

## 審査報告書

令和3年11月5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] レルミナ錠 40 mg  
[一般名] レルゴリクス  
[申請者] あすか製薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年1月28日  
[剤形・含量] 1錠中にレルゴリクス 40 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  
[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、本品目の子宮内膜症に基づく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

(下線部追加)

#### [用法及び用量]

通常、成人にはレルゴリクスとして 40 mg 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。

(変更なし)

#### [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3年9月3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] レルミナ錠 40 mg  
[一般名] レルゴリクス  
[申請者] あすか製薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年1月28日  
[剤形・含量] 1錠中にレルゴリクス 40 mg を含有する錠剤

## [申請時の効能・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

○子宮内膜症に基づく疼痛の改善

(下線部追加)

## [申請時の用法・用量]

通常、成人にはレルゴリクスとして 40 mg 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。

(変更なし)

## [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 .....	8
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 .....	27
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	27

## [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

本薬は、武田薬品工業株式会社が創製した非ペプチド性の GnRH アンタゴニストであり、本邦においては、2019年1月に「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」の効能・効果で承認されている。

子宮内膜症は、子宮内膜又はその類似組織が子宮腔外に異所性に存在することにより生じ（産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第4版. 日本産科婦人科学会; 2018. p133）、主な症状は、月経痛、月経時以外の下腹部痛、腰痛、性交痛等の疼痛である（子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編. 金原出版; 2010. p1-2）。現在、子宮内膜症に対する薬物治療の選択肢の一つに LH 及び FSH の分泌抑制を介した性ホルモンの血中濃度低下による子宮内膜症の症状の改善があり、国内ではこれまで GnRH アゴニストの継続的な投与による GnRH 受容体の感受性低下を介したそれらの分泌抑制が実施されてきた。一方で、子宮内膜症の GnRH アゴニストによる治療では、投与開始初期の GnRH 受容体刺激作用による LH 及び FSH の分泌促進、並びにそれに伴う性ホルモンの血中濃度の増加（フレアアップ）を生じるが、GnRH アンタゴニストでは、そのような経過をとることなく LH 及び FSH の分泌を低下させることが期待される。

本薬の子宮内膜症に係る効能・効果の取得を目的とした臨床試験は 20■年 から武田薬品工業株式会社により開始され、今般、申請者により、国内の臨床試験成績等に基づき、子宮内膜症に係る効能・効果を追加する医薬製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、海外では、本薬 120 mg 錠が米国において 2020 年 12 月に前立腺癌の効能・効果で承認されているが、2021 年 8 月現在、子宮内膜症に係る効能・効果ではいずれの国及び地域においても承認されていない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能医薬品に係るものであり、「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

本申請は新効能医薬品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ことから、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、子宮内膜症に基づく疼痛に対する本薬の作用について、以下のように説明した。GnRH によって分泌が促進される LH 及び FSH は E<sub>2</sub> の分泌を促すこと（標準産科婦人科学 第4版. 医学書院; 2011. p32-6）、並びに子宮内膜症の進展や症状は E<sub>2</sub> によって進行すること（Reprod Biomed Online 2002; 5: 12-6、Endocr Rev 2019; 40: 1048-79）が知られている。また、*in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果から、本薬は、GnRH 受容体に対する競合的な阻害作用及び血漿中 LH 濃度の低下作用等を有することが示されている（「レルミナ錠 40 mg」初回承認時資料）。以上を踏まえると、本薬は、GnRH 受容体を阻害し、血中の E<sub>2</sub> 濃度を低下させることにより子宮内膜症に基づく疼痛を改善することが期待される。

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、本剤の初回承認時に提出された効力を裏付ける試験の結果及び申請者の説明を踏まえると、本薬の GnRH 受容体に対する阻害作用に基づく E<sub>2</sub> の分泌抑制により子宮内膜症に基づく疼痛の改善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

本申請は新効能医薬品に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」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

本申請は新効能医薬品に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

#### 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

##### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験及び OCT-101 試験）では、市販製剤とフィルム層に含まれる着色剤のみが異なる T2 製剤（10、20 及び 40 mg 錠）が使用された。また、子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）では市販製剤が使用された。なお、T2 製剤 20 mg 錠は含量違い BE ガイドライン及び処方変更 BE ガイドラインに則り、市販製剤との BE が溶出試験により示されている。

本薬の血漿中濃度は、LC/MS/MS 法により測定され、定量下限は 0.01 ng/mL であった。

##### 6.2 臨床薬理試験

###### 6.2.1 患者における検討

###### 6.2.1.1 子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

日本人子宮内膜症患者に、本薬 10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回食前に反復経口投与したときの本薬の  $C_{trough}$  は、表 1 のとおりであり、いずれの用量においても本薬の血漿中濃度は投与開始 2 週間までに定常状態に達することが示された。

表 1 本薬の  $C_{trough}$  (ng/mL)

投与量 (mg)	測定時点			
	投与開始 2 週後	投与開始 4 週後	投与開始 8 週後	投与開始 12 週後
10	0.3079±0.16377 (102)	0.3356±0.21682 (103)	0.3380±0.21226 (101)	0.2928±0.19444 (98)
20	0.8022±0.56368 (100)	0.8162±0.50431 (97)	0.7982±0.66000 (92)	0.6936±0.35405 (90)
40	2.383±3.7299 (103)	2.315±3.5245 (100)	2.287±3.0492 (100)	1.992±2.8151 (99)

平均値±標準偏差 (例数)

プラセボ、本薬又はリュープロレリン（3.75 mg を 4 週に 1 回皮下投与）を反復投与したときの  $E_2$ 、LH、FSH 及びプロゲステロンの血清中濃度の推移は、表 2～表 5 のとおりであった。血清  $E_2$  濃度の平均値は、本薬の投与期間を通して用量依存的な低下を示し、本薬 40 mg 群では投与開始 2 週間から閉経レベル（20 pg/mL）未満まで低下した後、投与開始 12 週間まで閉経レベル（20 pg/mL）未満で推移したが、投与終了 28 日後には本薬の投与前と同程度まで回復した。血清 LH 濃度及び血清 FSH 濃度の平均値は、投与期間を通して本薬の用量依存的に低下する傾向が認められ、本薬 40 mg 群及びリュープロレリン群ともにベースラインと比較して低値で推移した。血清プロゲステロン濃度の平均値は、投与期間を通して、本薬各群及びリュープロレリン群ともにプラセボ群と比較して低い傾向が認められた。

表 2 血清 E<sub>2</sub>濃度の推移 (pg/mL) (FAS)

投与群	測定時点					
	ベースライン <sup>a</sup>	投与開始 2 週後	投与開始 4 週後	投与開始 8 週後	投与開始 12 週後	後観察期 <sup>b</sup>
プラセボ群	54.3±59.80 (97)	205.4±139.90 (97)	90.6±85.88 (96)	121.1±106.79 (95)	149.8±123.91 (93)	123.2±113.69 (18)
本薬 10 mg 群	57.1±53.40 (103)	130.1±154.02 (103)	81.3±105.13 (103)	70.9±66.28 (103)	90.1±98.14 (101)	116.7±107.91 (19)
本薬 20 mg 群	55.6±71.72 (100)	58.1±101.31 (100)	43.2±61.03 (99)	52.2±88.11 (96)	72.1±139.84 (92)	170.0±166.88 (22)
本薬 40 mg 群	52.5±35.34 (103)	12.7±39.18 (103)	11.2±33.39 (101)	8.2±20.64 (101)	13.3±49.29 (101)	175.8±139.60 (13)
リュープロレリン群	60.4±66.09 (80)	206.5±343.07 (80)	2.1±5.26 (79)	3.1±7.78 (78)	3.8±10.20 (75)	27.6±26.25 (10)

平均値±標準偏差 (例数)、a: 月経開始 1~5 日目、b: 治験薬投与終了 28 日後

表 3 血清 LH濃度の推移 (mIU/mL) (FAS)

投与群	測定時点					
	ベースライン <sup>a</sup>	投与開始 2 週後	投与開始 4 週後	投与開始 8 週後	投与開始 12 週後	後観察期 <sup>b</sup>
プラセボ群	3.940±2.5105 (97)	7.851±9.6551 (97)	5.759±8.4572 (96)	6.575±10.3306 (95)	6.425±8.2179 (93)	4.277±2.5226 (18)
本薬 10 mg 群	3.789±1.6048 (103)	8.107±9.0974 (103)	4.316±4.3789 (103)	4.882±5.9970 (103)	5.838±7.6968 (101)	7.762±13.5593 (19)
本薬 20 mg 群	3.819±2.0763 (100)	4.542±8.4291 (100)	2.949±2.5558 (99)	3.353±2.7942 (96)	5.493±10.9445 (92)	5.926±6.2453 (22)
本薬 40 mg 群	3.994±2.8043 (103)	1.266±3.4478 (103)	1.188±3.3008 (101)	0.957±1.3395 (101)	1.301±2.4863 (101)	3.647±1.7959 (13)
リュープロレリン群	3.734±1.7805 (80)	2.517±1.4528 (80)	0.627±0.2800 (79)	0.281±0.1989 (78)	0.238±0.1384 (75)	2.021±1.7737 (10)

平均値±標準偏差 (例数)、a: 月経開始 1~5 日目、b: 治験薬投与終了 28 日後

表 4 血清 FSH濃度の推移 (mIU/mL) (FAS)

投与群	測定時点					
	ベースライン <sup>a</sup>	投与開始 2 週後	投与開始 4 週後	投与開始 8 週後	投与開始 12 週後	後観察期 <sup>b</sup>
プラセボ群	6.433±1.9662 (97)	4.843±4.2961 (97)	6.474±4.3629 (96)	6.197±5.7041 (95)	5.533±2.9936 (93)	5.153±2.8986 (18)
本薬 10 mg 群	7.101±2.7828 (103)	6.549±2.8633 (103)	5.540±2.9462 (103)	5.572±2.7445 (103)	6.056±3.7250 (101)	6.610±3.8102 (19)
本薬 20 mg 群	7.353±4.5689 (100)	6.181±3.3981 (100)	5.076±2.7136 (99)	5.097±2.3862 (96)	5.859±4.9502 (92)	4.101±2.0193 (22)
本薬 40 mg 群	7.518±5.9428 (103)	3.800±1.9227 (103)	3.121±2.3970 (101)	2.757±1.9080 (101)	2.806±1.8637 (101)	3.681±2.2193 (13)
リュープロレリン群	7.229±3.5948 (80)	1.906±1.4819 (80)	2.204±1.2777 (79)	3.210±1.4993 (78)	3.619±1.4473 (75)	6.359±2.3103 (10)

平均値±標準偏差 (例数)、a: 月経開始 1~5 日目、b: 治験薬投与終了 28 日後

表5 血清プロゲステロン濃度の推移 (ng/mL) (FAS)

