

ロコアテープに係る 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大正製薬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。

大正製薬株式会社

ロコアテープに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ロコアテープ	有効成分	エスフルルビプロフェン ハッカ油
製造販売業者	大正製薬株式会社	薬効分類	872649
提出年月		平成28年2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
貼付部位における皮膚障害	3	ショック、アナフィラキシー	8	なし	13
消化管障害	4	再生不良性貧血	9		
腎機能障害	5	中毒性表皮壊死融解症、皮膚 粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎	10		
喘息発作の誘発(アスピリン喘息)	6	意識障害、意識喪失を伴う痙攣	11		
動脈管収縮等の胎児への有害作用	7	心血管系障害	12		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下での変形性関節症における有効性					14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		15
追加の医薬品安全性監視活動		
市販直後調査		15
特定使用成績調査		15
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		17

↓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		18
追加のリスク最小化活動		
市販直後調査による情報提供		18
「医療従事者用情報提供資材」の作成と提供		18
「患者用情報提供資材」の作成と提供		18
製品(アルミ内袋、ライナー)への適正使用に 関する記載		19

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 2 月 29 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都豊島区高田三丁目 24 番 1 号
氏 名 : 大 正 製 薬 株 式 会 社
代表取締役社長 上原 茂 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	2015年9月28日	薬効分類	872649
再審査期間	8年	承認番号	22700AMX01021000
国際誕生日	2015年9月28日		
販売名	ロコアテープ		
有効成分	エスフルルビプロフェン ハッカ油		
含量及び剤型	1枚 10 cm×14 cm (膏体 1.73 g / 140 cm ²) 中にエスフルルビプロフェン 40 mg、日局 ハッカ油 36.2 mg を含有するテープ剤		
用法及び用量	1日1回、患部に貼付する。同時に2枚を超えて貼付しないこと。		
効能又は効果	変形性関節症における鎮痛・消炎		
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： <u>2015年12月4日</u>
変更内容の概要： 1. <u>「5.3 リスク最小化計画の一覧」実施状況欄の変更（計画中→実施中）</u>
変更理由： 1. <u>実施状況の更新のため</u>

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	
貼付部位における皮膚障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>臨床試験で認められた主な有害事象は貼付部位における皮膚障害であり、2週間試験(OA)（変形性膝関節症を対象に2週間貼付した4試験を統合したもの）において、貼付部位の有害事象発現率は、基剤群で9.9%（29/292例）、40mg群で11.1%（61/552例）であった。40mg貼付時の貼付部位の有害事象発現率は基剤群と同程度であり、貼付部位における皮膚障害は、貼付と剥離を繰り返すことによる皮膚への物理的影響が主な原因と考えられた。有害事象発現により貼付中止に至ったのは、基剤群で292例中12例、40mg群で552例中13例であり、貼付部位の皮膚症状による中止が最も多く、それぞれ8例であった。</p> <p>長期投与試験において貼付部位の有害事象発現率は、47.5%（143/301部位）であった。有害事象発現により貼付中止に至ったのは、201例中15例であり、中止に至った主な有害事象は皮膚症状であった。</p> <p>「貼付部位における皮膚障害」は、多くは軽度であったものの貼付中止に至る主な事象であり、治療継続の最も重要な要因であることから重要な特定されたリスクとした。</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>製造販売後において、重点的に情報を収集し、貼付部位における皮膚障害の発現率、発現時期等をより詳細に検討するため。</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、添付文書の「重要な基本的注意」「その他の副作用」「適用上の注意」の項に記載して注意喚起する。・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査による情報提供2. 医療従事者用情報提供資材の作成と提供3. 患者用情報提供資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して貼付部位の皮膚障害発現に関する情報を提供し、皮膚障害低減のための適正な使用を促すため。</p>

消化管障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の安全性上の懸念事項として、シクロオキシゲナーゼ活性阻害に伴うプロスタグランジン生合成の低下による消化管障害が知られており、臨床試験において関連性が否定できない重篤な有害事象として、出血性胃潰瘍が1例報告されている。</p> <p>本剤のラット経皮投与時に認められた胃潰瘍の惹起は、経口投与時と比較し、C_{max} で7倍、AUCで10倍の曝露時に生じているものの、経皮投与でも発現しうるリスクであることが示唆されており、本剤2枚貼付時には有効成分エスフルルビプロフェンの全身曝露量がフルルビプロフェン経口剤の通常用量投与時と同程度に達することから、「消化管障害」を重要な特定されたリスクとした。</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>製造販売後において、重点的に情報を収集し、発現状況（発現率、発現時期等）を把握するため。</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、添付文書の「禁忌」「慎重投与」「重大な副作用」「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供 2. 医療従事者用情報提供資材の作成と提供 3. 患者用情報提供資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して消化管障害が発現するおそれがあることを情報提供し、適正な使用を促すため。また、患者に対し、過量使用により副作用発現に至らないよう使用枚数にかかる適正使用を促し、安全性の確保を図るため。</p>

