

審議結果報告書

平成 28 年 11 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ディナゲスト錠1 mg、同OD錠1 mg
[一 般 名] ジエノゲスト
[申 請 者 名] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 10 月 31 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[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。

審査報告書

平成 28 年 10 月 11 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ディナゲスト錠 1 mg、同 OD 錠 1 mg
[一 般 名] ジエノゲスト
[申 請 者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にジエノゲストを 1 mg 含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の子宮腺筋症に伴う疼痛の改善に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

子宮内膜症

子宮腺筋症に伴う疼痛の改善

(下線部追加)

[用法及び用量]

通常、成人にはジエノゲストとして 1 日 2 mg を 2 回に分け、月経周期 2~5 日目より経口投与する。

[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。

審査報告(1)

平成28年8月10日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ディナゲスト錠1mg、同OD錠1mg

[一般名] ジエノゲスト

[申請者] 持田製薬株式会社

[申請年月日] 平成28年1月27日

[剤形・含量] 1錠中にジエノゲストを1mg含有する錠剤

[申請時の効能又は効果] 子宮内膜症
子宮腺筋症に伴う疼痛の改善

(下線部追加)

[申請時の用法及び用量] 通常、成人にはジエノゲストとして1日2mgを2回に分け、月経周期2～5日目より経口投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	24
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	24

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BMI	Body Mass Index	—
CA125	Cancer Antigen 125	がん抗原 125
CI	Confidence Interval	信頼区間
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX線吸収法
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
LEP	Low dose estrogen-progestin	低用量エストロゲン-プロゲステロン
LOCF	Last Observation Carried Forward	欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
VAS	Visual Analogue Scale	視覚アナログ尺度
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ディナゲスト錠 1 mg、同 OD 錠 1 mg

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、ドイツ Jenapharm 社により開発されたジエノゲストを有効成分とする製剤であり、本邦においては、2008年に「子宮内膜症」を効能・効果として承認されている。子宮腺筋症は、子宮体部筋層内に子宮内膜の特徴を備えた組織を認め、月経時の強い疼痛（下腹部痛、腰痛等）を主な症状とする疾患である。子宮腺筋症の根治治療としては子宮全摘術が行われるが、患者が妊孕性の温存を希望する等の場合は、現在国内外で子宮腺筋症に関する効能・効果を有する薬剤はないため、子宮腺筋症と同様のエストロゲン依存性である子宮内膜症の治療に準じた薬剤による対症療法が行われており（産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2014, 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編; 2014, p82-4）、「子宮内膜症」の効能・効果を有する本剤についても、子宮腺筋症に対する有用性が期待され、医療現場で使用されている実態がある。しかしながら、本剤の製造販売後に、子宮腺筋症又は子宮筋腫を有する患者において、重度の貧血を伴う重篤な不正子宮出血を発現した症例、大量出血を発現し輸血を要した症例が報告され、注意喚起のため添付文書が改訂された。

以上のような状況を踏まえ、申請者は、子宮腺筋症患者における適切な用法・用量、使用上の注意、治療対象とすべき患者集団等を明確にすることは、本剤の適正使用の観点から有用であると考え、今般、子宮腺筋症患者を対象とした第Ⅲ相試験成績等に基づき、「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、海外において、本剤は「子宮内膜症」の効能・効果で ■■■ カ国（2015年10月時点）において承認されているが、子宮腺筋症患者を対象とした開発は行われていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請にあたり、有効性及び安全性の評価資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験 2 試験、第Ⅲ相試験 1 試験及び長期投与試験 1 試験の成績が提出された。

いずれの試験においても、患者選択及び有効性の評価に疼痛スコア（表 1）が用いられた。子宮腺筋症に起因すると考えられる最も重い疼痛（下腹部痛・腰痛）の程度及びその疼痛時における鎮痛剤の使用状況がそれぞれ表 1 の基準によりスコア化され、それらの合計が疼痛スコアとされた。

表 1 疼痛スコア

項目	程度	内容	スコア
疼痛の程度	なし	痛みなし	0
	軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
	重度	1 日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
鎮痛剤の使用状況	なし	なし	0
	軽度	調査期間中の最も程度の重い疼痛の発現期間中に鎮痛剤を 1 日使用した	1
	中等度	調査期間中の最も程度の重い疼痛の発現期間中に鎮痛剤を 2 日使用した	2
	重度	調査期間中の最も程度の重い疼痛の発現期間中に鎮痛剤を 3 日以上使用した	3

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 前期第Ⅱ相試験（MJR3511A21 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

子宮腺筋症患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 16 施設で実施された（目標症例数：本剤 1 mg/日群 15 例、2 mg/日群 15 例、4 mg/日群 15 例）。

本剤 1 mg/日、2 mg/日又は 4 mg/日が、月経周期第 2～5 日目を投与開始日として 16 週間連日、1 日 2 回に分けて経口投与された。

主な選択基準は、月経周期を有する 20 歳以上の女性で、経腔超音波検査及び磁気共鳴法検査により子宮内膜症又は子宮筋腫を合併していない子宮腺筋症と診断され、直近の月経期間を含む割付登録日前 4 週間において、子宮腺筋症に起因すると考えられる疼痛スコア（表 1）で 3 点以上の疼痛（下腹部痛又は腰痛）があり、高度な子宮腫大（子宮体部の最大径 10 cm 以上又は子宮筋層最大厚 4 cm 以上）のない患者とされた。重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）の既往又は合併がある患者、及び重度ではない貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 以上、11.0 g/dL 未満）に対する治療によっても割付登録日までにヘモグロビン値が 11.0 g/dL 以上に回復しなかった患者は除外された。

無作為化された 47 例（1 mg/日群 16 例、2 mg/日群 16 例、4 mg/日群 15 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。そのうち、治験薬投与期間を通じての服薬率が 75%未満の 1 例（1 mg/日群）及び休薬期間が連続 7 日以上での 2 例（2 mg/日群）の計 3 例を除く 44 例（1 mg/日群 15 例、2 mg/日群 14 例、4 mg/日群 15 例）が PPS とされた。有効性の主要な解析対象集団は PPS とされた。

有効性の主要評価項目とされた投与前¹⁾から各評価時点²⁾までの疼痛スコア（表 1）の変化量の結果は、表 2 のとおりであり、副次評価項目とされた「疼痛の程度」スコア（表 1）、「鎮痛剤の使用状況」スコア（表 1）及び VAS（下腹部痛・腰痛）の投与前¹⁾から各評価時点²⁾までの変化量は、表 3 のとおりであった。

¹⁾ 直近の月経を含む割付登録日前 4 週間における子宮腺筋症に起因すると考えられる最も重い疼痛（下腹部痛・腰痛）を治験担当医師が患者日誌の調査及び問診により評価。

²⁾ 投与開始日から 4 週間ごとに基準日を設定し、基準日前 4 週間（投与 16 週時又は投与中止時は前回基準日から投与終了日又は中止日までの期間）における子宮腺筋症に起因すると考えられる最も重い疼痛（下腹部痛・腰痛）を治験担当医師が患者日誌の調査及び問診により評価。

表2 投与前から各評価時点までの疼痛スコア変化量 (PPS)

投与群	投与前値	変化量				
		投与4週時	投与8週時	投与12週時	投与16週時	投与終了時 ^a
1 mg/日群	4.1±0.9 (15)	-1.2±2.0 (15)	-3.1±1.6 (14)	-3.0±2.3 (14)	-3.0±1.7 (14)	-2.7±1.9 (15)
2 mg/日群	4.8±1.1 (14)	-1.2±1.4 (14)	-3.4±1.9 (14)	-4.0±2.0 (14)	-4.4±1.4 (14)	-4.4±1.4 (14)
4 mg/日群	4.3±1.0 (15)	-1.5±2.1 (15)	-2.5±1.8 (15)	-3.0±1.9 (15)	-3.2±1.5 (15)	-3.2±1.5 (15)

平均値±標準偏差 (例数)

a: 投与16週時又は投与中止時

表3 投与前から各評価時点までの副次評価項目の変化量 (PPS)

評価項目	投与群	投与前値	変化量				
			投与4週時	投与8週時	投与12週時	投与16週時	投与終了時 ^a
「疼痛の程度」 スコア	1 mg/日群	1.9±0.5 (15)	-0.5±1.0 (15)	-1.3±0.9 (14)	-1.4±1.1 (14)	-1.4±0.8 (14)	-1.1±1.2 (15)
	2 mg/日群	2.4±0.5 (14)	-0.4±0.8 (14)	-1.6±1.1 (14)	-1.8±1.1 (14)	-2.1±0.7 (14)	-2.1±0.7 (14)
	4 mg/日群	2.2±0.6 (15)	-0.7±1.1 (15)	-1.3±0.9 (15)	-1.5±1.0 (15)	-1.6±0.8 (15)	-1.6±0.8 (15)
「鎮痛剤の使用状況」 スコア	1 mg/日群	2.2±0.8 (15)	-0.7±1.4 (15)	-1.9±0.9 (14)	-1.6±1.5 (14)	-1.6±1.2 (14)	-1.6±1.2 (15)
	2 mg/日群	2.4±0.9 (14)	-0.8±0.9 (14)	-1.8±1.2 (14)	-2.2±1.3 (14)	-2.2±1.0 (14)	-2.2±1.0 (14)
	4 mg/日群	2.1±0.8 (15)	-0.9±1.2 (15)	-1.2±1.1 (15)	-1.5±1.1 (15)	-1.6±0.8 (15)	-1.6±0.8 (15)
VAS (下腹部痛・腰痛) (mm)	1 mg/日群	63.0±14.6 (15)	-24.3±26.0 (15)	-47.1±25.7 (14)	-48.9±28.7 (14)	-53.6±21.3 (14)	-46.0±35.8 (15)
	2 mg/日群	70.8±12.4 (14)	-19.0±25.3 (14)	-46.4±29.9 (14)	-57.7±27.4 (14)	-65.7±18.1 (14)	-65.7±18.1 (14)
	4 mg/日群	65.3±12.4 (15)	-18.8±32.7 (15)	-43.0±27.8 (15)	-44.7±34.8 (15)	-49.2±26.4 (15)	-49.2±26.4 (15)

