

リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg 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の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、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。

武田薬品工業株式会社

リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg	有効成分	リュープロレリン酢酸塩
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87249
提出年月		平成 28 年 10 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
注射部位反応	3	アナフィラキシー	11	該当なし	13
骨密度減少	4	高血圧	12		
糖尿病	4				
間質性肺疾患	5				
うつ病	6				
血栓塞栓症	7				
下垂体卒中	7				
肝機能障害、黄疸	8				
骨疼痛の一過性増悪	9				
心不全（前立腺癌）	9				
尿路閉塞（前立腺癌）	10				
脊髄圧迫（前立腺癌）	11				

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし	13	
------	----	--

↓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	14
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（前立腺癌）	14
特定使用成績調査（閉経前乳癌）	15
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	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	18
該当なし	

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

2016年 10月 24日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長 殿

住所：大阪府中央区道修町四丁目1番1号

氏名：武田薬品工業株式会社

代表取締役社長 クリストフ ウェバー

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	87249
再審査期間	4年	承認番号	22700AMX01018000
国際誕生日	1984年7月31日		
販売名	リュープリンPRO注射用キット22.5mg		
有効成分	リュープロレリン酢酸塩		
含量及び剤型	含量：22.5 mg/キット 剤型：持続性注射剤		
用法及び用量	通常、成人には24週に1回リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを皮下に投与する。 投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。		
効能又は効果	前立腺癌、閉経前乳癌		
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	再審査期間中		

変更の履歴

前回提出日

2016年2月8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の市販直後調査を削除。
2. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の特定使用成績調査の実施状況を「実施中」に変更。
3. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の市販直後調査の実施状況を「終了」、報告書の作成予定日を「作成済（2016年8月提出）」に、5.3 リスク最小化計画の一覧の市販直後調査による情報提供の実施状況を「終了」に変更。
4. 体裁の変更、記載整備。

