

レルミナ錠 40mg 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

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

2020年10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

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	2019年1月8日	薬効分類	87249
再審査期間	8年	承認番号	23100AMX00010000
国際誕生日	2019年1月8日		
販売名	レルミナ錠 40 mg		
有効成分	レルゴリクス		
含量及び剤型	レルゴリクスとして 40 mg を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはレルゴリクスとして 40 mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。		
効能又は効果	子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血		
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	承継日：2020年2月14日		

変更の履歴

前回提出日

2020年2月28日

変更内容の概要：

1. 1.1 安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」へ「粘膜下筋腫患者における重度の不正出血」を追記した。
2. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の「追加の医薬品安全性監視活動」の一般使用成績調査の安全性検討事項へ「粘膜下筋腫患者における重度の不正出血」を追記した。
3. 4. リスク最小化計画の概要へ「医療従事者向け資材（粘膜下筋腫を有する患者へレルミナ錠 40mg を処方いただくにあたって）の作成及び提供」及び「患者向け資材（レルミナ錠を服用される患者さんへ）の作成及び提供」を追記した。
4. 5.3 リスク最小化計画の一覧へ「医療従事者向け資材（粘膜下筋腫を有する患者へレルミナ錠 40mg を処方いただくにあたって）の作成及び提供」及び「患者向け資材（レルミナ錠を服用される患者さんへ）の作成及び提供」を追記した。
5. 添付資料①「一般使用成績調査実施計画書」を改訂した。
6. 添付資料に「医療従事者向け資材（粘膜下筋腫を有する患者へレルミナ錠 40mg を処方いただくにあたって）」及び「患者向け資材（レルミナ錠を服用される患者さんへ）」を追加した。
7. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の「一般使用成績調査」の実施状況を「実施中」へ変更した。

変更理由：

- 1～6. 安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」へ「粘膜下筋腫患者における重度の不正出血」を追記したため。
7. 一般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	
骨密度減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>レルミナ錠（以下、本剤）40mg はエストロゲン低下作用を有していることから、閉経によるエストロゲンの低下と同様に、骨吸収が亢進するとともに骨形成の促進が不十分となり、骨密度を低下させる可能性がある。</p> <p>子宮筋腫患者において、類薬であるリュープロレリン酢酸塩（GnRH アゴニスト）を対照に実施した国内検証試験（以下、CCT-002 試験）では、本剤（40mg/日）又はリュープロレリン酢酸塩（1.88mg 又は 3.75mg/回/4 週）を 24 週間投与したときの投与 12 週後及び 24 週後の骨密度のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）が、本剤 40mg 群で-1.62（2.314）%及び-4.24（3.011）%、リュープロレリン酢酸塩群で-2.12（2.374）%及び-4.28（2.923）%であった。なお、骨密度減少関連有害事象*の発現頻度は、本剤 40mg 群及びリュープロレリン酢酸塩群でそれぞれ 14.5%（20/138 例）及び 15.5%（22/142 例）であり、大きな違いは認められなかった。いずれも程度は軽度であった。</p> <p>骨密度減少は骨粗鬆症や骨折につながる可能性があり、本剤のリスクベネフィットバランスに影響を及ぼすおそれがあることから、本剤の重要な特定されたリスクとした。</p> <p>*：MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：以下、SMQ）における「骨粗鬆症／骨減少症」の広域に該当する事象（基本語）と定義した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・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。 <p>【選択理由】</p> <p>一般使用成績調査にて、非重篤な症例を含めた骨密度減少のプロファイル（重篤性、発現時期、消失時期、発現時の処置等）を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書により当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促す必要があるため。</p>
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤のサル反復投与毒性試験において、肝毒性が認められた。4 週間毒性試験では、100mg/kg/日群で ALT 及び AST の高値、胆汁栓、肝細胞の単細胞壊死、並びに肝細胞及びクッパー細胞における黄褐色色素の沈着が認められ、39 週間毒性試験でも同様の所見が認められた。</p> <p>子宮筋腫患者において、プラセボを対照に実施した国内用量設定試験（以下、CCT-001 試験）では、本剤 40mg 群及びプラセボ群における肝機能障害関連有害事象*の発現頻度は、それぞれ 7.4%（4/54 例）及び 3.5%（2/57 例）であった。また、疼痛を有する子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験（以下、3008 試験）では、本剤 40mg 群及びプラセボ群における肝機能障害関連有害事象*の発現頻度は、それぞれ 6.1%（2/33 例）及び 0%（0/32 例）であった。いずれも程度は軽度であった。</p>

