

ジェミーナ配合錠に係る 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ノーベルファ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。

ノーベルファーマ株式会社

ジェミーナ配合錠に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ジェミーナ配合錠	有効成分	レボノルゲストレル、 エチニルエストラジオール
製造販売業者	ノーベルファーマ株式会社	薬効分類	872482
提出年月		2022年3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	3	乳癌	4	該当なし	6
		良性及び悪性の肝腫瘍	4		
		子宮頸癌	5		
		器質性疾患の増悪	6		
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし					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	
一般使用成績調査(月経困難症)	7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	7

↓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	8
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材(患者携帯カード及びジェミーナ配合錠を服用される患者さんへ)の作成、改訂、配布(月経困難症)	8

各項目の内容は RMP 本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

2022年3月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都中央区新川一丁目17番24号

氏 名：ノーベルファーマ株式会社

代表取締役社長 塩村 仁

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	2018年7月2日	薬効分類	872482
再審査期間	1. 4年 2. なし	承認番号	23000AMX00484000
国際誕生日	2018年7月2日		
販売名	ジェミーナ配合錠		
有効成分	レボノルゲストレル、エチニルエストラジオール		
含量及び剤型	1錠中、レボノルゲストレル0.09mg及びエチニルエストラジオール0.02mgを含有する経口剤		
用法及び用量	<p>1. 下記のいずれかを選択する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1日1錠を毎日一定の時刻に21日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上28日間を1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。 ・1日1錠を毎日一定の時刻に77日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上84日間を1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、85日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。 <p>2. <u>1日1錠を毎日一定の時刻に、通常、14～28日間連続経口投与する。</u></p>		
効能又は効果	<p>1. 月経困難症</p> <p>2. <u>生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整</u></p>		
承認条件	<p>1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>2. <u>なし</u></p>		
備考	<p>・<u>2022年3月11日に「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」を効能又は効果として製造販売承認事項一部変更承認を取得。</u></p>		

変更の履歴

前回提出日：

2020年10月9日

変更内容の概要：

以下の変更を行った。

1. 一変承認された用法及び用量、効能又は効果を「用法及び用量」及び「効能又は効果」に追記した。
2. 重要な特定されたリスクである「血栓症」の「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」について「月経困難症」を対象とする活動であることを追記した。
3. 「2. 医薬品の安全性監視計画の概要」の「一般使用成績調査」について「月経困難症」を対象とする調査であることを追記した。
4. 「4. リスク最小化計画の概要」の「患者向け資材」について「月経困難症」を対象とする資材であることを追記した。
5. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「一般使用成績調査」及び「市販直後調査」について「月経困難症」を対象とする調査であることを追記した。
6. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「市販直後調査による情報提供」及び「患者向け資材」について「月経困難症」を対象とする情報提供及び資材であることを追記した。

変更理由：

1. ～6. 「生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整」が効能又は効果として一変承認されたため。

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> <ul style="list-style-type: none">・本剤と同一有効成分のエストロゲン/プロゲステロン配合剤（以下、「EP配合剤」）における使用上の注意に「重大な副作用」として記載されており、月経困難症治療薬の低用量・超低用量EP配合剤にも同様の記載がある。・静脈血栓症のリスクは、外国の疫学調査の結果、EP配合剤を服用している女性は服用していない女性に比し、3.25～4.0倍高くなるとの報告がある^{1,2)}。・本剤と同一有効成分のEP配合剤における製造販売後調査にて、被疑薬との因果関係が明確ではないが、血栓症に関連する副作用として大脳静脈血栓症（服用約3年後）及び心筋梗塞（発現時期不明）の各1例が認められた。 <p>なお、本剤の国内臨床試験において、血栓症の発現は認められていない。</p> <p>参考文献</p> <p>1) WHO: Lancet 346, 1995; 1575-1582. 2) Spitzer WO, et al. Br Med J. 1996; 312: 83-88.</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を実施する。・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 一般使用成績調査（<u>月経困難症</u>）</p> <p>【選択理由】</p> <p>発現状況・時期及び中止後の状況等をより詳細に検討する。また、製造販売後の血栓症の発現状況に応じて、追加の注意喚起の必要性を検討する。</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】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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」、「重大な副作用」及び「その他の注意」に記載し、患者向医薬品ガイドと合わせて注意喚起する。・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>2. 患者向け資材の作成、改訂、配布</p> <ul style="list-style-type: none">・患者携帯カード（<u>月経困難症</u>）・ジェミーナ配合錠を服用される患者さんへ（<u>月経困難症</u>） <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に向けて血栓症に対する注意喚起を行うことで、適正使用を促し、安全性の確保を図る。市販直後調査や患者向け資材の提供を通して、確実に情報提供を行うことにより、早期発見及び発現時の中止等の対応策の実施を促し安全性を確保する。</p>

