

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018 に準拠して作成

## GnRH アンタゴニスト

レルゴリクス錠

**レルミナ<sup>®</sup>錠40mg****RELUMINA<sup>®</sup> Tablets 40mg**

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中レルゴリクス 40mg
一般名	和名：レルゴリクス（JAN） 洋名：Relugolix（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年1月8日 薬価基準収載年月日：2019年2月26日 販売開始年月日：2019年3月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社 販売元：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html">https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html</a>

本 IF は 2021 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

## 目次

I. 概要に関する項目	1	2. 薬理作用	62
1. 開発の経緯	1	VII. 薬物動態に関する項目	65
2. 製品の治療学的特性	1	1. 血中濃度の推移	65
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬物速度論的パラメータ	68
6. RMPの概要	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析	68
II. 名称に関する項目	5	4. 吸収	69
1. 販売名	5	5. 分布	70
2. 一般名	5	6. 代謝	72
3. 構造式又は示性式	5	7. 排泄	73
4. 分子式及び分子量	5	8. トランスポーターに関する情報	74
5. 化学名（命名法）又は本質	6	9. 透析等による除去率	74
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	10. 特定の背景を有する患者	74
III. 有効成分に関する項目	7	11. その他	75
1. 物理化学的性質	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	76
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	1. 警告内容とその理由	76
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	2. 禁忌内容とその理由	76
IV. 製剤に関する項目	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	76
1. 剤形	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	76
2. 製剤の組成	9	5. 重要な基本的注意とその理由	76
3. 添付溶解液の組成及び容量	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	77
4. 力価	10	7. 相互作用	78
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	8. 副作用	79
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	86
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	10. 過量投与	86
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	11. 適用上の注意	86
9. 溶出性	10	12. その他の注意	87
10. 容器・包装	10	IX. 非臨床試験に関する項目	88
11. 別途提供される資材類	11	1. 薬理試験	88
12. その他	11	2. 毒性試験	89
V. 治療に関する項目	12	X. 管理的事項に関する項目	91
1. 効能又は効果	12	1. 規制区分	91
2. 効能又は効果に関連する注意	12	2. 有効期間	91
3. 用法及び用量	12	3. 包装状態での貯法	91
4. 用法及び用量に関連する注意	13	4. 取扱い上の注意	91
5. 臨床成績	15	5. 患者向け資材	91
VI. 薬効薬理に関する項目	62	6. 同一成分・同効薬	91
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	62		

7. 国際誕生年月日 .....	91
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	91
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .....	92
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	92
11. 再審査期間 .....	92
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	92
13. 各種コード .....	92
14. 保険給付上の注意 .....	92
X I. 文献 .....	93
1. 引用文献 .....	93
2. その他の参考文献 .....	93
X II. 参考資料 .....	94
1. 主な外国での発売状況 .....	94
2. 海外における臨床支援情報 .....	94
X III. 備考 .....	95
その他の関連資料 .....	95

## 略語表

略語	略語の内容
B&B	Biberoglu&Behrman ※子宮内膜症の有効性を評価するための指標
BAP	骨型アルカリホスファターゼ
CHO	チャイニーズハムスター卵巢
DXA	骨量測定
E <sub>2</sub>	エストラジオール
EHP-30	Endometriosis Health Profile-30 ※子宮内膜症患者の QOL を評価する際の質問票
FBS	ウシ胎仔血清
FSH	卵胞刺激ホルモン
Gn-RH	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
h-ERG	ヒトエーテル-ア-ゴーゴー遺伝子
Ht	ヘマトクリット
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
IC <sub>90</sub>	90%阻害濃度
LH	黄体化ホルモン
NRS	Numerical Rating Scale ※痛みを数字で評価するための指標
NRU	ニュートラルレッド（色素）の取り込み
NT x	I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
P <sub>4</sub>	プロゲステロン
PBAC	Pictorial Blood Loss Assessment Chart ※月経量の評価指標
P-gp	P-糖蛋白質
PIF	光毒性係数
UFS-QOL	子宮筋腫症状-QOL
VAS	Visual Analogue Scale ※痛みの程度を視覚的に評価するための指標
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health ※仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

レルミナ<sup>®</sup>錠 40mg は、武田薬品工業株式会社（以下、武田薬品）が創製した新規の性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストであるレルゴリクス（Relugolix）を有効成分とした、子宮筋腫の諸症状（過多月経、下腹痛、腰痛、貧血）を改善する薬剤である。

従来より子宮筋腫の内分泌療法においては、GnRH アゴニスト製剤が用いられている。GnRH アゴニスト製剤は、GnRH 受容体減少作用（ダウンレギュレーション）により下垂体からの性腺刺激ホルモン（FSH・LH）の分泌及び卵巣からのエストラジオール（E<sub>2</sub>）、プロゲステロン（P<sub>4</sub>）の分泌を抑制することで効果を発揮する。

GnRH アゴニスト製剤に関しては、投与初期の GnRH 受容体への持続刺激により一過性に E<sub>2</sub> 分泌が亢進（フレアアップ）することがあることから、GnRH 受容体に直接拮抗することでフレアアップを回避できる GnRH アンタゴニストの開発が進められてきた。ただし、これまで上市された GnRH アンタゴニスト製剤には子宮筋腫の適応はなく、さらに GnRH アゴニスト製剤と同様に経口投与ができず、子宮筋腫に対する経口投与可能な薬剤が望まれていた。

このような状況のなか、武田薬品では、GnRH アンタゴニストのレルゴリクスを見出し、子宮筋腫に対する薬剤として開発に着手した。レルゴリクスは、基礎試験において下垂体の GnRH 受容体に対して選択的な拮抗作用を有することが確認され、さらに臨床試験においては血清中 E<sub>2</sub> 濃度を投与 1 日以内に低下させることも確認されている。その後、子宮筋腫の諸症状に対する第Ⅱ相用量設定試験、リュープロレリン酢酸塩との第Ⅲ相非劣性検証試験及び第Ⅲ相疼痛試験などの臨床試験が実施された。

これらの基礎試験、臨床試験の成績をもとに、2018 年 2 月、本剤はレルミナ<sup>®</sup>錠 40mg として製造販売承認取得申請が行われ、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・効果にて武田薬品が製造販売承認を取得し、あすか製薬株式会社（以下、あすか製薬）が販売してきた。なお、2020 年 2 月に武田薬品からあすか製薬が製造販売承認を承継した。

その後、子宮内膜症に関する第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅱ相長期投与試験、リュープロレリン酢酸塩との第Ⅲ相非劣性検証試験を評価資料として 2021 年 1 月に承認申請を行い、2021 年 12 月に「子宮内膜症に基づく疼痛の改善」の効能・効果にて承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的特性

- ①投与 24 時間後の血清中エストラジオール濃度の平均値は 20pg/mL 未満であった。（「V. 5. (2)臨床薬理試験 1）」の項参照）
- ②過多月経を伴う子宮筋腫患者に対する効果（過多月経の改善<sup>\*</sup>）を評価した試験で、リュープロレリン酢酸塩に対する非劣性が検証された。（第Ⅲ相子宮筋腫非劣性検証試験：主要評価項目）（「V. 5. (4)1)有効性検証試験①」の項参照）

※治験薬投与 6 週～12 週後における PBAC（Pictorial Blood loss Assessment Chart）スコア合計点が 10 点未満の患者割合

③国内臨床試験において、子宮筋腫に基づく諸症状（過多月経、下腹痛、腰痛、貧血）の改善効果が確認された。（「V. 5. (4)1)有効性検証試験①及び②」の項参照）

④骨盤痛を有する子宮内膜症患者に対する疼痛改善効果<sup>\*</sup>を評価した試験で、リュープロレリン酢酸塩に対する非劣性が検証された。（第Ⅲ相子宮内膜症非劣性検証試験：主要評価項目）（「V. 5. (4)1)有効性検証試験③」の項参照）

※治験薬投与終了前 28 日間における子宮内膜症性骨盤痛の VAS（Visual Analogue Scale）スコア最大値のベアスラインからの変化量

⑤国内臨床試験において、子宮内膜症に基づく疼痛の改善効果が確認された。（「V. 5. (4)1)有効性検証試験③」の項参照）

#### ⑥副作用

承認時までの国内の第Ⅲ相臨床試験では、342 例中 285 例（83.3%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は、ほてり、不正子宮出血、月経過多、頭痛、多汗症及び性器出血等であった。（「Ⅷ. 8. (2) ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）  
 なお、重大な副作用としてうつ状態（1%未満）、肝機能障害（頻度不明）、狭心症（1%未満）が報告されている。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

国内初の 1 日 1 回経口投与<sup>\*</sup>の GnRH アンタゴニスト製剤である。

※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。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMP」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資料（レルミナ錠を処方いただくにあたって：うつ状態を含む更年期様症状について）（「XⅢ. 備考」の項参照）</li> <li>・医療従事者向け資料（粘膜下筋腫を有する患者へレルミナ錠 40mg を処方いただくにあたって）（「XⅢ. 備考」の項参照）</li> <li>・患者向け資料（レルミナ錠を服用される方へ）（「XⅢ. 備考」の項参照）</li> </ul>
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 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。



(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

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>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

医薬品安全性監視計画	リスク最小化計画
<b>通常の医薬品安全性監視活動</b> ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。	<b>通常のリスク最小化活動</b> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b> ・一般使用成績調査	<b>追加のリスク最小化活動</b> ・医療従事者向け資材（レルミナ錠を処方いただくにあたって：うつ状態を含む更年期様症状について）の作成及び提供 ・医療従事者向け資材（粘膜下筋腫を有する患者へレルミナ錠40mgを処方いただくにあたって）の作成及び提供 ・患者向け資材（レルミナ錠を服用される患者さんへ）の作成及び提供
<b>有効性に関する調査・試験の計画</b>	
該当なし	

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

レルミナ錠 40mg

#### (2) 洋名

RELUMINA Tablets 40mg

#### (3) 名称の由来

RELUMINA : Relugolix + Illuminate

(レルミナで女性の未来を明るくするというイメージ)

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

レルゴリクス (JAN)

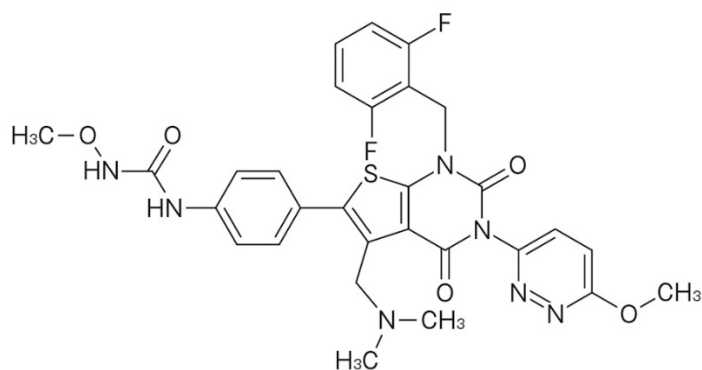
#### (2) 洋名 (命名法)

Relugolix (JAN)、relugolix (INN)

#### (3) ステム

性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 拮抗剤 : -golix

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S

分子量 : 623.63

5. 化学名（命名法）又は本質

1-(4-{1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl}phenyl)-3-methoxyurea

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：TAK-385

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～帯黄白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

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

##### (3) 吸湿性

なし (25℃/75%RH で7日間保存)

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa : 8.63

##### (6) 分配係数

###### ■1-オクタノールと各種 pH 水系溶液との分配係数 (25℃)

pH	分配係数 LogP <sup>※</sup>
3.0	-2.0
5.0	-0.80
7.0	0.93
9.0	2.8
11.0	3.2

※水相中のレルゴリクス濃度に対する 1-オクタノール相中のレルゴリクス濃度の対数

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	—	二重ポリエチレン袋/ アルミラミネート袋 (気密)	24 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃	75%RH	—	二重ポリエチレン袋/ アルミラミネート袋 (気密)	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	光	25℃	—	D65 光源 シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆った)	120 万 lx・hr	経時的に類縁物質の増加を認め たが、規格内であ った。

測定項目：性状、結晶形、確認試験、純度試験、水分、定量法

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### ①確認試験法

- i) 紫外可視吸光度測定法
- ii) 赤外吸収スペクトル測定法
- iii) 粉末 X 線回折測定法

### ②定量法

液体クロマトグラフィー




## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	レルミナ錠 40mg		
剤形	淡黄赤色のフィルムコーティング錠		
外形	表	側面	裏
			
	直径約 8.1mm 厚さ約 4.5mm 質量約 228mg		
製剤表示	レルミナ		

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	レルミナ錠 40mg
有効成分	1錠中レルゴリクス 40mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある夾雑物は、脱メチル体、メトキシアミノカルボニル付加体、カルボニル付加体、エチル体などの原薬由来の類縁物質であり、製剤化工程における製剤特有の副生成物は認められなかった。

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	—	PTP+アルミ袋 (気密) ・10錠×10シート	24ヵ月	変化なし
加速試験	40℃	75%RH	—	PTP+アルミ袋 (気密) ・10錠×10シート	6ヵ月	変化なし
光安定性試験	25℃	60%RH	D65光源	包装なし ・シャーレ(開放)	120万lx・hr	変化なし

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、溶出性、定量法、乾燥減量、硬度

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

### 9. 溶出性

溶出試験法：パドル法

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない



(2) 包装

PTP 包装：100 錠（10 錠×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート、アルミ袋、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈子宮筋腫〉

本剤による治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。

(解説)

本剤投与により子宮筋腫に基づく諸症状を改善させるが、子宮筋腫の根治療法とはならない。診療ガイドライン等を参照し、対症療法の一つの選択肢としての使用となる。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1～5 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。[2.1、9.5 参照]
- 7.2 エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6 ヶ月を超える投与は原則として行わないこと。6 ヶ月を超える投与の安全性は確立していない。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

(解説)

閉経前健康成人女性に朝食絶食下、又は朝食後に本剤 40mg を単回経口投与した時、朝食後投与では朝食絶食下投与と比較して、 $C_{max}$  及び  $AUC_{120}$  の幾何平均値の比はそれぞれ 45.43%及び 52.56%と低くなっている。一方、朝食前投与は朝食絶食下投与と大きな違いはみられなかったことから、本剤は「食前に服用」するよう患者に指導すること。

(「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響 1)」の項参照)

- (1) 本剤の妊婦への投与は禁忌であること(「Ⅶ. 2. 禁忌内容とその理由」及び「Ⅶ. 6. (5) 妊婦」の項参照) から、本剤の投与開始にあたり、妊娠していないことを確認し、また投与開始は月経周期の 1～5 日目にする。

なお、本剤投与中にも妊娠する可能性があり、また本剤の効果はホルモン性の避妊薬により減弱する可能性があることから、必ず非ホルモン性の避妊を行うよう指導すること。

- (2) 本剤投与中にエストロゲン低下作用により骨塩量が低下することが臨床試験のデータから示されているので、原則として投与期間が 6 ヶ月を超えないように注意すること。

第Ⅲ相臨床試験(CCT-002 試験、TAK-385/3-A 試験)における、本剤(40mg/日)又はリユープロレリン(1.88mg 又は 3.75mg/回/4 週)を 24 週間投与したときの、投与 12 週後及び 24 週後の骨密度のベースラインからの変化率(平均値)は、次頁の表のように投薬期間とともに低下している。

■骨密度の要約統計量（CCT-002 試験）

	本剤群（138 例）		リュープロレリン群（142 例）	
	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率
ベースライン*				
例数	138		142	
平均値	1.0800		1.0854	
標準偏差	0.15038		0.14730	
投与 12 週後				
例数	138	138	141	141
平均値	1.0627	-1.62	1.0629	-2.12
標準偏差	0.15106	2.314	0.14810	2.374
投与 24 週後				
例数	124	124	133	133
平均値	1.0385	-4.24	1.0368	-4.28
標準偏差	0.14859	3.011	0.13934	2.923

単位：g/cm<sup>2</sup>、 \* 治療期開始時

■骨密度の要約統計量（TAK-385/3-A 試験）

	本剤群（171 例）		リュープロレリン群（164 例）	
	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率
ベースライン*				
例数	168		164	
平均値	1.0438		1.0195	
標準偏差	0.1463		0.1336	
投与 12 週後				
例数	170	167	163	163
平均値	1.0236	-2.35	0.9992	-2.02
標準偏差	0.1466	2.18	0.1338	2.48
投与 24 週後				
例数	163	160	154	154
平均値	0.9974	-4.80	0.9707	-4.84
標準偏差	0.1445	3.10	0.1343	3.08

単位：g/cm<sup>2</sup>、 \* 治療期開始時

本剤の 6 ヶ月以上の長期投与や断続的に投与した際の安全性は検討されていないので、やむを得ず本剤を長期投与又は再投与、あるいは類薬に続けて投与する必要がある際には、可能な限り骨塩量のモニタリングを行い、慎重に投与の可否を判断すること。

なお、低エストロゲン状態が回復している指標と考えられる月経回復については、第Ⅲ相試験（CCT-002 試験、TAK-385/3-A 試験）での最終投与から月経回復までの期間の中央値は、本剤 40mg 群でそれぞれ 37.0 日、38.0 日、リュープロレリン群でそれぞれ 65.0 日、68.0 日であった。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験①、③」の項参照）

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### 評価資料

地域	相 試験番号	対象 (例数) a)	試験デザイン	目的	用法・用量
国内	第 I 相 CPH-001	健康成人 (72)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	臨床薬理 試験	本剤 1、5、10、20、40、80mg 又は プラセボ 1 日 1 回朝食絶食下单回投与
		健康成人 (24)	無作為化 クロスオーバー		本剤 40mg 1 日 1 回朝食後/朝食絶食下又は朝 食前/朝食絶食下投与 (Day1、8)
		健康成人 (48)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照		本剤 10、20、40mg 又はプラセボ 1 日 1 回朝食前又は朝食後、14 日 間反復投与
	第 I 相 CPH-010	健康成人 (20)	非盲検	エリスロ マイシン との薬物 相互作用 試験	本剤 20mg、1 日 1 回朝食 30 分前 投与 (Day1、15) エリスロマイシン 300mg、1 日 4 回毎食 30 分前及び就寝前反復投 与 (Day10~19)
	第 I 相 1011	健康成人 (12)	無作為化 非盲検 3×3 クロスオーバー	食事の影 響試験	本剤 40mg 1 日 1 回朝食絶食下、朝食 30 分前 又は朝食後投与
	第 II 相 CCT-001	子宮筋腫 患者 (214)	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	用量設定 試験	本剤 10、20、40mg 又はプラセボ 1 日 1 回朝食 30 分前、12 週間反 復投与
	第 III 相 CCT-002	子宮筋腫 患者 (280)	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 リュープロレリン対照	検証試験	・本剤群：本剤 40mg+リュープロ レリンプラセボ注 ・リュープロレリン群：本剤プラセ ボ+リュープロレリン注 1.88、 3.75mg 本剤は 1 日 1 回朝食前経口、リ ュープロレリンは 4 週 1 回皮下、24 週間反復投与
	第 III 相 3008	子宮筋腫 患者 (65)	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	検証試験	本剤 40mg 又はプラセボ 1 日 1 回朝食前、12 週間反復投与
	第 II 相 CCT-101	子宮内膜 症患者 (483)	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照 リュープロレリン参照	用量設定 試験	・本剤 10、20、40mg+リュープ ロレリンプラセボ注 ・本剤プラセボ+リュープロレリ ンプラセボ注 ・本剤プラセボ+リュープロレリ ン注 3.75mg 本剤は 1 日 1 回朝食 30 分前経口、 リュープロレリンは 4 週に 1 回皮 下、12 週間反復投与
	第 II 相 OCT-101	CCT-101 試験を完 了した 被験者 (483)	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間比較 プラセボ対照 リュープロレリン参照	長期継続 投与試験	・本剤 10、20、40mg+リュープ ロレリンプラセボ注 ・本剤プラセボ+リュープロレリ ンプラセボ注 ・本剤プラセボ+リュープロレリ ン注 3.75mg 本剤は 1 日 1 回朝食 30 分前経口、 リュープロレリンは 4 週に 1 回皮 下、24 週間反復投与
第 III 相 TAK- 385/3-A	子宮内膜 症患者 (335)	多施設共同 無作為化 二重盲検	検証試験	・本剤群：本剤 40mg+リュープロ レリンプラセボ注 ・リュープロレリン群：本剤プラセ	

			並行群間比較 リュープロレリン対照		ボ+リュープロレリン注 1.88、 <b>3.75mg</b> 本剤は1日1回朝食前経口、リ ユープロレリンは4週1回皮下、24 週間反復投与
--	--	--	----------------------	--	---

a) 安全性解析対象集団

評価資料 (続)

地域	相試験番号	対象 (例数) a)	試験デザイン	目的	用法
海外	第 I 相 106	健康成人 (280)	無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照 陽性対照	QT/QTc 評価試験	本剤 60、360mg、プラセボ又は モキシフロキサシン 400mg、1 日 1 回絶食下单回投与 (Day2)
	第 I 相 1009	健康成人 (12)	非盲検 2 パート	マスバラ ンス試験	・パート 1 [14C]レルゴリクス 80mg 液剤 <sup>b)</sup> 、 1 日 1 回絶食下单回投与 ・パート 2 本剤 80mg を絶食下单回投与、 その 1.75 時間後に[14C]レルゴ リクス 80µg 液剤 <sup>c)</sup> を 15 分間静 脈内投与
	第 I 相 MVT-601- 1002	軽度又は 中等度肝 機能障害 患者、健 康成人 (24)	非盲検 並行群間比較	肝機能障 害患者を 対象とし た薬物動 態試験	本剤 40mg 1 日 1 回絶食下单回投与
	第 I 相 MVT-601- 1003	重度腎機 能障害患 者、健康 成人 (16)	非盲検 並行群間比較	腎機能障 害患者を 対象とし た薬物動 態試験	本剤 40mg 1 日 1 回絶食下单回投与
	第 I 相 C27005	健康成人 (40)	非無作為化 非盲検 fixed-sequence 2 アーム	フルコナ ゾール又 はアトル バスタチ ンとの薬 物相互作 用試験	本剤 40mg、1 日 1 回朝食 30 分前 投与 (Day1、10) フルコナゾール 200mg (Day6 は 400mg) 又はアトルバスタチン 80mg、1 日 1 回朝食 30 分前反復 投与 (Day6~14)
	第 I 相 MVT-601- 1004	健康成人 (18)	非盲検 single sequence クロスオーバー	リファン ピシンの 薬物相互 作用試験	本剤 40mg、1 日 1 回絶食下投与 (Day1、13) リファンピシン 600mg、1 日 1 回 絶食下反復投与 (Day6~17)

a) 安全性解析対象集団、b) 4.7MBq (127µCi) 以下、c) 37.0kBq (1000nCi) 以下

参考資料

地域	相試験番号	対象 (例数) a)	試験デザイン	目的	用法
海外	第 I 相 101	健康成人 (72)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	薬物動態 試験	本剤 1、5、10、20、40、80mg 又はプラセボ 1 日 1 回絶食下单回投与
		健康成人 (36)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照		本剤 10、20、40mg 又はプラセボ 1 日 1 回絶食下、14 日間反復投与
		健康成人 (12)	無作為化 クロスオーバー		本剤 40mg 1 日 1 回絶食下/食後投与 (Day1、7)
	第 I 相 102	健康成人 (16)	非盲検 single sequence	CYP 指 標薬との 薬物相互 作用試験	本剤 20mg、1 日 1 回絶食下、7 日間反復投与 (Day4~10) Indiana drug cocktail、1 日 1 回 絶食下投与 (Day1、10)

a) 安全性解析対象集団

注意：本剤の効能・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」

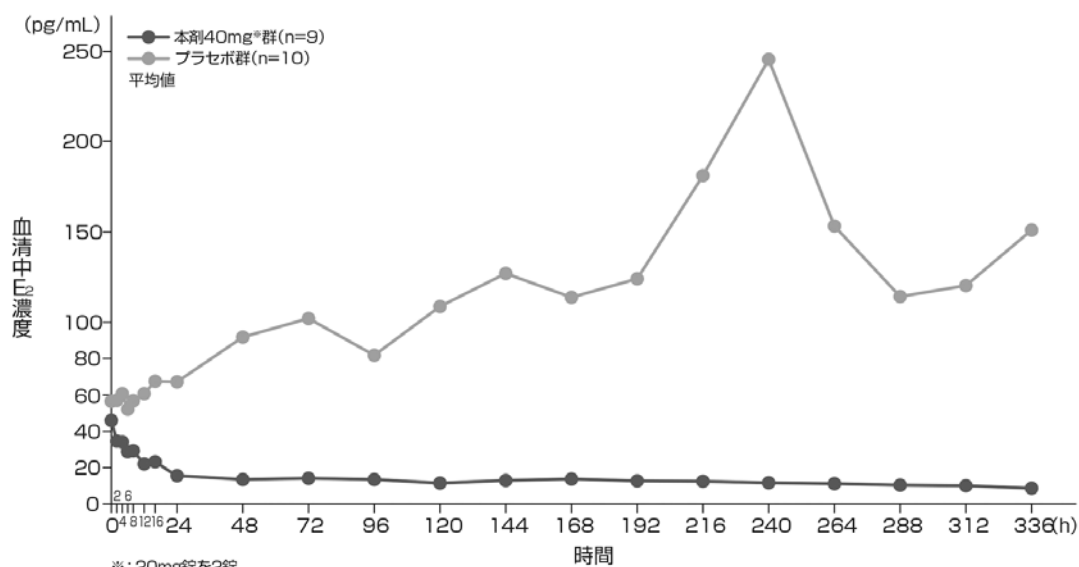
本剤の用法・用量「通常、成人にはレルゴリクスとして 40mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。  
なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。」

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 健康成人 (CPH-001 試験) <sup>1)</sup>

閉経前健康成人女性(9例)に月経周期の3～7日目から本剤 40mg(レルゴリクスとして 40mg: 20mg 錠を 2 錠)を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与時、LH、FSH、E<sub>2</sub>の血清中濃度は投与後 1 日以内に低下し、プラセボ群と比較して低く推移した。E<sub>2</sub>の血清中濃度推移は以下のとおりであった。

#### ■血清中 E<sub>2</sub> 濃度の推移



(承認時資料：2019年1月)

注意：本剤の用法・用量「通常、成人にはレルゴリクスとして 40mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。」

### 2) 子宮筋腫患者 (CCT-001 試験)

過多月経を有する子宮筋腫患者(214例)に月経周期の1～5日目から本剤 10mg、20mg、40mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食 30 分前に 12 週間経口投与し、E<sub>2</sub>、LH、FSH 及びプロゲステロンの血清中濃度推移を検討した。E<sub>2</sub>は投与量の増加に伴い、血清中濃度が低下した。LHは本剤 20mg 群及び 40mg 群で、FSHは投与量の増加に伴いベースラインと比較して血清中濃度が低下した。プロゲステロンの血清中濃度は、本剤 20mg 群及び 40mg 群ではベースラインと比較して上昇はみられなかった。