変更理由

- 1.、3. 市販直後調査が終了したため。
2. 特定使用成績調査を開始したため。
4. 全体的な体裁と内容を再検討したため。

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																																																															
注射部位反応																																																															
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験における注射部位反応に関連した副作用の発現状況は以下のとおり。 <p>表 国内臨床試験における注射部位反応に関連した副作用の発現頻度 (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">製剤群 (症例数) 副作用名</th> <th colspan="2">前立腺癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験¹⁾</th> <th colspan="2">閉経前乳癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験²⁾</th> </tr> <tr> <th>24 週徐放性製剤群 (N=87)</th> <th>12 週徐放性製剤群 (N=79)</th> <th>24 週徐放性製剤群 (N=83)</th> <th>12 週徐放性製剤群 (N=84)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>注射部位硬結</td> <td>19.5</td> <td>12.7</td> <td>43.4</td> <td>39.3</td> </tr> <tr> <td>注射部位紅斑</td> <td>16.1</td> <td>7.6</td> <td>15.7</td> <td>9.5</td> </tr> <tr> <td>注射部位疼痛</td> <td>6.9</td> <td>6.3</td> <td>28.9</td> <td>28.6</td> </tr> <tr> <td>注射部位そう痒感</td> <td>2.3</td> <td>3.8</td> <td>1.2</td> <td>3.6</td> </tr> <tr> <td>注射部位腫脹</td> <td>2.3</td> <td>1.3</td> <td>14.5</td> <td>4.8</td> </tr> <tr> <td>注射部位結節</td> <td>1.1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>注射部位潰瘍</td> <td>0</td> <td>1.3³⁾</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>注射部位無菌性膿瘍</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1.2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>注射部位内出血</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>6.0</td> <td>6.0</td> </tr> <tr> <td>注射部位不快感</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>1)TAP-144-SR(6M)/CPH-001 試験（未治療例、投与期間 24 週間）の 22.5 mg 皮下投与群及び CPH-002 試験（ホルモン療法既治療例、投与期間 48 週間）の併合集計 2)TAP-144-SR(6M)/CPH-202 試験（ホルモン療法未治療例、投与期間 96 週間） 3)12 週徐放性製剤群の注射部位潰瘍 1.3% (1/79 例) は Grade3 と判定された。</p> <ul style="list-style-type: none"> リュープロレリン酢酸塩が皮下投与された際、局所に留まった薬剤が異物と認識され、その周りに肉芽腫が形成されることで硬結として触知されることがある。重症例では、皮下肉芽腫内における炎症反応により、皮下膿瘍や皮下組織の壊死を生じて潰瘍となることがある。 12 週徐放性製剤の製造販売承認後に、程度が高度であった注射部位硬結において、切開等の外科的処置が必要となった重篤な例も報告されている。24 週徐放性製剤（以下、本剤）についても薬剤が注射部位において長期に徐放されるため、硬結に至ることが多いと考えられる。 					製剤群 (症例数) 副作用名	前立腺癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験 ¹⁾		閉経前乳癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験 ²⁾		24 週徐放性製剤群 (N=87)	12 週徐放性製剤群 (N=79)	24 週徐放性製剤群 (N=83)	12 週徐放性製剤群 (N=84)	注射部位硬結	19.5	12.7	43.4	39.3	注射部位紅斑	16.1	7.6	15.7	9.5	注射部位疼痛	6.9	6.3	28.9	28.6	注射部位そう痒感	2.3	3.8	1.2	3.6	注射部位腫脹	2.3	1.3	14.5	4.8	注射部位結節	1.1	0	0	0	注射部位潰瘍	0	1.3 ³⁾	0	0	注射部位無菌性膿瘍	0	0	1.2	0	注射部位内出血	0	0	6.0	6.0	注射部位不快感	0	0	0	1.2
製剤群 (症例数) 副作用名	前立腺癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験 ¹⁾		閉経前乳癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験 ²⁾																																																												
	24 週徐放性製剤群 (N=87)	12 週徐放性製剤群 (N=79)	24 週徐放性製剤群 (N=83)	12 週徐放性製剤群 (N=84)																																																											
注射部位硬結	19.5	12.7	43.4	39.3																																																											
注射部位紅斑	16.1	7.6	15.7	9.5																																																											
注射部位疼痛	6.9	6.3	28.9	28.6																																																											
注射部位そう痒感	2.3	3.8	1.2	3.6																																																											
注射部位腫脹	2.3	1.3	14.5	4.8																																																											
注射部位結節	1.1	0	0	0																																																											
注射部位潰瘍	0	1.3 ³⁾	0	0																																																											
注射部位無菌性膿瘍	0	0	1.2	0																																																											
注射部位内出血	0	0	6.0	6.0																																																											
注射部位不快感	0	0	0	1.2																																																											
<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 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における注射部位反応の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価する。</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> <p>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」及び「その他の副作用」</p>																																																															

	<p>の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため、通常のリスク最小化活動として添付文書による情報提供を行う。</p>
<p>骨密度減少</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 臨床試験における骨密度減少に関連した副作用の発現状況 前立腺癌患者を対象とした臨床試験において、本剤群に、脊椎圧迫骨折 1.1% (1/87 例) が認められた。 閉経前乳癌患者を対象とした臨床試験において、本剤群及び 12 週徐放性製剤群に、それぞれ骨密度減少 3.6% (3/83 例) 及び 6.0% (5/84 例)、骨粗鬆症 6.0% (5/83 例) 及び 3.6% (3/84 例) が認められた。 • 本剤による長期間のエストロゲン低下作用に基づく事象であり、一般的に閉経後の女性ではエストロゲン産生の低下に伴って骨密度が減少し、骨粗鬆症や骨折が好発することが知られている（内科学 II、金澤一郎ら編、2435-2440）。 • 本剤による長期間のテストステロン低下作用に基づく事象であり、前立腺癌治療のためのアンドロゲン除去療法（Androgen deprivation therapy: ADT）は骨密度を減少させ、骨折のリスクを上昇させるとの報告がある（Shahinian VB et al. N Engl J Med 2005; 352: 154-164）。 • リュープロレリン酢酸塩の 4 週徐放性製剤又は 12 週徐放性製剤の製造販売承認後において骨密度減少に関連した副作用報告が集積している。
	<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"> • 通常のもう医薬品安全性監視活動 • 追加のもう医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>通常のもう医薬品安全性監視活動及び追加のもう医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における骨密度減少の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価する。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため、通常のリスク最小化活動として添付文書による情報提供を行う。</p>
<p>糖尿病</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 臨床試験における糖尿病に関連した副作用の発現状況

