

審査報告書

令和元年 10 月 8 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 0.5 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 31 年 1 月 29 日

[剤形・含量] 1 錠中にジエノゲスト 0.5 mg を含有する錠剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8 の 2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)

[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、月経困難症における有効性は示され、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]

月経困難症

[用法及び用量]

通常、成人にはジエノゲストとして 1 日 1 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)

令和元年9月2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 0.5 mg (ディナゲスト錠 LD 0.5 mg (申請時) から変更)
[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31年1月29日
[剤形・含量] 1錠中にジエノゲスト 0.5 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

月経困難症

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはジエノゲストとして1日1mg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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	2
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. 臨床の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	6
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	23
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	23

[略語等一覧]

別記のとおり。

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錠剤であり、本邦においては、本薬の 1 mg 錠が 2007 年に「子宮内膜症」、2016 年に「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能・効果で承認されている。

月経困難症は、月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状と定義され、下腹部痛及び腰痛を主とした症候群である（産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第 4 版. 公益社団法人日本産科婦人科学会事務局; 2018. p60）。子宮筋腫、子宮内膜症等の器質的な疾患を背景とした器質性月経困難症と、そのような器質的な疾患が否定される機能性月経困難症に大別され（新女性医学大系 12 排卵と月経 第 1 版. 中山書店; 1998. p371-4）、好発年齢は、器質性月経困難症では 30 歳以上、機能性月経困難症では 15 歳～25 歳（基礎からわかる女性内分泌. 診断と治療社; 2016. p186-8）とされている。月経困難症の薬物療法としては NSAIDs、LEP 製剤及び LNG-IUS が推奨されているが（産婦人科診療ガイドライン. p110-2、p143-6 等）、LEP 製剤では血栓症の発症リスクが知られており（BMJ. 2011; 343: d6423）、LNG-IUS では子宮の形態異常のある患者及び性器感染症のある患者には使用できない等の問題がある。

以上の状況を踏まえ、申請者は月経困難症に対する新たな薬物治療のニーズが高いと考え、本剤の国内開発を 20 年 から開始し、今般、国内臨床試験の結果に基づき、「月経困難症」の効能・効果に係る医薬品製造販売承認申請がなされた。

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、新用量及び剤形追加に係るものであり、品質に関する資料が提出されているが、機構において追加される剤形の品質について審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本申請にあたり、新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、月経困難症に対する本薬の薬理作用について、以下のように説明した。月経困難症の主な症状である下腹部痛や腰痛等の疼痛は、器質性月経困難症又は機能性月経困難症のいずれにおいても、分泌期子宮内膜において多量に産生された PG 等の内因性生理活性物質が、月経時に子宮筋を過度に収縮させることに起因して発症すると考えられており（産科と婦人科 2011; 78(11): 1315-9、日産婦誌 2007; 59(9): N454-60 等）、この機序に基づく疼痛発現は子宮内膜症や子宮腺筋症においても認められる。本薬の子宮内膜症や子宮腺筋症に伴う疼痛に対する有効性は、プロゲステロン受容体を介する卵巣機能抑制（排卵抑制及びエストラジオール産生抑制）並びに子宮内膜細胞増殖抑制により PG 産生が抑制される機序に基づくと推定されており（「ディナゲスト錠 1 mg」の承認申請時資料）、月経困難症における下腹部痛や腰痛等の疼痛と子宮内膜症や子宮腺筋症に伴う疼痛には、いずれも分泌期子宮内膜における PG の多量産生が関与していることを踏まえると、本薬は月経困難症に対しても同一の作用機序に基づき有効性を示すと考える。したがって、本薬の月経困難症に関する薬理的な観点での効力は示されていると考える。

機構は、本申請にあたり新たな薬理試験成績は提出されていないが、申請者の説明を踏まえると、本

薬の卵巣機能抑制作用及び子宮内膜細胞増殖抑制作用により月経困難症の主な症状である下腹部痛や腰痛等の疼痛を改善することが期待できるものと判断する。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、既承認のディナゲスト錠 1 mg の承認時に評価済みであるため、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、既承認のディナゲスト錠 1 mg の承認時に評価済みである。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）では、市販予定製剤と処方同一の製剤が使用された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 機能性月経困難症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験、CTD 5.3.5.1.1、評価資料）

日本人機能性月経困難症患者に、本薬 0.5、1 若しくは 2 mg 又はプラセボを 1 日 2 回に分けて 12 週間経口投与したとき、又は DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を 1 日 1 回 24 日間経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間経口投与する用法・用量を 1 周期とし、それを 3 周期（12 週間）繰り返したとき、血清プロゲステロン（ベースライン及び治験薬投与 3 週時）及びエストラジオール（ベースライン並びに治験薬投与 3 週、4 週、8 週及び 12 週時）濃度、並びにベースラインから各測定時点の変化量は表 1 のとおりであった。

表1 血清プロゲステロン及びエストラジオール濃度、並びにベースラインからの変化量

投与群		ベースライン	投与3週時	投与4週時	投与8週時	投与12週時
プロゲステロン濃度 (ng/mL)						
プラセボ	濃度	7.64±7.63 (46)	7.58±6.85 (28)	—	—	—
	変化量	—	-2.66±8.47 (28)	—	—	—
本薬 0.5 mg/日	濃度	6.86±6.79 (46)	2.62±6.26 (26)	—	—	—
	変化量	—	-6.00±9.64 (26)	—	—	—
本薬 1 mg/日	濃度	9.69±8.08 (47)	0.84±2.57 (33)	—	—	—
	変化量	—	-11.31±6.63 (33)	—	—	—
本薬 2 mg/日	濃度	7.17±6.96 (49)	0.64±2.20 (30)	—	—	—
	変化量	—	-8.81±7.35 (30)	—	—	—
DRSP 3 mg /EE 0.02 mg	濃度	6.62±6.50 (47)	0.85±0.30 (22)	—	—	—
	変化量	—	-10.31±6.02 (22)	—	—	—
エストラジオール濃度 (pg/mL) ^a						
プラセボ	濃度	122.7±102.3 (46)	97.6±74.2 (33)	60.2±43.4 (46)	82.6±57.8 (44)	90.3±55.9 (46)
	変化量	—	-41.8±118.9 (33)	-62.5±112.1 (46)	-35.5±125.4 (44)	-32.5±125.6 (46)
本薬 0.5 mg/日	濃度	110.1±104.6 (46)	227.7±226.0 (27)	103.8±130.9 (42)	90.1±119.6 (40)	129.5±167.4 (40)
	変化量	—	116.7±251.8 (27)	-8.4±162.0 (42)	-22.4±171.9 (40)	17.0±177.1 (40)
本薬 1 mg/日	濃度	127.7±86.7 (47)	107.7±109.3 (35)	74.1±63.3 (43)	90.0±92.6 (42)	95.0±107.9 (42)
	変化量	—	-21.3±117.3 (35)	-59.0±108.8 (43)	-40.4±128.6 (42)	-35.5±141.1 (42)
本薬 2 mg/日	濃度	121.1±75.4 (49)	44.7±71.0 (36)	51.6±72.8 (49)	60.3±90.3 (47)	70.3±137.9 (46)
	変化量	—	-84.5±101.6 (36)	-69.5±100.0 (49)	-60.7±119.2 (47)	-52.8±150.4 (46)
DRSP 3 mg /EE 0.02 mg	濃度	105.7±67.6 (47)	14.1±6.8 (25)	24.7±28.9 (46)	37.3±85.9 (45)	69.6±57.3 (45)
	変化量	—	-106.6±65.2 (25)	-79.5±73.4 (46)	-68.1±110.6 (45)	-35.9±85.4 (45)

平均値±標準偏差 (例数)

a: 投与3週時 (投与開始時月経の次の月経開始予定日の7日前を基準日として基準日±3日に来院) と投与4週時 (投与開始日から29日目を基準日として基準日~基準日+7日に来院) の来院日が同日の場合は、同一の測定値を投与3及び4週時のデータとして取り扱うこととされた。

6.2.1.2 機能性及び器質性月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (MJR3511D31 試験、CTD

5.3.5.1.2、評価資料)

日本人機能性及び器質性月経困難症患者に本薬1 mg 又はプラセボを1日2回に分けて12週間経口投与したとき、ベースライン並びに治験薬投与4週、8週及び12週時における血清プロゲステロン及びエストラジオール濃度、並びにベースラインから各測定時点の変化量は表2のとおりであった。