平均値±標準偏差 (例数)

a: 投与16週時又は投与中止時

安全性について、有害事象が認められた症例の割合は、1 mg/日群 100% (16/16 例)、2 mg/日群 100% (16/16 例)、4 mg/日群 100% (15/15 例) であった。いずれかの群で 10%以上発現した有害事象は、表4のとおりであった。本試験期間中に死亡及び重篤な有害事象はなかった。

表4 いずれかの群で 10%以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象	1 mg/日群 (16 例)	2 mg/日群 (16 例)	4 mg/日群 (15 例)
不正子宮出血	16 (100%)	16 (100%)	15 (100%)
鼻咽頭炎	4 (25.0%)	3 (18.8%)	3 (20.0%)
下痢	1 (6.3%)	2 (12.5%)	2 (13.3%)
倦怠感	1 (6.3%)	2 (12.5%)	1 (6.7%)
頭痛	1 (6.3%)	0 (0%)	2 (13.3%)
細菌性膣炎	2 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)
上腹部痛	0 (0%)	0 (0%)	2 (13.3%)

例数 (%)

7.1.2 後期第Ⅱ相試験（MJR3511A22 試験、CTD 5.3.5.1.2、実施期間 20 年 月～20 年 月）

子宮腺筋症患者を対象に、本剤の有効性及び安全性、並びに本剤の臨床推奨用量を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 48 施設で実施された（目標症例数：本剤 1 mg/日群 50 例、本剤 2 mg/日群 50 例、プラセボ群 50 例）。

本剤 1 mg/日、2 mg/日又はプラセボが、月経周期第 2～5 日を投与開始日として 16 週間連日、1 日 2 回に分けて経口投与された。

主な選択基準は、38 日以内の月経周期を有する 20 歳以上の女性で、経膈超音波検査及び磁気共鳴法検査により子宮内膜症又は子宮筋腫を合併していない子宮腺筋症と診断され、同意取得日から割付登録日までの月経周期において、子宮腺筋症に起因すると考えられる疼痛スコア（表 1）で 3 点以上の疼痛（下腹部痛又は腰痛）があり、高度な子宮腫大（子宮体部の最大径 10 cm 以上又は子宮筋層最大厚 4 cm 以上）のない患者とされた。重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）の既往又は合併がある患者、又は重度ではない貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 以上、11.0 g/dL 未満）に対する治療によっても割付登録日までにヘモグロビン値が 11.0 g/dL 以上に回復しなかった患者は除外された。

無作為化された 158 例（1 mg/日群 54 例、2 mg/日群 51 例、プラセボ群 53 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。有効性の主要な解析対象集団は FAS とされた。

有効性の主要評価項目は、投与前から投与 16 週時（又は中止時）までの疼痛スコア（表 1）の変化量とされた。初めに本剤 1 mg/日群、2 mg/日群及びプラセボ群の用量反応関係が評価され、有意差が認められた場合は、次に 2 mg/日群とプラセボ群との比較が行われ、さらに有意差が認められた場合には、1 mg/日群とプラセボ群との比較が行われた。

本剤 1 mg/日群、2 mg/日群及びプラセボ群の投与前³⁾ から投与 16 週時（又は中止時）⁴⁾ までの疼痛スコア変化量は表 5 のとおりであり、有意な用量反応関係が認められた（ $p < 0.001$ 、投与量及び投与前の疼痛スコアを説明変数とした重回帰分析）。

表 5 投与前から投与 16 週時（又は中止時）までの疼痛スコア変化量（FAS : LOCF）

投与群	症例数	投与前	投与 16 週時	変化量	変化量の群間差 ^a
プラセボ群	53 例	4.7±1.1	3.3±2.0	-1.4±2.2	—
1 mg/日群	54 例	4.7±1.0	1.4±1.7	-3.3±1.7	-1.8±1.9
2 mg/日群	51 例	4.6±1.0	1.5±1.8	-3.1±1.7	-1.7±2.0

平均値±標準偏差

a: プラセボ群との差

また、2 mg/日群とプラセボ群の投与前³⁾ から投与 16 週時（又は中止時）⁴⁾ までの疼痛スコア変化量（最小二乗平均値±標準誤差、以下同様）は、2 mg/日群では -3.1 ± 0.3 、プラセボ群では -1.4 ± 0.3 、群間差 [95%CI] は $-1.7 [-2.5, -1.0]$ であり、2 mg/日群とプラセボ群の間に有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、投与前の疼痛スコアを共変量とした共分散分析）。1 mg/日群とプラセボ群の投与前から投与 16 週時までの疼痛スコア変化量は、1 mg/日群では -3.3 ± 0.2 、プラセボ群では -1.4 ± 0.2 、群間差 [95%CI] は $-1.8 [-2.5, -1.2]$ であり、1 mg/日群とプラセボ群の間に有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、投与前の

³⁾ 直近の月経を含む割付登録日前 4 週間（目安）における子宮腺筋症に起因すると考えられる最も重い疼痛（下腹部痛・腰痛）を治験担当医師が患者日誌の調査及び問診により評価。

⁴⁾ 投与開始日から 4 週間ごとに基準日を設定し、基準日前 4 週間（投与 4 週時は投与開始時月経終了日の翌日から基準日前日までの期間、投与 16 週時（又は中止時）は前回基準日から投与終了日までの期間）における子宮腺筋症に起因すると考えられる最も重い疼痛（下腹部痛・腰痛）を治験担当医師が患者日誌の調査及び問診により評価。

疼痛スコアを共変量とした共分散分析)。

副次評価項目とされた投与前³⁾から各評価時点⁴⁾までの疼痛スコア変化量及びVAS(下腹部痛・腰痛)変化量は、表6のとおりであり、各評価時点における疼痛スコア改善率(疼痛スコア変化量で-2以上の改善が認められた被験者の割合)及び疼痛スコア完全消失率(疼痛スコアが0となった被験者の割合)は、表7のとおりであった。

表6 投与前から各評価時点までの副次評価項目の変化量 (FAS : LOCF)

評価項目	投与群	投与前値	変化量			
			投与4週時	投与8週時	投与12週時	投与16週時
疼痛スコア	プラセボ群	4.7±1.1 (53)	-2.2±2.2 (53)	-1.1±1.8 (53)	-0.9±1.9 (53)	-1.4±2.2 (53)
	1 mg/日群	4.7±1.0 (54)	-2.8±2.0 (54)	-2.1±1.9 (54)	-3.2±1.8 (54)	-3.3±1.7 (54)
	2 mg/日群	4.6±1.0 (51)	-2.7±1.8 (51)	-2.2±1.8 (51)	-2.9±1.7 (51)	-3.1±1.7 (51)
VAS (下腹部痛 ・腰痛) (mm)	プラセボ群	68.4±18.4 (53)	-23.4±33.2 (52)	-20.0±28.5 (53)	-16.0±31.9 (53)	-23.0±32.1 (53)
	1 mg/日群	66.9±18.8 (54)	-37.5±30.8 (53)	-39.7±30.0 (54)	-47.4±28.1 (54)	-54.8±22.1 (54)
	2 mg/日群	62.7±18.7 (51)	-39.1±23.7 (50)	-39.9±27.5 (51)	-46.3±22.0 (51)	-48.2±24.4 (51)

平均値±標準偏差 (例数)

表7 副次評価項目の結果 (FAS : LOCF)

評価項目	投与群	投与4週時	投与8週時	投与12週時	投与16週時
疼痛スコア 改善率	プラセボ群	52.8 (28/53)	32.1 (17/53)	30.2 (16/53)	41.5 (22/53)
	1 mg/日群	77.8 (42/54)	59.3 (32/54)	79.6 (43/54)	81.5 (44/54)
	2 mg/日群	72.5 (37/51)	64.7 (33/51)	82.4 (42/51)	80.4 (41/51)
疼痛スコア 完全消失率	プラセボ群	—	—	—	13.2 (7/53)
	1 mg/日群	—	—	—	40.7 (22/54)
	2 mg/日群	—	—	—	43.1 (22/51)

% (例数)

安全性について、有害事象が認められた症例の割合は、1 mg/日群 100% (54/54 例)、2 mg/日群 100% (51/51 例)、プラセボ群 69.8% (37/53 例)であった。いずれかの群で5%以上発現した有害事象は、表8のとおりであった。本試験期間中に死亡及び重篤な有害事象はなかった。

表 8 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象	プラセボ群 (53 例)	1 mg/日群 (54 例)	2 mg/日群 (51 例)
不正子宮出血	14 (26.4%)	51 (94.4%)	49 (96.1%)
鼻咽頭炎	10 (18.9%)	11 (20.4%)	12 (23.5%)
頭痛	6 (11.3%)	2 (3.7%)	5 (9.8%)
悪心	5 (9.4%)	2 (3.7%)	2 (3.9%)
貧血	2 (3.8%)	4 (7.4%)	2 (3.9%)
咽頭炎	1 (1.9%)	3 (5.6%)	3 (5.9%)
ほてり	0 (0%)	3 (5.6%)	4 (7.8%)
倦怠感	1 (1.9%)	3 (5.6%)	2 (3.9%)
血中ビリルビン増加	1 (1.9%)	2 (3.7%)	3 (5.9%)
外陰部腫カンジダ症	1 (1.9%)	3 (5.6%)	1 (2.0%)
浮腫	0 (0%)	1 (1.9%)	3 (5.9%)

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 第Ⅲ相試験（MJR3511A31 試験、CTD 5.3.5.1.3、実施期間 20■年■月～20■年■月）