	<p>前立腺癌患者を対象とした臨床試験において、本剤群に、糖尿病 6.9% (6/87 例)、血中ブドウ糖増加及び 2 型糖尿病が各 1.1% (1/87 例) 認められた。また、12 週徐放性製剤群では、糖尿病 1.3% (1/79 例) が認められた。</p> <p>閉経前乳癌患者を対象とした臨床試験において、本剤群に、尿中ブドウ糖陽性 1.2% (1/83 例) が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤による長期間のエストロゲン低下作用に基づく事象であり、一般的に女性ホルモンの減少に基づき、女性の閉経期以降に、糖尿病が増加すると考えられている (日本医師会雑誌 第 136 卷 特別号(1) S56-S58、産科と婦人科 2013; 80(4): 459-464)。 本剤による長期間のテストステロン低下作用に基づく事象であり、一般的に ADT により低アンドロゲン状態が長期にわたると、耐糖能、インスリン抵抗性、体重等に対して悪影響を及ぼすことが知られている (Hakimian P, et al. BJU Int 2008; 102: 1509-1514、Levine GN et al. CA Cancer J Clin 2010; 60(3): 194-201)。また、性腺機能低下と糖尿病との関連について多くのエビデンスが報告されている (Corona G et al. J Sex Med 2011; 8: 272-283)。 リュープロレリン酢酸塩の 4 週徐放性製剤又は 12 週徐放性製剤の製造販売承認後において糖尿病に関連した副作用報告が集積しており、<u>重篤例も報告されている</u>。
	<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<u>医薬品</u>安全性監視活動 追加の<u>医薬品</u>安全性監視活動 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>通常の<u>医薬品</u>安全性監視活動及び追加の<u>医薬品</u>安全性監視活動 (特定使用成績調査) を実施し、製造販売承認後における糖尿病の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価する。</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> <p>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。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため、通常のリスク最小化活動として添付文書による情報提供を行う。</p>
<p>間質性肺疾患</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験における間質性肺疾患に関連した副作用の発現状況 閉経前乳癌患者を対象とした臨床試験において、本剤群に、間質性肺疾患 1.2% (1/83 例) が認められた。また、12 週徐放性製剤群では、放射線性肺臓炎及び間質性肺疾患が各 1.2% (1/84 例) 認められた。間質性肺疾患については、いずれも程度は Grade3 以上及び重篤と判定された。 リュープロレリン酢酸塩の 4 週徐放性製剤又は 12 週徐放性製剤の製造販売承認後において間質性肺疾患に関連した副作用報告が集積している。

血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

- 臨床試験における血栓塞栓症に関連した副作用の発現状況
前立腺癌患者を対象とした臨床試験において、本剤群に、脳梗塞及び肺梗塞が各 1.1% (1/87 例) 認められた。また、12 週徐放性製剤では、末梢動脈閉塞性疾患 1.3% (1/79 例) が認められた。程度が Grade3 以上と判定された副作用は、本剤群の肺梗塞 1.1% (1/87 例) 及び 12 週徐放性製剤の末梢動脈閉塞性疾患 1.3% (1/79 例) であった。いずれも重篤と判定された。
- リュープロレリン酢酸塩の 4 週徐放性製剤又は 12 週徐放性製剤の製造販売承認後において血栓塞栓症に関連した副作用報告が集積している。

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
- 追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における血栓塞栓症の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価する。

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。

【選択理由】

医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため、通常のリスク最小化活動として添付文書による情報提供を行う。

下垂体卒中

重要な特定されたリスクとした理由：

- 製造販売後調査における下垂体卒中に関連した副作用の発現状況
前立腺癌患者を対象とした 12 週徐放性製剤 (96 週) の調査において、下垂体出血 0.01% (1 件) が認められた (評価対象 11,125 例)。
- リュープロレリン酢酸塩の 4 週徐放性製剤又は 12 週徐放性製剤の製造販売承認後において下垂体卒中に関連した副作用報告が報告されている。なお、これまでに実施した臨床試験において、下垂体卒中に関連した副作用の報告はなかった。

