

レルミナ[®]錠 40mg

レルゴリクス錠

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

「効能又は効果」の追加 及び
「使用上の注意」等 改訂のお知らせ

この度、標記製品につきまして、子宮内膜症に基づく疼痛の改善の「効能又は効果」の承認を取得いたしました。承認取得に伴い添付文書を改訂いたしましたのでお知らせ申し上げます。本剤のご使用に際しましては、下記の改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報（DSU）No.306 に掲載される予定です。

2021 年 12 月

あすか製薬株式会社

改訂内容（ ：改訂箇所、 ：削除箇所）

改 訂 後 （新記載要領）	改 訂 前 （旧記載要領）
4. 効能又は効果 <u>○子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善</u> 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血 <u>○子宮内膜症に基づく疼痛の改善</u>	【効能・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
5. 効能又は効果に関連する注意 <u><子宮筋腫></u> 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。	----- <効能・効果に関連する使用上の注意> ----- 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。
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。 <u>[2.2参照]</u> <u><9.1.1 に移動></u>	2. 重要な基本的注意 (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) <u>更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。</u> （「重大な副作用」の項参照） (3) <u>粘膜下筋腫の患者に投与する場合は、重度の不正出血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。</u>

（次ページへ続く）

改訂後 (新記載要領)	改訂前 (旧記載要領)																																																																																	
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 <u>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。重度の不正出血があらわれることがある。</u>	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 粘膜下筋腫のある患者〔<u>重度の不正出血があらわれることがある。</u>〕(「重要な基本的注意」の項参照)																																																																																	
11. 副作用 <u>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。</u> 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 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>低エストロゲン症状</td><td>ほてり(43.0%)、頭痛、多汗</td><td>めまい、不眠、<u>閉経期症状</u></td><td></td><td></td></tr><tr><td>女性生殖器</td><td>不正出血(46.8%)、月経異常(15.5%)</td><td><u>外陰腭炎</u></td><td></td><td></td></tr><tr><td>筋・骨格系</td><td><u>骨吸収試験異常</u></td><td>関節痛、手指等のこわばり、骨塩量の低下</td><td><u>血清リン上昇</u></td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>脱毛</td><td><u>発疹、ざ瘡、蕁麻疹</u></td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>眠気、<u>しびれ</u></td><td><u>抑うつ気分</u></td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST、ALT、AL-P、γ-GTPの上昇、<u>肝機能異常</u></td><td></td><td><u>血中ビリルビン上昇</u></td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心、<u>下腹部痛</u></td><td><u>下痢、嘔吐</u></td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、総コレステロール上昇、<u>浮腫</u></td><td><u>動悸、LDLコレステロール上昇、高脂血症、疲労</u></td><td></td></tr></table>		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、 <u>閉経期症状</u>			女性生殖器	不正出血(46.8%)、月経異常(15.5%)	<u>外陰腭炎</u>			筋・骨格系	<u>骨吸収試験異常</u>	関節痛、手指等のこわばり、骨塩量の低下	<u>血清リン上昇</u>		皮膚		脱毛	<u>発疹、ざ瘡、蕁麻疹</u>		精神神経系		眠気、 <u>しびれ</u>	<u>抑うつ気分</u>		肝臓		AST、ALT、AL-P、γ-GTPの上昇、 <u>肝機能異常</u>		<u>血中ビリルビン上昇</u>	消化器		悪心、 <u>下腹部痛</u>	<u>下痢、嘔吐</u>		その他		倦怠感、総コレステロール上昇、 <u>浮腫</u>	<u>動悸、LDLコレステロール上昇、高脂血症、疲労</u>		4. 副作用 承認時までの国内の臨床試験では、225例中193例(85.8%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は、ほてり、不正子宮出血(各42.2%)、月経過多(21.8%)、頭痛(10.2%)、多汗症(8.9%)及び性器出血(6.7%)であった。 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 (1) 重大な副作用 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ので、<u>患者の状態を十分に観察すること。</u> 2) <u>肝機能障害</u>(頻度不明):AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、<u>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。</u> (2) その他の副作用 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>1) 低エストロゲン症状</td><td>ほてり、頭痛、多汗</td><td>めまい、不眠</td><td></td></tr><tr><td>2) 女性生殖器</td><td>月経異常、不正出血</td><td></td><td></td></tr><tr><td>3) 筋・骨格系</td><td></td><td>骨塩量の低下、<u>血清リン上昇</u>、関節痛、手指等のこわばり</td><td></td></tr><tr><td>4) 皮膚</td><td></td><td>脱毛</td><td></td></tr><tr><td>5) 精神神経系</td><td></td><td>眠気</td><td></td></tr><tr><td>6) 肝臓</td><td></td><td>A S T、A L T、AL-P、γ-GTPの上昇</td><td></td></tr><tr><td>7) 消化器</td><td></td><td>悪心</td><td></td></tr><tr><td>8) その他</td><td></td><td>倦怠感、総コレステロール上昇、<u>LDLコレステロール上昇、高脂血症</u></td><td><u>浮腫</u></td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	1) 低エストロゲン症状	ほてり、頭痛、多汗	めまい、不眠		2) 女性生殖器	月経異常、不正出血			3) 筋・骨格系		骨塩量の低下、 <u>血清リン上昇</u> 、関節痛、手指等のこわばり		4) 皮膚		脱毛		5) 精神神経系		眠気		6) 肝臓		A S T、A L T、AL-P、γ-GTPの上昇		7) 消化器		悪心		8) その他		倦怠感、総コレステロール上昇、 <u>LDLコレステロール上昇、高脂血症</u>	<u>浮腫</u>
	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、 <u>閉経期症状</u>																																																																																
女性生殖器	不正出血(46.8%)、月経異常(15.5%)	<u>外陰腭炎</u>																																																																																
筋・骨格系	<u>骨吸収試験異常</u>	関節痛、手指等のこわばり、骨塩量の低下	<u>血清リン上昇</u>																																																																															
皮膚		脱毛	<u>発疹、ざ瘡、蕁麻疹</u>																																																																															
精神神経系		眠気、 <u>しびれ</u>	<u>抑うつ気分</u>																																																																															
肝臓		AST、ALT、AL-P、γ-GTPの上昇、 <u>肝機能異常</u>		<u>血中ビリルビン上昇</u>																																																																														
消化器		悪心、 <u>下腹部痛</u>	<u>下痢、嘔吐</u>																																																																															
その他		倦怠感、総コレステロール上昇、 <u>浮腫</u>	<u>動悸、LDLコレステロール上昇、高脂血症、疲労</u>																																																																															
	5%以上	1～5%未満	1%未満																																																																															
1) 低エストロゲン症状	ほてり、頭痛、多汗	めまい、不眠																																																																																
2) 女性生殖器	月経異常、不正出血																																																																																	
3) 筋・骨格系		骨塩量の低下、 <u>血清リン上昇</u> 、関節痛、手指等のこわばり																																																																																
4) 皮膚		脱毛																																																																																
5) 精神神経系		眠気																																																																																
6) 肝臓		A S T、A L T、AL-P、γ-GTPの上昇																																																																																
7) 消化器		悪心																																																																																
8) その他		倦怠感、総コレステロール上昇、 <u>LDLコレステロール上昇、高脂血症</u>	<u>浮腫</u>																																																																															

