

ウトロゲスタン腔用カプセル 200mg 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、富士製薬工業株式会社にあります。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。

富士製薬工業株式会社

ウトロゲスタン腔用カプセル 200mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ウトロゲスタン腔用カプセル200mg	有効成分	プロゲステロン
製造販売業者	富士製薬工業株式会社	薬効分類	872477
提出年月		平成28年11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
血栓症関連事象	3	出生児への影響	4	肝機能障害に関する安全性	5
1.2. 有効性に関する検討事項					
妊娠に関する有効性	6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		7
追加の医薬品安全性監視活動		
使用成績調査		7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
使用成績調査		9

↓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		10
追加のリスク最小化活動		
患者向け資材の作成と提供		10

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

平成 28 年 11 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区三番町5番地7

氏 名 : 富士製薬工業株式会社

代表取締役社長 武政 栄治 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	平成 28 年 1 月 22 日	薬効分類	872477
再審査期間	平成 28 年 1 月 22 日～ 平成 32 年 9 月 25 日	承認番号	22800AMX00019000
国際誕生日	1980年1月15日		
販売名	ウトロゲスタン腔用カプセル 200mg		
有効成分	プロゲステロン		
含量及び剤型	1 カプセル中にプロゲステロン 200mg を含有するカプセル剤		
用法及び用量	プロゲステロンとして 1 回 200mg を 1 日 3 回、胚移植 2 ～ 7 日前より経腔投与する。妊娠が確認できた場合は、胚移植後 9 週（妊娠 11 週）まで投与を継続する。		
効能又は効果	生殖補助医療における黄体補充		
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：

平成 27 年 12 月 21 日

変更内容の概要：

1. 各項目に記載されている追加の医薬品安全性監活動及びリスク最小化活動の項目から、市販直後調査を削除。
2. 「5.1. 医薬品安全性監視計画一覧」市販直後調査の内容変更。
3. 「5.3. リスク最小化計画の一覧」市販直後調査実施状況の変更。
4. 「5.1. 医薬品安全性監視計画一覧」、「5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」使用成績調査 実施状況更新。
5. 「5.3. リスク最小化計画」追加のリスク最小化活動の実施状況の更新。

変更理由：

1. ～3. 市販直後調査終了のため。
4. 使用成績調査を開始したため。
5. 追加のリスク最小化活動を開始したため。

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	
血栓症関連事象	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>外国において、経口ホルモン補充療法（HRT）に関する Women’s Health Initiative（WHI）試験の結果、結合型エストロゲン及び黄体ホルモンの使用により、血栓症発現のリスクが上昇するとの報告がある。卵胞ホルモン・黄体ホルモンの使用では、機序については不明な点が多いものの、生体内でのトロンビン産生が増加して凝固活性化をきたすという報告がいくつか見られる。また、凝固阻止因子であるアンチトロンビン、プロテイン S、TFPI（tissue factor pathway inhibitor）の血中濃度が低下するという報告がある。一方、天然型プロゲステロンである本剤と経皮エストラジオールとの併用では、経口エストロゲン及び黄体ホルモン配合剤と比較して止血指標に対する悪影響は認められていない。</p> <p>国内の臨床試験において天然型プロゲステロン使用による血栓症の報告はない。海外において心筋梗塞や肺塞栓症の症例報告が低い頻度でなされているが、エストロゲンの併用例や長期喫煙などの交絡因子を認めており、天然型プロゲステロン使用との関連性は明らかではないが本事象が発現する可能性が考えられるため、本事象を重要な特定されたリスクに設定する。</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（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使用成績調査において、収集された血栓症関連事象を評価する。</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> <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」の項に「動脈又は静脈の血栓塞栓症あるいは重度の血栓性静脈炎の患者又は既往歴のある患者」、「副作用」の項の重大な副作用に記載し、注意を喚起する。・ 通常のリスク最小化活動として、患者向医薬品ガイドに記載して注意を喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤における製造販売後の血栓症関連事象の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。</p>

重要な潜在的リスク

出生児への影響

重要な潜在的リスクとした理由：

黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体ホルモン剤又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。

国内の臨床試験において天然型プロゲステロン使用による胎児への影響は認められていない。海外においてプロゲステロンを投与した試験で、胎児奇形の有意な増加は示されていないが、天然型プロゲステロン使用の出生児、胎児への影響は明らかではないため、出生児への影響を重要な潜在的リスクに設定する。

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（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使用成績調査において、収集された出生児への影響を評価する。

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「その他の注意」の項に出生児への影響に関する情報を記載し、注意を喚起する。

【選択理由】

本剤における製造販売後の出生児への影響に応じてさらなる注意喚起を検討する。

重要な不足情報

肝機能障害に関する安全性

重要な不足情報とした理由：

プロゲステロンは主として肝で代謝されるため、作用が増強されるおそれがあり、肝機能障害の患者に投与する場合は増悪するおそれがあるため、肝機能障害に関する安全性を重要な不足情報に設定する。