子宮腺筋症患者を対象に、本剤の有効性を検証し、及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 20 施設で実施された（目標症例数：本剤 2 mg/日群 30 例、プラセボ群 30 例）。

本剤 2 mg/日又はプラセボが、月経周期第 2～5 日目を投与開始日として 16 週間連日、1 日 2 回に分けて経口投与された。

主な選択基準は、38 日以内の月経周期を有する 20 歳以上の女性で、経膈超音波検査及び磁気共鳴法検査により子宮内膜症又は子宮筋腫を合併していない子宮腺筋症と診断され、同意取得日から割付登録日までの月経周期において、子宮腺筋症に起因すると考えられる疼痛スコア（表 1）で 3 点以上の疼痛（下腹部痛又は腰痛）があり、高度な子宮腫大（子宮体部の最大径 10 cm 以上又は子宮筋層最大厚 4 cm 以上）のない患者とされた。重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）の既往又は合併がある患者、又は重度ではない貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 以上、11.0 g/dL 未満）に対する治療によっても割付登録日までにヘモグロビン値が 11.0 g/dL 以上に回復しなかった患者は除外された。

無作為化された 68 例（2 mg/日群：35 例、プラセボ群：33 例）のうち、被験者の都合により治験薬の投与開始が中止された 2 mg/日群 1 例を除く 67 例（2 mg/日群：34 例、プラセボ群：33 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。有効性の主要な解析対象集団は FAS とされた。

有効性の主要評価項目とされた投与前³⁾から投与 16 週時（又は中止時）⁴⁾の疼痛スコア変化量は表 9 のとおりであり、2 mg/日群とプラセボ群の間に有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、投与前の疼痛スコアを共変量とした共分散分析）。

表9 投与前から投与16週時（又は中止時）までの疼痛スコア変化量（FAS：LOCF）

投与前群 (例数)	投与前 ^a	投与16週時 ^a	変化量 ^a	変化量 ^{b,d}	群間差 ^a	群間差 ^{c,d}	p値 ^d
プラセボ群 (33例)	4.8±1.0	3.5±1.9	-1.4±1.8	-1.3±0.3	-2.4±1.9	-2.7 [-3.5, -1.9]	<0.001
2mg/日群 (34例)	4.6±1.1	0.7±1.4	-3.8±1.9	-3.9±0.3			

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差

c：変化量の群間差の最小二乗平均値 [95%CI]

d：投与前の疼痛スコアを共変量とした共分散分析

有効性の副次評価項目とされた投与16週時（又は中止時）⁴⁾における疼痛スコア改善率（疼痛スコア変化量で-2以上の改善が認められた被験者の割合）は、2mg/日群94.1%（32/34例）、プラセボ群39.4%（13/33例）、疼痛スコア完全消失率（疼痛スコアが0となった被験者の割合）は、2mg/日群94.1%（32/34例）、プラセボ群6.1%（2/33例）、VAS（下腹部痛・腰痛）変化量（平均値±標準偏差）は、2mg/日群-58.4±23.6mm（投与前値66.3±19.1mm）、プラセボ群-20.6±23.6mm（投与前値69.0±20.6mm）であった。

安全性について、有害事象が認められた症例の割合は、2mg/日群100%（34/34例）、プラセボ群75.8%（25/33例）であった。いずれかの群で5%以上発現した有害事象は、表10のとおりであった。本試験期間中に死亡及び重篤な有害事象はなかった。

表10 いずれかの群で5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象	プラセボ群 (33例)	2mg/日群 (34例)
不正子宮出血	13 (39.4%)	33 (97.1%)
鼻咽頭炎	14 (42.4%)	11 (32.4%)
背部痛	3 (9.1%)	1 (2.9%)
インフルエンザ	1 (3.0%)	3 (8.8%)
ほてり	1 (3.0%)	2 (5.9%)

例数 (%)

7.2.2 長期投与試験 (MJR3511A41 試験、CTD 5.3.5.2.1、5.3.5.2.2、実施期間 20■■年■月～20■■年■月)

子宮腺筋症患者を対象に、本剤2mg/日を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内29施設で実施された（目標症例数：135例）。

本剤2mg/日が、月経周期第2～5日目を投与開始日として52週間連日、1日2回に分けて経口投与された。

主な選択基準は、月経周期を有する20歳以上の女性で、経膈超音波検査及び磁気共鳴法検査により子宮腺筋症と診断され、同意取得日から二次登録日までの月経周期において、子宮腺筋症に起因すると考えられる疼痛スコア（表1）で3点以上の疼痛（下腹部痛又は腰痛）があり、高度な子宮腫大（子宮体部の最大径10cm以上又は子宮筋層最大厚4cm以上）又は粘膜下筋腫のない患者とされた。重度の貧血（ヘモグロビン値8.0g/dL未満）の既往又は合併がある患者、又は重度ではない貧血（ヘモグロビン値8.0g/dL以上、11.0g/dL未満）に対する治療によっても二次登録日までにヘモグロビン値が11.0g/dL以上に回復しなかった患者は除外された。

治験薬を投与された 130 例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。

有効性について、投与前⁵⁾ から各評価時点⁶⁾ までの疼痛スコア (表 1) の変化量は、表 11 のとおりであった。

表 11 投与前から各評価時点までの疼痛スコア変化量 (FAS)

投与前値	変化量								
	4 週時	8 週時	12 週時	16 週時	20 週時	24 週時	52 週時	終了時 ^a	後観察期
4.6±1.1 (130)	-3.2±1.7 (129)	-2.6±1.9 (127)	-3.4±1.7 (126)	-3.3±1.8 (126)	-3.5±1.7 (125)	-3.4±1.8 (122)	-3.8±1.5 (118)	-3.8±1.5 (129)	-1.3±1.8 (129)

平均値±標準偏差 (例数)

a: 投与 52 週時又は投与中止時

安全性について、有害事象が認められた症例の割合は 99.2% (129/130 例) であり、5%以上に発現した有害事象は、表 12 のとおりであった。本試験期間中に死亡及び重篤な有害事象はなかった。

表 12 5%以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象	本剤 2 mg/日投与 (130 例)
不正子宮出血	126 (96.9%)
鼻咽頭炎	60 (46.2%)
ほてり	11 (8.5%)
蕁麻疹	8 (6.2%)
外陰部腫カンジダ症	8 (6.2%)
湿疹	7 (5.4%)
悪心	7 (5.4%)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 疼痛スコアによる有効性の評価について

申請者は、第Ⅲ相試験の主要評価項目を疼痛スコア変化量としたことについて、以下のように説明した。疼痛スコアは、月経困難症の疼痛を評価する指標として考案されたものである。月経困難症に対する薬物治療の有効性の評価については、痛み及び仕事への活動制限、鎮痛薬の必要性等に関する複数の質問項目の回答から総合的に評価する方法が汎用されてきた。これらの評価方法は、月経困難症に対する LEP 製剤の有効性を検討した報告書において、VAS 等の他の痛みの評価スケールと同様なスコアの低下傾向を示し、月経困難症の改善が確認されたことから、信頼性及び再現性があると考えられており、これらの評価方法を参考に、月経時の疼痛の程度と鎮痛剤の使用状況をそれぞれスコア化し合計する疼痛スコアが考案された。疼痛スコアは、LEP 製剤の月経困難症を効能・効果とした承認申請時に提出さ

⁵⁾ 直近の月経を含む二次登録日前 4 週間 (目安) における子宮腺筋症に起因すると考えられる最も重い疼痛 (下腹部痛・腰痛) を治験担当医師が患者日誌の調査及び問診により評価。

⁶⁾ 投与開始日から 4 週間ごとに基準日を設定し、基準日前 4 週間 (投与 4 週時は投与開始時月経終了日の翌日から基準日前日までの期間、投与 52 週時又は投与中止時は前回基準日から投与終了日までの期間、後観察期は投与終了日翌日から再来月経終了日 (再来月経が確認されない被験者については投与終了日から 8 週間) 又は後観察中止日までの期間) における子宮腺筋症に起因すると考えられる最も重い疼痛 (下腹部痛・腰痛) を治験担当医師が患者日誌の調査及び問診により評価。

れた臨床試験で用いられており（Fertil Steril 2008; 90: 1583-8、産と婦 2010; 77: 977-88）、月経困難症の疼痛の評価指標としてその有用性は確立していると考えられる。子宮腺筋症の最も典型的な症状は下腹部痛や腰痛を伴う月経時の疼痛であることから、疼痛スコアは子宮腺筋症に伴う疼痛を評価する指標になり得ると考えた。前期及び後期第Ⅱ相試験において疼痛スコア変化量とVAS変化量は相関し、いずれの試験においても類似した結果が得られたことから、疼痛スコアにより子宮腺筋症に伴う疼痛を評価することは可能と考え、第Ⅲ相試験の主要評価項目を疼痛スコア変化量とした。

機構は、以下のように考える。疼痛スコアは、月経時の疼痛の評価指標としての有用性が既に確認され、月経時の疼痛を主症状とする子宮腺筋症に伴う疼痛の評価指標になり得るとした申請者の説明は妥当なものであり、後期第Ⅱ相試験において、疼痛スコア変化量とVAS変化量で類似した結果が得られていたことを踏まえると、第Ⅲ相試験の主要評価項目を疼痛スコア変化量として、本剤の子宮腺筋症に伴う疼痛に関する有効性を評価することは可能であったと判断した。

