

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GnRHアンタゴニスト
劇薬 処方箋医薬品^注

薬価基準収載

レルミナ[®]錠 40mgRELUMINA[®] Tablets 40mg (レルゴリクス)

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者[7.1、9.5、9.6 参照]
- 2.2 診断のつかない異常性器出血の患者[悪性疾患の可能性のある。][8.1 参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

レルミナ錠の投与により、血清中エストラジオール濃度が低下しますので、うつ状態を含む更年期様症状の発現に注意してください。

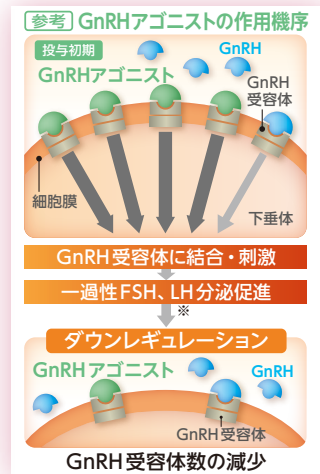
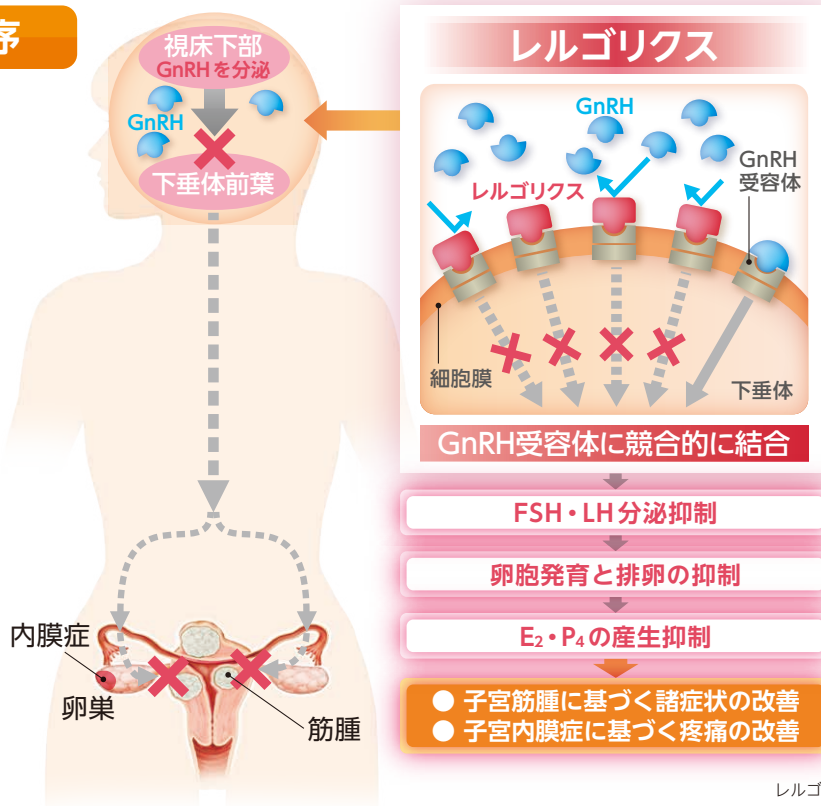
承認時までの国内の臨床試験 (3試験、計342例) では、本剤との因果関係が否定できない更年期様症状として、ほてり43.0%、頭痛10.2%、多汗症7.9%、倦怠感、関節痛及び筋骨格硬直各4.1%等が認められました。また、本剤との因果関係が否定できない高度なうつ状態が2例報告されています。

レルミナ錠の添付文書では、以下の注意喚起を行っています。

【7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)】7.2 エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6ヵ月を超える投与は原則として行わないこと。6ヵ月を超える投与の安全性は確立していない。なお、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、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。
【11.1 重大な副作用 (抜粋)】11.1.1 うつ状態 (1%未満)：エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。

レルミナ錠の作用機序、投与後の血清中エストラジオール濃度の推移、うつ状態を含む更年期様症状の有害事象発現状況等について、類薬のGnRHアゴニストと比較して紹介します。