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
- 追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査

【選択理由】

<p>通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における下垂体卒中の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価する。</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> <p>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。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため、通常のリスク最小化活動として添付文書による情報提供を行う。</p>
<p>肝機能障害、黄疸</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験における肝機能障害、黄疸に関連した副作用の発現状況 前立腺癌患者を対象とした臨床試験において、本剤群に、ALT 増加及び AST 増加が各 1.1%（1/87 例）認められた。また、12 週徐放性製剤群では、血中ビリルビン増加 1.3%（1/79 例）が認められた。 閉経前乳癌患者を対象とした臨床試験において、本剤群に、脂肪肝 7.2%（6/83 例）、肝機能異常及び γ-GTP 増加が各 3.6%（3/83 例）、ALT 増加、AST 増加及び肝機能検査異常が各 1.2%（1/83 例）認められた。また、12 週徐放性製剤群では、脂肪肝 8.3%（7/84 例）、肝機能異常 2.4%（2/84 例）、γ-GTP 増加 11.9%（10/84 例）、ALT 増加、AST 増加及び肝機能検査異常が各 3.6%（3/84 例）、血中ビリルビン増加 1.2%（1/84 例）が認められた。 程度が Grade3 以上と判定された副作用は、本剤群の肝機能検査異常 1.2%（1/83 例）及び 12 週徐放性製剤群の γ-GTP 増加 3.6%（3/84 例）であった。 リユープロレリン酢酸塩の 4 週徐放性製剤又は 12 週徐放性製剤の製造販売承認後において肝機能障害、黄疸に関連した副作用報告が集積している。
<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 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における肝機能障害、黄疸の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価する。</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> <p>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。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため、通常のリスク最小化活動として添付文書による情報提供を行う。</p>

骨疼痛の一過性増悪

重要な特定されたリスクとした理由：

- 臨床試験における骨疼痛の一過性増悪に関連した副作用の発現状況
前立腺癌患者を対象とした4週徐放性製剤の臨床試験において、骨疼痛、下肢痛及び腰痛が各0.6%（1/158例）認められた。
閉経前乳癌患者を対象とした4週徐放性製剤の臨床試験において、リュープロレリン酢酸塩の初回投与初期に発現し、フレアアップによる骨疼痛の一時的な増悪と考えられた副作用は、骨疼痛1.0%（1/100例）及び腰痛3.0%（3/100例）であった。程度が高度と判定された副作用は、骨疼痛1.0%（1/100例）であった。
- 前立腺癌及び閉経前乳癌患者において、リュープロレリン酢酸塩の初回投与初期に下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン及びエストロゲン濃度の一過性の上昇に伴い、原疾患の一過性の増悪（フレアアップ）が起こることがあり、骨への転移巣が一時的に増大することによる骨疼痛の一過性増悪が起こると考えられている。

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
- 追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における骨疼痛の一過性増悪の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価する。

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として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため、通常のリスク最小化活動として添付文書による情報提供を行う。

心不全（前立腺癌）

重要な特定されたリスクとした理由：

- 製造販売後調査における心不全に関連した副作用の発現状況
前立腺癌患者を対象とした12週徐放性製剤（96週）の調査において、心不全0.08%（9件）、うっ血性心不全0.04%（4件）、急性心不全0.02%（2件）及び肺水腫0.01%（1件）が認められた。うっ血性心不全の1件を除き、報告された事象はいずれも重篤と判定された（評価例数11,125例）。
- リュープロレリン酢酸塩の4週徐放性製剤又は12週徐放性製剤の製造販売承認後において心不全に関連した副作用報告が集積している。なお、これまでに実施した臨床試験にお

	<p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため、通常のリスク最小化活動として添付文書による情報提供を行う。</p>
<p>脊髄圧迫（前立腺癌）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験における脊髄圧迫に関連した副作用の発現状況 前立腺癌患者を対象とした4週徐放性製剤の臨床試験において、リュープロレリン酢酸塩の初回投与初期に発現し、フレアアップによる脊髄圧迫と考えられた副作用は、腰椎に転移のある患者での下肢痛0.6%（1/158例）であった。 前立腺癌患者において、リュープロレリン酢酸塩の初回投与初期に下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の一過性の上昇に伴い、原疾患の一過性の増悪（フレアアップ）が起こることがあり、脊椎骨の転移巣が一時的に増大することがある。このような患者では転移巣が周辺部の神経を圧迫することによる脊髄圧迫が起こり、下肢の脱力感や知覚異常等の神経症状の悪化が起こると考えられている。
	<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"> 通常のリスク最小化活動 追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>通常のリスク最小化活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における脊髄圧迫の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価する。</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> <p>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」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため、通常のリスク最小化活動として添付文書による情報提供を行う。</p>