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：

- ・乳癌のリスクは、外国の疫学調査の結果、EP配合剤を服用している女性と服用したことがない女性を比較した場合、1.24倍であるとの報告¹⁾がある。
 - ・本剤と同一有効成分のEP配合剤を服用することで、乳腺上皮細胞が増殖するとの報告²⁾がある。
- なお、本剤の国内臨床試験において、乳癌の発現は認められていない。

参考文献

- 1) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet. 1996;347:1713-1727.
- 2) Isaksson E, et al. Breast Cancer Res Treat. 2001; 65:163-169.

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を実施する。

【選択理由】

製造販売後に収集する自発報告等の副作用情報において発現状況・時期等をより詳細に検討する。また、製造販売後の乳癌の発現状況に応じて、追加の注意喚起の必要性を検討する。

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「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」に記載し、患者向医薬品ガイドと合わせて注意喚起する。

【選択理由】

確実に情報提供を行うことにより、早期発見及び発現時の中止等の対応策の実施を促し安全性を確保する。

良性及び悪性の肝腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・良性肝腫瘍のリスクは、外国の疫学調査の結果、服用期間が長くなるとリスクは上昇する（1年以下の服用者を1とすると、1～3年で1.3倍、3～5年で2.5倍）との報告がある¹⁾。
 - ・良性肝腫瘍は、外国の疫学調査の結果、EP配合剤を長期間服用した場合の発生頻度は10万人当たり3.4人と推定されるとの報告²⁾がある。
 - ・悪性肝腫瘍は、外国の疫学調査の結果、7年までのEP配合剤の服用ではリスクの上昇は認められなかったが、8年以上の服用者では発症率が増加すると報告されている^{3,4)}。
- なお、本剤の国内臨床試験において、良性及び悪性の肝腫瘍の発現は認められていない。

参考文献

- 1) Edmondson HA et al.: N Engl J Med. 1976; 294:470-472.
- 2) Rooks JB et al.: JAMA 1979; 242:644-648.
- 3) Neuberger, J et al.: Brit Med J. 1986; 292:1355-1357.
- 4) Forman, D et al.: Brit Med J. 1986; 292:1357-1361.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

	<p>・通常の医薬品安全性監視活動を実施する。</p> <p>【選択理由】 製造販売後に収集する自発報告等の副作用情報において発現状況・時期等をより詳細に検討する。また、製造販売後の良性及び悪性の肝腫瘍の発現状況に応じて、追加の注意喚起の必要性を検討する。</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】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」及び「その他の注意」に記載し、患者向医薬品ガイドと合わせて注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 確実に情報提供を行うことにより、早期発見及び発現時の中止等の対応策の実施を促し安全性を確保する。</p>

子宮頸癌

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・子宮頸癌のリスクは、外国の疫学調査の結果、EP配合剤を服用したことがある女性は服用したことがない女性と比較すると、1.3倍～2.1倍と推定されている^{1~4)}。ただし、子宮頸癌の発症リスクは、外国の疫学調査の結果、ヒトパピローマウイルス感染が最も強い因子であるとの報告がある^{5,6)}。 ・子宮頸癌のリスク増加は、外国の疫学調査の結果、5年未満のEP配合剤の使用ではごくわずかであるが、服用期間によってはリスクが増加する可能性がある^{7,8)}。 <p>なお、本剤の国内臨床試験において、子宮頸癌の発現は認められていない。</p> <p>参考文献</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) WHO. Int J Cancer. 1993; 55: 228-236. 2) Ursin G, et al. Lancet. 1994; 344: 1390-1394. 3) Ye Z, et al. Int J Epidemiol. 1995; 24: 19-26. 4) Thomas DB, et al. Am J Epidemiol. 1996; 144: 281-289. 5) Becker TM, et al. Int J Epidemiol. 1994; 23: 913-922. 6) 永井宣隆, 臨婦産 1997; 51: 429-436. 7) Moreno V, et al. Lancet. 2002; 359: 1085-1092. 8) Smith JS, et al. Lancet. 2003; 361: 1159-1167.
--	--

