

**アリッサ配合錠に係る  
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)

## アリッサ配合錠に係る医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	アリッサ配合錠	一般名	エストロール水和物、 ドロスピレノン
製造販売業者	富士製薬工業株式会社	薬効分類	872482
提出年月日		令和6年9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	乳癌	なし
	良性及び悪性の肝腫瘍	
	子宮頸癌	
	器質性疾患の増悪	

1.2. 有効性に関する検討事項
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
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
市販直後調査

3. 有効性に関する調査・試験の概要
なし

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

↓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
市販直後調査による情報提供
患者向け資材の作成、提供(患者指導箋:アリッサ®配合錠 服用時に注意いただきたいこと、患者携帯カード)

(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	2024年9月24日	薬効分類	872482
再審査期間	2024年9月24日～ 2032年9月23日	承認番号	30600AMX00250000
国際誕生日	2021年3月5日		
販売名	アリッサ配合錠		
有効成分	エストロール水和物, ドロスピレノン		
含量及び剤形	実薬錠 15.0mg のエストロール水和物および3.0mg のドロスピレノンを含むピンク色の円形フィルムコーティング錠		
用法及び用量	1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って(ピンク色錠から開始する)28日間連続経口投与する。以上28日間を投与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日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。		
効能又は効果	月経困難症		
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： なし
変更内容の概要： なし
変更理由： なし

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>エストロゲンとプロゲステンの配合剤（以下、EP 配合剤）である経口避妊薬（以下、COC）では静脈血栓塞栓症（以下、VTE）のリスクが増加することが知られている。COC を使用していない女性が1年間にVTEを発症するリスクは1万人中約2人であるのに対し、ドロスピレノン、ゲストデン、デソゲストレルを含むCOCを使用している女性は1万人中9～12人であった。これは、レボノルゲストレル、ノルエチステロンまたはノルゲステマートを含むCOCを服用する女性1万人中5～7人のVTEリスクと比較している[EMA, 2014]。本剤は肝臓にて産生される天然エストロゲンのエステロールとドロスピレノンの配合剤であり、本剤の国内臨床試験において血栓症に関連する重篤な事象の報告はなく、血液凝固線溶系関連パラメータの変動はほぼ認められなかったが、他のEP配合剤ではリスクが認められており、本剤で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> 通常 医薬品安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b> 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等を検討する。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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 医薬品安全性監視活動として、電子添文の「2. 禁忌」「8. 重要な基本的注意」「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」「11. 副作用」「15. その他の注意」に記載し、注意を喚起する。</li> <li>・ 通常 医薬品安全性監視活動として、患者向医薬品ガイドに記載して注意を喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として患者向け資材の作成、配布を実施する。             <ul style="list-style-type: none"> <li>－患者指導箋：アリッサ®配合錠 服用時に注意いただきたいこと</li> <li>－患者携帯カード</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 本剤の服用患者に対し、血栓症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。</p>
重要な潜在的リスク	
乳癌	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>外国で行われたCOCを対象とした疫学調査の結果、COC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、服用した女性では乳癌と診断されるリスクが1.19倍であると報告されている[Mørch LS, 2017]。</p>

	<p>一方で本剤の国内第Ⅲ相試験において乳癌に関連する有害事象の報告はなく、非臨床試験においても、エストロロールがエチニルエストラジオール又はエストラジオールと比較して乳癌リスクを高めない可能性が示唆されたが、乳癌の重篤性とリスクを完全に排除することは不可能であることを踏まえ、重要な潜在的リスクとした。</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> 通常 医薬品安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b> 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等を検討する。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。</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 医薬品安全性監視活動として、電子添文の「2. 禁忌」「8. 重要な基本的注意」「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」「15. その他の注意」に記載し、注意を喚起する。</li> <li>・ 通常 医薬品安全性監視活動として、患者向医薬品ガイドに記載して注意を喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 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>
	<p>良性及び悪性の肝腫瘍</p> <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>肝は性ホルモンによって形態的、機能的に調節されている。実験的にエストロゲンは肝細胞の増殖を刺激することが示唆されており、良性及び悪性の肝腫瘍の誘発または促進因子として作用する可能性がある [Giannitrapani L, 2006]。</p> <p>外国で行われた高用量 EP 配合剤による COC を対象とした疫学調査の結果、良性肝腫瘍のリスクは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 [Edmondson HA, 1976]。また、高用量 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 [Rooks JB, 1979] がある。</p> <p>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 [Neuberger J, 1986] [Forman D, 1986]。</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相試験において良性及び悪性の肝腫瘍に関連する有害事象の報告はないが、本剤の投与により良性及び悪性の肝腫瘍が発現する懸念があるため、重要な潜在的リスクとした。</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> 通常 医薬品安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b> 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等を検討する。また、</p>