表2 血清プロゲステロン及びエストラジオール濃度、並びにベースラインからの変化量

投与群		ベースライン	投与4週時	投与8週時	投与12週時
プロゲステロン濃度 (ng/mL)					
プラセボ	濃度	3.54±6.07 (47)	2.72±6.45 (46)	2.96±5.91 (43)	3.87±6.00 (43)
	変化量	—	-0.75±9.58 (46)	-0.68±9.44 (43)	0.23±8.73 (43)
本薬 1 mg/日	濃度	3.73±6.21 (47)	0.62±2.29 (47)	0.23±0.21 (45)	0.28±0.47 (45)
	変化量	—	-3.11±6.73 (47)	-3.54±6.36 (45)	-3.48±6.38 (45)
エストラジオール濃度 (pg/mL)					
プラセボ	濃度	139.1±92.9 (47)	115.5±112.1 (46)	112.8±87.1 (43)	129.1±91.4 (43)
	変化量	—	-24.8±156.9 (46)	-28.0±131.1 (43)	-10.7±130.4 (43)
本薬 1 mg/日	濃度	117.3±91.1 (47)	157.5±183.5 (47)	95.4±105.7 (45)	106.1±103.0 (45)
	変化量	—	40.2±203.9 (47)	-23.3±134.2 (45)	-8.5±142.3 (45)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.1.3 機能性及び器質性月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験 (MJR3511D41 試験、CTD 5.3.5.2.2、評価資料)

日本人機能性及び器質性月経困難症患者に本薬 1 mg を 1 日 2 回に分けて 52 週間経口投与したとき、ベースライン並びに本薬投与 12 週、24 週、36 週及び 52 週時における血清プロゲステロン及びエストラジオール濃度、並びにベースラインから各測定時点の変化量は表 3 のとおりであった。

表3 血清プロゲステロン及びエストラジオール濃度、並びにベースラインからの変化量

	ベースライン	投与12週時	投与24週時	投与36週時	投与52週時
プロゲステロン濃度 (ng/mL) ^a					
濃度	5.91±7.10 (147)	0.36±1.12 (131)	0.21±0.30 (121)	0.54±1.94 (120)	0.33±1.78 (116)
変化量	—	-5.69±7.24 (131)	-5.57±7.20 (121)	-5.41±7.65 (120)	-5.67±7.75 (116)
エストラジオール濃度 (pg/mL) ^a					
濃度	127.5±93.0 (147)	81.1±97.5 (131)	75.0±79.4 (121)	90.4±128.2 (120)	84.9±108.4 (116)
変化量	—	-50.9±124.1 (131)	-56.4±109.5 (121)	-41.9±146.1 (120)	-47.3±133.5 (116)

平均値±標準偏差 (例数)

a : 本薬投与 12 週以降で被験者の忍容性及び有効性を考慮して最大 2 mg/日に増量することが可能な規定で実施され、147 例中 16 例が 2 mg/日へ増量したが、増量例 16 例については、本薬 2 mg/日への増量日以降のデータは除外して算出した。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内第Ⅲ相試験における検討用量の妥当性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (MJR3511D31 試験) における本薬の検討用量の妥当性について、以下のように説明した。本薬の月経困難症に対する主な作用機序 (3.R 参照) を踏まえ、国内第Ⅱ相試験 (MJR3511D21 試験) においては、本薬投与による排卵抑制作用の指標として血清プロゲステロン濃度のベースラインからの変化量を評価した。治験薬投与 3 週時における各群の血清プロゲステロン濃度の

ベースラインからの変化量（平均値）は表 1 のとおりであり、プラセボ群と比較していずれの本薬群でも血清プロゲステロン濃度の低下が確認された。また、治験薬投与 12 週時における各群の月経困難症スコアのベースラインからの変化量は表 6 のとおりであり、プラセボ群と比較していずれの本薬群でも月経困難症スコアの有意な低下が認められたが、その低下の程度は DRSP 3 mg/EE 0.02 mg 群と比較して本薬 1 mg/日群及び本薬 2 mg/日群で大きい傾向が認められた。さらに、本薬は血清エストラジオール濃度の低下作用を有しており、本薬投与時に低エストロゲン症状の発現や骨密度の低下が生じる可能性があるが、国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）において、本薬投与 12 週時までの血清エストラジオール濃度のベースラインからの変化量の絶対値は本薬 2 mg/日群と比較して本薬 1 mg/日群で小さかった（表 1）。低エストロゲン症状の発現や骨密度の低下が生じる血清エストラジオール濃度の絶対値や変化量の大きさは明らかではなく、国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）では、本薬の用量に依存した低エストロゲン症状¹⁾の発現増加の傾向は認められず、骨密度低下に関する有害事象の発現はいずれの投与群でも認められなかったが、本薬 2 mg/日投与した子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（MJR35-11EMS31 試験）において、本薬群で軽微な骨密度の低下が認められていること、及び本薬 1~4 mg/日投与した子宮筋症患者を対象とした国内臨床試験（MJR3511A21 試験）では血清エストラジオール濃度の低下に伴い骨密度が低下する傾向が認められていることを考慮すると、血清エストラジオール濃度を可能な限り低下させない用量を選択することが適切と考えた。

以上より、国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）において、本薬 1 mg/日群と本薬 2 mg/日群とで同程度のプロゲステロン抑制作用を示し、臨床上必要とされる程度に月経困難症スコアの改善も認められたと判断したこと、及び本薬 1 mg/日群では本薬 2 mg/日群ほどの血清エストラジオール濃度の低下は認められなかったことから、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）における本薬の検討用量として 1 mg/日を選択した。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）の結果から、月経困難症に対する有効性が示唆された本薬 2 用量のうち、血清エストラジオール濃度の低下による骨密度低下のリスクを考慮し、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）における本薬の検討用量として本薬 1 mg/日を選択したことは妥当であったと判断する。ただし、副作用の発現等に影響する血清エストラジオール濃度の値や変化量の大きさは明らかではない旨の申請者の説明を踏まえると、本薬 1 mg/日投与時の低エストロゲン症状の発現及び骨への影響については、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）における有害事象の発現状況等に基づき検討する必要がある（7.R.2 参照）。また、月経困難症患者における本薬の用法・用量については、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）における有効性及び安全性も踏まえて引き続き検討する必要がある（7.R.5 参照）。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す 3 試験が提出された（薬物動態については 6.2 参照）。

1) 頭痛、倦怠感、動悸、筋骨格硬直、抑うつ症状、うつ病、抑うつ気分、浮動性めまい、回転性めまい、体位性めまい、ほてり、不安、不眠症、多汗症、感情不安定、易刺激性、気分変化及び気力低下と定義

表 4 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	MJR3511D21	II	機能性月経困難症患者	239 例	本薬 0.5、1 若しくは 2 mg 又はプラセボを 1 日 2 回に分けて 12 週間経口投与。 参照薬群は DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を 1 日 1 回 24 日間経口投与後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間経口投与し、それを繰り返す。	有効性 安全性
		MJR3511D31	III	機能性及び器質性月経困難症患者	95 例	本薬 1 mg 又はプラセボを 1 日 2 回に分けて 12 週間経口投与。	有効性 安全性
		MJR3511D41	III	機能性及び器質性月経困難症患者	147 例	本薬 1 mg を 1 日 2 回に分けて 52 週間経口投与。 投与 12 週時以降の各評価時期に月経困難症スコア 2 点以上の改善が認められない場合、忍容性及び治験薬の効果を考慮し、医師の判断の下で 2 mg/日に増量可能。	有効性 安全性

7.1 第II相試験

7.1.1 機能性月経困難症患者を対象とした国内第II相試験（MJR3511D21 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間20●●年●●月～20●●年●●月）

日本人機能性月経困難症患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、ランダム化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：各群 45 例、計 225 例）。

用法・用量は、本薬 0.5、1 若しくは 2 mg 又はプラセボを 1 日 2 回に分けて、月経周期 2～5 日目より 12 週間経口投与することとされた。参照薬群は、月経周期 1～5 日目より、DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を 1 日 1 回 24 日間経口投与した後、プラセボを 1 日 1 回 4 日間経口投与する用法・用量を 1 周期とし、それを 3 周期（12 週間）繰り返すこととされた。なお、12 週間の投与終了後から再来月経終了時までには後観察期とされた。また、プラセボ群、本薬 0.5 mg/日群、本薬 1 mg/日群及び本薬 2 mg/日群については二重盲検下、参照薬群については非盲検下で試験が実施された。

主な選択基準は、経膈超音波検査及び内診若しくは経直腸超音波検査及び直腸診により機能性月経困難症と診断され、月経周期日数が 38 日以内であり、投与直前（ベースライン）の月経周期において、月経困難症スコア（疼痛の程度及び鎮痛剤の使用状況のスコアの合計、表 5）が 3 点以上の 20 歳以上の患者とされた。なお、中等度以上の貧血（Hb 値 10.0 g/dL 未満）を有する患者は除外された。

表 5 月経困難症スコア

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

239 例（プラセボ群 46 例、本薬 0.5 mg/日群 49 例、本薬 1 mg/日群 48 例、本薬 2 mg/日群 49 例、参照薬群 47 例、以下同順）がランダム化され、組入れ基準に抵触した 1 例、被験者都合で中止された 1 例及びその他の理由で中止された 2 例（0 例、3 例、1 例、0 例、0 例）を除いた 235 例（46 例、46 例、47 例、49 例、47 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。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた「投与 12 週時（又は投与中止時）の月経困難症スコアのベースラインからの変化量」は表 6 のとおりであり、各本薬群とプラセボ群の間に有意差が示された。