投与群	測定時点					
	ベースライン <sup>a</sup>	投与開始 2 週後	投与開始 4 週後	投与開始 8 週後	投与開始 12 週後	後観察期 <sup>b</sup>
プラセボ群	0.367±0.2374 (97)	8.219±8.1673 (97)	1.969±4.3210 (96)	3.865±6.0154 (95)	4.224±6.6269 (93)	3.104±5.5277 (18)
本薬 10 mg 群	0.444±0.4848 (103)	1.778±4.0191 (103)	2.556±4.1054 (103)	2.870±4.6452 (103)	2.883±5.2326 (101)	3.475±5.3829 (19)
本薬 20 mg 群	0.348±0.2043 (100)	0.655±1.7395 (100)	1.687±3.4741 (99)	1.484±2.9854 (96)	1.510±3.5727 (92)	6.083±5.4087 (22)
本薬 40 mg 群	0.434±0.8914 (103)	0.600±2.2123 (103)	0.502±1.3777 (101)	0.352±0.7703 (101)	0.345±0.6684 (101)	9.445±9.2868 (13)
リュープロレリン群	0.340±0.1679 (80)	0.515±1.3844 (80)	0.254±0.1404 (79)	0.266±0.1385 (78)	0.249±0.1268 (75)	0.661±1.1536 (10)

平均値±標準偏差 (例数)、a: 月経開始 1~5 日目、b: 治験薬投与終了 28 日後

### 6.2.1.2 子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅱ相長期投与試験 (OCT-101 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 20■年■月~20■年■月)

国内第Ⅱ相試験 (CCT-101 試験) を完了した日本人子宮内膜症患者に、本薬 10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回食前に反復経口投与したとき、投与開始 24 週後における本薬の  $C_{\text{trough}}$  (平均値±標準偏差) は、それぞれ  $0.2811 \pm 0.13437$  ng/mL (77 例)、 $0.6722 \pm 0.31168$  ng/mL (73 例) 及び  $1.908 \pm 2.0047$  ng/mL (84 例) であり、投与開始 12 週後の結果 (表 1) と類似していた。

プラセボ、本薬又はリュープロレリン (3.75 mg を 4 週に 1 回皮下投与) を反復投与したときの  $E_2$ 、LH、FSH 及びプロゲステロンの血清中濃度の推移は、表 6 のとおりであり、投与開始 24 週後の  $E_2$ 、LH、FSH 及びプロゲステロンの血清中濃度はいずれも投与開始 12 週後の結果 (表 2~表 5) と同様であった。

表 6 血清 E<sub>2</sub> 濃度、血清 LH 濃度、血清 FSH 濃度及び血清プロゲステロン濃度の推移 (FAS)

投与群	測定時点	
	投与開始 24 週後	後観察期 <sup>a</sup>
血清 E <sub>2</sub> 濃度 (pg/mL)		
プラセボ群	158.4±161.01 (68)	150.2±117.97 (77)
本薬 10 mg 群	84.5±109.67 (79)	129.1±126.68 (83)
本薬 20 mg 群	52.3±71.85 (74)	144.9±142.61 (77)
本薬 40 mg 群	11.7±37.61 (87)	178.6±190.85 (89)
リュープロレリン群	3.9±8.63 (61)	30.5±67.43 (69)
血清 LH 濃度 (mIU/mL)		
プラセボ群	6.188±6.6334 (68)	6.264±6.1913 (77)
本薬 10 mg 群	5.668±6.1118 (79)	7.543±9.1424 (83)
本薬 20 mg 群	3.670±2.9395 (74)	6.447±8.6445 (77)
本薬 40 mg 群	1.352±1.5916 (87)	6.590±8.9079 (89)
リュープロレリン群	0.192±0.1468 (61)	0.870±1.3407 (69)
血清 FSH 濃度 (mIU/mL)		
プラセボ群	5.751±3.3327 (68)	5.306±3.6079 (77)
本薬 10 mg 群	5.807±2.4162 (79)	5.650±3.9525 (83)
本薬 20 mg 群	5.229±2.1699 (74)	5.431±5.7715 (77)
本薬 40 mg 群	3.003±2.0197 (87)	5.161±6.3417 (89)
リュープロレリン群	4.018±1.5223 (61)	5.442±2.1984 (69)
血清プロゲステロン濃度 (ng/mL)		
プラセボ群	4.029±6.1053 (68)	4.780±7.7944 (77)
本薬 10 mg 群	2.125±3.7671 (79)	4.455±6.0513 (83)
本薬 20 mg 群	2.363±4.3576 (74)	4.807±7.5004 (77)
本薬 40 mg 群	0.580±2.2138 (87)	8.301±8.3767 (89)
リュープロレリン群	0.248±0.1171 (61)	0.882±3.7114 (69)

平均値±標準偏差 (例数)、a: 治験薬投与終了 28 日後

### 6.2.1.3 子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (TAK-385/3-A 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 20 年 月～20 年 月)

日本人子宮内膜症患者に、本薬 40 mg を 1 日 1 回食前に反復経口投与又はリュープロレリン 1.88 若しくは 3.75 mg を 4 週に 1 回反復皮下投与したときの E<sub>2</sub>、LH、FSH 及びプロゲステロンの血清中濃度の推移は、表 7～表 10 のとおりであった。

リュープロレリン群では投与開始 2 週後における血清 E<sub>2</sub> 濃度の平均値がベースラインと比較して増加したが、本薬 40 mg 群では投与開始 2 週後から血清 E<sub>2</sub> 濃度の平均値が閉経レベル (20 pg/mL) 付近まで低下した。投与開始 4 週後以降の血清 E<sub>2</sub> 濃度の平均値の推移は両群で類似しており、いずれも閉経レベル (20 pg/mL) 未満で推移した。血清 LH 濃度及び血清 FSH 濃度の平均値は、いずれの投与群においても本薬の投与期間を通してベースラインから低下した。血清プロゲステロン濃度の平均値は、本薬 40 mg 群ではベースラインと比較して大きな変化は認められなかったが、リュープロレリン群ではベースラインと比較して低値で推移した。

表 7 血清 E<sub>2</sub> 濃度の推移 (pg/mL) (FAS)

投与群	測定時点					
	ベースライン <sup>a</sup>	投与開始 2 週後	投与開始 4 週後	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	後観察期 <sup>b</sup>
本薬 40 mg 群	53.03±43.27 (171)	21.33±53.73 (171)	19.30±58.72 (170)	11.59±17.30 (166)	19.70±51.90 (164)	157.65±125.82 (165)
リュープロレリン群	56.51±48.97 (164)	182.68±322.53 (163)	10.51±35.76 (164)	10.00±10.20 (163)	10.71±17.23 (156)	33.09±63.71 (155)

平均値±標準偏差 (例数)、a: 月経開始 1～5 日目、b: 治験薬投与終了 28 日後

表 8 血清 LH 濃度の推移 (mIU/mL) (FAS)

投与群	測定時点					
	ベースライン <sup>a</sup>	投与開始 2 週後	投与開始 4 週後	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	後観察期 <sup>b</sup>
本薬 40 mg 群	3.778±2.406 (171)	1.252±2.665 (171)	1.131±2.893 (170)	0.953±1.286 (166)	2.493±9.932 (164)	7.508±11.118 (165)
リュープロレリン群	3.739±2.124 (164)	2.777±2.773 (163)	0.765±0.690 (164)	0.397±0.513 (163)	0.356±0.374 (156)	1.538±3.561 (155)

平均値±標準偏差 (例数)、a: 月経開始 1~5 日目、b: 治験薬投与終了 28 日後

表 9 血清 FSH 濃度の推移 (mIU/mL) (FAS)

投与群	測定時点					
	ベースライン <sup>a</sup>	投与開始 2 週後	投与開始 4 週後	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	後観察期 <sup>b</sup>
本薬 40 mg 群	7.765±6.617 (171)	4.192±3.929 (171)	3.379±4.835 (170)	2.884±1.973 (166)	3.721±5.135 (164)	6.124±7.446 (165)
リュープロレリン群	7.045±4.172 (164)	2.071±1.718 (163)	2.293±1.373 (164)	3.759±2.704 (163)	4.079±1.588 (156)	5.316±4.792 (155)

平均値±標準偏差 (例数)、a: 月経開始 1~5 日目、b: 治験薬投与終了 28 日後

表 10 血清プロゲステロン濃度の推移 (ng/mL) (FAS)

投与群	測定時点					
	ベースライン <sup>a</sup>	投与開始 2 週後	投与開始 4 週後	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	後観察期 <sup>b</sup>
本薬 40 mg 群	0.402±1.495 (171)	0.182±0.732 (171)	0.505±2.044 (170)	0.329±1.665 (166)	0.365±1.539 (164)	7.802±9.381 (165)
リュープロレリン群	0.375±1.690 (164)	0.693±2.268 (163)	0.112±0.106 (164)	0.102±0.065 (163)	0.139±0.391 (156)	0.458±2.120 (155)

平均値±標準偏差 (例数)、a: 月経開始 1~5 日目、b: 治験薬投与終了 28 日後

#### 6.2.4 母集団 PK 解析 (CTD 5.3.5.1-1)

日本人子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (CCT-101 試験) における 306 例から得られた血漿中本薬濃度のデータ (2241 測定点) を用いて、母集団 PK 解析が実施された。本薬の PK は 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。本薬の  $V_p/F$  及び  $Q/F$  については、日本人子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (CCT-001 試験) のデータに基づき構築した母集団 PK モデルで推定された値 ( $V_p/F$ : 4670 L、 $Q/F$ : 548 h<sup>-1</sup>) を用いた。

本薬の  $k_a$  及び  $F_{rel}$  に対する共変量の候補は、年齢、体重、BMI、除脂肪体重、糸球体濾過率、アルブミン、総ビリルビン、総コレステロール、血糖、尿素窒素、総タンパク、尿酸、クレアチニン、AST、ALT、ALP、乳酸脱水素酵素、 $\gamma$ -GTP、CK、トリグリセリド、食事 (食前投与又はそれ以外) 及び胃内 pH に影響する併用薬の有無とされたが、いずれの因子も共変量として選択されなかった。最終モデルにおける本薬の母集団 PK パラメータ (変動係数%) は、 $CL/F$  が 252 L/h (10.1%)、 $V_c/F$  が 366 L (24.9%)、 $k_a$  が 0.365 h<sup>-1</sup> (22.7%) であった。

最終モデルを用いて、日本人子宮内膜症患者に本薬 10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態での本薬の PK パラメータの推定値は、表 11 のとおりであり、いずれの用量についても子宮筋腫患者での結果と類似していた (「レルミナ錠 40 mg」初回承認時資料)。



表 11 子宮内膜症患者に本薬を反復経口投与したときの定常状態での本薬の PK パラメータ (推定値)

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	AUC <sub>τ</sub> (ng·h/mL)
10	1.34±0.487 (103)	0.269±0.098 (103)	13.0±4.74 (103)
20	3.56±1.93 (100)	0.716±0.389 (100)	34.6±18.8 (100)
40	10.5±9.43 (103)	2.11±1.90 (103)	102±91.8 (103)

平均値±標準偏差 (例数)

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、子宮内膜症患者において、本薬の用量依存的な曝露量の増加及び血清 E<sub>2</sub> 濃度の低下が認められており、本薬 40 mg 群における血清 E<sub>2</sub> 濃度はリュープロレリン群と大きく異なる値で推移することが示されたことを踏まえると、PK 及び薬力学の観点から本薬の申請用法・用量の妥当性は示されていると判断する。なお、子宮内膜症患者における本薬の用法・用量の妥当性については、国内第Ⅲ相試験 (TAK-385/3-A 試験) の有効性及び安全性の成績も踏まえて 7.R.5 項で引き続き検討する。