<p style="text-align: center;">重要な潜在的リスク</p>	
<p>アナフィラキシー</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 4週徐放性製剤、12週徐放性製剤及び本剤の臨床試験において、これまでにアナフィラキシーに関連した副作用報告はないが、リュープロレリン酢酸塩の4週徐放性製剤又は12週徐放性製剤の製造販売承認後において報告が集積している。
	<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<u>医薬品</u>安全性監視活動 • 追加の<u>医薬品</u>安全性監視活動 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 通常の<u>医薬品</u>安全性監視活動及び追加の<u>医薬品</u>安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後におけるアナフィラキシーの発現頻度及び重篤性等の安全性を評価する。</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】 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。</p>
	<p>【選択理由】 医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため、通常のリスク最小化活動として添付文書による情報提供を行う。</p>
<p>高血圧</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 臨床試験における高血圧に関連した副作用の発現状況 前立腺癌患者を対象とした臨床試験において、本剤群及び 12 週徐放性製剤群のそれぞれに高血圧 2.3% (2/87 例) 及び 1.3% (1/79 例) が認められた。程度が Grade3 以上と判定された副作用は、本剤群の高血圧 1.1% (1/87 例) であった。 閉経前乳癌患者を対象とした臨床試験において、本剤群及び 12 週徐放性製剤群のそれぞれに血圧上昇 2.4% (2/83 例) 及び 1.2% (1/84 例)、高血圧 6.0% (5/83 例) 及び 4.8% (4/84 例) が認められた。程度が Grade3 以上と判定された副作用は、12 週徐放性製剤群の高血圧 2.4% (2/84 例) であった。 • 外国で実施した前立腺癌患者を対象とした臨床試験（296 例）において、高血圧の発現頻度は高用量ほど高かった（12 週徐放性製剤 11.25mg：13.8%、24 週徐放性製剤 22.5mg：16.1%、24 週徐放性製剤 30mg：20.8%）。このうち 2 例は重篤と判定された。 • 複数の疫学研究（平均追跡期間 4 年程度）において、中高齢日本人集団での高血圧新規発症率は、男性で 15～50%程度、女性で 10～35%程度と報告されており（Tsujiimoto T, et al. J Hypertens. 2012 ;30(6): 1122-8、Takase H, et al. J Hum Hypertens. 2014 ;28(9): 529-34、Nagahama K, et al. Hypertens Res. 2015 ;38(3): 213-8）、本剤での発現頻度はこれを超えるものではない。 • リュープロレリン酢酸塩の 4 週徐放性製剤又は 12 週徐放性製剤の製造販売承認後において、高血圧に関連した副作用報告が集積している。これらの多くは交絡因子として高血圧の既往又は心疾患等を有する症例であった。
	<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<u>医薬品</u>安全性監視活動 • 追加の<u>医薬品</u>安全性監視活動

	<p style="text-align: center;">特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における高血圧の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価する。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の「閉経前乳癌の場合」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため、通常のリスク最小化活動として添付文書による情報提供を行う。</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

