

ルティナス腔錠 100mg 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、フェリング・ファーマ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。

フェリング・ファーマ株式会社

ルティナス錠 100 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ルティナス錠 100 mg	有効成分	プロゲステロン
製造販売業者	フェリング・ファーマ株式会社	薬効分類	872477
提出年月		平成 27 年 8 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		7
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		10
患者向け資材の作成と提供		10
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		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 27 年 8 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都港区虎ノ門二丁目 3 番 17 号

氏 名 : フェリング・ファーマ株式会社

代表取締役社長 マーク・ノグル 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 26 年 9 月 26 日	薬効分類	872477
再審査期間	6 年	承認番号	22600AMX01310000
国際誕生日	2002 年 7 月 31 日		
販売名	ルティナス錠 100 mg		
有効成分	プロゲステロン		
含量及び剤型	100 mg・錠		
用法及び用量	プロゲステロンとして 1 回 100 mg を 1 日 2 又は 3 回、採卵日（又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点）から最長 10 週間（又は妊娠 12 週まで）腔内に投与する。		
効能又は効果	生殖補助医療における黄体補充		
承認条件			
備考			

変更の履歴

前回提出日：

平成 26 年 10 月 30 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視活動及び追加の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の変更。
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 実施状況の更新。
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>発生機序については不明な点が多いものの卵胞ホルモン、黄体ホルモンの使用により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、一方、血液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)の血中濃度が低下し、血液凝固亢進するものと考えられ血栓症等の発現が懸念されていることから、本剤での報告はないが、その発現が想定されるため。</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。 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験並びに海外での市販後の使用において、血栓症関連事象の発現は認められていないが、女性ホルモン剤においては、その発現が認められていることから、使用成績調査にて、可能な限り発現状況（頻度・時期・程度）等を詳細に把握することに努める。</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、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 添付文書の「禁忌」の項に「動脈又は静脈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て注意喚起する2. 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として、以下を実施する。 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>【選択理由】</p> <p>血栓塞栓症の症状の疑いや、初期症状の発現時に直ちに投与を中止しすることを喚起し、重篤な転帰に至る症例の発現を避けるため。また、臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供する。</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：

海外市販後の本剤使用において、これまでに胎児性形成異常の発現に関する症例の報告はないが、海外臨床試験において、本剤投与 808 症例中 426 例の新生児が誕生し、このうち 14 例の胎児性形成異常が認められている。内因性プロゲステロンによる胎児性形成異常への影響は明確でないことや、体外受精時の胎児性形成異常の発現率は一般的には高いとされているなど、海外臨床試験での発現率と明確に比較することはできないため。

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として、以下を実施する。

使用成績調査

【選択理由】

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。また、使用成績調査にて本剤の投与量や投与期間、児の異常が生じる頻度も検討する必要があると考えるため。

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「その他の注意」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。

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】

これまでの文献報告の情報及び臨床試験で得られている胎児性形成異常の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、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。

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：

国内の臨床試験で肝胆道系障害は、肝機能検査異常が 1 件報告されているが、女性ホルモン剤は、肝での代謝を受けることから作用が増強される可能性があり、また、肝機能障害の増悪も考えられるため。

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として、以下を実施する。
使用成績調査

【選択理由】

中等度以下の肝機能障害患者での使用例における安全性・有効性に関する情報並びに使用症例の肝機能障害関連事象につき、使用成績調査にて、可能な限り発現状況（頻度・時期・程度）等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、以下を実施する。
 1. 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「肝機能検査異常」と記載して注意喚起する
 2. 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として、以下を実施する。
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】

承認時までの肝機能障害関連事象の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

1.2. 有効性に関する検討事項

妊娠に関する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本邦では限られた規模の臨床試験しか実施されていないことから、有効性に関する情報が少ないため。
	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： 観察期間中における臨床経過として、安全性に関する評価を行うとともに、可能な限り血中プロゲステロン濃度の推移と生化学的妊娠、臨床的妊娠、投与終了・中止時の妊娠状況を確認することにより、妊娠に関する情報も収集する。

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。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p>【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</p> <p>【目的】 本調査は、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ために実施する。</p> <ul style="list-style-type: none">・主に有害事象の発現状況（種類、頻度、時期）及びそのリスク因子の探索・安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因・未知の副作用及び使用実態下における副作用発生状況・妊娠に関する情報の収集・出生児への影響の有無 <p>【実施計画案】 実施期間：調査期間は販売開始から3年（登録期間は販売開始から2年6ヵ月） 目標症例数：1,000例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は投与終了までの10週間程度とし、継続妊娠症例については妊娠の転帰と児の所見についても観察する。 なお、副作用の発現状況を確認し、必要に応じて新たな対応を検討する。</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤投与後に、関連性が疑われる性器出血や頭痛・傾眠等の発現が報告されているが、症例数が少なく、発現件数も少ないことから好発時期やリスク要因については、十分な検討ができていない。 これらの検討を行うとともに、現在得られていない血栓症の発現や過敏症状等の発現に留意しながら情報を収集する。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、0.5%以上の頻度で発現する未知の副作用を95%の信頼度で1症例検出するために必要な解析対象症例数700例を集積することにより、潜在的な又は予測できないリスクを検出・確認できる可能性がある。また、国内第Ⅲ相臨床試験における継続妊娠率が22.2%（95%CI：14.1～32.2）であることから、使用成績調査において1,000例収集した場合の推定継続妊娠率は19.6～24.8%（95%CI：精度±2.6%）となり、国内第Ⅲ相臨床試験で得られた継続妊娠率の信頼区間内にもおさまリ、比較検討が可能であるため。 さらに、出生児への影響については、海外臨床試験での異常を認めた率3.29%であること</p>

から、1,000 例収集した際に異常を認める率（例）は 0.49～6.09%（1～10 例） [95%CI] と推定、また、国内の胚移植等の臨床実績から 2011 年度に報告された異常を認めた率 5.97%からの前述同様の率（例）は 2.27～9.67%（4～16 例） [95%CI]と推定され、検討することが可能と推定されたため。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・本調査の投与期間は概ね 10 週間であるため、目標症例の収集が完了するまでは、安全性定期報告時毎に逐次集計解析し、必要な検討を行い、完了時に包括的な検討を行う。

【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（安全性定期報告時、調査完了時）にベネフィット・リスク評価を行い、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。

- ・未知の副作用やリスク要因が明確になった場合には、追加の資材作成を検討する。
- ・既知の副作用の発現割合、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、添付文書の改訂や追加の資材作成を検討する。
- ・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。

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、確実な効果を得るための本剤の腔内への挿入方法につき患者の確実な理解を促す。</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投与局所の障害発現状況を検討し、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資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>	
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>【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</p> <p>【目的】 製造販売後における副作用発現状況の最新情報を提供する</p> <p>【具体的な方法】 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>【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】 販売開始後6ヵ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> <p>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				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査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
市販直後調査	該当せず	発売開始 6ヵ月後	終了	作成済み 2015年7月提出
使用成績調査	1,000 症例	<ul style="list-style-type: none"> ● 安全性定期報告時 ● 6年（最終報告書作成時） 	2015年6月から開始	<ul style="list-style-type: none"> ● 安全性定期報告時 ● 6年（最終報告書作成時）

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	1,000 症例	<ul style="list-style-type: none"> ● 安全性定期報告時 ● 6年（最終報告書作成時） 	2015年6月から開始	<ul style="list-style-type: none"> ● 安全性定期報告時 ● 6年（最終報告書作成時）

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ヵ月間 評価の予定時期：2015年6月 報告の予定時期：2015年8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
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	実施中