## 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 12 に示す 3 試験が提出された。

表 12 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	CCT-101 試験	Ⅱ	子宮内膜症患者	487 例	以下のいずれかが投与された。 ・本薬 10、20、40 mg 又は本薬のプラセボを 1 日 1 回反復経口投与及びリュープロレリンのプラセボを 4 週間に 1 回反復皮下投与 ・本薬のプラセボを 1 日 1 回反復経口投与及びリュープロレリン 3.75 mg を 4 週間に 1 回反復皮下投与	有効性 安全性
	国内	OCT-101 試験	Ⅱ	子宮内膜症患者	397 例	以下のいずれかが投与された。 ・本薬 10、20、40 mg 又は本薬のプラセボを 1 日 1 回反復経口投与及びリュープロレリンのプラセボを 4 週間に 1 回反復皮下投与 ・本薬のプラセボを 1 日 1 回反復経口投与及びリュープロレリン 3.75 mg を 4 週間に 1 回反復皮下投与	安全性 有効性
	国内	TAK-385/3-A 試験	Ⅲ	子宮内膜症患者	335 例	以下のいずれかが投与された。 ・本薬 40 mg 又は本薬のプラセボを 1 日 1 回反復経口投与及びリュープロレリンのプラセボを 4 週間に 1 回反復皮下投与 ・本薬のプラセボを 1 日 1 回反復経口投与及びリュープロレリン 1.88 又は 3.75 mg を 4 週間に 1 回反復皮下投与	有効性 安全性

## 7.1 第Ⅱ相試験

### 7.1.1 国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 20■年■月～20■年■月）

日本人子宮内膜症患者を対象に、本薬の至適用量を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 108 施設で実施された（目標症例数：プラセボ群 110 例、本薬群各 110 例、リュープロレリン群（参照群）55 例、計 495 例<sup>1)</sup>）。

本試験は前観察期、治療期（12 週間）及び後観察期（4 週間）から構成され、前観察期では Visit 2（Visit 1 以降の最初の月経開始 1～5 日目）の当日から Visit 3（Visit 1 以降の 2 回目の月経開始 1～5 日目）の前日まで単盲検下で本薬のプラセボ及びリュープロレリンのプラセボを投与し、治療期では Visit 3 の当日から二重盲検下で治験薬が以下のように投与された。

- ・ 本薬 10、20、40 mg 又は本薬のプラセボを 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与及びリュープロレリンのプラセボを 4 週間に 1 回 12 週間反復皮下投与
- ・ 本薬のプラセボを 1 日 1 回朝食前に 12 週間反復経口投与及びリュープロレリン 3.75 mg を 4 週間に 1 回 12 週間反復皮下投与

主な選択基準は、以下のいずれかの基準を満たし、Visit 1 以降 25～38 日を 1 周期とする月経（3 日以上連続的な出血を「月経」と定義）が継続して認められており、Visit 3 において月経困難症又は骨盤痛の少なくとも一方の B&B 評価スケール（表 13）が中等度以上である 20 歳以上の子宮内膜症患者とされた。

- ・ 過去 5 年以内に開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症と診断されている<sup>2)</sup>。
- ・ 過去 1 年以内に MRI により卵巣チョコレート嚢胞が認められている。

表 13 B&B 評価スケール

項目	重症度	定義	スコア
月経困難症	重度	痛みのために 1 日以上寝込み、何もできない	3
	中等度	1 日のうちで横になることがあり、仕事や家事はするが効率が低下	2
	軽度	仕事や家事の効率がやや低下	1
	症状なし	生理中の痛みなし	0
	該当せず	過去 4 週間に生理なし	0
骨盤痛 （月経期間以外）	重度	強力な鎮痛剤が必要。月経期間以外も、月経周期を通じて持続した	3
	中等度	月経周期の大部分で顕著な不快感	2
	軽度	ときに軽度な不快感	1
	なし	過去 4 週間に骨盤痛なし	0
性交疼痛症	重度	痛みのために性交を避ける	3
	中等度	性交を中断するほどの痛み	2
	軽度	我慢できる痛み	1
	症状なし	性交中の痛みなし	0
	該当せず	その他の理由で性交なし	欠測

無作為化された 487 例（プラセボ群 99 例、本薬 10 mg 群 103 例、本薬 20 mg 群 100 例、本薬 40 mg 群 103 例、リュープロレリン群 82 例、以下同順）のうち、484 例（97 例、103 例、100 例、103 例、81 例）

1) 主要評価項目について、本薬群とプラセボ群の差を -12 mm、共通の標準偏差を 30 mm と仮定し、有意水準を両側 0.05、検出力を 80% とした場合、必要症例数は 1 群 100 例であり、主要評価項目の評価不能例を約 10% と仮定し、目標症例数は各群 110 例とされた。また、リュープロレリン群については参照群であることから、目標症例数は 55 例とされた。

2) 子宮内膜症の外科的手術を過去に実施した被験者では、手術後に子宮内膜症に由来する月経困難症及び骨盤痛が再発し、12 週以上継続している場合に限る。

に治験薬が投与され、GCP 不適合と判断されたリュープロレリン群 1 例を除く 483 例（97 例、103 例、100 例、103 例、80 例）が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。治験薬が投与された 484 例のうち、治験薬の投与を完了した被験者は 463 例（93 例、101 例、92 例、101 例、76 例）であり、治験薬の投与を中止した被験者 21 例（4 例、2 例、8 例、2 例、5 例）の中止理由の内訳は、有害事象の発現が 11 例（1 例、1 例、5 例、1 例、3 例）、プロトコル不遵守が 3 例（1 例、0 例、1 例、1 例、0 例）、被験者からの中止の申し出が 3 例（0 例、1 例、1 例、0 例、1 例）、効果不十分が 1 例（1 例、0 例、0 例、0 例、0 例）、追跡不能が 1 例（1 例、0 例、0 例、0 例、0 例）、悪性腫瘍の可能性があると判断された症例が 1 例（1 例、0 例、0 例、0 例、0 例）、治験責任医師の辞任による試験の中止が 1 例（0 例、0 例、0 例、0 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目は「治療期終了時における子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量」とされた。主要評価項目の結果は表 14 のとおりであり、いずれの本薬群についてもプラセボ群との間に有意差が認められた。

表 14 治療期終了時における子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの平均値の  
ベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	評価例数	ベースライン <sup>a, b</sup>	治療期終了時 <sup>a, c</sup>	ベースラインからの変化量 <sup>a</sup>	プラセボ群との差 <sup>d, e</sup>	p 値 <sup>e</sup>
プラセボ群	97	15.61±14.32	11.85±12.33	-3.75±10.50	—	—
本薬 10 mg 群	103	14.60±11.99	8.43±10.25	-6.17±9.14	-2.91 [-5.33, -0.50]	0.0180
本薬 20 mg 群	100	15.59±15.06	7.52±12.16	-8.07±13.37	-4.33 [-6.76, -1.90]	0.0005
本薬 40 mg 群	103	15.26±11.99	4.84±9.11	-10.42±11.02	-6.84 [-9.25, -4.43]	<0.0001
リュープロレリン群	80	15.36±15.11	4.78±11.56	-10.58±10.31	—	—

a：平均値±標準偏差（mm）

b：Visit 2（Visit 1 以降の最初の月経開始 1～5 日目）の当日から Visit 3（Visit 1 以降の 2 回目の月経開始 1～5 日目）の前日までの平均値

c：治療期の最終投与日を含む直前 28 日間。ただし、治療期が 28 日未満の場合は治療期の全期間。

d：調整平均値 [両側 95%CI]

e：投与群を因子とし、ベースラインの VAS スコアの平均値を共変量とした共分散分析

初めに本薬 40 mg 群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合は、次に本薬 20 mg 群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合は、次に本薬 10 mg 群とプラセボ群の比較を行うこととされた。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 71.1%（69/97 例）、本薬 10 mg 群 79.6%（82/103 例）、本薬 20 mg 群 89%（89/100 例）、本薬 40 mg 群 94.2%（97/103 例）、リュープロレリン群 91.3%（73/80 例）であり、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で 5%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 (97 例)	本薬 10 mg 群 (103 例)	本薬 20 mg 群 (100 例)	本薬 40 mg 群 (103 例)	リュープロレリン群 (80 例)
ほてり	8.2 (8)	8.7 (9)	19.0 (19)	52.4 (54)	41.3 (33)
不正子宮出血	4.1 (4)	25.2 (26)	30.0 (30)	24.3 (25)	40.0 (32)
鼻咽頭炎	21.6 (21)	20.4 (21)	19.0 (19)	21.4 (22)	18.8 (15)
月経過多	4.1 (4)	6.8 (7)	14.0 (14)	12.6 (13)	11.3 (9)
多汗症	1.0 (1)	2.9 (3)	10.0 (10)	9.7 (10)	8.8 (7)
頭痛	9.3 (9)	3.9 (4)	11.0 (11)	5.8 (6)	10.0 (8)
性器出血	1.0 (1)	2.9 (3)	4.0 (4)	4.9 (5)	10.0 (8)
倦怠感	8.2 (8)	1.0 (1)	2.0 (2)	4.9 (5)	1.3 (1)
下痢	4.1 (4)	3.9 (4)	3.0 (3)	3.9 (4)	5.0 (4)
不規則月経	4.1 (4)	15.5 (16)	19.0 (19)	2.9 (3)	6.3 (5)
浮動性めまい	2.1 (2)	1.0 (1)	1.0 (1)	2.9 (3)	6.3 (5)
希発月経	2.1 (2)	9.7 (10)	8.0 (8)	1.0 (1)	0 (0)
湿疹	5.2 (5)	1.9 (2)	1.0 (1)	1.0 (1)	5.0 (4)

% (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 3 例（ランゲルハンス細胞組織球症、ナルコレプシー、卵巣嚢胞破裂各 1 例）、本薬 20 mg 群 1 例（肝機能検査異常）に認められ、本薬 20 mg 群で認められた肝機能検査異常は治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例（卵巣嚢胞破裂）、本薬 10 mg 群 1 例（ほてり）、本薬 20 mg 群 5 例（注射部位腫脹、肝機能検査異常、出血性卵巣嚢胞、閉経期症状、多汗症・ほてり各 1 例）、本薬 40 mg 群 1 例（薬疹）、リュープロレリン群 3 例（易刺激性・倦怠感・筋骨格硬直・頭痛・精神的機能障害・感情の平板化、浮動性めまい・ほてり、月経過多各 1 例）に認められ、プラセボ群で認められた卵巣嚢胞破裂を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.1.2 国内第Ⅱ相長期投与試験（OCT-101 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 20■年■月～20■年■月）

日本人子宮内膜症患者に本薬を 24 週間投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的として、国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験）を終了した被験者を対象とした非盲検試験が国内 101 施設で実施された（目標症例数：本薬各群 110 例、リュープロレリン群 55 例、プラセボ群 110 例、計 495 例）。

本試験は治療期（12 週間）及び後観察期（4 週間）から構成され、被験者は国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験）と同一の投与群に割り付けられ、国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験）の治療期と同一の用法・用量で治験薬が 12 週間投与された。

