

GnRHアンタゴニスト
レルゴリクス錠

劇薬
処方箋医薬品^注

レルミナ[®]錠40mg

RELUMINA[®] Tablets 40mg

日本標準商品分類番号	
872499	
承認番号	23100AMX00010
販売開始	2019年3月

貯 法：室温保存
有効期間：36ヵ月

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	淡黄褐色のフィルムコーティング錠		
外形	表	側面	裏
	直径約8.1mm 厚さ約4.5mm 質量約228mg		
製剤表示	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。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 エストロオール誘導体 エストロオール誘導体 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、ALP、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	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

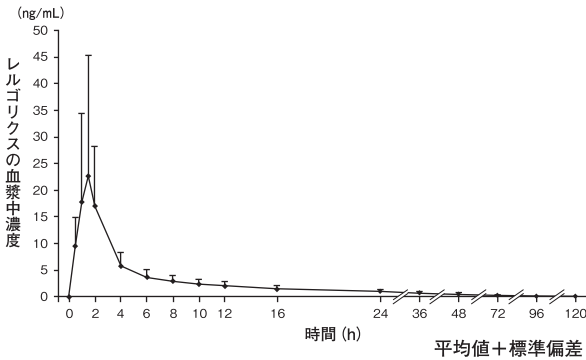
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

閉経前健康成人女性（12例）に本剤40mgを朝食前に単回経口投与した時のレルゴリクスの血漿中濃度、薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった¹⁾。



C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₁₂₀ (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
29.05 (22.868)	1.500 (0.500-2.02)	130.2 (61.549)	139.1 (65.653)	45.42 (9.4669)

平均値（標準偏差）、T_{max}は中央値（最小値-最大値）

また、閉経前健康成人女性（10例）にレルゴリクス1、5、10、20、40又は80mgを朝食絶食下で単回経口投与した時のレルゴリクスのC_{max}及びAUCはわずかに用量比を超えて上昇した²⁾。

16.1.2 反復投与

閉経前健康成人女性（8例）に本剤40mgを1日1回14日間朝食前に反復経口投与した時の投与1及び14日目におけるレルゴリクスの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。レルゴリクスの血漿中濃度は7日以内に定常状態に達し、最終投与時のC_{max}及びAUCはいずれも初回投与時の約2倍であった²⁾。

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _τ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
投与1日目	13.90 (10.564)	0.50 (0.5-1.5)	52.18 (41.773)	16.01 (5.1135)
投与14日目	20.95 (15.447)	1.00 (0.5-2.0)	100.5 (44.178)	24.60 (7.4014)

平均値（標準偏差）、T_{max}は中央値（最小値-最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

閉経前健康成人女性（12例）に朝食絶食下、朝食前又は朝食後に本剤40mgを単回経口投与した時³⁾、朝食後投与では朝食絶食下投与と比較して、C_{max}及びAUC₁₂₀の幾何平均値の比はそれぞれ45.43%及び52.56%であり、顕著に低かった。一方、朝食前投与では朝食絶食下投与と比較して、C_{max}及びAUC₁₂₀の幾何平均値の比はそれぞれ113.06%及び84.68%であり、大きな違いはみられなかった³⁾。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人男性（6例）に朝食絶食下でレルゴリクス80mgを単回経口投与した時³⁾の絶対的バイオアベイラビリティは11.6%であった⁴⁾。（外国人データ）

16.2.3 P-gp

レルゴリクスはP-gpの基質であった（*in vitro*）⁵⁾。[10.参照]

16.3 分布

ヒト血漿中における¹⁴Cレルゴリクスの血漿蛋白結合率は、0.05~5μg/mLの濃度範囲において68.2~70.8%であり、レルゴリクスの濃度に依存しなかった（*in vitro*）⁶⁾。

16.4 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、レルゴリクスは主にCYP3A4及びCYP2C8により代謝された⁷⁾。

16.5 排泄

健康成人男性（6例）に¹⁴Cレルゴリクス80mgの液剤を単回経口投与した時³⁾、放射能の平均累積回収率は87.1%であった。放射能は主に糞中へ排泄され（82.7%）、尿中に排泄された放射能は4.4%であった。レルゴリクスの糞中及び尿中への排泄率は投与量の4.2%及び2.2%であった⁸⁾。（外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害時の動態

重度腎機能障害患者（eGFR<30mL/min/1.73m²）（8例）に本剤40mgを単回経口投与した時、腎機能正常者と比較して、AUC_{last}の幾何平均値の比は199%であったが、C_{max}は同程度であった⁹⁾。（外国人データ）