	<p>本剤の子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）の本剤 40mg 群（計 225 例）では肝機能障害の重篤例は認められていないものの、子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（OCT-101 試験）では本剤 20mg 群で本剤との関連性が否定できない重篤例 1 例が認められている。非臨床試験で認められた所見から本剤により重度の肝機能障害が発現する可能性は否定できず、リスクベネフィットバランスに影響を及ぼすおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>*：SMQ における「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」の広域に該当する事象（基本語）と定義した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>【選択理由】</p> <p>一般使用成績調査にて、非重篤な症例を含めた肝機能障害のプロファイル（重篤性、発現時期、消失時期、発現時の処置等）を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書により当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促す必要があるため。</p>
うつを含む更年期様症状	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤はエストロゲン低下作用を有していることから、うつを含む更年期様症状が発現する可能性がある。</p> <p>子宮筋腫患者において、リュープロレリン酢酸塩を対照に実施した CCT-002 試験では、本剤（40mg/日）又はリュープロレリン酢酸塩（1.88mg 又は 3.75mg/回/4 週）を 24 週間投与したときのうつを含む更年期様症状の有害事象の発現頻度（5%以上）は、倦怠感〔本剤 40mg 群で 5.8%（8/138 例）、リュープロレリン酢酸塩群で 3.5%（5/142 例）、以下同順〕、関節痛〔5.8%（8/138 例）、6.3%（9/142 例）〕、頭痛〔15.2%（21/138 例）、9.9%（14/142 例）〕、浮動性めまい〔6.5%（9/138 例）、4.9%（7/142 例）〕、傾眠〔5.1%（7/138 例）、4.2%（6/142 例）〕、多汗症〔9.4%（13/138 例）、10.6%（15/142 例）〕、ほてり〔42.8%（59/138 例）、52.8%（75/142 例）〕であった。程度はほとんどが軽度で、本剤 40mg 群で高度と報告された事象は、筋骨格硬直及びうつ病の各 1 例、中等度と報告された事象は頭痛 2 例及びほてり 1 例であった。重篤例の報告はなかった。</p> <p>子宮筋腫患者における国内臨床試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験）では、高度のうつ病の有害事象の発現頻度は、0.9%（2/225 例）であった。</p> <p>更年期様症状は高頻度に発現すると考えられ、うつは重症化した場合には重大な転帰につながるおそれがある。うつを含む更年期様症状は本剤のリスクベネフィットバランスに影響を及ぼすおそれがあることから、本剤の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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>【選択理由】</p> <p>一般使用成績調査にて、非重篤な症例を含めたうつを含む更年期様症状のプロファイル（重篤性、発現時期、消失時期、発現時の処置等）を確認するため。</p>