(承認時資料：2019年1月)

注意：本剤の用法・用量「通常、成人にはレルゴリクスとして 40mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。  
なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。」



### 3) 子宮筋腫患者 (CCT-002 試験)<sup>2)</sup>

過多月経を有する子宮筋腫患者 (280 例) に月経周期の 1~5 日目から本剤 (1 日 1 回 40mg 朝食前経口) 又はリュープロレリン (4 週に 1 回 1.88mg 又は 3.75mg 皮下) を 24 週間投与し、E<sub>2</sub>、LH、FSH 及びプロゲステロンの血清中濃度推移を検討した。本剤群の E<sub>2</sub> の血清中濃度は、投与 2 週間後から閉経レベルまで低下し、投与 24 週間後まで低値が持続した。投与 12 週及び 24 週間後における E<sub>2</sub> の血清中濃度は、本剤群とリュープロレリン群で同程度であった。さらに、投与終了後、リュープロレリン群と比較して本剤群では、E<sub>2</sub> の血清中濃度が速やかに回復する傾向がみられた。LH 及び FSH は、治療期を通していずれの群でもベースラインと比較して血清中濃度が低下した。プロゲステロンは、いずれの群でもベースライン時の血清中濃度が低く、治療期を通して明らかな変化はみられなかった。

(承認時資料 : 2019 年 1 月)

### 4) QT/QTc 評価試験 (106 試験) [外国人データ]

健康成人男女に本剤 60mg (70 例) 及び 360mg (70 例) を 1 日 1 回単回経口投与した時の QT 延長作用について、プラセボ (70 例) を対照、モキシフロキサシン 400mg (70 例) を陽性対照と設定して検討した。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量の調整済み平均値の本剤 60mg 群及び 360mg 群とプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の上限は、いずれの評価時点でも 10msec 未満であり、差の推定値は約 3msec であった。また、陽性対照のモキシフロキサシン群での QT 延長作用から、本試験が十分な分析感度と精度を有することが確認された。本剤投与後の QT/QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量について、未変化体の血漿中濃度の上昇に伴う増加はみられなかった。

以上の結果から、本剤の QT 間隔に及ぼす影響はないと示唆された。

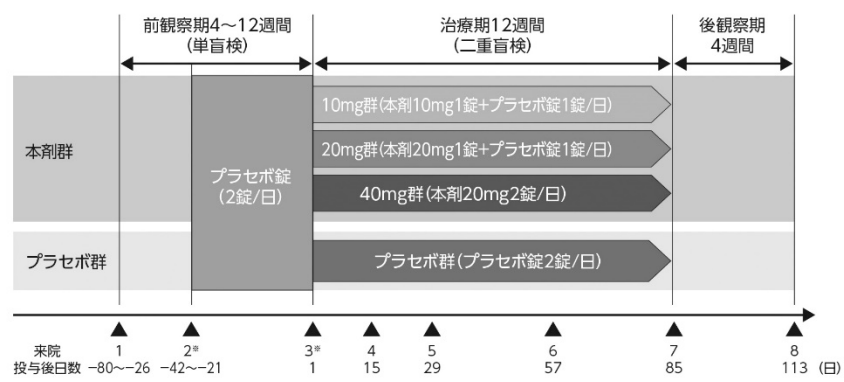
(承認時資料 : 2019 年 1 月)

注意 : 本剤の用法・用量「通常、成人にはレルゴリクスとして 40mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。  
なお、初回投与は月経周期 1~5 日目に行う。」

(3) 用量反応探索試験

用量設定試験

1) 子宮筋腫患者 (CCT-001 試験)

目的	過多月経を伴う成人子宮筋腫患者を対象に、レルゴリクスとして1日あたり10、20及び40mgを12週間投与した時の有効性及び安全性の用量反応関係、薬物動態及び薬力学的作用をプラセボと比較・検討する。
試験デザイン	第Ⅱ相、プラセボ対照、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	20歳以上の閉経前子宮筋腫患者 216例 本剤10mg群：48例、本剤20mg群：56例*、本剤40mg群：55例*、 プラセボ群：57例 ※このうち本剤20mg群1例及び40mg群1例はGCP（Good Clinical Practice違反により解析対象集団から除外された。
主な選択基準	(一次選択基準：前観察期用治験薬投与開始時への組入れ) ・来院2の直前に月経(3日以上連続的な出血)を含む月経周期(25~38日)が継続して認められている者 (二次選択基準：治療期への組入れ) ・経膈超音波検査により最長径が3cm以上の計測可能な、石灰化を伴わない筋腫核を1つ以上有する者 ・治療期の直前の月経周期1回分のPBACスコアの合計点が120点以上で、過多月経と診断された者 ・前観察期以降、月経(3日以上連続的な出血)を含む正常な月経周期(25~38日)が継続して認められている者
主な除外基準	・来院2の24週間以内に他の治験薬の投与を受けた者 ・来院1の検査結果で血中ヘモグロビン量が8.0g/dL未満であった者 ・血液系疾患(サラセミア、鎌状赤血球貧血症、葉酸欠乏症、凝固障害等)の既往又は合併がある者(鉄欠乏性貧血、潜在性鉄欠乏性貧血を除く) ・生理用品に対して重度の過敏症又は重度のアレルギーの既往がある者 ・過敏性腸症候群又は重度の間質性膀胱炎による下腹部痛を有する者
投与方法・投与量及び投与期間	前観察期の初回月経1~5日目から2回目の月経1~5日目まで単盲検下でプラセボを投与後、治療期開始時に4群(本剤10mg群、本剤20mg群、本剤40mg群、プラセボ群)に無作為に割付け、1日1回朝食30分前に12週間経口投与した。 本剤群 { 10mg群：本剤10mg1錠+プラセボ錠1錠/日 20mg群：本剤20mg1錠+プラセボ錠1錠/日 40mg群：本剤20mg2錠/日 プラセボ群：プラセボ錠2錠/日  <p>前観察期4~12週間 (単盲検)   治療期12週間 (二重盲検)   後観察期4週間</p> <p>本剤群 10mg群(本剤10mg1錠+プラセボ錠1錠/日) 20mg群(本剤20mg1錠+プラセボ錠1錠/日) 40mg群(本剤20mg2錠/日)</p> <p>プラセボ群 プラセボ群(プラセボ錠2錠/日)</p> <p>来院投与後日数 1 -80~-26 2* -42~-21 3* 1 4 15 5 29 6 57 7 85 8 113 (日)</p>
主要評価項目	治験薬投与6~12週後の経血量の減少 (PBACスコア合計点が10点未満の患者割合)

副次評価項目	有効性：経血量の減少（PBAC スコア合計点が 10 点未満の患者割合）、無月経状態（PBAC スコア合計点が 0 点の患者割合）、経血量（PBAC スコア合計点）の変化量、血中ヘモグロビン量、疼痛症状（NRS スコア）、筋腫核体積、子宮体積、生活の質 [UFS-QOL (Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life) スコア] の変化 安全性：骨密度（DXA 法：Dual energy X-ray Absorptiometry 法）、月経回復、有害事象 等
その他の評価項目	有効性：血中ヘマトクリット、血清鉄、血清フェリチン、治療期における鎮痛剤の使用状況 等 薬力学的作用：黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、エストラジオール（E <sub>2</sub> ）、プロゲステロン（P <sub>4</sub> ）
解析計画	主要評価項目：本剤各投与群とプラセボ群の群間差（本剤各投与群－プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。さらに、以下の閉検定手順に基づいて投与群間を比較した。 $\chi^2$ 検定を適用して本剤 40mg 群とプラセボ群を比較し、統計学的に有意な場合に本剤 20mg 群とプラセボ群を比較し、さらに統計学的に有意であれば、本剤 10mg 群とプラセボ群を比較した。 副次評価項目：群間差の点推定値（経血量の減少及び無月経状態）及び両側 95%信頼区間を算出した。 その他の評価項目：評価時点ごとに投与群ごとの要約統計量を算出。 検定の有意水準：5%（両側検定）

注) 評価項目における各スコアは、毎日記録された患者日誌より算出した。

来院 1 では筋腫核の最長径、以降は子宮及び筋腫核の直径を測定し、体積を算出した。なお、子宮及び筋腫核体積は、経膈超音波検査にて 3 つの径（D1、D2、D3）を測定して計算した（計算式：体積＝D1×D2×D3× $\pi$ /6）。

## ① 患者背景

項目／分類		本剤			プラセボ群 (n=57)	
		10mg 群 (n=48)	20mg 群 (n=56)	40mg 群 (n=55)		
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	42.7±4.6	42.6±5.3	41.1±4.4	42.4±5.1	
体重 (kg) <sup>a)</sup>	平均値±標準偏差	57.9±7.8	54.7±7.7	57.3±7.1	60.7±11.8	
出産の有無	有	25 (52.1)	29 (51.8)	20 (36.4)	30 (52.6)	
	無	23 (47.9)	27 (48.2)	35 (63.6)	27 (47.4)	
子宮筋腫の種類 [重複あり]	漿膜下筋腫	22 (45.8)	25 (44.6)	17 (30.9)	23 (40.4)	
	筋層内筋腫	39 (81.3)	44 (78.6)	45 (81.8)	42 (73.7)	
	粘膜下筋腫	11 (22.9)	11 (19.6)	11 (20.0)	12 (21.1)	
	子宮頸部筋腫	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.8)	
子宮筋腫に対する治療歴	薬物治療	有	9 (18.8)	21 (37.5)	13 (23.6)	18 (31.6)
		無	39 (81.3)	35 (62.5)	42 (76.4)	39 (68.4)
	手術療法	有	3 (6.3)	10 (17.9)	2 (3.6)	5 (8.8)
		無	45 (93.8)	46 (82.1)	53 (96.4)	52 (91.2)
筋腫核体積 <sup>a)</sup> (cm <sup>3</sup> )	≤28	11 (22.9)	14 (25.5)	14 (25.9)	9 (16.1)	
	28<～≤170	25 (52.1)	27 (49.1)	27 (50.0)	36 (64.3)	
	170<～≤700	12 (25.0)	14 (25.5)	11 (20.4)	11 (19.6)	
	700<	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	0 (0.0)	
子宮体積 <sup>a)</sup> (cm <sup>3</sup> )	≤28	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	28<～≤170	16 (33.3)	13 (23.6)	16 (29.6)	16 (28.6)	
	170<～≤700	26 (54.2)	36 (65.5)	30 (55.6)	32 (57.1)	
	700<	6 (12.5)	6 (10.9)	8 (14.8)	8 (14.3)	
PBAC スコア <sup>b)</sup>	120≤～<200	23 (47.9)	27 (48.2)	27 (49.1)	20 (35.1)	
	200≤～<500	20 (41.7)	21 (37.5)	26 (47.3)	27 (47.4)	
	500≤	5 (10.4)	8 (14.3)	2 (3.6)	10 (17.5)	
ヘモグロビン <sup>a)</sup> (g/dL)	<10	0 (0.0)	5 (8.9)	7 (12.7)	4 (7.0)	
	10≤～<12	21 (43.8)	17 (30.4)	18 (32.7)	23 (40.4)	
	12≤	27 (56.3)	34 (60.7)	30 (54.5)	30 (52.6)	

例数 (%)

a) 治療期開始時

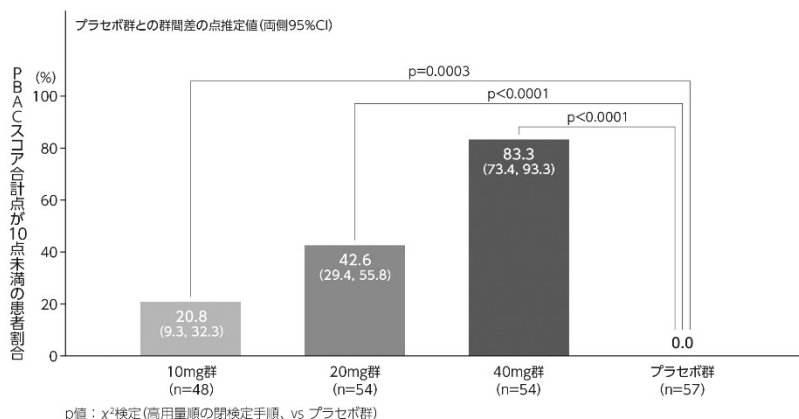
b) 来院 3 直前の月経周期 1 周期分のスコアの合計点

② 経血量（PBAC スコア）に対する効果

a. 投与 6～12 週後の PBAC スコア合計点が 10 点未満の患者割合（主要評価項目）

投与 6～12 週後の PBAC スコア合計点が 10 点未満の患者割合は本剤 10mg 群 20.8%、20mg 群 42.6%、40mg 群 83.3%であり、各本剤投与群とプラセボ群（0%）の間に有意差が認められた。

■PBAC スコア合計点が 10 点未満の患者割合（投与 6～12 週後）



b. 投与 2～6 週後及び 2～12 週後の PBAC スコア合計点が 10 点未満の患者割合（副次評価項目）

PBAC スコア合計点が 10 点未満の患者割合は、投与 2～6 週後は本剤 10mg 群 16.7%、20mg 群 41.8%、40mg 群 64.8%、プラセボ群 0%、投与 2～12 週後はそれぞれ 12.5%、30.9%、61.1%、0%であった。

c. PBAC スコア合計点が 0 点（無月経状態）である患者割合（副次評価項目）

投与 6～12 週後の PBAC スコア合計点が 0 点（無月経状態）の患者割合は、本剤 10mg 群 16.7%、20mg 群 37.0%、40mg 群 72.2%、プラセボ群 0%であった。

投与 2～6 週後及び投与 2～12 週後の PBAC スコア合計点が 0 点の患者割合は、本剤 10mg 群 12.5%及び 10.4%、20mg 群 32.7%及び 27.3%、40mg 群 55.6%及び 53.7%、プラセボ群 0%及び 0%であった。

d. 経血量（PBAC スコア合計点）の変化量（副次評価項目）

投与 6～12 週後における PBAC スコア合計点のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 10mg 群  $-1.4 \pm 222.94$ 、20mg 群  $-152.6 \pm 196.63$ 、40mg 群  $-240.8 \pm 204.65$ 、プラセボ群  $77.3 \pm 255.54$  であった。

③ 血中ヘモグロビン量に対する効果（副次評価項目）

血中ヘモグロビン量のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、投与 12 週後で本剤 10mg 群  $0.35 \pm 1.06$ g/dL、20mg 群  $0.83 \pm 1.17$ g/dL、40mg 群  $0.93 \pm 1.19$  g/dL、プラセボ群  $0.20 \pm 1.00$ g/dL であった。

鉄剤使用の有無で層別解析した投与 12 週後における血中ヘモグロビン量のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、鉄剤使用有りでは、本剤 10mg 群  $1.06 \pm 1.34$ g/dL、20mg 群  $1.28 \pm 1.49$ g/dL、40mg 群  $1.80 \pm 1.68$ g/dL、プラセボ群  $0.99 \pm 1.00$ g/dL、鉄剤使用無しでは、本剤 10mg 群  $0.05 \pm 0.75$ g/dL、20mg 群  $0.51 \pm 0.75$ g/dL、40mg 群  $0.68 \pm 0.89$ g/dL、プラセボ群  $-0.18 \pm 0.76$ g/dL であった。

④ 血中ヘマトクリット（Ht）（その他の評価項目）

投与 12 週後の Ht のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 10mg 群で  $0.77 \pm 2.79$ %、20mg 群で  $2.31 \pm 3.56$ %、40mg 群で  $2.50 \pm 3.47$ %、プラセボ群で  $0.51 \pm 2.58$ % であった。

⑤ 血清鉄（その他の評価項目）

投与 12 週後の血清鉄のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 10mg 群で  $11.0 \pm 42.94$ μg/dL、20mg 群で  $25.0 \pm 54.02$ μg/dL、40mg 群で  $27.2 \pm 42.85$ μg/dL、プラセボ群で  $2.3 \pm 57.87$ μg/dL であった。

⑥ 血清フェリチン（その他の評価項目）

投与 12 週後のフェリチンのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 10mg 群で  $-2.56 \pm 6.83$ ng/mL、20mg 群で  $3.55 \pm 10.32$ ng/mL、40mg 群で  $8.79 \pm 13.23$ ng/mL、プラセボ群で  $-3.30 \pm 7.11$ ng/mL であった。

⑦ 筋腫核体積（副次評価項目）

筋腫核体積のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、投与 2 週後で本剤 10mg 群  $-4.10 \pm 31.84$ %、20mg 群  $-15.47 \pm 30.89$ %、40mg 群  $-18.43 \pm 30.19$ %、プラセボ群  $8.72 \pm 40.96$ %、投与 12 週後で本剤 10mg 群  $-22.63 \pm 29.54$ %、20mg 群  $-36.10 \pm 32.66$ %、40mg 群  $-41.35 \pm 27.83$ %、プラセボ群  $10.19 \pm 47.16$ % であった。

⑧ 子宮体積（副次評価項目）

子宮体積のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、投与 2 週後で本剤 10mg 群  $-2.35 \pm 25.63$ %、20mg 群  $-13.99 \pm 29.08$ %、40mg 群  $-22.75 \pm 28.47$ %、プラセボ群  $7.36 \pm 42.24$ %、投与 12 週後で本剤 10mg 群  $-12.10 \pm 29.94$ %、20mg 群  $-26.66 \pm 28.04$ %、40mg 群  $-43.77 \pm 30.94$ %、プラセボ群  $9.75 \pm 57.95$ % であった。

⑨ 疼痛 NRS スコアに対する効果（副次評価項目）

NRS スコア（平均値±標準偏差）は、投与 6～12 週後で本剤 10mg 群  $0.61 \pm 1.24$ 、20mg 群  $0.36 \pm 0.62$ 、40mg 群  $0.25 \pm 0.55$ 、プラセボ群  $0.82 \pm 0.99$  であった。

投与 2～6 週後及び投与 2～12 週後の NRS スコアは、本剤 10mg 群  $0.67 \pm 1.23$  及び  $0.63 \pm 1.22$ 、20mg 群  $0.49 \pm 0.98$  及び  $0.45 \pm 0.86$ 、40mg 群  $0.30 \pm 0.57$  及び  $0.27 \pm 0.54$ 、プラセボ群  $0.82 \pm 1.05$  及び  $0.82 \pm 0.99$  であった。

⑩ 治療期における鎮痛剤の使用状況の評価（その他の評価項目）

投与 6～12 週後までに鎮痛剤を使用した日数の割合（平均値±標準偏差）は、本剤 10mg 群で  $2.71 \pm 7.33\%$ 、20mg 群で  $1.02 \pm 2.59\%$ 、40mg 群で  $1.90 \pm 10.25\%$ 、プラセボ群で  $5.85 \pm 10.35\%$  であった。

⑪ UFS-QOL スコア（副次評価項目）

症状関連スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、投与 12 週後で本剤 10mg 群  $-6.51 \pm 18.12$ 、20mg 群  $-9.08 \pm 15.66$ 、40mg 群  $-11.34 \pm 17.42$ 、プラセボ群  $-3.58 \pm 13.33$  であった。

QOL 関連スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、投与 12 週後で本剤 10mg 群  $1.61 \pm 10.59$ 、20mg 群  $2.07 \pm 10.63$ 、40mg 群で  $5.64 \pm 16.00$ 、プラセボ群  $2.20 \pm 11.56$  であった。

⑫ 骨密度に対する影響（副次評価項目）

治験薬投与 12 週後の骨密度<sup>\*</sup>のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、本剤 10mg 群で  $-0.75 \pm 2.35\%$ 、20mg 群で  $-1.93 \pm 2.26\%$ 、40mg 群で  $-2.27 \pm 2.21\%$ 、プラセボ群で  $-0.24 \pm 2.22\%$  であった。

<sup>\*</sup>骨密度は、DXA（Dual-energy X-ray Absorptiometry）法にて測定した（測定部位：第 2～第 4 腰椎）。

### ⑬ 生化学的骨代謝マーカー（副次評価項目）

#### a. 血清 NTx

投与 12 週後の血清 NTx 値のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、本剤 10mg 群で  $24.23 \pm 30.18\%$ 、20mg 群で  $32.15 \pm 41.51\%$ 、40mg 群で  $40.33 \pm 37.49\%$ 、プラセボ群で  $18.87 \pm 59.38\%$ であった。

#### b. BAP

投与 12 週後の BAP のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、本剤 10mg 群で  $5.41 \pm 19.10\%$ 、20mg 群で  $8.99 \pm 16.98\%$ 、40mg 群で  $8.73 \pm 16.71\%$ 、プラセボ群で  $2.13 \pm 15.63\%$ であった。

#### c. 骨密度と生化学的骨代謝マーカーの相関

投与群を併合し、骨密度と生化学的骨代謝マーカーのベースラインからの変化率の相関を検討した。その結果、骨密度との Spearman の相関係数は血清 NTx が  $r = -0.1060$  ( $p = 0.1250$ )、BAP が  $r = -0.0234$  ( $p = 0.7351$ ) であった。

NTx : serum type I collagen cross-linked N-telopeptide

BAP : bone-specific alkaline phosphatase

### ⑭ 月経回復への影響（副次評価項目）

治験薬を投与された 214 例のうち、月経の回復が確認されなかった患者 5 例\*（本剤 10mg 群 1 例、20mg 群 1 例、40mg 群 3 例）を除いた 209 例における治験薬の最終投与から月経回復までの期間（平均値±標準偏差）は、本剤 10mg 群で  $19.8 \pm 9.26$  日、20mg 群で  $30.8 \pm 17.72$  日、40mg 群で  $36.4 \pm 7.71$  日、プラセボ群で  $18.6 \pm 8.75$  日であった。

※月経回復が確認されなかった理由は以下のとおりである。

- ・妊娠：本剤 10mg 群 1 例

治療期に妊娠が発覚し、直ちに治験薬の投与を中止した（治験薬投与開始後 45 日）。

被験者は、治験責任医師及び担当の産科医に相談し、出産することを選択した。妊娠期間は順調で、妊娠 39 週目に出産した（体重 2850g、身長 40cm）。出産後 1 ヶ月目まで、被験者及び乳児に問題ないことが確認された。

- ・月経回復前にホルモン製剤の投与：本剤 20mg 群 1 例、40mg 群 3 例

#### ⑮ 薬力学的作用の解析（その他の評価項目）

##### a. 黄体形成ホルモン（LH）

投与 12 週後での血清 LH 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤 10mg 群で 0.42mIU/mL、20mg 群で -0.83mIU/mL、40mg 群で -2.79mIU/mL、プラセボ群で 0.59mIU/mL であった。

##### b. 卵胞刺激ホルモン（FSH）

投与 12 週後での血清 FSH 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤 10mg 群で -1.06mIU/mL、20mg 群で -0.66mIU/mL、40mg 群で -3.19mIU/mL、プラセボ群で -1.04mIU/mL であった。

##### c. エストラジオール（E<sub>2</sub>）

投与 12 週後での血清 E<sub>2</sub> 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤 10mg 群で 0.0pg/mL、20mg 群で -19.0pg/mL、40mg 群で -35.0pg/mL、プラセボ群で 59.0pg/mL であった。本剤 40mg 群では、投与 2 週後に 0.0pg/mL（定量下限未満）まで低下し、その後、投与 12 週後まで 0.0pg/mL で持続した。

##### d. プロゲステロン（P<sub>4</sub>）

投与 12 週後での血清 P<sub>4</sub> 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤 10mg 群で 0.08ng/mL、20mg 群で -0.08ng/mL、40mg 群で -0.06ng/mL、プラセボ群で 0.05ng/mL であった。

#### ⑯ サブグループ解析（その他の評価項目）

「最大の解析対象集団」を対象として、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合を、年齢、ベースラインの PBAC スコア合計点、出産の有無、ベースラインの子宮体積ごとに解析した結果、いずれの層別項目でも、本剤 40mg 群がその他の投与群と比較して高かった。

#### ⑰ 副作用

安全性評価対象例数は、本剤 10mg 群 48 例、20mg 群 55 例、40mg 群 54 例、プラセボ群 57 例であった。副作用の発現頻度は、本剤 10mg 群で 68.8% (33/48 例)、20mg 群で 90.9% (50/55 例)、40mg 群で 81.5% (44/54 例)、プラセボ群で 40.4% (23/57 例) であり、プラセボ群と比較して本剤群で高く、20mg 群で最も高かった。発現頻度がいずれかの投与群で 5%以上であった副作用は次頁の表のとおりであった。投与中止に至った副作用は、本剤 20mg 群（1 例）で耳鳴、リビドー減退、閉経期うつ病、多汗症（各 1 件）、プラセボ群（1 例）でヘモグロビン減少（1 件）であった。なお、いずれの投与群にも試験期間中に副作用による死亡例及び重篤な副作用発現例は認めなかった。



## ■主な副作用の発現頻度

投与群	本剤			プラセボ (n=57)
	10mg 群 (n=48)	20mg 群 (n=55)	40mg 群 (n=54)	
副作用発現症例数	33 (68.8)	50 (90.9)	44 (81.5)	23 (40.4)
主な副作用 <sup>a)</sup>				
ほてり	2 ( 4.2)	16 (29.1)	21 (38.9)	2 ( 3.5)
不正子宮出血	13 (27.1)	17 (30.9)	15 (27.8)	10 (17.5)
月経過多	6 (12.5)	13 (23.6)	12 (22.2)	4 ( 7.0)
不規則月経	12 (25.0)	8 (14.5)	3 ( 5.6)	0 ( 0.0)
性器出血	2 ( 4.2)	6 (10.9)	6 (11.1)	2 ( 3.5)
頭痛	1 ( 2.1)	7 (12.7)	6 (11.1)	1 ( 1.8)
希発月経	3 ( 6.3)	4 ( 7.3)	2 ( 3.7)	0 ( 0.0)
関節痛	1 ( 2.1)	0 ( 0.0)	3 ( 5.6)	1 ( 1.8)
多汗症	1 ( 2.1)	3 ( 5.5)	2 ( 3.7)	1 ( 1.8)

例数 (%)

a) 発現頻度がいずれかの投与群で5%以上であった副作用  
ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver. 15.1) の用語で表示

(承認時資料：2019年1月)

注意：本剤の用法・用量「通常、成人にはレルゴリクスとして40mgを1日1回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。」

