

エピデュオゲルに係る 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ガルデルマ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。

ガルデルマ株式会社

エピデュオゲルに係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	エピデュオゲル	有効成分	アダパレン/過酸化ベンゾイル
製造販売業者	ガルデルマ株式会社	薬効分類	872699
提出年月	平成28年11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	5	なし	6
		重症皮膚副作用	6		
1.2. 有効性に関する検討事項			頁		
使用実態下での有効性			7		

↓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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	8
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	8
特定使用成績調査	8
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	10

↓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	11
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査リスク最小化	11

詳細につきましては、RMP の本文をご参照下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 11 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都新宿区西新宿八丁目 17 番 1 号

氏 名 : ガルデルマ株式会社

代表取締役 ルスロー・ヤヌシュ・ルディ 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	2016年7月4日	薬効分類	872699
再審査期間	2022年12月25日	承認番号	22800AMX00427000
国際誕生日	2007年9月7日		
販売名	エピデュオ®ゲル		
有効成分	アダパレン／過酸化ベンゾイル		
含量及び剤型	1g 中アダパレン 1mg(0.1%)、過酸化ベンゾイル 25mg(2.5%)を含有するゲル剤		
用法及び用量	1日1回、洗顔後、患部に塗布する。		
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：

平成 28 年 9 月 30 日

変更内容の概要：

1. 市販直後調査開始に伴い、「実施状況」に開始日を記載。

変更理由：

1. 記載整備のため

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：</p> <p>本剤の有効成分であるアダパレンと過酸化ベンゾイルはそれぞれ皮膚刺激性を有している。</p> <p>国内第Ⅲ相臨床試験においても、最も多かった副作用は皮膚刺激 8.0% (52/648 例) であった。重篤なものは認められなかった。</p> <p>また、国内第Ⅲ相臨床試験における局所刺激性スコアによる検討では、局所刺激事象の発現割合は、紅斑 49.7% (322/648 例)、落屑 60.5% (392/648 例)、皮膚乾燥 69.8% (452/648 例)、刺痛感/灼熱感 81.5% (528/648 例) 及びそう痒感 42.1% (273/648 例) であった。多くは軽度又は中等度であり、投与中止等により回復していたものの、稀に重症化する可能性は否定できない。</p> <p>また、過酸化ベンゾイルの単剤製品において、紅斑や腫脹が顔面全体や頸部にまで及ぶ症例が国内の市販後において報告されている。過酸化ベンゾイルを有効成分の一つとして有する本剤においても注視する必要がある。</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. 市販直後調査2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の皮膚刺激症状の発現状況を把握するため。</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」、「副作用」の「その他の副作用」及び「適用上の注意」に記載して注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。
- ・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実施する。

【選択理由】

医療関係者に対し情報提供と注意喚起を行い、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者に対して皮膚刺激症状の発現に対する注意を促すため。

重要な潜在的リスク

全身性の過敏反応

重要な潜在的リスクとした理由：

全身性の反応の可能性のあるアレルギー反応は、海外の市販後で15例報告されており、そのうち8例は重篤であった（2013年9月時点）。臨床試験（海外、国内）での報告はない。

本剤が生命を脅かす可能性のある重篤な反応を起こすというエビデンスは確認されていない。

重篤な全身性の過敏反応（特に「血管浮腫」）は、引き続き綿密にモニタリングする必要がある。

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. 市販直後調査
 2. 特定使用成績調査

【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。

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「禁忌」にリスクファクターと考えられる「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を、さらに「使用上の注意」の「重要な基本的注意」に「過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。」を記載して注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。
- ・ 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実施する。

【選択理由】

医療関係者に対し情報提供と注意喚起を行い、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者に対して全身性の過敏反応の発現に対する注意を促すため。

重症皮膚副作用

重要な潜在的リスクとした理由：

2015年9月までの集積調査で水疱性皮膚炎（重篤）と多形紅斑（非重篤）が各1例報告され、その後、スティーブンス・ジョンソン症候群（重篤）が1例報告されている（2016年3月時点）。臨床試験（海外、国内）での報告はない。免疫を介する炎症反応に主に起因すると考えられるため、主に刺激に起因すると考えられる「皮膚刺激症状」とは独立して取り扱う。本剤が重症皮膚副作用を起こすというエビデンスは確認されていない。

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. 市販直後調査
 2. 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の重症皮膚副作用の発現状況を把握するため。

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「禁忌」にリスクファクターと考えられる「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を、さらに「使用上の注意」の「重要な基本的注意」に「過敏症や重度皮膚刺激感が認められた場合は、本剤の使用を中止すること。」を記載して注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。
- ・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実施する。

【選択理由】

医療関係者に対し情報提供と注意喚起を行い、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者に対して重症皮膚副作用の発現に対する注意を促すため。

重要な不足情報

該当せず

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下での有効性	
	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有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 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	
市販直後調査	
	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
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none">・重要な特定されたリスク：皮膚刺激症状・重要な潜在的リスク：全身性の過敏反応、重症皮膚副作用 <p>【目的】</p> <p>本調査は、使用実態下における安全性及び有効性を把握し、以下の事項を確認するために実施する。</p> <ul style="list-style-type: none">・未知の副作用及び使用実態下における副作用発現状況（特に皮膚刺激症状、全身性の過敏反応及びアレルギー性皮膚炎を含むアレルギー性疾患、重症皮膚副作用の発現状況）・安全性、有効性等に影響を与えられ得る要因 <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none">・実施期間： 調査期間：2017年8月～2021年7月（4年間） 登録期間：2017年8月～2020年1月（2年6ヵ月） ただし、2020年1月までに登録症例数が調査予定症例数に達した場合は、その時点で登録期間を終了する。・調査予定症例数：1000例（安全性解析対象症例数）・実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は12ヵ月。 <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国内第3相臨床試験において副作用発現症例率は10.8%（70/648例）であった。皮膚刺激症状に関連する副作用は、皮膚刺激8.0%（52/648例）、皮膚疼痛0.9%（6/648例）などであり、全身性の過敏反応及び重症皮膚副作用は認められていないが、アレルギー性皮膚炎が0.6%（4/648例）に認められている。そこで、0.6%の頻度で発現する副作用が検出可能な例数であり、かつ、0.3%以上の頻度で発現する副</p>

作用が少なくとも1例出現する確率が95%以上となる例数とするため、調査予定症例数を1,000例とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時を節目として安全性について、本調査終了時を節目として安全性及び有効性について包括的な検討を行う。

報告の予定時期：安全性定期報告時、再審査申請時

【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（RMP）の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・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	
市販直後調査	
	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

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				
自発報告、文献・学会報告、外国措置報告、製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
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	<u>2016年11 月4日開始 (実施中)</u>	調査終了から2ヵ月 以内
特定使用成績調査	1000例(安全性 解析対象症例 として)	・安全性定期報告時 ・調査終了時	販売開始 後に実施 予定	安全性定期報告時 再審査申請時

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	1000例(安全性 解析対象症例 として)	・安全性定期報告時 ・調査終了時	販売開始 後に実施 予定	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		
添付文書及び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	発売開始から6ヵ月後	<u>2016年11月4日開始 (実施中)</u>