作用機序



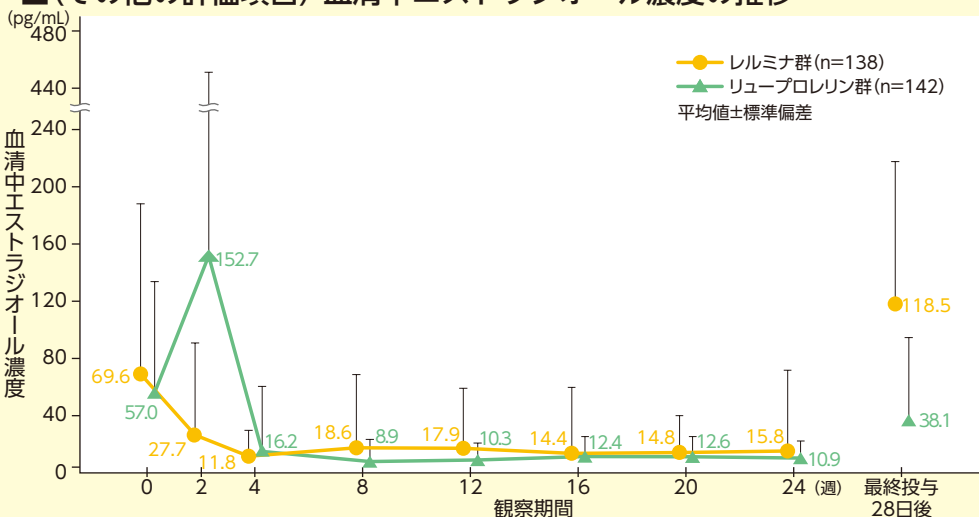
※：ダウンレギュレーションに至るまで一定の期間を要する。

GnRH:ゴナドトロピン放出ホルモン
 FSH:卵胞刺激ホルモン
 LH:黄体形成ホルモン
 E₂:エストラジオール
 P₄:プロゲステロン

レルゴリクスの薬理試験成績①~④ (社内資料、承認審査時評価資料)
 レルゴリクスの薬学的作用に関する検討 (社内資料、承認審査時評価資料)

血清中エストラジオール濃度の推移 [CCT-002試験:その他の評価項目]

■ (その他の評価項目) 血清中エストラジオール濃度の推移



国内第Ⅲ相
 二重盲検比較
 非劣性検証試験
 [CCT-002試験]

■ (主要評価項目) 投与6~12週後のPBACスコア合計点が10点未満の患者割合

レルミナ群: 82.2% (111/135例)

リュープロレリン群: 83.1% (118/142例)

群間差点推定値 (両側95%CI)
 -0.9% (-10.1, 8.3)

p=0.0013 (Farrington-Manning法)

リュープロレリン群に対するレルミナ群の非劣性が検証された。

※両側95%CIの下限値が事前に設定した-15%以上のため

うつ状態を含む更年期様症状(有害事象)の発現状況 [CCT-002試験:副次評価項目]

レルミナ群	全体 (n=138)	発現時期						
		1-28日 (n=138)	29-56日 (n=137)	57-84日 (n=132)	85-112日 (n=129)	113-140日 (n=127)	141-168日 (n=124)	169日以降 (n=58)
ほてり	59 (42.8)	25 (18.1)	24 (17.5)	9 (6.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	
頭痛	21 (15.2)	12 (8.7)	3 (2.2)	4 (3.0)	1 (0.8)		2 (1.6)	1 (1.7)
多汗症	13 (9.4)	5 (3.6)	6 (4.4)	1 (0.8)		1 (0.8)		
回転性めまい	2 (1.4)					1 (0.8)	1 (0.8)	
浮動性めまい	9 (6.5)	4 (2.9)	1 (0.7)			1 (0.8)	2 (1.6)	2 (3.4)
体位性めまい	0							
不眠症	3 (2.2)		1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)			
中期不眠症	1 (0.7)		1 (0.7)					
うつ病	1 (0.7)				1 (0.8)			
抑うつ気分	1 (0.7)	1 (0.7)						
気力低下	1 (0.7)		1 (0.7)					
無感情	0							