主な選択基準は、国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験）を完了した患者とされた。

国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験）を完了した 463 例のうち、397 例（77 例、84 例、78 例、89 例、69 例）が国内第Ⅱ相長期投与試験（OCT-101 試験）に組み入れられ、全例に治験薬が投与された。先行試験である国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験）と国内第Ⅱ相長期投与試験（OCT-101 試験）のデータが併合され、国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験）のみに参加した被験者も含め、治験薬が投与された 484 例から GCP 不適合と判断されたリュープロレリン群 1 例を除く 483 例が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。

国内第Ⅱ相長期投与試験（OCT-101 試験）に組み入れられた 397 例のうち、373 例（68 例、79 例、76 例、88 例、62 例）が治験薬の投与を完了し、治験薬の投与を中止した被験者 24 例（9 例、5 例、2 例、1 例、7 例）の中止理由の内訳は、有害事象の発現が 14 例（5 例、0 例、2 例、1 例、6 例）、被験者か

らの中止の申し出が6例（2例、3例、0例、0例、1例）、効果不十分が3例（1例、2例、0例、0例、0例）、妊娠の可能性がある判断された症例が1例（1例、0例、0例、0例、0例）であった。

有効性について、治療期終了時における子宮内膜症性骨盤痛のVASスコアの平均値のベースラインからの変化量は表16のとおりであった。

表16 治療期終了時における子宮内膜症性骨盤痛のVASスコアの平均値のベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	評価例数	ベースライン <sup>a,b</sup>	治療期終了時 <sup>a,c</sup>	ベースラインからの変化量 <sup>a</sup>
プラセボ群	97	15.61±14.32	12.39±12.75	-3.22±12.16
本薬10mg群	103	14.60±11.99	7.75±9.09	-6.85±10.56
本薬20mg群	100	15.59±15.06	6.56±11.29	-9.03±11.84
本薬40mg群	103	15.26±11.99	3.34±6.41	-11.92±11.26
リュープロレリン群	80	15.36±15.11	2.66±5.61	-12.70±12.57

a: 平均値±標準偏差 (mm)

b: 国内第II相試験 (CCT-101 試験) の Visit 2 の当日から Visit 3 の前日までの平均値

c: 治療期 (国内第II相長期投与試験 (OCT-101 試験) に移行しなかった場合は、国内第II相試験 (CCT-101 試験) の治療期) の最終投与日を含む直前 28 日間。ただし、治療期が 28 日未満の場合は治療期の全期間。

安全性について、国内第II相長期投与試験 (OCT-101 試験) の治療期における有害事象の発現割合は、プラセボ群 62.3% (48/77 例)、本薬 10mg 群 69.0% (58/84 例)、本薬 20mg 群 75.6% (59/78 例)、本薬 40mg 群 68.5% (61/89 例)、リュープロレリン群 72.5% (50/69 例) であり、いずれかの群で 5% 以上発現した有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で 5% 以上発現した有害事象の発現割合 (OCT-101 試験で治験薬が投与された集団)

	プラセボ群 (77 例)	本薬 10 mg 群 (84 例)	本薬 20 mg 群 (78 例)	本薬 40 mg 群 (89 例)	リュープロレリン群 (69 例)
上咽頭炎	24.7 (19)	22.6 (19)	17.9 (14)	19.1 (17)	20.3 (14)
不正子宮出血	6.5 (5)	16.7 (14)	20.5 (16)	10.1 (9)	2.9 (2)
関節痛	0 (0)	0 (0)	2.6 (2)	7.9 (7)	1.4 (1)
頭痛	1.3 (1)	1.2 (1)	3.8 (3)	6.7 (6)	5.8 (4)
不規則月経	1.3 (1)	8.3 (7)	5.1 (4)	5.6 (5)	0 (0)
骨密度減少	1.3 (1)	1.2 (1)	2.6 (2)	5.6 (5)	5.8 (4)
月経過多	3.9 (3)	9.5 (8)	3.8 (3)	2.2 (2)	0 (0)
ほてり	0 (0)	3.6 (3)	5.1 (4)	1.1 (1)	5.8 (4)
希発月経	0 (0)	4.8 (4)	9.0 (7)	0 (0)	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 2 例 (卵巣嚢胞破裂、出血性卵巣嚢胞各 1 例)、本薬 20mg 群 1 例 (仮性嚢胞 1 例) に認められ、いずれも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 5 例 (うつ病・動悸・ほてり・頭痛・倦怠感・睡眠障害・冷感、易刺激性・ほてり、貧血、ナルコレプシー、出血性卵巣嚢胞各 1 例)、本薬 20mg 群 2 例 (頭痛・肋間神経痛・背部痛、ほてり各 1 例)、本薬 40mg 群 1 例 (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例)、リュープロレリン群 6 例 (閉経期症状、エストロゲン欠乏症、動悸、不安障害、関節痛、アレルギー性皮膚炎各 1 例) 認められ、プラセボ群で認められたナルコレプシー及び出血性卵巣嚢胞、並びにリュープロレリン群のアレルギー性皮膚炎を除き、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 国内第Ⅲ相試験 (TAK-385/3-A 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 20■■年 ■月～20■■年 ■月)

日本人子宮内膜症患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化並行群間比較試験が国内 40 施設で実施された (目標症例数: 本薬群 160 例、リュープロレリン群 160 例、計 320 例<sup>3)</sup>)。なお、本試験では、リュープロレリンと識別不能なプラセボを準備できなかったが、評価者及び被験者は盲検下で試験が実施された。

本試験は前観察期、治療期 (24 週間) 及び後観察期 (4 週間) で構成され、前観察期では Visit 2 (Visit 1 以降の最初の月経開始 1～5 日目) の当日から Visit 3 (Visit 1 以降の 2 回目の月経開始 1～5 日目) の前日まで単盲検下で本薬のプラセボ及びリュープロレリンのプラセボを投与し、治療期では Visit 3 の当日から評価者及び被験者盲検下で治験薬が以下のように投与された。

- ・ 本薬 40 mg を 1 日 1 回朝食前に 24 週間経口投与及びリュープロレリンのプラセボを 4 週間に 1 回 24 週間反復皮下投与
- ・ 本薬のプラセボを 1 日 1 回朝食前に 24 週間反復経口投与及びリュープロレリン (1.88 又は 3.75 mg) を 4 週間に 1 回 24 週間反復皮下投与

主な選択基準は、以下のいずれかの基準を満たし、Visit 1 以降 25～38 日を 1 周期とする月経 (3 日以上連続的な出血を「月経」と定義) が継続して認められており、Visit 3 において月経困難症又は骨盤痛の少なくとも一方の B&B 評価スケール (表 13) が中等度以上及び前観察期の子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの最大値が 30 mm 超である 20 歳以上の子宮内膜症患者とされた。

- ・ 過去 5 年以内に開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症と診断されている。
- ・ 過去 1 年以内に MRI により、又は Visit 1 から Visit 2 までに超音波検査 (経膈、経腹又は経直腸) により卵巣チョコレート嚢胞が認められている。
- ・ 臨床子宮内膜症と診断され、Visit 1 から Visit 2 までに内診・直腸診によりダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限又は骨盤痛の圧痛のいずれかが認められている。

無作為化された 335 例 (本薬群 171 例、リュープロレリン群 164 例、以下同順) 全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。治験薬の投与を完了した被験者は 319 例 (165 例、154 例) であり、治験薬の投与を中止した被験者 16 例 (6 例、10 例) の中止理由の内訳は、有害事象の発現が 12 例 (5 例、7 例)、緊急避妊薬の服用が 2 例 (0 例、2 例)、心電図の異常が 1 例 (1 例、0 例)、被験者からの来院自粛の申し出 1 例 (0 例、1 例) であった。

有効性について、主要評価項目は「治療期終了時における子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの最大値のベースラインからの変化量」とされた。主要評価項目の結果は表 18 のとおりであり、本薬群とリュープロレリン群の差の両側 95%CI の上限値は事前に設定された非劣性マージン (10 mm) を下回っており、本薬のリュープロレリンに対する非劣性が示された。

3) 主要評価項目について、本薬 40 mg 群とリュープロレリン群の間には差がなく、標準偏差を 26 mm と仮定し、非劣性マージンを 10 mm、有意水準を片側 0.025、検出力を 90%とした場合、必要症例数は各群 144 例となった。評価不能例を約 10%と仮定し、目標症例数は各群 160 例 (計 320 例) とされた。

表 18 治療期終了時における子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの最大値の  
ベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	評価例数	ベースライン <sup>a,b</sup>	治療期終了時 <sup>a,c</sup>	ベースラインからの変化量 <sup>d,f</sup>	群間差 <sup>e,f</sup>
本薬群	171	65.9±17.3	13.7±19.7	-52.6±1.3	4.9 [1.2, 8.7]
リュープロレリン群	164	66.8±18.1	8.9±15.0	-57.5±1.4	-

a : 平均値±標準偏差 (mm)

b : Visit 2 の当日から Visit 3 の前日までの最大値

c : 治療期の最終投与日を含む直前 28 日間。ただし、治療期が 28 日未満の場合は、治療期の全期間。

d : 最小二乗平均値±標準誤差

e : 最小二乗平均値 [両側 95%CI]

f : 投与群を因子とし、ベースラインの VAS スコアの最大値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、本薬群 90.1% (154/171 例)、リュープロレリン群 95.7% (157/164 例) であり、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (171 例)	リュープロレリン群 (164 例)
ほてり	42.7 (73)	48.8 (80)
上咽頭炎	36.3 (62)	36.0 (59)
不正子宮出血	31.0 (53)	36.0 (59)
頭痛	15.2 (26)	17.7 (29)
月経過多	7.6 (13)	5.5 (9)
性器出血	7.0 (12)	19.5 (32)
筋骨格硬直	5.8 (10)	4.3 (7)
関節痛	5.8 (10)	4.3 (7)
多汗症	5.3 (9)	3.7 (6)
悪心	3.5 (6)	6.7 (11)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群 1 例 (狭心症)、リュープロレリン群 1 例 (手根管症候群) に認められ、狭心症は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 5 例 (下腹部痛・悪心、ほてり、疲労、蕁麻疹、狭心症各 1 例)、リュープロレリン群 7 例 (ほてり 2 例、感情不安定・閉経期症状、精神障害、手根管症候群、突発性難聴、注射部位硬結各 1 例) に認められ、リュープロレリン群で認められた突発性難聴及び注射部位硬結を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 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 国内第Ⅲ相試験 (TAK-385/3-A 試験) のデザインについて

##### 7.R.1.1.1 主要評価項目の妥当性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (TAK-385/3-A 試験) の主要評価項目を治療期終了時の子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの最大値のベースラインからの変化量としたことの妥当性について、以下のように説明した。国内第Ⅱ相試験 (CCT-101 試験) では、子宮内膜症性骨盤痛を全般的に評価することが可能となるように、評価期間中の子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。しかしながら、子宮内膜症患者にとって日常生活に支障をきたす強い痛みが QOL