改訂後
(新記載要領)

改訂前
(旧記載要領)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<子宮筋腫>

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

過多月経を有する子宮筋腫患者280例を対象とした実薬対照二重盲検比較試験において月経周期の1～5日目から本剤40mgを1日1回朝食前に24週間経口投与したとき、主要評価項目である投与6週後から12週後までのPBAC (pictorial blood loss assessment chart) スコア合計点が10点未満である症例の割合において、リュープロレリン酢酸塩に対する本剤の非劣性が示された¹⁵⁾。

投与6週後から12週後までのPBACスコア合計点が10点未満である症例の割合

投与群	n	PBACスコア ^{注2)} 合計点が10点未満である症例の割合 (%)	投与群間差 ^{注3)}
本剤40mg	135	82.2 (111/135)	-0.9 [-10.098, 8.346] p=0.0013 ^{注4)}
リュープロレリン酢酸塩 ^{注1)}	142	83.1 (118/142)	

()はPBACスコア合計点が10点未満の例数/評価例数

注1) 4週に1回1.88mgを投与(体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では3.75mgを投与)

注2) ベースラインにおけるPBACスコア合計点の平均値:本剤群254.3、リュープロレリン酢酸塩群263.7

注3) 本剤群とリュープロレリン酢酸塩群の投与群間差の点推定値[両側95%信頼区間]

注4) 非劣性マージンを15%とした、Farrington-Manning法による非劣性検定

副次評価項目である血中ヘモグロビン量において、投与12週後の血中ヘモグロビン量のベースラインからの変化量の平均値は、本剤40mg群 (129例) で1.38g/dL、リュープロレリン酢酸塩群 (140例) で1.31g/dLであった¹⁵⁾。

副作用発現頻度は87% (120/138例) で、主な副作用は不正子宮出血48.6% (67例)、ほてり42.8% (59例)、月経過多23.9% (33例)、頭痛12.3% (17例) 等であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

疼痛症状を有する子宮筋腫患者65例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において月経周期の1～5日目から本剤40mgを1日1回朝食前に12週間経口投与したとき、主要評価項目である投与終了前28日間における子宮筋腫を伴う疼痛のNRS (numerical rating scale) スコア最大値が1点以下である症例の割合は、プラセボと比較して本剤で有意に高かった¹⁶⁾。副作用発現頻度は87.9% (29/33例) で、主な副作用はほてり45.5% (15例)、不正子宮出血39.4% (13例)、多汗症15.2% (5例)、月経過多12.1% (4例) 等であった。

投与終了前28日間におけるNRSスコア最大値が1点以下である症例の割合

投与群	n	NRSスコア最大値 ^{注5)} が1点以下である症例の割合 (%)	オッズ比 [両側95%信頼区間]
本剤40mg	33	57.6 (19/33)	42.071 [5.113, 346.181] p<0.0001 ^{注6)}
プラセボ	32	3.1 (1/32)	