7.R.1.2 子宮腺筋症に伴う疼痛の改善に関する有効性について

申請者は、子宮腺筋症に伴う疼痛の改善に関する本剤2mg/日の有効性について、以下のように説明した。第Ⅲ相試験の主要評価項目である投与16週時の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、本剤2mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ -3.8 ± 1.9 及び -1.4 ± 1.8 、群間差は -2.4 ± 1.9 であり、本剤2mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示された。後期第Ⅱ相試験においても、主要評価項目である投与16週時の疼痛スコア変化量は、本剤2mg/日群及びプラセボ群でそれぞれ -3.1 ± 1.7 及び -1.4 ± 2.2 、群間差は -1.7 ± 2.0 であり、本剤2mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示された。これらの結果より、子宮腺筋症に伴う疼痛に対して、本剤2mg/日投与の有効性が再現性をもって示された。なお、長期投与試験において、本剤2mg/日の投与16週、24週及び52週時の疼痛スコア変化量は、それぞれ -3.3 ± 1.8 、 -3.4 ± 1.8 及び -3.8 ± 1.5 であり、投与16週時と同程度の疼痛の改善が、投与52週時まで認められた。後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験において、本剤投与前の年齢、体重、BMI、罹病期間、妊娠分娩歴、貧血合併の有無、疼痛スコア、「疼痛の程度」スコア、「鎮痛剤の使用状況」スコア、子宮サイズ、子宮筋層最大厚、子宮最大径、血清CA125濃度及び本剤投与中の平均血清エストラジオール濃度が疼痛スコア変化量に及ぼす影響を検討したが、疼痛スコア変化量に影響を及ぼす背景因子は認められなかった。

疼痛スコアの構成要素である「疼痛の程度」スコア及び「鎮痛剤の使用状況」スコアについて、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の投与16週時（又は中止時）における変化量は表13のとおりであった。

表13 「疼痛の程度」スコア及び「鎮痛剤の使用状況」スコアの変化量（FAS）

試験名	投与群	評価例数	「疼痛の程度」スコア の変化量 ^a	「鎮痛剤の使用状況」 スコアの変化量 ^a
後期第Ⅱ相試験	プラセボ群	53	-0.5 ± 1.0	-0.9 ± 1.4
	2mg/日群	51	-1.4 ± 0.9	-1.7 ± 1.2
第Ⅲ相試験	プラセボ群	33	-0.6 ± 0.8	-0.8 ± 1.3
	2mg/日群	34	-1.9 ± 1.0	-1.9 ± 1.2

a：平均値±標準偏差

いずれの試験においても、本剤2mg/日群の疼痛スコア変化量（絶対値）はプラセボ群よりも概ね2大きく、重症度が2段階程度大きく改善したことに加え、本剤2mg/日群の「疼痛の程度」スコア及び「鎮

痛剤の使用状況」スコアの変化量（絶対値）はそれぞれプラセボ群よりも概ね1大きく、それぞれ重症度が1段階程度大きく改善したことから、子宮腺筋症に伴う疼痛が仕事（学業・家事）に及ぼす影響や鎮痛剤の使用日数が臨床的に識別可能な大きさを改善し、本剤2 mg/日の投与により臨床的に意義がある疼痛の改善が得られたと考えた。

また、投与16週時（又は中止時）のVAS変化量（平均値±標準偏差）は、後期第Ⅱ相試験では、本剤2 mg/日群-48.2±24.4 mm及びプラセボ群-23.0±32.1 mm、第Ⅲ相試験では、本剤2 mg/日群-58.4±23.6 mm及びプラセボ群-20.6±23.6 mmであり、各試験の結果に大きな差異はなく、いずれの試験においても本剤2 mg/日群でプラセボ群よりも大きな改善が認められ、疼痛スコア変化量との相関も認められていることを踏まえると、疼痛スコアは子宮腺筋症に伴う疼痛の評価指標として妥当であり、本剤2 mg/日投与の子宮腺筋症に伴う疼痛の改善に関する有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相試験において、主要評価項目である投与16週時（又は中止時）の疼痛スコア変化量について、本剤2 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示され、後期第Ⅱ相試験でも同様の結果が得られていることから、子宮腺筋症に伴う疼痛の改善に関する本剤2 mg/日の有効性が再現性を以て示されたと判断した。また、本剤2 mg/日群の疼痛スコア変化量（絶対値）はプラセボ群よりも概ね2大きく、2段階程度大きな重症度の改善が認められたこと、疼痛スコアを構成する「疼痛の程度」スコア及び「鎮痛剤の使用状況」スコアの変化量（絶対値）はそれぞれプラセボ群よりも概ね1大きく、1段階程度大きな重症度の改善が認められたことから、本剤2 mg/日投与時の疼痛スコア変化量に臨床的な意義があるとの申請者の説明は妥当なものと判断した。さらに、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験のいずれにおいても、疼痛スコア変化量とVAS変化量は相関していたことから、子宮腺筋症に伴う疼痛の評価指標として疼痛スコアを用いたことは妥当であり、疼痛評価に一般的に用いられるVAS変化量の結果からも本剤2 mg/日投与による子宮腺筋症に伴う疼痛の改善に関する有効性が確認されたものと判断した。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 有害事象の発現状況について

申請者は、子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験において本剤2 mg/日を投与した際の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。子宮腺筋症患者に本剤を16週間投与した3試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験を併合）における有害事象の発現割合は、本剤2 mg/日群100%（101/101例、253件）、プラセボ群72.1%（62/86例、130件）であり、本剤投与群のいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象は表14のとおりであった。

表 14 本剤投与群のいずれかの群で 2%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団、3 試験併合）

有害事象	プラセボ群 (86 例)	1 mg/日群 (70 例)	2 mg/日群 (101 例)	4 mg/日群 (15 例)
不正子宮出血	27 (31.4%)	67 (95.7%)	98 (97.0%)	15 (100.0%)
鼻咽頭炎	24 (27.9%)	15 (21.4%)	26 (25.7%)	3 (20.0%)
ほてり	1 (1.2%)	3 (4.3%)	7 (6.9%)	1 (6.7%)
頭痛	6 (7.0%)	3 (4.3%)	6 (5.9%)	2 (13.3%)
倦怠感	1 (1.2%)	4 (5.7%)	4 (4.0%)	1 (6.7%)
血中ビリルビン増加	1 (1.2%)	2 (2.9%)	4 (4.0%)	0 (0%)
下痢	2 (2.3%)	1 (1.4%)	4 (4.0%)	1 (6.7%)
インフルエンザ	1 (1.2%)	1 (1.4%)	4 (4.0%)	0 (0%)
浮腫	0 (0%)	1 (1.4%)	4 (4.0%)	0 (0%)
貧血	2 (2.3%)	4 (5.7%)	3 (3.0%)	0 (0%)
咽頭炎	1 (1.2%)	3 (4.3%)	3 (3.0%)	1 (6.7%)
悪心	6 (7.0%)	2 (2.9%)	3 (3.0%)	1 (6.7%)
不眠症	1 (1.2%)	1 (1.4%)	3 (3.0%)	0 (0%)
上腹部痛	2 (2.3%)	2 (2.9%)	2 (2.0%)	2 (13.3%)
外陰部膕カンジダ症	1 (1.2%)	3 (4.3%)	2 (2.0%)	0 (0%)
月経過多	2 (2.3%)	1 (1.4%)	2 (2.0%)	1 (6.7%)

例数 (%)

本剤 2 mg/日では、不正子宮出血が高頻度に認められた。次いで発現割合が高かった鼻咽頭炎については、プラセボ投与時の発現割合と差異はなく、本剤との因果関係は否定された。その他の有害事象として、本剤の薬理作用による低エストロゲン症状（頭痛、ほてり及び倦怠感等）が認められたが、重篤な事象は認められず、軽度で回復していることから、臨床的に大きな問題はないと考えた。本剤 2 mg/日群で中止又は休薬に至った有害事象は、不正子宮出血 4 件、鉄欠乏性貧血、肝機能検査異常、胃腸炎、抑うつ症状、ほてり及び閉経期症状各 1 件であり、いずれの事象についても、本剤との関連性は否定されなかったものの、肝機能検査異常を除いて、中止又は休薬を含む処置により回復した。本剤 2 mg/日群及びプラセボ群では重度の有害事象及び死亡は認められなかった。

子宮腺筋症患者を対象とした 3 試験と既承認の効能・効果である子宮内膜症患者を対象とした国内 4 試験（「子宮内膜症」を効能・効果とした承認申請時に提出された試験）の有害事象の発現状況を比較したところ、いずれの対象患者においても不正子宮出血が高頻度に認められ、子宮腺筋症患者 97.0%（98/101 例）及び子宮内膜症患者 72.2%（161/223 例）であった。その他の有害事象については、両対象疾患で発現した事象の種類、発現割合及び重症度は同様であった。