	<p>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><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、電子添文の「2. 禁忌」「15. その他の注意」に記載し、注意を喚起する。</li> <li>・ 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。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></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>
子宮頸癌	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>外国で行われた24の疫学研究から得られた子宮頸癌の女性16,573人と子宮頸癌のない女性35,509人の個人データの解析により、COCの継続使用では5年目以降から使用期間が長くなるほど浸潤性子宮頸癌のリスクが上昇するとの報告がある（5年以上の使用と未使用の場合の相対リスク、1.90 [95%CI 1.69-2.13]）。同報告において、COCの使用中止後にリスクは減少し、10年以上経過後はCOC未使用者と同程度のリスクに戻ること、また相対リスクについて、患者背景の違いによる大きな違いはないと報告されている[International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2007]。</p> <p>外国で行われたケースコントロール研究において、組織学的に確認された浸潤性子宮頸癌患者を対象とし、COCの使用歴が5年未満の患者は、未使用者と比較して子宮頸癌のリスクが上昇しなかった（オッズ比0.73；95%CI 0.52-1.03）。経口避妊薬の使用に関するオッズ比は、5～9年では2.82（95%CI 1.46-5.42）、10年以上では4.03（2.09-8.02）であったとの報告がある。同報告において、COCの長期使用は、子宮頸部HPV DNA陽性の女性において、子宮頸癌のリスクを最大4倍まで高める可能性があるとの報告がある[Moreno V, 2002]。</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相試験において子宮頸癌に関連する有害事象の報告はないが、本剤の投与により子宮頸癌が発現する懸念があるため、重要な潜在的リスクとした。</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> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b></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等を検討する。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><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、電子添文の「2. 禁忌」「15. その他の注意」に記載し、注意を喚起する。</li> <li>・ 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。</li> </ul>

	<p><b>【選択理由】</b>          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：          国内臨床試験において、治験薬と関連が否定できない子宮平滑筋腫が3例報告された。本症例に対し、他の治療や治験の中止が必要となる増悪は報告されなかったものの、本剤はEP配合剤であり投与中に器質性疾患（子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫）が増悪する可能性は否定できないため、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>          通常の医薬品安全性監視活動  <b>【選択理由】</b>          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等を検討する。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：  <b>【内容】</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」に記載し、注意を喚起する。</li> <li>・ 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。</li> </ul> <b>【選択理由】</b>          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	
なし	

1. 2 有効性に関する検討事項

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	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告 of 予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
患者向け資材の作成、提供（患者指導箋：アリッサ <sup>®</sup> 配合錠 服用時に注意いただきたいこと、患者携帯カード）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 血栓症</p> <p><b>【目的】</b> 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><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者指導箋：アリッサ<sup>®</sup>配合錠 服用時に注意いただきたいこと：納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・ 患者携帯カード：本剤パッケージ内に同梱又は、納入時にMRが提供、説明し、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> 報告の予定時期：安全性定期報告時及び再審査申請時 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、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	なし	販売開始6ヵ月後	販売開始から実施予定	調査終了から 2ヵ月以内

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
なし	なし	なし	なし	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	販売開始6ヵ月後	販売開始より実施予定
患者向け資材の作成、提供 (患者指導箋：アリッサ®配合錠 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	販売開始より実施予定
患者向け資材の作成、提供 (患者携帯カード)	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	販売開始より実施予定

<参考文献>

Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med.* 1976; 294:470-472.

EMA/35464/2014 Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. 16 Jan 2014

Forman,D, Vincent TJ, Doll R. Cancer of the liver and the use of oral contraceptives. *Brit Med J.* 1986; 292:1357-1361.

Giannitrapani L, Soresi M, Spada EL, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci.* Nov. 2006; 1089:228-36.

International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, González AB, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* Nov 2007;370(9599):1609-21

Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. 2017;377(23):2228-2239

Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM, Herrero R, Franceschi S; International Agency for Research on Cancer, Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* Mar 2002 ;359(9312):1085-92.

Neuberger J, Forman D, Doll R, Williams R. *Brit Med J.* Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. 1986; 292:1355-1357.

Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, Tyler Jr CW. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA.* 1979; 242:644-648.