## 2) 子宮内膜症患者 (CCT-101 試験)

目的	骨盤痛を有する子宮内膜症患者を対象に、レルゴリクスとして1日1回10、20及び40mgを12週間朝食30分前経口投与した時の有効性、安全性の用量反応関係ならびに薬物動態及び薬力学的作用についてプラセボと比較・検討するとともに、リュープロレリン酢酸塩（以下、リュープロレリン）注射剤を用いて本剤の臨床的位置づけを探索する。
試験デザイン	第Ⅱ相、プラセボ対照、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	20歳以上の閉経前子宮内膜症患者487例 本剤10mg群：103例、本剤20mg群：100例、本剤40mg群：103例、プラセボ群：99例*、リュープロレリン群：82例* ※このうちプラセボ群2例及びリュープロレリン群1例は治験薬が投与されなかったため、またリュープロレリン群1例はGCP (Good Clinical Practice) 違反により解析対象集団から除外された。

<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・子宮内膜症に由来する月経困難症及び骨盤痛を有し、来院 1 及び来院 3 にて Biberoglu&amp;Behrman (B&amp;B) 評価スケール*で少なくとも一方が中等度以上であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者</li> <li>・月経 (3 日以上連続的な出血) を含む正常な月経周期 (25~38 日) が以下のとおり確認されている者             <ol style="list-style-type: none"> <li>① 来院 1 直前に 1 回以上</li> <li>② 来院 2 直前に継続して 2 回以上</li> <li>③ 来院 1 以後に継続して 3 回以上</li> </ol> </li> <li>・来院 2 から 5 年前以内に①又は②の方法により、若しくは来院 2 から 1 年前以内に③の方法により子宮内膜症と診断された者。ただし、子宮内膜症の外科的手術を過去に実施した被験者の場合は、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こと。             <ol style="list-style-type: none"> <li>① 開腹 (Laparotomy)</li> <li>② 腹腔鏡検査 (Laparoscopy)</li> <li>③ MRI により卵巣チョコレート嚢胞を認める</li> </ol> </li> </ul> <p>*B&amp;B 評価スケール：子宮内膜症の臨床試験で使用されている有効性評価の指標 (下表参照)</p> <table border="1" data-bbox="472 757 1383 1630"> <thead> <tr> <th>カテゴリー</th> <th>重症度</th> <th>説明</th> <th>数値変換</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">月経困難症</td> <td>重度</td> <td>痛みのために 1 日以上寝込み、何もできない</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td>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</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>軽度</td> <td>仕事や家事の効率がやや低下</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>症状なし</td> <td>生理中の痛みなし</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>該当せず</td> <td>該当せず。過去 4 週間に生理なし</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">骨盤痛 (月経期間以外)</td> <td>重度</td> <td>強力な鎮痛薬が必要。月経期間以外も、月経周期を通じて持続した</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td>月経周期の大部分で顕著な不快感</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>軽度</td> <td>ときに軽度な不快感</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>なし</td> <td>過去 4 週間に骨盤痛なし</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">性交疼痛症</td> <td>重度</td> <td>痛みのために性交を避ける</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td>性交を中断するほどの痛み</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>軽度</td> <td>我慢できる痛み</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>症状なし 該当せず</td> <td>性交中に痛みなし 該当せず。その他の理由で性交なし</td> <td>0 欠測</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">骨盤部の圧痛</td> <td>重度</td> <td>圧痛により内診が不可能</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td>内診時に強い圧痛</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>軽度</td> <td>内診時にごくわずかな圧痛</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>なし</td> <td>内診時に圧痛なし</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">硬結</td> <td>重度</td> <td>子宮付属器及びダグラス窩に結節、子宮可動性の高度な制限</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td>肥厚・硬結した子宮付属器及びダグラス窩、子宮可動性の制限</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>軽度</td> <td>子宮可動性はあるが、ダグラス窩に硬結</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>なし</td> <td>子宮可動性があり、硬結なし</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	カテゴリー	重症度	説明	数値変換	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	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	強力な鎮痛薬が必要。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 該当せず	性交中に痛みなし 該当せず。その他の理由で性交なし	0 欠測	骨盤部の圧痛	重度	圧痛により内診が不可能	3	中等度	内診時に強い圧痛	2	軽度	内診時にごくわずかな圧痛	1	なし	内診時に圧痛なし	0	硬結	重度	子宮付属器及びダグラス窩に結節、子宮可動性の高度な制限	3	中等度	肥厚・硬結した子宮付属器及びダグラス窩、子宮可動性の制限	2	軽度	子宮可動性はあるが、ダグラス窩に硬結	1	なし	子宮可動性があり、硬結なし	0
カテゴリー	重症度	説明	数値変換																																																																						
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	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	強力な鎮痛薬が必要。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 該当せず	性交中に痛みなし 該当せず。その他の理由で性交なし	0 欠測																																																																						
骨盤部の圧痛	重度	圧痛により内診が不可能	3																																																																						
	中等度	内診時に強い圧痛	2																																																																						
	軽度	内診時にごくわずかな圧痛	1																																																																						
	なし	内診時に圧痛なし	0																																																																						
硬結	重度	子宮付属器及びダグラス窩に結節、子宮可動性の高度な制限	3																																																																						
	中等度	肥厚・硬結した子宮付属器及びダグラス窩、子宮可動性の制限	2																																																																						
	軽度	子宮可動性はあるが、ダグラス窩に硬結	1																																																																						
	なし	子宮可動性があり、硬結なし	0																																																																						
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・来院 2 の 24 週前以内に他の治験薬の投与を受けた者</li> <li>・過敏性腸症候群又は重度の間質性膀胱炎による下腹部痛を有する者</li> <li>・甲状腺機能障害の既往又は合併がある者</li> <li>・骨盤感染症の合併がある者、又は来院 1 の 8 週前以内に骨盤感染症の既往がある者</li> <li>・骨粗鬆症、骨減少症若しくはその他の代謝性骨疾患の既往又は合併がある者</li> </ul>																																																																								

<p>投与方法・ 投与量及び 投与期間</p>	<p>前観察期の初回月経 1～5 日目から 2 回目の月経 1～5 日目まで単盲検下でプラセボを投与後、治療期開始時に 5 群（本剤 10mg 群、本剤 20mg 群、本剤 40mg 群、プラセボ群、リュープロレリン群）に無作為に割付け、本剤は 1 日 1 回朝食 30 分前に経口投与し、リュープロレリンは 4 週間に 1 回皮下投与した（治療期：12 週間）。また、治験中止した被験者及び長期継続投与試験へ移行しない被験者は、治療期のあとに 4 週間の後観察期を設けた。</p> <p>* : 来院2、来院3は月経開始1～5日目に来院する ** : 第2相長期継続投与試験に移行する被験者では実施しない</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量</p>
<p>副次評価項目</p>	<p><b>有効性</b>：治療期における骨盤痛、月経痛及び性交痛の VAS スコア <b>安全性</b>：骨密度（DXA 法：Dual energy X-ray Absorptiometry 法）、有害事象、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、一般臨床検査、生化学的骨代謝マーカー〔serum type I collagen cross-linked N-telopeptide（血清 NTx）及び bone-specific alkaline phosphatase（BAP）〕</p>
<p>その他の 評価項目</p>	<p><b>有効性</b>：M-B&amp;B スコア、B&amp;B スコア、QOL〔Endometriosis Health Profile-30（EHP-30）*〕、鎮痛剤の使用状況、経血量及び無月経状態を達成した被験者割合 <b>薬物動態及び薬力学的作用</b>：黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、エストラジオール（E<sub>2</sub>）、プロゲステロン（P<sub>4</sub>） *EHP-30 子宮内膜症の患者に特化した質問票で、30 項目の質問（過去 4 週間の振返り）からなり、各質問に 5 つの回答が用意されている。質問は 5 つの尺度（Pain、Control &amp; Powerlessness、Emotional Well-being、Social Support、Self Image）に分類され、回答は 0 から 4 の数値に換算されて集計される。各尺度スコアは、高い値が状態の悪い結果を示す。</p>

解析計画	<p><b>主要評価項目</b>：投与群別に要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を算出する。また、共分散分析モデルに基づいて、投与群間差 (TAK-385 の各投与群-プラセボ群) の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出する。さらに共分散分析モデルを適用し、以下の閉検定手順に基づいて投与群間の比較を行った。</p> <p>投与群 (プラセボ群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群、リュープロレリン群) に対して対比係数 (-1、0、0、1、0) を用いた対比検定 (40 mg 群とプラセボ群の比較) を行い、統計学的に有意であれば対比係数 (-1、0、1、0、0) を用いた対比検定 (20 mg 群とプラセボ群の比較) を行うこととした。さらに統計学的に有意であれば対比係数 (-1、1、0、0、0) を用いた対比検定 (10 mg 群とプラセボ群の比較) を行う</p> <p><b>副次評価項目</b>：治療期における骨盤痛、月経痛及び性交痛の各評価時点 (ベースライン時、治験薬投与 1 日目から 28 日目、29 日目から 56 日目、57 日目から 84 日目及び治療期終了時) における VAS スコアの平均値について、投与群ごとに要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を算出し、各投与群の平均値・標準偏差を算出した。また、治療期終了時を除く各評価時点における 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、主要評価項目と同様の解析を行った。ただし、対比検定は行わなかった。</p> <p><b>その他の評価項目</b>：評価時点ごとに投与群ごとの要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を算出。</p> <p><b>検定の有意水準</b>：5% (両側検定)</p> <p><b>信頼係数</b>：95% (両側推測)</p>
------	--

## ① 患者背景

項目／分類		プラセボ群 (n=99)	本剤			リュープロレリン群 (n=82)	
			10mg 群 (n=103)	20mg 群 (n=100)	40mg 群 (n=103)		
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	35.7±6.1	35.3±6.2	35.1±6.8	35.6±6.0	36.1±6.1	
身長 (cm)	平均値±標準偏差	159.6±5.0	159.7±4.7	158.6±5.6	159.5±5.0	160.8±4.5	
体重 (kg) *	平均値±標準偏差	53.8±8.1	54.8±8.9	51.3±6.4	54.9±8.5	56.5±9.0	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) *	平均値±標準偏差	21.1±3.0	21.5±3.3	20.4±2.5	21.6±3.1	21.8±3.4	
出産の有無	有	34 (34.3)	41 (39.8)	36 (36.0)	38 (36.9)	29 (35.4)	
	無	65 (65.7)	62 (60.2)	64 (64.0)	65 (63.1)	53 (64.6)	
罹患期間 (年)	平均値±標準偏差	3.9±4.7	3.8±5.0	3.2±3.8	4.3±5.5	2.9±3.8	
子宮内膜症に対する治療歴	薬物療法	有	75 (75.8)	71 (68.9)	80 (80.0)	72 (69.9)	61 (74.4)
		無	24 (24.2)	32 (31.1)	20 (20.0)	31 (30.1)	21 (25.6)
	手術療法	有	27 (27.3)	27 (26.2)	20 (20.0)	21 (20.4)	23 (28.0)
		無	72 (72.7)	76 (73.8)	80 (80.0)	82 (79.6)	59 (72.0)
VAS スコアの最大値 (mm)	平均値±標準偏差	骨盤痛	57.1±20.9	57.3±25.9	58.3±24.9	61.8±21.7	57.4±25.5 <sup>a)</sup>
		月経痛	55.1±22.9	53.2±26.0	54.7±26.4	59.2±22.8	53.3±26.4 <sup>a)</sup>
VAS スコアの平均値 (mm)	平均値±標準偏差	骨盤痛	15.6±14.3	14.6±12.0	15.6±15.1	15.3±12.0	15.2±15.1 <sup>b)</sup>
		月経痛	28.4±16.6	28.2±17.6	27.7±18.9	30.4±17.0	27.1±19.8 <sup>b)</sup>

例数 (%)

\*：治療期開始時、a)：n=80、b)：n=81

## ② 子宮内膜症性骨盤痛に対する効果

### a. 治療期終了時における骨盤痛の VAS スコア (主要評価項目)

治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群で $-3.8 \pm 10.5$ mm、本剤 10mg 群で $-6.2 \pm 9.1$ mm、本剤 20mg 群で $-8.1 \pm 13.4$ mm、本剤 40mg 群で $-10.4 \pm 11.0$ mm、リュープロレリン群で $-10.6 \pm 10.3$ mm であった。本剤 40mg 群の変化量はリュープロレリン群と同程度であった。

共分散分析の結果、治療期終了時における骨盤痛の 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、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた。

■治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースライン<sup>1)</sup>からの変化量

投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	
							下限	上限
プラセボ群	97	-3.8	10.5	-46.0	-3.5	36.6	-5.9	-1.6
10 mg 群	103	-6.2	9.1	-50.7	-4.5	10.9	-8.0	-4.4
20 mg 群	100	-8.1	13.4	-64.3	-5.2	38.7	-10.7	-5.4
40 mg 群	103	-10.4	11.0	-62.3	-9.2	28.7	-12.6	-8.3
リュープロレリン群	80	-10.6	10.3	-54.7	-7.7	3.3	-12.9	-8.3

単位：mm

<sup>1)</sup> 前観察期開始時（来院2）～治療期開始時（来院3）の前日

■治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースライン<sup>1)</sup>からの変化量の共分散分析

投与群	点推定値	標準誤差	自由度	t 値	p 値	95%信頼区間	
						下限	上限
TAK-385 40 mg-プラセボ	-6.8	1.2	477	-5.6	<0.0001	-9.2	-4.4
TAK-385 20 mg-プラセボ	-4.3	1.2	477	-3.5	0.0005	-6.8	-1.9
TAK-385 10 mg-プラセボ	-2.9	1.2	477	-2.4	0.0180	-5.3	-0.5

<sup>1)</sup> 前観察期開始時（来院2）～治療期開始時（来院3）の前日

b. 治療期における骨盤痛の VAS スコア（副次評価項目）

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、本剤の投与量の増加に伴い、時間経過とともに大きくなった。本剤 40mg 群とリュープロレリン群の骨盤痛の VAS スコアの平均値の推移は類似していた。

c. 治療期における月経痛の VAS スコア（副次評価項目）

治療期終了時における月経痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $-5.2 \pm 17.1$ mm、本剤 10mg 群で $-14.2 \pm 17.3$ mm、本剤 20mg 群で $-19.9 \pm 20.8$ mm、本剤 40mg 群で $-29.7 \pm 17.4$ mm、及びリュープロレリン群で $-27.2 \pm 19.9$ mm であった。

骨盤痛と同様、月経痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量は、本剤の投与量の増加に伴い、時間経過とともに大きくなった。本剤 40mg 群とリュープロレリン群の推移は類似していた。

d. 治療期における性交痛の VAS スコア（副次評価項目）

治療期終了時における性交痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $-4.5 \pm 14.5$ mm、本剤 10mg 群で $-0.7 \pm 11.9$ mm、本剤 20mg 群で $-1.0 \pm 9.8$ mm、本剤 40mg 群で $-1.0 \pm 10.9$ mm、リュープロレリン群で $-6.5 \pm 10.2$ mm であった。

本剤各群での性交痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量に大きな違いはみられなかった。

③骨密度に対する影響（副次評価項目）

投与 12 週後の骨密度のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $-0.07 \pm 1.73\%$ 、本剤 10mg 群で $-0.95 \pm 1.87\%$ 、本剤 20mg 群で $-1.34 \pm 2.09\%$ 、本剤

40mg 群で $-2.08 \pm 2.22\%$ 、リュープロレリン群で $-2.16 \pm 1.67\%$ であった。本剤 40mg 群とリュープロレリン群の骨密度の変化率は類似していた。

#### ④生化学的骨代謝マーカー（副次評価項目）

##### a. 血清 NTx

投与 12 週後の血清 NTx 値のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $10.55 \pm 27.34\%$ 、本剤 10mg 群で $10.71 \pm 29.08\%$ 、本剤 20mg 群で $25.28 \pm 34.19\%$ 、本剤 40mg 群で $46.50 \pm 36.23\%$ 、リュープロレリン群で $46.13 \pm 34.03\%$ であった。

血清 NTx 値の変化率は、本剤の投与量の増加に伴い大きくなり、本剤 40mg 群とリュープロレリン群で同程度であった。

##### b. BAP

投与 12 週後の BAP 値のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $2.71 \pm 14.94\%$ 、本剤 10mg 群で $8.23 \pm 15.54\%$ 、本剤 20mg 群で $8.64 \pm 21.77\%$ 、本剤 40mg 群で $11.11 \pm 19.96\%$ 、リュープロレリン群で $10.42 \pm 19.11\%$ であった。

BAP 値の変化率は、プラセボ群と比較して本剤各群で大きく、本剤 40mg 群とリュープロレリン群で同程度であった。

#### ⑤B&B スコア（その他の評価項目）

##### a. 月経困難症

投与 12 週時における月経困難症の B&B スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $-0.4 \pm 0.8$ 、本剤 10mg 群で $-1.0 \pm 0.9$ 、本剤 20mg 群で $-1.5 \pm 0.9$ 、本剤 40mg 群で $-2.0 \pm 0.5$ 、リュープロレリン群で $-2.1 \pm 0.5$ であった。

##### b. 性交疼痛症

投与 12 週時における性交疼痛症の B&B スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $-0.2 \pm 0.7$ 、本剤 10mg 群で $-0.2 \pm 0.7$ 、本剤 20mg 群で $-0.2 \pm 0.8$ 、本剤 40mg 群で $-0.1 \pm 0.6$ 、リュープロレリン群で $-0.6 \pm 0.7$ であった。

##### c. 骨盤痛

投与 12 週時における骨盤痛の B&B スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $-0.5 \pm 0.8$ 、本剤 10mg 群で $-0.6 \pm 0.8$ 、本剤 20mg 群で $-0.8 \pm 0.9$ 、本剤 40mg 群で $-0.9 \pm 0.8$ 、リュープロレリン群で $-1.1 \pm 0.7$ であった。

##### d. 骨盤部の圧痛

投与 12 週時における骨盤部の圧痛の B&B スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $-0.5 \pm 0.8$ 、本剤 10mg 群で $-0.5 \pm 0.7$ 、本剤 20mg 群で $-0.7 \pm 0.8$ 、本剤 40mg 群で $-0.9 \pm 0.9$ 、リュープロレリン群で $-0.8 \pm 0.8$ であった。

##### e. 硬結

投与 12 週時における硬結の B&B スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $-0.4 \pm 0.7$ 、本剤 10mg 群で $-0.5 \pm 0.7$ 、本剤 20mg 群で $-0.6 \pm 0.8$ 、本剤 40mg 群で $-0.7 \pm 0.8$ 、リュープロレリン群で $-0.7 \pm 0.8$ であった。

## ⑥QOL（その他の評価項目）

### a. Pain スコア

投与 12 週時における EHP-30 の Pain スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $-5.6 \pm 19.0$ 、本剤 10mg 群で $-18.3 \pm 19.8$ 、本剤 20mg 群で $-17.8 \pm 20.4$ 、本剤 40mg 群で $-25.3 \pm 20.9$ 、リユープロレリン群で $-23.3 \pm 20.5$ であった。Pain スコアは、治療期を通してプラセボ群と比較して本剤各群で低かった。本剤 40mg 群とリユープロレリン群の推移は類似していた。

### b. Control & Powerlessness スコア

投与 12 週時における EHP-30 の Control & Powerlessness スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $-8.2 \pm 18.7$ 、本剤 10mg 群で $-13.7 \pm 18.7$ 、本剤 20mg 群で $-14.6 \pm 23.6$ 、本剤 40mg 群で $-17.2 \pm 22.5$ 、リユープロレリン群で $-19.8 \pm 23.4$ であった。Control & Powerlessness スコアは、治療期の後期で本剤の投与量の増加に伴い低下した。

### c. Emotional Well-being スコア

投与 12 週時における EHP-30 の Emotional Well-being スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $-6.3 \pm 14.5$ 、本剤 10mg 群で $-8.3 \pm 16.4$ 、本剤 20mg 群で $-8.9 \pm 18.6$ 、本剤 40mg 群で $-10.4 \pm 17.8$ 、リユープロレリン群で $-8.9 \pm 17.3$ であった。

### d. Social Support スコア

投与 12 週時における EHP-30 の Social Support スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $-3.2 \pm 14.6$ 、本剤 10mg 群で $-6.6 \pm 10.3$ 、本剤 20mg 群で $-8.4 \pm 17.0$ 、本剤 40mg 群で $-6.8 \pm 15.2$ 、リユープロレリン群で $-6.8 \pm 16.5$ であった。

### e. Self Image スコア

投与 12 週時における EHP-30 の Self Image スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $-3.9 \pm 16.4$ 、本剤 10mg 群で $-5.5 \pm 11.6$ 、本剤 20mg 群で $-6.3 \pm 14.9$ 、本剤 40mg 群で $-8.4 \pm 16.2$ 、リユープロレリン群で $-6.2 \pm 16.4$ であった。

Emotional Well-being スコア、Social Support スコア及び Self Image スコアのベースラインからの変化量は、本剤の投与量の増加に伴い大きくなった。

## ⑦鎮痛剤の使用状況（その他の評価項目）

治療期終了時における鎮痛剤を使用した日数の割合のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $-2.0 \pm 10.4\%$ 、本剤 10mg 群で $-6.6 \pm 10.8\%$ 、本剤 20mg 群で $-6.3 \pm 14.0\%$ 、本剤 40mg 群で $-10.1 \pm 13.4\%$ 、リユープロレリン群で $-8.4 \pm 12.7\%$ であった。鎮痛剤を使用した日数の割合は、本剤各群で低かった。ベースラインからの変化量は、本剤 40mg 群と比較してリユープロレリン群でわずかに小さかったが、治療期を通して、いずれの投与群も推移は類似していた。

## ⑧経血量（その他の評価項目）

治療期終了時における経血量スコア（被験者自身がスコア 0 から 5 で評価）の平均値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $-0.0 \pm 0.8$ 、本剤 10mg 群で $-0.6 \pm 1.2$ 、本剤 20mg 群で $-1.2 \pm 1.2$ 、本剤 40mg 群で $-2.3 \pm 0.7$ 、及びリユープロレリン群

で $-2.3 \pm 0.7$ であった。治療期を通して、経血量スコアの変化量は本剤の投与量の増加に伴い低下した。本剤 40mg 群とリュープロレリン群の推移は類似していた。

#### ⑨無月経状態を達成した被験者割合（その他の評価項目）

治療期終了時に無月経状態を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 2.1%、本剤 10mg 群で 25.2%、本剤 20mg 群で 54.0%、本剤 40mg 群で 92.2%、リュープロレリン群で 97.5%であり、本剤の投与量の増加に伴い高くなった。本剤 40mg 群とリュープロレリン群の推移は類似していた。

#### ⑩薬力学的作用の解析（その他の評価項目）

##### a. 黄体形成ホルモン（LH）

投与 12 週後での血清 LH 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ群で 0.63mIU/mL、本剤 10mg 群で 0.75mIU/mL、本剤 20mg 群で $-0.87$ mIU/mL、本剤 40mg 群で $-2.70$ mIU/mL、リュープロレリン群で $-3.35$ mIU/mL であった。

本剤 20mg 群及び 40mg 群では、リュープロレリン群と同様に治療期を通して血清 LH 濃度が低下する傾向がみられた。

##### b. 卵胞刺激ホルモン（FSH）

投与 12 週後での血清 FSH 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ群で $-1.19$ mIU/mL、本剤 10mg 群で $-1.02$ mIU/mL、本剤 20mg 群で $-0.96$ mIU/mL、本剤 40mg 群で $-3.76$ mIU/mL、リュープロレリン群で $-2.91$ mIU/mL であった。

治療期を通して、本剤 40mg 群では 10mg 群及び 20mg 群と比較して血清 FSH 濃度が低い傾向がみられた。本剤 40mg 群とリュープロレリン群の低下は同程度であった。

##### c. エストラジオール（E<sub>2</sub>）

投与 12 週後での血清 E<sub>2</sub> 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ群で 62.0pg/mL、本剤 10mg 群で 19.0pg/mL、本剤 20mg 群で $-19.5$ pg/mL、本剤 40mg 群で $-41.0$ pg/mL、リュープロレリン群で $-40.0$ pg/mL であった。

治療期を通して、本剤の投与量の増加に伴い、血清 E<sub>2</sub> 濃度が低くなる傾向がみられた。本剤 40mg 群では、血清 E<sub>2</sub> 濃度の中央値は投与 2 週後に 0.0pg/mL（定量下限未満）となり、投与 12 週後まで持続した。リュープロレリン群では、血清 E<sub>2</sub> 濃度の中央値は投与 4 週後に定量下限未満となり、その後投与 12 週後まで持続した。

##### d. プロゲステロン（P<sub>4</sub>）

投与 12 週後での血清 P<sub>4</sub> 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ群で 0.17ng/mL、本剤 10mg 群で 0.02ng/mL、本剤 20mg 群で $-0.02$ ng/mL、本剤 40mg 群で $-0.09$ ng/mL、リュープロレリン群で $-0.07$ ng/mL であった。

治療期を通して、本剤各群ではリュープロレリン群と同様に、プラセボ群と比較して血清 P<sub>4</sub> 濃度はわずかに低い傾向であった。

#### ⑪生化学的子宮内膜症マーカー（CA125）

投与 12 週後での CA125 濃度のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で $-16.5 \pm 38.8\%$ 、本剤 10mg 群で $-34.0 \pm 87.3\%$ 、本剤 20mg 群で $-46.1 \pm 36.4\%$ 、本剤



40mg 群で $-55.7 \pm 35.9\%$ 、リュープロレリン群で $-54.5 \pm 36.1\%$ であり、本剤群では CA125 濃度の用量依存的な低下がみられた。本剤 40mg 群とリュープロレリン群のベースラインからの変化率は同程度であった。

投与 12 週後の CA125 濃度が 35U/mL 以下の被験者の割合は、プラセボ群で 58.5%、本剤 10mg 群で 72.8%、本剤 20mg 群で 80.6%、本剤 40mg 群で 84.3%、リュープロレリン群で 91.1% であった。本剤の投与量の増加に伴い CA125 濃度の低い被験者の割合が高くなった。

## ⑫副作用

副作用の発現頻度は、プラセボ群で 37.1% (36/97 例)、本剤 10mg 群で 62.1% (64/103 例)、本剤 20mg 群で 82.0% (82/100 例)、本剤 40mg 群で 85.4% (88/103 例)、リュープロレリン群で 83.8% (67/80 例) であった。

