

# プロウペス<sup>®</sup>腔用剤10mg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、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

プロウペス® 腔用剤 10 mgに係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	プロウペス® 腔用剤 10 mg	有効成分	ジノプロストン
製造販売業者	フェリング・ファーマ株式会社	薬効分類	872499
提出年月		令和3年11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
<a href="#">過強陣痛及びそれに伴う胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症</a>	3	<a href="#">なし</a>	6	<a href="#">なし</a>	7
<a href="#">胎児機能不全</a>	4				
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">なし</a>		8 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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		9
追加の医薬品安全性監視活動		9
<a href="#">一般使用成績調査</a>		9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
<a href="#">なし</a>		11

↓ 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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		12
追加のリスク最小化活動		12
<a href="#">医療従事者向け資材の作成と提供</a>		12
<a href="#">患者向け資材の作成と提供</a>		13

各項目の内容は、RMP の本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

令和3年11月24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3-17  
氏名：フェリング・ファーマ株式会社  
代表取締役 稲林 実 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	2020年1月23日	薬効分類	872499
再審査期間	6年	承認番号	30200AMX00003
国際誕生日	1995年3月30日		
販売名	プロウペス腔用剤 10 mg		
有効成分	ジノプロストン		
含量及び剤型	1個中に、ジノプロストン 10mg を含有する腔内留置用製剤		
用法及び用量	本剤1個を後腔円蓋に挿入し、最長12時間腔内に留置する。		
効能又は効果	妊娠37週以降の子宮頸管熟化不全における熟化の促進		
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

令和2年10月21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. 「7. 添付資料」一般使用成績調査実施計画書、一般使用成績調査 調査票データ入力用 メモ用紙 登録票/調査票において業務委託先会社の追記。

変更理由：

- 1.～3. 市販直後調査終了のため。
4. 販売移管に伴う、一般使用成績調査における業務委託先の追加のため。

追加のリスク最小化活動のために作成し、使用している医療従事者向け資材（適正使用ガイド）および患者向け資材（プロウペス®腔用剤を使用する際に、ご本人に理解していただきたいこと）を変更するため、変更した資料を提出。

# 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	
過強陣痛及びそれに伴う胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅲ相臨床試験（000261 試験及び 000262 試験）において重篤な過強陣痛の発現は認められていないが、非重篤な子宮収縮異常が 1 例（0.8%）認められている。</p> <p>海外臨床試験（Miso-Obs-004 試験及び 303 試験（n=1116）：本剤を最長 24 時間投与した症例を含む）を統合した成績においては、過強陣痛の発現割合は子宮筋過緊張 1.8%（20 例/1116 例）、子宮収縮異常 6.2%（69/1116 例）であり、いずれも非重篤で、大半の重症度は軽度、中等度であった。</p> <p>海外市販後においては、重篤な過強陣痛として、子宮過剰刺激、子宮頻収縮、子宮筋過緊張、子宮収縮異常にて、死亡及び後遺症など重大な転帰に至った症例が報告されている。</p> <p>これらの事象は、外部からの子宮収縮を促す薬剤による過剰な薬理作用により発現するものであり、プロスタグランジン E<sub>2</sub> の薬理作用からも発現が予測される。</p> <p>また、本剤又は子宮収縮作用を有する薬剤による、重度な過強陣痛の発現により、胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症が生じる可能性があり、母体あるいは児が重篤な転帰に至った症例が報告されている。</p> <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>一般使用成績調査にて日常診療における使用実態下での発現割合が国内臨床試験と比べ同程度であるかを確認し、本剤のリスク最小化活動に対する適切性の評価及び新たなリスク最小化計画の策定要否について検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「併用禁忌」、「副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに本リスクを記載し、注意喚起を行う。</li> <li>• 追加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"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成、配布</li> <li>2. 患者向け資材の作成、提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者及び患者に本剤の適応となる患者、本剤投与中の安全確保のために注意すべき事項、本剤の除去が必要となる状況、注意すべき副作用等の情報提供を確実にいき、適正使用に関する理解を促すために選択した。</p>
<p>胎児機能不全</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>胎児機能不全は、国内第Ⅲ相臨床試験（000261 試験及び 000262 試験）において、胎児機能不全心拍パターンとして、2 例（1.6%）に発現を認め、そのうち 1 例（0.8%）が重篤と評価されている。</p> <p>海外臨床試験（Miso-Obs-004 試験及び 303 試験（n=1116）：本剤を最長 24 時間投与した症例を含む）を統合した成績において、主な胎児機能不全の発現割合は、胎児心拍障害（胎児心拍数異常、胎児徐脈、胎児頻脈、胎児機能不全心拍パターン、胎児心拍数減少、胎児一過性徐脈異常）6.9%、胎児に影響する異常分娩（子宮頻収縮または子宮筋過緊張による胎児心拍障害）2.6%であった。</p> <p>海外市販後において重篤な胎児機能不全、胎児徐脈、胎児心拍障害、胎児に影響する異常分娩、胎児心拍数異常、胎児心拍数減少などにおいて、死亡及び後遺症など重大な転帰に至った症例が報告されている。</p> <p>過剰または長時間の子宮収縮は、胎児への酸素供給の低下、臍帯または頭部の圧迫を引き起こす可能性がある。</p> <p>重症な低酸素症の場合は、過度な代謝性アシドーシスとなり、胎児は長期に神経障害のリスクにさらされる。胎児機能不全により緊急帝王切開を要する症例では、母体において、出血、深部静脈血栓、感染症、癒着などの術後合併症のリスクが生じる。</p> <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</p>