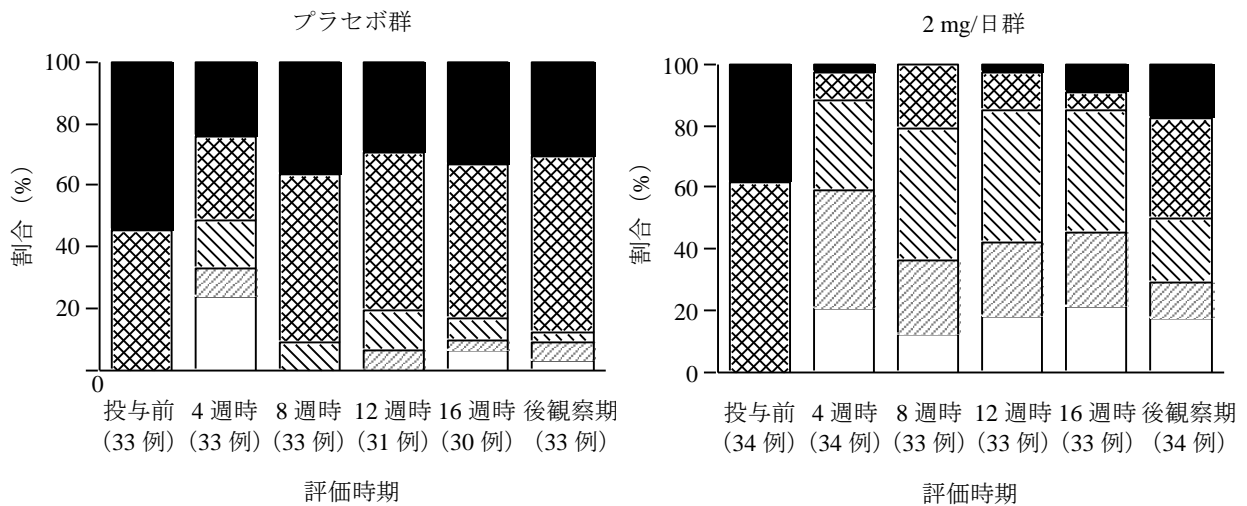
子宮腺筋症患者を対象とした長期投与試験における有害事象の発現割合は 99.2%（129/130 例、530 件）、5%以上で認められた有害事象は、表 12 に示したとおりであり（7.2.2 参照）、本剤が 16 週間投与された 3 試験の併合成績と比較して有害事象の種類及び発現割合に大きな差異はなかった。死亡例は認められず、重度の有害事象は貧血 0.8%（1/130 例）のみであった。中止又は休薬に至った有害事象は、不正子宮出血 17 件、顔面浮腫、子宮ポリープ、バセドウ病、閉経期症状及び貧血各 1 件であり、顔面浮腫を除き、いずれも本剤との関連性は否定されなかったものの、子宮ポリープ及びバセドウ病（再燃）を除き、中止又は休薬を含む処置により回復した。有害事象の発現時期別の発現割合は、投与 12 週以内、投与 12～24 週、投与 24 週～36 週、投与 36～48 週、投与 48 週以降及び治験薬投与終了後で、それぞれ、96.2%（125/130 例）、0.8%（1/126 例）、1.7%（2/121 例）、0%（0/119 例）、0.8%（1/118 例）及び 0%（0/130 例）であり、投与期間の延長に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。子宮腺筋症患者に本剤が 16 週間投与された 3 試験において、不正子宮出血及び不正子宮出血に伴う貧血関連事象はほぼ全例に認められたことから、次項で更なる検討を行う。その他の有害事象は、既承認の効能・効果である子宮内膜症患者を対象とした国内 4 試験の成績と比較して、その種類、発現割合及び重症度に大きな差異はなかったこと、投与中止又は休薬に至った有害事象は管理可能であったこと、本剤が 52 週間投与された長期投与試験において、16 週間投与の 3 試験の成績と比較して有害事象の種類、発現割合及び重症度に大きな差異はなく、52 週までの投与期間の延長に伴い有害事象の発現が増加する傾向は認められなかったことから、本剤を子宮腺筋症に伴う疼痛の改善に対して使用した場合において、不正子宮出血及び貧血を除いて、新たな安全性上の懸念はないと判断した。

7.R.2.2 不正子宮出血及び貧血について

申請者は、子宮腺筋症患者及び既承認の効能・効果である子宮内膜症患者を対象とした全ての臨床試験において不正子宮出血が高頻度に認められたことを踏まえ、性器出血の発現状況に関する検討結果について、以下のように説明した。

子宮腺筋症患者及び既承認の効能・効果である子宮内膜症患者を対象とした全ての臨床試験において毎日記録された患者日誌から、「性器出血の程度」及び「性器出血の日数」を調査した。第Ⅲ相試験における「性器出血の程度」の経時推移は図 1 のとおりであった。プラセボ群では、投与開始時月経を集計に含めなかった投与 4 週時を除き、評価時期による大きな変動は認められず、「通常の月経程度」及び「通常の月経より多い」の割合が高かった。一方、本剤 2mg/日群では、投与前及びプラセボ群と比較して、投与中を通じて「通常の月経程度」及び「通常の月経より多い」の割合は低く、「ごく少量」及び「通常の月経より少ない」の割合が高かった。第Ⅲ相試験における「性器出血の日数」の経時推移は表 15 のとおりであり、本剤 2mg/日群では、投与 8 週時に最も長かったが、投与 8 週時以降は短縮する傾向を示し、投与終了後は投与前及びプラセボ群と同程度であった。また、子宮内膜症患者を対象とした後期第Ⅱ相試験及び長期投与試験においても、本剤 2mg/日投与によって「性器出血の程度」については、投与期間中に「通常の月経程度」以上の割合が減少し、「通常の月経より少ない」以下の割合が増加しており、「性器出血の日数」についても、投与 8 週時に最も長く、それ以降は短縮する傾向を示したことから、性器出血の程度及びその期間に対象疾患による差異はないと考えた。



□ 出血なし ▨ ごく少量 (点状出血程度) ▩ 通常の月経より少ない (破綻出血程度)
 ▤ 通常の月経程度^a (過多月経なし) ■ 通常の月経より多い (過多月経程度)
 a: 治験責任 (分担) 医師が問診等により通常の月経より経血量が多いと判断した場合は、「過多月経程度」とした。

図 1 第Ⅲ相試験における性器出血の程度の経時推移

表 15 第Ⅲ相試験における性器出血の日数 (28 日毎) の経時推移

		投与前	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	後観察期	投与中
プラセボ群	評価例数	33	33	31	30	30	31	33
	日数 ^a	8.0±2.9	3.7±3.4	7.7±2.8	7.2±2.7	7.7±4.0	6.9±3.7	26.5±10.7
2 mg/日群	評価例数	34	33	33	33	32	34	34
	日数 ^a	7.1±2.4	7.7±6.3	15.9±10.0	14.3±11.4	12.4±10.5	5.9±4.5	50.4±30.8

a: 平均値±標準偏差

また、申請者は、子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験における本剤 2 mg/日投与時の不正子宮出血及び貧血関連事象の発現状況について、以下のように説明した。3 試験併合及び長期投与試験における本剤投与群の不正子宮出血 (不正子宮出血及び不規則月経) の重症度、処置の有無及び処置の内容は表 16 のとおりであった。

表 16 本剤投与群における不正子宮出血の発現状況（安全性解析対象集団）

不正子宮出血		3 試験併合 (186 例)			長期投与試験 (130 例)
		1 mg/日群 (70 例)	2 mg/日群 (101 例)	4 mg/日群 (15 例)	
全体 ^a		67 (95.7%)	98 (97.0%)	15 (100.0%)	125 (96.2%)
重症度 ^a	重度	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	中等度	7 (10.0%)	2 (2.0%)	4 (26.7%)	2 (1.5%)
	軽度	60 (85.7%)	96 (95.0%)	11 (73.3%)	123 (94.6%)
処置 ^b	なし	66 (90.4%)	91 (91.0%)	16 (80.0%)	100 (80.0%)
	あり	7 (9.6%)	9 (9.0%)	4 (20.0%)	25 (20.0%)
処置の内訳 ^c	薬剤投与	2	5	4	15
	止血剤 ^{d,e}	2	4	2	10
	漢方製剤	1	2	3	7
	鉄剤	0	0	0	2
	ビタミン剤	0	0	0	1
	膣洗浄	0	0	0	4
	本剤休薬	4	3	1	14
	本剤投与中止 (再投与なし)	1	1	0	3

a: 例数 (%)、b: 件数 (%)、c: 件数 (重複あり)、d: ビタミン剤を配合する複合止血剤は止血剤として集計、
e: 複数剤使用している場合は 1 件と集計

本剤 2 mg/日群において発現した不正子宮出血のうち、1 例は本剤投与を中止し、転帰は回復であった。また、3 例は連続 12~14 回休薬したものの、投与を再開し、以降の継続が可能であった。長期投与試験において発現した不正子宮出血のうち、3 例は本剤投与を中止し、いずれも投与中止 0~21 日後に回復した。また、14 例は連続 8~14 回休薬したものの、いずれの症例も休薬期間中及び投与再開後に不正子宮出血は消失し、次の不正子宮出血発現まで 5~47 日間の無出血期間が得られ、投与継続が可能であった。

本剤投与開始日から不正子宮出血の初発までの日数の中央値 (最小値~最大値) は、子宮腺筋症患者を対象とした 3 試験併合及び長期投与試験ではそれぞれ 16.0 日 (2~75 日) 及び 19.0 日 (5~232 日)、子宮内膜症患者を対象とした 4 試験では 17.0 日 (4~169 日) であり、いずれの疾患においても投与 4 週以内に不正子宮出血が発現する傾向が示され、不正子宮出血に対する処置の内容も類似していた。なお、投与前の年齢、体重、BMI、罹病期間、妊娠分娩歴、貧血合併の有無、子宮サイズ、子宮筋層最大厚、子宮最大径、本剤投与中の平均血清 CA125 濃度及び血清エストラジオール濃度が不正子宮出血の発現に及ぼす影響を検討したが、本剤の投与により不正子宮出血がほぼ全例に発現したため、特定の背景因子との関連性は見出せなかった。

子宮腺筋症患者を対象とした 3 試験併合及び長期投与試験における本剤投与群の貧血関連の有害事象 (貧血、ヘモグロビン減少及び鉄欠乏性貧血) の重症度、処置の有無及び処置の内容は表 17 のとおりであり、いずれも不正子宮出血を伴っていた。