腎機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>NSAIDs の安全性上の懸念事項としてシクロオキシゲナーゼ活性阻害によるプロスタグランジン生合成の低下に伴う腎機能障害が知られている。</p> <p>2 週間試験（OA）において腎機能に関連した有害事象の発現率は、基剤群 3.8%（11/292 例）、20mg 以下群 2.2%（14/638 例）、40mg 群 2.7%（15/552 例）であった。長期投与試験においての発現率は、40mg 群 4.0%（4/101 例）、80mg 群 8.0%（8/100 例）であり、80mg 群での発現率が 40mg 群と比較して高かった。発現した有害事象は、全て軽度の臨床検査値異常で血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中カリウム増加、尿中血陽性、及び尿中蛋白陽性であった。</p> <p>臨床試験において腎機能の障害に至る有害事象の発現はなかったが、臨床検査値異常に関する有害事象が認められており、薬理的にも発現が予測されることから「腎機能障害」を重要な特定されたリスクとした。</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>製造販売後において、重点的に情報を収集し、発現状況（発現率、発現時期等）を把握するため。</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、添付文書の「禁忌」「慎重投与」「重大な副作用」「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供 2. 医療従事者用情報提供資材の作成と提供 3. 患者用情報提供資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して腎機能障害が発現するおそれがあることを情報提供し、適正な使用を促すため。また、患者に対し、過量使用により副作用発現に至らないよう使用枚数にかかる適正使用を促し、安全性の確保を図るため。</p>

喘息発作の誘発（アスピリン喘息）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>NSAIDs は、プロスタグランジン生合成阻害作用を有することより、リポキシゲナーゼ系が亢進し、喘息誘発作用を有するロイコトリエン類の生成を促進し喘息発作を誘発することが知られており、臨床試験において有害事象として喘息が1例報告されている。</p> <p>フルルビプロフェン製剤の重大な副作用として記載されており、薬理学的にも発現が予測されることから「喘息発作の誘発」を重要な特定されたリスクとした。</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>製造販売後において、広く情報を収集し、発現状況（発現率、発現時期等）を把握するため。</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、添付文書の「禁忌」「慎重投与」「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供 2. 医療従事者用情報提供資材の作成と提供 3. 患者用情報提供資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して喘息発作の誘発（アスピリン喘息）が発現するおそれがあることを情報提供し、適正な使用を促すため。</p>

動脈管収縮等の胎児への有害作用	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>妊娠後期のラットにエスフルルビプロフェンを皮下投与した非臨床試験において、分娩障害（母動物の死亡、分娩遅延、出生率の低下、死産児数の増加）が認められている。また、フルルビプロフェンを妊娠後期のラットに投与した非臨床試験において、胎児の動脈管収縮が高度であったと報告されている。他のNSAIDsの外用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告もあることから、「動脈管収縮等の胎児への有害作用」を重要な特定されたリスクとした。</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>国内及び海外の文献等の調査を実施し、幅広く情報を収集する。これらの情報により、新たな懸念が生じた場合は、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動を実施する。</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、添付文書の「禁忌」「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供 2. 医療従事者用情報提供資材の作成と提供 3. 患者用情報提供資材の作成と提供 4. 製品（アルミ内袋）への適正使用に関する記載 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して妊娠後期の女性への使用が禁忌であることを確実に情報提供し、安全性の確保を図るため。</p>

重要な潜在的リスク	
ショック、アナフィラキシー	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>臨床試験において、ショック、アナフィラキシーの発現は認められなかったが、フルルビプロフェンの重大な副作用として記載されており、本剤でも発現する可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。</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>製造販売後において、広く情報を収集し、発現状況（発現率、発現時期等）を把握するため。</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、添付文書の「禁忌」「慎重投与」「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p style="margin-left: 40px;">市販直後調査による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対してショック、アナフィラキシーが発現するおそれがあることを情報提供し、適正な使用を促すため。</p>

