

# ロゼックスゲル 0.75%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

# ロゼックス®ゲル0.75%に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ロゼックス®ゲル0.75%	有効成分	メトロニダゾール
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9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
<a href="#">潰瘍部位からの出血</a>	3	<a href="#">末梢神経障害</a>	4
		【重要な不足情報】	頁
		なし	4
1.2. 有効性に関する検討事項		頁	
<a href="#">使用実態下での有効性</a>		5	

### ↓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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		6
追加の医薬品安全性監視活動		
<a href="#">使用成績調査</a>		6
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
<a href="#">使用成績調査</a>		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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		9
追加のリスク最小化活動		
<a href="#">市販直後調査</a>		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 9 月 16 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	2014年12月26日	薬効分類	872699
再審査期間	6年	承認番号	22600AMX01405000
国際誕生日	1959年7月29日		
販売名	ロゼックス®ゲル 0.75%		
有効成分	メロニダゾール		
含量及び剤型	1g 中メロニダゾール 7.5mg を含有するゲル剤		
用法及び用量	症状及び病巣の広さに応じて適量を使用する。潰瘍面を清拭後、1日1～2回ガーゼ等へのぼして貼付するか、患部に直接塗布しその上をガーゼ等で保護する。		
効能又は効果	がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減		
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：

平成 28 年 7 月 28 日

### 変更内容の概要：

1. 「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」の項の使用成績調査の実施期間を「2016 年 3 月～2020 年 3 月を想定（登録期間は 2016 年 3 月～2019 年 3 月を想定）」から「2016 年 3 月～2020 年 12 月を想定（登録期間は 2016 年 3 月～2019 年 11 月を想定）」へ変更
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の項及び「5.2 有効性に関する調査・試験の一覧」の項の使用成績調査の実施状況を「2016 年 3 月～2020 年 3 月末(実施中)」から「2016 年 3 月～2020 年 12 月(実施中)」へ変更

### 変更理由：

1. 2. 製造販売後調査等業務の一部を委託したことに伴い、実施期間及び登録期間を延長したため。(記載整備)

## 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	
潰瘍部位からの出血	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>国内臨床試験（がん性皮膚潰瘍の悪臭に対する治療における安全性及び有効性に関する14日間のオープン試験：第3相試験）において、潰瘍部位からの出血（皮膚新生物出血）の副作用が9.5%（2/21例）で報告されたため。悪性腫瘍が皮膚に浸潤あるいは転移し、その後増大、自壊すると出血しやすくなる。さらにドレッシング材が表層に接すると固着し剥がす際に表層を断裂させる可能性がある。したがって、交換の機械的操作が誘引となり、出血のリスクが増大する。出血が大量となった場合にはショック、貧血、心不全、意識障害等の全身性の症状が出現し、重篤化する可能性もある。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・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"><li>1. 使用成績調査</li></ol></li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>国内第3相臨床試験において発現した潰瘍部位からの出血（皮膚新生物出血）は、がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減にメロニダゾールを局所使用することにより新たに発現した副作用であった。製造販売後において、広く情報を収集し、出血の発現率・重篤度、発現時期等の状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・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」、「その他の副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者に対し確実な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し、安全性の確保を図るため。また、患者に対して潰瘍部位からの出血の発現に対する注意を促すため。</p>

## 重要な潜在的リスク

### 末梢神経障害

#### 重要な潜在的リスクとした理由：

海外の市販後において、メトロナダゾールの局所使用により、手足に末梢神経障害が発現した症例が12例報告されているが、大部分が回復又は軽快していた。また、メトロナダゾールの高用量（経口剤又は注射剤）を使用した場合に、重篤な末梢神経障害を発現することが知られており、本剤の広範囲への塗布により血漿中濃度が増加し、経口剤及び注射剤と同様の副作用が発現する可能性もある。なお、国内第3相臨床試験において、末梢性感覚ニューロパチーの有害事象1例（4.8%）が報告されている。

#### 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

##### 1. 使用成績調査

##### 【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、しびれ、感覚鈍麻、錯感覚等の末梢神経障害の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。

#### 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「重要な基本的注意」、「その他の副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。

##### 【選択理由】

医療関係者に対し確実な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し、安全性の確保を図るため。また、患者に対して末梢神経障害の発現に対する注意を促すため。

## 重要な不足情報

該当なし

## 1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下での有効性	
	<b>有効性に関する検討事項とした理由：</b> 使用実態下における有効性を確認するため。
	<b>有効性に関する調査・試験の名称：</b> 使用成績調査
	<b>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</b> 使用成績調査において、におい改善率、患者のQOL改善等を含む有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。

## 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： 自発報告及び製造販売後調査等からの副作用、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	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減を対象にメトロニダゾール外用剤を初めて使用した患者における安全性</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・重要な特定されたリスク：潰瘍部位からの出血</li><li>・重要な潜在的リスク：末梢神経障害</li></ul> <p><b>【目的】</b> 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"><li>・未知の副作用及び使用実態下における副作用発現状況（特に潰瘍部位からの出血、末梢神経障害の発現時期、リスク要因の特定）</li><li>・安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因（特に1日使用量、使用期間との関連性について）</li></ul> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・実施期間：調査期間は 2016年3月～<u>2020年12月</u>を想定（登録期間は2016年3月～<u>2019年11月</u>を想定）</li><li>・目標症例数（予定）：300例（乳癌以外のがん患者を含む）</li><li>・実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は原則として3ヵ月間とする。3ヵ月以上の長期継続使用例については、安全性に関する追跡調査を実施する。</li></ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 国内第3相臨床試験において副作用発現症例率が9.5%（2/21例、いずれも潰瘍部位からの出血）であったが、国内臨床試験にてエントリーされなかった乳癌以外のがん患者への使用、使用期間が長期にわたることも想定され、未知の副作用も発現すると考えられることから、1.0%の割合で発現する未知の副作用を95%の確率で少なくとも1例検出可能な例数として目標例数を300例と設定する。 なお、承認時には国内症例が限られていることから、納入先には順次使用成績調査の実施を依頼し、本実施計画の受け入れが可能な医療機関と契約を締結の上、処方後に来院可能な患者の中央登録を行い、症例が集積された時点で情報提供を行うことを予定している。</p> <p>国内外の文献によると本剤の使用期間は多くは1ヵ月から3ヵ月程度であり、観察期間を原則として3ヵ月間とする。3ヵ月以上の継続例については、長期使用例（最長1年間）として本剤の安全性を別途検討する。</p>



**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

安全性情報について包括的な検討を行うため、安全性定期報告時に集計解析を実施する。

**【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。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更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：
-----------------

添付文書及び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				
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カ月後	終了	作成済(2016年1月提出)
使用成績調査	300例	・安全性定期報告時 ・中間集計時 ・調査終了時（全症例固定後）	2016年3月～ <u>2020年12月</u> (実施中)	安全性定期報告として報告書を作成する。 最終報告として再審査申請時に再審査申請資料（添付資料）を作成する。

### 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	300例	・安全性定期報告時 ・中間集計時 ・調査終了時（全症例固定後）	2016年3月～ <u>2020年12月</u> (実施中)	安全性定期報告として報告書を作成する。 最終報告として再審査申請時に再審査申請資料（添付資料）を作成する。

### 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カ月後	終了