表 17 本剤投与群における貧血関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

貧血関連の有害事象		3 試験併合 (186 例)			長期投与試験 (130 例)
		1 mg/日群 (70 例)	2 mg/日群 (101 例)	4 mg/日群 (15 例)	
全体 ^a		5 (7.1%)	5 (5.0%)	0 (0%)	3 (2.3%)
重症度 ^a	重度	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.8%)
	中等度	1 (1.4%)	2 (2.0%)	0 (0%)	0 (0%)
	軽度	4 (5.7%)	3 (3.0%)	0 (0%)	2 (1.5%)
処置 ^b	なし	1 (20.0%)	0 (0%)	—	0 (0%)
	あり	4 (80.0%)	5 (100%)	—	3 (100%)
処置の内訳 ^c	薬剤投与	3	5	—	3
	鉄剤	3	5	—	3
	本剤休薬	2	1	—	1
	本剤投与中止 (再投与なし)	0	0	—	0

a：例数（%）、b：件数（%）、c：件数（重複あり）

本剤 2 mg/日群で貧血関連の有害事象を発現した 5 例全例において、鉄剤の経口又は静脈注射が行われた。長期投与試験における重度の貧血関連の有害事象を発現した 1 例は、同意取得時のヘモグロビン値は 11.4 g/dL、子宮最大径は 9.4 cm 及び子宮層最大厚は 3.4 cm であり、除外基準には抵触しないものの、子宮腫大が比較的高度な患者であり、本剤投与 20 日目に中等度の不正子宮出血を発現し、90 日目に重度の貧血を発現したが、本剤の休薬及び鉄剤の静脈注射が行われ、回復した。軽度の 2 例は鉄剤の経口投与又は静脈内投与が行われ、本剤投与期間中に回復した。子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験で実施された処置の内容は、子宮内膜症患者に対する処置と類似していた。本剤投与開始日から貧血関連の有害事象の発現までの日数（最小値～最大値）は、3 試験併合及び長期投与試験でそれぞれ 28～114 日、90～341 日であり、子宮内膜症患者と同様、特定の時期に発現する傾向は認められなかった。なお、投与前の年齢、体重、BMI、罹病期間、妊娠分娩歴、貧血合併の有無、疼痛スコア、疼痛の程度スコア、鎮痛剤の使用状況スコア、子宮サイズ、子宮筋層最大厚、子宮最大径、血清 CA125 濃度及び血清エストラジオール濃度が貧血関連事象の発現に及ぼす影響を検討したが、発現例数が少なかつたため、特定の背景因子との関連性は見出せなかった。

以上より、子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験においても不正子宮出血は高頻度で認められ、また不正子宮出血に伴い貧血関連の有害事象の発現が認められたものの、重篤な事象は認められず、いずれも処置により回復しており、子宮腺筋症患者においても本剤に対する忍容性は認められたと考える。

機構は、本剤投与による不正子宮出血に伴い重度の貧血に至るリスクが知られていることから、子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験における被験者の選択やモニタリング等に関する規定及びそれらを踏まえた試験結果に基づき、添付文書等において注意喚起が必要な内容について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験において、「重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）の合併又は既往を有する患者、若しくは著しい子宮腫大（最大径 10 cm 又は子宮筋層最大厚 4 cm 以上）を有する患者」は、過多月経及び過長月経、並びに不正子宮出血を起こしやすい器質的要因を有すると考えること、並びに子宮内膜症の適応における製造販売後の重篤な不正子宮出血及び貧血発現例の多くで当該患者背景を有していたことから、本剤投与による重度の貧血の発現

又は増悪のリスクが高いと考え、対象から除外する規定としていた。したがって、臨床試験において当該患者での本剤の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから、「高度の子宮腫大又は重度の貧血のある患者」は禁忌に設定する。一方、「重度の貧血の既往を有する患者」については、臨床試験では同意取得時のヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満の被験者は、本剤投与前に貧血に対する治療を実施し、ヘモグロビン値が 11.0 g/dL 以上に改善した症例は本剤の投与を可能としており、①当該規定に基づき本剤が投与された症例 31 例中 30 例に不正子宮出血は認められたものの、貧血関連事象は、軽度のヘモグロビン減少 1 例のみであったこと、②同意取得時に重度に近い貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 以上 9.5 g/dL 未満）であった 6 例では、全例に軽度の不正子宮出血が認められたものの、いずれの症例も貧血が悪化することなく本剤投与の継続が可能であったこと等を考慮すると、貧血が適切に是正された上で、投与中の慎重な観察があれば、本剤の投与は可能であると考えた。しかしながら、同意取得時のヘモグロビン値が 11.0 g/dL 以上であった症例でも、貧血関連事象が一定の例数で発現したこと等を考慮すると、ヘモグロビン値を参考にしながら、患者の貧血の状態を考慮して、必要に応じて、本剤投与前に貧血の是正を行う必要があると考えた。したがって、「重度の貧血の既往を有する患者」を禁忌とする必要はないと考えるが、添付文書等にて本剤投与前の患者の貧血の状態を踏まえて、必要に応じて、本剤投与前の貧血の是正を行う必要がある旨を注意喚起し、適正使用を促す予定である。

また、臨床試験では、患者日誌を用いて毎日の性器出血の有無及び程度を記録し、重度の性器出血が継続している場合（月経程度以上の出血が 3 日間以上連続して認められる場合）は来院するよう患者に指導し、来院時に性器出血の推移を患者日誌で確認するとともに、適切な処置を行う規定としていた。その結果、中等度の不正子宮出血を発現した 15 例において、通常月経より多い性器出血の継続が認められた 9 例中 6 例は規定外の来院があり、2 例は本剤の投与中止、1 例は本剤の休薬及び鉄剤投与の処置が行われたことから、現行の添付文書で注意喚起を行っている「出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、医師へ相談するよう指導すること」を周知徹底するとともに、当該内容の遵守を促すため、患者日誌等のコミュニケーションツールを医療現場に提供する。

さらに、臨床試験では、重度の性器出血が継続し、重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）に至ることが懸念される又は至った場合は 1 日 2 回の投与を連続 14 回以内で休薬することを規定した。この休薬の規定は、不正子宮出血は本剤のプロゲステロン作用により偽脱落膜化した子宮内膜からの破綻出血と考えられていること、本剤の休薬により消退出血を招来させた後、消退出血の 5 又は 7 日目から投与再開する方法により、次の不正子宮出血が発現するまで一定の無出血期間を得ることができ、破綻出血を制御しつつ治療を継続することが可能とされていること（*Hormone Frontier in Gynecology* 2009; 16: 352-7）に基づき設定した。その結果、3 試験併合及び長期投与試験において不正子宮出血又は貧血関連事象を理由に休薬した症例は表 16 及び表 17 に示したとおりであり、いずれの場合においても休薬期間中又は投与再開後に不正子宮出血は消失し、次の不正子宮出血発現まで 5～47 日の無出血期間が得られ、臨床試験を中止することなく継続することが可能であった。一方、本剤の休薬後の投与再開時期については、性器出血量の変化に加えて、血液検査結果や患者の状態も考慮した上で判断されることが重要であり、一律の基準を提示することは困難と考えたことから、不正子宮出血等の発現に関する休薬・中止基準について、特段の対応は不要と考えた。

以上のように、不正子宮出血及び貧血に対する十分な配慮を行うことにより、子宮腺筋症患者において安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。子宮腺筋症患者を対象とした長期投与試験を含む4試験において、一般的な月経周期期間（28日毎）における性器出血の発現日数は、本剤投与8週時に2週間強となったものの、それ以降は短くなる傾向であったこと、性器出血の程度は、本剤投与4週時には「通常の月経より少ない」又は「点状出血」程度の性器出血、若しくは「出血なし」の割合が大半を占め、それ以降も投与期間中は同様の割合で維持されたこと、及び子宮内膜症患者を対象とした臨床試験の成績と比較して性器出血の程度及び発現日数に大きな差異はないことから、子宮腺筋症患者に本剤を投与した際に発現する性器出血の大半は、臨床上大きな問題となるようなものではないと判断した。

子宮腺筋症患者を対象とした3試験における本剤2mg/日の投与時の不正子宮出血の発現割合は97.0%（98/101例）とほぼ全例に発現が認められ、既承認の効能・効果である子宮内膜症患者を対象とした国内4試験における発現割合72.2%（161/223例）と比較しても高頻度であったものの、重度の不正子宮出血に至った症例はなく、大半が軽度であったこと、処置の内容としては輸血等を要する症例はなく、投与中止、休薬及び止血剤等で管理可能であったこと、不正子宮出血に伴う重度の貧血関連事象は1例で認められたものの、休薬及び鉄剤投与の処置で管理可能であったことを踏まえると、子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験成績からは、本剤を子宮腺筋症に伴う疼痛の改善を目的として投与した場合の安全性は許容可能と判断した。

一方で、これまでの子宮腺筋症を有する患者での本剤の使用経験において、輸血処置を要するような大量出血を生じた症例が報告されていることを踏まえ、製造販売後には不正子宮出血に伴う重度の貧血を回避するために、臨床試験と同様の対策が講じられる必要がある。したがって、①子宮内膜症の適応における製造販売後に重篤な不正子宮出血及び貧血が認められた患者の背景から、著しい子宮腫大を有する患者、並びに重度の貧血の既往又は合併を有する患者は本剤による不正子宮出血に伴い重度の貧血を生じる可能性が高いと申請者が説明していること、②子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験にこれらの背景を有する患者は組み入れられず、当該患者での本剤の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから本剤の投与を許容可能とする根拠は十分とは言えないこと、③子宮腺筋症の一般的な症状として知られる過多月経は子宮腫大がもたらす子宮収縮不全に起因することが知られており（新女性医学大系 19. 子宮内膜症、子宮腺筋症. 中山書店; 1999. p273-303）、子宮腫大を有する患者では性器出血量が多くなり重度の貧血に至る懸念があることを考慮すると、「高度の子宮腫大又は重度の貧血のある患者」への投与を禁忌とした申請者の対応は妥当なものと判断した。一方、「重度の貧血の既往を有する患者」は臨床試験に組み入れられなかったものの、貧血の状態が一定程度まで回復した後に臨床試験に組み入れられた症例では、重度の貧血が発現しなかったことを考慮すると、本剤投与開始時に貧血の状態が適切に是正され、投与期間中の慎重な観察が実施されるのであれば、「重度の貧血の既往を有する患者」への投与を禁忌とする必要はないとした申請者の説明は妥当と判断した。なお、過多月経の症状の有無を含む性器出血量や貧血の状態（ヘモグロビン値等）は患者によって異なることを踏まえると、現時点で、本剤投与開始前の貧血治療の要否や休薬後の投与再開の可否について、具体的な基準を提示することは困難とする申請者の説明は理解できるものであるが、患者の状態を考慮した上で、必要に応じて本剤投与前に貧血状態の是正を行うことを添付文書において注意喚起するとともに、臨床試験における不正子宮出血及び貧血に対する投与中止及び休薬を含む処置と回復するまでの期間等の詳細情報を医療現場に提供する必要があると判断した。また、既承認の適応でも注意喚起している「出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、医師へ相談するよう指導すること」を医療現場に徹底させるとともに、患者及び医師が性器出血の程度を把握しやすいよう患者日誌等のコミュニケーションツールを医療現場に提供するとして申請者の対応は適切なものと判断した。