表 6 投与 12 週時の月経困難症スコアのベースラインからの変化量（FAS：LOCF）

	プラセボ (46 例)	本薬 0.5 mg/日 (46 例)	本薬 1 mg/日 (47 例)	本薬 2 mg/日 (49 例)	参照薬群 (47 例)
ベースライン ^a	4.6±1.0	4.4±1.0	4.5±0.9	4.3±0.9	4.6±0.9
投与 12 週時 ^a	3.1±1.6	1.8±1.8	1.4±2.0	1.0±1.4	2.2±1.8
変化量 ^a	-1.5±1.7	-2.6±1.7	-3.1±2.1	-3.4±1.5	-2.3±1.7
変化量 ^{b,c}	-1.4 [-1.9, -0.9]	-2.6 [-3.1, -2.1]	-3.0 [-3.5, -2.6]	-3.5 [-3.9, -3.0]	-
変化量のプラセボ群との差 ^{b,c,d}	-	-1.2 [-2.0, -0.4] p=0.003	-1.6 [-2.4, -0.8] p<0.001	-2.0 [-2.8, -1.2] p<0.001	-

a：平均値±標準偏差

b：調整平均値 [両側 95%CI]

c：投与群を説明変数、投与前の月経困難症スコアを共変量とした共分散分析

d：Dunnett 法（プラセボ群との比較）

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群、本薬 0.5 mg/日群、本薬 1 mg/日群、本薬 2 mg/日群及び参照薬群でそれぞれ 56.5%（26/46 例）、97.8%（45/46 例）、95.7%（45/47 例）、95.9%（47/49 例）及び 83.0%（39/47 例）であり、いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は表 7 のとおりであった。

表 7 いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ (46 例)	本薬 0.5 mg/日 (46 例)	本薬 1 mg/日 (47 例)	本薬 2 mg/日 (49 例)	参照薬群 (47 例)
不正子宮出血	21.7 (10)	89.1 (41)	89.4 (42)	93.9 (46)	53.2 (25)
上咽頭炎	15.2 (7)	13.0 (6)	10.6 (5)	14.3 (7)	14.9 (7)
悪心	2.2 (1)	6.5 (3)	2.1 (1)	2.0 (1)	19.1 (9)
胃腸炎	6.5 (3)	4.3 (2)	2.1 (1)	2.0 (1)	2.1 (1)
頭痛	2.2 (1)	4.3 (2)	2.1 (1)	2.0 (1)	2.1 (1)
乳房不快感	2.2 (1)	4.3 (2)	4.3 (2)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ	4.3 (2)	2.2 (1)	2.1 (1)	2.0 (1)	4.3 (2)
腹部膨満	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)	4.1 (2)	0 (0)
便秘	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)	2.0 (1)	4.3 (2)
血中トリグリセリド増加	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)	0 (0)	23.4 (11)
下腹部痛	6.5 (3)	2.2 (1)	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)
上腹部痛	2.2 (1)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)	4.3 (2)
膀胱炎	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)	4.3 (2)
フィブリン D ダイマー増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)	6.4 (3)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (2)
四肢痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (2)
凝固検査異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (2)

%（例数）

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 0.5 mg/日群 4 例（頭痛・悪心、下腹部痛、不正子宮出血及び末梢性浮腫各 1 例）、本薬 1 mg/日群 3 例（抑うつ症状・頭痛・筋骨格硬直、接触皮膚炎・不正子宮出血及び悪心各 1 例）、本薬 2 mg/日群 2 例（易刺激性・

気力低下、肝機能検査異常各 1 例)、参照薬群 2 例(上咽頭炎・凝固検査異常及び閉経期症状各 1 例)に認められ、参照薬群で認められた上咽頭炎を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 機能性及び器質性月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (MJR3511D31 試験、CTD5.3.5.1.2、実施期間20●●年●●月～20●●年●●月)

日本人月経困難症患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 14 施設で実施された(目標症例数:各群 42 例、計 84 例)。

用法・用量は、本薬 1 mg 又はプラセボを 1 日 2 回に分けて、月経周期 2～5 日目より 12 週間経口投与することとされた。なお、12 週間の投与終了後から再来月経終了時までは後観察期とされた。

主な選択基準は、経膈超音波検査及び内診若しくは経直腸超音波検査及び直腸診により機能性又は器質性月経困難症と診断され、月経周期日数が 38 日以内であり、投与直前(ベースライン)の月経周期において、月経困難症スコアが 3 点以上の 20 歳以上の患者とされた。なお、粘膜下筋腫が認められた患者、高度の子宮腫大(子宮体部の最大径 100.0 mm 以上又は子宮筋層最大厚 40.0 mm 以上)を有する患者、重度の貧血(Hb 値 8.0 g/dL 未満)を合併する患者、Hb 値が 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満の患者であって貧血の治療によっても治験薬投与開始前に Hb 値が 11.0 g/dL 以上とならない患者、及び子宮の器質疾患が原因と考えられる重度の貧血(Hb 値 8.0 g/dL 未満)の既往を有する患者は除外された。被験者は診断分類(機能性月経困難症、器質性月経困難症)により層別割付された。

95 例(プラセボ群 47 例、本薬 1 mg/日群 48 例、以下同順)がランダム化され、妊娠のため中止された 1 例(0 例、1 例)を除く 94 例(47 例、47 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。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた「投与 12 週時(又は投与中止時)の月経困難症スコアのベースラインからの変化量」は表 8 のとおりであり、本薬 1 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 8 投与 12 週時の月経困難症スコアのベースラインからの変化量 (FAS : LOCF)

	プラセボ群 (47 例)	本薬 1 mg/日群 (47 例)
ベースライン ^a	4.6±1.1	4.3±1.0
投与 12 週時 ^a	3.6±1.7	1.0±1.5
変化量 ^a	-1.0±1.8	-3.3±1.6
変化量 ^{b,c}	-1.0 [-1.4, -0.5]	-3.4 [-3.8, -2.9]
変化量のプラセボ群との差 ^{b,c}	-2.4 [-3.1, -1.8] p<0.001	

a: 平均値±標準偏差

b: 調整平均値 [両側 95%CI]

c: 投与群及び診断分類(機能性月経困難症、器質性月経困難症)を説明変数、投与前の月経困難症スコアを共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 59.6% (28/47 例)、本薬 1 mg 群/日 93.6% (44/47 例)であり、いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は表 9 のとおりであった。

表9 いずれかの群で2例以上発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (47例)	本薬1mg/日群 (47例)
不正子宮出血	25.5 (12)	93.6 (44)
上咽頭炎	19.1 (9)	8.5 (4)
便秘	4.3 (2)	4.3 (2)
外陰部腫カンジダ症	2.1 (1)	4.3 (2)
月経過多	0 (0)	4.3 (2)
卵巣嚢胞	0 (0)	4.3 (2)
頭痛	4.3 (2)	2.1 (1)
腹部不快感	4.3 (2)	0 (0)
嘔吐	4.3 (2)	0 (0)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群1例（人工流産）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群2例（倦怠感・浮腫及び妊娠時曝露各1例）、本薬1mg/日群2例（感情不安定及び不正子宮出血各1例）に認められ、プラセボ群に認められた妊娠時曝露を除き、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 機能性及び器質性月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41試験、CTD5.3.5.2.2、実施期間20●●年●●月～20●●年●●月）

日本人月経困難症患者を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検試験が国内17施設で実施された（目標症例数：140例）。

用法・用量は、本薬1mgを1日2回に分けて、月経周期2～5日目より52週間経口投与することとされた。なお、投与12週時以降の各評価時期において月経困難症スコアに2点以上の改善が認められない場合は、被験者の忍容性及び治験薬の効果を十分に考慮して医師の判断の下で本薬2mg/日に増量可能とされた。なお、52週間の投与終了後から再来月経終了時までには後観察期とされた。

主な選択基準は、経膈超音波検査及び内診若しくは経直腸超音波検査及び直腸診により機能性又は器質性月経困難症と診断され、月経周期日数が38日以内であり、投与直前（ベースライン）の月経周期において、月経困難症スコアが3点以上の20歳以上の患者とされた。なお、高度の子宮腫大（子宮体部の最大径100.0mm以上又は子宮筋層最大厚40.0mm以上）を有する患者、重度の貧血（Hb値8.0g/dL未満）を合併する患者、Hb値が8.0g/dL以上11.0g/dL未満の患者であって貧血の治療によっても治験薬投与開始前にHb値が11.0g/dL以上にならない患者、及び子宮の器質疾患が原因と考えられる重度の貧血（Hb値8.0g/dL未満）の既往を有する患者は除外された。

147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。FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、各評価時点における月経困難症スコアのベースラインからの変化量は、試験期間を通じて本薬1mg/日が投与された症例（用量維持例）及び試験期間中に本薬2mg/日に増量された症例（増量例）²⁾それぞれで、表10のとおりであった。

2) 投与12週時から投与52週時までに16例が本薬2mg/日に増量した。用量の切り替え時期は、投与12週時評価後が8例、16週時評価後が2例、20週時評価後が1例、24週時評価後が2例、28週時評価後が1例、32週時評価後が1例及び40週時評価後が1例であった。このうち1例は、投与12週時評価後に本薬2mg/日に増量し、本薬2mg/日を21日間投与後、有害事象により減量した。

