

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. **300**

目次

- | | |
|--|----|
| 1. 「医薬品リスク管理計画」の実施について | 3 |
| 2. 使用上の注意の改訂について（その244）
エストラジオール（エストラーナ，ジュリナ，
ディビゲル，フェミエスト）他（4件） | 8 |
| 3. 市販直後調査の対象品目一覧 | 11 |

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報をもとに、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。
医薬品・医療機器等安全性情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
(<http://www.info.pmda.go.jp/>) 又は厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/>) から入手可能です。

平成25年（2013年）3月

厚生労働省医薬食品局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局安全対策課

☎ { 03-3595-2435（直通）
03-5253-1111（内線）2755, 2753, 2751
(Fax) 03-3508-4364

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	「医薬品リスク管理計画」の実施について		平成25年4月1日以降に製造販売承認申請される新医薬品とバイオ後続品から、医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）の策定を制度として導入することになったことから、本制度の概要、今後の取組等を紹介し、医療関係者に医薬品リスク管理計画書の活用をお願いする。	3
2	エストラジオール（エストラーナ、ジュリナ、ディビゲル、フェミエスト）他（4件）		使用上の注意の改訂について（その244）	8
3	市販直後調査対象品目		平成25年3月1日現在、市販直後調査の対象品目を紹介する。	11

PMDA メディナビ（医薬品医療機器情報配信サービス）を ご活用ください。

緊急安全性情報、使用上の注意の改訂指示等、医薬品や医療機器の安全性等に関する重要な情報を、電子メールで受け取れるサービスである「PMDAメディナビ」が、（独）医薬品医療機器総合機構より提供されています。安全性情報等をより早く、効率的に入手できます。利用料は無料です。迅速な情報収集に、ぜひお役立てください。

本サービスの詳細はこちらをご覧ください。→ <http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html>

厚生労働大臣への副作用等報告は、**医薬関係者の業務**です。

医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者は、医薬品や医療機器による副作用、感染症、不具合を知ったときは、直接又は当該医薬品等の製造販売業者を通じて厚生労働大臣へ報告してください。

なお、薬局及び医薬品の販売の従事者も医薬関係者として、副作用等を報告することが求められています。

1

「医薬品リスク管理計画」の 実施について

1. はじめに

「医薬品リスク管理計画」(RMP : Risk Management Plan)は、個々の医薬品について安全性上の検討課題を特定し、使用成績調査、市販直後調査等による調査・情報収集や、医療関係者への追加の情報提供などの医薬品のリスクを低減するための取組を、医薬品ごとに文書化したものです。

平成25年4月1日以降に製造販売承認申請される新医薬品とバイオ後続品からRMPの策定が求められています。

本稿では、本制度の概要、今後の取組等を紹介するとともに、今後公表を予定している医薬品リスク管理計画書の医療関係者による活用をお願いいたします。

2. 「医薬品リスク管理計画」の概要

医薬品は、有効性ととも一定のリスク(副作用)を伴うものであり、リスクをゼロにすることはできませんが、これを可能な限り低減するための方策を講じ、適切に管理していくことが重要です。これまでも、薬事法のもと、承認審査の過程を経てリスクを低減するために必要な注意事項が添付文書に「使用上の注意」として記載されるとともに、副作用報告制度、市販直後調査制度、安全性定期報告制度、再審査・再評価制度により、必要な安全対策が図られてきました。また、医薬品の製造販売後に実施される調査・試験については、その計画の策定にあたり参照すべきガイドラインとして国際整合した「医薬品安全性監視の計画について」¹⁾が示され、対応が行われてきました。

