用発現症例率は1.4%(6/435例)であった。そこで、1.4%の頻度で発現する副作用が検出可能な例数であり、かつ、使用実態下で長期観察した際に0.3%以上の頻度で発現する未知の副作用を95%以上の確率で検出可能な例数となるように、調査予定症例数を1,000例とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性について包括的な検討を行うため、本調査終了時並びに安全性定期報告毎を節目として評価及び報告を行う。</p> <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】 本調査終了時並びに安全性定期報告毎に、本剤の安全性及び有効性について検討する。新たな知見が得られた場合は、更なる医薬品安全性監視活動並びにリスク最小化活動の実</p>	

	施について検討する。
--	------------

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の「特定使用成績調査」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： 添付文書、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
該当事項なし

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
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み (2015年11 月提出)
特定使用成績調査	1,000例(最終報告書 作成時)／1,000例	調査開始後3 年6ヵ月(最終報告書作 成時) 安全性定期 報告時	2015年7月21 日より実施中	調査開始後3 年6ヵ月(最終報告書作 成時)

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
特定使用成績調査	1,000例(最終報告書 作成時)／1,000例	調査開始後3 年6ヵ月(最終 報告書作成時) 安全性定期報 告時	2015年7月 21日より実施 中	調査開始後3 年6ヵ月(最 終報告書作 成時)

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、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:販売開始から6ヵ月後 評価の予定時期:調査終了から2ヵ月以内 報告の予定時期:調査終了から2ヵ月以内	<u>終了</u>