表 10 各評価時点の月経困難症スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

評価時点	用量維持例			増量例		
	例数	月経困難症スコア ^a	変化量 ^a	例数	月経困難症スコア ^a	変化量 ^a
ベースライン	131	4.4±1.0	—	16	4.6±0.9	—
投与 4 週時	131	2.6±1.7	-1.8±1.7	16	3.8±1.7	-0.8±1.5
投与 8 週時	129	1.1±1.5	-3.3±1.7	16	3.5±1.5	-1.1±1.5
投与 12 週時	124	0.8±1.2	-3.7±1.4	16	2.8±2.0	-1.8±2.1
投与 16 週時	123	0.5±1.1	-3.9±1.5	16	3.1±1.6	-1.5±1.5
投与 20 週時	121	0.6±1.0	-3.9±1.4	16	2.1±2.2	-2.5±2.1
投与 24 週時	119	0.5±1.0	-3.9±1.4	16	2.8±1.8	-1.9±1.7
投与 28 週時	119	0.4±0.9	-4.0±1.2	15	1.7±1.8	-2.9±1.6
投与 32 週時	119	0.4±1.0	-4.0±1.4	15	2.1±2.2	-2.5±2.2
投与 36 週時	119	0.4±1.0	-4.0±1.3	15	1.9±2.1	-2.7±2.1
投与 40 週時	118	0.4±1.0	-4.0±1.3	15	1.1±1.7	-3.4±1.7
投与 44 週時	118	0.4±1.0	-4.0±1.2	15	1.3±1.9	-3.2±2.1
投与 48 週時	118	0.3±0.8	-4.1±1.3	15	1.4±2.0	-3.1±2.1
投与 52 週時	118	0.4±0.8	-4.1±1.3	15	0.8±1.4	-3.7±1.4

a : 平均値±標準偏差

安全性について、有害事象の発現割合は用量維持例及び増量例でそれぞれ 98.5% (129/131 例) 及び 100.0% (16/16 例) であり、いずれかの集団で 5 例以上発現した有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの集団で 5 例以上発現した有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	用量維持例 (131 例)	増量例 (16 例)
不正子宮出血	93.9 (123)	100.0 (16)
上咽頭炎	42.0 (55)	25.0 (4)
倦怠感	7.6 (10)	6.3 (1)
インフルエンザ	6.9 (9)	12.5 (2)
月経過多	6.1 (8)	18.8 (3)
頭痛	6.1 (8)	6.3 (1)
胃腸炎	6.1 (8)	0 (0)
乳房不快感	6.1 (8)	0 (0)
膀胱炎	5.3 (7)	6.3 (1)
悪心	4.6 (6)	12.5 (2)
上腹部痛	4.6 (6)	6.3 (1)
齲歯	3.8 (5)	6.3 (1)
浮腫	3.8 (5)	6.3 (1)
便秘	3.8 (5)	0 (0)
下痢	3.8 (5)	0 (0)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は用量維持例で 3 例 (急性腎盂腎炎、視神経炎及び腸炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、用量維持例では感情不安定 2 例、頭痛、動悸、呼吸困難、下腹部痛、悪心、ざ瘡、薬疹、不正子宮出血、乳房不快感及び体重増加各 1 例が認められ、増量例では不正子宮出血 1 例が認められた。いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、増量例の 1 例の治験薬投与中止に至った有害事象は、治験薬の用量変更前に発現していた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、月経困難症に関する本薬 1 mg/日の有効性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験 (MJR3511D31 試験) の主要評価項目である「投与 12 週時 (又は投与中止時) の月経困難症スコアのベースラインからの変化量」の結果は表 8 のとおりであり、本薬 1 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された。国内第Ⅱ相試験 (MJR3511D21 試験) における本薬 1 mg/日群の主要評価項目の結果は国内第Ⅲ相試験 (MJR3511D31 試験) の結果と同程度であり (表 6)、一貫した結果が示された。なお、国内第Ⅲ相長期投与試験 (MJR3511D41 試験) における各測定時の月経困難症スコアのベースラインからの変化量は表 10 のとおりであり、投与 8 週以降、投与 52 週時まで月経困難症スコアは同程度で推移した。

国内第Ⅲ相試験 (MJR3511D31 試験) の診断分類別の主要評価項目の結果は表 12 のとおりであり、プラセボ群との群間差の絶対値は診断分類間で 1 程度の差異は認められたが、その理由はプラセボ群の変化量の違いによるものと考えており、本薬 1 mg/日群の変化量は機能性月経困難症及び器質性月経困難症のいずれにおいても同程度であったことから、機能性又は器質性の別によらず、本薬 1 mg/日の月経困難症に対する有効性が示されていると考える。

表 12 診断分類別の投与 12 週時の月経困難症スコアのベースラインからの変化量 (FAS : LOCF)

	機能性月経困難症		器質性月経困難症	
	プラセボ群 (23 例)	本薬 1 mg/日群 (23 例)	プラセボ群 (24 例)	本薬 1 mg/日群 (24 例)
投与前 ^a	4.6±1.0	4.3±1.0	4.6±1.2	4.4±1.1
投与 12 週時 ^a	3.1±1.9	0.9±1.4	4.0±1.4	1.2±1.7
変化量 ^a	-1.5±1.6	-3.3±1.6	-0.6±1.8	-3.3±1.5
変化量 ^{b,c}	-1.4 [-2.1, -0.7]	-3.4 [-4.1, -2.8]	-0.5 [-1.1, 0.1]	-3.3 [-3.9, -2.7]
変化量のプラセボとの差 ^{b,c}	-2.0 [-3.0, -1.1]		-2.8 [-3.6, -1.9]	

a : 平均値±標準偏差

b : 調整平均値 [両側 95%CI]

c : 投与群を説明変数、投与前の月経困難症スコアを共変量とした共分散分析

また、国内第Ⅲ相試験 (MJR3511D31 試験) の結果の臨床的な意義について、主要評価項目である「投与 12 週時 (又は投与中止時) の月経困難症スコアのベースラインからの変化量」の本薬 1 mg/日群とプラセボ群との差は 1 以上であり (表 8)、月経困難症スコアの構成 (表 5) を踏まえると、「疼痛の程度」又は「鎮痛剤の使用状況」のいずれかがプラセボ群より 1 段階以上改善していると解釈できる結果であったことから、本薬 1 mg/日投与時の結果は臨床的な意義のあるものであったと考える。なお、国内第Ⅲ相試験 (MJR3511D31 試験) における投与 12 週時 (又は投与中止時) の VAS 変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群及び本薬 1 mg/日群でそれぞれ -7.27±26.66 mm 及び -44.96±28.28 mm であり、本薬 1 mg/日群でプラセボ群よりも大きな改善が認められた。

以上を踏まえると、月経困難症に対して、本薬 1 mg/日の臨床的に意義のある有効性が示されたと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験 (MJR3511D31 試験) において、主要評価項目である「投与 12 週時 (又は投与中止時) の月経困難症スコアのベースラインからの変化量」は本薬 1 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示され、国内第Ⅱ相試験 (MJR3511D21 試験) でも同様の結果が得られ

ていることから、月経困難症に関する本薬 1 mg/日の有効性が再現性を以て示されたと判断する。国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）における機能性月経困難症患者の集団と器質性月経困難症患者の集団の主要評価項目の結果に関する相談者の説明を踏まえると、機能性又は器質性の別によらず、月経困難症に対して本薬 1 mg/日の有効性は示されたと判断する。また、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）における主要評価項目について、月経困難症スコアの構成に基づく本薬 1 mg/日群とプラセボ群との差の値の臨床的意義に関する申請者の説明を踏まえると、得られた結果は、本薬 1 mg/日の月経困難症に対する臨床的意義がある有効性を示すものと判断する。加えて、国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）における用量維持例の月経困難症スコアは、投与 8 週以降、投与 52 週時まで同程度で推移していることから、本薬 1 mg/日の長期投与時の有効性に問題は認められていないものと判断する。なお、国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）において 2 mg/日に増量された症例が一定数認められたが（7.2.2 参照）、国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）は非盲検非対照試験であること、並びに被験者の忍容性及び治験薬の効果を考慮して医師の判断に基づいて増量する計画であったことを踏まえると、本薬増量時のプラセボ効果や疾患の自然経過の影響を分離して評価することができないことから、国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）の成績を以て本薬 2 mg/日の効果や増量の意義を判断することは困難と判断する。

以上より、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）の結果から、本薬 1 mg/日の月経困難症に対する臨床的に意義のある有効性が示されたと判断する。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～5 の検討結果を踏まえ、以下のように考える。本剤の使用に際して注意すべき事象である不正子宮出血及び貧血、低エストロゲン症状並びに卵巣機能への影響について、月経困難症に対する有効性が示された用量も考慮すると既承認の効能・効果での使用時に比べて新たな懸念はないと判断する。一方で、月経困難症患者のうち、機能性月経困難症の好発年齢は 15 歳～25 歳（基礎からわかる女性内分泌. 診断と治療社; 2016. p186-8）であることを踏まえると、骨塩量の増加が重要な時期である 10 代の患者への本剤の投与の可否は、本剤投与による骨への影響を考慮して慎重に判断される必要がある。そのような本剤投与時に特に考慮すべき事項が周知・徹底されるのであれば、国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）で発現した有害事象はいずれも既承認の効能・効果と同様に管理可能であり、本剤により得られる有効性を考慮すると、日本人の月経困難症患者における本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.2.1 不正子宮出血及び貧血について