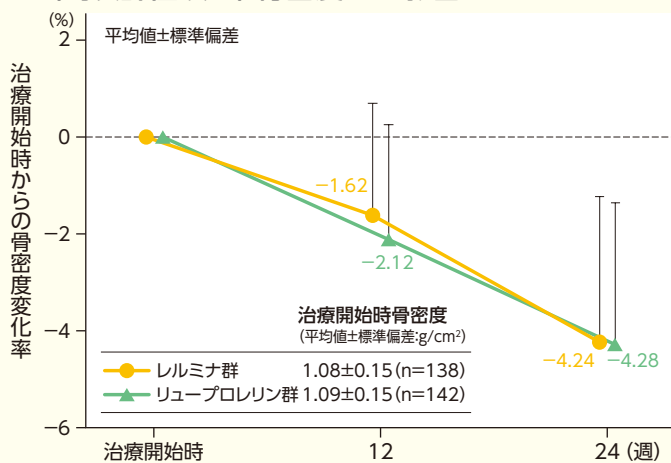
例数 (%)

リュープロレリン群	全体 (n=142)	発現時期						
		1-28日 (n=142)	29-56日 (n=142)	57-84日 (n=141)	85-112日 (n=140)	113-140日 (n=136)	141-168日 (n=132)	169日以降 (n=74)
ほてり	75 (52.8)	22 (15.5)	36 (25.4)	13 (9.2)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	
頭痛	14 (9.9)	5 (3.5)	2 (1.4)	5 (3.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	
多汗症	15 (10.6)	3 (2.1)	10 (7.0)	1 (0.7)	1 (0.7)			
回転性めまい	1 (0.7)							1 (1.4)
浮動性めまい	7 (4.9)	3 (2.1)	3 (2.1)	1 (0.7)				
体位性めまい	1 (0.7)		1 (0.7)					
不眠症	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (1.4)					
中期不眠症	0							
うつ病	1 (0.7)		1 (0.7)					
抑うつ気分	0							
気力低下	2 (1.4)		2 (1.4)					
無感情	1 (0.7)					1 (0.7)		

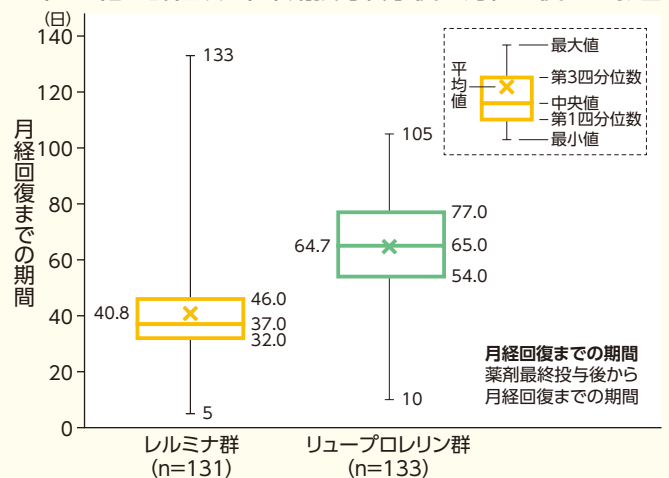
例数 (%)

参考情報 エストラジオール分泌阻害関連項目への影響 [CCT-002試験]

■ (副次評価項目) 骨密度への影響



■ (その他の評価項目) 薬剤投与終了後の月経回復への影響



対象・方法: (国内第Ⅲ相二重盲検比較非劣性検証試験) 子宮筋腫患者を対象にレルミナ錠40mg/日・分1経口投与群(レルミナ群、R群)又は、注射用リュープロレリン酢酸塩1.88mg又は3.75mgを4週毎に皮下投与群(リュープロレリン群、L群)に無作為に割付け、ダブルダミー法にて24週間投与した。 **主要評価項目:** 治療薬投与6～12週後のPBAC (Pictorial Blood loss Assessment Chart) スコア合計点が10点未満(経血量の減少)の患者割合。 **副次評価項目:** 有害事象、骨密度(DXA法)等。 **その他の評価項目:** 血清中エストラジオール濃度、治療薬最終投与から月経回復までの期間等。 **解析計画:** 主要評価項目は、R群とL群の群間差(R群-L群)の点推定値及び両側95%信頼区間(CI)をFarrington-Manning法により算出した。両側95%CIの下限が非劣性マージン(-15%)以上の場合、R群はL群に対して非劣性であると判断(検定の有意水準2.5%、片側検定)。