発現頻度がいずれかの投与群で 5%以上であった副作用は、下表のとおりであった。

重篤な副作用は、本剤 20mg 群で肝機能検査異常が 1 例にみられた。本剤の投与が中止され、投与中止後、回復した。

なお、いずれの投与群にも試験期間中に副作用による死亡例は認めなかった。

### ■主な副作用の発現頻度

投与群	プラセボ群 (n=97)	本剤			リュープロレリン群 (n=80)
		10mg 群 (n=103)	20mg 群 (n=100)	40mg 群 (n=103)	
副作用発現症例数	36 (37.1)	64 (62.1)	82 (82.0)	88 (85.4)	67 (83.8)
主な副作用 <sup>a)</sup>					
ほてり	8 (8.2)	9 (8.7)	19 (19.0)	54 (52.4)	33 (41.3)
不正子宮出血	4 (4.1)	26 (25.2)	30 (30.0)	25 (24.3)	32 (40.0)
月経過多	4 (4.1)	7 (6.8)	14 (14.0)	13 (12.6)	9 (11.3)
不規則月経	4 (4.1)	15 (14.6)	19 (19.0)	3 (2.9)	5 (6.3)
多汗症	1 (1.0)	3 (2.9)	10 (10.0)	10 (9.7)	6 (7.5)
頭痛	6 (6.2)	2 (1.9)	8 (8.0)	6 (5.8)	5 (6.3)
性器出血	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (4.0)	5 (4.9)	8 (10.0)
希発月経	2 (2.1)	10 (9.7)	8 (8.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
倦怠感	8 (8.2)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (4.9)	1 (1.3)

例数 (%)

a) 発現頻度がいずれかの投与群で 5%以上であった副作用

ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver. 16.1) の用語で表示

(承認時資料：2021 年 12 月)

注意：本剤の用法・用量「通常、成人にはレルゴリクスとして 40mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1~5 日目に行う。」

## (4) 検証的試験

### 1) 有効性検証試験

#### ①子宮筋腫検証試験 (CCT-002 試験)<sup>2)</sup>

目的	過多月経を伴う成人子宮筋腫患者を対象に、本剤 40mg を 1 日 1 回 1 錠、24 週間食前経口投与した時の有効性及び安全性をリュープロレリン酢酸塩 (以下、リュープロレリン) と比較する。
試験デザイン	第Ⅲ相、実薬対照、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

対象	20歳以上の閉経前子宮筋腫患者 281例 本剤群：139例※、リュープロレリン群：142例 ※このうち1例は、治験実施計画書からの逸脱により治療期用治験薬を投与されなかった。
主な選択基準	(一次選択基準：前観察期への組入れ) ・前観察期の直前に正常な月経周期(25～38日)が継続して認められていて、かつ3日以上連続的な出血を伴う月経が確認されている者 (二次選択基準：治療期への組入れ) ・経陰超音波検査で確認された最長径が3cm以上の計測可能な、石灰化を伴わない筋腫核を1つ以上有する者 ・治療期の直前の月経周期1回分のPBACスコアの合計点が120点以上で、過多月経と診断された者 ・来院1以降、正常な月経周期(25～38日)が継続して認められていて、かつ3日以上連続的な出血を伴う月経が確認されている者
主な除外基準	・前観察期の投与開始24週間以内に、他の治験薬の投与を受けた者 ・血液系疾患(サラセミア、鎌状赤血球貧血症、葉酸欠乏症、凝固障害等)の既往又は合併がある者(鉄欠乏性貧血、潜在性鉄欠乏性貧血を除く) ・生理用品に対して重度の過敏症又は重度のアレルギーの既往がある者 ・過敏性腸症候群又は重度の間質性膀胱炎による下腹部痛を有する者 ・不規則月経を伴う甲状腺機能障害の現病歴がある者又は甲状腺機能障害のため不規則月経になる可能性がある者と治験責任医師又は治験分担医師によって判断された者
投与方法・投与量及び投与期間	前観察期(投与前3～6週間)に単盲検下で本剤とリュープロレリンのプラセボを投与後、治療期開始時に本剤群又はリュープロレリン群に無作為に割付け、二重盲検下にて24週間投与した※1。 <b>本剤群</b> ：本剤40mg(1日1回1錠、朝食前経口投与)＋リュープロレリンプラセボ注(4週に1回皮下投与※2)。 <b>リュープロレリン群</b> ：リュープロレリン(4週に1回皮下投与※2)＋本剤プラセボ錠(1日1回1錠、朝食前経口投与)。  <div style="text-align: center;"> <p>本剤群：本剤40mg(1日1回1錠、朝食前経口投与)＋プラセボ注(1回/4週皮下投与※2) リュープロレリン群：リュープロレリン(1回/4週皮下投与※2)＋プラセボ錠(1日1回1錠、朝食前経口投与)</p> <p>1回の月経周期を経過</p> <p>来院 1 2※3 3※3 4 5 6 7 8 9 10 11 投与後日数 -80～-26 -42～-21 1 15 29 57 85 113 141 169 197 (日)</p> <p>■ プラセボ注(4週に1回皮下投与) □ リュープロレリン(4週に1回皮下投与)</p> </div> <p>※1：投与開始直前の月経周期で過多月経と診断された患者に投与した。  ※2：患者の体重及び症状を考慮し承認された用法・用量に従って、1回1.88mg又は3.75mgの実薬又はプラセボ注を投与した。  ※3：来院2及び3は月経開始1～5日目までに受診</p>
主要評価項目	治験薬投与6～12週後までの経血量の減少(PBACスコアの合計点が10点未満の患者割合)
副次評価項目	<b>有効性</b> ：治験薬投与2～6週後、18～24週後、投与終了前6週間の経血量の減少(PBACスコア合計点が10点未満の患者割合)、血中ヘモグロビン量、疼痛症状(NRSスコア)、筋腫核及び子宮体積、生活の質(UFS-QOLスコア)の変化 <b>安全性</b> ：骨密度(DXA法)、有害事象等
その他の評価項目	<b>有効性</b> ：無月経状態(PBACスコア合計点が0点の患者割合)等 <b>安全性</b> ：治験薬最終投与から月経回復までの期間等 <b>薬力学的作用</b> ：黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、エストラジオール(E <sub>2</sub> )、プロゲステロン(P <sub>4</sub> )

解析計画	<p><b>主要評価項目</b>：本剤群とリュープロレリン群の群間差（本剤群－リュープロレリン群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を <b>Farrington-Manning</b> 法により算出した。両側 95%信頼区間の下限が非劣性マージン（-15%）以上の場合に、本剤群はリュープロレリン群に対して非劣性が検証されたと判断した（検定の有意水準 2.5%、片側検定）。</p> <p><b>副次評価項目</b>：投与群間差の点推定値（PBAC スコアの合計点が 10 点未満である患者割合）及び両側 95%信頼区間を算出した。</p> <p><b>その他の評価項目</b>：無月経状態は群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。</p>
------	---

注) 評価項目における各スコアは、毎日記録された患者日誌より算出した。

来院 1 では筋腫核の最長径、以降は子宮及び筋腫核の直径を測定し、体積を算出した。なお、子宮及び筋腫核体積は、経膈超音波検査にて 3 つの径 (D1、D2、D3) を測定して計算した (計算式: 体積 =  $D1 \times D2 \times D3 \times \pi / 6$ )。

## (a) 患者背景

項目/分類		本剤群 (n=139)	リュープロレリン群 (n=142)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	43.2±5.0	42.6±5.3
体重 (kg) <sup>a)</sup>	平均値±標準偏差	58.2±9.2 <sup>c)</sup>	59.5±9.9
出産の有無	有	74 (53.2)	75 (52.8)
	無	65 (46.8)	67 (47.2)
子宮筋腫の種類 [重複あり]	漿膜下筋腫	54 (38.8)	53 (37.3)
	筋層内筋腫	117 (84.2)	112 (78.9)
	粘膜下筋腫	13 ( 9.4)	20 (14.1)
	子宮頸部筋腫	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
子宮筋腫に対する 治療歴	薬物治療	有	30 (21.6)
		無	109 (78.4)
	手術療法	有	18 (12.9)
		無	121 (87.1)
筋腫核体積 <sup>a)</sup> (cm <sup>3</sup> )	≤28	26 (19.0)	30 (21.1)
	28<~≤170	79 (57.7)	78 (54.9)
	170<~≤700	32 (23.4)	34 (23.9)
	700<	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
子宮体積 <sup>a)</sup> (cm <sup>3</sup> )	≤28	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
	28<~≤170	31 (22.8)	27 (19.4)
	170<~≤700	89 (65.4)	97 (69.8)
	700<	16 (11.8)	15 (10.8)
PBAC スコア <sup>b)</sup>	120≤~<200	61 (44.2)	68 (47.9)
	200≤~<500	68 (49.3)	62 (43.7)
	500≤	9 ( 6.5)	12 ( 8.5)
ヘモグロビン <sup>a)</sup> (g/dL)	<10	17 (12.3)	17 (12.0)
	10≤~<12	65 (47.1)	67 (47.2)
	12≤	56 (40.6)	58 (40.8)
リュープロレリン 用量	1.88mg	121 (87.7) <sup>d)</sup>	124 (87.3)
	3.75mg	17 (12.3) <sup>d)</sup>	18 (12.7)

例数 (%)

a) 治療期開始時、b) 治療開始直前の月経周期 1 周期分のスコアの合計点、c) n=138

d) プラセボ注を投与した人数とその割合 (%)

(b) 経血量 (PBAC スコア) に対する効果

i) 投与 6~12 週後の PBAC スコア合計点が 10 点未満の患者割合 (主要評価項目)

投与 6~12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満の患者割合は、本剤群で 82.2% (111/135 例)、リュープロレリン群で 83.1% (118/142 例) であった。

両群間の差 (本剤群-リュープロレリン群) の点推定値 (両側 95%信頼区間) は-0.9% [(-10.098, 8.346) %] となり、95%信頼区間の下限が非劣性マージンである-15%を上回ったため、リュープロレリン群に対する本剤群の非劣性が検証された (p=0.0013、Farrington-Manning 法による非劣性検定)。

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

投与群	PBAC スコア <sup>b)</sup> 合計点 [例数 (%) ]		投与群間差 <sup>c)</sup> [両側 95%信頼区間]
	10 点未満	10 点以上	
本剤 (n=135)	111 (82.2)	24 (17.8)	-0.9 [-10.098, 8.346] p=0.0013 <sup>d)</sup>
リュープロレリン <sup>a)</sup> (n=142)	118 (83.1)	24 (16.9)	

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

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

c) 本剤群とリュープロレリン群の投与群間差の点推定値 (両側 95%信頼区間)

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

ii) PBAC スコア合計点が 10 点未満の患者割合の推移 (副次評価項目)

投与 2~6 週後、6~12 週後、18~24 週後及び投与終了前 6 週間における PBAC スコアの合計点が 10 点未満の患者割合は、本剤群が 64.2%、82.2%、84.1%、79.0%、リュープロレリン群ではそれぞれ 31.7%、83.1%、94.7%、92.3%であった。

iii) PBAC スコア合計点が 0 点 (無月経状態) の患者割合 (その他の評価項目)

投与 2~6 週後、6~12 週後、18~24 週後及び投与終了前 6 週間における PBAC スコアの合計点が 0 点 (無月経状態) の患者割合は、本剤群が 52.6%、73.3%、81.0%、75.4%、リュープロレリン群ではそれぞれ 21.8%、73.9%、89.5%、88.7%であった。

(c) 血中ヘモグロビン量に対する効果 (副次評価項目)

血中ヘモグロビン量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、いずれの群においても投与 4 週後から増加し、その値は本剤群 0.79±0.76g/dL、リュープロレリン群 0.60±0.79g/dL であった。投与 12 週後においては、本剤群 1.38±1.13g/dL、リュープロレリン群 1.31±1.00g/dL、投与 24 週後ではそれぞれ 1.56±1.28g/dL 及び 1.65±1.12g/dL であった。

鉄剤使用の有無で層別解析した投与 24 週後における血中ヘモグロビン量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、鉄剤使用有り、本剤群 1.99±1.38g/dL、リュープロレリン群 2.09±1.04g/dL、鉄剤使用無しで本剤群 1.39±1.21g/dL、リュープロレリン群 1.49±1.10g/dL であった。

(d) 血中ヘマトクリット (Ht) (その他の評価項目)

投与 12 週後の Ht のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、本剤群で  $3.54\pm 3.17\%$  及びリユープロレリン群で  $3.26\pm 2.81\%$ 、投与 24 週後では本剤群で  $3.66\pm 3.49\%$  及びリユープロレリン群で  $3.67\pm 2.94\%$  であった。

(e) 血清鉄 (その他の評価項目)

投与 12 週後の血清鉄のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、本剤群で  $28.3\pm 43.30\mu\text{g/dL}$  及びリユープロレリン群で  $26.8\pm 46.25\mu\text{g/dL}$ 、投与 24 週後では本剤群で  $27.0\pm 50.13\mu\text{g/dL}$  及びリユープロレリン群で  $33.5\pm 42.80\mu\text{g/dL}$  であった。

(f) 血清フェリチン (その他の評価項目)

投与 12 週後の血清フェリチンのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、本剤群で  $7.79\pm 16.83\text{ng/mL}$  及びリユープロレリン群で  $10.02\pm 18.00\text{ng/mL}$ 、投与 24 週後では本剤群で  $9.70\pm 20.35\text{ng/mL}$  及びリユープロレリン群で  $14.47\pm 19.60\text{ng/mL}$  であった。

(g) 筋腫核体積 (副次評価項目)

筋腫核体積のベースラインからの変化率 (平均値±標準偏差) は、投与 2 週後では本剤群の方が大きく (本剤群 $-18.74\%$ 、リユープロレリン群 $-6.68\%$ )、その後は両群とも低下し、投与 12 週後で本剤群 $-43.28\pm 33.85\%$ 、リユープロレリン群 $-46.87\pm 24.07\%$ 、投与 24 週後でそれぞれ $-49.75\pm 34.33\%$  及び $-53.71\pm 24.26\%$  であった。

(h) 子宮体積 (副次評価項目)

子宮体積のベースラインからの変化率 (平均値±標準偏差) は、投与 2 週後及び 4 週後では本剤群の方が大きく (本剤群 $-22.05\%$ 、 $-28.07\%$ 、リユープロレリン群 $-6.90\%$ 、 $-17.80\%$ )、投与 12 週後で本剤群 $-39.79\pm 24.45\%$ 、リユープロレリン群 $-38.85\pm 25.16\%$ 、投与 24 週後でそれぞれ $-44.87\pm 29.21\%$  及び $-45.73\pm 27.78\%$  であった。

(i) 疼痛 NRS スコアに対する効果 (副次評価項目)

NRS スコア (平均値±標準偏差) は、ベースライン時が本剤群及びリユープロレリン群でそれぞれ  $0.63\pm 0.79$  及び  $0.56\pm 0.56$  であり、投与後両群とも低下し、投与 18~24 週後のスコアは、それぞれ  $0.12\pm 0.31$  及び  $0.11\pm 0.29$  であった。

(j) UFS-QOL スコア (副次評価項目)

症状関連スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与 4 週後から低下し、投与 12 週後で本剤群 $-21.0\pm 14.93$ 、リユープロレリン群 $-23.0\pm 14.66$ 、投与 24 週後でそれぞれ $-22.5\pm 15.17$  及び $-25.3\pm 14.52$  であった。

QOL 関連スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与 4 週後から上昇し、投与 12 週後で本剤群  $10.4\pm 15.01$ 、リユープロレリン群  $13.3\pm 17.99$ 、投与 24 週後でそれぞれ  $12.0\pm 14.91$  及び  $15.8\pm 18.13$  であった。

(k) 骨密度に対する影響（副次評価項目）

治験薬投与 12 週後及び 24 週後の骨密度<sup>\*</sup>のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、本剤群で $-1.62 \pm 2.31\%$ 及び $-4.24 \pm 3.01\%$ 、リュープロレリン群で $-2.12 \pm 2.37\%$ 及び $-4.28 \pm 2.92\%$ であった。

※骨密度は、DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry) 法にて測定した（測定部位：第 2～第 4 腰椎）。

(l) 骨代謝マーカー（副次評価項目）

i) 血清 NTx

投与 12 週後及び 24 週後の血清 NTx 値のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、本剤群で $31.95 \pm 30.49\%$ 及び $44.46 \pm 33.44\%$ 、リュープロレリン群で $30.08 \pm 26.79\%$ 及び $43.38 \pm 32.49\%$ であった。血清 NTx 値はいずれの投与群でも時間経過に伴い上昇した。骨吸収に関連した有害事象は、骨吸収試験異常〔本剤群 5.1% (7/138 例)、リュープロレリン群 4.9% (7/142 例)〕及び骨吸収亢進〔本剤群 5.1% (7/138 例)、リュープロレリン群 5.6% (8/142 例)〕であった。

ii) BAP

投与 12 週後及び 24 週後の BAP 値のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、本剤群で $26.25 \pm 24.10\%$ 及び $48.75 \pm 37.62\%$ 、リュープロレリン群で $24.73 \pm 20.29\%$ 及び $48.00 \pm 31.36\%$ であった。BAP 値はいずれの投与群でも時間経過に伴い上昇した。

(m) T スコア（その他の評価項目）

投与 12 週後及び 24 週後に T スコアが「 $-0.999$  以上」から「 $-2.499$  以上 $-1.000$  以下」となった被験者は本剤群で 3 例及び 11 例、リュープロレリン群で 10 例及び 14 例であり、いずれの投与群でも「 $-2.500$  以下」となった被験者はいなかった。

(n) 月経回復への影響（その他の評価項目）

治験薬を投与された 280 例のうち、月経の回復が確認されなかった患者 16 例<sup>\*</sup>（本剤群 7 例、リュープロレリン群 9 例）を除いた 264 例における治験薬の最終投与から月経回復までの期間の中央値（第 1 四分位、第 3 四分位）は本剤群 37 日（32 日、46 日）であり、リュープロレリン群 65 日（54 日、77 日）であった。

※月経回復が確認されなかった理由は以下のとおりである。

- ・治療方法の変更：本剤群 6 例（うち 1 例は治験薬の取違えによる早期中止）、リュープロレリン群 7 例
- ・閉経：本剤群 1 例、リュープロレリン群 2 例

(o) 薬力学的作用の解析（その他の評価項目）

i) 黄体形成ホルモン（LH）

投与 12 週後及び 24 週後での血清 LH 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤群で-2.53 及び -2.07mIU/mL、リュープロレリン群で-3.00 及び -3.09mIU/mL であった。

ii) 卵胞刺激ホルモン（FSH）

投与 12 週後及び 24 週後での血清 FSH 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤群で-3.97 及び -3.78mIU/mL、リュープロレリン群で-2.84 及び -2.14mIU/mL であった。

iii) エストラジオール（E<sub>2</sub>）

投与 2 週後、投与 4 週後、投与 12 週後及び 24 週後での血清 E<sub>2</sub>濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤群で-25.5、-32.0、-27.0 及び -31.0pg/mL、リュープロレリン群で-8.5、-30.5、-30.0 及び -29.0pg/mL であった。

iv) プロゲステロン（P<sub>4</sub>）

投与 12 週後及び 24 週後での血清 P<sub>4</sub>濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤群で-0.10 及び 0.00ng/mL、リュープロレリン群で-0.10 及び -0.10ng/mL であった。

(p) サブグループ解析（その他の評価項目）

「最大の解析対象集団」を対象として、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合を、年齢、ベースラインの BMI、ベースラインの PBAC スコアの合計点、出産の有無、ベースラインの子宮体積及び子宮筋腫の種類ごとに解析した。

被験者数が少なかった層を除いて比較した。治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は、ベースラインの BMI を除くすべての層別項目で、いずれの層でも本剤群とリュープロレリン群とで同程度であった。また、ベースラインの BMI を除き、いずれの投与群でも層間で大きな違いはみられなかった。ベースラインの BMI (<18.5kg/m<sup>2</sup>、18.5kg/m<sup>2</sup> ≤ ~ <25.0kg/m<sup>2</sup>、25.0kg/m<sup>2</sup> ≤) による解析では、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は、「25.0kg/m<sup>2</sup> ≤」の層で、リュープロレリン群 [82.9% (34/41 例)] と比較して本剤群 [70.0% (21/30 例)] で低かった。また、本剤群では、「18.5kg/m<sup>2</sup> ≤ ~ <25.0kg/m<sup>2</sup>」の層と比較して「25.0kg/m<sup>2</sup> ≤」の層で割合が低かった。



#### (g) 副作用

安全性評価対象例数は、本剤群 138 例及びリュープロレリン群 142 例であった。副作用の発現頻度は、本剤群 87.0% (120/138 例)、リュープロレリン群 94.4% (134/142 例) であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。発現頻度がいずれかの投与群で 5%以上であった副作用は下表のとおりであった。投与中止に至った副作用は、本剤群 (8 例) でほてり (4 件)、倦怠感、肝機能検査値上昇、関節痛、腱鞘炎、狭窄性腱鞘炎、頭痛及びうつ病 (各 1 件)、リュープロレリン群 (6 例) で肝機能検査値上昇、血圧上昇、肝機能検査異常、関節痛、背部痛、薬疹、ほてり、高血圧 (各 1 件) であった。いずれの投与群にも試験期間中に副作用による死亡例及び重篤な副作用発現例は認めなかった。

#### ■主な副作用の発現頻度

投与群	本剤 (n=138)	リュープロレリン (n=142)
副作用発現症例数	120 (87.0)	134 (94.4)
主な副作用 <sup>a)</sup>		
不正子宮出血	67 (48.6)	93 (65.5)
ほてり	59 (42.8)	75 (52.8)
月経過多	33 (23.9)	20 (14.1)
頭痛	17 (12.3)	11 (7.7)
多汗症	13 (9.4)	15 (10.6)
γ-GTP 増加	5 (3.6)	9 (6.3)
骨吸収亢進	7 (5.1)	8 (5.6)
骨密度減少	6 (4.3)	8 (5.6)
骨吸収試験異常	7 (5.1)	7 (4.9)
性器出血	7 (5.1)	7 (4.9)
倦怠感	7 (5.1)	4 (2.8)

例数 (%)

a) 発現頻度がいずれかの投与群で 5%以上であった副作用

γ-GTP : γ-グルタミルトランスフェラーゼ

ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver. 20.0) の用語で表示

(承認時資料 : 2019 年 1 月)

②子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）<sup>3)</sup>

目的	疼痛症状を有する子宮筋腫患者を対象に、本剤 40mg 1 日 1 回 1 錠を 12 週間経口投与した時の疼痛症状に対する有効性及び安全性を、プラセボと比較し評価する。
試験デザイン	第Ⅲ相、プラセボ対照、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	20 歳以上で月経周期期間中の NRS スコアの最大値が 4 点以上の子宮筋腫患者 65 例 本剤群：33 例、プラセボ群：32 例
主な選択基準	<p>（一次選択基準：前観察期への組入れ）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・前観察期直前に正常な月経周期（25～38 日）が継続して認められていて、かつ 3 日以上連続的な出血を伴う月経が確認されている者</li> </ul> <p>（二次選択基準：治療期への組入れ）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・経膈超音波検査で確認された最長径が 3cm 以上の計測可能な、石灰化を伴わない筋腫核を 1 つ以上有する者</li> <li>・治療期直前の月経周期 1 回分の NRS スコア最大値が 4 点以上である者</li> <li>・治療期直前の月経周期 1 回分の期間に、子宮筋腫に伴う疼痛症状が 2 日以上ある者</li> <li>・スクリーニング期以降、正常な月経周期（25～38 日）が継続して認められていて、かつ 3 日以上連続的な出血を伴う月経が確認されている者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・前観察期の投与開始 24 週間以内に、他の治験薬の投与を受けた者</li> <li>・過敏性腸症候群又は重度の間質性膀胱炎による下腹部痛を有する者</li> <li>・不規則月経を伴う甲状腺機能障害の現病歴がある者又は甲状腺機能障害のため不規則月経になる可能性があるとして治験責任医師又は治験分担医師によって判断された者</li> <li>・骨盤内炎症性疾患の合併がある又は来院 1 の 8 週間以内に骨盤内炎症性疾患の既往がある者</li> <li>・来院 1 の 1 年前以内に実施された Pap スメアテストの結果、陽性であると判断された者（検査結果がない場合は、前観察期までに実施し、陽性であると判断された者）</li> </ul>
投与方法・投与量及び投与期間	<p>前観察期（投与前 3～6 週間）に単盲検下でプラセボを投与後、治療期開始時に本剤群又はプラセボ群に無作為に割付け、本剤 40mg 又はプラセボ錠を 1 日 1 回 1 錠、朝食前に 12 週間経口投与した。</p> <p>※来院 2 及び 3 は月経開始 1～5 日目までに受診</p>
主要評価項目	治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコアの最大値が 1 点以下である患者割合
副次評価項目	治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア経時的推移 等
解析計画	<p><b>主要評価項目：</b>投与群間の比較を Fisher's exact test を用いて実施した。また、本剤群とプラセボ群のオッズ比（本剤群／プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。</p> <p><b>副次評価項目：</b>本剤群とプラセボ群のオッズ比（本剤群／プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。</p> <p><b>検定の有意水準：</b>5%（両側検定）</p>

注) 評価項目における各スコアは、毎日記録された患者日誌より算出した。

## (a) 患者背景

項目／分類		本剤群 (n=33)	プラセボ群 (n=32)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	40.5±4.0	42.6±5.2
体重 (kg) <sup>a)</sup>	平均値±標準偏差	57.6±11.8	57.5±11.5
出産の有無	有	12 (36.4)	12 (37.5)
	無	21 (63.6)	20 (62.5)
子宮筋腫の種類 [重複あり]	漿膜下筋腫	17 (51.5)	9 (28.1)
	筋層内筋腫	22 (66.7)	29 (90.6)
	粘膜下筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)
	子宮頸部筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮筋腫に対する 治療歴	薬物治療	有	5 (15.2)
		無	28 (84.8)
	手術療法	有	0 (0.0)
		無	33 (100.0)
筋腫核体積 <sup>a)</sup> (cm <sup>3</sup> )	≤28	14 (42.4)	10 (31.3)
	28<~≤170	12 (36.4)	19 (59.4)
	170<~≤700	7 (21.2)	2 (6.3)
	700<	0 (0.0)	1 (3.1)
子宮体積 <sup>a)</sup> (cm <sup>3</sup> )	≤28	0 (0.0)	0 (0.0)
	28<~≤170	15 (45.5)	10 (31.3)
	170<~≤700	17 (51.5)	20 (62.5)
	700<	1 (3.0)	2 (6.3)
NRS スコア最大値 <sup>b)</sup>	4≤~<7	15 (45.5)	19 (59.4)
	7≤	18 (54.5)	13 (40.6)

例数 (%)

a) 治療期開始時、b) 来院3直前の月経周期の最大 NRS スコア

## (b) 疼痛 NRS スコアに対する効果

## i) NRS スコア最大値が1点以下の患者割合 (主要評価項目、副次評価項目)

主要評価項目である投与終了前28日間における子宮筋腫を伴う疼痛のNRSスコア最大値が1点以下の患者割合は、本剤群57.6%及びプラセボ群3.1%で、オッズ比(本剤群/プラセボ群)の点推定値(両側95%信頼区間)は42.071(5.113, 346.181)となり、両群間に有意差が認められた(p<0.0001、Fisher's exact test)。

