

令和2年12月14日 再審査時

ルテウム腔用坐剤 400mg 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あすか製薬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。

あすか製薬株式会社

医薬品リスク管理計画書

平成29年1月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区芝浦二丁目5番1号

氏名：あすか製薬株式会社

代表取締役社長 山口 隆 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3月28日	薬効分類	872477
再審査期間	2016年3月28日 ～2020年9月25日	承認番号	22800AMX00370000
国際誕生日	1977年2月8日		
販売名	ルテウム腔用坐剤400mg		
有効成分	プロゲステロン		
含量及び剤型	1個中、日局プロゲステロンを400mg含有する腔用坐剤		
用法及び用量	プロゲステロンとして1回400mgを1日2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28年5月27日

変更内容の概要：

- ① 「1.1 安全性検討事項」、「2 医薬品安全性監視計画の概要」、「4 リスク最小化計画の概要」の市販直後調査に関する記載を削除。
- ② 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」、「5.3 リスク最小化計画の一覧」の市販直後調査の実施状況を「終了」に変更。
- ③ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」、「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の使用成績調査の実施状況を「実施中」に変更。

変更理由：

- ① 市販直後調査を終了したため。
- ② 市販直後調査を終了したため。
- ③ 使用成績調査を開始したため。

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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内及び海外の臨床試験においては、血栓症の副作用はみられていないが、黄体・卵胞ホルモン剤の投与により、凝固因子（フィブリノゲン、プロトロンビン等）が上昇し、凝固抑制因子（アンチトロンビンⅢ、プロテインS等）が低下するとの報告があることから、本剤においても血液凝固・線溶系への影響に起因した血栓症が発現する可能性がある。</p> <p>また、海外のプロゲステロン製剤の添付文書において、血栓症に関する注意喚起がなされている。</p> <p>上記より、本剤において、重要な特定されたリスクとして、リスク管理を行う。</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> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>追加の医薬品安全性監視活動：</p> <p>1) 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>国内及び海外の臨床試験では、血栓症の副作用は認めていないことから、通常の医薬品安全性監視活動及び追加の安全性監視活動として使用成績調査を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動：</p> <p>添付文書の「禁忌」、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項及び「患者向医薬品ガイド」に記載し、注意喚起を行う</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び本剤の投与を受ける女性に対して、血栓症の発症の可能性について情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>

重要な潜在的リスク	
出生児への影響	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>黄体ホルモンの使用と先天異常児出産の関連は明らかではないが、心臓・四肢の先天異常児を出産した母親は、対照群に比較して妊娠初期に黄体ホルモン又は黄体・卵胞ホルモン配合剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査が報告されている。</p> <p>国内の臨床試験においては、出生児の情報は得られていないことから、出生児への影響については、重要な潜在リスクとして、リスク管理を行う。</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】 通常 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： 1) 使用成績調査</p> <p>【選択理由】 通常 通常の医薬品安全性監視活動及び市販直後調査、使用成績調査において、妊娠が確認・継続された症例のうち、妊娠転帰に関する調査に協力が得られた医療機関において、出生児の状況を調査する。</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】 通常 通常のリスク最小化活動 添付文書の「使用上の注意」の「その他の注意」の項において注意喚起を行う。</p> <p>【選択理由】 医療従事者に対し、本剤投与による出生児への影響の可能性について情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>

重要な不足情報	
肝機能障害を有する患者における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>国内及び海外の臨床試験においては、肝胆道系障害の副作用は認められていないが、肝機能障害を有する患者はこれらの臨床試験の対象から除外されているため、現時点では十分な情報は得られていない。日常診療の使用実態下における情報が不足していることから、「肝機能障害を有する患者における安全性」については重要な不足情報としてリスク管理を行う。</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】 通常 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： 1) 使用成績調査</p> <p>【選択理由】 日常診療の使用実態下における肝障害を有する患者に対する本剤投与の情報が不足していることから、通常 通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全監視活動として使用成績調査を実施し情報収集を行う。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動： 添付文書の「禁忌」、「使用上の注意」の「慎重投与」の項及び「患者向医薬品ガイド」に記載し、注意喚起を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び本剤の投与を受ける女性に対し、肝機能障害を有する患者への使用について情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
--	--

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： 国内の臨床試験における症例数が少ないため、日常診療の使用実態下での生殖補助医療における黄体補充に対する有効性を検討する。</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： 「2. 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動」の項の使用成績調査参照</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	
	<p>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を行う。</p>

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】

収集された「血栓症」、「肝機能障害」及び「出生児の状況」に関連する情報を評価する。併せて「肝機能障害を有する患者」を抽出し、副作用発現状況を確認する。

【目的】

日常診療の使用実態下での生殖補助医療における黄体補充のために本剤を投与した女性に対する本剤の安全性及び有効性を検討する。

【実施計画】

調査予定症例数：700例（評価対象症例数）

実施期間：2年間

登録期間：1年6ヵ月間

実施方法：中央登録方式

【例数の設定根拠】

生殖補助医療における黄体補充は、医療機関が作製した経腔剤や黄体ホルモン注射剤により実施されてきたが、これまでに懸念される安全性事項は報告されていない。

国内第Ⅲ相臨床試験では発現がなく、海外第Ⅲ相臨床試験で発現した傾眠及び乳房症状について、日常診療の使用実態下における好発時期や発現要因を検討するため、これら0.5%以上の頻度で発現する副作用を95%の検出力で検出できる症例数として700例と設定した。

なお、国内第Ⅲ相臨床試験で1%以上の頻度で発現している腹痛（1.2%）及び外陰部カンジダ症（1.2%）及び不正子宮出血（11.1%）等の副作用についても95%以上の検出力で検出でき、不正子宮出血については国内第Ⅲ相臨床試験と同程度（11.1%）に発生すると仮定すると、当該事象の発現頻度の95%CIは8.8%～13.5%となる。

また、国内第Ⅲ相臨床試験における妊娠継続率は27.4%（95%CI：17.6%～39.1%）で、これをもとに使用成績調査で700例収集した場合の推定妊娠継続率の標準誤差は1.7%となり、有効性に関する承認時との比較検討が可能である。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

1. 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。
2. 調査終了時（最終解析）：本調査に登録された全ての女性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書の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無及び本調査の計画変更の必要性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必要性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	
	調査の概要については、「2. 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動」の項の使用成績調査参照。

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を行う。	
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】 本剤を適正に使用するために、腔内への挿入方法、25℃以下での保存及び一度溶けた薬剤は使用しないことについて確実な理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">・本剤の納入に際し、MRが本資材について説明し、活用を依頼する。・本剤の個装箱に封入し、使用者への本資材の提供を依頼する。・本資材を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】 収集した安全性情報の検討結果から、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、本資材の改訂、情報提供方法の改訂、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、措置情報、使用成績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	販売開始6ヵ月後	終了	作成済み (2016年12月提出)
使用成績調査	700例	・安全性定期報告時 ・調査終了時 (最終解析)	実施中	調査終了後1年 目途

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	700例	・安全性定期報告時 ・調査終了時 (最終解析)	実施中	調査終了後1年 目途

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		
追加のリスク最少化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査における情報提供	実施期間：販売開始から6ヵ月 評価、報告の予定期間：調査終了から2ヵ月以内	終了
患者向け資材の作成と提供	・安全性定期報告時 ・販売開始後継続	実施中