16.6.2 肝機能障害時の動態

軽度肝機能障害患者（Child-Pughスコア：5~6）（8例）及び中等度肝機能障害患者（Child-Pughスコア：7~9）（8例）に本剤40mgを単回経口投与した時、肝機能正常者と比較して、AUC及びC_{max}は同程度であった¹⁰⁾。（外国人データ）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人男女（16例）に、リファンピシン（CYP3A4誘導剤及びP-gp誘導剤）600mgを1日1回反復投与時にレルゴリクス40mgを併用投与した時、レルゴリクス単独投与時と比較して、レルゴリクスのC_{max}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ77.2%及び45.4%であった。消失半減期に影響はなかった¹¹⁾。（外国人データ）[10.2参照]

健康成人男女（20例）に、エリスロマイシン（CYP3A4の中程度の阻害剤でありP-gp阻害剤）300mgを1日4回反復投与時にレルゴリクス20mgを併用投与した時¹²⁾、レルゴリクス単独投与時と比較して、レルゴリクスのC_{max}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ617.95%及び624.66%であった。消失半減期に影響はなかった¹²⁾。

一方、健康成人男女（40例）に、フルコナゾール（CYP3A4の中程度の阻害剤）200mg又はアトルバスタチン（CYP3A4の弱い阻害剤）80mgを1日1回反復投与時にレルゴリクス40mgを併用投与した時、レルゴリクスの薬物動態に臨床的に問題となる影響はなかった¹³⁾。（外国人データ）[10.2参照]

16.7.3 DDI Cocktail試験

健康成人男女（16例）に、レルゴリクス20mgを1日1回反復投与時¹²⁾にCYP指標薬であるカフェイン（CYP1A2基質）、トルブタミド（CYP2C9基質）、デキストロメトर्फアン（CYP2D6基質）、ミダゾラム（CYP3A4基質）を併用投与した時、各CYP指標薬及びその代謝物の薬物動態に臨床的に問題となる影響はなかった¹⁴⁾。（外国人データ）
注）本剤の承認された用法及び用量は、「レルゴリクスとして40mgを1日1回食前に経口投与する。」である。

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¹³⁾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 ¹²⁾ 合計点が10点未満である症例の割合 (%)	投与群間差 ¹³⁾
本剤40mg	135	82.2 (111/135)	-0.9
リュープロレリン酢酸塩 ¹³⁾	142	83.1 (118/142)	[-10.098, 8.346] p=0.0013 ¹⁴⁾

()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

* 〈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

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)	

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]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レルゴリクスはGnRHアンタゴニストである。ヒト下垂体GnRH受容体に対する選択的な拮抗作用を示し、GnRHの作用を遮断する。それにより、下垂体からの性腺刺激ホルモン (LH及びFSH) 分泌を阻害することで、卵巣からのE2 (エストラジオール) やプロゲステロン等の性ホルモン分泌を阻害する¹⁸⁾⁻²²⁾。

18.2 ヒトGnRH受容体親和性

レルゴリクスのヒトGnRH受容体に対する¹²⁵I-リュープロレリン酢酸塩との拮抗作用のIC₅₀値は0.12nmol/Lであり、ヒトGnRH受容体に対する親和性はGnRH (IC₅₀値：31nmol/L) に比べて約260倍高かった (*in vitro*)¹⁹⁾。

18.3 GnRH受容体拮抗活性

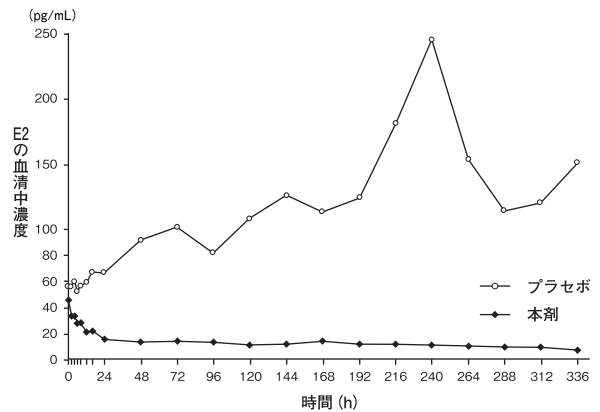
レルゴリクスは、サル又はヒトGnRH受容体を発現したChinese Hamster Ovary (CHO) 細胞において、GnRH誘発 [³H] アラキドン酸遊離を濃度依存的に抑制した (*in vitro*)²⁰⁾。

