

**エフメノカプセル 100mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

富士製薬工業株式会社

(別紙様式2)

エフメノカプセル 100mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	エフメノカプセル100mg	一般名	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		令和5年8月24日	

1.1. 安全性検討事項		
【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】
血栓症関連事象	乳癌	該当なし
	卵巣癌	
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 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頁
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
該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の概要
該当なし

↓ 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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
患者向け資材の作成、提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：富士製薬工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2021年9月27日	薬効分類	872477
再審査期間	2021年9月27日～ 2027年9月26日	承認番号	30300AMX00450000
国際誕生日	1980年1月15日		
販売名	エフメノカプセル 100mg		
有効成分	プロゲステロン		
含量及び剤形	1カプセル中にプロゲステロン 100mg を含有するカプセル剤		
用法及び用量	卵胞ホルモン剤との併用において、以下のいずれかを選択する。 ・卵胞ホルモン剤の投与開始日からプロゲステロンとして 100mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。 ・卵胞ホルモン剤の投与開始日を 1 日目として、卵胞ホルモン剤の投与 15 日目から 28 日目までプロゲステロンとして 200mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。これを 1 周期とし、以後この周期を繰り返す。		
効能又は効果	更年期障害及び卵巣欠落症状に対する卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制		
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： 2022 年 9 月 26 日
変更内容の概要： 1. 「添付文書」を「電子添文」に変更（軽微変更）。
変更理由： 1. 添付文書の電子化に伴う記載整備のため。

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	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の国内第Ⅲ相試験において血栓症に関連する有害事象の報告はないが、海外の製造販売後に血栓症に関連する副作用報告がある。 外国において、ホルモン補充療法（HRT）により、1年以内に血栓症発現のリスクが1.3～3倍上昇し、卵胞ホルモン剤単独使用よりも卵胞ホルモン剤及び黄体ホルモン剤の併用の方がリスクが高いとの報告がある^{1), 2), 3), 4), 5)}。さらにHRTにおける血栓症のリスクは年齢及びBMIの上昇に依存して増加するとされている^{6), 7)}。本邦においても、本事象が発現する懸念があるため、重要な特定されたリスクに設定する。
	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 【選択理由】 HRTにおける血栓症の発現状況やリスク因子は、海外試験等から一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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、<u>電子添文</u>の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「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。 ・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材の作成、配布を行う。 【選択理由】 本剤の服用患者に対し、血栓症関連事象の初期症状やリスク因子等について、確実かつ適切に情報提供するとともに、異常が認められた場合に医療機関を受診するよう促すため。

重要な潜在的リスク	
乳癌	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の国内第Ⅲ相試験において、本剤との因果関係が否定できない乳管内増殖性病変及び乳腺浸潤性小葉癌が各1例（0.6%）報告されている。また、海外の製造販売後にも乳癌に関連する副作用報告がある。英国における疫学調査（Million Women Study（MWS））の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤（酢酸メドロキシプロゲステロンを始めとする合成型）を併用している女性では、乳癌になるリスクが HRT 未実施群と比較して有意に高く（2.00 倍）、このリスクは併用期間が長期になるに従って上昇する（1 年未満：1.45 倍、1～4 年：1.74 倍、5～9 年：2.17 倍、10 年以上：2.31 倍）と報告されている⁸⁾。 天然型黄体ホルモン剤を併用した場合でも 2 年以上の投与では HRT の施行期間に伴い乳癌の発現割合が上昇する傾向にあるとの報告もある^{9),10)}。また、HRT が乳癌の発現に及ぼす影響は主として黄体ホルモンによるものと考えられている^{4),6)}。 従って、本邦においても、特に長期にわたる本剤の投与が乳癌の発現を増加させることが懸念されることから、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 【選択理由】 HRT における乳癌の発現状況やリスク因子は、海外試験等から一定の情報が得られており、本剤が天然型黄体ホルモン剤であることを考慮すると、他の黄体ホルモン剤よりも本剤で乳癌の発現割合が高い等の懸念はなく、現時点で明らかになっていること以外に追加の安全性監視活動により明らかにすべき特定の懸念事項は認められないことから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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、電子添文の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「その他の注意」の項に HRT と乳癌の危険性について記載し、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。 ・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材の作成、配布を行う。 【選択理由】 本剤の服用患者に対し、乳癌のリスク等について確実かつ適切に情報提供し、乳癌をより早期に発見するための定期的な検診の受診を含む、本剤の適正使用を促すため。