()はNRSスコア最大値が1点以下の例数/評価例数

注5) ベースラインにおけるNRSスコア最大値の平均値:本剤群6.64、プラセボ群6.28

注6) Fisher's exact test

【臨床成績】

1. 過多月経を有する子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)¹⁵⁾

月経周期の1～5日目から本剤40mgを1日1回朝食前に24週間経口投与した時、主要評価項目である投与6週後から12週後までのPBAC (pictorial blood loss assessment chart) スコア合計点が10点未満である症例の割合において、リュープロレリン酢酸塩群に対する本剤群の非劣性が示された。

投与6週後から12週後までのPBACスコア合計点が10点未満である症例の割合

投与群	PBACスコア ^{注4)} 合計点が10点未満である症例の割合 (%)	投与群間差 ^{注5)}
本剤40mg	82.2 (111/135)	-0.9 [-10.098, 8.346] p=0.0013 ^{注6)}
リュープロレリン酢酸塩 ^{注3)}	83.1 (118/142)	

()はPBACスコア合計点が10点未満の例数/評価例数

注3) 4週に1回1.88mgを投与(体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では3.75mgを投与)

注4) ベースラインにおけるPBACスコア合計点の平均値:本剤群254.3、リュープロレリン酢酸塩群263.7

注5) 本剤群とリュープロレリン酢酸塩群の投与群間差の点推定値[両側95%信頼区間]

注6) 非劣性マージンを15%とした、Farrington-Manning法による非劣性検定

副次評価項目である血中ヘモグロビン量において、投与12週後の血中ヘモグロビン量のベースラインからの変化量の平均値は、本剤40mg群 (129例) で1.38g/dL、リュープロレリン酢酸塩群 (140例) で1.31g/dLであった。

2. 疼痛症状を有する子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)¹⁶⁾

月経周期の1～5日目から本剤40mgを1日1回朝食前に12週間経口投与した時、主要評価項目である投与終了前28日間における子宮筋腫を伴う疼痛のNRS (numerical rating scale) スコア最大値が1点以下である症例の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった。

投与終了前28日間におけるNRSスコア最大値が1点以下である症例の割合

投与群	NRSスコア最大値 ^{注7)} が1点以下である症例の割合 (%)	オッズ比 [両側95%信頼区間]
本剤40mg	57.6 (19/33)	42.071 [5.113, 346.181] p<0.0001 ^{注8)}
プラセボ	3.1 (1/32)	

()はNRSスコア最大値が1点以下の例数/評価例数

注7) ベースラインにおけるNRSスコア最大値の平均値:本剤群6.64、プラセボ群6.28

注8) Fisher's exact test

改訂内容(_____ : 改訂箇所、 _____ : 削除箇所)

改訂後（新記載要領）	改訂前（旧記載要領）											
<子宮内膜症> 17.1.3 国内第Ⅲ相試験 子宮内膜症性骨盤痛を有する子宮内膜症患者335例を対象に、本剤とリュープロレリン酢酸塩の有効性及び安全性を比較する無作為化並行群間比較試験を実施した。月経周期の1～5日目から本剤40mgを1日1回朝食前に24週間経口投与したとき、主要評価項目である投与終了前28日間における子宮内膜症性骨盤痛のVAS（visual analogue scale）スコア最大値のベースラインからの変化量について、リュープロレリン酢酸塩に対する本剤の非劣性が示された（非劣性マージン10mm）¹⁷⁾。副作用発現頻度は79.5%（136/171例）で、主な副作用は不正子宮出血31.0%（53例）、ほてり42.7%（73例）、頭痛10.5%（18例）等であった。 投与終了前28日間におけるVASスコア最大値のベースラインからの変化量 <table><tr><th>投与群</th><th>n</th><th>VASスコア最大値のベースラインからの変化量^{注8)}</th><th>投与群間差^{注9)}</th></tr><tr><td>本剤40mg</td><td>171</td><td>－52.6（1.3）</td><td rowspan="2">4.9 [1.2, 8.7]</td></tr><tr><td>リュープロレリン酢酸塩^{注7)}</td><td>164</td><td>－57.5（1.4）</td></tr></table> 注7) 4週に1回3.75mgを投与（体重が50kg未満の患者では1.88mgを投与することができる） 注8) 最小二乗平均値（標準誤差） 注9) 本剤とリュープロレリン酢酸塩の投与群間差の点推定値〔両側95%信頼区間〕	投与群	n	VASスコア最大値のベースラインからの変化量 ^{注8)}	投与群間差 ^{注9)}	本剤40mg	171	－52.6（1.3）	4.9 [1.2, 8.7]	リュープロレリン酢酸塩 ^{注7)}	164	－57.5（1.4）	← 新規
投与群	n	VASスコア最大値のベースラインからの変化量 ^{注8)}	投与群間差 ^{注9)}									
本剤40mg	171	－52.6（1.3）	4.9 [1.2, 8.7]									
リュープロレリン酢酸塩 ^{注7)}	164	－57.5（1.4）										

以上

～ 最新の添付文書はこちらから ～

レルミナ[®]錠 40mg

00104987123513630