申請者は、本薬投与時の不正子宮出血及び貧血関連の有害事象³⁾の発現状況について、以下のように説明した。国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）と国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）との併合データ及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）、並びに既承認の効能・効果に係る臨床試験における本薬の不正子宮出血及び貧血関連の有害事象³⁾の発現割合、発現件数及び重症度の状況はそれぞれ表 13 及び表 14 のとおりであった。月経困難症患者への投与において、本薬の投与量による当該有害事象の発現状況に違いはなく、また、月経困難症患者への投与時と子宮内膜症患者及び子宮腺筋症患者への投与時とを比較して特筆すべき違いはないことから、本薬の既承認の効能・効果と同様の注意喚起の

3) MedDRA SOC の「臨床検査」に該当する事象のうち、赤血球数減少、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少、MedDRA PT で「貧血」を含む事象

下で使用されるのであれば、月経困難症においても臨床使用にあたって大きな問題となる事象ではないと考えた。

表 13 本薬投与時における不正子宮出血の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	第Ⅱ/Ⅲ相試験						長期投与試験			
	月経困難症 ^a				子宮内膜症 ^c (393例)	子宮腺筋症 ^d (186例)	月経困難症 ^e (131例)	子宮内膜症 ^f (135例)	子宮腺筋症 ^g (130例)	
	0.5 mg/日群 (46例)	1 mg/日群 (94例)	2 mg/日群 (49例)	全体 ^b (189例)						
発現割合 (%) (例数)	89.1 (41)	91.5 (86)	93.9 (46)	91.5 (173)	57.0 (224)	97.3 (181)	93.9 (123)	71.1 (96)	96.2 (125)	
重 ^h 症 度	重度	0	0	0	3	0	0	0	0	
	中等度	0	0	0	0	54	13	0	15	2
	軽度	41	86	46	173	170	168	123	83	123

a: 国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）及び国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）の併合

b: 国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）の本薬 0.5 mg/日群、本薬 1 mg/日群及び本薬 2 mg/日群並びに国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）の本薬 1 mg/日群の併合

c: MJR35-11EMS52 試験の本薬 2 mg/日投与例、MJR35-11EMS21 試験の本薬 1 mg/日群、本薬 2 mg/日群及び本薬 4 mg/日群、MJR35-11EMS24 試験の本薬 1 mg/日群、本薬 2 mg/日群及び本薬 4 mg/日群並びに MJR35-11EMS31 試験の本薬 2 mg/日群の併合

d: MJR3511A21 試験の本薬 1 mg/日群、本薬 2 mg/日群及び本薬 4 mg/日群、MJR3511A22 試験の本薬 1 mg/日群及び本薬 2 mg/日群並びに MJR3511A31 試験の本薬 2 mg/日群の併合

e: 国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）の用量維持例

f: MJR35-11EMS51 試験（本薬 2 mg/日投与例）

g: MJR3511A41 試験（本薬 2 mg/日投与例）

h: 例数。同一被験者に不正子宮出血が複数件発現し、重症度が異なった場合は重症度毎に 1 例として集計した。

表 14 本薬投与時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）

	第Ⅱ/Ⅲ相試験				長期投与試験				
	月経困難症 ^a				子宮内膜症 ^c (393例)	子宮腺筋症 ^d (186例)	月経困難症 ^e (131例)	子宮内膜症 ^f (135例)	子宮腺筋症 ^g (130例)
	0.5 mg/日群 (46例)	1 mg/日群 (94例)	2 mg/日群 (49例)	全体 ^b (189例)					
発現割合 (%) (例数)	2.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	4.6 (18)	5.4 (10)	3.1 (4)	3.7 (5)	2.3 (3)
重症度 ^h	重度	0	0	0	0	0	0	0	1
	中等度	0	0	0	0	2	3	0	2
	軽度	1	0	0	1	12	7	4	4
	判定せず ⁱ	—	—	—	—	14	—	—	—

- a: 国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）及び国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）の併合
b: 国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）の本薬 0.5 mg/日群、本薬 1 mg/日群及び本薬 2 mg/日群並びに国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）の本薬 1 mg/日群の併合
c: MJR35-11EMS52 試験の本薬 2 mg/日投与例、MJR35-11EMS21 試験の本薬 1 mg/日群、本薬 2 mg/日群及び本薬 4 mg/日群、MJR35-11EMS24 試験の本薬 1 mg/日群、本薬 2 mg/日群及び本薬 4 mg/日群並びに MJR35-11EMS31 試験の本薬 2 mg/日群の併合
d: MJR3511A21 試験の本薬 1 mg/日群、本薬 2 mg/日群及び本薬 4 mg/日群、MJR3511A22 試験の本薬 1 mg/日群及び本薬 2 mg/日群並びに MJR3511A31 試験の本薬 2 mg/日群の併合
e: 国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）の用量維持例
f: MJR35-11EMS51 試験（本薬 2 mg/日投与例）
g: MJR3511A41 試験（本薬 2 mg/日投与例）
h: 例数。同一被験者に、複数の事象が発現した場合、事象毎に重症度を集計した。また、同一被験者に同一事象が複数件発現し、重症度が異なった場合は重症度毎に 1 例として集計した。
i: MJR35-11EMS24 試験では一般臨床検査の有害事象の重症度判定は行われていなかったため、当該試験で発現したヘモグロビン減少 7 件、ヘマトクリット減少 4 件及び赤血球数減少 3 件については重症度判定が行われていない。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）と既承認の効能・効果に係る臨床試験における不正子宮出血及び貧血関連の有害事象³⁾の発現割合、発現件数及び重症度の状況の比較から、月経困難症患者への本薬 1 mg/日投与時のこれらの有害事象の発現リスクは、子宮内膜症患者又は子宮腺筋症患者への既承認用量投与時を上回るものではなく、得られるベネフィットも考慮すると臨床上問題となる程度ではないと判断する。また、国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）は、既承認の効能・効果における注意喚起に基づき Hb 値に応じた除外基準や貧血に対する治療を行った上での組入れの規定の下で実施されたことを踏まえると、本薬の既承認の効能・効果と同様の注意喚起の下で使用されることで、本剤投与時の不正子宮出血及び貧血は、臨床的に許容され得る程度に管理可能と判断する。

7.R.2.2 低エストロゲン症状について

申請者は、本薬投与時の低エストロゲン症状¹⁾の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）と国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）との併合データ及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）並びに既承認の効能・効果に係る臨床試験における本薬の低エストロゲン症状¹⁾の有害事象の発現割合、発現件数及び重症度の状況は表 15 のとおりであった。月経困難症患者への投与において、本薬の投与量による発現状況の違いはなかった。また、各適応の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験での本薬投与例の併合データ（第Ⅱ/Ⅲ相試験）について、発現した低エストロゲン症状¹⁾の有害事象は、月経困難症では中等度の頭痛 1 例（0.5%）、易刺激性 1 例（0.5%）を除きいずれも軽度、子宮内膜症では重度のうつ病 1 例（0.3%）、並びに中等度の頭痛 10 例（2.5%）、ほてり及

び浮動性めまい各 3 例 (0.8%)、倦怠感、動悸、不眠症、不安、多汗症及び回転性めまい各 1 例 (0.3%) を除きいずれも軽度、子宮腺筋症では中等度の倦怠感及び浮動性めまい各 1 例 (0.5%) を除きいずれも軽度であった。加えて、各適応の長期投与試験における本薬投与例で発現した低エストロゲン症状¹⁾の有害事象は、月経困難症では中等度の動悸 1 例 (0.8%) を除きいずれも軽度、子宮内膜症では中等度の頭痛 4 例 (3.0%) 及び不安 1 例 (0.7%) を除きいずれも軽度、子宮腺筋症ではいずれも軽度であった。以上を踏まえると、月経困難症患者への投与時と子宮内膜症患者及び子宮腺筋症患者への投与時とを比較して、低エストロゲン症状¹⁾の有害事象の発現状況に特筆すべき違いはなく、月経困難症においても臨床使用にあたって大きな問題となる事象ではないと考えた。

表 15 本薬投与時における低エストロゲン症状の発現状況 (安全性解析対象集団)

