

## 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	elagolix
	販売名	ORILISSA
	会社名	AbbVie
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	子宮内膜症に伴う中等度から重度の疼痛の管理
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1日1回150mg (投与期間は最長24か月まで)、 または1日2回200mg (投与期間は最長6か月まで)
	備 考	(特記事項等) 通常、成人において以下の点を留意し、経口投与を行う。 <ul style="list-style-type: none"> <li>肝機能が正常または軽度の肝障害：1日1回150mg、投与期間は最長24か月までとする。または、1日2回200mg、投与期間は最長6か月までとする。</li> <li>骨密度の低下；長期使用により骨密度が低下する可能性があるため、特に高用量(200mg 1日2回)は6か月以内の使用にとどめる必要がある。</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝機能障害；肝機能に障害がある場合は薬の血中濃度が上がるため、中等度では投与量・期間に注意し、重度では使用しない。</li> <li>・ 月経異常・避妊；無月経や不正出血が起こることがある。排卵抑制効果があるが、確実な避妊を保証するものではないため、非ホルモン性避妊法を併用すること。</li> <li>・ 妊娠・胎児への影響；胎児への影響が懸念されるため、妊娠中の使用は禁忌。</li> <li>・ 精神症状；まれに抑うつや不安、希死念慮が報告されており、既往歴がある場合は慎重な評価が必要。</li> <li>・ 薬物相互作用；CYP3A により代謝されるため、併用薬は慎重に選択し、必要に応じて血中濃度モニタリングを行う。</li> </ul>
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 _____ 人 <推定方法> 希少疾患には該当せず	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠に	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 子宮内膜症に伴う中等度から重度の疼痛は、慢性的かつ周期的な骨盤痛・月経困難症・性交痛などを引き起こし、患者の生活の質(QOL)や労働生産性を著しく低下させるとされている。放置すれば不妊や持続的な痛みにつながる可能性があり、早期かつ継続的な管理が必	

<p>ついて記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>要な疾患である 1)。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>現在の日本における子宮内膜症治療の標準的なアルゴリズムでは、第一選択として NSAIDs または低用量エストロゲン・プロゲステン (LEP) が用いられ、これに続く第二選択として GnRH アゴニスト製剤や黄体ホルモン療法が選択されている。しかし、GnRH アゴニストには、初期のフレアアップ現象、注射製剤による患者負担、骨密度の低下リスクといった複数の課題がある。本剤である elagolix は、経口投与である点で高い利便性を有しており、GnRH 受容体に対するフレアレスな拮抗作用を発揮する。また、骨密度への影響も用量および投与期間によって管理可能であり、add-back 療法との併用によりさらなる安全性の確保が期待される。米国生殖医学会 (ASRM) の 2021 年版ガイドラインにおいては、「第 1~2 選択肢」として明示されており、また ICER の評価報告書においても「臨床的有用性がある」として肯定的に評価されている。以上を踏まえると、本剤は既存治療で効果が不十分な症例に対して、臨床的に妥当かつ実用的な代替治療オプションとなり得る。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input type="checkbox"/> 可                      <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況

(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)

米国     英国     独国     仏国     加国     豪州

[欧米等 6 か国での承認内容]

欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>		
米国 10)	販売名 (企業名)	ORILISSA (AbbVie Inc.)
	効能・効果	子宮内膜症に伴う中等度から重度の疼痛
	用法・用量	通常、成人において以下のとおり経口投与する。 肝機能が正常または軽度の肝障害：1日1回150mg、投与期間は最長24か月までとする。 または、1日2回200mg、投与期間は最長6か月までとする。 中等度肝機能障害：1日1回150mg、投与期間は最長6か月までとする。
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国 11)	販売名 (企業名)	ORILISSA (AbbVie Corporation)
	効能・効果	子宮内膜症に伴う中等度から重度の疼痛
	用法・用量	通常、成人において、150mg錠 (1日1回) または 200mg錠 (1日2回) を経口投与する。
	備考	
豪州	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況  
 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての  
 み、該当国にチェックし、  
 該当国の標準的使用内容を記載する。)

米国    英国    独国    仏国    加国    豪州

[欧米等 6 か国での標準的使用内容]

欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライ ン名
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)
	ガイドライン の根拠論文
	備考
英国	ガイドライ ン名
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)
	ガイドライン の根拠論文
	備考
独国	ガイドライ ン名
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)
	ガイドライン の根拠論文
	備考
仏国	ガイドライ ン名

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) PubMedにて elagolix または ORILISSA を Keyword に検索(2025年7月3日時点)した結果、臨床試験に関わる文献を2件に絞り込んだ。

<海外における臨床試験等>

1) PubMed 検索結果

- ① Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, et al.,. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. N Engl J Med. 2017 Jul 6;377(1):28-40. doi: 10.1056/NEJMoa1700089. Epub 2017 May 19. PMID: 28525302<sup>3)</sup>.