医薬品の安全性の確保のためには、開発の段階から承認審査を経て製造販売後に至るまで、常に医薬品のリスクを適切に管理する方策を検討することが重要であり、今回導入されるRMPは、現在行われているこれらの取組を医薬品ごとに文書化し、関係者で共有できるようにすることで、市販後安全対策の一層の充実強化を図ろうとするものです。平成24年4月に「医薬品リスク管理計画指針について」²⁾及び「医薬品リスク管理計画の策定について」²⁾が通知され、RMP策定のための指針、様式、提出等の取扱いが示され、平成25年4月1日以降に製造販売承認申請される新医薬品とバイオ後続品からRMPの策定が求められることになりました。

RMPは、基本的に3つの要素(「安全性検討事項」「医薬品安全性監視計画」「リスク最小化計画」)から構成されます。得られた知見に基づいて「安全性検討事項」を特定し、それぞれの安全性検討事項について「医薬品安全性監視計画」及び「リスク最小化計画」を策定し、またこれに加え、必要に応じ

て有効性に関する調査・試験の計画を作成することが求められます。これらの計画の全体を取りまとめ文書化したものがRMPです。

(1) 安全性検討事項

「安全性検討事項」については、開発段階で得られた情報や市販後の副作用報告などから明らかとなったリスクのうち、医薬品のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうる、又は保健衛生上の危害の発生・拡大の恐れがあるような重要なものについて、「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」の3つのリスク・情報を特定することが求められます。(図1)

例えば、臨床データにおいて医薬品との関連性が確認されている場合や市販後に多くの自発報告があり時間的関連性などから因果関係が示唆される場合など、関連性に十分な根拠がある重要な副作用は「重要な特定されたリスク」とされ、非臨床データから予測される又は同種同効薬では認められているが、当該医薬品の臨床試験では確認されなかった重大な副作用は「重要な潜在的リスク」とみなされます。また、高齢者や腎・肝機能障害患者など臨床試験の対象から除外されていた患者集団であるものの実地医療では高い頻度での使用が想定される場合など、安全性を予測するにあたり不足している情報は「重要な不足情報」と位置づけられます。

図1

安全性検討事項の特定

ベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうる、又は保健衛生上の危害の発生・拡大の恐れがあるような重要なものについて3つのリスク・情報を特定

- ◆ **重要な特定されたリスク**
すでに医薬品との関連性がわかっているリスク、例えば、
 - ✓ 臨床試験において本剤群で有意に発現している副作用
 - ✓ 多くの自発報告があり、時間的関連性等から因果関係が示唆される副作用
- ◆ **重要な潜在的リスク**
関連性が疑われるが十分確認されていないリスク、例えば、
 - ✓ 薬理作用等から予測されるが、臨床的には確認されていない副作用
 - ✓ 同種同効薬で認められている副作用
- ◆ **重要な不足情報**
安全性を予測するうえで十分な情報が得られてないリスク、例えば、
 - ✓ 治験対象から除外されているが実地医療では高頻度で使用が想定される患者集団（高齢者、腎機能障害患者、肝機能障害患者、妊婦、小児など）における安全性情報

(2) 医薬品安全性監視計画

「医薬品安全性監視計画」とは、特定された「安全性検討事項」を踏まえて、情報を収集するために市販後に実施される調査・試験の計画であり、これには「通常の医薬品監視活動」と「追加の医薬品監視活動」があります。