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【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」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（レルミナ錠を処方いただくにあたって：うつ状態を含む更年期様症状について）の作成及び提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者に対して本剤のうつを含む更年期様症状に関する注意について、資材による情報提供を行うため。</p>
<p>粘膜下筋腫患者における重度の不正出血</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の粘膜下筋腫患者における不正出血の主要因はエストロゲン低下作用による物理的要因（筋腫の萎縮・縮小及び変性）であると考えられている。</p> <p>子宮筋腫患者において、類薬であるリュープロレリン酢酸塩を対照に実施した CCT-002 試験では、月経過多は本剤 40 mg 群 24.6% (34/138 例) 及びリュープロレリン酢酸塩群 15.5% (22/142 例) に認められ、粘膜下筋腫の患者では、月経過多は本剤 40 mg 群で 8 例、リュープロレリン酢酸塩群で 4 例に認められたが、重篤例の報告はなかった。</p> <p>国内臨床試験では重篤な症例は認められなかったものの、市販後の自発報告等において重度の不正出血を発現した粘膜下筋腫患者の症例が報告されている。</p> <p>粘膜下筋腫患者における不正出血は、製造販売後において重篤例が報告されていること、本剤のエストロゲン低下作用による筋腫の萎縮・縮小及び変性に起因する事象であると考えられることから、本剤の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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>【選択理由】</p> <p>一般使用成績調査にて、非重篤な症例を含めた不正出血のプロファイル（子宮筋腫の部位・サイズ、重篤性、発現時期、消失時期、発現時の処置等）を確認するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【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「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（粘膜下筋腫を有する患者へレルミナ錠 40mg を処方いただくにあたって）の作成、配布 2. 患者向け資材（レルミナ錠を服用される患者さんへ）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤の服用患者に対し、一度に大量の出血が認められた場合は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	
糖尿病	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>閉経後数年間のエストロゲンレベル低下によりインスリン感受性が徐々に低下するとの報告がある。</p> <p>子宮筋腫患者において、リュープロレリン酢酸塩を対照に実施した CCT-002 試験では、糖尿病の発症、高血糖又は糖尿病診断ガイドラインで示されている糖尿病診断項目である①「糖尿病」②「高血糖」③「血中ブドウ糖増加」④「グリコヘモグロビン増加」の発現頻度（発現例ありの群のみ示す）は、それぞれ①リュープロレリン酢酸塩群 0.7%（1/142 例）、②リュープロレリン酢酸塩群 1.4%（2/142 例）、③該当例なし、④リュープロレリン酢酸塩群 0.7%（1/142 例）であり、本剤 40mg 群での発現例はなかった。</p> <p>本剤と糖尿病との関連性は明らかではないが、糖尿病の発症は心筋梗塞等の重大な心血管疾患につながる可能性があり、本剤のリスクベネフィットバランスに影響を及ぼすおそれがあることから、本剤の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>【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 糖尿病の発現頻度は低頻度であることから、通常 of 医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。</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】 なし</p> <p>【選択理由】 本剤との関連を示唆する明確な情報は得られておらず、現時点では特記すべき注意喚起内容はないため。新たな情報が得られた場合には適切な対応を検討する。</p>
心血管疾患関連事象（心筋梗塞、脳梗塞等）	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>心筋梗塞、脳梗塞等の心血管疾患関連事象のリスクについては、閉経後数年間のエストロゲンレベル低下に基づく長期の脂質代謝異常又はメタボリックシンドローム等の状態から動脈硬化、高血圧を発症することによって増加することが知られている。</p> <p>また、エストロゲンは肝臓における血液凝固因子の産生を促進し凝固能を亢進させることが知られている。</p> <p>子宮筋腫患者において、リュープロレリン酢酸塩を対照に実施した CCT-002 試験では、心筋梗塞、脳梗塞等の血栓に関連する有害事象*の発現はなかった。</p> <p>本剤と心血管疾患関連事象（心筋梗塞、脳梗塞等）との関連性は明らかではないが、当該事象は本剤のリスクベネフィットバランスに影響を及ぼすおそれがあることから、本剤の重要な潜在的リスクとした。</p> <p>*SMQ における「塞栓および血栓」の広域に該当する事象（基本語）と定義した。</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>【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 心血管疾患関連事象（心筋梗塞、脳梗塞等）の発症頻度は極めて低頻度と考えられることから、通常 of 安全性監視活動により情報収集を行う。</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】 なし</p> <p>【選択理由】 本剤との関連を示唆する明確な情報は得られておらず、現時点では特記すべき注意喚起内容はないため。新たな情報が得られた場合には適切な対応を検討する。</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： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 骨密度減少、肝機能障害、うつを含む更年期様症状、粘膜下筋腫患者における重度の不正出血</p> <p>【目的】 日常診療の使用実態下での子宮筋腫患者に対する本剤の安全性と有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 調査期間：2020年8月～2022年7月 患者登録期間：2020年8月～2021年7月 予定症例数：340例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は、本剤投与期間＋月経回復までの追跡期間とする。なお、本剤投与期間は原則6ヵ月を超えることはないが、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合にはその期間も含む。また、月経回復までの追跡期間は最大6ヵ月間とする。</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験（CCT-001試験、CCT-002試験、3008試験）において本剤40mgを投与した子宮筋腫患者計225例の結果を基に症例数の設定を行った。添付文書で注意喚起がされる副作用のうち、最も発現頻度が低い「うつ状態」（0.9%）を基に、発現頻度が0.9%の副作用を95%以上の確率で検出できる症例数は332例以上であることから、本調査の目標症例数を340例とした。</p> <p>【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9ヵ月後（報告書作成時）：登録症例全例のデータ固定後に最終集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。</p> <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】 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。</p> <ul style="list-style-type: none">・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について検討する。・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について検討する。

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り情報提供及び注意喚起を行う。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（レルミナ錠を処方いただくにあたって：うつ状態を含む更年期様症状について）の作成及び提供	
<p>【安全性検討事項】 うつを含む更年期様症状</p> <p>【目的】 本剤及び類薬のリュープロレリン酢酸塩（GnRH アゴニスト）の薬理作用、血中エストラジオール濃度の推移及び臨床試験におけるうつを含む更年期様症状の発現状況について情報提供を行い、本剤のうつを含む更年期様症状に関する注意を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び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上記安全性検討事項の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は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、本資材の改訂を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時</p>	
医療従事者向け資材（粘膜下筋腫を有する患者へレルミナ錠 40mg を処方いただくにあたって）の作成及び提供	
<p>【安全性検討事項】 粘膜下筋腫患者における重度の不正出血</p> <p>【目的】 当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び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上記安全性検討事項の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は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、本資材の改訂を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時</p>	
患者向け資材（レルミナ錠を服用される患者さんへ）の作成及び提供	
<p>【安全性検討事項】 粘膜下筋腫患者における重度の不正出血</p> <p>【目的】 本剤の服用患者に対し、一度に大量の出血が認められた場合は医療機関を受診するよう促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・企業ホームページに掲載する。 	

【節目となる予定の時期及び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上記安全性検討事項の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は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、本資材の改訂を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告時

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				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
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（2019年10月提出）
一般使用成績調査	340例／340例	安全性定期報告時	実施中	調査終了9ヵ月後（報告書作成時）
		調査終了9ヵ月後（報告書作成時）		

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り情報提供及び注意喚起を行う。		
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	終了
医療従事者向け資材（レルミナ錠を処方いただくにあたって：うつ状態を含む更年期様症状について）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
医療従事者向け資材（粘膜下筋腫を有する患者へレルミナ錠40mgを処方いただくにあたって）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材（レルミナ錠を服用される患者さんへ）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中