また、副次評価項目である投与1~28日後、29~56日後、57~84日後におけるNRSスコア最大値が1点以下の患者割合は、本剤群はそれぞれ24.2%、45.5%、59.4%であり、プラセボ群はそれぞれ0%、12.9%、12.9%であった。

## ■投与終了前28日間におけるNRSスコア最大値が1点以下である症例の割合

投与群	NRSスコア最大値 <sup>a)</sup> [例数 (%)]		オッズ比 [両側95%信頼区間]
	1点以下	1点超	
本剤 (n=33)	19 (57.6)	14 (42.4)	42.071 [5.113, 346.181] p<0.0001 <sup>b)</sup>
プラセボ (n=32)	1 (3.1)	31 (96.9)	

a) ベースラインにおけるNRSスコア最大値の平均値：本剤群6.64、プラセボ群6.28、b) Fisher's exact test

ii) NRS スコア最大値が 0 点の患者割合 (副次評価項目)

投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点の患者割合は、本剤群 48.5%、プラセボ群 3.1%で、オッズ比 (本剤群/プラセボ群) の点推定値 (両側 95%信頼区間) は 29.2 (3.6, 239.5) であった。

また、投与 1~28 日後、29~56 日後、57~84 日後における NRS スコア最大値が 0 点の患者割合は、本剤群はそれぞれ 15.2%、27.3%、46.9%であり、プラセボ群はそれぞれ 0%、6.5%、6.5%であった。

(c) 副作用

安全性評価対象例数は、本剤群 33 例、プラセボ群 32 例であった。副作用の発現頻度は、本剤群で 87.9% (29/33 例)、プラセボ群で 21.9% (7/32 例) であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。発現頻度がいずれかの投与群で 5%以上であった副作用は下表のとおりであった。

なお、いずれの投与群にも試験期間中に副作用による死亡例、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用発現例は本剤群で 1 例に 3 件 (うつ病、不眠症及びほてり)、プラセボ群で 1 例に 1 件 (動悸) であった。

■主な副作用の発現頻度

投与群	本剤 (n=33)	プラセボ (n=32)
副作用発現症例数	29 (87.9)	7 (21.9)
主な副作用 <sup>a)</sup>		
ほてり	15 (45.5)	0 (0.0)
不正子宮出血	13 (39.4)	2 (6.3)
多汗症	5 (15.2)	0 (0.0)
月経過多	4 (12.1)	3 (9.4)
不規則月経	1 (3.0)	3 (9.4)
不眠症	3 (9.1)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (6.3)
性器出血	2 (6.1)	0 (0.0)
ALT 増加	2 (6.1)	0 (0.0)
AST 増加	2 (6.1)	0 (0.0)

例数 (%)

a) 発現頻度がいずれかの投与群で 5%以上であった副作用

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ

AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver. 20.0) の用語で表示

(承認時資料 : 2019 年 1 月)

③子宮内膜症検証試験 (TAK-385/3-A 試験)<sup>4)</sup>

目的	骨盤痛を有する子宮内膜症患者を対象に、本剤 40mg を 1 日 1 回 1 錠、24 週間朝食前経口投与した時の有効性及び安全性をリュープロレリン酢酸塩 (以下、リュープロレリン) と比較する。
試験デザイン	第Ⅲ相、実薬対照、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	VAS スコアの最大値が 30 超の子宮内膜性骨盤痛を有する 20 歳以上の閉経前子宮内膜症患者 335 例 本剤群 : 171 例、リュープロレリン群 : 164 例

<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・子宮内膜症に由来する月経困難症又は骨盤痛を有し、来院 1 及び来院 3 にて <b>Biberoglu&amp;Behrman (B&amp;B)</b> 評価スケールで少なくとも一方が中等度以上であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者</li> <li>・月経 (3 日以上) の連続的な出血) を含む正常な月経周期 (25~38 日) が以下のとおり確認されている者             <ol style="list-style-type: none"> <li>① 来院 1 直前に 1 回以上</li> <li>② 来院 2 直前に継続して 2 回以上</li> <li>③ 来院 1 以後に継続して 3 回以上</li> </ol> </li> <li>・子宮内膜症患者 (以下のいずれかに該当する者とする。なお、術後再発した場合は、再度、以下のいずれかで診断されていること。)             <ol style="list-style-type: none"> <li>① 来院 1 の 5 年前以内に実施した開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症と診断された者</li> <li>② 来院 1 の 1 年前以内に実施した MRI 又は来院 1 から来院 2 までに実施した超音波検査 (経膈、経腹又は経直腸) により卵巣チョコレート嚢胞を認める者</li> <li>③ 臨床子宮内膜症と診断され、来院 1 から来院 2 までに実施した内診・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の圧痛のいずれかを認める者</li> </ol> </li> <li>・前観察期 (来院 2 の当日から来院 3 の前日まで) の子宮内膜症性骨盤痛の VAS スコアの最大値が 30 超の者</li> </ul>
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・来院 2 の 24 週前以内に他の治験薬の投与を受けた者</li> <li>・卵巣チョコレート嚢胞が 10 cm 以上、かつ画像検査実施時の年齢が 40 歳以上の者</li> <li>・不規則月経を伴う甲状腺機能障害の合併がある、又は甲状腺機能障害に由来する月経不順を引き起こす可能性がある者と医師が判断した者</li> <li>・過敏性腸症候群又は重度の間質性膀胱炎による下腹部痛を有する者</li> <li>・骨盤感染症の合併がある者、又は来院 1 の 8 週前以内に骨盤感染症の既往がある者</li> <li>・骨粗鬆症、骨減少症若しくはその他の代謝性骨疾患の既往又は合併がある者</li> </ul>
<p>投与方法・投与量及び投与期間</p>	<p>前観察期 (投与前 3~6 週間) に単盲検下で本剤とリュープロレリンのプラセボを投与後、治療期開始時に本剤群又はリュープロレリン群に無作為に割付け、二重盲検下にて 24 週間投与した。</p> <p><b>本剤群</b>：本剤 40mg (1 日 1 回 1 錠、朝食前経口投与) + リュープロレリンプラセボ注 (4 週に 1 回皮下投与<sup>※1</sup>)。</p> <p><b>リュープロレリン群</b>：リュープロレリン (4 週に 1 回皮下投与<sup>※1</sup>) + 本剤プラセボ錠 (1 日 1 回 1 錠、朝食前経口投与)。</p> <p>Legend:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ TAK-385-40mg錠</li> <li>□ TAK-385-40mg錠-プラセボ</li> <li>▼ TAK-385-対照薬-3.75mg注 (又は1.88mg注)</li> <li>□ TAK-385-対照薬-プラセボ注 (錠剤 (1日1回朝食前)・注射剤 (4週に1回の来院時))</li> </ul> <p><sup>※1</sup>：承認された用法・用量に従って、1 回 1.88mg 又は 3.75mg の実薬又はプラセボ注を投与した。</p> <p>* 来院1より前、もしくは来院1と同日に被験者の同意を取得する。同意取得日は、Day -80からDay -26に加え、Day -80以前となる場合もある。  ** 来院2、来院3は月経開始1~5日目に来院する。</p>

主要評価項目	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
副次評価項目	<p><b>有効性：</b>治療期終了時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、治療期における骨盤痛、月経痛及び月経期間以外の骨盤痛の最大値及び平均値並びにベースラインからの各変化量、治療期における性交痛の VAS スコア及びベースラインからの変化量</p> <p><b>安全性：</b>有害事象、バイタルサイン、体重、標準 12 誘導心電図、臨床検査（血液・尿）、骨密度及び生化学的骨代謝マーカー</p>
その他の評価項目	<p><b>有効性：</b>B&amp;B スコア、Numeric rating scale (NRS) スコア、QOL [EHP-30、Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health (WPAI:GH) *] 等</p> <p><b>安全性：</b>治験薬最終投与から月経回復までの期間 等</p> <p><b>薬力学的作用：</b>黄体形成ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、エストラジオール (E<sub>2</sub>)、プロゲステロン (P<sub>4</sub>)</p> <p><b>*WPAI:GH</b> 直近 7 日間の健康全般及び特定の症状が仕事及び仕事以外の諸活動に及ぼした影響について評価する質問票で、6 項目の質問からなる。質問は 4 つの尺度（健康上の問題による休んだ時間の割合、仕事上の障害の割合、全体的な仕事の活動障害の割合、活動障害の割合）に分類される。各尺度スコアは、高い値が状態の悪い結果であり、障害の割合が高く生産性が低いことを示す。</p>
解析計画	<p><b>主要評価項目：</b>投与群別に要約統計量を算出する。また、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を応答変数、投与群を要因、ベースライン時の VAS スコアの最大値を共変量とした共分散分析モデルに基づいて、最小二乗平均値の投与群間差（本剤 40 mg 群-リュープロレリン群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出する。95%信頼区間の上限が 10.0 未満の場合、TAK-385 40 mg はリュープロレリンに対して非劣性であると判断する。</p> <p><b>副次評価項目：</b>投与群別の要約統計量を算出する。治療期終了時の VAS スコア（平均値）のベースライン（平均値）からの変化量を応答変数、投与群を要因、ベースライン時の VAS スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づいて、最小二乗平均値の投与群間差（本剤 40 mg 群-リュープロレリン群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出する。また、VAS スコアのベースラインからの変化量（平均値及び最大値）を応答変数、投与群を要因、ベースライン時の VAS スコアを共変量とした繰り返し測定値に基づく線形混合効果モデルをあてはめ、最小二乗平均値の投与群間差（本剤 40 mg 群-リュープロレリン群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出する。</p> <p><b>その他の評価項目：</b>統計解析対象集団を FAS とすることとした。</p> <p><b>検定の有意水準：</b>5%（両側検定）</p> <p><b>信頼係数：</b>95%（両側推測）</p>

注) 評価項目における各スコアは、毎日記録された患者日誌より算出した。

## (a) 患者背景

項目／分類		本剤群 (n=171)	リュープロレリン群 (n=164)	
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	37.1±7.3	35.0±7.2	
身長 (cm)	平均値±標準偏差	160.1±5.3	159.4±5.4	
体重 (kg) *	平均値±標準偏差	56.0±9.4	54.3±8.3	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) *	平均値±標準偏差	21.8±3.4	21.4±3.4	
出産の有無	有	74 (43.3)	55 (33.5)	
	無	97 (56.7)	109 (66.5)	
罹患期間 (年)	平均値±標準偏差	1.4±3.1	1.3±2.5	
子宮内膜症に対する治療歴	薬物療法	有	42 (24.6)	46 (28.0)
		無	129 (75.4)	118 (72.0)
	手術療法	有	10 (5.8)	11 (6.7)
		無	161 (94.2)	153 (93.3)
子宮内膜症の診断方法 <sup>#</sup>	開腹/腹腔鏡検査	有	4 (2.3)	4 (2.4)
		無	167 (97.7)	160 (97.6)
	卵巣チョコレート嚢胞	有	98 (57.3)	104 (63.4)
		無	73 (42.7)	60 (36.6)
	臨床子宮内膜症	有	132 (77.2)	127 (77.4)
		無	39 (22.8)	37 (22.6)
VAS スコアの最大値 (mm)	平均値±標準偏差	骨盤痛	65.9±17.3	66.8±18.1
		月経痛	63.3±19.2	64.6±18.7
VAS スコアの平均値 (mm)	平均値±標準偏差	骨盤痛	16.9±12.7	16.9±14.3
		月経痛	33.1±15.6	34.2±16.0

例数 (%)

\*: 治療期開始時

#: 複数の診断方法をとった場合は重複して集計

(b) 治療期終了時における骨盤痛のVASスコア最大値のベースラインからの変化量（主要評価項目）

i) 治療期終了時の骨盤痛のVASスコア最大値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤40mg群が $-52.6 \pm 1.3$ 及びリュープロレリン群が $-57.5 \pm 1.4$ であった。ベースラインを共変量とした、共変量調整後の投与群間差は4.9（95%信頼区間：1.2～8.7）であった。

95%信頼区間の上限が8.7であるため、事前に設定した10.0未満を満たしたことから、本剤はリュープロレリンに対して非劣性であることが検証された。

ii) 投与群間差の点推定値（95%信頼区間）は、Day 29～56では5.4（0.6～10.1）、Day 141～168では4.4（0.9～8.0）〔治療期終了時では4.9（1.2～8.7）〕であった。

■治療期終了時における骨盤痛のVASスコアの最大値のベースラインからの変化量

投与群	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>
本剤群	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)：来院2の当日から来院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

(c) 治療期における骨盤痛のVASスコア平均値の変化量（副次評価項目）

i) 治療期終了時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（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤40mg群が $-11.8 \pm 0.7$ 及びリュープロレリン群が $-13.4 \pm 0.7$ であった。その投与群間差は1.6（95%信頼区間： $-0.2 \sim 3.5$ ）であった。

ii) 子宮内膜症性骨盤痛のVASスコアの平均値（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤40mg群が $16.9 \pm 12.7$ 及びリュープロレリン群が $16.9 \pm 14.3$ であるのに対し、Day 29～56では $9.4 \pm 14.2$ 及び $6.7 \pm 12.6$ となり、その後も投与経過とともに緩やかに減少してDay 141～168では $4.6 \pm 9.9$ 及び $3.1 \pm 7.5$ （治療期終了時では $5.1 \pm 10.6$ 及び $3.5 \pm 8.9$ ）であった。

VASスコアの平均値の変化量（平均値±標準偏差）はDay 29～56では $-7.6 \pm 11.6$ 及び $-10.1 \pm 10.1$ 、並びにDay 141～168では $-12.4 \pm 12.1$ 及び $-13.6 \pm 12.2$ （治療期終了時では $-11.8 \pm 12.6$ 及び $-13.4 \pm 12.1$ ）であった。

iii) 投与群間差の点推定値（95%信頼区間）は、Day 29～56では2.6（0.5～4.8）、Day 141～168では1.3（ $-0.6 \sim 3.3$ ）〔治療期終了時では1.6（ $-0.2 \sim 3.5$ ）〕であった。

(d) 治療期における月経痛のVASスコア最大値の変化量（副次評価項目）

i) 治療期終了時の月経痛のVASスコア最大値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤40mg群が $-61.8 \pm 0.5$ 及びリュープロレリン群が $-63.9 \pm 0.6$ であった。その投与群間差は2.1（95%信頼区間：0.6～3.7）であった。

ii) 月経痛のVASスコア最大値（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤40mg群が $63.3 \pm 19.2$ 及びリュープロレリン群が $64.6 \pm 18.7$ であるのに対し、Day 29～56では $3.8 \pm$



15.0 及び  $2.2 \pm 10.3$  となり、Day 141~168 では  $1.5 \pm 7.8$  及び  $0.0 \pm 0.0$  (治療期終了時では  $2.1 \pm 10.0$  及び  $0.0 \pm 0.0$ ) であった。

VAS スコア最大値の変化量 (平均値±標準偏差) は Day 29~56 では  $-59.6 \pm 23.8$  及び  $-62.5 \pm 19.8$ 、並びに Day 141~168 では  $-61.9 \pm 20.9$  及び  $-64.1 \pm 18.3$  (治療期終了時では  $-61.2 \pm 22.1$  及び  $-64.6 \pm 18.7$ ) であった。

iii) 投与群間差の点推定値 (95%信頼区間) は、Day 29~56 では 1.6 (-1.2~4.4)、Day 141~168 では 1.4 (0.2~2.7) [治療期終了時では 2.1 (0.6~3.7)] であった。

(e) 治療期における月経痛の VAS スコア平均値の変化量 (副次評価項目)

i) 治療期終了時の月経痛の VAS スコア平均値のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤 40mg 群が  $-32.6 \pm 0.3$  及びリュープロレリン群が  $-33.7 \pm 0.3$  であった。その投与群間差は 1.1 (95%信頼区間: 0.2~1.9) であった。

ii) 月経痛の VAS スコア平均値 (平均値±標準偏差) は、ベースラインで本剤 40mg 群が  $33.1 \pm 15.6$  及びリュープロレリン群が  $34.2 \pm 16.0$  であるのに対し、Day 29~56 では  $2.3 \pm 10.2$  及び  $1.6 \pm 8.4$  となり、Day 141~168 では  $0.6 \pm 3.4$  及び  $0.0 \pm 0.0$  (治療期終了時では  $1.1 \pm 5.6$  及び  $0.0 \pm 0.0$ ) であった。

VAS スコア平均値の変化量 (平均値±標準偏差) は Day 29~56 では  $-30.8 \pm 17.0$  及び  $-32.7 \pm 15.3$ 、並びに Day 141~168 では  $-32.5 \pm 15.9$  及び  $-33.6 \pm 15.5$  (治療期終了時では  $-32.0 \pm 16.5$  及び  $-34.2 \pm 16.0$ ) であった。

iii) 投与群間差の点推定値 (95%信頼区間) は、Day 29~56 では 0.8 (-1.2~2.8)、Day 141~168 では 0.6 (0.1~1.1) [治療期終了時では 1.1 (0.2~1.9)] であった。

(f) 治療期における月経期間以外の骨盤痛の VAS スコア最大値の変化量 (副次評価項目)

i) 治療期終了時の骨盤痛の VAS スコア最大値のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤 40mg 群が  $-19.7 \pm 1.2$  及びリュープロレリン群が  $-23.2 \pm 1.2$  であった。その投与群間差は 3.5 (95%信頼区間: 0.1~6.9) であった。

ii) 骨盤痛の VAS スコア最大値 (平均値±標準偏差) は、ベースラインで本剤 40mg 群が  $32.9 \pm 24.2$  及びリュープロレリン群が  $31.6 \pm 26.1$  であるのに対し、Day 57~84 では  $17.1 \pm 21.0$  及び  $14.9 \pm 21.0$  となり、Day 141~168 では  $11.5 \pm 17.7$  及び  $7.9 \pm 13.7$  (治療期終了時では  $12.7 \pm 19.0$  及び  $8.9 \pm 15.0$ ) であった。

VAS スコア最大値の変化量 (平均値±標準偏差) は Day 57~84 では  $-15.6 \pm 23.8$  及び  $-16.7 \pm 23.5$ 、並びに Day 141~168 では  $-21.1 \pm 23.6$  及び  $-23.9 \pm 24.1$  (治療期終了時では  $-20.2 \pm 24.3$  及び  $-22.7 \pm 23.9$ ) であった。

iii) 投与群間差の点推定値 (95%信頼区間) は、Day 57~84 では 2.2 (-1.8~6.2)、Day 141~168 では 3.1 (-0.1~6.4) [治療期終了時では 3.5 (0.1~6.9)] であった。

(g) 治療期における月経期間以外の骨盤痛の VAS スコア平均値の変化量 (副次評価項目)

i) 治療期終了時の骨盤痛の VAS スコア平均値のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤 40mg 群が  $-6.7 \pm 0.7$  及びリュープロレリン群が  $-8.0 \pm 0.7$  であった。その投与群間差は 1.4 (95%信頼区間: -0.5~3.2) であった。

ii) 骨盤痛の VAS スコア 平均値 (平均値 ± 標準偏差) は、ベースラインで本剤 40mg 群が 11.8 ± 13.7 及び リュープロレリン群が 11.3 ± 15.0 であるのに対し、Day 57~84 では 6.3 ± 11.3 及び 5.5 ± 12.0 となり、Day 141~168 では 4.5 ± 9.9 及び 3.1 ± 7.5 (治療期終了時では 5.0 ± 10.6 及び 3.5 ± 8.9) であった。

VAS スコア 平均値の変化量 (平均値 ± 標準偏差) は Day 57~84 では -5.5 ± 10.6 及び -5.9 ± 11.7、並びに Day 141~168 では -7.3 ± 12.6 及び -8.2 ± 12.7 (治療期終了時では -6.8 ± 13.0 及び -7.9 ± 12.5) であった。

iii) 投与群間差の点推定値 (95%信頼区間) は、Day 57~84 では 0.9 (-1.1~2.8)、Day 141~168 では 1.1 (-0.9~3.0) [治療期終了時では 1.4 (-0.5~3.2)] であった。

(h) 治療期における性交痛の VAS スコアの変化量 (副次評価項目)

i) 性交痛の VAS スコア (平均値 ± 標準偏差) は、ベースラインで本剤 40mg 群が 30.2 ± 28.7 及び リュープロレリン群が 27.4 ± 27.7 であるのに対し、Week 12 では 16.5 ± 22.4 及び 14.9 ± 22.4 となり、Week 24 では 17.6 ± 25.3 及び 10.4 ± 21.7 であった。

VAS スコアの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は Week 12 では -15.1 ± 26.6 及び -8.1 ± 28.7、並びに Week 24 では -17.9 ± 25.3 及び -11.3 ± 27.3 であった。

ii) 投与群間差の点推定値 (95%信頼区間) は、Week 12 では 3.0 (-7.0~13.0)、Week 24 では 2.2 (-7.7~12.1) であった。

(i) 骨密度に対する影響 (副次評価項目)

骨密度 (平均値 ± 標準偏差) は、ベースラインで本剤 40mg 群が 1.04 ± 0.14g/cm<sup>2</sup> 及び リュープロレリン群が 1.02 ± 0.13g/cm<sup>2</sup>、Week 12 では 1.02 ± 0.15g/cm<sup>2</sup> 及び 1.00 ± 0.13g/cm<sup>2</sup>、並びに Week 24 では 1.00 ± 0.14g/cm<sup>2</sup> 及び 0.97 ± 0.13g/cm<sup>2</sup> であった。その変化率は Week 12 では -2.35 ± 2.18% 及び -2.02 ± 2.48%、並びに Week 24 では -4.80 ± 3.10% 及び -4.84 ± 3.08% であった。

(j) 生化学的骨代謝マーカー (副次評価項目)

i) 血清 NTx

NTx (平均値 ± 標準偏差) は、ベースラインで本剤 40mg 群が 14.7 ± 5.3nmol BCE/L 及び リュープロレリン群が 14.7 ± 5.7nmol BCE/L、Week 12 では 18.7 ± 7.4nmol BCE/L 及び 18.6 ± 8.1nmol BCE/L、並びに Week 24 では 21.6 ± 7.9nmol BCE/L 及び 22.5 ± 10.4nmol BCE/L であった。その変化率は Week 12 では 31.6 ± 37.9% 及び 33.0 ± 44.7%、並びに Week 24 では 53.5 ± 50.2% 及び 60.1 ± 54.0% であった。

ii) BAP

BAP (平均値 ± 標準偏差) は、ベースラインで本剤 40mg 群が 9.3 ± 2.5µg/L 及び リュープロレリン群が 9.5 ± 2.7µg/L、Week 12 では 10.5 ± 2.8µg/L 及び 10.4 ± 2.5µg/L、並びに Week 24 では 13.0 ± 3.9µg/L 及び 13.0 ± 3.7µg/L であった。その変化率は Week 12 では 14.5 ± 14.7% 及び 12.3 ± 15.4%、並びに Week 24 では 41.6 ± 24.7% 及び 39.5 ± 24.6% であった。

(k) B&B スコア (その他の評価項目)

i) 月経困難症

B&B スコア (平均値±標準偏差) は、ベースラインで本剤 40mg 群が  $2.2 \pm 0.6$  及びリユープロレリン群が  $2.2 \pm 0.5$  であるのに対し、Week 8 では  $0.2 \pm 0.5$  及び  $0.2 \pm 0.5$  となり、Week 24 では  $0.1 \pm 0.3$  及び  $0.0 \pm 0.1$  であった。

B&B スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は Week 8 では  $-2.0 \pm 0.7$  及び  $-2.0 \pm 0.7$ 、並びに Week 24 では  $-2.1 \pm 0.6$  及び  $-2.1 \pm 0.4$  であった。

投与群間差の点推定値 (95%信頼区間) は、Week 8 では  $-0.0$  ( $-0.2 \sim 0.1$ )、Week 24 では  $0.0$  ( $-0.1 \sim 0.2$ ) であった。

ii) 骨盤痛 (月経期間以外)

B&B スコア (平均値±標準偏差) は、ベースラインで本剤 40mg 群が  $1.8 \pm 0.7$  及びリユープロレリン群が  $1.8 \pm 0.7$  であるのに対し、Week 12 では  $0.5 \pm 0.6$  及び  $0.5 \pm 0.6$  となり、Week 24 では  $0.4 \pm 0.6$  及び  $0.3 \pm 0.5$  であった。

B&B スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は Week 12 では  $-1.3 \pm 0.8$  及び  $-1.3 \pm 0.8$ 、並びに Week 24 では  $-1.4 \pm 0.8$  及び  $-1.4 \pm 0.8$  であった。

投与群間差の点推定値 (95%信頼区間) は、Week 12 では  $0.0$  ( $-0.2 \sim 0.2$ )、Week 24 では  $0.0$  ( $-0.1 \sim 0.2$ ) であった。

iii) 性交痛

B&B スコア (平均値±標準偏差) は、ベースラインで本剤 40mg 群が  $1.0 \pm 0.9$  及びリユープロレリン群が  $0.9 \pm 1.0$  であるのに対し、Week 12 では  $0.7 \pm 0.9$  及び  $0.5 \pm 0.6$  となり、Week 24 では  $0.6 \pm 0.6$  及び  $0.4 \pm 0.6$  であった。

B&B スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は Week 12 では  $-0.3 \pm 1.0$  及び  $-0.4 \pm 0.9$ 、並びに Week 24 では  $-0.4 \pm 0.8$  及び  $-0.5 \pm 0.9$  であった。

投与群間差の点推定値 (95%信頼区間) は、Week 12 では  $0.3$  ( $-0.1 \sim 0.7$ )、Week 24 では  $0.1$  ( $-0.2 \sim 0.5$ ) であった。

(l) NRS スコア (その他の評価項目)

i) 月経困難症

NRS スコア (平均値±標準偏差) は、ベースラインで本剤 40mg 群が  $6.9 \pm 1.9$  及びリユープロレリン群が  $6.8 \pm 1.8$  であるのに対し、Week 8 では  $0.4 \pm 1.6$  及び  $0.4 \pm 1.3$  となり、Week 24 では  $0.2 \pm 1.0$  及び  $0.0 \pm 0.2$  であった。

NRS スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は Week 8 では  $-6.4 \pm 2.5$  及び  $-6.4 \pm 2.2$ 、並びに Week 24 では  $-6.7 \pm 2.2$  及び  $-6.8 \pm 1.9$  であった。

投与群間差の点推定値 (95%信頼区間) は、Week 8 では  $-0.0$  ( $-0.5 \sim 0.5$ )、Week 24 では  $0.1$  ( $-0.3 \sim 0.6$ ) であった。

ii) 骨盤痛 (月経期間以外)

NRS スコア (平均値±標準偏差) は、ベースラインで本剤 40mg 群が  $4.4 \pm 2.7$  及びリユープロレリン群が  $4.0 \pm 2.7$  であるのに対し、Week 12 では  $1.5 \pm 2.1$  及び  $1.2 \pm 1.8$  となり、Week 24 では  $1.1 \pm 1.8$  及び  $0.7 \pm 1.3$  であった。