再生不良性貧血	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>臨床試験において、再生不良性貧血の発現は認められなかったが、フルルビプロフェンの重大な副作用として記載されており、本剤でも発現する可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。</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>製造販売後において、広く情報を収集し、発現状況（発現率、発現時期等）を把握するため。</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、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p style="margin-left: 40px;">市販直後調査による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して再生不良性貧血が発現するおそれがあることを情報提供し、適正な使用を促すため。</p>

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>臨床試験において、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎の発現は認められなかったが、フルルビプロフェンの重大な副作用として記載されており、本剤でも発現する可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。</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>製造販売後において、広く情報を収集し、発現状況（発現率、発現時期等）を把握するため。</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、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p style="margin-left: 40px;">市販直後調査による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎が発現するおそれがあることを情報提供し、適正な使用を促すため。</p>

意識障害、意識喪失を伴う痙攣	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>臨床試験において、意識障害、意識喪失を伴う痙攣の発現は認められなかったが、フルルビプロフェン アキシチルの重大な副作用として記載されており、本剤でも発現する可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>また、ニューキノロン系抗菌剤とフルルビプロフェン アキシチルが併用された場合、痙攣誘発の作用が増強するおそれがあり、エノキサシン、ロメフロキサシン、ノルフロキサシンとフルルビプロフェン アキシチルとの併用により痙攣があらわれたとの報告がある。</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 ・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>製造販売後において、広く情報を収集し、発現状況（発現率、発現時期等）を把握するため。</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、添付文書の「禁忌」「重要な基本的注意」「併用禁忌」「併用注意」「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p style="margin-left: 40px;">市販直後調査による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して意識障害、意識喪失を伴う痙攣が発現するおそれがあることを情報提供し、適正な使用を促すため。</p>

心血管系障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>NSAIDs の安全性上の懸念事項として心血管系障害の発症リスクの増加が示唆されている。</p> <p>2 週間試験（OA）において心血管系障害の有害事象発現率は、基剤群 0%、20mg 以下群 0.2%（1/638 例）、40mg 群 0.2%（1/552 例）であった。発現した有害事象はいずれも動悸であった。長期投与試験においての発現率は、40mg 群 4.0%（4/101 例）、80mg 群 5.0%（5/100 例）であり、発現した有害事象は、末梢性浮腫、うっ血性心不全、期外収縮、心筋虚血、動悸、狭心症、心房細動、心拍数増加及び心電図異常 Q 波であった。</p> <p>臨床試験では、本剤との関連が否定できない心血管系障害に関する有害事象は、動悸 1 件のみであり、本剤の心血管系障害発症のリスクは明確でないため、「心血管系障害」を重要な潜在的リスクとした。</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>製造販売後において、重点的に情報を収集し、発現状況（発現率、発現時期等）を把握するため。</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、添付文書の「禁忌」「慎重投与」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p style="margin-left: 40px;">市販直後調査による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して心血管系障害の有害事象の発現状況を速やかに情報提供するため。製造販売後の副作用の発現状況に応じて、更なる注意喚起の可否を検討する。</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

使用実態下での変形性関節症における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下での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。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： 自発報告、製造販売後調査より報告される有害事象、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・評価	
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 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> <p>重要な特定されたリスク：「貼付部位における皮膚障害」、「消化管障害」、「腎機能障害」、「喘息発作の誘発（アスピリン喘息）」、「動脈収縮等の胎児への有害作用」</p> <p>重要な潜在的リスク：「ショック、アナフィラキシー」、「再生不良性貧血」、「中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎」、「意識障害、意識喪失を伴う痙攣」、「心血管系障害」</p> <p>重要な不足情報：該当なし</p> <p>【目的】</p> <p>本調査は、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重点調査項目と定めた有害事象の発現状況 ・安全性、有効性等に影響を与えられ考えられる要因 ・使用実態下における未知の副作用を含む副作用発現状況 <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：調査開始後3年間（2016年6月～2019年6月）</p> <p>観察期間：12ヵ月間</p> <p>症例数：3,000例（安全性解析対象症例として）</p> <p>実施方法：中央登録方式にて実施</p> <p>重点調査項目：「消化管障害」、「腎機能障害」、「心血管系障害」、「皮膚障害」、「他のNSAIDs製剤併用時の安全性」</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>症例数の設定：変形性膝関節症患者を対象とした臨床試験（フルルビプロフェン貼付剤を対照とした非盲検無作為化並行群間比較試験（第Ⅲ相試験））における重篤な消化管障害に関連する有害事象の発現率は0.3%であった（1例/316例）。閾値となる発現率を0.5%とすると、仮に真のリスクが閾値の2倍以上存在した場合に閾値0.5%に対する検出力が90%以上となるよう推定精度を担保した上で製造販売後調査における発現率を確認するためには、2,826例が必要となるため、安全性解析対象症例として3,000例を設定した。</p> <p>なお、3,000例を安全性解析対象症例とした場合、他のNSAIDs貼付剤の</p>