➤ 試験名 :

- Elaris Endometriosis I (EM-I)、Elaris Endometriosis II (EM-II) (EM-I : 米国、カナダ NCT01620528、EM-II : 5大陸 NCT01931670 (EM-II))

➤ 実施概要

- 2用量の elagolix の有効性と安全性におけるプラセボとの比較
- 第 III 相、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
- 過去 10 年以内に手術で子宮内膜症と診断された、閉経前女性 (18-49 歳) を対象とした、中等度または重度の子宮内膜症関連痛 (月経痛・非月経性骨盤痛) を有する症例
- 150 mg の elagolix を 1 日 1 回投与する低用量群、200 mg を 1 日 2 回投与する高用量群、またはプラセボ群のいずれかに、2:2:3 の比率で無作為に割り付けられた。
- EM-I 試験 : プラセボ群 374 例、elagolix 150 mg 群 249 例、elagolix 200 mg 群 248 例
- EM-II 試験 : プラセボ群 360 例、elagolix 150 mg 群 226 例、elagolix 200 mg 群 229 例

➤ 評価項目 (3 か月時点)

- 試験におけるベースラインからの疼痛スコアの平均変化の臨床的有意差の閾値 (対プラセボ)
- EM-I : 月経困難症 -0.81、非月経性骨盤痛 : -0.36
- EM-II : 月経困難症 : -0.85、非月経性骨盤痛 : -0.43

➤ 主な結果 (レスポンド率)

- EM-I 試験
- elagolix 150 mg 群 : 月経痛 46.4%、非月経性骨盤痛 50.4%
- elagolix 200 mg 群 : 月経痛 75.8 %、非月経性骨盤痛 54.5%
- プラセボ群 : 月経痛 19.6 %、非月経性骨盤痛 36.5%
- すべて  $P \leq 0.001$  でプラセボに対して有意差あり。
- EM-II でも類似の効果を確認。

➤ 安全性評価

- 各群の女性の 70%以上が、少なくとも 1 つの有害事象を報告しており、高用量の elagolix を投与された群では、プラセボ群と比較して有害事象の頻度が有意に高かった。

- ・ 各試験で最も頻度の高かった有害事象は、ほてり、頭痛、吐き気であった。ほてりの発生率は、両用量の elagolix 群でプラセボ群よりも有意に高かった（すべて  $P < 0.001$ ）。
- ・ EM-II 試験 150 mg 群では、1 例の死亡が報告されており、これは試験薬とは無関係の複数の非試験薬の過量服薬による自殺であった。

➤ 結論

- ・ いずれの用量も、子宮内膜症関連の痛みを持つ女性の月経痛と非月経性骨盤痛の改善に効果的であった。また、elagolix 投与は、低エストロゲン様の副作用と関連していた。

2) Ng J, Chwalisz K, Carter DC, et al., Dose-Dependent Suppression of Gonadotropins and Ovarian Hormones by Elagolix in Healthy Premenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 May 1;102(5):1683-1691. doi: 10.1210/jc.2016-3845. PMID: 28323948. <sup>4)</sup>

➤ 試験名

- ・ 記載なし（米国）

➤ 実施概要

- ・ elagolix の薬物動態および薬力学的特性の評価
- ・ 二重盲検・無作為化・プラセボ対照の第 I 相複数用量漸増試験
- ・ elagolix 150 mg を経口 1 日 1 回（QD）（6 例）、または 100（7 例）、200（7 例）、300（8 例）、400 mg（6 例）を 1 日 2 回（BID）、もしくはプラセボ（11 例）に割り付けられた。
- ・ 投与期間：21 日間
- ・ 対象：健康な閉経前女性 45 名