NRS スコアの変化量（平均値±標準偏差）は Week 12 では $-2.9 \pm 3.0$  及び $-2.8 \pm 2.7$ 、並びに Week 24 では $-3.3 \pm 2.9$  及び $-3.3 \pm 2.7$  であった。

投与群間差の点推定値（95%信頼区間）は、Week 12 では $-0.2$ （ $-0.8 \sim 0.5$ ）、Week 24 では $-0.1$ （ $-0.7 \sim 0.6$ ）であった。

### iii) 性交痛

NRS スコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が  $3.4 \pm 2.8$  及びリユープロレリン群が  $3.0 \pm 2.9$  であるのに対し、Week 12 では  $2.0 \pm 2.3$  及び  $1.8 \pm 2.3$  となり、Week 24 では  $2.2 \pm 2.7$  及び  $1.3 \pm 2.2$  であった。

NRS スコアの変化量（平均値±標準偏差）は Week 12 では $-1.4 \pm 2.7$  及び $-1.0 \pm 3.1$ 、並びに Week 24 では $-1.5 \pm 2.4$  及び $-1.2 \pm 2.9$  であった。

投与群間差の点推定値（95%信頼区間）は、Week 12 では  $0.2$ （ $-1.0 \sim 1.4$ ）、Week 24 では  $0.3$ （ $-0.9 \sim 1.5$ ）であった。

## (m) QOL（その他の評価項目）

### i) EHP-30 スコア

#### a. Pain スコア

スコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が  $32.4 \pm 17.9$  及びリユープロレリン群が  $34.1 \pm 17.3$  であるのに対し、Week 8 では  $7.2 \pm 13.1$  及び  $5.5 \pm 11.4$  となり、Week 24 では  $3.7 \pm 8.6$  及び  $1.9 \pm 5.0$  であった。

スコアの変化量（平均値±標準偏差）は Week 8 では $-25.1 \pm 20.8$  及び $-28.5 \pm 17.5$ 、並びに Week 24 では $-28.5 \pm 18.5$  及び $-31.5 \pm 17.5$  であった。

投与群間差の点推定値（95%信頼区間）は、Week 8 では  $3.4$ （ $-0.7 \sim 7.6$ ）、Week 24 では  $3.4$ （ $-0.5 \sim 7.3$ ）であった。

#### b. Control & Powerlessness スコア

スコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が  $21.9 \pm 17.5$  及びリユープロレリン群が  $26.1 \pm 19.9$  であるのに対し、Week 8 では  $6.6 \pm 11.6$  及び  $8.5 \pm 14.9$  となり、Week 24 では  $4.1 \pm 10.3$  及び  $5.4 \pm 11.1$  であった。

スコアの変化量（平均値±標準偏差）は Week 8 では $-15.1 \pm 16.8$  及び $-17.6 \pm 19.2$ 、並びに Week 24 では $-17.8 \pm 15.8$  及び $-19.9 \pm 18.2$  であった。

投与群間差の点推定値（95%信頼区間）は、Week 8 では  $2.5$ （ $-1.4 \sim 6.4$ ）、Week 24 では  $2.7$ （ $-1.0 \sim 6.4$ ）であった。

#### c. Emotional Well-being スコア

スコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が  $23.0 \pm 17.9$  及びリユープロレリン群が  $22.9 \pm 18.1$  であるのに対し、Week 8 では  $10.6 \pm 16.3$  及び  $10.9 \pm 16.7$  となり、Week 24 では  $6.4 \pm 14.5$  及び  $7.5 \pm 15.8$  であった。

スコアの変化量（平均値±標準偏差）は Week 8 では $-12.1 \pm 16.5$  及び $-12.0 \pm 17.6$ 、並びに Week 24 では $-16.5 \pm 16.9$  及び $-15.4 \pm 18.7$  であった。

投与群間差の点推定値（95%信頼区間）は、Week 8 では $-0.0$ （ $-3.7 \sim 3.6$ ）、Week 24 では $-1.1$ （ $-5.0 \sim 2.8$ ）であった。

#### d. Social Support スコア

スコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が 12.3±16.4 及びリユープロレリン群が 12.7±16.7 であるのに対し、Week 8 では 6.7±15.1 及び 7.5±15.2 となり、Week 24 では 4.8±13.4 及び 5.2±14.2 であった。

スコアの変化量（平均値±標準偏差）は Week 8 では -5.4±14.9 及び -5.2±15.6、並びに Week 24 では -7.5±14.9 及び -7.6±16.0 であった。

投与群間差の点推定値（95%信頼区間）は、Week 8 では -0.1（-3.4~3.1）、Week 24 では 0.0（-3.3~3.4）であった。

e. Self Image スコア

スコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が 11.9±15.3 及びリユープロレリン群が 11.9±16.1 であるのに対し、Week 8 では 4.1±9.2 及び 6.5±13.4 となり、Week 24 では 3.2±10.1 及び 4.5±13.7 であった。

スコアの変化量（平均値±標準偏差 g）は Week 8 では -7.5±14.4 及び -5.4±13.9、並びに Week 24 では -8.5±14.8 及び -6.7±14.9 であった。

投与群間差の点推定値（95%信頼区間）は、Week 8 では -2.2（-5.3~0.8）、Week 24 では -1.3（-4.6~1.9）であった。

ii) WPAI:GH

a. 休んだ時間の割合

WPAI:GH（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が 3.3±12.1 及びリユープロレリン群が 5.1±14.1、Week 2 では 1.3±7.7 及び 4.2±14.2、Week 8 では 2.4±9.2 及び 2.9±9.4、並びに Week 24 では 2.7±11.1 及び 3.6±13.0 であった。

ベースラインからの変化量に一定の傾向はみられなかった。

b. 工作中的障害の割合

WPAI:GH（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が 32.2±26.0 及びリユープロレリン群が 36.3±26.9、Week 2 では 15.3±19.5 及び 19.2±23.0、Week 8 では 17.1±23.4 及び 15.1±24.5、並びに Week 24 では 6.9±13.6 及び 7.2±13.5 であった。

ベースラインからの変化量は Week 24 で最大となり、Week 24 では -24.1±26.0 及び -28.2±28.5 であった。

c. 全体的な仕事の活動障害の割合

WPAI:GH（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が 33.8±27.4 及びリユープロレリン群が 38.1±27.4、Week 2 では 16.0±20.7 及び 20.8±25.0、Week 8 では 18.2±24.9 及び 16.9±25.6、並びに Week 24 では 9.2±17.1 及び 9.5±16.9 であった。

ベースラインからの変化量は Week 24 で最大となり、Week 24 では -23.1±28.9 及び -28.1±30.8 であった。

d. 活動障害の割合

WPAI:GH（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が 45.1±28.2 及びリユープロレリン群が 45.4±27.5、Week 2 では 19.1±22.8 及び 20.5±24.2、Week 8 では 16.8±24.0 及び 13.6±22.6、並びに Week 24 では 7.4±15.3 及び 6.5±13.8 であった。

ベースラインからの変化量は Week 24 で最大となり、Week 24 では -37.2±30.0 及び -38.3±27.2 であった。

(n) 子宮内膜症関連所見（その他の評価項目）

i) ダグラス窩の硬結

ダグラス窩の硬結（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が 2.4±0.8 及びリユープロレリン群が 2.3±0.8、Week 24 では 1.6±0.8 及び 1.5±0.7 であった。

ベースラインからの変化量は Week 24 で -0.7±0.8 及び -0.8±0.8 であった。

※ダグラス窩の硬結の程度については、以下の基準に従って担当医師が評価した。程度については、以下のとおり数値変換を行った；0=なし、1=軽度、2=中等度、3=高度

■ダグラス窩の硬結の判定基準

重症度	状態
なし	所見なし
軽度	小指頭大の硬結を認める
中等度	「軽度」と「高度」の中間
高度	ダグラス窩が完全に閉塞し、弾力性が全くない

ii) 子宮可動性の制限

子宮可動性の制限（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が 2.3±0.8 及びリユープロレリン群が 2.3±0.8、Week 24 では 1.6±0.8 及び 1.5±0.7 であった。

ベースラインからの変化量は Week 24 で -0.7±0.7 及び -0.7±0.8 であった。

※子宮可動性の制限の程度については、以下の基準に従って担当医師が評価した。程度については、以下のとおり数値変換を行った；0=なし、1=軽度、2=中等度、3=高度

■子宮可動性の制限の判定基準

重症度	状態
なし	所見なし
軽度	可動性の制限を認める
中等度	可動性がかなり制限される
高度	可動性が強く制限され、全く動かない

iii) 骨盤の圧痛

骨盤の圧痛（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が 2.5±0.9 及びリユープロレリン群が 2.4±0.8、Week 24 では 1.6±0.8 及び 1.6±0.8 であった。

ベースラインからの変化量は Week 24 で -0.9±0.9 及び -0.8±0.8 であった。

※骨盤の圧痛の程度については、以下の基準に従って担当医師が評価した。程度については、以下のとおり数値変換を行った；0=なし、1=軽度、2=中等度、3=高度

■骨盤の圧痛の判定基準

重症度	状態
なし	所見なし
軽度	骨盤の圧痛を認める
中等度	「軽度」と「高度」の中間
高度	骨盤の圧痛を強く認める

iv) 子宮内膜厚

子宮内膜厚（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が 9.2±3.8mm 及びリユープロレリン群が 9.7±3.9mm、Week 24 では 3.3±2.3mm 及び 2.8±1.5mm であった。

ベースラインからの変化量は Week 24 で -5.9±3.9mm 及び -7.0±4.0mm であった。

v) 卵巣チョコレート嚢胞の大きさ

卵巣チョコレート嚢胞の大きさ（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が 22.6±26.9cm<sup>3</sup> 及びリユープロレリン群が 27.9±37.0cm<sup>3</sup>、Week 24 では 10.4±16.3cm<sup>3</sup> 及び 14.0±23.3cm<sup>3</sup> であった。

ベースラインからの変化量は Week 24 で -12.3±17.5cm<sup>3</sup> 及び -14.1±18.8cm<sup>3</sup> であった。

(o) 鎮痛剤の使用状況（その他の評価項目）

鎮痛剤の使用状況（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が  $9.3 \pm 11.7\%$  及びリユープロレリン群が  $11.1 \pm 17.6\%$ 、Day 29～56 では  $1.4 \pm 5.5\%$  及び  $2.0 \pm 9.6\%$ 、並びに Day 141～168 では  $0.4 \pm 2.6\%$  及び  $0.4 \pm 2.5\%$  であった。その変化量は Day 29～Day 56 で  $-8.0 \pm 12.5\%$  及び  $-9.1 \pm 16.9\%$ 、Day 141～168 で  $-8.8 \pm 10.1\%$  及び  $-10.7 \pm 18.0\%$  であった。

(p) 経血量（その他の評価項目）

経血量の平均値（平均値±標準偏差）は、ベースラインで本剤 40mg 群が  $2.5 \pm 0.5$  及びリユープロレリン群が  $2.5 \pm 0.5$ 、Day 29～56 では  $0.2 \pm 0.6$  及び  $0.2 \pm 0.5$ 、並びに Day 141～168 では  $0.1 \pm 0.5$  及び  $0.0 \pm 0.0$  であった。その変化量は Day 29～56 で  $-2.3 \pm 0.7$  及び  $-2.3 \pm 0.7$ 、Day 141～168 で  $-2.4 \pm 0.7$  及び  $-2.5 \pm 0.5$  であった。

(q) 無月経状態を達成した被験者割合（その他の評価項目）

無月経状態を達成した被験者の割合は、Day 1～28 で本剤 40mg 群が 1.2% (2/171 名) 及びリユープロレリン群が 0% (0/164 名)、Day 29～56 では 91.7% (154/168 名) 及び 84.8% (139/164 名)、並びに Day 141～168 では 95.8% (158/165 名) 及び 100% (156/156 名) であった。

(r) 月経回復への影響（その他の評価項目）

月経回復までの期間の中央値（95%信頼区間）は、本剤 40mg 群で 38.0 日（37.0～40.0 日）、リユープロレリン群で 68.0 日（65.0～72.0 日）であり、リユープロレリン群に対する本剤 40mg 群のハザード比（95%信頼区間）は 5.9（4.5～7.9）であった。

(s) 薬力学的作用の解析（その他の評価項目）

i) 黄体形成ホルモン（LH）

血中 LH 濃度（平均値±標準偏差）は、本剤 40mg 群及びリユープロレリン群のベースラインでそれぞれ  $3.78 \pm 2.41 \text{mIU/mL}$  及び  $3.74 \pm 2.12 \text{mIU/mL}$  であるのに対し、Week 12 では  $0.95 \pm 1.29 \text{mIU/mL}$  及び  $0.40 \pm 0.51 \text{mIU/mL}$ 、並びに Week 24 では  $2.49 \pm 9.93 \text{mIU/mL}$  及び  $0.36 \pm 0.37 \text{mIU/mL}$  であり、いずれの群も治療期ではベースラインに対して低値を示した。後観察期で、本剤 40mg 群では上昇（ $7.51 \pm 11.12 \text{mIU/mL}$ ）したが、リユープロレリン群では継続して低下（ $1.54 \pm 3.56 \text{mIU/mL}$ ）した。

ii) 卵胞刺激ホルモン（FSH）

血中 FSH 濃度（平均値±標準偏差）は、本剤 40mg 群及びリユープロレリン群のベースラインでそれぞれ  $7.77 \pm 6.62 \text{mIU/mL}$  及び  $7.05 \pm 4.17 \text{mIU/mL}$  であるのに対し、Week 12 では  $2.88 \pm 1.97 \text{mIU/mL}$  及び  $3.76 \pm 2.70 \text{mIU/mL}$ 、並びに Week 24 では  $3.72 \pm 5.13 \text{mIU/mL}$  及び  $4.08 \pm 1.59 \text{mIU/mL}$  であり、いずれの群も治療期ではベースラインに対して低値を示した。後観察期では、いずれの群でも上昇傾向を示した。

### iii) エストラジオール (E<sub>2</sub>)

血中 E<sub>2</sub> 濃度 (平均値±標準偏差) は、本剤 40mg 群及びリュープロレリン群のベースラインでそれぞれ 53.0±43.3pg/mL 及び 56.5±49.0pg/mL であるのに対し、Week 12 では 11.6±17.3pg/mL 及び 10.0±10.2pg/mL、並びに Week 24 では 19.7±51.9pg/mL 及び 10.7±17.2pg/mL であり、いずれの群も治療期ではベースラインに対して低値を示した。後観察期で、本剤 40mg 群では明らかに上昇 (157.7±125.8pg/mL) したが、リュープロレリン群では軽度な上昇傾向 (33.1±63.7pg/mL) を示した。なお、リュープロレリン群では、Week 2 で一過性に上昇 (182.7±322.5pg/mL) した。

### iv) プロゲステロン (P<sub>4</sub>)

血中 P<sub>4</sub> 濃度 (平均値±標準偏差) は、本剤 40mg 群及びリュープロレリン群のベースラインでそれぞれ 0.40±1.49ng/mL 及び 0.37±1.69ng/mL であるのに対し、Week 12 では 0.33±1.66ng/mL 及び 0.10±0.07ng/mL、並びに Week 24 では 0.36±1.54ng/mL 及び 0.14±0.39ng/mL であり、本剤 40mg 群ではベースラインと比較して大きな変動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に対して低値を示した。後観察期で、本剤 40mg 群では明らかに上昇 (7.80±9.38ng/mL) したが、リュープロレリン群ではベースラインと同様な値 (0.46±2.12ng/mL) であった。なお、Week 2 で本剤 40mg 群では一過性の減少 (0.18±0.73ng/mL)、リュープロレリン群では、一過性の上昇 (0.64±2.27ng/mL) が認められた。



#### (t) 副作用

安全性評価対象例数は、本剤群 171 例及びリュープロレリン群 164 例であった。副作用の発現頻度は、本剤群 79.5% (136/171 例)、リュープロレリン群 90.9% (149/164 例) であった。発現頻度がいずれかの投与群で 5%以上であった副作用は下表のとおりであった。重篤な副作用は、本剤群で狭心症が 1 例にみられ、本剤の投与が中止された。本剤の投与中止後、転帰は軽快となった。

いずれの投与群にも試験期間中に副作用による死亡例は認めなかった。

#### ■主な副作用の発現頻度

投与群	本剤 (n=171)	リュープロレリン (n=164)
副作用発現症例数	136 (79.5)	149 (90.9)
主な副作用 <sup>a)</sup>		
ほてり	73 (42.7)	80 (48.8)
不正子宮出血	53 (31.0)	59 (36.0)
頭痛	18 (10.5)	21 (12.8)
月経過多	13 ( 7.6)	9 ( 5.5)
性器出血	12 ( 7.0)	32 (19.5)
筋骨格硬直	10 ( 5.8)	8 ( 4.9)
多汗症	9 ( 5.3)	6 ( 3.7)
悪心	4 ( 2.3)	9 ( 5.5)

例数 (%)

a) 発現頻度がいずれかの投与群で 5%以上であった副作用

ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver. 23.0) の用語で表示

(承認時資料 : 2021 年 12 月)

## 2) 安全性試験

### 長期継続投与試験 (OCT-101 試験)

子宮内膜症患者を対象とした用量設定試験 (CCT-101 試験) で本剤 10mg、20mg、40mg を 1 日 1 回朝食 30 分前に 12 週間投与した時の骨盤痛及び月経困難症に対する効果は、本試験での 12 週間投与後 (計 24 週間) も持続し、本剤 40mg 群とリュープロレリン群で同程度であった。また、投与期間を通して E<sub>2</sub> 値は抑制された。

副作用の発現頻度は、本剤 10mg 群で 66.0% (68/103 例)、20mg 群で 88.0% (88/100 例)、40mg 群で 88.3% (91/103 例)、プラセボ群で 39.2% (38/97 例)、リュープロレリン群で 90.0% (72/80 例) であった。主な副作用はほてり及び不正子宮出血で、本剤又はリュープロレリンの薬理作用に起因するものと考えられた。副作用の発現頻度及び発現時期はリュープロレリン群と大きな違いはなかった。重篤な副作用は本剤 20mg 群で肝機能検査異常が 1 例にみられたが、投与中止後に速やかに回復した。

試験期間を通して、骨密度の低下は持続しており、本剤 40mg 群とリュープロレリン群の骨密度の変化率は類似していた。

CCT-101 試験での 12 週間投与後、さらに本試験で 12 週間投与した時、予測できない安全性上の問題はみられなかった。そのため、本剤 40mg を最大 24 週間投与した時の安全性について、臨床的に重大な問題はないと考えられた。

(承認時資料：2019 年 1 月)

注意：本剤の用法・用量「通常、成人にはレルゴリクスとして 40mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。  
なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。」

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

再審査期間中である。

一般使用成績調査 (実施中)

試験の目的	日常診療の使用実態下での子宮筋腫患者に対する本剤の安全性と有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
症例数	予定症例数：340 例
調査期間等	調査期間：2020 年 8 月～2022 年 7 月 患者登録期間：2020 年 8 月～2021 年 7 月 観察期間：本剤投与期間＋月経回復までの追跡期間
安全性検討事項	骨密度減少、肝機能障害、うつを含む更年期様症状、粘膜下筋腫患者における重度の不正出血

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニスト

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

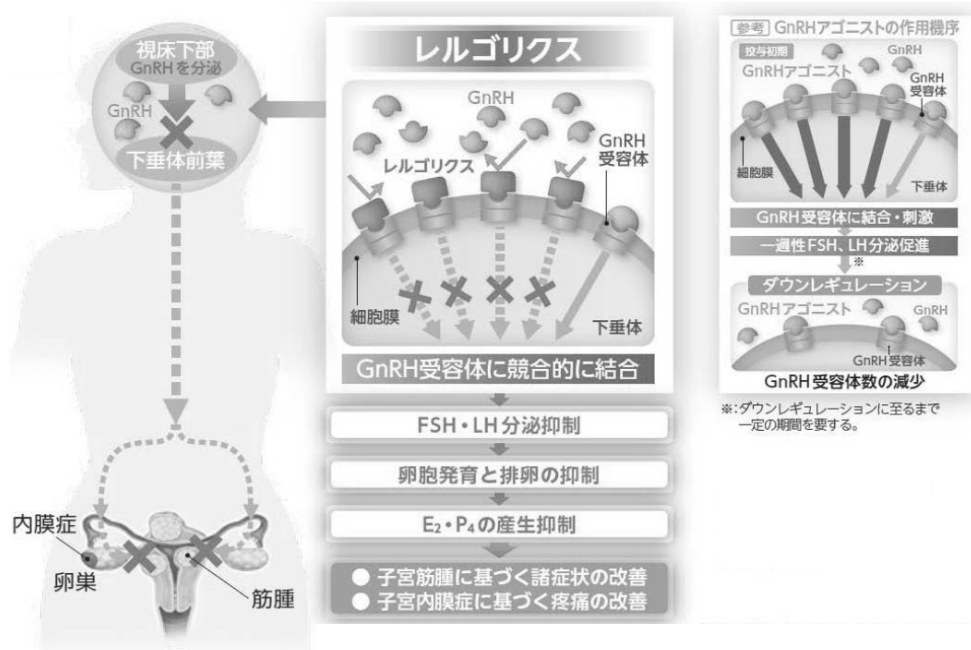
#### (1) 作用部位・作用機序<sup>5)~8)</sup>

レルゴリクスは非ペプチドの性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストであり、ヒト下垂体前葉に存在する GnRH 受容体に対する強力かつ選択的な拮抗作用によって GnRH の作用を遮断する。そのため、レルゴリクスを投与すると、下垂体からの卵胞刺激ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）の分泌は阻害される。

その結果、卵巣におけるエストラジオール（E<sub>2</sub>）の一過性の産生増加（フレアアップ）を呈することなく、血清中 E<sub>2</sub> 及びプロゲステロン（P<sub>4</sub>）分泌を阻害することで、子宮筋腫に基づく諸症状（過多月経、下腹痛、腰痛、貧血）や子宮内膜症に基づく疼痛を改善する。

（承認時資料：2019年1月、2021年12月）

#### ■GnRH アンタゴニストの作用機序（イメージ図）



#### <参考>GnRH アゴニストの作用機序

GnRH アゴニストは、下垂体前葉にある GnRH 受容体と結合し、FSH 及び LH の分泌を一過性に促進して卵巣における E<sub>2</sub> の産生を亢進する（フレアアップ）。GnRH アゴニストによる刺激が持続すると脱感作が生じ、GnRH 受容体数が減少する（ダウンレギュレーション）。この結果、FSH 及び LH の分泌が抑制され、卵巣からの E<sub>2</sub> や P<sub>4</sub> の産生も抑制され、これらの血清中濃度が低下することから、子宮筋腫に基づく諸症状や子宮内膜症に基づく疼痛が改善される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト GnRH 受容体親和性 (*in vitro*)<sup>6)</sup>

ヒト GnRH 受容体を発現した Chinese Hamster Ovary (CHO) 細胞から調製した細胞膜を用いて、各被験薬を<sup>[125I]</sup>リュープロレリン酢酸塩とともに室温で1時間インキュベート後、結合親和性を評価した。また、非働化した FBS 40%を添加し、結合親和性に対する血清の影響を評価した。ヒト GnRH 受容体に対するレルゴリクスの親和性は、GnRH (IC<sub>50</sub> 値 : 31nmol/L) に比べて約 260 倍高かった。

■ヒト GnRH 受容体に対する親和性の IC<sub>50</sub> 値

FBS 濃度 (%)	IC <sub>50</sub> (nmol/L)		
	レルゴリクス	GnRH	リュープロレリン酢酸塩
0	0.12	31	2.9
40	0.33	17	3

FBS : ウシ胎仔血清、IC<sub>50</sub> : 50%阻害濃度

(承認時資料 : 2019 年 1 月)

2) GnRH 受容体拮抗活性 (*in vitro*)<sup>7)</sup>

サル及びヒト GnRH 受容体発現 CHO 細胞を 11.1kBq<sup>[3H]</sup>アラキドン酸で一晩インキュベートし、洗浄後、レルゴリクスを処置した。15 分後に 1nmol/L の GnRH で細胞刺激し、培養上清中の放射活性を測定してアラキドン酸抑制作用を評価した。また、サル及びヒトの非働化血漿 40%が存在する条件下で同様に評価した。レルゴリクスは、サル又はヒト GnRH 受容体を発現した CHO 細胞において、GnRH 誘発<sup>[3H]</sup>アラキドン酸遊離を濃度依存的に抑制した。

■サル又はヒト GnRH 受容体を発現した CHO 細胞におけるアラキドン酸放出の抑制作用

動物種	血漿の濃度 (%)	レルゴリクス	
		IC <sub>50</sub> (nmol/L)	IC <sub>90</sub> (nmol/L)
サル	0	16	77
	40	230	1700
ヒト	0	0.32	2.6
	40	1.6	18

IC<sub>90</sub> : 90%阻害濃度

(承認時資料 : 2019 年 1 月)

### 3) 血中 LH 濃度抑制作用 (サル)

去勢カニクイザル (各 3 匹/群) において、レルゴリクス 1mg/kg 以上の単回経口投与により視床下部-下垂体経路が抑制され、血中 LH 濃度を抑制した。

(承認時資料 : 2019 年 1 月)

### 4) 視床下部-下垂体-性腺軸に対する作用 (マウス)<sup>8)</sup>

ヒト GnRH 受容体を発現する雌雄の遺伝子改変マウス (ヒト GnRH 受容体ノックインマウス) (各 8 匹/群) において、レルゴリクスの投与 (雌性 : 30、100、200mg/kg、雄性 : 3、10、30mg/kg) により卵巣及び子宮重量の低下がみられた。また、低下した卵巣及び子宮重量の回復は、レルゴリクス休薬後 14 日以内に認められた。

(承認時資料 : 2019 年 1 月)

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

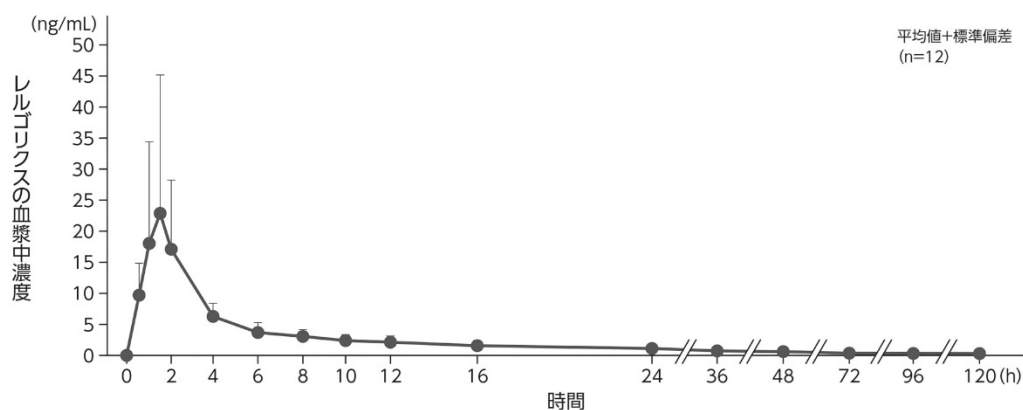
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与での検討 (1011 試験<sup>9)</sup>、CPH-001 試験<sup>10)</sup>)