	第Ⅱ/Ⅲ相試験				長期投与試験				
	月経困難症 ^a				子宮内膜症 ^c (393 例)	子宮腺筋症 ^d (186 例)	月経困難症 ^e (131 例)	子宮内膜症 ^f (135 例)	子宮腺筋症 ^g (130 例)
	0.5 mg/日群 (46 例)	1 mg/日群 (94 例)	2 mg/日群 (49 例)	全体 ^b (189 例)					
発現割合 (%) (例数)	4.3 (2)	5.3 (5)	6.1 (3)	5.3 (10)	36.6 (144)	18.8 (35)	19.1 (25)	51.9 (70)	22.3 (29)
重 ^h 症 度	重度	0	0	0	1	0	0	0	0
	中等度	1	0	1	2	2	1	5	0
	軽度	1	7	3	11	184	44	35	116

a: 国内第Ⅱ相試験 (MJR3511D21 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (MJR3511D31 試験) の併合

b: 国内第Ⅱ相試験 (MJR3511D21 試験) の本薬 0.5 mg/日群、本薬 1 mg/日群及び本薬 2 mg/日群並びに国内第Ⅲ相試験 (MJR3511D31 試験) の本薬 1 mg/日群の併合

c: MJR35-11EMS52 試験の本薬 2 mg/日投与例、MJR35-11EMS21 試験の本薬 1 mg/日群、本薬 2 mg/日群及び本薬 4 mg/日群、MJR35-11EMS24 試験の本薬 1 mg/日群、本薬 2 mg/日群及び本薬 4 mg/日群並びに MJR35-11EMS31 試験の本薬 2 mg/日群の併合

d: MJR3511A21 試験の本薬 1 mg/日群、本薬 2 mg/日群及び本薬 4 mg/日群、MJR3511A22 試験の本薬 1 mg/日群及び本薬 2 mg/日群並びに MJR3511A31 試験の本薬 2 mg/日群の併合

e: 国内第Ⅲ相長期投与試験 (MJR3511D41 試験) の用量維持例

f: MJR35-11EMS51 試験 (本薬 2 mg/日投与例)

g: MJR3511A41 試験 (本薬 2 mg/日投与例)

h: 例数。同一被験者に、複数の事象が発現した場合、事象毎に重症度を集計した。また、同一被験者に同一事象が複数件発現し重症度が異なった場合は、重症度毎に 1 例として集計した。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅱ相試験 (MJR3511D21 試験)、国内第Ⅲ相試験 (MJR3511D31 試験) 及び国内第Ⅲ相長期投与試験 (MJR3511D41 試験) と既承認の効能・効果に係る臨床試験での低エストロゲン症状¹⁾の有害事象の発現割合、発現件数及び重症度等の状況の比較から、月経困難症患者への本薬 1 mg/日投与時のこれらの有害事象の発現状況は、子宮内膜症患者又は子宮腺筋症患者への既承認用量投与時の発現状況と特筆すべき違いはなく、本剤投与時の低エストロゲン症状は、本薬の既承認の効能・効果と同様に、臨床的に許容され得る程度に管理可能と判断する。

7.R.2.3 卵巣機能への影響について

申請者は、本薬が卵巣機能抑制作用を有することを踏まえ、月経困難症患者への治験薬投与終了後の卵巣機能の回復状況について、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験 (MJR3511D21 試験)、国内第Ⅲ相試験 (MJR3511D31 試験) 及び国内第Ⅲ相長期投与試験 (MJR3511D41 試験) において、卵巣機能の回復状況を示す指標として治験薬投与終了後の月経再来までの日数を検討したところ、治験薬が投与された症例のうち、国内第Ⅱ相試験 (MJR3511D21 試

験)において被験者が来院せず後観察期を中止した2例(本薬1mg/日群及び本薬2mg/日群各1例)、並びに国内第Ⅲ相試験(MJR3511D31試験)において妊娠又は人工流産後のLEP製剤服用により後観察期を中止した2例(プラセボ群及び本薬1mg/日群各1例)を除いた全ての症例において月経の再来が認められ、治験薬投与終了日(又は投与中止日)から月経再来までの日数は表16のとおりであった。既承認の効能・効果の子宮内膜症及び子宮腺筋症を有する患者を対象に本薬2mg/日が投与された国内臨床試験における本薬投与終了後の月経再来までの日数(平均値±標準偏差)は、それぞれ28.9±8.79日(MJR35-11EMS31試験(子宮内膜症)、128例(安全性解析対象集団⁴⁾)及び28.3±9.3日(MJR3511A31試験(子宮腺筋症)、34例(安全性解析対象集団))であり、月経困難症患者を対象とした国内臨床試験での治験薬投与終了日(又は投与中止日)から月経再来までの日数は、国内第Ⅱ相試験(MJR3511D21試験)及び国内第Ⅲ相試験(MJR3511D31試験)の本薬群、並びに国内第Ⅲ相長期投与試験(MJR3511D41試験)の用量維持例のいずれにおいても子宮内膜症患者及び子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験での本薬投与終了後の月経再来までの日数と大きく異ならず、国内第Ⅱ相試験(MJR3511D21試験)の参照薬群とも同程度であった。以上より、月経困難症患者に対する本薬の申請用法・用量での投与において、卵巣機能低下が問題となることはないと考える。

表16 治験薬投与終了日(又は投与中止日)から月経再来までの日数(安全性解析対象集団)

試験名	投与群	評価例数	月経再来までの日数 ^a
国内第Ⅱ相試験(MJR3511D21試験)	プラセボ群	46	21.1±12.1
	本薬0.5mg/日群	46	29.6±13.2
	本薬1mg/日群	46 ^b	28.0±7.7
	本薬2mg/日群	48 ^b	34.6±10.9
	参照薬群	47	29.7±5.9
国内第Ⅲ相試験(MJR3511D31試験)	プラセボ群	46 ^c	18.4±9.4
	本薬1mg/日群	46 ^d	28.8±9.7
国内第Ⅲ相長期投与試験(MJR3511D41試験)	用量維持例	131	29.3±11.1

a: 平均値±標準偏差

b: 被験者が来院せず後観察期を中止したため再来月経が確認されなかった1例を除く。

c: 人工流産後のLEP製剤服用により後観察期を中止したため再来月経が確認されなかった1例を除く。

d: 後観察期の妊娠のため再来月経が確認されなかった1例を除く。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅱ相試験(MJR3511D21試験)、国内第Ⅲ相試験(MJR3511D31試験)及び国内第Ⅲ相長期投与試験(MJR3511D41試験)において本薬が投与されたほとんどの症例で月経の再来が確認されたとの申請者の説明、及び本薬投与終了後から月経再来までの日数は長期投与時も含めて既承認の効能・効果の子宮内膜症及び子宮腺筋症を有する患者への既承認用法・用量投与時と同程度であったことを踏まえると、月経困難症患者において、本薬が卵巣機能に不可逆的な影響を及ぼす可能性は低く、本剤投与時の卵巣機能への影響は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.2.4 骨への影響について

機構は、本薬は血清エストロゲン濃度を低下させる作用を有すること、及び機能性月経困難症の好発年齢は15歳～25歳であることから(基礎からわかる女性内分泌. 診断と治療社; 2016. p186-8)、月経困難症患者に対する本剤投与の骨への影響について、最大骨塩量に達する前の若年の患者への本剤投与の可否も含めて説明するよう求めた。

4) 避妊不遵守のため観察を中止した1例を除く。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）では本薬 1 mg/日投与において骨密度減少に関連する有害事象の発現は認められておらず、既承認の効能・効果の子宮内膜症及び子宮腺筋症を有する患者を対象とした国内臨床試験における各投与群の骨密度の変化率を踏まえると、本薬 1 mg/日投与が骨密度に及ぼす影響は軽微と考えることから、これらの臨床試験の対象とされた 20 歳以上の患者への本剤投与において骨密度減少が臨床的に問題となる懸念は小さいと考える。一方、20 歳未満の患者に本薬 1 mg/日を投与したときの骨密度の変化率の情報は得られていないものの、12 歳以上 18 歳未満の外国人子宮内膜症患者を対象に本薬 2 mg/日（1 日 1 回投与）を 52 週間投与した多施設共同非盲検非対照試験（VISADO 試験）が実施されている。当該試験における腰椎骨密度の変化率の結果（表 17）や、当該試験で本薬の投与終了後に腰椎骨密度が増加する推移がみられたこと等に基づき、既承認の効能・効果においては、最大骨塩量に達していない患者への本薬 2 mg/日投与について、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、その可否を慎重に判断する必要がある旨の注意喚起を行っており、投与は可能な状況である。このような既承認の効能・効果での状況に加え、以下の点を踏まえると、既承認の効能・効果と同様の注意喚起を行うことで、最大骨塩量に達する前の月経困難症患者への本薬 1 mg/日の投与も可能であると考ええる。

- ・ 国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）の各投与群の血清エストラジオール濃度の推移（6.2.1.1 参照）は、既承認の用量である本薬 2 mg/日投与と比較して本薬 1 mg/日投与で血清エストラジオール濃度低下の程度が小さい傾向が認められたことから、本薬 1 mg/日投与での骨密度への影響は、本薬 2 mg/日投与より小さいと考えること。
- ・ 本薬の用量別の腰椎骨密度の変化率及び血清エストラジオール濃度を検討している 20 歳以上の子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験（MJR3511A21 試験）において、投与 16 週時（又は投与中止時）の腰椎骨密度の変化率の平均値は用量依存的にその絶対値が大きくなる傾向があり、血清エストラジオール濃度の平均値は用量依存的に低値で推移する傾向が認められた（表 18）ことから、本薬 1 mg/日では、本薬 2 mg/日ほど血清エストラジオール濃度の低下を来さず、既承認の効能・効果における用法・用量（2 mg/日）と比較し骨密度減少のリスクは小さいと考えること。

