

ワンクリノン腔用ゲル 90mg 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バイオフーマ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。

メルクバイオフーマ株式会社

ワンクリノン腔用ゲル 90mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ワンクリノン腔用ゲル90mg	有効成分	プロゲステロン
製造販売業者	メルクバイオフーマ株式会社	薬効分類	872477
提出年月		令和元年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
全身性過敏症反応	3	先天異常	5	肝機能障害を有する患者に関する安全性	6
血栓性障害	4				
1.2. 有効性に関する検討事項					
妊娠に関する有効性	7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	8
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	8
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
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

令和 元年 8 月 30 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一丁目 8 番 1 号

氏 名 : メルクバイオフーマ株式会社

代表取締役社長 アレキサンダー・デ・モラルト 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 7 月 4 日	薬効分類	872477
再審査期間	2016 年 7 月 4 日 ～2020 年 9 月 25 日	承認番号	22800AMX00421000
国際誕生日	1995 年 6 月 9 日		
販売名	ワンクリノン腔用ゲル 90mg		
有効成分	プロゲステロン		
含量及び剤型	日本薬局方 プロゲステロン 90.0mg (1 アプリケータ中)		
用法及び用量	プロゲステロンとして 1 回 90mg を 1 日 1 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	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 29 年(2017 年)11 月 29 日
変更内容の概要：軽微な変更 ① 会社名の記載を変更 ② 追加のリスク最小化活動 実施状況を変更
変更理由： ① 会社名変更のため ② 現状記載のため

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	
全身性過敏症反応	
	重要な特定されたリスクとした理由： - 国内臨床試験（EMR 200113-001）においてアレルギーと考えられる有害事象として、そう痒症（0.7%）が認められた。Columbia Research Laboratories 社が実施した臨床試験において、本質的にアレルギーと考えられる事象（そう痒症、発疹、蕁麻疹、喘息、顔面浮腫、アレルギー反応／アレルギー）の発現率は5%未満であった。海外の製造販売後において、本剤の使用に伴うアレルギー反応（過敏症、そう痒症、蕁麻疹、発疹、そう痒性皮疹 等）はほとんどが軽度～中等度であることが示されている。 - 安全性データベースにおいて本剤と関連性の否定できないアナフィラキシー症例の報告がある。
	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として、以下を実施する。 1. 使用成績調査 【選択理由】 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「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」、「重大な副作用」の項に「アナフィラキシーショック」、「その他の副作用」の項に「アレルギー、過敏症」を記載し注意喚起を行う。 2. 患者向け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。 1. 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】 臨床試験における過敏症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情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

血栓性障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 国内臨床試験（EMR 200113-001）及び海外臨床試験においての報告はない。海外の製造販売後において、7 例の血栓性障害が報告された。 2. 混合経口避妊薬（エストラジオール＋プロゲステロン）の使用は血栓形成リスクを上昇させるが、一般的にプロゲステロン単剤の経口避妊薬の血栓形成リスクは混合経口避妊薬に比べてかなり低いとされている。 3. 生殖補助医療においてプロゲステロン補充を必要とする女性（血栓塞栓症、肥満、高脂血症、心血管疾患の既往歴又は家族歴等、一般的に認識されているリスク因子を有する女性を含む）は、血栓塞栓性事象のリスクを有すると考えられる。 4. 妊娠そのものもプロゲステロン値の上昇を伴い静脈血栓形成リスクを上昇させる。
	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として、以下を実施する。 1. 使用成績調査 【選択理由】 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「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」、「重大な副作用」の項に「血栓性障害」を記載し注意喚起を行う。 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。 1. 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 1. 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】 血栓塞栓症の早期症状に注意し、これらの症状が発現又は疑われる場合に直ちに投与を中止することを注意喚起し、重篤に至る症例の発現を避けるため。また、製造販売後の副作用の発現状況に関する情報を医療関係者に対し情報提供する。

