

マーデュオックス[®]軟膏 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中外製薬株式会社に
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。

中外製薬株式会社

マーデュオックス®軟膏に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | | |
|--------|-------------|---------|-----------------------------------|
| 販売名 | マーデュオックス®軟膏 | 有効成分 | マキサカルシトール/ ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル |
| 製造販売業者 | 中外製薬株式会社 | 薬効分類 | 872699 |
| 提出年月 | | 平成29年3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 |
| 高カルシウム血症 | 3 | 該当なし | 5 | 使用実態下での長期使用時における安全性 | 5 |
| 急性腎不全 | 4 | | | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | | | | |
| 使用実態下での長期使用時における有効性 | | | | | 6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 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | |
| 特定使用成績調査（再投与を含む長期使用） | | 6 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | | 頁 |
| 使用実態下での長期使用時における有効性 | | 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 | | |
| 該当なし | | 7 |

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 29年 3月 27日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

氏名：中外製薬株式会社

代表取締役社長 小坂 達朗 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3月28日 | 薬効分類 | 872699 |
| 再審査期間 | 6年 | 承認番号 | 22800AMX00382000 |
| 国際誕生日 | 2016年3月28日 | | |
| 販売名 | マーデュオックス®軟膏 | | |
| 有効成分 | マキサカルシトール ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル | | |
| 含量及び剤型 | マキサカルシトール 25 µg/g ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル 0.5 mg/g 白色半透明の軟膏剤 | | |
| 用法及び用量 | 通常，1日1回，適量を患部に塗布する。 | | |
| 効能又は効果 | 尋常性乾癬 | | |
| 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：

2016年10月21日

変更内容の概要：

1. 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動における「市販直後調査」の削除，及びその実施状況等の更新
2. 「特定使用成績調査（再投与を含む長期使用）」の実施状況の更新

変更理由：

1. 「市販直後調査」の終了に伴い更新する。
2. 「特定使用成績調査（再投与を含む長期使用）」の開始に伴い更新する。

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 | |
|-------------|---|
| 高カルシウム血症 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>日本人尋常性乾癬患者を対象に実施した第Ⅲ相臨床試験において、高カルシウム血症及びそれが疑われる症状（口渇、倦怠感、脱力感等）は認められていないが、軽度の血中カルシウム増加が副作用として報告されている（安全性評価対象166例のうち1例）。</p> <p>本剤の成分であるマキサカルシトールは活性型ビタミン D₃誘導体であり、血中カルシウム値を上昇させる作用がある。また、マキサカルシトールを有効成分とするオキサロール[®]軟膏・ローションの再審査期間中に報告された重篤な副作用のうち高カルシウム血症が最も多かった（重篤な副作用63例90件のうち56件）。高カルシウム血症は、精神症状、意識障害、急性腎不全等へのリスクになることが懸念され、オキサロール[®]軟膏・ローションの添付文書にて、重大な副作用として注意喚起されている。</p> <p>オキサロール[®]軟膏・ローションと同濃度のマキサカルシトールを含む本剤でも発生する可能性があるため、「高カルシウム血症」を重要な特定されたリスクに設定する。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none">(1) 個別症例の収集・評価(2) 研究報告：文献等収集及び評価(3) 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価(4) 有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価 <ul style="list-style-type: none">・追加の医薬品安全性監視活動 <p>特定使用成績調査（再投与を含む長期使用）</p> <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査にて得られた情報を基に本剤投与継続の使用実態及び本剤長期使用時の副作用の発現状況を把握し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</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 <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重大な副作用」、「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>当該副作用について情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |

急性腎不全

重要な特定されたリスクとした理由：

日本人尋常性乾癬患者を対象に実施した第Ⅲ相臨床試験において、急性腎不全は認められていない。しかし、本剤の成分であるマキサカルシトールによる高カルシウム血症に伴い急性腎不全が発現する可能性がある。また、オキサロール[®]軟膏・ローションの再審査期間中に多くの自発報告（重篤な副作用63例90件のうち急性腎不全13件、腎不全4件、腎機能障害3件）があり、オキサロール[®]軟膏・ローションの添付文書にて高カルシウム血症を伴う急性腎不全が重大な副作用として注意喚起されている。

オキサロール[®]軟膏・ローションと同濃度のマキサカルシトールを含む本剤でも発生する可能性があるため、「急性腎不全」を重要な特定されたリスクに設定する。

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) 個別症例の収集・評価
 - (2) 研究報告：文献等収集及び評価
 - (3) 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価
 - (4) 有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価
- ・追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（再投与を含む長期使用）