調査結果*)を参考に試算すると、3ヵ月後の症例数は1,086例(85日以上、36.2%)、12ヵ月後の症例数は402例(365日以上、13.4%)になると推察される。

*) 水谷 英樹他：臨床医薬、26(3)：227-240、2010

実施期間：登録期間(調査開始後2年間)、調査票回収期間及び症例固定までの期間を考慮し、実施期間を「調査開始後3年間」と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・投与開始後から随時有害事象の発現状況を把握する。
- ・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を含めて、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

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」及び「患者向医薬品ガイド」による情報提供（使用上の注意改訂を含む）	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後6ヵ月間 報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
「医療従事者用情報提供資材」の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 「貼付部位における皮膚障害」、「消化管障害」、「腎機能障害」、「喘息発作の誘発（アスピリン喘息）」、「動脈管収縮等の胎児への有害作用」</p> <p>【目的】 本剤貼付時の安全性、特に適正使用について情報提供を行い、副作用の発現又は重篤化回避のための理解及び用法・用量の遵守を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 医療従事者に提供、説明し、本剤の安全性、適正使用に関し注意喚起を行う。</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】</p> <ul style="list-style-type: none"> 販売開始6ヵ月後、並びに調査結果が得られた各時点において、当該有害事象等の発現件数を含む自発報告の収集件数と販売量を確認する。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、提供方法の見直し、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時
「患者用情報提供資材」の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 「貼付部位における皮膚障害」、「消化管障害」、「腎機能障害」、「喘息発作の誘発（アスピリン喘息）」、「動脈管収縮等の胎児への有害作用」</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の貼り方、はがし方について患者に情報提供を行い、皮膚障害の発現についての回避、予防のための理解を促すため。 本剤2枚貼付時の全身曝露量は、経口剤服用と同程度になることについて情報提供を行い、安全性上のリスクについてその理由とともに注意喚起を促すため。 過量使用により副作用発現に至らないよう本剤の適正使用（「1日の使用枚数は最大2枚まで」や「他の消炎鎮痛剤との併用は避けること」等）について、患者に情報提供を行う。また、妊婦に対する注意として「妊娠後期の女性は使用しない」よう注意を促す。 <p>【具体的な方法】 医療従事者に提供、説明し、患者への情報提供資材としての活用を依頼する。</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】</p> <ul style="list-style-type: none"> 販売開始6ヵ月後、並びに調査結果が得られた各時点において、使用状況、当該有害事象の収集件数、及び販売量を確認する。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、提供方法の見直し、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

製品（アルミ内袋、ライナー）への適正使用に関する記載

【安全性検討事項】

「動脈管収縮等の胎児への有害作用」

【目的】

過量使用により副作用発現に至らないよう本剤の適正使用（「1日の使用枚数は最大2枚まで」や「他の消炎鎮痛剤との併用は避けること」等）について、患者に情報提供を行うとともに妊婦に対する注意として「妊娠後期の女性は使用しない」よう注意を促す。

【具体的な方法】

- ・製品のアルミ内袋に1日の使用枚数制限、他の消炎鎮痛剤との併用に関する注意事項、及び妊娠後期の女性に対する注意喚起を記載する。
- ・製品のライナーに「1日最大2枚まで」と記載する。

【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】

- ・販売開始6ヵ月後、並びに調査結果が得られた各時点において、使用状況と有害事象の発現件数、販売量の推移を確認する。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、提供方法の見直し、追加の資材作成等を検討する。
- ・報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

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、製造販売後調査より報告される有害事象、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・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6ヵ月後	実施中	販売開始8ヵ月後
特定使用成績調査	3,000例	安全性定期報告時 調査終了時 (全症例固定時)	販売開始後に 実施	安全性定期報告時 調査終了後

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	3,000例	安全性定期報告時 調査終了時 (全症例固定時)	販売開始後に 実施	安全性定期報告時 調査終了後

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（使用上の注意改訂を含む）		
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	販売開始6ヵ月後	<u>実施中</u>
「医療従事者用情報提供資材」の作成と提供	安全性定期報告書提出時	<u>実施中</u>
「患者用情報提供資材」の作成と提供	安全性定期報告書提出時	<u>実施中</u>
製品（アルミ内袋、ライナー）への適正使用に関する記載	安全性定期報告書提出時	<u>実施中</u>