

再審査報告書

平成 31 年 4 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	スミスリンローション 5%
有 効 成 分 名	フェノトリン
申 請 者 名	クラシエ製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	疥癬
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、1 週間隔で、1 回 1 本 (30 g) を頸部以下 (頸部から足底まで) の皮膚に塗布し、塗布後 12 時間以上経過した後に入浴、シャワー等で洗浄、除去する。
承 認 年 月 日	平成 26 年 3 月 24 日
再 審 査 期 間	4 年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した (別紙参照)。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

スミスリンローション5%（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表1に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表2に示す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が実施されている。

表1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 妊婦又は授乳婦への使用 小児への使用 角化型疥癬及び爪疥癬への使用
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

表2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 患者向け資材の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表3に示す使用成績調査が実施された。

表3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	疥癬に対する使用実態下での安全性及び有効性の検討
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> 妊婦又は授乳婦への使用 小児への使用 角化型疥癬及び爪疥癬患者への使用
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	疥癬の確定診断が可能な施設を選定し、本剤を使用した全症例を登録する。併せてレトロスペクティブ調査も実施する。
対象患者	疥癬患者
実施期間	平成26年8月～平成30年3月
目標症例数	3,000例
観察期間	有効性の確認が行われる日（有効性判定日）まで
実施施設数	284施設
収集症例数	3,211例
安全性解析対象症例数	3,080例
有効性解析対象症例数	2,805例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4及び表5に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供の概要

医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
目的	本剤の適正使用を推奨し、誤使用によるリスクを回避すること。

安全性検討事項	該当なし
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> • 納入時に、医薬情報担当者（以下、「MR」）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 • 企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 26 年 8 月～平成 30 年 3 月（継続実施中）

表 5 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材の作成と提供	
目的	患者、介護者等が本剤による治療及び使用方法に関して正しく理解し、適正な使用を促すこと。
安全性検討事項	該当なし
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> • 納入時に MR が医療機関へ情報提供するとともに、製品の箱への患者向け資材の封入をお知らせし、資材の活用を依頼する。 • 企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 26 年 8 月～平成 30 年 3 月（継続実施中）

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項の重要な不足情報については、以下のとおりであった。

使用成績調査の安全性解析対象 3,080 例のうち、妊婦は 14 例、授乳婦は 19 例収集され、いずれも副作用の発現は認められなかった。15 歳未満の小児は 324 例収集され、副作用発現割合は 3.1%（10/324 例）であった。小児の副作用発現割合は、15 歳以上 65 歳未満の 917 例における副作用発現割合 3.3%（30/917 例）と大きな差はなく、発現した副作用も、「皮膚および皮下組織障害」の事象が最も多いという傾向に違いはなかった。角化型疥癬は 90 例、爪疥癬は 6 例¹⁾ 収集され、副作用発現割合は 2.2%（2/91 例）であった。角化型疥癬の治療には、疥癬診療ガイドライン（日皮会誌 2015; 125: 2023-48）において内服と外用の併用が推奨されており、本調査では、併用薬の併用割合は 86.8%（79/91 例）、このうち内服薬であるイベルメクチンとの併用は 74.7%（68/91 例）と多かった。以上のことから、本剤の添付文書の「使用上の注意」において「使用経験がない」としている角化型疥癬及び爪疥癬、妊娠中の婦人並びに乳児、幼児及び小児に関しては、「使用経験が少ない」とすることが可能と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査申請時までには医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用はなく、予測できない重篤な副作用は 3 例 6 件、予測できない非重篤な副作用は 25 例 31 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 2 件以上収集された副作用は表 6 のとおりであった。皮膚乾燥 16 例 16 件については、高齢者に多くみられる皮脂欠乏と同様に年齢との相関を疑ったが、皮脂欠乏が 80 歳代のみにもみられたのに対し、皮膚乾燥は 0 歳代から 80 歳代までに広く認められたこと、非重篤ではあるが 16 件集積したことから、本剤の添付文書の「副作用」の項に記載し、注意喚起することとした。

¹⁾ 6 例中 5 例は角化型疥癬の患者。

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	28	37	3	6	25	31
神経系障害	3	4	1	1	2	3
浮動性めまい	2	2	0	0	2	2
皮膚および皮下組織障害	22	22	1	1	21	21
皮脂欠乏性湿疹	2	2	0	0	2	2
皮膚乾燥	16	16	0	0	16	16

MedDRA/J version 21.0

5. 有効性

使用実態下における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査において、本剤の有効性は、調査担当医師により、臨床経過中の自他覚所見等から総合的に「有効」又は「無効」と判定された。有効性解析対象症例における「有効」と判定された症例の割合（有効率）は97.5%（2,736/2,805例）であった。承認時までの臨床試験では通常疥癬と確定診断された症例を対象としており、評価方法が異なることから有効率²⁾（第Ⅱ/Ⅲ相試験：92.6%（88/95例））の直接比較は困難であるが、本調査の有効性解析対象症例のうち確定診断例における有効率は98.2%（1,820/1,853例）であり、使用実態下における本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。なお、角化型疥癬及び爪疥癬の症例における有効率はそれぞれ96.5%（83/86例）及び100%（6/6例）であり、治療効果が確認された。

有効と判定された症例のうち、再発の有無が確認された1,488例において、再発ありと確認された症例の割合は2.3%（34/1,488例）であった。治療薬単独又は併用、対象患者、治療回数、再発の有無の判定時期等の評価方法が異なるが、他剤の国内外の報告での再発率は概ね0～10%であり、評価方法の相違を踏まえても、問題のない結果だと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

また、再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、上述の皮膚乾燥以外は、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。なお、本剤の添付文書の「使用上の注意」において「使用経験がない」としている角化型疥癬及び爪疥癬、妊娠中の婦人並びに乳児、幼児

²⁾ ヒゼンダニ（虫体、虫卵、卵の殻、糞のいずれも）を検出できず、疥癬トンネルの新生がない場合を治癒状態と定義した上で、1週間隔で2回連続しての治癒状態と判定された場合に「有効」と判断する。その「有効」と判定された症例の割合。

及び小児に関して、「使用経験が少ない」とすることについては、了承できると判断した。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

以上