18.4 視床下部-下垂体-性腺軸に対する作用

ヒトGnRH受容体を発現する雌性の遺伝子改変マウス (ヒトGnRH受容体ノックインマウス) において、レルゴリクスの投与により卵巣及び子宮重量の低下がみられた。また、低下した卵巣及び子宮重量の回復は、レルゴリクス休業後14日以内に認められた²¹⁾。

18.5 LH、FSH、E2濃度抑制作用

閉経前健康成人女性 (9例) に月経周期の3～7日目から本剤40mgを1日1回14日間反復経口投与時^{注)}、LH (黄体形成ホルモン)、FSH (卵巣刺激ホルモン)、E2の血清中濃度は投与1日以内に低下し、プラセボ群と比較して低く推移した。E2の血清中濃度推移は以下のとおりであった²²⁾。



注) 本剤の承認された用法及び用量は、「レルゴリクスとして40mgを1日1回朝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。」である。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レルゴリクス (Relugolix)

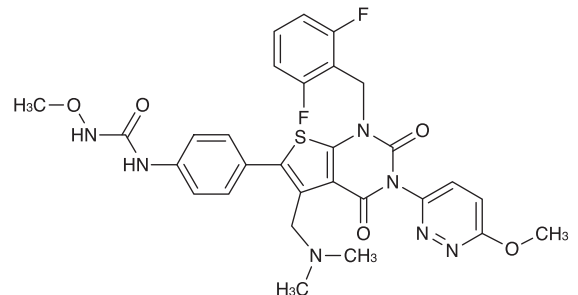
化学名：1-(4-[1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl)-3-methoxyurea

分子式：C₂₉H₂₇F₂N₇O₅S

分子量：623.63

性状：レルゴリクスは、白色～帯黄白色の粉末である。ジメチルスルホキシド及びベンジルアルコールに溶けやすく、テトラヒドロフランにやや溶けにくく、メタノール、アセトニトリル及びエタノール (99.5) に溶けにくい。塩酸 (0.1mol/L) にやや溶けやすく、pH3.0ではやや溶けにくく、pH5.0では溶けにくく、pH7.0～11.0ではほとんど溶けない。また、水にはほとんど溶けない。

化学構造式：



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]

23. 主要文献

- 1) 社内資料:薬物動態試験成績①(2019年1月8日承認,CTD 2.7.6.11)
- 2) 社内資料:薬物動態試験成績②(2019年1月8日承認,CTD 2.7.6.1)
- 3) 社内資料:食事の影響試験成績(2019年1月8日承認,CTD 2.7.6.11)
- 4) 社内資料:吸収に関する検討①(2019年1月8日承認,CTD 2.7.6.3)
- 5) 社内資料:吸収に関する検討②(2019年1月8日承認,CTD 2.6.4.3.7)
- 6) 社内資料:分布に関する検討(2019年1月8日承認,CTD 2.6.4.4.4)
- 7) 社内資料:代謝に関する検討(2019年1月8日承認,CTD 2.6.4.5.4)
- 8) 社内資料:排泄に関する検討(2019年1月8日承認,CTD 2.7.2.2.2.1(3))
- 9) 社内資料:腎機能障害患者における薬物動態試験成績 (2019年1月8日承認,CTD2.7.6.6)
- 10) 社内資料:肝機能障害患者における薬物動態試験成績 (2019年1月8日承認,CTD2.7.6.5)
- 11) 社内資料:薬物間相互作用に関する検討①(2019年1月8日承認,CTD2.7.6.9)
- 12) 社内資料:薬物間相互作用に関する検討②(2019年1月8日承認,CTD2.7.6.7)
- 13) 社内資料:薬物間相互作用に関する検討③(2019年1月8日承認,CTD2.7.6.8)
- 14) 社内資料:DDI Cocktail試験成績(2019年1月8日承認,CTD2.7.6.10)
- 15) 社内資料:臨床試験成績①(2019年1月8日承認,CTD2.7.6.13)
- 16) 社内資料:臨床試験成績②(2019年1月8日承認,CTD2.7.6.14)
- * 17) 社内資料:臨床試験成績③(2021年12月24日承認,CTD 2.7.6.2)
- 18) 社内資料:薬理試験成績①(2019年1月8日承認,CTD2.6.2)
- 19) 社内資料:薬理試験成績②(2019年1月8日承認,CTD 2.6.2.2.1)
- 20) 社内資料:薬理試験成績③(2019年1月8日承認,CTD 2.6.2.2.2)
- 21) 社内資料:薬理試験成績④(2019年1月8日承認,CTD 2.6.2.2.4)
- 22) 社内資料:薬力学的作用に関する検討(2019年1月8日承認,CTD2.7.2.2.2.1(1))

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1号

26.2 販売元

武田薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号