表 17 VISADO 試験における投与 52 週時（又は投与中止時）の腰椎骨密度の変化率（FAS）

	骨密度の変化率 (%) ^a
全体	-1.2±2.3 (103)
12 歳以上 14 歳未満	0.4±2.8 (9)
14 歳以上 16 歳未満	-1.3±2.1 (42)
16 歳以上	-1.5±2.4 (52)

FAS（111 例）のうち骨密度のデータが得られた 103 例から算出

a：平均値±標準偏差（例数）

骨密度の変化率（%）＝骨密度の変化量（g/cm²）/投与前の骨密度（g/cm²）×100

表 18 MJR3511A21 試験における投与 16 週時（又は投与中止時）の腰椎骨密度の変化率（安全性解析対象集団）及び血清エストラジオール濃度（FAS）

投与群	骨密度の変化率 (%) ^a	血清エストラジオール濃度 (pg/mL)	
本薬 1 mg/日	-0.215±2.650 (15)	39.6±33.6 (16) ^a	25.5 [10 ^c , 137] ^b
本薬 2 mg/日	-0.287±2.189 (14)	45.2±33.7 (16) ^a	32.0 [15, 126] ^b
本薬 4 mg/日	-1.101±1.654 (15)	22.2±11.9 (15) ^a	19.0 [10 ^c , 49] ^b

a : 平均値±標準偏差 (例数)

b : 中央値 [最小値, 最大値]

c : 定量限界 (10 pg/mL) 未満の場合、10 と扱うこととされた。

骨密度の変化率 (%) = 骨密度の変化量 (g/cm²) / 投与前の骨密度 (g/cm²) × 100

機構は以下のように考える。国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）で骨密度減少に関連する有害事象の発現は認められなかったことや本薬の既承認の効能・効果に係る国内臨床試験（MJR35-11EMS31 試験及び MJR35-11EMS51 試験、並びに MJR3511A21 試験）における本薬投与が骨密度に及ぼす影響に関する検討に基づく申請者の説明を踏まえると、最大骨塩量に達した患者への本剤投与において骨密度減少が臨床的に問題となる懸念は小さいと判断する。一方、最大骨塩量に達する前の月経困難症患者については、以下のように考える。最大骨塩量に達する前の月経困難症患者に対する本薬 1 mg/日投与の骨密度への影響について、申請者は、血清エストラジオール濃度の低下の程度に基づき骨密度低下のリスクの多寡を主張しているが、現時点で血清エストラジオール濃度の変化の大きさと骨密度への影響の大きさの関係を厳密に示す知見はなく、MJR3511A21 試験において本薬 1 mg/日群でも本薬 2 mg/日群と同程度まで骨密度を低下させる傾向が認められていることから、本薬 1 mg/日投与が既承認用量である本薬 2 mg/日投与と比べてリスクが低いとまではいえない。本薬 2 mg/日投与ではあるが、若年の外国人子宮内膜症患者を対象とした VISADO 試験において、これらの年代の患者で骨密度の変化率に増加が認められず、減少する傾向が見られていることは重要視すべきであり、少なくとも本薬 1 mg/日投与でも VISADO 試験の被験者での結果と同程度に骨密度に影響する可能性は否定できないと判断する。したがって、最大骨塩量に達していない可能性のある年齢層の月経困難症患者に対しては、疾患の状況（機能的又は器質性の別等）や他の薬物治療の選択の可能性等を総合的に考慮して本剤投与の要否が慎重に判断される必要があり、医療現場への適切な情報提供及び徹底、並びにそれに基づく投与の可否の適切な判断が重要と判断する。

7.R.2.5 臨床試験で発現した有害事象について

申請者は、国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）において発現した不正子宮出血及び貧血並びに低エストロゲン症状以外の有害事象について、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）において発現した主な有害事象は表 7 のとおりであり、発現割合はプラセボ群と本薬群で大きく異ならず、本薬の用量に依存した発現の増加も認められなかった。また、中等度の事象がプラセボ群の 1 例（インフルエンザ）、本薬 1 mg/日群の 1 例（悪心）、本薬 2 mg/日群の 1 例（肝機能検査異常）に認められ、悪心及び肝機能検査異常については治験薬との因果関係が否定されなかったが、それ以外はいずれも軽度であった。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）において発現した主な有害事象は表 9 のとおりであり、発現割合はプラセボ群と本薬 1 mg/日群で大きく異ならず、中等度の事象がプラセボ群の 1 例（嘔吐）に認められたが治験薬との因果関係は否定され、それ以外はいずれも軽度であった。なお、重篤な有害事象がプラセボ群の 1 例（人工流産）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）において発現した主な有害事象は表 11 のとおりであり、中等度の事象が用量維持例の 12 例（インフルエンザ及び創傷各 2 例、接触皮膚炎・片頭痛、急性腎盂腎炎、薬物過敏症、視神経炎、呼吸困難、腸炎、びらん性胃炎、熱中症各 1 例）並びに増量例の 2 例（インフルエンザ及び痔核各 1 例）に認められ、接触皮膚炎及び呼吸困難については治験薬との因果関係が否定されなかったが、それ以外はいずれも軽度であった。なお、重篤な有害事象は用量維持例で 3 例（急性腎盂腎炎、視神経炎及び腸炎各 1 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

以上のように、国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）において発現した有害事象のうち、不正子宮出血及び貧血並びに低エストロゲン症状以外の事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であったことから、本剤投与時に特段の注意を要する事象はないと考える。

また、申請者は、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）における診断分類別の有害事象の発現状況、並びに国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）における発現時期別の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）における診断分類別の主な有害事象の発現状況はそれぞれ表 19 及び表 20 のとおりであり、機能性又は器質性の別で有害事象の発現割合に特定の傾向は認められず、本剤投与時に特段の注意を要する事象はないと考える。また、国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）における用量維持例での発現時期別の初発の有害事象の発現割合は、投与 12 週まで、投与 12 週超～24 週まで、投与 24 週超～36 週まで、投与 36 週超～48 週まで及び投与 48 週超以降で、それぞれ 94.7%（124/131 例）、3.3%（4/123 例）、0.8%（1/119 例）、0%（0/119 例）及び 0%（0/118 例）であり、長期投与に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、長期投与によって新たな有害事象が発現する傾向も認められなかったことから、本剤の長期使用に際して特段の懸念はないと考える。

表 19 国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）における診断分類別の主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	機能性月経困難症		器質性月経困難症	
	プラセボ群 (23 例)	本薬 1 mg/日群 (23 例)	プラセボ群 (24 例)	本薬 1 mg/日群 (24 例)
不正子宮出血	26.1 (6)	91.3 (21)	25.0 (6)	95.8 (23)
上咽頭炎	17.4 (4)	13.0 (3)	20.8 (5)	4.2 (1)
便秘	0 (0)	0 (0)	8.3 (2)	8.3 (2)
腹部不快感	8.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
月経過多	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.3 (2)

%（例数）

表 20 国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）における診断分類別の主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	機能性月経困難症 用量維持例 (70 例)	器質性月経困難症 用量維持例 (61 例)
不正子宮出血	91.4 (64)	96.7 (59)
上咽頭炎	40.0 (28)	44.3 (27)
倦怠感	5.7 (4)	9.8 (6)
インフルエンザ	10.0 (7)	3.3 (2)
月経過多	7.1 (5)	4.9 (3)
胃腸炎	5.7 (4)	6.6 (4)
乳房不快感	5.7 (4)	6.6 (4)
頭痛	4.3 (3)	8.2 (5)
膀胱炎	4.3 (3)	6.6 (4)
上腹部痛	2.9 (2)	6.6 (4)
悪心	2.9 (2)	6.6 (4)
下痢	4.3 (3)	3.3 (2)
浮腫	2.9 (2)	4.9 (3)
便秘	1.4 (1)	6.6 (4)
齲歯	1.4 (1)	6.6 (4)
外陰部炎	1.4 (1)	4.9 (3)
卵巣嚢胞	1.4 (1)	4.9 (3)
外陰部腭カンジダ症	4.3 (3)	1.6 (1)
傾眠	0 (0)	6.6 (4)
咽頭炎	4.3 (3)	0 (0)
季節性アレルギー	0 (0)	4.9 (3)

% (例数)

機構は、以下のように考える。国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）において発現した有害事象のうち、不正子宮出血及び貧血並びに低エストロゲン症状以外の事象について、国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）及び国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）においてプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が明らかに高い事象は認められておらず、国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）において発現した事象のほとんどが軽度で、かつ既承認の効能・効果での使用時にも認められ得る事象であったこと、並びに国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）における診断分類別の有害事象及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）における発現時期別の有害事象の発現傾向に特段の懸念は認められなかったことを踏まえると、本剤を月経困難症患者に使用した場合において、本薬の既承認の効能・効果での使用時と比べて、新たな安全性上の懸念はないものと判断する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、月経困難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。本邦における月経困難症に対する治療として、器質性月経困難症で原疾患の治療が優先される場合を除き（産婦人科外来処方マニュアル 第4版. 医学書院; 2013. p68-9）、NSAIDs、LEP 製剤及び、LNG-IUS の投与が推奨されており（産婦人科診療ガイドライン. p110-2、p143-6 等）、文献（臨婦産 2018; 72(4): 79-81）を踏まえると、NSAIDs で十分な疼痛緩和が得られない場合に、LEP 製剤及び LNG-IUS が選択されているものと考え