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

#### ■ 単回投与時のレルゴリクスの血漿中濃度推移



#### ■ 単回投与時のレルゴリクスの薬物動態学的パラメータ

$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{120}$ (ng·h/mL)	$AUC_{\infty}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
29.05 (22.868)	1.500 (0.500-2.02)	130.2 (61.549)	139.1 (65.653)	45.42 (9.4669)

平均値 (標準偏差)、 $T_{max}$  は中央値 (最小値-最大値)、 $n=12$

(承認時資料: 2019 年 1 月)

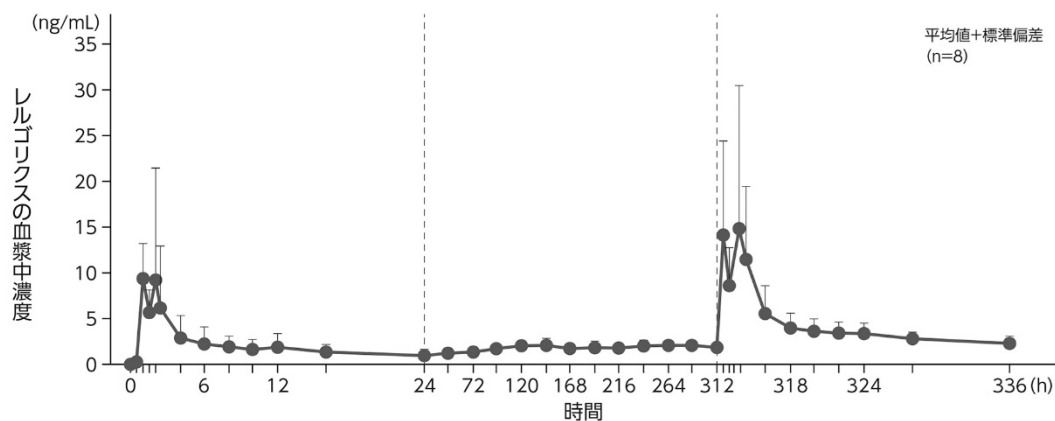
また、閉経前健康成人女性 (10 例) に本剤 1、5、10、20、40 又は 80mg を朝食絶食下で単回経口投与した時のレルゴリクスの  $C_{max}$  及び  $AUC$  はわずかに用量比を超えて上昇した<sup>10)</sup>。

注意: 本剤の用法・用量「通常、成人にはレルゴリクスとして 40mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。  
なお、初回投与は月経周期 1~5 日目に行う。」

## 2) 反復投与での検討 (CPH-001 試験<sup>10)</sup>)

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

### ■反復投与時のレルゴリクスの血漿中濃度推移



### ■1 日 1 回朝食前に反復投与した時の投与 1 日目及び 14 日目の薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_t$ (h·ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)
投与 1 日目	13.90 (10.564)	0.50 (0.5-1.5)	52.18 (41.773)	16.01 (5.1135)
投与 14 日目	20.95 (15.447)	1.00 (0.5-2.0)	100.5 (44.178)	24.60 (7.4014)

平均値 (標準偏差)、 $T_{max}$  は中央値 (最小値-最大値)、 $n=8$

(承認時資料: 2019 年 1 月)

## (3) 中毒域

該当資料なし



#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響 (1011 試験<sup>11)</sup>)

閉経前健康成人女性 (12 例) に朝食絶食下、朝食前又は朝食後に本剤 40mg を単回経口投与した時、朝食後投与では朝食絶食下投与と比較して、 $C_{max}$  及び  $AUC_{120}$  の幾何平均値の比はそれぞれ 45.43% 及び 52.56% であり、顕著に低かった。一方、朝食前投与では朝食絶食下投与と比較して、 $C_{max}$  及び  $AUC_{120}$  の幾何平均値の比はそれぞれ 113.06% 及び 84.68% であり、大きな違いはみられなかった。

##### ■食後投与と絶食下投与の比較

パラメータ (単位) n=12	調整済み平均値		幾何平均値の比 <sup>a)</sup> (%) [両側 90%信頼区間]
	食後	絶食下	
$C_{max}$ (ng/mL)	8.80	19.37	45.43 [27.86, 74.07]
$AUC_{120}$ (h・ng/mL)	72.83	138.57	52.56 [40.78, 67.74]

a)食後投与/絶食下投与

##### ■食前投与と絶食下投与の比較

パラメータ (単位) n=12	調整済み平均値		幾何平均値の比 <sup>a)</sup> (%) [両側 90%信頼区間]
	食前	絶食下	
$C_{max}$ (ng/mL)	21.90	19.37	113.06 [70.37, 181.67]
$AUC_{120}$ (h・ng/mL)	117.34	138.57	84.68 [66.23, 108.27]

a)食前投与/絶食下投与

(承認時資料：2019年1月)

##### 2) 薬物間相互作用

##### ①リファンピシン (MVT-601-1004 試験<sup>12)</sup>) [外国人データ]

健康成人男女 (16 例) に、リファンピシン (CYP3A4 誘導剤及び P-gp 誘導剤) 600mg を 1 日 1 回反復投与時に本剤 40mg を併用投与した時、本剤単独投与時と比較して、レルゴリクスの  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  の幾何平均値の比 (両側 90%信頼区間) は、それぞれ 77.2% (56.0, 106.5) 及び 45.4% (33.5, 61.6) であった。消失半減期に影響はなかった。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

(承認時資料：2019年1月)

##### ②エリスロマイシン (CPH-010 試験<sup>13)</sup>)

健康成人男女 (20 例) に、エリスロマイシン (CYP3A4 の中程度の阻害剤であり P-gp 阻害剤) 300mg を 1 日 4 回反復投与時に本剤 20mg を併用投与した時、本剤単独投与時と比較して、レルゴリクスの  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  の幾何平均値の比 (両側 90%信頼区間) は、それぞれ 617.95% (475.14, 803.69) 及び 624.66% (531.04, 734.79) であった。消失半減期に影響はなかった。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

(承認時資料：2019年1月)

注意：本剤の用法・用量「通常、成人にはレルゴリクスとして 40mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。  
なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。」

### ③フルコナゾール、アトルバスタチン（G27005 試験<sup>14)</sup>）[外国人データ]

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

（承認時資料：2019年1月）

### ④DDI Cocktail 試験（102 試験<sup>15)</sup>）[外国人データ]

健康成人男女（16例）に本剤20mg を1日1回反復投与時に、CYP 指標薬であるカフェイン（CYP1A2 基質）、トルブタミド（CYP2C9 基質）、デキストロメトर्फアン（CYP2D6 基質）、ミダゾラム（CYP3A4 基質）を併用投与した時、各 CYP 指標薬及びその代謝物の薬物動態に臨床的に問題となる影響はなかった。

（承認時資料：2019年1月）

注意：本剤の用法・用量「通常、成人にはレルゴリクスとして40mg を1日1回食前に経口投与する。  
なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。」

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

2-コンパートメントモデル

### (2) 吸収速度定数

「VII. 3. (2)パラメータ変動要因」の項参照

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

「VII. 3. (2)パラメータ変動要因」の項参照

### (5) 分布容積

「VII. 3. (2)パラメータ変動要因」の項参照

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

母集団薬物動態解析

## (2) パラメータ変動要因

### 用量設定試験 (CCT-001 試験)

過多月経を有する子宮筋腫患者 (157 例) に本剤 10mg、20mg 及び 40mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与し、1200 検体の血漿中濃度が測定され、これらを用いて母集団薬物動態解析を実施した。相対的バイオアベイラビリティは 10mg 群と比較して 40mg 群で 44.7%高かった。吸収相で少なくとも 1 検体採取された患者についてのみ、1 次吸収速度定数を推定した。1 次吸収速度定数、見かけの全身クリアランス及び中心コンパートメントの見かけの分布容積の推定値 (変動係数) はそれぞれ  $0.428\text{h}^{-1}$  (23.3%)、198L/h (7.88%) 及び 328L (33.2%) であった。薬物動態モデルに共変量を組み込み、各共変量がレルゴリクスの相対的バイオアベイラビリティ及び 1 次吸収速度定数に及ぼす影響を相関分析及び変数増加減少法で解析した結果、レルゴリクスの曝露量に有意に影響する因子は同定されなかった。

(承認時資料 : 2019 年 1 月)

注意 : 本剤の用法・用量「通常、成人にはレルゴリクスとして 40mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。  
なお、初回投与は月経周期 1~5 日目に行う。」

## 4. 吸収

### ① バイオアベイラビリティ

#### マスバランス試験 (1009 試験<sup>16)</sup>) [外国人データ]

健康成人男性 (6 例) に朝食絶食下で本剤 80mg を単回経口投与し、その 1.75 時間後に微量の [<sup>14</sup>C]レルゴリクス 80 $\mu$ g の液剤 [37.0kBq (1000nCi) 以下] を 15 分間静脈内投与した時のレルゴリクスの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 11.6% (変動係数 : 62%) であった。

(承認時資料 : 2019 年 1 月)

### ② 吸収部位

該当資料なし

<参考> [ラット]

[<sup>14</sup>C]レルゴリクスを消化管ループ形成ラットのループ内に投与して、放射能の血漿中濃度及び放射能の残存率を測定した結果、主に小腸から吸収されると考えられた。

(承認時資料 : 2019 年 1 月)

### ③ 吸収経路

該当資料なし

<参考> [ラット]

[<sup>14</sup>C]レルゴリクスを空腸ループ形成ラットのループ内に投与した時、投与後 2 時間までに門脈血中に投与量の 5.9%の放射能が回収され、空腸ループ内容物及びループ壁からはそれぞれ 80.5%及び 9.9%の放射能が回収された。門脈血漿中、空腸ループ内容物及びループ壁内いずれにおいても放射能の多くはレルゴリクスであった。これらの結果から、経口投与されたレルゴリクスは主に未変化体として門脈を介して吸収されると考えられた。

[<sup>14</sup>C]レルゴリクスを胸管ろろ形成ラットに経口投与した時、投与後 24 時間までにリンパ液に回収された放射能は投与量の 0.0%であり、尿及び糞中にそれぞれ 1.2%及び 98.8%が排泄された。これらの結果から、レルゴリクスはリンパ経由ではほとんど吸収されないと考えられた。

(承認時資料：2019 年 1 月)

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> [ラット]

妊娠 18 日目のラット (3 匹) に [<sup>14</sup>C]レルゴリクス 30mg/kg を経口投与した時の母体血漿及び胎盤の放射能濃度は、投与後 4 時間でそれぞれ 0.28µg/mL 及び 1.93µg/g に達し、投与後 48 時間でそれぞれ 0.01µg/mL 及び 0.28µg/g まで低下した。また、胎児血漿及び胎児中放射能は投与後 8 時間でそれぞれ 0.03µg/mL 及び 0.11µg/g に達し、投与後 48 時間でそれぞれ定量下限未満及び 0.02µg/g となった。これらの結果より、レルゴリクス及びその代謝物は胎盤を介して胎児に一部移行すると考えられた。

(承認時資料：2019 年 1 月)

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> [ラット]

出産 14 日目の授乳ラット (5 匹) に [<sup>14</sup>C]レルゴリクス 30mg/kg を経口投与した時の血漿中及び乳汁中放射能濃度は投与後 2 時間でピークに達し、その時の放射能濃度はそれぞれ 0.44µg/mL 及び 4.26µg/mL であった。血漿及び乳汁中放射能の多くはレルゴリクスであり、レルゴリクス及びその代謝物の一部は乳汁への移行を介して排泄されると考えられた。

(承認時資料：2019 年 1 月)

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

##### 血球移行性

##### マスバランス試験（1009 試験）[外国人データ]

健康成人男性（6 例）に<sup>14</sup>C]レルゴリクス 80mg の液剤〔4.7MBq（127 $\mu$ Ci）以下〕を経口投与し、レルゴリクスの血球移行性を検討したところ、血漿中と比較して全血中の放射能濃度が低く、レルゴリクスの血球移行性が低いことが示された。血液／血漿中濃度比の平均値（変動係数）は 0.78（8%）であった。

（承認時資料：2019 年 1 月）

注意：本剤の用法・用量「通常、成人にはレルゴリクスとして 40mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。  
なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。」

##### <参考> [ラット]

雄性ラット（3 匹）に<sup>14</sup>C]レルゴリクス 5mg/kg を経口投与すると放射能は各組織に広く分布し、胃壁、腸壁以外の組織において投与後 4 時間又は 8 時間で最大値に達した。投与後 4 時間での放射能濃度は肝臓で最も高く、脳及び脊髄以外の組織では血漿よりも高値を示した。

雌性ラット（3 匹）に<sup>14</sup>C]レルゴリクス 5mg/kg を経口投与すると放射能は各組織に広く分布し、胃壁、腸壁以外の組織において投与後 4 時間で最大値に達した。投与後 4 時間での放射能濃度は腸壁で最も高く、脳及び脊髄以外の組織では血漿よりも高値を示した。

各組織内の放射能は雌雄いずれのラットでも投与後 168 時間までにほぼ消失し、レルゴリクス及びその由来成分は組織への残留性を有さないと考えられた。同様の結果が雄性及び雌性ラットに<sup>14</sup>C]レルゴリクスを経口投与した後の全身オートラジオグラフィーからも確認された。

（承認時資料：2019 年 1 月）

#### (6) 血漿蛋白結合率<sup>17)</sup>

##### [*in vitro*]

ヒト血漿中における<sup>14</sup>C]レルゴリクスの血漿蛋白結合率は 0.05～5 $\mu$ g/mL の濃度範囲において 68.2～70.8%であり、レルゴリクスの濃度に依存しなかった。レルゴリクスはヒト血漿中でヒト血清アルブミン及び  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白質に加え、その他の血漿蛋白質にも結合していることが示唆された。

（承認時資料：2019 年 1 月）

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 分子種発現ミクロソームを用いてレルゴリクスの代謝を評価した結果、主に CYP3A4 により Metabolite-A (メトキシピリダジンの O-脱メチル化) に、CYP2C8 により Metabolite-B (ジフルオロベンゼン環の水酸化) に代謝された (*in vitro*)<sup>18)</sup>。[<sup>14</sup>C]レルゴリクスを経口投与したときのラット及びサル血漿中主成分は、レルゴリクス未変化体であった。また、いずれの動物でも血漿中の Metabolite-A、Metabolite-B 及び Metabolite-C (メトキシウレアの N-脱メトキシ化) の濃度は低かった。ラット及びサルともに主排泄経路である糞中には、Metabolite-C が多く認められた<sup>18)</sup>。

(承認時資料：2019年1月)

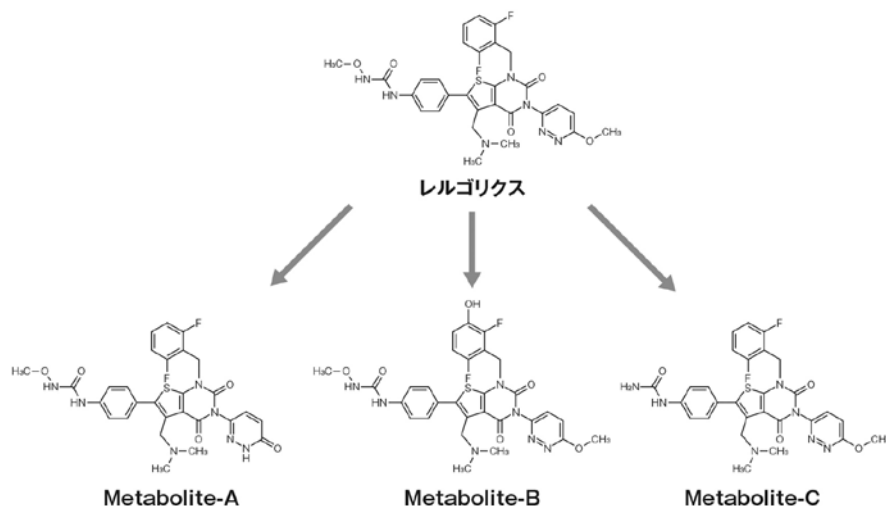
### マスバランス試験 (1009 試験)<sup>19)</sup> [外国人データ]

健康成人男性 (6 例) に [<sup>14</sup>C]レルゴリクス 80mg の液剤 [4.7MBq (127 $\mu$ Ci) 以下] を単回経口投与した時、投与後 72 時間までの血漿中のレルゴリクス未変化体の割合は 42%~68% であり、Metabolite-A (メトキシピリダジンの O-脱メチル化)、Metabolite-B (ジフルオロベンゼン環の水酸化) 及び Metabolite-C (メトキシウレアの N-脱メトキシ化) の割合はいずれも 5% 未満であった。

(承認時資料：2019年1月)

注意：本剤の用法・用量「通常、成人にはレルゴリクスとして 40mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。  
なお、初回投与は月経周期 1~5 日目に行う。」

### ■ 推定代謝経路



(承認時資料：2019年1月)

## (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、レルゴリクスは主に CYP3A4 及び CYP2C8 により代謝された<sup>18)</sup>。

(承認時資料：2019年1月)

<参考> [*in vitro*]

### 1) CYP 誘導作用

レルゴリクスは CYP1A2 には誘導作用を示さないが、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示した。

(承認時資料：2019年1月)

### 2) CYP 阻害作用

レルゴリクスは CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対して阻害作用を示したが、いずれの CYP 分子種に対してもほとんど時間依存的阻害作用を示さなかった。

(承認時資料：2019年1月)

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

### マスバランス試験（1009 試験<sup>19)</sup>）[外国人データ]

健康成人男性（6例）に<sup>14</sup>Cレルゴリクス 80mg の液剤〔4.7MBq（127 $\mu$ Ci）以下〕を単回経口投与した時、投与後 288 時間までの放射能の平均累積回収率は 87.1%であった。放射能は主に糞中へ排泄され（82.7%）、尿中に排泄された放射能は 4.4%であった。レルゴリクス未変化体の糞中及び尿中への排泄率は投与量の 4.2%及び 2.2%であった。

(承認時資料：2019年1月)

注意：本剤の用法・用量「通常、成人にはレルゴリクスとして 40mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。  
なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。」

## 8. トランスポーターに関する情報

<参考> [*in vitro*]

- (1) レルゴリクスによる P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の標準基質の輸送活性に対する阻害作用を検討したところ、P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K を阻害し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 61.2、24.9、10.9 及び 3.75µmol/L と算出された。その他のトランスポーターに対してレルゴリクスは阻害作用を示さなかった。
- (2) レルゴリクスは P-gp の基質である<sup>20)</sup>が、BCRP の基質とはならないことが示唆された。

(承認時資料：2019年1月)

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### ① 腎機能障害患者での検討 (MVT-601-1003 試験<sup>21)</sup>) [外国人データ]

重度腎機能障害患者 (8 例) に本剤 40mg を絶食下で単回経口投与した時、腎機能正常者 (8 例) と比較して、血漿中レルゴリクス AUC<sub>last</sub> の幾何平均値の比は 199%であったが、C<sub>max</sub> の幾何平均値の比は 110%と同程度であった。

重度腎機能障害患者 (Levery/MDRD 式で求めた eGFR < 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

### ■レルゴリクスの薬物動態に及ぼす腎機能の影響

パラメータ (単位) n=8	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比* (%) [両側 90%信頼区間]
	重度腎機能障害患者	腎機能正常者	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	15.4	14.0	110 [67.63, 178.62]
AUC <sub>last</sub> (h・ng/mL)	149	75.0	199 [106.34, 370.70]

※重度腎機能障害患者/腎機能正常者

(承認時資料：2019年1月)



② 肝機能障害患者での検討 (MVT-601-1002 試験<sup>22)</sup>) [外国人データ]

軽度肝機能障害患者 (8 例) 及び中等度肝機能障害患者 (8 例) に本剤 40mg を絶食下で単回経口投与した時、肝機能正常者 (8 例) と比較して血漿中レルゴリクスの  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比はいずれも同程度であった。

軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類による重症度分類で ClassA (スコア 5~6) に該当する者)

中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類による重症度分類で ClassB (スコア 7~9) に該当する者)

■レルゴリクスの薬物動態に及ぼす肝機能の影響

パラメータ (単位) n=8	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比 (%) [両側 90%信頼区間] 上段 a) 下段 b)
	軽度肝機能障害患者	肝機能正常者	
	中等度肝機能障害患者		
$C_{max}$ (ng/mL)	9.43	12.5	75.67 [29.58, 193.57]
	14.6		117.36 [41.62, 330.93]
$AUC_{last}$ (h・ng/mL)	77.5	97.8	79.27 [40.10, 156.70]
	107		109.29 [53.01, 225.34]

a) 軽度肝機能障害患者／肝機能正常者、b) 中等度肝機能障害患者／肝機能正常者

(承認時資料：2019 年 1 月)

11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者 [7.1、9.5、9.6 参照]

2.2 診断のつかない異常性器出血の患者 [悪性疾患の可能性のある。] [8.1 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

(1) 動物試験（ウサギ）で、着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少が認められている。また、動物試験（ラット）では本剤の乳汁中への移行が認められていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある患者並びに授乳中の患者への本剤の投与は避けること。（「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

(2) 悪性子宮疾患（子宮頸癌、子宮体癌等）に起因して異常性器出血が出現している場合があり、適切な診断を行わず本剤を投与すると、悪性疾患の発見が遅れ、腫瘍が増大する可能性があるため、注意して本剤の適応を判断すること。

(3) 薬物療法の一般原則として設定している。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。[2.2 参照]

（解説）

子宮筋腫、子宮内膜症と症状が似ている他の子宮疾患（たとえば子宮肉腫、子宮体癌などの悪性疾患等）との鑑別が困難な場合がある。本剤投与中に腫瘍が増大したり、臨床症状が改善し

ない場合には、類似疾患を有している可能性があるため、そのような場合には本剤の投与を中止し、精密検査にて他疾患との鑑別を行うこと。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 粘膜下筋腫のある患者

観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、一度に大量の出血が認められた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう患者に対し注意を与えること。重度の不正出血があらわれることがある。

(解説)

本剤において、粘膜下筋腫患者における不正出血の副作用が報告されている。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないこと。動物試験（ウサギ）におけるレルゴリクス 8mg/kg/日以上での投与で、着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少がみられている。また、動物試験（ラット）において、胎盤通過性がみられている。[2.1、7.1 参照]

(解説)

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、レルゴリクス 8mg/kg/日以上での経口投与により胚・胎児死亡が認められている。催奇形性は認められていない。

妊婦に対する本剤投与が胎児や妊娠継続に及ぼす影響を判断できるだけの十分な臨床データはないが、本剤の妊婦への投与は禁忌である。本剤投与中に妊娠が判明した場合には直ちに本剤の投与を中止すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

投与しないこと。動物試験（ラット）で乳汁への移行がみられている。[2.1 参照]

(解説)

分娩後 14 日目の授乳期ラットに[14C]レルゴリクス 30mg/kg を絶食下で単回経口投与したところ、レルゴリクス及びその由来成分の一部が乳汁中に分泌されていることが確認されていることから、授乳中の女性には投与しないよう設定している。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

本剤は P-糖蛋白質 (P-gp) の基質である。[16.2.3 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇することがある。	P-gp が阻害されることによる と考えられる。
リファンピシン [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が低下し、 効果が減弱することがある。	P-gp が誘導されることによる と考えられる。
性ホルモン剤 エストラジオール誘導體 エストリオール誘導體 結合型エストロゲン製剤 卵胞ホルモンと黄体ホルモ ンの合剤 両性混合ホルモン剤 等	本剤の効果が減弱することが ある。	本剤は性ホルモンの分泌を低 下させることにより薬効を示 す。したがって、性ホルモン剤 の投与は本剤の治療効果を減 弱させる可能性がある。

(解説)

本剤は P-糖蛋白質 (P-gp) の基質であり、下記に示すように他剤による P-gp の阻害／誘導に

より、相互作用を起こすことがある。

#### 1) エリスロマイシン

CYP3A4 の中程度阻害剤及び P-gp 阻害剤であるエリスロマイシンとの薬物間相互作用試験において、本剤未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  は、本剤の単独投与時と比較して、エリスロマイシン併用投与時に、それぞれ 6.18 倍及び 6.25 倍に増加している。一方、本剤未変化体と消失半減期には、エリスロマイシン併用投与による大きな変化はみられていない。

また、CYP3A4 の中程度阻害剤であるフルコナゾール及び軽度阻害剤であるアトルバスタチンとの薬物間相互作用試験では、本剤未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  に臨床的に問題となる変化はみられていない。

これらのことより、エリスロマイシンとの相互作用は主に P-gp 阻害に起因するものと考えられる。

#### 2) リファンピシン

CYP 誘導剤及び P-gp 誘導剤であるリファンピシンとの薬物間相互作用試験において、本剤未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  は、本剤の単独投与時と比較して、リファンピシン併用投与時に、それぞれ 23% 及び 55% 減少している。一方、本剤未変化体の消失半減期には、リファンピシン併用投与による大きな変化はみられていない。

また、本剤の吸収過程に P-gp が関与していると考えられることから、リファンピシンとの薬物間相互作用は P-gp 誘導に起因するものと考えられる。

#### 3) 性ホルモン剤

本剤は、エストロゲン低下作用により、子宮筋腫に基づく諸症状に対して治療効果を示す。したがって、性ホルモン剤の併用投与により、本剤の効果が減弱する可能性が考えられることから併用注意に設定している。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 うつ状態（1%未満）

エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。

##### 11.1.2 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

##### 11.1.3 狭心症（1%未満）

(解説)

1) 本剤のエストロゲン低下作用により、本剤投与中に更年期様症状が発現することがあり(更年期様症状の発現状況は「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の項参照)、本剤の臨床試験ではう

つ状態を呈した例も報告されている。承認時までの臨床試験（CCT-002、3008 及び TAK-385/3-A 試験）では、本剤 40mg 群（計 342 例）に 2 例のうつ病が報告されており、いずれの症例もうつ病の程度は高度と判断されている。

また、関連症状として、抑うつ気分や気力低下、不眠症などの副作用も報告されているので（「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の項参照）、患者の状態を十分に観察すること。