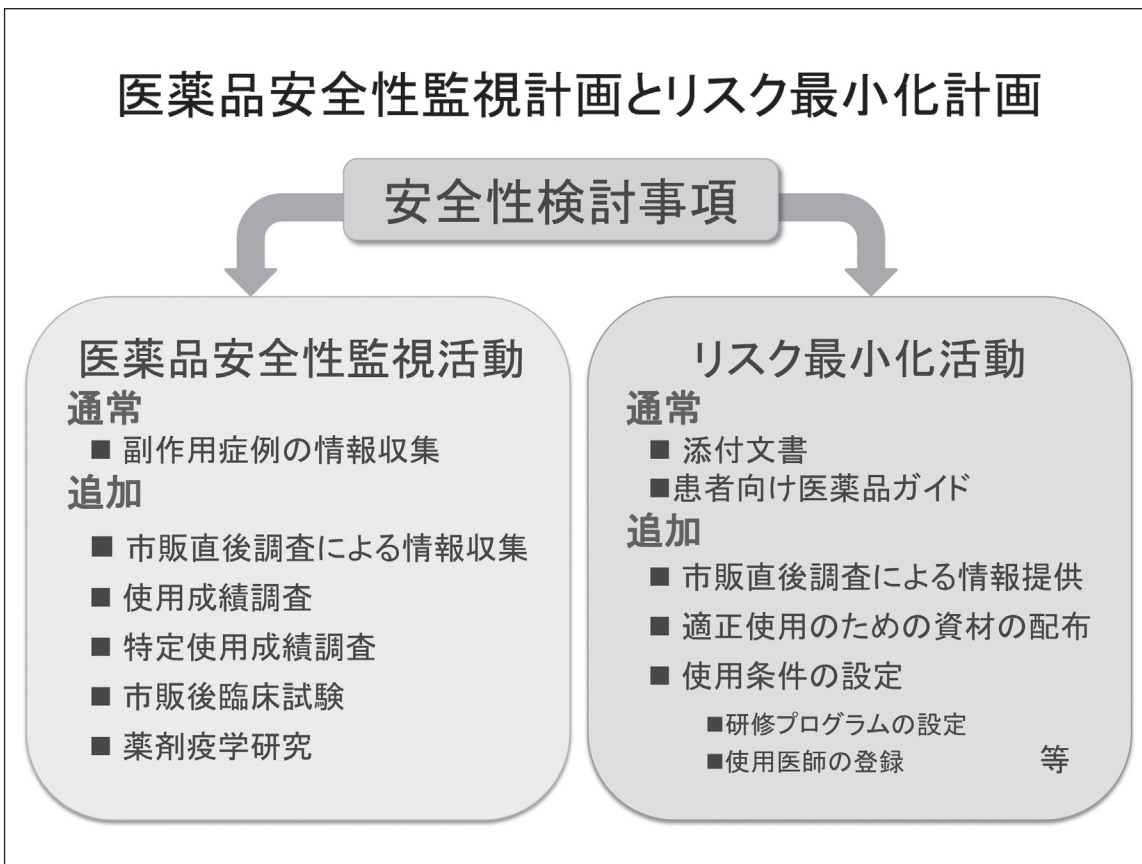
全ての医薬品では、通常、市販後に副作用症例や文献情報等の収集が行われますがこれは「通常の医薬品安全性監視活動」であり、これに加えて実施されるもの、例えば新医薬品における「市販直後調査」や再審査・再評価申請のために実施される「使用成績調査」や「製造販売後臨床試験」などは「追加の医薬品安全性監視活動」に位置づけられます。(図2)

(3) リスク最小化計画

「リスク最小化計画」は、開発段階で得られた情報や市販後の副作用報告などから明らかとなったリスクを最小に抑えるための安全対策の計画です。

どのような副作用が起こり得るのか、どのような患者で注意が必要なのかといった情報は「使用上の注意」として添付文書に記載されますが、このような情報提供は、通常全ての医薬品に共通して行われる基本的な安全対策であり「通常のリスク最小化活動」にあたります。また、医薬品によっては重大なリスクの更なる低減のために、市販直後調査による医療関係者への頻繁な注意喚起や重要な注意を要する医薬品について適正使用を周知するための資材の配布を行う場合や、登録した医師のみ処方をする、患者にインフォームドコンセントを得たうえで投与するといった条件を設定する場合があります。これらは通常行われる添付文書による情報提供に加えて実施されるものであり、「追加のリスク最小化活動」に位置づけられます。(図2)