以上より、不正子宮出血及びそれに伴う貧血の重症化を回避するための方策が講じられることを前提とすれば、子宮腺筋症患者において、当該事象が安全性上の問題となる可能性は低いと判断したが、不正子宮出血及びそれに伴う貧血に関する安全管理の方策については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

7.R.2.3 卵巣機能への影響

機構は、申請者が、本剤は妊孕能温存を目的とする場合等の治療選択肢の一つであると説明している一方で、本剤が卵巣機能抑制作用を有することを踏まえ、本剤投与後の卵巣機能の回復状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後の卵巣機能の回復状況を示す指標として本剤投与後の月経再開までの日数を検討した結果は表 18 のとおりであり、子宮内膜症患者を対象に本剤が 24 週以内で投与された 3 試験の併合成績における本剤投与後の月経再開までの日数 29.5 ± 10.1 日 (2 mg/日群 196 例) と大きな差異は認められなかった。なお、子宮内膜症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、対照薬であった酢酸ブセレリン点鼻液と比較して月経再開までの日数が短かったことから、本剤投与時の卵巣機能の回復は速やかであると考えた。

表 18 本剤投与終了日 (又は中止日) から月経再来までの日数

試験名	投与群	評価例数	月経再来までの日数 ^a
前期第Ⅱ相試験	2 mg/日群	16	32.4 ± 7.7
後期第Ⅱ相試験	プラセボ群	52	16.0 ± 10.4
	2 mg/日群	49	26.7 ± 6.7
第Ⅲ相試験	プラセボ群	31	18.5 ± 6.5
	2 mg/日群	34	28.3 ± 9.3
長期投与試験	2 mg/日	120	28.5 ± 7.3

a: 平均値±標準偏差

また、投与終了後の血清エストラジオール濃度の測定値が得られている 5 試験 (子宮腺筋症患者を対象とした前期第Ⅱ相試験、及び子宮内膜症患者を対象とした 4 試験) において、本剤投与前後の血清エストラジオール濃度を比較した。本剤投与前後の血清エストラジオール濃度は月経周期を考慮した測定結果ではなく、投与終了後の測定時点も各試験で異なるものの、いずれの試験においても投与前と投与終了後の測定値に明らかな違いは認められなかった。

以上より、子宮内膜症患者を対象とした臨床試験において、対照群と比較し、本剤群では投与後の月経再開までの日数が短く、卵巣機能の回復が早いと考えられたこと、子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験における本剤投与後の月経再開までの日数は子宮内膜症患者を対象とした臨床試験の成績と同様であったことから、子宮腺筋症患者において、本剤の投与による卵巣機能低下が問題となることはないと考えられる。

機構は、子宮腺筋症患者における本剤投与終了後から月経再開までの日数は、既承認の効能・効果である子宮内膜症患者と同様であり、子宮腺筋症患者においても、本剤が卵巣機能に不可逆的な影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

7.R.2.4 骨への影響

機構は、本剤が20歳未満の患者に投与される可能性もあること、本剤は血清エストラジオール濃度の低下作用を有することを踏まえ、最大骨塩量に達していない20歳未満の患者に本剤を投与した際の安全性について、説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。本剤は卵巣機能抑制作用（排卵及び月経の抑制、並びに血清エストラジオール濃度上昇の抑制）及び子宮内膜細胞に対するプロゲステロン作用を有することから、本剤投与による血清エストラジオール濃度の低下が骨密度に影響を及ぼす可能性が考えられる。国内で20歳未満を対象とした臨床試験は実施されていないものの、20歳以上の子宮腺筋症患者を対象とした前期第Ⅱ相試験における投与終了時の骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、1mg/日群（15例） $-0.21 \pm 2.65\%$ 、2mg/日群（14例） $-0.29 \pm 2.19\%$ 及び4mg/日群（15例） $-1.10 \pm 1.65\%$ であり、子宮内膜症患者を対象とした臨床試験における本剤2mg/日の投与24週時（ $-1.56 \pm 2.41\%$ ）及び52週時（ $-1.74 \pm 2.24\%$ ）と大きな差異はなかったことから、子宮腺筋症患者において本剤が骨密度に及ぼす影響は、子宮内膜症患者の場合と同様に軽微と考えた。また、子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における年齢層別の骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、20～29歳で $-1.22 \pm 2.52\%$ 、30～39歳で $-1.24 \pm 2.17\%$ 、40歳以上で $0.05 \pm 2.33\%$ であり、年齢による大きな差異はなかった。さらに、海外で12～18歳の子宮内膜症患者を対象として実施された多施設共同非盲検非対照試験において、本剤2mg/日（1日1回投与）の長期連日投与が腰椎骨密度（DXA法）に及ぼす影響を検討したところ、111例（FAS）のうち骨密度のデータが得られた103例における腰椎骨密度（平均値±標準偏差）の推移は、ベースライン時 1.1046 ± 0.1550 及び52週投与時 $1.0877 \pm 0.1512 \text{ g/cm}^2$ であり、腰椎骨密度変化率は $-1.2 \pm 2.3\%$ （中央値 -1.2% 、範囲 $[-6, 5]$ ）であった。本剤の投与中止後に腰椎骨密度が再度増加したとの結果も得られているものの、20歳未満の患者に対しては、骨密度減少により将来にわたる骨粗鬆症のリスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を症例ごとに慎重に判断する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。20歳以上の子宮腺筋症患者を対象とした前期第Ⅱ相試験における本剤投与前後の骨密度変化率は、子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験の成績との差異は認められず、子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験における骨密度減少は年齢層によらず軽微であり、長期投与による累積的なリスク増加も認められなかったことから、子宮腺筋症患者において本剤が骨密度に及ぼす影響は子宮内膜症患者の場合と同様に軽微と考えたとの申請者の説明は妥当なものと判断した。一方、12～18歳の子宮内膜症患者を対象とした海外臨床試験において、本剤2mg/日を52週間投与した際に骨密度の減少が認められ、投与中止後に骨密度が再度増加した結果が得られているが、現時点では、最大骨塩量に達していない可能性のある年齢層における骨密度の減少が最大骨塩量及び将来的な骨折リスクに及ぼす影響は不明である。したがって、最大骨塩量に達していない患者に対しては、骨密度減少及び将来的な骨粗鬆症等の発症リスクを考慮した上で、個別の患者の状況に応じて、本剤投与の要否が慎重に判断される必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、子宮腺筋症の治療における本剤の位置付けを以下のように説明した。子宮腺筋症は、子宮内膜の特徴を備えたエストロゲン依存性の組織が子宮体部筋層内に発育することで、60～80%の患者で子宮の肥大を示し（*Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16: 221-35）、月経時の強い疼痛を典型的な臨床症状とする疾患である。株式会社日本医療データセンターのP-marketデータベース（2014年度）による

と、子宮腺筋症の有病率は20歳代前半から年齢に伴って増加し、30歳代後半から40歳代における有病率が最も高い。子宮腺筋症の治療は、主として妊孕性の温存の希望の有無で異なっており、妊孕性温存を希望しない患者に対しては子宮全摘術による根治療法が実施される。一方、妊孕性温存を希望する患者、子宮摘出術を望まない患者又は手術が選択できない患者に対しては、子宮内膜症の治療に準じた薬剤による対症療法が推奨されている（産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2014. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編;2014. p82-4）。子宮内膜症の場合、疼痛の管理にはまず鎮痛剤（NSAIDs）が投与され、鎮痛剤の効果が不十分な場合等は、第1選択としてLEP製剤又は本剤が、第2選択として、エストロゲン低下作用による副作用の観点から使用期間の制限があるGnRHアゴニスト又はダナゾールが投与されている。なお、血栓症のリスクの観点からLEP製剤が使用しにくい40歳代の症例では本剤が有用な薬剤とされている（産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2014. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編;2014. p94-6）。以上の状況を踏まえると、子宮腺筋症患者における本剤の適切な用法・用量、治療対象とすべき患者集団等を明確にすることは、適正使用の観点から有用であると考えた。子宮腺筋症患者を対象とした後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、本剤2mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示され、子宮腺筋症に伴う疼痛の改善効果が示されたこと（7.R.1参照）、本剤の投与に際し懸念される有害事象である不正子宮出血の発現頻度は高かったものの、不正子宮出血に伴う重篤な貧血を回避するための方策を講じることにより管理可能であり、その他の有害事象についても臨床上大きな問題とはならないと考えたことから（7.R.2参照）、本剤は、不正子宮出血及び貧血に対する十分な配慮を行うことを前提とすれば、妊孕性の温存を希望する場合等において、NSAIDs等の鎮痛剤によって管理できない子宮腺筋症に伴う疼痛に対する薬物療法の主たる選択肢になると考えた。

機構は、以下のように考える。ベースラインの疼痛スコアが3以上、すなわちNSAIDsでは管理できない疼痛を有する子宮腺筋症患者を対象に実施された後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、本剤のプラセボに対する優越性が再現性を以て示された（7.R.1参照）。また、本剤の投与に際し懸念される有害事象である不正子宮出血及びそれに伴う貧血については、既承認の効能・効果である子宮内膜症患者を対象とした臨床試験と比較して、子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験で発現割合が高かったものの、投与中止又は休薬、薬剤（鉄剤、止血剤等）投与等の処置で管理が可能であり、その他の有害事象についても、臨床上問題となる事象はなかった（7.R.2参照）。以上より、不正子宮出血及びそれに伴う貧血に対する適切な管理がなされるのであれば、本剤により得られる子宮腺筋症に伴う疼痛の改善というベネフィットに対して、本剤の安全性は許容可能であり、妊孕性の温存を希望する場合等において、NSAIDsで管理できない子宮腺筋症に伴う疼痛に対する薬物治療の選択肢として、本剤を医療現場に提供することは妥当と判断した。