2) 本剤の承認時までの臨床試験（CCT-002、3008 及び TAK-385/3-A 試験）では、本剤 40mg 群（342 例）に肝機能検査値上昇が報告されている（「Ⅷ. 8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）。これらの臨床試験では重篤な肝機能障害は報告されていないが、別に実施した子宮内膜症患者を対象とした臨床試験（OCT-101 試験、本剤投与群計 306 例）では、本剤 20mg 投与群（100 例）において重篤な肝機能検査値上昇（AST 及び ALT > 1000U/L）1 件が本剤投与 55 日目に発現し、本剤及び併用薬の投与中止後に回復しており、治験担当医により本剤との関連ありと判断されている。

本剤投与においては、肝機能障害の発現についても留意すること。

3) 本剤の子宮内膜症患者を対象とした承認時までの臨床試験（TAK-385/3-A）で、本剤 40mg 投与群に狭心症が 1 例報告されており、程度は中等度で本剤投与中止後、軽快している。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察すること。

注意：本剤の用法・用量「通常、成人にはレルゴリクスとして 40mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。」

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
低エストロゲン 症状	ほてり（43.0%）、 頭痛、多汗	めまい、不眠、閉経期 症状		
女性生殖器	不正出血 （46.8%）、月経 異常（15.5%）	外陰膣炎		
筋・骨格系	骨吸収試験異常	関節痛、手指等のこ わばり、骨塩量の低 下	血清リン上昇	
皮膚		脱毛	発疹、ざ瘡、蕁麻 疹	
精神神経系		眠気、しびれ	抑うつ気分	
肝臓		AST、ALT、AL-P、 γ-GTP の上昇、肝機 能異常		血中ビリルビン 上昇
消化器		悪心、下腹部痛	下痢、嘔吐	
その他		倦怠感、総コレステ ロール上昇、浮腫	動悸、LDL コレス テロール上昇、高 脂血症、疲労	

(解説)

### <低エストロゲン症状>

低エストロゲン症状に関連する副作用として、ほてり 147 例 (43.0%)、頭痛 35 例 (10.2%)、多汗症 27 例 (7.9%)、浮動性めまい (2.6%)、不眠症 (2.0%)、閉経期症状 (1.5%)、中期不眠症 (0.6%)、初期不眠症 (0.3%) が報告されている。

第Ⅲ相臨床試験 (CCT-002 試験、TAK-385/3-A 試験：本剤 40mg 及びリュープロレリン投与時の有効性及び安全性の比較、24 週間投与) では、本剤 40mg 群における低エストロゲン症状関連の有害事象 (本剤との因果関係が否定された症例を含む、うつ関連有害事象を含む) の発現時期は下表のとおりである。本剤投与開始後 1~2 ヶ月の間に比較的多くみられている。

#### ■低エストロゲン関連の有害事象 (うつ状態に関連する事象を含む) の発現時期 (CCT-002 試験)

本剤群	全体 (138 例)	発現時期 (観察例数)						
		1-28 日 (138 例)	29-56 日 (137 例)	57-84 日 (132 例)	85-112 日 (129 例)	113-140 日 (127 例)	141-168 日 (124 例)	169 日以降 (58 例)
ほてり	59 (42.8)	25 (18.1)	24 (17.5)	9 (6.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	
頭痛	21 (15.2)	12 (8.7)	3 (2.2)	4 (3.0)	1 (0.8)		2 (1.6)	1 (1.7)
多汗症	13 (9.4)	5 (3.6)	6 (4.4)	1 (0.8)		1 (0.8)		
回転性めまい	2 (1.4)					1 (0.8)	1 (0.8)	
浮動性めまい	9 (6.5)	4 (2.9)	1 (0.7)			1 (0.8)	2 (1.6)	2 (3.4)
体位性めまい	0							
不眠症	3 (2.2)		1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)			
中期不眠症	1 (0.7)		1 (0.7)					
うつ病	1 (0.7)				1 (0.8)			
抑うつ気分	1 (0.7)	1 (0.7)						
気力低下	1 (0.7)		1 (0.7)					
無感情	0							

リュープロ レリン群	全体 (142 例)	発現時期 (観察例数)						
		1-28 日 (142 例)	29-56 日 (142 例)	57-84 日 (141 例)	85-112 日 (140 例)	113-140 日 (136 例)	141-168 日 (132 例)	169 日以降 (74 例)
ほてり	75(52.8)	22(15.5)	36(25.4)	13(9.2)	2(1.4)	1(0.7)	1(0.8)	
頭痛	14(9.9)	5(3.5)	2(1.4)	5(3.5)	1(0.7)	1(0.7)	1(0.8)	
多汗症	15(10.6)	3(2.1)	10(7.0)	1(0.7)	1(0.7)			
回転性めまい	1(0.7)							1(1.4)
浮動性めまい	7(4.9)	3(2.1)	3(2.1)	1(0.7)				
体位性めまい	1(0.7)		1(0.7)					
不眠症	3(2.1)	1(0.7)	2(1.4)					
中期不眠症	0							
うつ病	1(0.7)		1(0.7)					
抑うつ気分	0							
気力低下	2(1.4)		2(1.4)					
無感情	1(0.7)					1(0.7)		

数字は例数 (%)、治験薬との因果関係が否定された有害事象も含む。

■低エストロゲン関連の有害事象 (うつ状態に関連する事象を含む) の発現時期 (TAK-385/3-A 試験)

本剤群	全体 (171 例)	発現時期 (観察例数)						
		1-28 日 (171 例)	29-56 日 (169 例)	57-84 日 (168 例)	85-112 日 (166 例)	113-140 日 (165 例)	141-168 日 (165 例)	
ほてり	73 (42.7)	35 (20.5)	24 (14.2)	11 (6.5)	2 (1.2)	1(0.6)	1 (0.6)	
頭痛	26 (15.2)	11 (6.4)	10 (5.9)	5 (3.0)	4 (2.4)	1(0.6)	5 (3.0)	
多汗症	9 (5.3)	6 (3.5)	3 (1.8)		1(0.6)	2 (1.2)		
回転性めまい	4(2.3)	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)			1 (0.6)	
浮動性めまい	3 (1.8)		2 (1.2)	1(0.6)				
体位性めまい	0							
不眠症	2 (1.2)	1(0.6)	1 (0.6)					
初期不眠症	1 (0.6)		1 (0.6)					
中期不眠症	1 (0.6)		1 (0.6)					
閉経期症状	5 (2.9)	2(1.2)	1(0.6)	1(0.6)	1 (0.6)			
うつ病	0							
抑うつ気分	0							
気力低下	0							
無感情	0							

リュープロレ リン群	全体 (164 例)	発現時期 (観察例数)						
		1-28 日 (164 例)	29-56 日 (164 例)	57-84 日 (164 例)	85-112 日 (161 例)	113-140 日 (158 例)	141-168 日 (156 例)	
ほてり	80 (48.8)	31 (18.9)	32 (19.5)	12 (7.3)	3 (1.9)	2(1.3)	1 (0.6)	
頭痛	29 (17.7)	13 (7.9)	8 (4.9)	4 (2.4)	3 (1.9)	2(1.3)	4 (2.6)	
多汗症	6 (3.7)	3 (1.8)	3 (1.8)					
回転性めまい	2(1.2)	1(0.6)		1(0.6)				
浮動性めまい	3 (1.8)	1 (0.6)		1(0.6)		1 (0.6)		
体位性めまい	0							
不眠症	3 (1.8)	1(0.6)	2 (1.2)					
初期不眠症	0							
中期不眠症	0							
閉経期症状	4 (2.4)			2(1.2)	1 (0.6)		1(0.6)	
うつ病	0							



抑うつ気分	2 (1.2)	2 (1.2)					
気力低下	0						
無感情	0						

数字は例数（%）、治験薬との因果関係が否定された有害事象も含む。

### <月経異常等>

第Ⅲ相臨床試験（CCT-002 試験、TAK-385/3-A 試験：本剤 40mg 及びリュープロレリン投与時の有効性及び安全性の比較、24 週間投与）における子宮出血関連事象（本剤との因果関係が否定された症例を含む）の発現頻度は、本剤 40mg 群ではそれぞれ 65.9% (91/138 例)、46.8% (80/171 例)、リュープロレリン群ではそれぞれ 81.0% (115/142 例)、68.3% (112/164 例) であった。その多くは不正出血（不正子宮出血、性器出血、子宮出血）及び月経異常（月経過多、希発月経、不規則月経）に関連する有害事象であったが、報告されている月経過多のほとんどは過長月経であった。

子宮出血関連事象は主に投与開始 1 ヶ月以内に発現し、そして投与継続下で回復又は軽減している。発現した事象は軽症から中等度であり、その発現時期の詳細は下表のとおりである。

#### ■子宮出血関連事象の程度と発現時期（CCT-002 試験：本剤 40mg 群）

本剤群	全体	程度			発現時期（投与から）		
		軽度	中等度	高度	1-14 日目 (138 例)	15-28 日目 (137 例)	29 日目以降 (137 例)
子宮出血関連事象	91	89	2	0	64	16	36
不正子宮出血	68	68	0	0	33	14	30
月経過多	34	33	1	0	30	1	5
性器出血	7	6	1	0	5	1	2
希発月経	1	1	0	0	0	0	1

数字は件数、治験薬との因果関係が否定された有害事象も含む。

#### ■子宮出血関連事象の発現時期（TAK-385/3-A 試験：本剤 40mg 群）

本剤群	全体 (171 例)	発現時期（投与から）					
		1-28 日目 (171 例)	29-56 日目 (169 例)	57-84 日目 (168 例)	85-112 日目 (166 例)	113-140 日目 (165 例)	141 日目以降 (165 例)
子宮出血関連事象	80(46.8)	67(39.2)	14(8.3)	6(3.6)	4(2.4)	10(6.1)	5(3.0)
不正子宮出血	53 (31.0)	40 (23.4)	10 (5.9)	5 (3.0)	3 (1.8)	9 (5.5)	5 (3.0)
月経過多	13 (7.6)	13 (7.6)					
性器出血	12 (7.0)	11 (6.4)		1 (0.6)		1 (0.6)	
子宮出血	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.2)				
機能不全性子宮出血	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (0.6)		1 (0.6)		
不規則月経	1 (0.6)		1 (0.6)				

数字は例数（%）、治験薬との因果関係が否定された有害事象も含む。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

■副作用の発現状況 [CCT-002、3008 及び TAK-385/3-A 試験]

集計対象例数	342
副作用発現例数	285
副作用発現頻度 (%)	83.3

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数 (%)		
	子宮筋腫 (171例)	子宮内膜症 (171例)	計 (342例)
副作用発現例数	149 (87.1)	136 (79.5)	285 (83.3)
<b>感染症および寄生虫症</b>	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
胃腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
外陰膣炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
細菌性外陰膣炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
<b>内分泌障害</b>	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
<b>代謝および栄養障害</b>	5 (2.9)	0 (0.0)	5 (1.5)
食欲亢進	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
脂質異常症	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.6)
高脂血症	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.6)
<b>精神障害</b>	11 (6.4)	5 (2.9)	16 (4.7)
怒り	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
抑うつ気分	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
うつ病	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.6)
初期不眠症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
不眠症	6 (3.5)	1 (0.6)	7 (2.0)
易刺激性	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
気力低下	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
中期不眠症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
精神障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
<b>神経系障害</b>	30 (17.5)	24 (14.0)	54 (15.8)
手根管症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
浮動性めまい	7 (4.1)	2 (1.2)	9 (2.6)
頭痛	17 (9.9)	18 (10.5)	35 (10.2)
感覚鈍麻	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (1.2)
傾眠	7 (4.1)	3 (1.8)	10 (2.9)
胸郭出口症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
<b>眼障害</b>	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
<b>耳および迷路障害</b>	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (1.5)
メニエール病	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
回転性めまい	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (1.2)
<b>心臓障害</b>	0 (0.0)	4 (2.3)	4 (1.2)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
動悸	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)
<b>血管障害</b>	74 (43.3)	74 (43.3)	148 (43.3)
高血圧	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
ほてり	74 (43.3)	73 (42.7)	147 (43.0)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
鼻出血	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
<b>胃腸障害</b>	7 (4.1)	12 (7.0)	19 (5.6)
腹部不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
腹部膨満	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.6)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
下腹部痛	0 (0.0)	5 (2.9)	5 (1.5)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
便秘	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
悪心	2 (1.2)	4 (2.3)	6 (1.8)
口内炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
軟便	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)

副作用の種類	発現例数 (%)		
	子宮筋腫 (171例)	子宮内膜症 (171例)	計 (342例)
副作用発現例数	149 (87.1)	136 (79.5)	285 (83.3)
<b>肝胆道系障害</b>	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
肝機能異常	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	23 (13.5)	18 (10.5)	41 (12.0)
ざ瘡	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)
脱毛症	3 (1.8)	3 (1.8)	6 (1.8)
円形脱毛症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
湿疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
多汗症	18 (10.5)	9 (5.3)	27 (7.9)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
発疹	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.6)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
皮脂欠乏症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	20 (11.7)	18 (10.5)	38 (11.1)
関節痛	6 (3.5)	8 (4.7)	14 (4.1)
爪根部痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節硬直	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
筋力低下	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
四肢痛	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.6)
骨吸収亢進	7 (4.1)	0 (0.0)	7 (2.0)
腱鞘炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格硬直	4 (2.3)	10 (5.8)	14 (4.1)
筋骨格不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
<b>生殖系および乳房障害</b>	107 (62.6)	86 (50.3)	193 (56.4)
萎縮性外陰腺炎	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)
乳房痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
乳房腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
機能不全性子宮出血	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)
閉経期症状	0 (0.0)	5 (2.9)	5 (1.5)
月経過多	37 (21.6)	13 (7.6)	50 (14.6)
不規則月経	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
不正子宮出血	80 (46.8)	53 (31.0)	133 (38.9)
希発月経	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
子宮出血	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)
外陰腔乾燥	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)
性器分泌物	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
性器出血	9 (5.3)	12 (7.0)	21 (6.1)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	15 (8.8)	13 (7.6)	28 (8.2)
無力症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
疲労	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
熱感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
びくびく感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位反応	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
倦怠感	7 (4.1)	7 (4.1)	14 (4.1)
浮腫	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (1.2)
口渇	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
注射部位腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
炎症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位知覚低下	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)		
	子宮筋腫 (171例)	子宮内膜症 (171例)	計 (342例)
副作用発現例数	149 (87.1)	136 (79.5)	285 (83.3)
<b>臨床検査</b>	34 (19.9)	16 (9.4)	50 (14.6)
ALT増加	7 (4.1)	1 (0.6)	8 (2.3)
AST増加	4 (2.3)	0 (0.0)	4 (1.2)
血中コレステロール増加	5 (2.9)	0 (0.0)	5 (1.5)
血中CK増加	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
血圧上昇	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
心電図QT延長	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
好酸球数増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
γ-GTP増加	5 (2.9)	2 (1.2)	7 (2.0)
尿中血陽性	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
低比重リポ蛋白増加	3 (1.8)	0 (0.0)	3 (0.9)
骨密度減少	6 (3.5)	4 (2.3)	10 (2.9)
血中リン増加	3 (1.8)	0 (0.0)	3 (0.9)
血中ALP増加	5 (2.9)	0 (0.0)	5 (1.5)
肝酵素上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨吸収試験異常	7 (4.1)	0 (0.0)	7 (2.0)
肝機能検査値上昇	4 (2.3)	4 (2.3)	8 (2.3)
生化学的骨代謝マーカー上昇	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.9)

γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ  
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ  
ALP：アルカリホスファターゼ  
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ  
CK：クレアチンホスホキナーゼ

本表は、ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J Version 23.0 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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

(解説)

PTP シートを用いる薬剤共通の注意事項である。

PTP シートを患者が誤って内服してしまう事故が報告されている。PTP シートの誤飲は、消化管裂傷や穿孔など重大な結果を招くことから、厚生労働省や国民生活センター、日本看護協会、日本医療機能評価機構などからも注意喚起されている。

PTP シートの誤飲は、病院内でも自宅でも起こっているため、院内での与薬の際には PTP シートから薬剤を取り出して渡す、また、自宅で内服加療する方や退院する方にも、PTP シートを切り離さず、シートから取り出して内服することを説明するなど、注意すること。

(平成 22 年 9 月 15 日付 医政総発 0915 第 2 号、薬食総発 0915 第 5 号、薬食安発 0915 第 1 号)

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

レルゴリクスの心血管系への影響として、3 $\mu$ g/mL 以上の濃度で hERG 電流の阻害作用 (*in vitro*) が示され、サルへの 100mg/kg 以上の単回経口投与で QT 及び QTc 間隔の延長が認められた。その他、中枢神経系及び呼吸系機能への明らかな影響を示さなかった。

試験項目		動物種／ 系統等	投与量 (mg/kg) [投与経路]	性別 (n/群)	試験成績
心 血 管 系	急速活性型遅延整流カリウムチャンネルに及ぼす影響	hERG 発現 HEK293 細胞	0、0.3、3、 30 $\mu$ g/mL [ <i>in vitro</i> ]	(n=5)	3 $\mu$ g/mL 以上で有意な阻害 (3 $\mu$ g/mL で 20.5%、30 $\mu$ g/mL で 78.5%阻害)。 IC <sub>50</sub> 値は 9.7 $\mu$ g/mL (15.6 $\mu$ mol/L) で、ヒトの C <sub>max</sub> の約 462 倍*であった。
	血行動態パラメータ (血圧、心拍数)、心電図パラメータ (テレメトリー法)	無麻酔・自由行動下サル／カニクイ (4 年齢)	0、30、 100、300 [単回経口]	雄 (n=4)	100mg/kg 以上で投与 4 及び 8 時間後に QT 及び QTc 間隔を延長。異常のなかった 30mg/kg での C <sub>max</sub> 値推定値は 1225.2ng/mL で、ヒトの C <sub>max</sub> の約 58 倍*であった。
中 枢 神 経 系	一般症状及び行動 (機能観察総合評価法)	ラット／SD (6 週齢)	0、200、 600、2000 [単回経口]	雄 (n=6)	2000mg/kg まで影響は認められなかった。
呼 吸 系	呼吸数、一回換気量、分時換気量、Enhanced pause (気道収縮指標) (ホールボディプレチスモグラフィ法)	ラット／SD (7 週齢)	0、200、 600、2000 [単回経口]	雄 (n=8)	2000mg/kg まで影響は認められなかった。

HEK293 細胞：ヒト胎児腎由来細胞

hERG：human Ether-a-go-go-Related Gene (ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子。心筋活動電位の再分極を担うカリウムイオンチャンネルであり、本チャンネルを阻害する場合、心不全につながる QT 延長のリスクが高くなる)

※閉経前女性にレルゴリクス 40mg を 1 日 1 回朝食前に 14 日間投与した時の C<sub>max</sub> の平均値 (21.0ng/mL) より算出した (「Ⅶ. 1. (2) 臨床成績で確認された血中濃度 2)」の項参照)

(承認時資料：2019 年 1 月)

### (3) その他の薬理試験

134 の重要な生理学的機能を持つ受容体、チャネル、及びトランスポーターなどの分子に対するレルゴリクス作用を酵素-放射性標識リガンド結合試験によって評価した。10 $\mu$ M でタキキニン NK<sub>2</sub> 受容体に対して結合が認められた (55%の阻害)。その他の標的分子に対しては強い結合は認められなかった。IC<sub>50</sub> 値に基づくと、レルゴリクスのタキキニン NK<sub>2</sub> 受容体に対する相対結合親和性は GnRH 受容体に対する親和性に比べて約 83000 倍弱かった。

(承認時資料：2019年1月)

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

#### ■概略致死量 (mg/kg)

動物種 投与経路	ラット (SD)		カニクイザル	
	雄 (n=5)	雌 (n=5)	雄 (n=2)	雌 (n=2)
経口投与	>2000		>2000	
静脈内投与	30~90		-	

(承認時資料：2019年1月)

### (2) 反復投与毒性試験

動物種 (系統)	例数 (匹/ 群)	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
雌雄マウス (B6C3F1)	雌雄各 10	経口投与	13 週間 (1日1回)	0、200、600、2000	雌雄：600
雌雄ラット (SD)	雌雄各 10		4 週間 (1日1回)	0、10、30、300、 2000	雌雄：30
	雌雄各 10		13 週間 (1日1回)	0、30、100、300、 1000	雄：30 雌：100
	雌雄各 15		26 週間 (1日1回)	0、10、30、100、 300	雄：30 雌：100
雌雄サル (カニクイザル)	雌雄各 3		4 週間 (1日1回)	0、5、10、20、100	雌雄：5
	雌雄各 4		39 週間 (1日1回)	0、1.5、5、15、50	雌雄：1.5

(承認時資料：2019年1月)

### (3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺細胞を用いた染色体異常試験及びラット小核試験 (500、1000、2000mg/kg/日) のいずれも陰性であり、変異原性及び染色体異常誘発性は認められなかった。

(承認時資料：2019年1月)

#### (4) がん原性試験

- ①雌雄 B6C3F1 マウス (55 匹/性/群) にレルゴリクス 10、30 及び 100mg/kg/日を 24 ヶ月強制経口投与した結果、生存率に投薬の影響はなく、腫瘍の増加は認められなかった。その他の検査項目においても投薬に起因した変化はなく、無毒性量は 100mg/kg/日と考えられた。
- ②雌雄 SD ラット (60 匹/性/群) にレルゴリクス 10、30、200 及び 600mg/kg/日を 24 ヶ月強制経口投与した結果、生存率に投薬の影響はなく、腫瘍の増加は認められなかった。600mg/kg/日群の雌雄で多数の器官/組織で認められた非腫瘍性病変のうち、精巣間質における泡沫細胞浸潤及びマクロファージの褐色色素並びに精巣上体尾部の上皮細胞内の好酸性結晶は、200mg/kg/日群においても認められた。さらに、600mg/kg/日群の雌雄で腎毒性を示唆する所見が認められた。このことから、無毒性量は雄で 30mg/kg/日、雌で 200mg/kg/日と考えられた。

(承認時資料 : 2019 年 1 月)

#### (5) 生殖発生毒性試験

- ①妊娠 JW ウサギ (6 匹/群・8、40、200、1000mg/kg/日) を用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験で 8mg/kg/日群の 2 例で投薬期間初期における全胚・胎児死亡がみられた。8mg/kg/日では、着床後胚死亡率の高値及び生存胎児数の低値、骨格変異の頻度の高値がみられた。
- ②用量設定試験の成績に基づき実施した妊娠 JW ウサギ (20 匹/群・0.3、1、3、9mg/kg/日) を用いた胚・胎児発生に関する試験では、9mg/kg の経口投与で胚・胎児死亡が認められたが、催奇形性はみられず、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 9mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 3mg/kg/日であった。
- ③雌雄 SD ラットでは性周期 (雌 10 匹/群・40、200、1000mg/kg/日)、受胎能及び初期胚発生 (各 20 匹/群・40、200、1000mg/kg/日)、胚・胎児発生 (雌 20 匹/群・40、200、1000mg/kg/日) への影響はみられず、母体の機能並びに出生児への影響 (雌 20 匹/群・20、100、1000mg/kg/日) も認められなかった。

(承認時資料 : 2019 年 1 月)

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

##### 光毒性試験

- ① *In vitro* NRU (Neutral Red Uptake) 光毒性試験の結果、PIF (Photo-Irritation-Factor : 非照射下の IC<sub>50</sub> 値/光照射下の IC<sub>50</sub> 値) は 15.5 であり、光毒性陽性と判定された。
- ②ヘアレスマウスを用いた *in vivo* 試験で、レルゴリクスを最大 2000mg/kg まで強制経口単回投与しても、キセノンランプ照射後に光毒性を示唆する皮膚反応は誘発されなかった。

(承認時資料 : 2019 年 1 月)



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：レルミナ錠 40mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：レルゴリクス 劇薬

### 2. 有効期間

使用期限：36 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

- (1) 患者向医薬品ガイド：あり
- (2) くすりのしおり：あり
- (3) その他の患者向け資材
  - ・レルミナ錠を副作用される方へ

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：リュープロレリン酢酸塩、プセレリン酢酸塩、酢酸ナファレリン

### 7. 国際誕生年月日

2019年1月8日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レルミナ錠 40mg	2019年1月8日	23100AMX00010	2019年2月26日	2019年3月1日
製造販売承認を承継	〃	〃	〃	2020年2月14日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加

2021年12月24日「子宮内膜症に基づく疼痛の改善」

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2019年1月8日～2027年1月7日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード
レルミナ錠 40mg	2499013F1027	2499013F1027	126706801	622670601

14. 保険給付上の注意

設定されていない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：薬力学的作用に関する検討（2019年1月8日承認、CTD2.7.2.2.2.1(1)）
- 2) 社内資料：臨床試験成績①（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.13）
- 3) 社内資料：臨床試験成績②（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.14）
- 4) 社内資料：臨床試験成績③（2021年12月24日承認、CTD2.7.6.2）
- 5) 社内資料：薬理試験成績①（2019年1月8日承認、CTD2.6.2）
- 6) 社内資料：薬理試験成績②（2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2.1）
- 7) 社内資料：薬理試験成績③（2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2.2）
- 8) 社内資料：薬理試験成績④（2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2.4）
- 9) 社内資料：薬物動態試験成績①（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.11）
- 10) 社内資料：薬物動態試験成績②（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.1）
- 11) 社内資料：食事の影響試験成績（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.11）
- 12) 社内資料：薬物間相互作用に関する検討①（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.9）
- 13) 社内資料：薬物間相互作用に関する検討②（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.7）
- 14) 社内資料：薬物間相互作用に関する検討③（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.8）
- 15) 社内資料：DDI Cocktail試験成績（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.10）
- 16) 社内資料：吸収に関する検討①（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.3）
- 17) 社内資料：分布に関する検討（2019年1月8日承認、CTD2.6.4.4.4）
- 18) 社内資料：代謝に関する検討（2019年1月8日承認、CTD2.6.4.5.4）
- 19) 社内資料：排泄に関する検討（2019年1月8日承認、CTD2.7.2.2.2.1(3)）
- 20) 社内資料：吸収に関する検討②（2019年1月8日承認、CTD2.6.4.3.7）
- 21) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験成績（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.6）
- 22) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験成績（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.5）

### 2. その他の参考文献

該当しない

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

レルゴリクス 40mg を含有する配合製剤が子宮筋腫に係る効能・効果で 2021 年 5 月に米国で、2021 年 7 月に欧州で承認されている。また、レルゴリクス 120mg を含有する製剤が前立腺癌の効能・効果で 2020 年 12 月に米国で承認されている。(2021 年 8 月現在)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XⅢ. 備考

#### その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

URL: <https://www.aska-pharma.co.jp/iryouiyaku/item/detail.php?id=268>

- ・医療従事者向け資料（レルミナ錠を処方いただくにあたって：うつ状態を含む更年期様症状について）
- ・医療従事者向け資料（粘膜下筋腫を有する患者へレルミナ錠 40mg を処方いただくにあたって）
- ・患者向け資料（レルミナ錠を服用される方へ）