重要な潜在的リスク	
先天異常	
	重要な潜在的リスクとした理由： 1. 国内臨床試験（EMR 200113-001）において報告はない。海外臨床試験において、妊婦 188 例あたり 1 例の報告があった。この 1 例は COL 1620-007 試験において、被験者（本剤投与群）の胎児が染色体異常を伴う臍帯ヘルニアと診断された後、妊娠 19 週に人工中絶を受けた。海外の製造販売後において、1999 年 5 月以降 23 例の先天異常が報告されている（口唇/口蓋裂 4 例、性器異常 4 例、心臓疾患 3 例、発育性股関節形成不全 3 例、18 トリソミー/臍帯ヘルニア 2 例、その他は各 1 例）。 2. 不妊症女性は、本人の基礎的不妊症（及び／またはパートナーの不妊症にかかわることもある）に関連する複数の明確及び不明確なリスク因子の可能性により先天性欠損異常のリスクが高くなる。プロゲステロンが生体外及びヒト生体内で遺伝物質に変化を生じさせるという報告はない。
	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。 1. 使用成績調査 【選択理由】 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把握するため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、胎児、新生児に異常が認められた場合は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、以下を実施する。 1. 添付文書の「その他の注意」の項に先天異常の海外自発報告および海外臨床試験での発現状況について記載し注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 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。

重要な不足情報	
肝機能障害を有する患者に関する安全性	
	重要な不足情報とした理由： 1. 臨床試験に急性又は慢性肝疾患のある女性は含まれていない。 2. 本剤は腔内投与により標的臓器である子宮にプロゲステロンを送達するため、経口または非経口投与と比較して血中薬物濃度は低い。 3. 本剤の有効成分であるプロゲステロンは肝臓にて代謝される。
	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として、以下を実施する。 1. 使用成績調査 【選択理由】 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を把握するため。
	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」を記載し注意喚起を行う。 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。 1. 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】 添付文書の記載内容について医療関係者及び患者に対し情報提供を行い、適正使用を推進するため。

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： 本剤の使用実態下における妊娠に関す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： ワンクリノン腔用ゲル 90 mg 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。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。	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	【安全性検討事項】 全身性過敏症反応、血栓性障害、先天異常、肝機能障害を有する患者に関する安全性 【目的】 本剤の使用実態下における安全性及び有効性を把握する。 【実施計画】 調査予定症例数：430 例（安全性解析対象症例として） 調査方法：中央登録方式 調査期間：2017 年 9 月から 2 年間 登録期間：2017 年 9 月から 1 年間 【実施計画の根拠】 本剤の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、0.7%以上の頻度で発現する副作用を 95%の信頼度で 1 症例検出するために、調査予定症例数を 430 例とする。 一方、有効性評価に関しては、国内第 III 相臨床試験における妊娠率は 28.5%（35/123 例）であり、正規近似した両側 95%信頼区間幅は±8.0%となる。使用成績調査において有効性解析対象症例数を 150 例以上確保できれば、妊娠率の両側 95%信頼区間幅（片側幅）は 8.0%以下となり、国内第 III 相臨床試験と同等以上の推定精度が確保され、臨床試験成績との比較検討が可能であると考える。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 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時点で最終解析を実施するため。 【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及び患者向け資材の改訂要否の検討を行う。 2. 新たな安全性検討事項の有無も含め、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	
患者向け資材の作成と提供	
	【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。 【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】 市販直後調査終了時に資材の活用状況について確認するとともに、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。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時
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	
	【安全性検討事項】 全身性過敏症反応、血栓性障害、先天異常、肝機能障害を有する患者に関する安全性 【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 【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。 【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 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。 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	発売開始より 6 ヶ月後	終了	作成済み 2017 年 5 月 提出
使用成績調査	430 例	・安全性定期 報告時 ・調査終了時	実施中	・安全性定期 報告時 ・調査終了 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	430 例	・安全性定期 報告時 ・調査終了時	実施中	・安全性定期 報告時 ・調査終了 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	発売開始より 6 ヶ月後	終了
患者向け資材の作成と提供 ・ ポケット版取扱説明書「ワ ンクリノン腔用ゲル 90mg の使 い方」 ・ 取扱説明書（製品に封入）	安全性定期報告書提出時	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	<u>実施中</u>