卵巣癌	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の国内第Ⅲ相試験において卵巣癌に関連する有害事象の報告はないが、海外の製造販売後に卵巣癌に関連する副作用報告がある。 外国において、閉経後ホルモン療法の 5 年未満の実施で卵巣癌のリスクが上昇することが報告されている（リスク比：1.43）¹¹⁾。また HRT に関する WHI 試験の結果、卵巣ホルモン剤及び黄体ホルモン剤の併用により、卵巣癌発現のリスクが上昇すると報告されている（ハザード比：1.58）¹²⁾。さらに MWS において、5 年間以上 HRT を実施した場合、2500 人に 1 人の割合で卵巣癌患者がベースラインより増加すると報告されている¹³⁾。卵巣ホルモン剤単独使用と卵巣ホルモン剤と黄体ホルモン剤の併用を比較すると、併用の方がリスクが低いとする報告や不変とする報告がある一方で、不妊治療における報告ではあるが、天然型黄体ホルモン剤の使用により境界悪性卵巣腫瘍の発症リスクが増加するとの報告がある¹⁴⁾。 HRT において卵巣ホルモンへの本剤の併用投与により、卵巣癌の発現が増加することを示唆する明確な情報はないものの、本邦において本剤によって卵巣癌が発現する可能性が否定できないことから、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 【選択理由】 HRT における卵巣癌の発現状況やリスク因子は、海外試験等から一定の情報が得られており、本剤は卵巣ホルモン剤と併用使用することを前提としていることを考慮すると、他の黄体ホルモン剤よりも本剤で卵巣癌の発現割合が高い等の懸念はなく、現時点で明らかになっていること以外に追加の安全性監視活動により明らかにすべき特定の懸念事項は認められないことから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。 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、<u>電子添文</u>の「禁忌」及び「その他の注意」の項に HRT と卵巣癌の危険性について記載し、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卵巣癌の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。
------------	---

重要な不足情報
該当なし

<参考文献>

- 1) Anderson GL, Marian Limacher, Assaf AR, Tamsen Bassford, Beresford SAA, Henry Black, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004 Apr 14; 291(14): 1701-12
- 2) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Charles Kooperberg, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002 Jul 17;288(3):321-33
- 3) Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Norman Boyd, Braunstein GD, et al. Executive Summary: Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jul;95(Suppl 1):s1-s66
- 4) de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, Yang C, Pierroz DD. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric. 2016 Jun;19(4):313-5
- 5) Marianne Canonico. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. Maturitas. 2015 Jun;82:303-6
- 6) 日本産科婦人科学会 日本女性医学学会. ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版.2017:57-59
- 7) Mary Cushman, Kuller LH, Ross Prentice, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis. JAMA. 2004 Oct 6;292(13):1573-80
- 8) Valerie Beral, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. The Lancet.2003 Aug 9;362:419-27
- 9) Agnès Fournier, Franco Berrino, Elio Riboli, Valérie Avenel, Francoise Clavel-Chapelon. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int J Cancer. 2005;114:448-54
- 10) Agnès Fournier, Franco Berrino, Francoise Clavel-Chapelon. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2008 Jan;107(1):103-11
- 11) Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. The Lancet.2015;385:1835-42
- 12) Anderson GL,Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SAA, Mary Pettinger, et al. Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA. 2003 Oct 1;290(13):1739-48
- 13) BESINS HEALTHCARE IRELAND. PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT (PBRER) PROGESTERONE/ UTROGESTAN. 2020 Jan 15 -2020 Sep 25
- 14) Bjørnholt SM, Kjaer SK, Nielsen TSS, Jensen A. Risk for borderline ovarian tumours after exposure to fertility drugs: results of a population-based cohort study. Hum Reprod. 2015 Jan;30(1):222-31

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 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全性等 of 検討（及び実行）
追加 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

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： 電子添文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、提供（患者指導箋：エフメノ®カプセル 100mg 服用時に注意いただきたいこと）	
	【安全性検討事項】 血栓症関連事象、乳癌 【目的】 本剤の服用患者に対し、血栓症関連事象の初期症状やリスク因子等について、確実かつ適切に患者に情報提供するとともに、異常が認められた場合に医療機関を受診するよう促す。また、乳癌のリスク等について確実かつ適切に情報提供し、より早期に発見するための定期的な検診の受診を含む、本剤の適正使用を促す。 【具体的な方法】 ・ 納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。 【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】 安全性定期報告時及び再審査申請時に本剤の血栓症関連事象及び乳癌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、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、再審査申請時

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、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	該当なし	販売開始 6 ヶ月後	終了	作成済み (2022年7月提出)

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
該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	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		
電子添文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		
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 ヶ月間	終了
患者向け資材の作成、提供（患者指導箋：エフメノ [®] カプセル 100mg 服用時に注意いただきたいこと）	安全性定期報告時 再審査申請時	実施中