安全性: R群の87.0% (120/138例)、L群の94.4% (134/142例)に副作用の発現を認め、主な(いずれかの投与群で発現頻度10%以上)副作用は、R群・L群の順に不正子宮出血48.6% (発現例数・下同じ: 67例)・65.5% (93例)、ほてり42.8% (59例)・52.8% (75例)、月経過多23.9% (33例)・14.1% (20例)、頭痛12.3% (17例)・7.7% (11例)、多汗症9.4% (13例)・10.6% (15例)であったが、死亡に至る副作用及び重篤な副作用は認めなかった。なお、投与中止に至った副作用は以下のとおりである(重複あり)。R群: ほてり(4件)、倦怠感、肝機能検査値上昇、関節痛、腱鞘炎、狭心性腱鞘炎、頭痛、うつ病(各1件)。L群: 肝機能検査値上昇、血圧上昇、肝機能検査異常、関節痛、背部痛、薬疹、ほてり、高血圧(各1件)。

GnRHアンタゴニスト

レルミナ[®]錠 40mg の概要

RELUMINA[®] Tablets 40mg (レルゴリクス錠)

「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂にご留意ください。

日本標準商品分類番号 872499

承認番号 販売開始
23100AMX00010 2019年3月

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者 [7.1、9.5、9.6 参照]
2.2 診断のつかない異常性器出血の患者 [悪性疾患の可能性がある。] [8.1 参照]
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レルミナ錠40mg
有効成分	1錠中 レルゴリクス40mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	レルミナ錠40mg		
剤形	淡黄赤色のフィルムコーティング錠		
外形	表	側面	裏
製剤表示	直径約8.1mm 厚さ約4.5mm 質量約228mg レルミナ		

4. 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
- 子宮内膜症に基づく疼痛の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

<子宮筋腫>

本剤による治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはレルゴリクスとして40mg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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1～5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 [2.1、9.5 参照]
7.2 エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6ヵ月を超える投与は原則として行わないこと。6ヵ月を超える投与の安全性は確立していない。なお、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、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 投与に際して、類似疾患 (悪性腫瘍等) との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 [2.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

* 9.1.1 粘膜下筋腫のある患者

観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、一度に大量の出血が認められた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう患者に対し注意を与えること。筋腫分娩、重度の不正出血があらわれることがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないこと。動物試験 (ウサギ) におけるレルゴリクス8mg/kg/日以上での投与で、着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少がみられている。また、動物試験 (ラット) において、胎盤通過性がみられている。 [2.1、7.1 参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。動物試験 (ラット) で乳汁への移行がみられている。 [2.1 参照]

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白質 (P-gp) の基質である。 [16.2.3 参照]

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇することがある。	P-gp が阻害されることによると考えられる。
リファンピシン [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	P-gp が誘導されることによると考えられる。
性ホルモン剤 エストロジオール誘導体 エストリオール誘導体 結合型エストロゲン製剤 卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤 両性混合ホルモン剤 等	本剤の効果が減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 うつ状態 (1%未満)

エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。

11.1.2 肝機能障害 (頻度不明)

AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.3 狭心症 (1%未満)

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり(43.0%)、頭痛、多汗	めまい、不眠、閉経期症状		
女性生殖器	不正出血(46.8%)、月経異常(15.5%)	外陰炎		
筋・骨格系	骨吸収試験異常	関節痛、手指等のこわばり、骨塩量の低下	血清リン上昇	
皮膚		脱毛	発疹、ざ瘡、蕁麻疹	
精神神経系		眠気、しびれ	抑うつ気分	
肝臓		AST、ALT、AL-P、γ-GTPの上昇、肝機能異常		血中ビリルビン上昇
消化器		悪心、下腹部痛	下痢、嘔吐	
* その他		倦怠感、総コレステロール上昇、浮腫	動悸、LDL コレステロール上昇、高脂血症、疲労	高血圧

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

21. 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。

22. 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

あすか製薬株式会社 くすり相談室
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号
TEL 0120-848-339
FAX 03-5484-8358