【選択理由】

特定使用成績調査にて得られた情報を基に本剤投与継続の使用実態及び本剤長期使用時の副作用の発現状況を把握し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。

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
通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」、
「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起を行う。

【選択理由】

当該副作用について情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため選択した。

| |
|-----------|
| 重要な潜在的リスク |
| 該当なし |

| | |
|---------------------|--|
| 重要な不足情報 | |
| 使用実態下での長期使用時における安全性 | |
| | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>一般にステロイド外用剤は局所性及び全身性副作用発生の懸念から、添付文書等で長期連用しないよう注意喚起されている。しかしながら、尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返す疾患であることから、間歇的に繰り返し投与される可能性は否定できない。</p> <p>開発段階では4週間を超える本剤使用時の安全性に関する情報は得られていないことから、4週間を超える投与を長期使用とし、長期使用時の安全性の検討が必要であると考へ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：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> (1) 個別症例の収集・評価 (2) 研究報告：文献等収集及び評価 (3) 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価 (4) 有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（再投与を含む長期使用） <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査にて得られた情報を基に本剤投与継続の使用実態及び本剤長期使用時の副作用の発現状況を把握し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</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 <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」の項に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤を長期使用した際の安全性は確立していないことを周知するため選択した。</p> |

1.2 有効性に関する検討事項

| | |
|---------------------|--|
| 使用実態下での長期使用時における有効性 | |
| | 有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は必要に応じて4週を超えて繰り返し使用されることが想定され、その際の有効性を検討するため。 |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（再投与を含む長期使用） |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 内容及び手法の概要並びに選択理由については、後述の2.医薬品安全性監視計画の概要の項に記載した。 |

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： (1) 個別症例の収集・評価 (2) 研究報告：文献等収集及び評価 (3) 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価 (4) 有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価 | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 特定使用成績調査（再投与を含む長期使用） | |
| | <p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク 高カルシウム血症，急性腎不全 重要な不足情報 使用実態下での長期使用時における安全性</p> <p>【目的】 本剤の投与及び再投与時の使用実態下での副作用の発現状況，安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を把握，検討する。また，重篤な高カルシウム血症及び急性腎不全の副作用が認められた場合に，本剤の長期使用の影響を検討する。</p> <p>【実施計画】 ・調査期間（予定）：調査開始から2年4カ月 ・症例登録期間（予定）：1年間 ・観察期間（予定）：投与開始日より52週間 ・予定症例数：300例 ・実施方法：本調査は中央登録方式で実施する。 ・調査項目：本剤投与例における再投与例を含む長期使用症例の割合，重篤な高カルシウム血症及び急性腎不全の副作用の発現状況と本剤の投与継続状況，皮膚所見</p> <p>【実施計画の根拠】 一般にステロイド外用剤は局所性及び全身性副作用発生の懸念から，添付文書等で長期連用しないよう注意喚起されている。しかしながら，尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返</p> |

| |
|--|
| <p>す疾患であることから、長期にわたり、間歇的に繰り返し投与される可能性は否定できない。従って、本剤の投与継続の使用実態の把握及び長期使用時における安全性及び有効性の検討を目的に、本調査の実施を計画した。なお、本調査において重篤な高カルシウム血症及び急性腎不全の副作用が認められた場合は本剤の長期使用の影響を検討する。</p> <p>【節目となる予定の時期およびその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査終了時に解析を行う。 <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決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・評価の結果、本剤の安全性上の観点から医療現場に注意喚起が必要と判断された場合には、手順書に従い、使用上の注意改訂等の措置を行なう。 |
|--|

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| |
|----------------------|
| 使用実態下での長期使用時における有効性 |
| 2. 医薬品安全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： 添付文書の作成（改訂） |
| 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 | | | | |
|--|----------------|------------|------|-----------|
| (1) 個別症例の収集・評価 (2) 研究報告：文献等収集及び評価 (3) 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価 (4) 有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価 | | | | |
| 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 | 販売開始より6カ月間 | 終了 | 2017年2月 |
| 特定使用成績調査（再投与を含む長期使用） | 300例（予定） | 調査終了時 | 実施中 | 2019年12月 |

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（再投与を含む長期使用） | 300例（予定） | 調査終了時 | 実施中 | 2019年12月 |

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|----------------|-----------------------|------|
| 添付文書の作成（改訂） | | |
| 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 | 市販直後調査終了時（販売開始から6カ月後） | 終了 |