を低下させる最大の要因であるとされている（子宮内膜症 病態とその治療. 診断と治療社; 2000. p57）ことから、本薬の子宮内膜症に基づく疼痛に対する有効性を評価する上でより臨床的に重要な指標は、疼痛スコアの最大値であると考えた。以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）では、「子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの最大値のベースラインからの変化量」を主要評価項目とすることが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。子宮内膜症患者における主要な治療目標は、QOLを低下させる大きな要因である強い骨盤痛の改善であることを踏まえると、国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A試験）における主要評価項目を子宮内膜症性骨盤痛のVASスコアの最大値のベースラインからの変化量としたことは妥当と判断する。ただし、子宮内膜症は、骨盤痛以外にも多様な疼痛症状を呈し、いずれもQOLに影響を及ぼすことから、それらの疼痛症状全般に対する本薬の有効性を評価するために、国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A試験）の主要評価項目に加えて、子宮内膜症に基づく疼痛に関する副次評価項目も併せて確認することが重要と判断する。

#### 7.R.1.1.2 非劣性マージンの妥当性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）で設定した非劣性マージンについて、以下のように説明した。国内第Ⅱ相長期投与試験（OCT-101 試験）の治療期終了時のリュープロレリン群とプラセボ群の VAS スコアの最大値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差 [両側 95%CI] は-41.2 [-48.5, -33.9] であったことから、国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）の非劣性マージンは、対照薬であるリュープロレリンとプラセボの効果の差よりも十分に小さい値である 10 mm と設定した。なお、国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）と国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験及び OCT-101 試験）の組入れ基準には差異があったが（7.1 及び 7.2 参照）、以下の点から、国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験及び OCT-101 試験）の結果に基づき、国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）の非劣性マージンを設定することは可能と考えた。

- 国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）のみに組み入れられた臨床子宮内膜症と、確定診断された子宮内膜症では、リュープロレリンの投与を含め治療体系が同一であること（子宮内膜症取扱い規約 第2部治療編・診療編 第2版. 金原出版; 2010. p16）。
- 臨床子宮内膜症も組み入れた国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）において、実臨床での主要な治療対象が組み入れられるよう、日常生活に支障をきたす程度の痛みを有する患者（産科と婦人科 1997; 131: 561-8、Pain 1997; 72: 95-7）に関する選択基準として「前観察期の VAS スコアの最大値が 30 mm を超える者」を設定したが、国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験及び OCT-101 試験）に組み入れられた被験者の 85.5%（413/483 例）はベースラインの子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの最大値が 30 mm 超であったこと。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験及び OCT-101 試験）と国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）の組入れ基準に差異があったものの、実臨床において臨床子宮内膜症は、確定診断された子宮内膜症と同じ治療介入が行われており、国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験及び OCT-101 試験）に登録された多くの被験者のベースラインの子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの最大値は、国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）の組入れ基準とした 30 mm 超であったことを踏まえると、非劣性マージンの設定に利用できる臨床試験成績が限られる状況では、国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）の非劣



性マージンの設定にあたって国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験及び OCT-101 試験）の結果を参考に、対照薬とプラセボの効果の差よりも十分に小さい値として非劣性マージンを設定したことは妥当と判断する。また、国内で実施された無作為化二重盲検並行群間比較試験において、ドロスピレノン/エチニルエストラジオール配合剤、ジエノゲスト又はプラセボの投与開始 24 週間における子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの最大値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はそれぞれ $-36.6\pm 23.9$ 、 $-50.0\pm 25.0$  及び $-10.7\pm 18.0$  mm であり（Fertil Steril 2017; 108: 798-805）、本邦において子宮内膜症に係る効能・効果で承認されているこれらの薬剤の子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの最大値のベースラインからの変化量を踏まえると、臨床的に許容し得る差の観点からも国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）の非劣性マージン（10 mm）は妥当と判断する。

### 7.R.1.2 有効性の評価について

申請者は、子宮内膜症に基づく疼痛に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）の主要評価項目である治療期終了時の子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの最大値のベースラインからの変化量の結果は表 18 のとおりであり、本薬のリュープロレリンに対する非劣性が示された。

また、国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）の副次評価項目（子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量、月経痛の VAS スコアの最大値の変化量、月経痛の VAS スコアの平均値の変化量、月経期間以外の子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの最大値の変化量、月経期間以外の子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの平均値の変化量、及び性交痛の VAS スコアの変化量）の結果は表 20 のとおりであり、いずれの評価項目についても本薬群及びリュープロレリン群ともに改善が認められ、その改善の程度は本薬群とリュープロレリン群で同程度であった。

表 20 子宮内膜症に基づく疼痛に関する副次評価項目の結果（TAK-385/3-A 試験、FAS）

評価項目	本薬群		リュープロレリン群	
	ベースライン	変化量 <sup>a</sup>	ベースライン	変化量 <sup>a</sup>
子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの平均値 (mm)	16.9±12.7 (171)	-11.8±12.6 (171)	16.9±14.3 (164)	-13.4±12.1 (164)
月経痛の VAS スコアの最大値 (mm)	63.3±19.2 (171)	-61.2±22.1 (171)	64.6±18.7 (164)	-64.6±18.7 (164)
月経痛の VAS スコアの平均値 (mm)	33.1±15.6 (171)	-32.0±16.5 (171)	34.2±16.0 (164)	-34.2±16.0 (164)
月経期間以外の子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの最大値 (mm)	32.9±24.2 (171)	-20.2±24.3 (171)	31.6±26.1 (164)	-22.7±23.9 (164)
月経期間以外の子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの平均値 (mm)	11.8±13.7 (171)	-6.8±13.0 (171)	11.3±15.0 (164)	-7.9±12.5 (164)
性交痛の VAS スコア (mm)	30.2±28.7 (53)	-17.9±25.3 (34)	27.4±27.7 (46)	-11.3±27.3 (22)

平均値±標準偏差（例数）

a：評価時点は性交痛の VAS スコアでは投与 24 週間後、それ以外の項目では治療期終了時

国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験）においても、主要評価項目である治療期終了時における子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量について、プラセボに対する本薬の優越性が本薬の各用量で示され、本薬 40 mg 群での変化量はリュープロレリン群と同程度であった（表 14）。また、治療期終了時における子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの最大値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群（97 例）で $-7.6\pm 24.74$  mm、本薬 10 mg 群（103 例）で $-23.1\pm$

27.74 mm、本薬 20 mg 群（100 例）で $-30.2 \pm 29.83$  mm、本薬 40 mg 群（103 例）で $-46.2 \pm 26.74$  mm、リュープロレリン群（80 例）で $-43.1 \pm 26.13$  mm であり、プラセボ群と比較して本薬各群で改善することが示され、その改善の程度は本薬 40 mg 群とリュープロレリン群で同程度であった。

以上より、子宮内膜症に基づく疼痛に対する本薬 40 mg の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）において、主要評価項目である治療期終了時における子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの最大値のベースラインからの変化量について、本薬 40 mg のリュープロレリンに対する非劣性が示されており、その他の子宮内膜症に基づく疼痛に関する副次評価項目の結果も一貫して本薬 40 mg の有効性を支持するものであった。また、国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験）の主要評価項目である治療期終了時における子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量について、本薬 40 mg のプラセボに対する優越性が示され、本薬 40 mg 群の変化量はリュープロレリン群と同程度であり、副次評価項目である治療期終了時における子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの最大値のベースラインからの変化量についても本薬 40 mg 群とリュープロレリン群で同様の結果が示された。以上より、子宮内膜症に基づく疼痛に対して本薬 40 mg は臨床的に意義のある有効性を示すものと判断する。

## 7.R.2 安全性について

機構は、国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験）、国内第Ⅱ相長期投与試験（OCT-101 試験）及び国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）での有害事象の発現状況及び以下の検討結果より、本薬投与時に発現が懸念される有害事象は臨床的に問題とならない程度に管理可能であり、認められた本薬の有効性（7.R.1 参照）を踏まえると、子宮内膜症患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

### 7.R.2.1 臨床試験で発現した有害事象について

申請者は、国内臨床試験（CCT-101 試験、OCT-101 試験及び TAK-385/3-A 試験）で発現した有害事象について、以下のように説明した。国内臨床試験（CCT-101 試験、OCT-101 試験及び TAK-385/3-A 試験）の併合解析における有害事象の発現割合は、プラセボ群で 81.4%（79/97 例）、本薬 10 mg 群で 86.4%（89/103 例）、本薬 20 mg 群で 96.0%（96/100 例）、本薬 40 mg 群で 92.0%（252/274 例）、リュープロレリン群で 96.3%（235/244 例）であり、プラセボ群と比較して本薬 20 mg 群、本薬 40 mg 群及びリュープロレリン群で高く、本薬 20 mg 群又は本薬 40 mg 群とリュープロレリン群との間にそれぞれ大きな差異は認められなかった。いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は表 21 のとおりであり、本薬 40 mg 群においてプラセボ群と比較して発現割合が 5%以上高かった有害事象は、ほてり、不正子宮出血、月経過多、多汗症及び関節痛であったが、これらの有害事象の発現割合はリュープロレリン群と比較して同程度又は低かった。発現した有害事象の重症度は、プラセボ群で発現した血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び卵巣嚢胞破裂各 1 例及びリュープロレリン群で発現したほてり 1 例が高度であったことを除き、いずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係の否定できない重篤な有害事象として、肝機能検査異常（本薬 20 mg 群 1 例）及び狭心症（本薬 40 mg 群 1 例）が認められた。肝機能検査異常については、重症度は中等度であり、本薬の投与中止後に回復し、狭心症については、重症度は中等度であり、本薬の投与中止後に軽快した。

表 21 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 (97 例)	本薬 10 mg 群 (103 例)	本薬 20 mg 群 (100 例)	本薬 40 mg 群 (274 例)	リュープロレリン群 (244 例)
ほてり	8.2 (8)	11.7 (12)	23.0 (23)	46.7 (128)	48.0 (117)
上咽頭炎	33.0 (32)	30.1 (31)	31.0 (31)	33.9 (93)	34.8 (85)
不正子宮出血	8.2 (8)	27.2 (28)	36.0 (36)	30.3 (83)	37.3 (91)
頭痛	10.3 (10)	4.9 (5)	12.0 (12)	13.5 (37)	16.4 (40)
月経過多	5.2 (5)	10.7 (11)	16.0 (16)	10.2 (28)	7.4 (18)
多汗症	1.0 (1)	3.9 (4)	11.0 (11)	6.9 (19)	6.6 (16)
性器出血	2.1 (2)	2.9 (3)	5.0 (5)	6.9 (19)	16.4 (40)
関節痛	1.0 (1)	1.0 (1)	3.0 (3)	6.2 (17)	4.1 (10)
筋骨格硬直	1.0 (1)	1.0 (1)	4.0 (4)	5.5 (15)	6.1 (15)
倦怠感	9.3 (9)	1.9 (2)	2.0 (2)	4.4 (12)	2.5 (6)
下痢	7.2 (7)	3.9 (4)	5.0 (5)	3.3 (9)	4.5 (11)
悪心	3.1 (3)	4.9 (5)	4.0 (4)	3.3 (9)	5.7 (14)
不規則月経	5.2 (5)	20.4 (21)	21.0 (21)	2.9 (8)	2.0 (5)
胃腸炎	4.1 (4)	0 (0)	5.0 (5)	2.9 (8)	3.7 (9)
季節性アレルギー	5.2 (5)	3.9 (4)	4.0 (4)	2.9 (8)	2.0 (5)
上腹部痛	6.2 (6)	1.9 (2)	6.0 (6)	2.2 (6)	3.7 (9)
湿疹	5.2 (5)	2.9 (3)	2.0 (2)	1.1 (3)	3.7 (9)
希発月経	2.1 (2)	11.7 (12)	12.0 (12)	0.4 (1)	0 (0)

