

ネイリンカプセル100mgに係る
医薬品リスク管理計画書

佐藤製薬株式会社

ネイリンカプセル100mgに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ネイリンカプセル100mg	有効成分	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物
製造販売業者	佐藤製薬株式会社	薬効分類	87629
提出年月日		2024年12月26日	

1.1. 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】
肝機能障害	消化管障害	なし
多形紅斑		
1.2. 有効性に関する検討事項		
国内臨床分離株のラブコナゾールに対する感受性の経年変化		

↓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
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
製造販売後データベース調査 (肝機能障害)
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

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材の作成および提供

各項目の内容は、RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：佐藤製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	平成 30 年 1 月 19 日	薬効分類	87629
再審査期間	8 年	承認番号	23000AMX00012000
国際誕生日	平成 30 年 1 月 19 日		
販売名	ネイリンカプセル 100 mg		
有効成分	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物		
含量及び剤形	含量：ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物として 169.1 mg (ラブコナゾールとして 100 mg) 剤形：カプセル		
用法及び用量	通常、成人には 1 日 1 回 1 カプセル (ラブコナゾールとして 100 mg) を 12 週間経口投与する。		
効能又は効果	<適応菌種> 皮膚糸状菌 (トリコフィトン属) <適応症> 爪白癬		
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：2024年2月13日

変更内容の概要：

1. 「1.2 有効性に関する検討事項」における「国内臨床分離株のラブコナゾールに対する感受性の経年変化」及び「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の「特定使用成績調査」の菌種名の記載整備
2. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」における「追加の医薬品安全性監視活動」の「製造販売後データベース調査（肝機能障害）」の概要更新
3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」における「追加の医薬品安全性監視活動」の「製造販売後データベース調査（肝機能障害）」の記載更新
4. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「製造販売後データベース調査（肝機能障害）」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の「特定使用成績調査」の実施状況等の更新

変更理由：

1. ヒトから検出された *Trichophyton mentagrophytes* を *Trichophyton interdigitale* に分類することが定着しつつあるため
- 2.3. 製造販売後データベース調査の実施計画書を作成したため（添付資料）
4. 実施状況を反映したため

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	
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第 III 相臨床試験において、本剤が投与された 101 例中、γ-GTP 増加 16 例 (15.8%)、ALT (GPT) 増加 9 例 (8.9%)、AST (GOT) 増加 8 例 (7.9%)、及び血中 AI-P 増加が 2 例 (2.0%) 発現した。</p> <p>海外臨床試験において、ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物が投与された 429 例中、γ-GTP 増加 26 例 (6.1%)、ALT (GPT) 増加 18 例 (4.2%)、AST (GOT) 増加 11 例 (2.6%) 及び血中 AI-P 増加が 1 例 (0.2%) 発現した。また、そのうち、グレード 3 以上の肝機能検査値異常が、2 例発現した。</p> <p>以上のことから、重要な特定されたリスクとして設定した。</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。 製造販売後データベース調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">・本剤の使用実態下において、通常の医薬品安全性監視活動として、肝機能への影響を把握する。・本剤の肝機能への影響については、臨床試験において一定の情報が得られているものの、使用実態下における肝機能障害の発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として、本剤の処方と当該事象の発現に関する情報を取得可能と想定されるデータベースを用いて、類薬との肝機能検査値異常の発現頻度の比較等を行う。

	<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、 電子添文の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」、「薬物動態」及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材の作成および提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤における肝機能障害に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促し安全性の確保を図る。</p>
<p>多形紅斑</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な多形紅斑の症例が集積されたため、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 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の使用実態下において、多形紅斑の発現状況をより詳細に把握する。</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、電子添文の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>多形紅斑に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促し安全性の確保を図る。</p>

重要な潜在的リスク	
消化管障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ラットを用いた反復投与毒性試験において、発現機序は明らかになっていないが、消化管病変（びらん／潰瘍、穿孔性潰瘍等）が認められた。また、国内第 III 相臨床試験において、本剤が投与された 101 例中、腹部不快感 4 例（4.0%）、便秘 1 例（1.0%）、消化不良 1 例（1.0%）及びびらん性胃炎 1 例（1.0%）が発現した。</p> <p>以上のことから、重要な潜在的リスクとして設定した。</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 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の使用実態下において、通常の医薬品安全性監視活動として、消化管への影響を把握する。</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、電子添文の「副作用」に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>消化管障害に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促し安全性の確保を図る。</p>
重要な不足情報	
該当なし	