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（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使用成績調査において、収集された肝機能障害に関する安全性を評価する。

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「禁忌」の項に「重度の肝機能障害のある患者」、「慎重投与」の項に「中等度以下の肝機能障害のある患者」、「その他の副作用」の項に「ALT(GPT)増加」を記載し、注意を喚起する。
- ・ 通常のリスク最小化活動として、患者向医薬品ガイドに記載して注意を喚起する。

【選択理由】

本剤における製造販売後の肝機能障害に関する安全性情報に応じてさらなる注意喚起を検討する。

1. 2 有効性に関する検討事項

妊娠に関する有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験では症例数が限られているため、発売後においても継続して有効性に関する情報を収集する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤投与時の有害事象の発現状況等に加え、臨床的妊娠・妊娠継続率、並びに可能な限り血中プロゲステロン濃度を測定し、妊娠継続症例については、妊娠の転帰など妊娠に関する情報を収集する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 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・分析に基づく安全性等の検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
1. 調査の目的	使用実態下における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ことを目的とする。 <ul style="list-style-type: none">・未知の副作用及び副作用の発現状況・使用実態下における有害事象の発現状況・安全性、有効性に影響を与えられとされる要因・妊娠に関する情報・出生児への影響の有無
2. 安全性検討事項	血栓症関連事象、出生児への影響、肝機能障害に関する安全性
3. 調査の実施計画	1) 調査を予定する症例数及び設定根拠 <ul style="list-style-type: none">(1) 目標症例数：500 例(2) 設定根拠:承認時までの調査では、症例数が少ないことから、副作用の発現状況及び妊娠に関する情報を十分に検討できていない。そのため、使用実態下での副作用発現状況を把握することを目的とし、1%以上の頻度で発現するおそれのある卵巣過剰刺激症候群や性器出血などの副作用を 95%の信頼度で複数例検出するのに必要な症例数として 500 例を収集することとした。これらの症例には、本邦における医療実態を反映した本剤の使用実態において、GnRH アゴニスト又はアンタゴニストの投与により調節卵巣刺激を施行した治療周期の他、自然周期やその他の刺激法を用いた治療等、国内第Ⅲ相試験において有効性及び安全性の評価がなされなかった患者が含まれることが想定される。最新の日本産科婦人科学会 ART データブックによると、GnRH アゴニスト又はアンタゴニストの投与により調節卵巣刺激を施行した治療周期は全周期の 50%であり、それ以外の自然周期、その他の刺激法を用いた治療も 50%であることが報告されている。これらを勘案すると、本剤の国内第Ⅲ相試験において有効性及び安全性の評価の対象となった患者集団と、それ以外の患者集団の比率はほぼ同数であると考えられ、収集症例数を 500 例とすることで、国内第Ⅲ相試験において有効性及び安

全性の評価がなされなかった患者においても、同様に、安全性及び有効性についてある程度の比較検討が可能になると考える。なお、国内第Ⅲ相臨床試験における継続妊娠率は 29.86% (95%CI:22.53 ~ 38.04) であり、使用成績調査において 500 例収集した場合の推定継続妊娠率は 25.79~33.81% (95%CI:精度±4.0%) となることから、500 例で検討可能と推定した。さらに、国内第Ⅲ相臨床試験における胚移植症例及び継続妊娠症例は、それぞれ 144 例及び 43 例であり出生児の観察は実施していないが、使用成績調査においては情報収集することとした。

- 2) 調査の対象となる患者 (承認に係る効能・効果及び用法・用量に従って当該医薬品を使用する患者)

生殖補助医療における黄体補充を目的に本剤を投与する患者

- 3) 調査の方法

中央登録方式で実施する。観察期間は胚移植後 10 週とし、継続妊娠症例については、妊娠の転帰と出生児の観察を行う。

- 4) 調査の実施予定期間

2016 年 9 月 1 日~2019 年 8 月 31 日

4. 調査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 RMP の見直しを行う。

- ・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策の策定要否について検討を行う。

5. 調査の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠

安全性定期報告時及び再審査申請時

安全性情報について使用成績調査、自発報告、文献・研究報告なども含め総合的な検討を行うため

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照。

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	
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材の作成と提供	
	<p>【目的】 適切な投与方法につき解説し、本剤の腔内への挿入方法について患者の理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">・納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。・本剤個装箱等に封入し、資材の患者への提供を依頼する。・企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、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】 安全性定期報告時に本剤の有効性並びに安全性の発現状況を検討し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、実施方法の改訂、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</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、製造販売後調査等の収集・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	該当しない	販売開始 6 ヶ月後	終了	作成済み 2016年10月提出
使用成績調査	500 症例	安全性定期報告時及び調査終了時	2016年9月から開始	安全性定期報告時及び再審査申請時

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
使用成績調査	500 症例	安全性定期報告時及び調査終了時	2016年9月から開始	安全性定期報告時及び再審査申請時

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 患者向医薬品ガイド		
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	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期：2016年8月 報告の予定時期：2016年10月	終了
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時 販売開始後継続	実施中