%（例数）、CCT-101 試験、OCT-101 試験及び TAK-385/3-A 試験を併合

また、子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（CCT-101 試験、OCT-101 試験及び TAK-385/3-A 試験）と初回承認時に提出された子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）の有害事象の発現状況を比較したところ、認められた主な有害事象の種類は両集団で同様であり、有害事象の発現割合、重症度別の有害事象の発現割合及び因果関係別の有害事象の発現割合に集団間で大きな差異は認められなかったことから、両集団における本薬の安全性プロファイルは同様であると考えられる。

以上より、本薬を子宮内膜症患者に使用する場合において、本薬の既承認の効能・効果での使用時と比較して新たな安全性上の懸念は認められていないと判断した。

機構は、以下のように考える。本薬の使用に際して注意すべき有害事象である子宮出血に関連する有害事象、肝機能障害に関連する有害事象、骨密度の減少に関連する有害事象、更年期様症状に関連する有害事象、代謝及び心血管系の変化に関連する有害事象、及び卵巣機能への影響については、それぞれ次項以降で詳細に検討するが（7.R.2.2～7.R.2.5 参照）、それらも含め、国内臨床試験（CCT-101 試験、OCT-101 試験及び TAK-385/3-A 試験）における併合解析の結果、本薬 40 mg 群における有害事象の発現割合及び重症度は、リュープロレリン群と大きく異なるものではなく、子宮筋腫患者を対象とした臨床試験で認められた有害事象の発現状況を踏まえると、子宮筋腫患者と子宮内膜症患者で本薬の安全性プロファイルは同様であると判断する。以上より、子宮内膜症に係る効能・効果を追加するにあたり、既承認での使用と比較して新たな安全性の懸念は示されていないものと判断する。

### 7.R.2.2 子宮出血について

申請者は、本薬投与時の子宮出血に関連する有害事象の発現について、以下のように説明した。国内第Ⅱ相試験（CCT-101 試験）、国内第Ⅱ相長期投与試験（OCT-101 試験）及び国内第Ⅲ相試験（TAK-

385/3-A 試験)の併合解析における子宮出血に関連する有害事象<sup>4)</sup>の発現割合は表 22 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で高かったが、その発現割合はリュープロレリン群と比較して同程度又は低かった。また、発現した有害事象のほとんどが軽度であり、高度の有害事象は認められなかった。

表 22 子宮出血に関連する有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (97 例)	本薬 10 mg 群 (103 例)	本薬 20 mg 群 (100 例)	本薬 40 mg 群 (274 例)	リュープロレリン群 (244 例)
全体	20.6 (20)	51.5 (53)	70.0 (70)	47.8 (131)	67.2 (164)
不正子宮出血	8.2 (8)	27.2 (28)	36.0 (36)	30.3 (83)	37.3 (91)
月経過多	5.2 (5)	10.7 (11)	16.0 (16)	10.2 (28)	7.4 (18)
性器出血	2.1 (2)	2.9 (3)	5.0 (5)	6.9 (19)	16.4 (40)
不規則月経	5.2 (5)	20.4 (21)	21.0 (21)	2.9 (8)	2.0 (5)
子宮出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (3)	2.9 (7)
機能不全性子宮出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (3)	2.5 (6)
希発月経	2.1 (2)	11.7 (12)	12.0 (12)	0.4 (1)	0 (0)
月経障害	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
頻発月経	2.1 (2)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0.4 (1)
無排卵性出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)

% (例数)、CCT-101 試験、OCT-101 試験及び TAK-385/3-A 試験を併合

子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験 (CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験) の併合解析における子宮出血に関連する有害事象の発現割合は、本薬 10 mg 群で 60.4% (29/48 例)、本薬 20 mg 群で 70.9% (39/55 例)、本薬 40 mg 群で 60.9% (137/225 例) であり、発現した主な有害事象の種類や有害事象の発現割合に子宮内膜症患者と子宮筋腫患者で明らかな差異は認められなかった。

以上より、本薬投与時の子宮出血について子宮内膜症に係る効能・効果の追加にあたり追加の注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験の併合解析における本薬 40 mg 群とリュープロレリン群での子宮出血に関連する有害事象の発現状況、及び子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験の結果との異同に関する申請者の主張を踏まえると、子宮内膜症患者に本薬を投与する際に子宮出血に関連する有害事象は臨床的に大きな問題とはならないものと判断する。

### 7.R.2.3 肝機能障害について

申請者は、本薬投与時の肝機能障害について、以下のように説明した。国内臨床試験 (CCT-101 試験、OCT-101 試験及び TAK-385/3-A 試験) の併合解析における肝機能障害に関連する有害事象<sup>5)</sup>の発現割合は、表 23 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬 20 mg 群、本薬 40 mg 群及びリュープロレリン群で高かったが、本薬 40 mg 群とリュープロレリン群の間に大きな違いは認められなかった。本薬 20 mg 群 1 例 (肝機能検査異常、中等度) 及びプラセボ群 1 例 (AST 増加、中等度) を除き、発現した有害事象の重症度はいずれも軽度であった。治験薬の投与中止に至った肝機能障害に関連する有害事象は本薬 20 mg 群で 1 例 (肝機能検査異常)、本薬 40 mg 群で 1 例 (ALT 増加) 認められた。いずれも本薬との

4) MedDRA PT 「無排卵性出血」、「腔出血」、「性器出血」、「不正子宮出血」、「子宮出血」、「機能不全性子宮出血」、「過長過多不規則月経」、「月経過多」、「月経障害」、「不規則月経」、「希発月経」及び「頻発月経」

5) MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害 (広域)」

因果関係は否定されず、本薬 20 mg 群で認められた肝機能検査異常は「重篤」と報告されたが、本薬の投与中止により回復した。

表 23 肝機能障害に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (97 例)	本薬 10 mg 群 (103 例)	本薬 20 mg 群 (100 例)	本薬 40 mg 群 (274 例)	リュープロレリン群 (244 例)
全体	2.1 (2)	0 (0)	4.0 (4)	6.6 (18)	4.5 (11)
γ-GTP 増加	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	1.5 (4)	1.6 (4)
ALT 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.5 (4)	0.4 (1)
肝機能検査値上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.5 (4)	0.4 (1)
肝機能検査異常	0 (0)	0 (0)	3.0 (3)	1.1 (3)	1.2 (3)
肝機能異常	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	1.1 (3)	0.8 (2)
血中ビリルビン増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (2)	0 (0)
AST 増加	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
血中 ALP 増加	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
脂肪肝	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)

% (例数)、CCT-101 試験、OCT-101 試験及び TAK-385/3-A 試験を併合

子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験）の併合解析における肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は、本薬 10 mg 群で 4.2% (2/48 例)、本薬 20 mg 群で 3.6% (2/55 例)、本薬 40 mg 群で 12.0% (27/225 例) であり、発現した有害事象の種類や有害事象の発現割合に子宮内膜症患者と子宮筋腫患者で明らかな差異は認められなかった。

以上より、本薬投与時の肝機能障害について追加の注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験の併合解析において、肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は本薬の用量依存的に増加する傾向が認められたが、本薬 40 mg 群における当該事象の発現割合及び重症度はリュープロレリン群と同程度であったこと、並びに子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験の結果と明らかな差異は認められていないことを踏まえると、子宮内膜症患者に本薬を投与する際に既承認の効能・効果と同様の注意喚起の下で使用されることで、肝機能障害に関連する有害事象は臨床的に大きな問題とはならないものと判断する。

#### 7.R.2.4 低エストロゲンに伴う有害事象について

##### 7.R.2.4.1 骨への影響について

申請者は、本薬による骨への影響について、以下のように説明した。国内第Ⅱ相長期投与試験（OCT-101 試験）及び国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）において骨密度を測定した結果は表 24 及び 25 のとおりであり、本薬の投与量の増加に伴いベースラインからの骨密度の変化率の絶対値は大きくなり、本薬 40 mg 群とリュープロレリン群で同程度に低下した。また、本薬各群及びリュープロレリン群では、ベースラインからの骨密度の変化率の絶対値は経時的に増大し、投与開始 12 週後と比較して投与開始 24 週後で低下した。

表 24 国内第Ⅱ相長期投与試験（OCT-101 試験）における骨密度の変化率（安全性解析対象集団）

	本薬 10 mg 群	本薬 20 mg 群	本薬 40 mg 群	リュープロレリン群	プラセボ群
ベースライン (g/cm <sup>2</sup> )	1.0459±0.12503 (103)	1.0257±0.13670 (100)	1.0593±0.14940 (103)	1.0593±0.14556 (80)	1.0519±0.14157 (97)
投与開始 12 週後 (g/cm <sup>2</sup> )	1.0364±0.12955 (103)	1.0147±0.13105 (95)	1.0366±0.14413 (103)	1.0372±0.14549 (79)	1.0490±0.13912 (93)
ベースラインからの変化率 (%)	-0.95±1.875	-1.34±2.087	-2.10±2.218	-2.16±1.671	-0.07±1.727
投与開始 24 週後 (g/cm <sup>2</sup> )	1.0305±0.12859 (81)	0.9977±0.12752 (77)	0.9979±0.14045 (88)	1.0091±0.14771 (64)	1.0483±0.13204 (75)
ベースラインからの変化率 (%)	-1.61±2.338	-2.58±2.936	-4.90±2.912	-4.43±2.157	-0.23±1.986

平均値±標準偏差（例数）

表 25 国内第Ⅲ相試験（TAK-385/3-A 試験）における骨密度の変化率（安全性解析対象集団）

	本薬 40 mg 群	リュープロレリン群
ベースライン (g/cm <sup>2</sup> )	1.0438±0.1438 (168)	1.0195±0.1336 (164)
投与開始 12 週後 (g/cm <sup>2</sup> )	1.0236±0.1466 (170)	0.9992±0.1338 (163)
ベースラインからの変化率 (%)	-2.35±2.18 (167)	-2.02±2.48 (163)
投与開始 24 週後 (g/cm <sup>2</sup> )	0.9974±0.1445 (163)	0.9707±0.1343 (154)
ベースラインからの変化率 (%)	-4.80±3.10 (160)	-4.84±3.08 (154)

平均値±標準偏差（例数）

国内臨床試験（CCT-101 試験、OCT-101 試験及び TAK-385/3-A 試験）の併合解析における骨密度の減少に関連する有害事象<sup>6)</sup>の発現割合は、表 26 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬 40 mg 群及びリュープロレリン群で高かったが、本薬 40 mg 群とリュープロレリン群の間に大きな違いは認められなかった。リュープロレリン群 1 例（骨密度減少、中等度）を除き、発現した有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

表 26 骨密度の減少に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (97 例)	本薬 10 mg 群 (103 例)	本薬 20 mg 群 (100 例)	本薬 40 mg 群 (274 例)	リュープロレリン群 (244 例)
全体	1.0 (1)	1.0 (1)	2.0 (2)	5.1 (14)	5.7 (14)
骨密度減少	1.0 (1)	1.0 (1)	2.0 (2)	3.6 (10)	4.5 (11)
生化学的骨代謝マーカー上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (3)	1.2 (3)
骨吸収試験異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)