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、一般使用成績調査を実施する。

**【選択理由】**

一般使用成績調査にて日常診療における使用実態下での発現割合が国内臨床試験と比べ同程度であるかを確認し、また、特異的な背景因子の有無、並びに胎児機能不全の発生原因について調査検討を行い、本剤のリスク最小化活動に対する適切性の評価及び新たなリスク最小化計画の策定要否について検討するため。

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、添付文書の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに本リスクについて記載し、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. 医療従事者向け資材の作成、配布
  2. 患者向け資材の作成、提供

**【選択理由】**

医療従事者及び患者に本剤の適応となる患者、本剤投与中の安全確保のために注意すべき事項、本剤の除去が必要となる状況、注意すべき副作用等の情報提供を確実にを行い、適正使用に関する理解を促すため選択した。

重要な潜在的リスク

該当なし

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 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及び実行
追加 of 医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査

**【安全性検討事項】**

「過強陣痛及びそれに伴う胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症」、「胎児機能不全」

**【目的】**

日常診療における使用実態下での本剤による妊娠 37 週以降の子宮頸管熟化不全における熟化の促進を受けた妊婦及びその胎児を対象に、過強陣痛及びそれに伴う胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症と胎児機能不全の発現状況を把握し、発現割合が国内臨床試験と比べ同程度であるかを確認し、本剤のリスク最小化活動に対する適切性の評価及び新たなリスク最小化計画の策定要否について検討する。「胎児機能不全」については、特異的な背景因子の有無、並びに胎児機能不全の発生原因についても調査検討する。また、臨床試験より幅広い患者集団に使用されることから、使用実態下における本剤の安全性について検討する。

**【実施計画案】**

調査期間：2020 年 12 月 1 日（市販直後調査終了後）～2022 年 11 月末（2 年）

登録期間：2020 年 12 月 1 日（市販直後調査終了後）～2022 年 5 月末（1.5 年）

観察期間：本剤投与開始から本剤投与終了後 24 時間または分娩後 2 時間までの長い方の期間

目標症例数：400 例

実施方法：連続調査方式（本調査に協力が得られた施設において、契約症例数に到達するまで患者同意が得られた全症例を登録する）

**【実施計画の根拠】**

• 観察期間：

国内第Ⅲ相試験で認められた副作用の発現時期は、多くが本剤の投与期間中に発現し、本剤抜去後分娩前期間の副作用は数時間以内に発現し、分娩後の副作用も児娩出時に発現し、新生児における副作用も分娩数分後に発現していた。また、分娩後の弛緩出血、大量出血などは分娩後の 2 時間以内に認められること及び本剤は投与期間内で作用し急速に代謝され、その代謝物は 24 時間で殆ど消失することから、観察期間を「本剤投与終了後 24 時間又は分娩後 2 時間までの長い方の期間」と設定した。

• 目標症例数：

「過強陣痛」について、国内第Ⅲ相臨床試験では「子宮収縮異常」が 125 例中 1 例（0.8%）認められた。使用実態下での調査において「過強陣痛」の発現割合が国内第Ⅲ相臨床試験と同程度と仮定した場合に、発現割合を一定の精度で推定する為に必要な例数は 384 例と算出された。以上より、400 例を目標症例数とした。

「胎児機能不全」について、国内第Ⅲ相臨床試験では 125 例中 33 例（26.4%）に認められた。目標症例数を 400 例とした場合、「胎児機能不全」についても一定の精度での発現割合の推定を行うことができ、また特異的な背景因子の有無、並びに胎児機能不全の発生原因について調査検討できる発現例数も収集され则认为する。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

安全性定期報告時：安全性についての包括的な検討を定期的に行うため。

最終報告書作成時：終了時に包括的な検討を行うため。

**【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（安全性定期報告時、最終報告書作成時）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。

- 安全性検討事項に対するリスク最小化活動の適切性及び変更の要否を検討する。
- リスク最小化活動に対する検討結果に基づき、新たな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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 「過強陣痛及びそれに伴う胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症」「胎児機能不全」</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の適応となる患者、本剤投与中の安全確保のために注意すべき事項、本剤の除去が必要となる状況、注意すべき副作用等の情報提供を行い、適正使用に関する理解と安全対策の確実な実施を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 納入時に MR が医療従事者に提供、説明し、本資材の活用を依頼する。</li> <li>• 企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【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】</b> 安全性定期報告時に「過強陣痛及びそれに伴う胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症」「胎児機能不全」の発現状況を確認する。本結果から、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や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容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>

患者向け資材（プロウペス<sup>®</sup>腔用剤を使用する際に、ご本人に理解していただきたいこと）の作成と提供

**【安全性検討事項】**

「過強陣痛及びそれに伴う胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症」「胎児機能不全」

**【目的】**

本剤の適応となる患者、本剤投与中の安全確保のために注意すべき事項、本剤の除去が必要となる状況、注意すべき副作用等の情報を確実に説明していただき、子宮頸管熟化の必要性と適正使用に関する理解を促すため。

**【具体的な方法】**

- ・納入時に MR が医療従事者に提供、説明し、本資材の情報の活用を依頼する。
- ・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】**

安全性定期報告時に「過強陣痛及びそれに伴う胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症」「胎児機能不全」の発現状況を確認する。本結果から、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や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容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

## 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
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	<u>終了</u>	<u>提出済み</u> <u>令和2年11月</u>
一般使用成績調査	400 症例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	2020年12月（市 販直後調査終了 後）より実施予定	安全性定期報告時 2023年12月予定

### 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		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイド		
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
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間	終了
患者向け資材（プロウペス®腔用剤を使用する際に、ご本人に理解していただきたいこと）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施予定
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施予定