7.R.4 効能・効果について

機構は、提出された臨床試験成績から、本剤の投与による子宮腺筋症に伴う疼痛の改善が再現性を以て示され（7.R.1参照）、本剤の投与に際し懸念される不正子宮出血及びそれに伴う貧血に対する適切な管理がなされるのであれば、本剤の安全性は許容可能である（7.R.2参照）と考えることから、申請時の効能・効果は妥当と判断した。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用量を2mg/日としたことについて、以下のように説明した。子宮腺筋症は、本剤の既承認の効能・効果である子宮内膜症と同じエストロゲン依存性疾患であることから、本剤の既承認用量である2mg/日で子宮腺筋症に伴う疼痛の改善が期待できると考え、前期第Ⅱ相試験において本剤1mg/日、2mg/日及び4mg/日を16週間投与し、各用量の有効性及び安全性を探索的に検討した。その結果、疼痛スコア変化量はいずれの用量においても同程度であったこと、及び有害事象の種類及び発現割合に用量間の差異は認められなかったことから、4mg/日を投与する必要性は低いと判断した。

後期第Ⅱ相試験では、本剤1mg/日、2mg/日又はプラセボを16週間投与し、各用量の有効性及び安全性を検討した。有効性の主要評価項目である投与16週時の疼痛スコア変化量は、1mg/日群及び2mg/日群のいずれにおいてもプラセボ群に対する優越性が示され、各評価時点における疼痛スコア変化量、VAS変化量等も1mg/日群と2mg/日群で同程度であった。安全性について、プラセボ群、1mg/日群及び2mg/日群の有害事象の発現割合は、それぞれ69.8% (37/53例)、100% (54/54例) 及び100% (51/51例) であり、いずれかの群で5%以上に発現した有害事象は表7のとおりであった。発現した有害事象の種類、発現割合、及び重症度に用量間の違いは認められなかったことから、1mg/日及び2mg/日の忍容性は同程度であると考えた。しかしながら、2mg/日群では、プラセボ群及び1mg/日群と比較して、治験薬投与期終了まで血清エストラジオール濃度が低値で推移し、投与終了時の子宮サイズの縮小率及び縮小度、並びに子宮筋層最大厚減少率も大きかったことから、エストロゲン依存性疾患である子宮腺筋症の患者に対する臨床推奨用量としては2mg/日が適切と考え、当該用量を第Ⅲ相試験の用量として設定した。

その上で第Ⅲ相試験を実施した結果、本剤2mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示され(7.R.1参照)、安全性も許容可能であったことから(7.R.2参照)、第Ⅲ相試験と同一の用法・用量を設定することは妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。前期第Ⅱ相試験の結果から、既承認用量を超える4mg/日を臨床推奨用量としなかったとの申請者の説明は妥当である。本剤の申請効能・効果は子宮腺筋症に伴う疼痛の改善であり、後期第Ⅱ相試験で1mg/日群と2mg/日群における有効性(疼痛スコアやVASの変化量)及び安全性(有害事象の発現割合、種類及び重症度)の結果が同程度であったことのみに基づいて2mg/日を選択することの適切性を説明することは困難である。しかしながら、子宮腺筋症はエストロゲン依存性疾患であり、本剤の卵巣機能抑制作用によって、子宮腺筋症に伴う疼痛の改善が期待されることを踏まえると、申請者が2mg/日群では血清エストラジオール濃度が1mg/日群より低値で推移したこと等を考慮し、第Ⅲ相試験の検討用量を2mg/日としたこと、第Ⅲ相試験において本剤2mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示され(7.R.1参照)、安全性も許容可能であったことから(7.R.2参照)、第Ⅲ相試験と同一の申請時の用法・用量とすることは妥当と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査の計画について、以下のように説明した。子宮腺筋症に伴う疼痛を有する患者を対象に、本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施する。不正子宮出血及び貧血を重点調査項目とし、目標症例数1100例、観察期間は本剤投与後52週間、調査期間は3.5年とする。なお、本剤投与中に妊娠が認められた場合は、妊婦及び出生児の状態等を追跡調査する。重点調査項目の不正子宮出血及び貧血については、発現状況(発現頻度、重症度等)と子宮サイズ、貧血の既往・併存の有無及びヘモグロビン値との関連を検討する予定である。目標症例

数は、子宮内膜症の使用成績調査において、本剤投与前及び本剤投与中あるいは投与後のヘモグロビン値が得られた症例の割合は 26.6%（837/3146 例）、52 週までの継続率は 46.2%であったことを踏まえ、子宮腺筋症患者を対象とした長期投与試験と同様に 52 週投与例を 130 例収集するために必要な症例数として、1100 例と設定した。なお、子宮サイズ、貧血の既往・併存の有無については、全例で情報収集する予定である。目標症例数を 1100 例とすることで、重点調査項目とした不正子宮出血及び貧血の発現状況、並びに製造販売後の安全性及び有効性について臨床試験成績と大きく異なるか、検討可能と考えた。

機構は、提示された製造販売後調査の計画の適切性については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の子宮腺筋症に伴う疼痛の改善に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、子宮腺筋症に伴う疼痛改善を目的とした治療において新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 10 月 6 日

申請品目

[販 売 名] ディナゲスト錠 1 mg、同 OD 錠 1 mg
[一 般 名] ジェノゲスト
[申 請 者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 27 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持された。なお、機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 安全性について

審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」に関して、専門委員からは以下のような意見が出された。

- 高度な子宮腫大のある患者への投与を禁忌と設定した根拠、並びに子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験で設定されていた子宮腫大に関する除外基準 (子宮体部の最大径 10 cm (新生児頭大) 以上又は子宮筋層最大厚 4 cm 以上) について、情報提供する必要がある。
- 最大骨塩量に達していない患者については、本剤投与による骨密度の減少の可能性や将来的な骨粗鬆症等の発症リスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断することを注意喚起するとともに、12~18 歳の子宮内膜症患者を対象とした海外臨床試験成績を情報提供する必要がある。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、以上の内容について、添付文書及び資材で注意喚起するよう申請者に求めたところ、適切に対応され、機構はこれを了承した。

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関して、専門協議での議論を踏まえ、申請者が提示した製造販売後調査の計画 (案) (表 19) は妥当なものと判断した。

表 19 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握する
調査方法	中央登録方式
対象患者	子宮腺筋症患者
観察期間	本剤投与後最大 52 週間
予定症例数	1,100 例（うち、不正子宮出血及び貧血の発現状況とヘモグロビン値との関連を評価可能な 52 週投与観察例として 130 例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（子宮サイズ、貧血の既往・併存の有無を含む） 本剤の投与状況 本剤投与前後の子宮サイズ及びヘモグロビン値の変動 有害事象の発現状況 <ul style="list-style-type: none"> 重点調査項目：不正子宮出血及び貧血 有効性 <ul style="list-style-type: none"> 疼痛スコアの変化量（各評価時点（投与 3、6、9、12 カ月後を目安）及び投与終了時）

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 20 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 21 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 不正出血、貧血 アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> 20 歳未満の症例における骨密度への影響 	<ul style="list-style-type: none"> なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における子宮腺筋症に伴う疼痛の改善に関する有効性 		

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成、配布 患者向け資材（患者指導箋、患者日記）の作成、配布

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
9	12～13	2 mg/日群 <u>94.1% (32/34 例)</u> 、プラセボ群 6.1% (2/33 例)	2 mg/日群 <u>61.8% (21/34 例)</u> 、プラセボ群 6.1% (2/33 例)
14	1～2	不正子宮出血及び不正子宮出血に伴う貧血関連事象はほぼ全例に認められたことから、次項で更なる検討を行う。	不正子宮出血はほぼ全例に認められたことから、不正子宮出血に伴う貧血関連事象とともに次項で更なる検討を行う。
14	16	第Ⅲ相試験	子宮腺筋症患者を対象とした第Ⅲ相試験
14	21	第Ⅲ相試験	子宮腺筋症患者を対象とした第Ⅲ相試験
16	16	本剤投与中の平均血清 CA125 濃度及び血清エストラジオール濃度	血清 CA125 濃度及び本剤投与中の平均血清エストラジオール濃度
17	13～15	貧血合併の有無、疼痛スコア、疼痛の程度スコア、鎮痛剤の使用状況スコア、子宮サイズ、子宮筋層最大厚、子宮最大径、血清 CA125 濃度及び血清エストラジオール濃度	貧血合併の有無、子宮サイズ、子宮筋層最大厚、子宮最大径、血清 CA125 濃度及び本剤投与中の平均血清エストラジオール濃度
17	26	最大径 10 cm	子宮体部の最大径 <u>10 cm 以上</u>

頁	行	訂正前	訂正後
19	3	本剤投与4週時には	本剤投与4～8週時には
19	24	子宮腫大がもたらす子宮収縮不全に起因する	子宮腫大がもたらす子宮内膜表面積増加及び子宮収縮不全に起因する
23	28	本剤の卵巣機能抑制作用によって	本剤の卵巣機能抑制作用等によって

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.1.3、CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 一部の被験者が除外基準（同意取得日前 16 週以内に他の治験薬を投与された患者）に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 4 年と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

子宮内膜症

子宮腺筋症に伴う疼痛の改善

(下線部追加)

[用法及び用量]

通常、成人にはジェノゲストとして 1 日 2 mg を 2 回に分け、月経周期 2～5 日目より経口投与する。

[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。

以上