➤ 評価項目

- ・ 薬物動態指標
- ・ 薬力学指標：卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン（LH）、エストラジオール（E2）、プロゲステロン（P）の抑制効果
- ・ 安全性・忍容性

➤ 主な結果

- ・ FSH, LH, E2 は投与数時間以内に有意抑制され、用量依存性を示した
- ・ FSH および LH はそれぞれ 300 mg BID および 200 mg BID でほぼ最大の抑制が認められた
- ・ 150 mg QD でも E2 の抑制効果が確認され、200 mg BID では最大抑制が達成された
- ・ P は 100 mg BID 以上で無排卵レベル（ $< 5 \text{ nmol/mL}$ ）を持続
- ・ 薬物動態：全群で  $T_{\text{max}}$  の中央値は 1–1.5 時間、半減期は 4–6

時間、暴露は用量に比例していた。

- ・ 安全性：最頻有害事象は頭痛とほてりで、重篤例なし

➤ 結論

- ・ elagolix は、迅速かつ可逆的に GnRH および卵巣性ホルモン (FSH, LH, E2, P) 濃度を抑制し、用量に応じた調整が可能である。
- ・ elagolix は、子宮内膜症など女性の性ホルモン依存性疾患に対する治療選択肢を拡大する可能性がある

<日本における臨床試験等\* >

- 1) 該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) Xin L, Ma Y, Ye M, et al., Efficacy and safety of oral gonadotropin-releasing hormone antagonists in moderate-to-severe endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2023 Oct;308(4):1047-1056. doi: 10.1007/s00404-022-06862-0. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36656435<sup>2)</sup>.

➤ 概要

- ・ 6件のランダム化比較試験を対象とした、子宮内膜症に伴う中等度～重度の疼痛に対する経口 GnRH 拮抗薬 (elagolix、relugolix、linzagolix、ASP1707) の有効性・安全性を総合比較

➤ 主な結果

- ・ elagolix 400 mg が骨盤痛の軽減で最も有効 (P-score = 0.07) であった
- ・ 性交痛において ASP1707 15 mg、ASP1707 5 mg、elagolix 400 mg、(それぞれ P-score は 0.06、0.16、0.33) は、プラセボよりも有意に改善効果が高かった。
- ・ elagolix は高用量で骨密度が用量依存的に低下 (150 mg : 平均差 -0.77、95%信頼区間 -1.40～-0.19 250 mg : 平均差 -1.10、95%信頼区間 -1.70～-0.44)

➤ 結論

- ・ 経口 GnRH 拮抗薬は 12 週間で子宮内膜症関連痛に有効
- ・ 有効性と安全性は用量依存的であった。linzagolix 75mg を除き、高用量の経口 GnRH 拮抗薬は好ましい結果を示した。

- 2) Wang X, Li J, Liu Y, et al., A systematic review and meta-analysis

comparing the use of elagolix therapy alone or in combination with add-back therapy to treat women with uterine fibroid associated heavy menstrual bleeding. *Gland Surg.* 2025 Jan 24;14(1):60-73. doi: 10.21037/gs-24-386. Epub 2025 Jan 20. PMID: 39958902<sup>5)</sup>.

➤ 概要

- ・ elagolix 単独または add-back 療法による子宮筋腫による過多月経の治療に関するメタアナリシス

➤ 対象

- ・ 4 試験、計 1,217 例

➤ 主な結果

- ・ menstrual blood loss (MBL) が elagolix 単独または add-back 投与で有意に減少 (elagolix 群: RR=4.92、95% CI: 2.68~9.05、 $P<0.00001$  elagolix+add-back 群: RR=4.43、95% CI: 2.31~8.50、 $P<0.00001$ )
- ・ ヘモグロビン値の改善 (>2 g/dL 増加) (elagolix 群: RR=2.50、95% CI: 1.91~3.26、 $P<0.00001$  elagolix+add-back 群: RR=2.27、95% CI: 1.72~2.99、 $P<0.00001$ )
- ・ 無月経率増加 (elagolix 群: RR=11.83、95% CI: 6.59~21.23、 $P<0.00001$  elagolix+add-back 群: RR=36.13、95% CI: 9.04~144.35、 $P<0.00001$ )
- ・ 骨密度低下は add-back 投与群で軽減
- ・ 有害事象について、プラセボ群と比較し、elagolix 群では有害事象およびほてりのリスクが高かった (RR=1.23、95% CI: 1.13~1.34、 $P<0.00001$ ; RR=9.14、95% CI: 5.84~14.29、 $P<0.00001$ )。
- ・ elagolix 群による有害事象のリスクは、elagolix+add-back 群とほぼ同等であった (RR=1.16、95% CI: 1.01~1.33、 $P=0.04$ ) が、ほてりのリスクは elagolix 群の方が高かった (RR=2.97、95% CI: 2.40~3.67、 $P<0.00001$ )
- ・ elagolix+add-back 群とプラセボ群の間では、有害事象の発生率に有意な差は認められなかった (RR=1.06、95% CI: 0.97~1.17、 $P=0.18$ ) が、ほてりに関しては、elagolix+add-back 群の方がプラセボ群よりも多かった (RR=3.02、95% CI: 1.87~4.86、 $P<0.00001$ )
- ・ 重篤な有害事象については、3 群間で有意差は認められず、異質性も明確には確認されなかった。