%（例数）、CCT-101 試験、OCT-101 試験及び TAK-385/3-A 試験を併合

子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験）の併合解析における骨密度の減少に関連する有害事象の発現割合は、本薬 10 mg 群で 0%（0/48 例）、本薬 20 mg 群で 1.8%（1/55 例）、本薬 40 mg 群で 9.3%（21/225 例）であり、発現した有害事象の種類や有害事象の発現割合に子宮内膜症患者と子宮筋腫患者で明らかな差異は認められなかった。

6) MedDRA SMQ「骨粗鬆症／骨減少症（広域）」

以上より、臨床試験で確認された6カ月までの投与であれば、投与期間中に臨床的に問題となる骨密度の減少が発現する可能性は低く、本薬投与終了後に骨密度は回復することが想定されることから、本薬による骨への影響は臨床的に許容可能と考える。

機構は、子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験の併合解析において、本薬の投与に伴う骨密度の低下は認められたが、その程度はリュープロレリン群と同様であり、本薬40mg群で発現した有害事象はいずれも軽度であったこと、及び子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験の結果と同様であったことを踏まえると、リュープロレリンや本薬の子宮筋腫患者に対する使用と同じく本薬の投与期間を原則として臨床試験で確認された6カ月までとするのであれば、本薬による骨への影響は臨床的に大きな問題とはならないと判断する。

#### 7.R.2.4.2 うつを含む更年期様症状について

申請者は、本薬投与時の更年期様症状の発現について、以下のように説明した。国内臨床試験（CCT-101試験、OCT-101試験及びTAK-385/3-A試験）の併合解析における更年期様症状に関連する有害事象<sup>7)</sup>の発現割合は、プラセボ群で28.9%（28/97例）、本薬10mg群で25.2%（26/103例）、本薬20mg群で44.0%（44/100例）、本薬40mg群で66.1%（181/274例）、リュープロレリン群で68.4%（167/244例）であり、いずれかの群で5%以上発現した有害事象は、表27のとおりであった。更年期様症状に関連する有害事象の発現割合は、本薬の用量依存的に増加したが、本薬40mg群とリュープロレリン群の間に大きな違いは認められなかった。また、更年期様症状に関連する有害事象のうち、うつに関連する有害事象<sup>8)</sup>の発現割合は、表28のとおりであり、投与群間に大きな違いは認められなかった。リュープロレリン群1例（ほてり、高度）を除き、更年期様症状に関連する有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

表27 いずれかの群で5%以上発現した更年期様症状に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (97例)	本薬10mg群 (103例)	本薬20mg群 (100例)	本薬40mg群 (274例)	リュープロレリン群 (244例)
全体	28.9 (28)	25.2 (26)	44.0 (44)	66.1 (181)	68.4 (167)
ほてり	8.2 (8)	11.7 (12)	23.0 (23)	46.7 (128)	48.0 (117)
頭痛	10.3 (10)	4.9 (5)	12.0 (12)	13.5 (37)	16.4 (40)
多汗症	1.0 (1)	3.9 (4)	11.0 (11)	6.9 (19)	6.6 (16)
関節痛	1.0 (1)	1.0 (1)	3.0 (3)	6.2 (17)	4.1 (10)
筋骨格硬直	1.0 (1)	1.0 (1)	4.0 (4)	5.5 (15)	6.1 (15)

%（例数）、CCT-101試験、OCT-101試験及びTAK-385/3-A試験を併合

7) MedDRA PT「脱毛症」、「円形脱毛症」、「不安」、「不安障害」、「無感情」、「感情不安定」、「月経前不快気分障害」、「不快気分」、「抑うつ気分」、「うつ病」、「閉経期うつ病」、「精神的機能障害」、「自律神経失調」、「錯感覚」、「注意力障害」、「易刺激性」、「関節痛」、「関節硬直」、「四肢痛」、「筋力低下」、「筋骨格痛」、「筋肉痛」、「筋骨格硬直」、「萎縮性外陰陰炎」、「乳房痛」、「乳房腫脹」、「浮動性めまい」、「体位性めまい」、「回転性めまい」、「疲労」、「倦怠感」、「気力低下」、「リビドー減退」、「異常感」、「びくびく感」、「冷感」、「熱感」、「ほてり」、「多汗症」、「寝汗」、「頭部不快感」、「頭痛」、「片頭痛」、「食欲亢進」、「食欲減退」、「不眠症」、「初期不眠症」、「中期不眠症」、「閉経期症状」、「エストロゲン欠乏症」、「浮腫」、「末梢性浮腫」、「動悸」、「睡眠障害」、「傾眠」、「霧視」、「体重減少」、「体重増加」

8) MedDRA SMQ「うつ病（自殺/自傷を除く）（広域）」及び「自殺/自傷（狭域）」

表 28 うつに関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (97 例)	本薬 10 mg 群 (103 例)	本薬 20 mg 群 (100 例)	本薬 40 mg 群 (274 例)	リュープロレリン群 (244 例)
全体	1.0 (1)	0 (0)	1.0 (1)	2.2 (6)	2.0 (5)
抑うつ気分	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (2)	0.8 (2)
初期不眠症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (2)	0 (0)
感情不安定	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0.8 (2)
中期不眠症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
うつ病	1.0 (1)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)
抑うつ症状	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)

% (例数)、CCT-101 試験、OCT-101 試験及び TAK-385/3-A 試験を併合

子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験）の併合解析における更年期様症状に関連する有害事象の発現割合は、本薬 10 mg 群で 25.0%（12/48 例）、本薬 20 mg 群で 47.3%（26/55 例）、本薬 40 mg 群で 58.2%（131/225 例）であり、発現した主な有害事象の種類や有害事象の発現割合に子宮内膜症患者と子宮筋腫患者で明らかな差異は認められなかった。

以上より、うつを含む更年期様症状について追加の注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験の併合解析において、本薬の影響と考えられるうつ状態を含む更年期様症状の発現が認められたが、その程度はリュープロレリン群と同様であり、発現した事象のほとんどは軽度であったこと、及び子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験の結果と同様であったことを踏まえると、リュープロレリンを含む GnRH アゴニストや子宮筋腫患者に対する本薬の使用時と同じく、投与中は患者の状態を十分に観察する等の注意喚起の下で使用されることで、うつを含む更年期様症状については臨床的に大きな問題とはならないと判断する。

#### 7.R.2.4.3 代謝及び心血管系への影響について

申請者は、本薬による代謝及び心血管系への影響について、以下のように説明した。国内臨床試験（CCT-101 試験、OCT-101 試験及び TAK-385/3-A 試験）の併合解析における代謝及び心血管系に関連する有害事象<sup>9)</sup>の発現割合は、プラセボ群で 8.2%（8/97 例）、本薬 10 mg 群で 7.8%（8/103 例）、本薬 20 mg 群で 8.0%（8/100 例）、本薬 40 mg 群で 9.1%（25/274 例）、リュープロレリン群で 9.4%（23/244 例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。また、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は認められなかった。プラセボ群 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加、高度）、本薬 40 mg 群 2 例（狭心症及び高血圧各 1 例、いずれも中等度）及びリュープロレリン群 2 例（末梢性浮腫及び体重減少各 1 例、いずれも中等度）を除き、発現した有害事象の重症度はいずれも軽度であった。本薬 40 mg 群で発現した狭心症 1 例は、治験薬との因果関係は否定されず「重篤」と報告されたが、本薬の投与中止後に軽快した。

子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）の併合解析における代謝及び心血管系に関連する有害事象の発現割合は、本薬 10 mg 群で 10.4%（5/48 例）、本薬 20 mg 群で 9.1%（5/55 例）、本薬 40 mg 群で 9.8%（22/225 例）であり、発現した有害事象の種類や有害事象の発現割合に子宮内膜症患者と子宮筋腫患者で明らかな差異は認められなかった。

9) MedDRA SMQ「脂質異常症（狭域）」、「塞栓および血栓（広域）」、「中枢神経系血管障害（広域）」、「心不全（広域）」、「虚血性心疾患（広域）」、「高血糖／糖尿病の発症（広域）」及び「高血圧（広域）」



以上より、本薬による代謝及び心血管系に関連する有害事象の発現割合及び重症度は、いずれもリュープロレリンと大きな違いはなく、当該有害事象の発現割合に子宮内膜症患者と子宮筋腫患者で明らかな差異は認められなかったことから、本薬投与時の代謝及び心血管系に関連する事象の発現が臨床問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬による血中 E<sub>2</sub> 濃度低下と代謝及び心血管系への影響との関係を示唆する報告があり (J Clin Oncol 2006; 24: 4448-56、J Androl 2008; 29: 534-9)、子宮内膜症患者を対象とした臨床試験において本薬との因果関係の否定できない重篤な狭心症が報告されていることを含め、代謝及び心血管系に関連する事象が発現していることから、本薬の投与により代謝及び心血管系に関連する事象が発現する可能性はある。子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験の併合解析における本薬 40 mg 投与時の代謝及び心血管系に関連する事象の発現割合や重症度は、リュープロレリンを上回るものではなく、子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験の結果とも明らかな差異は認められていないことから、現時点で、本薬による代謝及び心血管系への影響が臨床上大きな問題となる可能性は低いと判断するが、製造販売後に通常的安全性監視活動においてこれらの事象の発現状況について引き続き情報収集する必要があると判断する。

#### 7.R.2.5 卵巣機能への影響について

申請者は、本薬投与終了 (又は中止) 後<sup>10)</sup> 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相長期投与試験 (OCT-101 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (TAK-385/3-A 試験) における、治験薬投与終了後から月経再開までの日数は表 29 のとおりであった。治験薬投与終了後から月経回復までの期間は、本薬の投与量の増加に伴い長くなり、リュープロレリン群では本薬 40 mg 群の約 2 倍であった。

表 29 治験薬投与終了 (又は中止) 後から月経再開までの日数 (安全性解析対象集団)

試験名	投与群	評価例数	月経が再開した例数	月経再開までの日数 <sup>a</sup> (日)	月経再開までの日数 <sup>b</sup> (日)
OCT-101 試験	プラセボ群	97	93	18.0 (1, 39)	17.3±8.49
	本薬 10 mg 群	103	103	23.0 (1, 98)	21.0±12.32
	本薬 20 mg 群	100	95	28.0 (2, 84)	26.0±12.97
	本薬 40 mg 群	103	97	37.0 (8, 79)	36.9±9.49
	リュープロレリン群	80	71	72.0 (32, 159)	73.3±21.11
TAK-385/3-A 試験	本薬 40 mg 群	171	153	37.0 (0, 121)	37.1±13.01
	リュープロレリン群	164	120	64.0 (11, 168)	63.5±24.72

a : 中央値 (最小値, 最大値)

b : 平均値±標準偏差

国内第Ⅱ相長期投与試験 (OCT-101 試験) の安全性解析対象集団である 483 例のうち、月経の回復が確認されなかった被験者は 24 例 (プラセボ群 4 例、本薬群 11 例、リュープロレリン群 9 例、以下同順) であり、内訳は、月経回復前にホルモン製剤を使用した 19 例 (2 例、10 例、7 例)、外科手術を施行した 2 例 (1 例、0 例、1 例)、妊娠 1 例 (0 例、1 例、0 例)、追跡不能 1 例 (1 例、0 例、0 例) 及び治験責任医師により追跡不要と判断された 1 例 (0 例、0 例、1 例) であった。また、国内第Ⅲ相試験 (TAK-