図2

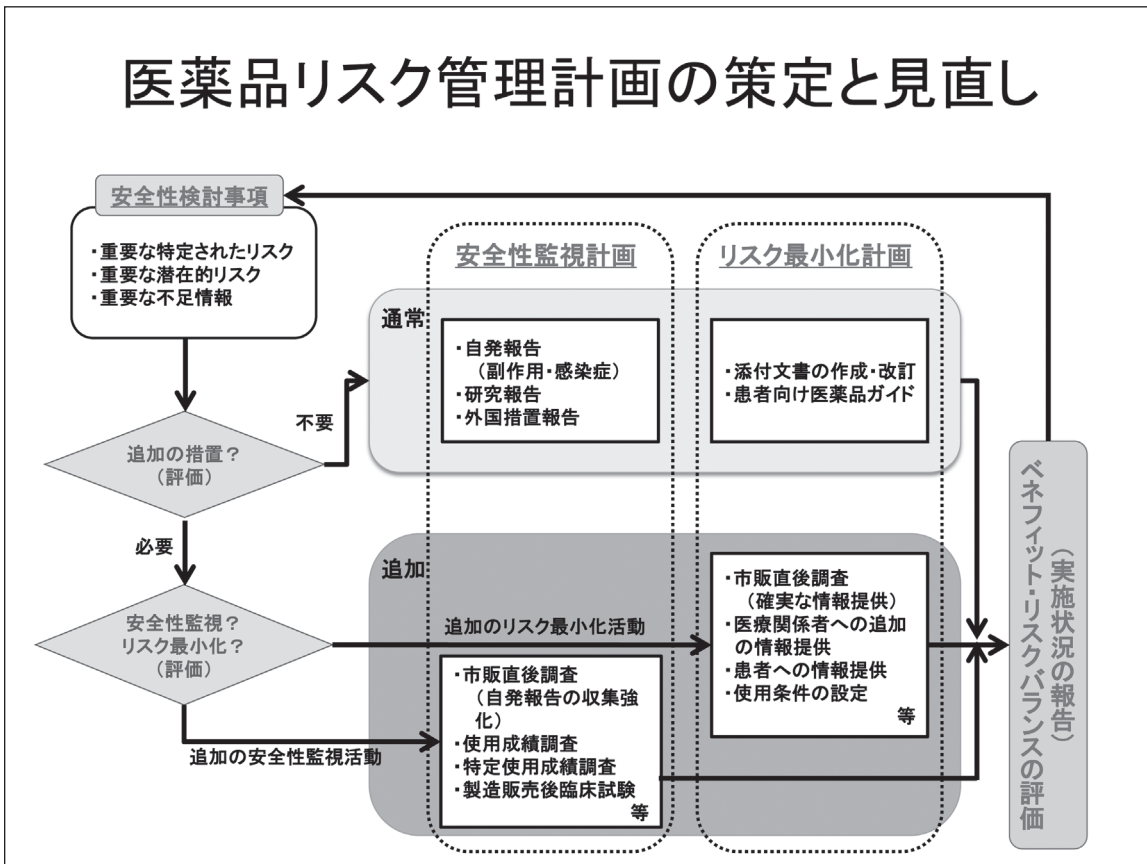


(4) 医薬品リスク管理計画の見直し

RMPは一度策定すれば終わりというものではなく、市販後に得られた新たな安全性・有効性の情報に基づき常に見直しを行う必要があります。例えば、新たな副作用が判明した場合など安全性検討事項

の内容に変更があった時、計画に基づき実施した調査又は試験が終了して新たな知見が得られた時などが挙げられます。このようにRMPは医薬品の一生にわたって計画の策定、実施、評価、見直しが続行して行われていくことになります。(図3) また、見直しの結果は医薬品医療機器総合機構(以下、「総合機構」という。)に報告され、その妥当性の確認が行われます。