➤ 結論

- ・ elagolix 単独療法または add-back 療法との併用は、子宮筋腫によって引き起こされる過多月経に対して、有効かつ安全な治療法

であることが示された。これは、過多月経を伴う子宮筋腫患者にとって、信頼できる治療選択肢となる可能性がある。

3) Urits I, Adamian L, Miro P, et al., An Evidence-Based Review of Elagolix for the Treatment of Pain Secondary to Endometriosis. Psychopharmacol Bull. 2020 Oct 15;50(4 Suppl 1):197-215. PMID: 33633426<sup>6)</sup>.

➤ 概要

- ・ 子宮内膜症に関連する痛みに対する elagolix の使用レビューであり、子宮内膜症の原因と痛みについて入手可能な背景と最近のデータを要約している。また、elagolix の使用を裏付ける証拠と使用の適応症をレビューする。

➤ 主な結果

- ・ elagolix は比較的安全で忍容性が高いことがわかり、子宮内膜症の骨盤痛を効果的に軽減することが示された。臨床試験では、月経困難症に対して 46.4%～75.8%（用量依存性）の改善が認められ、非月経性骨盤痛に対しては 42.4%～72.4%、平均して約 50%の改善が報告された。12 ヶ月の長期追跡調査では、月経困難症の改善率は同様であり、非月経性骨盤痛については最大 67.2%まで改善が見られた。

➤ 作用機序と迅速性

- ・ GnRH 受容体に直接拮抗し、迅速な LH・FSH 抑制と、それに伴う卵巣ステロイドの低下を誘引した。
- ・ 従来の GnRH に比べて elagolix の作用開始は速く、最大血中濃度には投与後 1 時間で到達する。排泄も迅速で、エストラジオール濃度は 48 時間以内に正常値へ戻る。

➤ 副作用とリスク管理

- ・ GnRH 拮抗薬は高用量でエストラジオールを完全に抑制し、エストロゲン欠乏に伴う重篤な副作用（骨密度低下やほてりなど）と関連している。低用量の elagolix で低レベルのエストラジオールを維持することは、子宮内膜着床を阻害しながら、可能な低エストロゲン様の副作用を減らすことが期待される。
- ・ elagolix において体内のエストロゲンおよびプロゲステロンの低下により、さまざまな副作用が伴う可能性があり、最も重要なのは骨密度の低下である。そのため、最小有効用量かつ最短期間での使用が推奨されている。

➤ 安全性プロファイル

- ・ elagolix は比較的安全で忍容性は良好とされるが、吐き気、不安、頭痛などの副作用が複数報告された。

➤ 結論

- elagolix は、子宮内膜症に伴う月経困難症および非月経性骨盤痛の軽減において高い臨床的有効性を示し、安全性も確立された治療薬と位置づけられる。
- 重要な副作用として、低エストロゲン状態に起因する骨密度の低下や骨粗鬆症のリスクがある。ただし、GnRH アゴニストとは異なり、elagolix はホルモン軸を完全には遮断せず、基礎的なエストロゲンレベルが残ることで骨への保護効果が期待される。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

#### <海外における教科書等>

##### 1) Williams Gynecology, Fourth Edition

- GnRH アゴニスト・ホルモン製剤とともに、経口 GnRH 拮抗薬として elagolix が新たな治療選択肢として紹介されている。
- Chapter: Endometriosis and Chronic Pelvic Pain に掲載。