1. 2 有効性に関する検討事項

国内臨床分離株のラブコナゾールに対する感受性の経年変化	
	有効性に関する検討事項とした理由： 臨床分離株のラブコナゾールに対する感受性の経年変化に関する情報が得られていないため。
	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： 爪白癬が疑われる患者から皮膚糸状菌 (<i>Trichophyton rubrum</i> 及び <i>Trichophyton mentagrophytes</i> (<u><i>Trichophyton interdigitale</i></u>)) 臨床分離株を収集し、感受性の経年変化について検討する。

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： 副作用、文献報告・学会報告からの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（及び実施）。	
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査（肝機能障害）	
	<p>【安全性検討事項】 肝機能障害</p> <p>【目的】 本剤処方後の肝機能検査値異常の発現頻度と、類薬処方後の肝機能検査値異常の発現頻度の比較等を行うことで、使用実態下における本剤の使用と肝機能検査値異常の発現との関連を確認する。</p> <p>【実施計画】 データベース：MID-NET® データ期間：2018年7月27日（本剤販売開始日）～2025年6月30日 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：爪白癬と診断された患者 曝露群：本剤初回処方患者 対照群：本剤以外の爪白癬経口治療薬の初回処方患者 想定症例数：曝露群 360 例、対照群 180 例 アウトカム定義に用いるデータ項目：肝機能障害（臨床検査値）</p> <p>【実施計画の根拠】 ・調査の方法： 調査目的を踏まえ、臨床検査値の取得可能性の高い MID-NET を用いた製造販売後データベース調査を実施する。 ・調査デザイン 本調査では、爪白癬患者への本剤又は対照薬処方後に生じる肝機能検査値異常の発現リスクの比較を行うため、コホートデザインを選択した。なお、本剤又は対照薬の新規処方患者をコホートの対象とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・曝露群及び対照群の症例集積状況を確認し、報告書にて結果を報告する。 ・安全性情報について最終的な検討を行うため、再審査申請時に報告書を作成・提出する。</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】</p>

及びその開始の決定基準】

- ・ 得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

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	
	<p>【有効性に関する検討事項】</p> <p><u>国内臨床分離株のラブコナゾールに対する感受性の経年変化</u></p> <p>【目的】</p> <p>国内臨床分離株のラブコナゾールに対する感受性の経年変化について検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2021年1月～2025年3月（発売開始後3年毎に2回）。</p> <p>目標菌株数：1回の測定につき、爪白癬が疑われる患者より採取した皮膚糸状菌（<i>Trichophyton rubrum</i> 及び <i>Trichophyton mentagrophytes</i> (<u><i>Trichophyton interdigitale</i></u>)) 臨床分離株を50株収集する。</p> <p>実施方法：ラブコナゾールに対する収集菌株の感受性を測定し、その経年変化について検討する。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>臨床分離株のラブコナゾールに対する感受性の経年変化に関する情報が得られていないため、ラブコナゾールを含む各種抗菌薬の感受性の経年変化を確認する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>下記報告書作成後の安全性定期報告時。</p> <ul style="list-style-type: none">・中間報告書：1回目の結果について、中間報告書を作成。・最終報告書：1回目と2回目の結果を踏まえ、本剤に対する感受性の経年変化を検討し、最終報告書を作成。 <p>【当該有効性に関する調査・試験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】</p> <p>節目となる時期に、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p>

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： 電子添文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	
医療従事者向け資材の作成および提供	
	<p>【安全性検討事項】 肝機能障害</p> <p>【目的】 肝機能障害について注意喚起し、本剤の適正な使用を医療従事者に周知し、事象発現時の早期発見及びリスクの最小化につなげるため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者（MR）が医療従事者に資料を提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び再審査申請時において、資材配付状況と副作用発現状況の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>

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（ <u>2019</u> <u>年3月提出</u> ）
製造販売後データ ベース調査（肝機能 障害）	<u>曝露群 360 例、対 照群 180 例</u>	・ <u>中間集計時</u> ・ <u>最終報告書作成時</u>	<u>実施中</u>	<u>最終報告書作成時</u> <u>（再審査申請時）</u>

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	各回 50 株	下記報告書作成後の 安全性定期報告時 ・ 中間報告書 ・ 最終報告書	<u>実施中</u>	<u>最終報告書作成時</u> <u>（再審査申請時）</u>

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供。		
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	販売開始後6ヵ月間	終了
医療従事者向け資材の作成、提供	安全性定期報告時 再審査申請時	実施中