図3



3. 今後の取り組み

RMPの策定と実施が確実に履行されるように、RMPを承認の条件として義務付け、その策定と実施を製造販売業者が守るべき市販後安全管理基準の中に位置づけることとしました。このため、必要な省令(「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」(GVP省令)及び「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施に関する省令」(GPSP省令))の改正を平成25年3月11日に行い、一定の周知・準備期間を設けて平成26年10月1日から施行することとしています。よって、これ以降に承認される医薬品については、医薬品リスク管理計画の策定・実施が承認条件として付与されることになります。

また、後発医薬品については、現在、参加希望企業を対象にRMP作成の試行を行っており、今後、この結果を踏まえて後発医薬品における運用方法を検討のうえ、別途RMPの策定を求めていくこととしています。

4. 医療関係者へのお願い

平成25年4月1日以降に承認申請される新医薬品及びバイオ後続品では、承認申請時にRMPの案が提出され、承認審査における検討を経て、承認後に最終的なものが提出されることとなります。また、平成25年4月1日以降に新たな安全性の懸念が判明した既承認の品目についても新たにその提出が求められることとなります。このようにして提出された医薬品リスク管理計画書は、今後、総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載して公表することとしています。

医療関係者においては、RMPの内容を把握し、それぞれの医薬品に現時点でどのようなリスクがあり、それに対してどのような安全対策が実施されているかを理解して適正使用に活用いただくことが望まれます。また、市販後の調査・試験の円滑な実施には、医療関係者の理解と協力が必要であり、どのようなリスクについてどのような調査・試験が実施されているかを理解し、これに積極的に参画していただくようご協力をお願いします。

〈参考文献〉

- 1) 医薬品安全性監視の計画について（平成17年9月16日付薬食審査発0916001号・薬食安発0916001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知）
（日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）情報ホームページ）
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2e_05_9_16.pdf
- 2) 医薬品リスク管理計画指針について（平成24年4月11日付薬食安発0411第1号・薬食審査発0411第2号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長連名通知）
（医薬品医療機器情報提供ホームページ）
<http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/file/h240411-001.pdf>
- 3) 医薬品リスク管理計画の策定について（平成24年4月26日付薬食審査発0426第2号・薬食安発0426第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知）
（医薬品医療機器情報提供ホームページ）
<http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/file/h240426-001.pdf>

2

使用上の注意の改訂について (その244)

平成25年2月19日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意について、改訂内容、主な該当販売名等をお知らせいたします。

- 1 <卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤>
<混合ホルモン剤>
エストラジオール（エストラーナ，ジュリナ，ディビゲル，フェミエスト）
エストラジオール安息香酸エステル
エストラジオール吉草酸エステル
エストラジオールプロピオン酸エステル
エストリオール（経口剤）
エストリオールプロピオン酸エステル
結合型エストロゲン
エストラジオール・酢酸ノルエチステロン
エストラジオール・レボノルゲストレル
テストステロン・エストラジオール
テストステロンエナント酸エステル・エストラジオール吉草酸エステル
テストステロンエナント酸エステル・テストステロンプロピオン酸エステル
テストステロン・エストラジオール吉草酸エステル

[販売名] エストラーナテープ0.72mg（久光製薬）他
オバホルモン水懸注0.2，同水懸注1（あすか製薬）
ペラニンデポー筋注5mg，同筋注10mg（持田製薬）他
オバホルモンデポー筋注5mg（あすか製薬）
エストリール錠100 μ ，同錠0.5mg，同錠1mg（持田製薬）他
エストリールデポー注10mg（持田製薬）
プレマリン錠0.625mg（ファイザー）
メノエイドコンビパッチ（あすか製薬）
ウェールナラ配合錠（バイエル薬品）
ボセルモン水懸注（あすか製薬）
プリモジアン・デポー筋注（富士製薬工業）他
ボセルモンデポー筋注（あすか製薬）

[禁 忌]

未治療の子宮内膜増殖症のある患者

2 <卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤> エチニルエストラジオール

[販 売 名] プロセキソール錠0.5mg (あすか製薬)

[禁 忌]

