

# オビドレル皮下注シリンジ 250 $\mu$ g 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メルクセローノ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。

メルクセローノ株式会社

オビドレル皮下注シリンジ 250  $\mu$ g に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	オビドレル皮下注シリンジ250 $\mu$ g	有効成分	コリオゴナドトロピン アルファ (遺伝子組換え)
製造販売業者	メルクセローノ株式会社	薬効分類	872413
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
<a href="#">卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) 及びその合併症</a>	3	<a href="#">先天異常</a>	5
<a href="#">血栓塞栓症</a>	4	<a href="#">生殖器系癌 (乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌)</a>	6
<a href="#">アレルギー/過敏症反応</a>	4	<a href="#">多胎妊娠</a>	7
1.2. 有効性に関する検討事項			
<a href="#">使用実態下における有効性</a>	8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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		9
追加の医薬品安全性監視活動		
<a href="#">市販直後調査</a>		9
<a href="#">使用成績調査</a>		9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
<a href="#">使用成績調査</a>		11

↓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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		12
追加のリスク最小化活動		
<a href="#">市販直後調査</a>		12
<a href="#">企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</a>		12

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 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 : 東京都目黒区下目黒 1-8-1

氏 名 : メルクセローノ株式会社

代表取締役社長 レオ・リー 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	2016年9月28日	薬効分類	872413
再審査期間	8年	承認番号	22800AMX00686000
国際誕生日	2000年9月20日		
販売名	オビドレル皮下注シリンジ 250 $\mu$ g		
有効成分	コリオゴナドトロピン アルファ (遺伝子組換え)		
含量及び剤型	250 $\mu$ g・注射剤		
用法及び用量	コリオゴナドトロピン アルファ (遺伝子組換え) として 250 $\mu$ g を単回皮下投与する。		
効能又は効果	視床下部-下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化 生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化		
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：

該当せず

変更内容の概要：

該当せず

変更理由：

該当せず

## 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	
卵巣過剰刺激症候群（OHSS）及びその合併症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"><li>国内臨床試験（EMR701173_002 試験）の本剤投与群の有害事象として、OHSS（14.8%）が認められた。海外臨床試験（8209 試験）の本剤投与群の有害事象として、OHSS（3.0%）が認められた。</li></ol>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>通常の医薬品安全性監視活動</li><li>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"><li>市販直後調査</li><li>使用成績調査</li></ol></li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における副作用の発現状況等を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>通常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"><li>添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「過量投与」の項に記載して注意喚起する。</li><li>患者向け医薬品ガイドによる情報提供</li></ol></li><li>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"><li>市販直後調査</li><li>企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li></ol></li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後における OHSS の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

血栓塞栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 海外の製造販売後に OHSS に伴わない血栓塞栓症が報告されている。なお、国内臨床試験（EMR701173_002 試験）および海外臨床試験（8209 試験）の本剤投与群においての報告はない。</li> <li>2. 静脈・動脈血栓症はともに不妊治療に対する卵巣の刺激および／または過剰刺激後の女性に報告されており、頭部、頸部、上肢静脈および動脈のような希少な部位にも血栓塞栓症が報告されている。</li> </ol>
	<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"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・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"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時の国内臨床データは限られているので、製造販売後における副作用の発現状況等を確認するため。</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"> <li>・通常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"> <li>1. 添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。</li> <li>2. 患者向け医薬品ガイドによる情報提供</li> </ol> </li> <li>・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"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における血栓塞栓症の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
アレルギー/過敏症反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 国内臨床試験（EMR701173_002 試験）の本剤投与群の有害事象として、薬疹（1.9%）、湿疹（1.9%）が認められた。海外臨床試験（8209 試験）の本剤投与群の有害事象として、そう痒症（1.0%）が認められた。海外の製造販売後においてアナフィラキシーショックを含む重篤なアレルギー/過敏症反応が報告されている。</li> </ol>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 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"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における副作用の発現状況等を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常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"> <li>1. 添付文書の「禁忌」の項に「本剤の有効成分及び添加物に対する過敏症の既往歴のある患者」、「重大な副作用」の項に「ショック、アナフィラキシー」、「その他の副作用」の項に「薬疹、発疹、アレルギー反応」を記載して注意喚起する。</li> <li>2. 患者向け医薬品ガイドによる情報提供</li> </ol> </li> <li>・ 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"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後におけるアレルギー／過敏症関連事象の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
先天異常	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 海外の製造販売後に先天異常が報告されている。なお、国内臨床試験（EMR701173_002 試験）および海外臨床試験（8209 試験）の本剤投与群の報告はない。</li> <li>2. 生殖補助医療後の先天異常の発生率は自然受胎後に比べわずかに高いとの報告がある。</li> </ol>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療機関に協力を求め可能な限り出産時の状況を確認いただき、新生児に異常が認められた場合は、自発報告として情報を提供してもらい、発現状況を詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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」の項に記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>これまでの海外で得られている先天異常の発現状況に関する情報を医療関係者に対し情報提供し、本剤投与症例における胎児への影響について医療関係者に理解いただき、適正使用を推進するため。</p>
<p>生殖器系癌（乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 海外の製造販売後に生殖器系癌（女性乳癌、乳癌、浸潤性乳管癌、子宮頸部扁平上皮癌等）が報告されている。なお、国内臨床試験（EMR701173_002 試験）および海外臨床試験（8209 試験）の本剤投与群の報告はない。</li> <li>2. 卵胞発育刺激のための多剤療法を受けた患者で卵巣又は他の生殖器の良性及び悪性腫瘍の発現が報告されているが、近年の疫学調査では、ゴナドトロピンによる治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されている。</li> </ol>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>承認申請時の国内臨床データは限られているので、自発報告、文献調査等で国内外における情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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」、「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における生殖器系癌（乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌）の発現状況に関する情報を医療従事者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>