10) OCT-101 試験：後観察期間 (4 週間) に月経の回復が認められなかった場合は、後観察期終了後も可能な限り追跡調査を実施した。

TAK-385-3-A 試験：後観察期間 (4 週間) に月経の回復が認められなかった場合は、治験薬投与終了 24 週 (168 日) 後又は最終投与被験者の最終投与 6 週 (42 日) 後のいずれか早い日まで追跡調査を実施した。

385/3-A 試験)の安全性解析対象集団である335例のうち、月経の回復が確認されなかった被験者は62例(本薬群18例、リュープロレリン群44例、以下同順)であり、内訳は、治験実施計画書で規定した追跡調査終了時点で未回復であったために調査を打ち切った26例(2例、24例)、月経回復前にホルモン製剤を使用した35例(16例、19例)、外科手術を施行した1例(0例、1例)であった。

治験実施計画書で規定した追跡調査終了時点で未回復であったために調査を打ち切った本薬群2例は本薬投与終了5~6カ月後の確認では、月経が回復していた。

以上より、国内第Ⅱ相長期投与試験(OCT-101試験)及び国内第Ⅲ相試験(TAK-385/3-A試験)において、本薬による卵巣機能への不可逆的な影響は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において、ほとんどの症例は治験薬投与終了又は中止から一定期間経過後に月経再開が確認され、月経再開までの日数はリュープロレリンを上回るものではなかった。加えて、月経再開が確認されなかった症例に関する申請者の説明を踏まえると、本薬が卵巣機能への不可逆的な影響による可能性は低いと考えることから、本薬の卵巣機能への影響は本薬の子宮内膜症での使用において、臨床的に大きな問題とはなら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、子宮内膜症の治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。子宮内膜症の治療は手術療法と薬物療法に大別され、主たる症状、年齢、挙児希望の有無等に応じて治療方法が選択される。薬物療法としては、鎮痛剤(NSAIDs)でコントロールできない疼痛の改善等を目的として、LEP及びジエノゲストが第一選択、GnRHアゴニスト及びダナゾールが第二選択として使用される(産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2020, p80-1)。

国内第Ⅲ相試験(TAK-385/3-A試験)において、子宮内膜症に基づく疼痛について、子宮内膜症に係る効能・効果で承認されているGnRHアゴニストのリュープロレリンに対する本薬40mgの非劣性が示された(7.R.1参照)。また、本薬の安全性については、リュープロレリンや本薬の子宮筋腫患者に対する使用と同様に投与期間を原則6カ月までとすることで临床上大きな問題とはならないと考える(7.R.2参照)

本薬はGnRHアンタゴニストであり、国内第Ⅲ相試験(TAK-385/3-A試験)において本薬40mg群では本薬投与2週間後から血清E<sub>2</sub>濃度は閉経レベル(20pg/mL)まで低下していることから(6.2.1.3参照)、既承認のGnRHアゴニストで生じる投与初期のフレアアップの懸念はないことに加え、既承認のGnRHアゴニストは注射剤及び点鼻剤のみであるのに対して本薬は経口剤と投与経路が異なる。

以上より、本薬は、既承認のGnRHアゴニストとは作用機序や投与経路が異なることを考慮し、既承認のGnRHアゴニストと同様に原則6カ月までの投与期間で子宮内膜症に基づく疼痛の改善を目的に使用される、既承認のGnRHアゴニストも含めた第二選択薬の一つと位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験(TAK-385/3-A試験)において、子宮内膜症に基づく疼痛に対してリュープロレリンに劣らない本薬の有効性が示されたと判断できる(7.R.1参照)。また、本薬投与時に発現が懸念される有害事象は臨床的に問題とならない程度に管理可能と判断でき、認められたベネフィットを踏まえると、本薬の安全性は許容可能と判断する(7.R.2参照)。以上より、本薬は、子宮内膜症に基づく疼痛の改善を目的に、GnRHアゴニスト等の第二選択薬と同じ位置付けで使用され、作用機序や投与経路の違い等を踏まえて第二選択薬とされるGnRHアゴニスト等と使い分けら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、本薬の子宮内膜症に基づく疼痛に対する臨床的に意義のある有効性が示され、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できることから(7.R.1及び7.R.2参照)、申請者から提示されたように、本薬の効能・効果を「子宮内膜症に基づく疼痛の改善」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、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。国内第Ⅱ相試験(CCT-101試験)において、本薬10、20及び40mgを月経開始1～5日目から投与開始し、1日1回食前に経口投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較した結果、主要評価項目である治療期終了時における子宮内膜症性骨盤痛のVASスコアの平均値のベースラインからの変化量について、全ての本薬群においてプラセボ群に対する優越性が示され、その変化量は本薬の投与量の増加に伴い大きくなり、本薬40mg群とリュープロレリン群で同程度であった(表14)。また、治療期終了時における子宮内膜症性骨盤痛のVASスコアの最大値のベースラインからの変化量についても、本薬40mg群とリュープロレリン群で同様の結果であった(7.R.1.2参照)。安全性については、本薬40mg群における有害事象の発現割合及び発現時期はリュープロレリン群と大きな違いは認められなかった(表15)。さらに、国内第Ⅱ相試験(OCT-101試験)の結果から、本薬40mgを24週間投与することにより有効性が減弱する傾向は認められず、安全性上の問題も認められなかった(表16及び表17)。

以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験(TAK-385/3-A試験)における本薬の検討用法・用量は、本薬40mgを月経開始1～5日目から投与開始し、1日1回食前に経口投与とすることが妥当と判断し、当該用法・用量で実施した国内第Ⅲ相試験(TAK-385/3-A試験)の結果、本薬の子宮内膜症に基づく疼痛に対する臨床的に意義のある有効性(7.R.1参照)及び臨床上許容可能な安全性(7.R.2参照)が示された。

したがって、子宮内膜症患者に対する本薬の用法・用量は、国内第Ⅲ相試験(TAK-385/3-A試験)と同一の「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。」とすることが妥当と考えた。

機構は、国内第Ⅱ相試験(CCT-101試験及びOCT-101試験)の結果から、国内第Ⅲ相試験(TAK-385/3-A試験)における本薬の検討用量を40mgとしたことは妥当であり、国内第Ⅲ相試験(TAK-385/3-A試験)において臨床的に意義のある有効性及び臨床上許容可能な安全性が示されたことを踏まえると、子宮内膜症患者に対する本薬の用法・用量を国内第Ⅲ相試験(TAK-385/3-A試験)と同一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

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。現在実施中の子宮筋腫患者を対象とした本剤の一般使用成績調査では目標症例数(340例)の登録が完了している。既承認の効能・効果である子宮筋腫患者を対象とした本薬の国内臨床試験と子宮内膜症患者を対象とした本薬の国内臨床試験における有害事象の発現状況を比較したところ、子宮筋腫患者と子宮内膜症患者で本薬の安全性プロファイルは同様であり(7.R.2.1参照)、製造販売後に検討すべき本剤投与に伴うリスクについて、子宮筋腫患者と子宮内膜症患者で違いはないと考えることから、子宮内膜症患者を対象とした製造

販売後調査を実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により本剤の安全性情報を収集することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験の結果から子宮内膜症患者と子宮筋腫患者での本薬の安全性プロファイルは同様であると判断でき、製造販売後の本剤の子宮筋腫患者への使用において現時点で大きな問題は生じていない。加えて、子宮筋腫患者を対象とした一般使用成績調査の登録は完了していることを踏まえると、子宮筋腫患者を対象とした一般使用成績調査の結果等に基づき、新たな懸念事項やリスク管理を行う上で情報収集が必要と判断される事項が特定された場合には、速やかに追加の安全性監視活動を実施する必要があるものの、現時点で、子宮内膜症患者を対象とした追加の安全性監視活動を新たに実施することなく、通常の安全性監視活動により本剤の安全性情報を収集とする申請者の方針は妥当と判断する。

## **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）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、本剤の子宮内膜症に基づく疼痛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。本剤は、子宮内膜症に基づく疼痛に対する治療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、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

令和3年11月4日

### 申請品目

[販売名] レルミナ錠 40 mg  
[一般名] レルゴリクス  
[申請者] あすか製薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年1月28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)に記載した本剤の安全性、臨床的位置付け、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 有効性について

専門委員より、国内第Ⅲ相試験(TAK-385/3-A試験)の主要評価項目である「子宮内膜症性骨盤痛のVASスコアの最大値のベースラインからの変化量」について、本薬40mgのリュープロレリンに対する非劣性が検証されていることは確かだが、本薬40mg群とリュープロレリン群の差の両側95%CIの下限値が0を上回った(表18)結果は、本剤の臨床的位置付けに影響を及ぼすのではないかとの意見が示された。

機構は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験(TAK-385/3-A試験)は本薬のリュープロレリンに対する非劣性を検証する目的で適切にデザインされたものであり、その主要評価項目及び非劣性マージンも妥当なものであったこと(審査報告(1)7.R.1.1.1及び7.R.1.1.2参照)等から、主要な有効性評価は妥当と判断でき、非劣性が示された上での主要評価項目の結果の群間差は、臨床的に意義のある差を示唆するようなものではないと判断する。したがって、本薬はリュープロレリンに劣らない有効性を有すると判断することは可能と考える。

以上を含め、本剤の有効性に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 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30に示す安全性検討事項等を設定すること、並びに表31に示した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、それらの検討事項について、既承認効能・効果で製造販売後に得られたデータ等を考慮すると、

まずは、追加の医薬品安全性監視活動を実施することなく、通常の医薬品安全性監視活動により本剤の安全性情報を収集することが適切と判断した。

表 30 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"> <li>骨密度減少</li> <li>肝機能障害</li> <li>うつを含む更年期様症状</li> <li>粘膜下筋腫患者における重度の不正出血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>糖尿病</li> <li>心血管疾患関連事象（心筋梗塞、脳梗塞等）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>		

表 31 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"> <li>該当なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

## 2. 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・用量で本品目を承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和9年1月7日まで）と設定する。

### [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

子宮内膜症に基づく疼痛の改善

(下線部追加)

### [用法・用量]

通常、成人にはレルゴリクスとして 40 mg 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。

(変更なし)

### [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
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>τ</sub>	—	1 投与間隔における AUC
B&B	Biberoglu & Behrman	—
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body Mass Index	肥満指数
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
C <sub>trough</sub>	Trough concentration of analyte in plasma	血漿中トラフ濃度
E <sub>2</sub>	Estradiol	エストラジオール
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
F <sub>rel</sub>	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FSH	Follicle-stimulating hormone	卵巣刺激ホルモン
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスぺプチターゼ
ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LEP	Low dose estrogen-progestin	低用量エストロゲン・プロゲスチン
LH	Luteinizing hormone	黄体化ホルモン
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴コンピューター断層撮影
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
Q/F	—	コンパートメント間の見かけのクリアランス
QOL	Quality of life	生活の質
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログ尺度
V <sub>c</sub> /F	—	中心コンパートメントの見かけの分布容積
V <sub>p</sub> /F	—	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
含量違い BE ガイドライン	—	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号）別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

処方変更 BE ガイドライン	—	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号）別紙 3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン
本剤	—	レルミナ錠 40 mg
本薬	—	レルゴリクス