	<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】 ・通常の医薬品安全性監視活動を実施する。</p> <p>【選択理由】 製造販売後に収集する自発報告等の副作用情報において発現状況・時期等をより詳細に検討する。また、製造販売後の子宮頸癌の発現状況に応じて、追加の注意喚起の必要性を検討する。</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】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「その他の注意」に記載し、患者向医薬品ガイドと合わせて注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 確実に情報提供を行うことにより、早期発見及び発現時の中止等の対応策の実施を促し安全性を確保する。</p>
--	---

器質性疾患の増悪	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから投与中に器質性疾患が増悪する可能性は否定できない。 <p>なお、本剤の国内臨床試験において、器質性疾患の増悪の発現は認められていない。</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を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に収集する自発報告等の副作用情報において発現状況・時期等をより詳細に検討する。また、製造販売後の器質性疾患の増悪の発現状況に応じて、追加の注意喚起の必要性を検討する。</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】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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」に記載し、患者向医薬品ガイドと合わせて注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>確実に情報提供を行うことにより、早期発見及び発現時の中止等の対応策の実施を促し安全性を確保する。</p>

重要な不足情報
該当なし

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（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査（ <u>月経困難症</u> ）	
	<p>【安全性検討事項】 血栓症</p> <p>【目的】 初めて本剤を投与する月経困難症患者における使用実態下の安全性及び有効性の把握</p> <p>【実施計画】 登録期間：2019年6月1日～2020年11月30日 調査期間：2019年6月1日～2021年11月30日 目標症例数：800例（安全性解析対象症例として758例） 実施方法：中央登録方式 観察期間：24週間</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">・観察期間： 本剤の国内臨床試験では、副作用として懸念される血栓症の発現は認められていないが、既承認のEP配合剤のうち添付文書に血栓症の発現頻度が記載されている薬剤及び、同じくEP配合剤である弊社のルナベル配合錠ULD使用成績調査で報告された血栓症の発現日はいずれも投与開始から13週未満であった。以上より、本剤投与時の血栓症の発現状況を確認できる適切な観察期間として24週を設定した。・目標症例数： 既承認のEP配合剤のうち血栓症の発現頻度が最も高い発現率が0.6%であることから、本剤の血栓症の発現率が同程度であるか確認可能な例数として、発現率0.6%の95%信頼区間が0.05～1.15%に収まるのに必要な症例は758例以上と算出した。従って、安全性解析対象症例を758例とし、さらに脱落等を考慮し目標症例数を800例と設定した。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ol style="list-style-type: none">1. 安全性定期報告時 安全性についての包括的な検討を定期的に行うため。2. 再審査申請時 再審査期間中に得られた全データにて検討を実施するため。 <p>【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】</p> <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書の見直しを検討する。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 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を検討する。2. 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否を検討する。

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： 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（患者携帯カード及びジェミーナ配合錠を服用される患者さんへ）の作成、改訂、配布（ <u>月経困難症</u> ）	
	<p>【安全性検討事項】 血栓症</p> <p>【目的】 患者に向けて血栓症に対する注意喚起を行うことで、適正使用を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が提供・説明し、資材の活用を依頼する。</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】 節目となる予定の時期：市販直後調査終了時及び安全性定期報告時 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：必要が認められた場合は、資材の改訂及び情報提供の手段を検討する。</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				
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（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
一般使用成績調査 (<u>月経困難症</u>)	800症例 (安全性解析対象 症例として758例)	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	再審査期間 終了後
市販直後調査 (<u>月経困難症</u>)	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2019年5月 提出)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

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		
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 (<u>月経困難症</u>)	販売開始から6ヵ月後	終了
患者向け資材の作成、改訂、配布（患者携帯カード及びジェミーナ配合錠を服用される患者さんへ） (<u>月経困難症</u>)	・市販直後調査終了時 ・安全性定期報告時	実施中