該当なし

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・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を行う。	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（前立腺癌）	
<p>【安全性検討事項】 注射部位反応、骨密度減少、糖尿病、間質性肺疾患、うつ病、血栓塞栓症、下垂体卒中、肝機能障害、黄疸、骨疼痛の一過性増悪、心不全、尿路閉塞、脊髄圧迫、アナフィラキシー、高血圧</p> <p>【目的】 日常診療の使用実態下での前立腺癌患者に対する本剤使用時の安全性を調査し、12週徐放性製剤と比較して1回投与量が高用量であること、及び投与後の血清中薬物濃度の推移に違いがあること等による安全性への影響を検討する。</p> <p>【実施計画】 予定症例数：300症例 調査期間：2016年4月から2017年9月30日 患者登録期間：2016年4月から2017年3月31日 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は24週間。 主な調査項目：患者背景情報、治療内容及び注射部位反応、有害事象</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤は、12週徐放性製剤と比較して、リュープロレリン酢酸塩としての1回投与量が2倍と高用量であること、投与後の血清中リュープロレリン濃度の推移に差異が認められていることから、その違いによる安全性への影響について検討が必要と考え、特定使用成績調査を計画した。 安全性の検討のため、注射部位反応を含め、1%以上の頻度で発現する副作用の発現時期、発現頻度、重篤性等の発現状況を調査することとした。 日常診療の使用実態下において、1%以上の頻度で発現する副作用を95%以上の確率で検出することができる症例数として300例を設定した。また、12週徐放性製剤との比較に必要な投与12週までの安全性に加え、本剤は24週徐放性製剤であることから投与12週以降24週までの安全性についても検討を行うことが適切と考え、観察期間は24週間とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時：安全情報について包括的な検討を行う。 ・ 調査終了時：全症例の観察期間終了時に集計を実施する。 <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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 注射部位反応の発現頻度及び重篤性等が明確になった場合には、添付文書の改訂要否や 	

	<p>新たな資材の作成要否を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本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、リスク最小化計画の策定要否について検討を行う。
<p>特定使用成績調査（閉経前乳癌）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>注射部位反応、骨密度減少、糖尿病、間質性肺疾患、うつ病、血栓塞栓症、下垂体卒中、肝機能障害、黄疸、骨疼痛の一過性増悪、アナフィラキシー、高血圧</p> <p>【目的】</p> <p>日常診療の使用実態下での閉経前乳癌患者に対する本剤使用時の安全性を調査し、12週徐放性製剤と比較して1回投与量が高用量であること、及び投与後の血清中薬物濃度の推移に違いがあること等による安全性への影響を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>予定症例数：300症例</p> <p>調査期間：2016年3月から2018年8月31日</p> <p>患者登録期間：2016年3月から2018年2月28日</p> <p>実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は24週間。</p> <p>主な調査項目：患者背景情報、治療内容及び注射部位反応、妊娠の有無、有害事象</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本剤は、12週徐放性製剤と比較して、リュープロレリン酢酸塩としての1回投与量が2倍と高用量であること、投与後の血清中リュープロレリン濃度の推移に差異が認められていることから、その違いによる安全性への影響について検討が必要と考え、特定使用成績調査を計画した。</p> <p>安全性の検討のため、注射部位反応を含め、1%以上の頻度で発現する副作用の発現時期、発現頻度、重篤性等の発現状況を調査することとした。</p> <p>日常診療の使用実態下において、1%以上の頻度で発現する副作用を95%以上の確率で検出することができる症例数として300例を設定した。また、12週徐放性製剤との比較に必要な投与12週までの安全性に加え、本剤は24週徐放性製剤であることから投与12週以降24週までの安全性についても検討を行うことが適切と考え、観察期間は24週間とした。</p> <p>閉経前乳癌を対象とした12週徐放性製剤の製造販売後調査の登録実績から、300例の登録が見込まれる期間として登録期間は、調査開始日から2年間とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時：安全情報について包括的な検討を行う。 調査終了時：全症例の観察期間終了時に集計を実施する。 <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開始の決定基準】</p> <p>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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 注射部位反応の発現頻度及び重篤性等が明確になった場合には、添付文書の改訂要否や

	<p>新たな資材の作成要否を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本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、リスク最小化計画の策定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

該当なし

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：添付文書による情報提供を行う。
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				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告より報告される有害事象症例の評価				
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
特定使用成績調査 (前立腺癌)	300	安全性定期報告時 再審査申請時 (2019年12月頃)	実施中	再審査申請時 (2019年12月頃)
特定使用成績調査 (閉経前乳癌)	300	安全性定期報告時 再審査申請時 (2019年12月頃)	実施中	再審査申請時 (2019年12月頃)
市販直後調査	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済(2016年8月提出)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

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
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始から6ヵ月 評価、報告の予定期間：調査終了から2ヵ月以内	終了