る。国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）の結果から、本剤の月経困難症に対する有効性が示され（7.R.1 参照）、許容可能な安全性が確認された（7.R.2 参照）こと、並びに本剤はプロゲスチン様作用を有する薬剤であることから、本剤は月経困難症に対する治療のうち、NSAIDs で十分な疼痛緩和が得られない場合の薬物治療の選択肢の一つとして、LEP 製剤及び LNG-IUS と同じ位置付けで使用されると考える。LEP 製剤及び LNG-IUS との使い分けについて、LEP 製剤にはエストロゲンが含有されており、血栓症の発症リスクが知られているが（BMJ 2011; 343: d6423）、プロゲスチン単剤投与は静脈血栓塞栓症等の血栓症の発症リスクを増加しないとの報告があり（Thromb Res 2015; 136: 1110-5）、本邦における既承認の効能・効果の子宮内膜症及び子宮腺筋症を有する患者への投与経験においても本薬の血栓症リスクは検出されていないこと、また、LNG-IUS は子宮の形態異常のある患者及び性器感染症のある患者には使用できない等の問題があることを踏まえると、各薬剤の特徴を考慮し、個々の患者の状況に応じて、本剤、LEP 製剤又は LNG-IUS が選択されると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）の結果から本剤の月経困難症に対する有用性が示されたことから、本剤は月経困難症の薬物治療の選択肢の一つとして提供されるものと判断する。本邦の診療ガイドラインで月経困難症の薬物療法として NSAIDs、LEP 製剤又は LNG-IUS が同じ位置付けで推奨されていること（産婦人科診療ガイドライン.p110-2、p143-6 等）を踏まえると、本剤はこれらの薬剤と同様に位置付けることが基本となるものと考え、本剤の薬理作用から骨への影響が懸念されるため、特に最大骨塩量に達していない年齢層の月経困難症患者に対しては本剤投与の要否が慎重に判断される必要がある（7.R.2.4）。したがって、これらの患者にはまずは骨密度への影響の懸念のない NSAIDs が投与され、NSAIDs では月経困難症の十分な改善がみられず、他の治療の選択肢がない状況下で初めて本剤の投与が考慮されることが適切と判断する。また、本邦の診療ガイドラインで月経困難症に対する薬物治療として推奨されている薬剤のうち、同様の薬理作用を有する LEP 製剤及び LNG-IUS と本剤との使い分けについては、申請者が説明したように、各薬剤の安全性プロファイルと特徴、患者の状態等の総合的な検討を踏まえて本剤が選択されるものと判断する。

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、本剤の月経困難症患者に対する有効性、及び臨床上許容できる安全性が示されていることから（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、本剤の効能・効果を「月経困難症」とすることは妥当と判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量について、以下のように説明した。国内第Ⅱ相試験（MJR3511D21 試験）の結果を踏まえ、本薬 1 日 1 mg を 2 回に分け、月経周期 2～5 日目より経口投与した国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）において（6.R 参照）、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示され、国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）の用量維持例において 8 週以降、52 週投与時まで本薬 1 mg/日投与の有効性は同程度で推移したこと（7.R.1 参照）、並びに国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）の結果より安全性も許容可能と判断されたこと（7.R.2 参照）

から、本薬 1 日 1 mg を 2 回に分け、月経周期 2～5 日目より経口投与する申請用法・用量は妥当と考える。

機構は、以下のように考える。本薬 1 日 1 mg を 2 回に分け、月経周期 2～5 日目より経口投与した国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）において本剤の月経困難症に対する臨床的に意義がある有効性が示されたこと、国内第Ⅲ相長期投与試験（MJR3511D41 試験）の用量維持例において 52 週投与時までの有効性が確認できたこと（7.R.1 参照）、及び国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）で認められた安全性について、既承認の効能・効果での有効性と安全性の関係も踏まえ、月経困難症で得られた有効性を考慮すると、臨床的に許容可能と判断できること（7.R.2 参照）から、本剤の用法・用量を、国内第Ⅲ相試験（MJR3511D31 試験）の検討用法・用量である「本薬 1 日 1 mg を 2 回に分け、月経周期 2～5 日目より経口投与」とすることは妥当と判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

月経困難症を対象とした製造販売後調査は不要であると申請者が説明していることについて、機構は以下のように考える。本剤の使用に際して注意すべき事象である不正子宮出血及び貧血、低エストロゲン症状並びに若年者での骨への影響を含む安全性について、月経困難症に対する有効性が示された本薬の用量、並びに子宮内膜症、子宮腺筋症及び本申請の適応である月経困難症の疾患の特徴も考慮すると既承認の効能・効果での使用時に比べてその発現状況が大きく異なることはないとは判断でき（7.R.2 参照）、本剤の安全性プロファイルは、本薬の既承認の効能・効果での情報からも既に明らかとなっていることを踏まえると、現時点で本申請に係る製造販売後調査は不要と判断する。

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

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。

8.2 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 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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、本品目の月経困難症に対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、月経困難症の治療の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て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)

令和元年 10 月 8 日

申請品目

[販 売 名] ディナゲスト錠 0.5 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 31 年 1 月 29 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

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) に記載した本品目の有効性、効能・効果、及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 安全性及び臨床的位置付けについて

専門委員より、以下の意見が示された。子宮内膜症患者を対象とした VISADO 試験において、本来骨量が増加するべき年齢層の患者への本剤 2 mg/日の投与で骨密度が減少していたことを踏まえると、当該患者への投与の是非は慎重に判断される必要があり、既存の治療では十分な月経困難症の改善がみられない場合に本剤の投与が検討されるべきと考える。また、当該患者への本剤投与中は定期的に骨密度を測定し、投与継続の可否を慎重に判断することが適当であり、長期投与には慎重であるべきと考える。

以上の指摘に対して、機構は、添付文書において、漫然と本剤を長期投与しないことに加えて、最大骨塩量に達していない年齢層の患者への本剤の投与は骨への影響を考慮して慎重に判断するよう注意喚起する予定であるが、上記の内容が徹底されるよう、当該患者に対する本剤の投与中は定期的な骨密度の測定を行い、その推移等から推定される将来的な骨粗鬆症等のリスクと本剤により得られるベネフィットを踏まえて投与継続の可否の判断をすること等を促す具体的な注意喚起を行うことを申請者に求める方針である旨専門委員に説明した。

以上の機構の方針を含め、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」及び「7.R.3 臨床的位置付けについて」の項に記載した機構の判断は、いずれも専門委員から支持された。

機構は、以上を踏まえ、本剤投与による骨への影響を考慮し、最大骨塩量に達していない年齢層の患者に対する投与継続の是非の判断に関する具体的な注意喚起を行うよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は、専門委員より支持された。機構は、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 21 に示す安全性検討事項等を設定すること、並びに表 22 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 21 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
・不正出血、貧血 ・アナフィラキシー	・20歳未満の症例における骨密度への影響	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

表 22：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
・なし	・医療従事者向け資料及び患者向け資料の作成と配布

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
6	注釈	頭痛、倦怠感、動悸、筋骨格硬直、抑うつ症状、うつ病、抑うつ気分、浮動性めまい、回転性めまい、体位性めまい、ほてり、不安、不眠症、多汗症、感情不安定、易刺激性、気分変化及び気力低下と定義	頭痛、倦怠感、動悸、筋骨格硬直、抑うつ症状、うつ病、抑うつ気分、浮動性めまい、回転性めまい、体位性めまい、ほてり、不安、不眠症、 <u>初期不眠症</u> 、多汗症、感情不安定、易刺激性、気分変化及び気力低下と定義

3. 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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は、本剤と同一の有効成分の既承認製剤である「ディナゲスト錠 1mg」の「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能・効果に係る再審査期間の残余期間（令和 2 年 12 月 1 日まで）とすることが適切と判断する。また、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

月経困難症

[用法・用量]

通常、成人にはジェノゲストとして 1 日 1 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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CI	Confidence interval	信頼区間
DRSP	Drospirenone	ドロスピレノン
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
LEP	Low dose estrogen-progestin	低用量エストロゲン・プロゲスチン
LNG-IUS	Levonorgestrel-releasing intrauterine system	レボノルゲストレル放出子宮内システム
LOCF	Last observation carried forward	—
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	—
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド系消炎鎮痛剤
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
PT	Preferred term	基本語
SOC	System organ class	器官別大分類
VAS	Visual analogue scale	視覚アナログ尺度
産婦人科診療ガイドライン	—	産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2017. 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会; 2017
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 0.5 mg (申請時: ディナゲスト錠 LD0.5 mg)
本薬	—	ジエノゲスト