#### <日本における教科書等>

##### 1) 子宮内膜症の診かた、考えかた (中外医学社; 2019/4/15 出版)<sup>7)</sup>

- GnRH アゴニスト・ホルモン製剤とともに、経口 GnRH 拮抗薬として elagolix が新たな治療選択肢として紹介されている。
- ただし、国内未承認のため、米国での承認内容、かつ現在開発中の医薬品として紹介 (p141~142) されている。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

#### <海外におけるガイドライン等>

##### 1) Institute for Clinical and Economic Review Elagolix for Treating Endometriosis Final Evidence Report (August 03, 2018)<sup>8)</sup>

- 単独使用 vs プラセボ; 臨床試験では、有意な痛み軽減効果が示されているものの、重篤な骨密度低下や肝機能異常などの副作用リスクが長期的には未確定と評価。結果として、「Elagolix のプラセボに対するエビデンスは“Promising but Inconclusive (有望だが結論に至らず)”」であると結論付けている (p43)。
- 比較対象 (GnRH アゴニスト、ホルモン療法等) との比較評価; Leuprorelin など GnRH アゴニストや経口ホルモン療法、アロマターゼ阻害薬との比較では、十分な randomized controlled trial (RCT) による直接比較証拠は不足しており、純粋な優劣判断は困難と結論付けている (pES 5)。
- 臨床的メリットとリスクの評価; 高用量 (200 mg BID) は痛みの改善、QOL 向上においてより強い効果が認められるが、副作用 (骨密度低下など) の懸念も強くなる (Page 3)。

- ・ 総括評価 (ICER Evidence Rating)
- ・ プラセボ比較 : P/I (有望だが証拠不十分)
- ・ 対抗療法との比較 : I (Insufficient / 不十分) (エビデンス不足)

2) European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline: “Endometriosis: Guideline for the Management” (2022 年版)<sup>9)</sup>

- ・ GnRH 拮抗薬 (elagolix を含む) は、第一選択のホルモン治療で無効だった場合の「第二選択薬」として推奨されている (p10)。
- ・ 特定の GnRH 拮抗薬が他の薬剤よりも推奨されることはない (p15)。
- ・ 特に、反復性疼痛やホルモン療法耐性のある中等度～重度子宮内膜症患者に有用である (p20)。
- ・ 骨密度への影響などの副作用に注意しつつ、短期治療選択肢として適応可能である (p17)。

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1)

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

本剤の適応疾患は、子宮内膜症に伴う中等度から重度の疼痛である。子宮内膜症は、慢性的な骨盤痛や月経困難症、不妊の原因となる疾患であり、患者の日常生活や心理的健康、ひいては社会生活にも深刻な影響を及ぼす。このような重篤な症状にもかかわらず、現行の治療選択肢である NSAIDs、低用量ピル、GnRH アゴニスト等では効果が不十分な症例が一定数存在することが知られており、医療現場では新たな治療手段の導入が求められている。本剤に関しては、米国において 2018 年に FDA による承認を受けており、複数の無作為化比較試験 (EM-1 試験および EM-2 試験) において有効性と安全性が確認されている。これらのエビデンスに基づき、既存治療で十分な効果が得られない患者群に対する追加的な治療選択肢として、本剤の医療上の必要性および妥当性は高いと評価できる。

<要望用法・用量について>

本剤の海外における標準的な用法・用量は、150mg を 1 日 1 回経口投与する

レジメン(最大24か月使用)または、200mgを1日2回投与し、併せて add-back 療法を実施するレジメン(最大6か月使用)である。日本人集団における薬物動態(PK)および薬力学(PD)のデータは現時点で未取得であるが、本剤は半減期が4~6時間、Tmaxが0.5~1時間と再現性の高い動態を示しており、用量調整も容易であると考えられる。米国では、add-back 療法を併用することを前提とした安全管理体制が確立しており、本剤の国内導入にあたっても同様の体制を構築することが望ましい。これらを踏まえると、日本人における第I相PK試験の実施を前提としつつ、海外で確立された用法・用量を踏襲することは、科学的にも臨床的にも合理的であると判断される。