多胎妊娠

重要な潜在的リスクとした理由：

1. 海外の製造販売後に多胎妊娠が報告されている。また、国内臨床試験（EMR701173\_002 試験）では1例、海外臨床試験（8209 試験）3例が本剤投与群で報告された。これらの報告から多胎妊娠と本剤との関連性は完全には否定できないと考える。
2. 排卵誘発を受けた患者では、自然妊娠と比較して多胎妊娠・出産（大部分は双生児）の頻度が高くなる。

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

【選択理由】

医療機関に協力を求め可能な限り妊娠時の状況を確認いただき、多胎妊娠が認められた場合は、自発報告として情報を提供してもらい、発現状況を詳細に把握するため。

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」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。
  1. 市販直後調査
  2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表

【選択理由】

これまでの海外で得られている多胎妊娠の発現状況に関する情報を医療関係者に対し情報提供し、本剤投与症例における多胎妊娠への影響について医療関係者に理解いただき、適正使用を推進するため。

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： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 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： 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
<p>通常<small>の</small>医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>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。          なお、新生児の出産時の状況について情報が入手可能な場合は、自発報告として収集する。</p>	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	<p>実施期間：販売開始から 6 ヶ月間</p> <p>評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内</p>
使用成績調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>卵巣過剰刺激症候群（OHSS）及びその合併症、血栓塞栓症、アレルギー/過敏症反応</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>本剤の使用実態下における安全性および有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握する。</p> <p><b>【実施計画（案）】</b></p> <p>調査予定症例数：300 例</p> <p>（視床下部-下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化（OI）：150 例、生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化（ART）：150 例）</p> <p>調査方法：中央登録、連続調査方式</p> <p>調査期間：市販直後調査終了時期より 2 年</p> <p>登録期間：市販直後調査終了時期より 1 年</p> <p>重点調査項目：卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発現の有無および詳細</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>本剤において最も注目すべき事象は「卵巣過敏刺激症候群（以下、OHSS）」で、国内第Ⅲ相臨床試験において 14.8%（8/54 例）認められた。このうち重篤な「OHSS」は 1.9%（1/54 例）であった。上記の結果から、本調査における重篤な「OHSS」の発現率を 1%以上と推定し、少なくとも 1 例 95%以上の確率で検出するために必要な最小症例数が 300 例であることより、予定症例数を 300 例とした。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <p>安全性定期報告時：再審査期間内において定期的な安全性情報の集計ならびに集計結果の評価・検討を行うため。</p> <p>調査終了時（最終解析）：本調査に登録された全ての患者の観察期間が終了し、データ固定が完了した段階で最終解析を実施し、評価・検討を行うため。</p> <p><b>【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】</b></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の見直しを行う。

1. 安全性検討事項について、好発時期やリスク要因が明確になった場合、添付文書、医療従事者向け資材および患者向け資材の改訂要否を検討する。
2. 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。
3. 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。

### 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	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>            卵巣過剰刺激症候群（OHSS）及びその合併症、血栓塞栓症、アレルギー/過敏症反応、多胎妊娠、先天異常、生殖器系癌（乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌）</p> <p><b>【目的】</b>            製造販売後における重要な特定されたリスクや重要な潜在的リスクの発現状況等の最新情報を提供する</p> <p><b>【具体的な方法】</b>            実施期間：販売開始後継続            更新頻度：再審査期間中は安全性定期報告提出毎に、それ以降は 1 年毎に更新する。</p> <p><b>【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】</b>            販売開始後 6 ヶ月時点で更新頻度変更の要否の検討、また使用成績調査の医薬品ベネフィット・リスク評価報告書提出時に得られた各安全性検討事項の発現状況から、本情報提供の継続の要否について検討する。</p> 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				
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。				
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	発売開始 6ヶ月後	発売開始時から実施予定	発売開始後8ヶ月以内
使用成績調査	300 症例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	市販直後調査終了時から開始予定	・安全性定期報告時 ・調査終了後12ヶ月以内

### 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	300 症例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	市販直後調査終了時から開始予定	・安全性定期報告時 ・調査終了後12ヶ月以内

### 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 患者向け医薬品ガイド		
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：調査終了後 2 ヶ月以内 報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内	計画中
企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	安全性定期報告書提出時 販売開始後継続	計画中