未治療の子宮内膜増殖症のある患者

[重要な基本的注意]

女性に投与する場合には、投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診（子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む）を行い、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。

3 <混合ホルモン剤> ノルエチステロン・メストラノール（更年期障害の効能を有する製剤）

[販 売 名] ソフィアA配合錠（あすか製薬）他

[禁 忌]

未治療の子宮内膜増殖症のある患者

[重要な基本的注意]

投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診（子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む）を行い、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。

4 <不整脈用剤> プロパフェノン塩酸塩

[販 売 名] プロノン錠100mg, 同錠150mg (トーアエイヨー) 他

[副作用
(重大な副作用)]

肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、ビリルビン、 γ -GTP等の上昇を伴う
肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5 <脳下垂体ホルモン剤> <卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤> <その他のホルモン剤> <生殖器官用剤> 精製下垂体性性腺刺激ホルモン ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン フォリトロピンベータ（遺伝子組換え） ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え） エストリオール（注射剤、腔用剤） クロミフェンクエン酸塩 ゴナドレリン酢酸塩（1.2mg, 2.4mg） シクロフェニル

[販 売 名] ゴナピュール注用 75, 同注用150 (あすか製薬) 他

HMG筋注用75 単位「F」、HMG筋注用150 単位「F」（富士製薬工業）他

HCG モチダ筋注用 3 千単位, 同筋注用 5 千単位, 同筋注用 1万単位 (持田製薬) 他

フォリスチム注50, 同注75, 同注150, 同注300IUカートリッジ, 同注600IUカートリッジ,
同注900IUカートリッジ (MSD)

ゴナールエフ皮下注用75, 同皮下注用150, 同皮下注ペン300, 同皮下注ペン450, 同皮下注
ペン900 (メルクセローノ)

ホーリン筋注用10mg, 同V腔用錠 1 mg (あすか製薬) 他

スパクロミン錠50mg (ポーラファルマ) 他

ヒポクライン注射液1.2, 同注射液2.4 (田辺三菱製薬)

セキノビット錠100mg (あすか製薬)

[慎重投与]

未治療の子宮内膜増殖症のある患者

3

市販直後調査の 対象品目一覧

(平成25年3月1日現在)

一般名 販売名	製造販売業者名	市販直後調査開始年月日
フェキソフェナジン塩酸塩・塩酸プソイドエフェドリン ディレグラ配合錠	サノフィ (株)	平成25年2月28日
リセドロン酸ナトリウム水和物 アクトネル錠75mg	味の素製薬 (株)	平成25年2月28日
リセドロン酸ナトリウム水和物 ベネット錠75mg	武田薬品工業 (株)	平成25年2月28日
アビキサバン エリキユース錠2.5mg, 同錠5mg	ブリistol・マイヤーズ (株)	平成25年2月26日
レボカルニチン エルカルチンFF内用液10%, 同静注1000mg	大塚製薬 (株)	平成25年2月26日
ロチゴチン ニュープロパッチ2.25mg, 同パッチ4.5mg, 同パッチ9mg, 同パッチ13.5mg	大塚製薬 (株)	平成25年2月26日
アトバコン・プログアニル塩酸塩 マラロン配合錠	グラクソ・スミスクライ ン (株)	平成25年2月22日
テトラベナジン コレアジン錠12.5mg	アルフレッサファーマ (株)	平成25年2月22日
ファムシクロビル ファムビル錠250mg ^{*1}	旭化成ファーマ (株)	平成25年2月21日
フェニル酪酸ナトリウム ブフェニール錠500mg, 同顆粒94%	(株) オーファンパシフィ ック	平成25年1月17日
ランレオチド酢酸塩 ソマチュリン皮下注60mg, 同皮下注90mg, 同皮下注120mg	帝人ファーマ (株)	平成25年1月17日
オメガ-3脂肪酸エチル ロトリガ粒状カプセル2g	武田薬品工業 (株)	平成25年1月10日
カルムスチン ギリアデル脳内留置用剤7.7mg	ノーベルファーマ (株)	平成25年1月9日
トブラマイシン トービー吸入液300mg	ノバルティスファーマ (株)	平成25年1月9日
デスマプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルトOD錠120 μ g, 同OD錠240 μ g ^{*2}	フェリング・ファーマ (株)	平成24年12月21日

イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩 ----- アイミクス配合錠LD, 同配合錠HD	大日本住友製薬 (株)	平成24年12月19日
オランザピン ----- ジプレキサ筋注用10mg	日本イーライリリー (株)	平成24年12月3日
アナグリプチン ----- スイニー錠100mg	(株) 三和化学研究所	平成24年11月30日
アフリベルセプト (遺伝子組換え) ----- アイリーア硝子体注射液40mg/mL	バイエル薬品 (株)	平成24年11月27日
スチリペントール ----- ディアコミットドライシロップ分包250mg, 同ドライシロップ分包500mg, 同カプセル250mg	Meiji Seikaファルマ (株)	平成24年11月27日
臭化グリコピロニウム ----- シーブリ吸入用カプセル50 μ g	ノバルティス ファーマ (株)	平成24年11月22日
チゲサイクリン ----- タイガシル点滴静注用50mg	ファイザー (株)	平成24年11月22日
ルビプロストン ----- アミティーザカプセル24 μ g	スキャンボファーマ (株)	平成24年11月22日
A型ボツリヌス毒素 ----- ボトックス注用50単位, 同注用100単位 ^{*3}	グラクソ・スミスクライン (株)	平成24年11月21日
エベロリムス ----- アフィニトール錠5mg, 同錠2.5mg ^{*4} , 同分散錠2mg, 同分散錠3mg ^{*5}	ノバルティス ファーマ (株)	平成24年11月21日
トリアムシノロンアセトニド ----- マキューイド硝子体内注用40mg ^{*6}	わかもと製薬 (株)	平成24年11月21日
沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ (セービン株) 混合ワクチン ----- テトラビック皮下注シリンジ	(一財) 阪大微生物病研究会	平成24年10月31日
沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ (セービン株) 混合ワクチン ----- クアトロバック皮下注シリンジ	(一財) 化学及血清療法研究所	平成24年10月31日
デガレリクス酢酸塩 ----- ゴナックス皮下注用80mg, 同120mg	アステラス製薬 (株)	平成24年10月23日
クロピドグレル硫酸塩 ----- プラビックス錠25mg, 同錠75mg ^{*7}	サノフィ (株)	平成24年9月28日
タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム ----- ゾシン静注用2.25, 同静注用4.5 ^{*8}	大鵬薬品工業 (株)	平成24年9月28日
バゾパニブ塩酸塩 ----- ヴォトリエント錠200mg	グラクソ・スミスクライン (株)	平成24年9月28日
イグラチモド ----- コルベット錠25mg	富山化学工業 (株)	平成24年9月12日
イグラチモド ----- ケアラム錠25mg	エーザイ (株)	平成24年9月12日
テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 ----- テネリア錠20mg	田辺三菱製薬 (株)	平成24年9月10日
ホルモテロールフマル酸塩水和物 ----- オーキシス9 μ gタービュヘイラー 28吸入, 同60吸入 ^{*9}	アストラゼネカ (株)	平成24年9月3日

- * 1 : 効能追加された「単純疱疹」
- * 2 : 効能追加された「中枢性尿崩症」
- * 3 : 効能追加された「重度の原発性腋窩多汗症」
- * 4 : 効能追加された「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫，結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」
- * 5 : 効能追加された「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」
- * 6 : 効能追加された「糖尿病黄斑浮腫」
- * 7 : 効能追加された「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」
- * 8 : 効能追加された「腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎及び胆管炎」
- * 9 : 効能追加された「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎，肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解」