#### <臨床的位置づけについて>

現在の日本における子宮内膜症治療の標準的なアルゴリズムでは、第一選択としてNSAIDsまたは低用量エストロゲン・プロゲステロン(LEP)が用いられ、これに続く第二選択としてGnRHアゴニスト製剤や黄体ホルモン療法が選択されている。しかし、GnRHアゴニストには、初期のフレアアップ現象、注射製剤による患者負担、骨密度の低下リスクといった複数の課題がある。本剤であるelagolixは、経口投与である点で高い利便性を有しており、GnRH受容体に対するフレアレスな拮抗作用を発揮する。また、骨密度への影響も用量および投与期間によって管理可能であり、add-back療法との併用によりさらなる安全性の確保が期待される。米国生殖医学会(ASRM)の2021年版ガイドラインにおいては、「第1~2選択肢」として明示されており、またICERの評価報告書においても「臨床的有用性がある」として肯定的に評価されている。以上を踏まえると、本剤は既存治療で効果が不十分な症例に対して、臨床的に妥当かつ実用的な代替治療オプションとなり得る。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

#### 5. 備考

##### <担当者氏名及び連絡先>

##### <その他>

- 1) 子宮内膜症に伴う疼痛を抱える患者数は約230万人と推定される。
  - ・ 日本子宮内膜症啓発会議(JECIE)の見解によれば、2013年時点での子宮内膜症患者数は推計260万人以上であるとされている<sup>9)</sup>。
  - ・ 受療患者に対し、月経困難症を訴える割合が88%(月経時の痛み)とされており、 $260 \text{万人} \times 88\% = \text{約} 230 \text{万人}$ と推察する。

#### 6. 参考文献一覧

- 1) 日本子宮内膜症啓発会議 子宮内膜症 Fact Note [Online] Available from:  
<http://www.jecie.jp/jecie/wp-content/uploads/2014/01/bf32e43950a8bd66920b77f82acc3477.pdf> [Accessed 2025 Augst 20]
- 2) Xin L, Ma Y, Ye M, et al,. Efficacy and safety of oral gonadotropin-releasing hormone antagonists in moderate-to-severe endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2023 Oct;308(4):1047-1056. doi: 10.1007/s00404-022-06862-0. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36656435.
- 3) Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, et al,. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. N Engl J Med. 2017 Jul 6;377(1):28-40. doi: 10.1056/NEJMoa1700089. Epub 2017 May 19. PMID: 28525302.
- 4) Ng J, Chwalisz K, Carter DC, et al,. Dose-Dependent Suppression of Gonadotropins and Ovarian Hormones by Elagolix in Healthy Premenopausal Women. J Clin Endocrinol Metab. 2017 May 1;102(5):1683-1691. doi: 10.1210/jc.2016-3845. PMID: 28323948.
- 5) Wang X, Li J, Liu Y, et al,. A systematic review and meta-analysis comparing the use of elagolix therapy alone or in combination with add-back therapy to treat women with uterine fibroid associated heavy menstrual bleeding. Gland Surg. 2025 Jan 24;14(1):60-73. doi: 10.21037/gS-24-386. Epub 2025 Jan 20. PMID: 39958902.
- 6) Urits I, Adamian L, Miro P, et al,. An Evidence-Based Review of Elagolix for the Treatment of Pain Secondary to Endometriosis. Psychopharmacol Bull. 2020 Oct 15;50(4 Suppl 1):197-215. PMID: 33633426.
- 7) 子宮内膜症の診かた、考えかた (中外医学社 ; 2019/4/15 出版)
- 8) Steven A, Patricia S, Geri C, et al,. Elagolix for Treating Endometriosis. Final Evidence Report. New England CEPAC. August 03, 2018. [Online]. Available from:  
[https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER\\_Elagolix\\_Final\\_Evidence\\_Report\\_080318.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Elagolix_Final_Evidence_Report_080318.pdf). [Accessed 2025 July 10].
- 9) Christian B, Attila B, Oskari H, et al,. Endometriosis Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. 2022. [Online] Available from:  
<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline.aspx> [Accessed 2025 July 10]
- 10) U.S. Food and Drug Administration. ORILISSATM (elagolix) tablets,

for oral use: Highlights of Prescribing Information. Reference ID: 4295625. Available from:

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210450s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210450s000lbl.pdf)

- 1 1 ) Health Canada, Product Monograph Including Patient Medication Information, PrORILISSA® elagolix (as elagolix sodium) Tablets, 150 mg and 200 mg, Oral. Submission Control Number: 282297, Available from: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00075728.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00075728.PDF)