

審議結果報告書

平成 19 年 8 月 15 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ディナゲスト錠 1mg

〔一 般 名〕 ジエノゲスト

〔申 請 者〕 持田製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成 18 年 4 月 28 日

〔審 議 結 果〕

平成 19 年 7 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

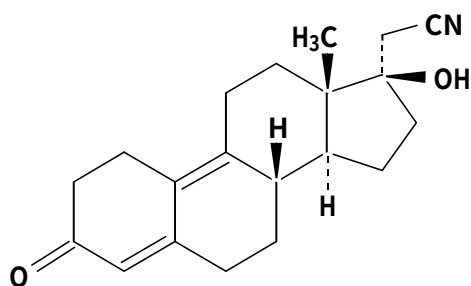
平成 19 年 7 月 18 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ディナゲスト錠 1mg
[一 般 名] ジエノゲスト
[申 請 者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 28 日（製造販売承認申請）
[剤型・含量] 1 錠中、ジエノゲストを 1mg 含有するフィルムコーティング錠
[化 学 構 造]



分子式：C₂₀H₂₅NO₂

分子量：311.42

[化 学 名] 日本名：17-ヒドロキシ-3-オキソ-19-ノル-17 α -プレグナ-4,9-ジエン-21-ニトリル

英 名：17-Hydroxy-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-diene-21-nitrile

[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 19 年 7 月 18 日

〔販 売 名〕 ディナゲスト錠 1mg
〔一 般 名〕 ジエノゲスト
〔申 請 者〕 持田製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 18 年 4 月 28 日（製造販売承認申請）

〔審査結果〕

国内第Ⅲ相比較試験において、主要評価項目とした全般改善度（投与終了時）の成績について、ディナゲスト（以下「本薬」）2mg/日は、対照薬である酢酸ブセレリン点鼻液（酢酸ブセレリン）900μg/日に対する非劣性が示され、子宮内膜症に伴う症状に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。安全性について、本薬は酢酸ブセレリンと比較して、不正子宮出血の頻度は高いものの、低エストロゲン症状の発現が少なく、骨塩量の低下も軽度であり、他の安全性全般に関しても同様の結果が得られ、長期投与試験において投与期間の制限を必要とするような安全性上の問題は認められていないと判断した。しかしながら、類薬と異なる安全性プロファイルを踏まえ、患者選択、他の疾患との鑑別、貧血の管理、定期的な有効性及び安全性の確認並びに投与継続の判断を適切に行う必要があると考える。また、製造販売後の調査として、若年患者での有効性及び安全性、52 週を超える長期投与における不正出血、低エストロゲン症状、骨塩量の変動、肝機能異常等の発現に関する情報収集、本薬の投与終了・中止理由及び以降の治療方針並びに再燃・再発に関する情報収集、妊娠例の経過及び出生児の情報収集、不正子宮出血に対する有効な止血方法の検討等が必要であると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

〔効能・効果〕 子宮内膜症
〔用法・用量〕 通常、成人にはジエノゲストとして 1 日 2mg を 2 回に分け、月経周期 2～5 日目より経口投与する。

審査報告 (1)

平成 19 年 6 月 21 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ディナゲスト錠 1mg
〔一 般 名〕	ジェノゲスト
〔申 請 者〕	持田製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 18 年 4 月 28 日（製造販売承認申請）
〔剤型・含量〕	1 錠中、ジェノゲストを 1mg 含有するフィルムコーティング錠
〔申請時効能・効果〕	子宮内膜症
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはジェノゲストとして 1 日 2mg を 2 回に分け、月経周期 2～5 日目より経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ディナゲスト（以下「本薬」）は、イェナファーム社で開発された 19-ノルテストステロン誘導体で、プロゲステロン受容体（PR）に対する選択性が高いプロゲスチンである。既存薬において、肝での初回通過効果を低下させて経口投与を可能とするためにステロイド骨格の 17 α 位に導入したエチニル基が肝機能異常の原因となったことから、エチニル基を持たずに経口投与が可能な本薬が開発された。

国内では、19 年より持田製薬株式会社が子宮内膜症治療薬として開発を行い、国内臨床試験として、第 I 相試験、前期第 II 相試験、後期第 II 相試験、酢酸ブセレリン点鼻液を対照とした第 III 相比較試験、長期投与試験等が実施された。

海外では、2002 年に で子宮内膜症治療薬として申請がなされ、2007 年 6 月現在、 を実施中である。欧州においてエチニルエストラジオールとの配合剤が経口避妊薬として、吉草酸エストラジオールとの配合剤が閉経後ホルモン補充療法（HRT）用薬として承認されている。国内の同種同効薬として、酢酸ブセレリン（スプレキュア®点鼻液 0.15%、同 MP 皮下注用 1.8）、酢酸リユープロレリン（リユープリン®注射用 1.88、同 3.75、同キット 1.88、同キット 3.75）、酢酸ナファレリン（ナサニール®点鼻液）、ダナゾール（ボンゾール®錠 100mg、同 200mg）等が承認されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬の製造工程の概略は以下のとおりである。 、
及び に対し、 を加えた後、 °C 以下で
する。 で pH を 以上に調整し、濃縮後、 °C に し、 分以上
する。 を分離し、 で洗浄後、 °C 以下で乾燥し、
を得る（Step 1、 工程）。 又は
に、 を °C 以下で加える（

■に対する■の量は■（■）を■量とする）。この液に■
■を■℃以下で加える。さらに、この液に■
■及び■を順次■℃以下で加える。■分
■後、■を加えて■した後、■を除去する。■を■した後、濃縮する。残った
■に■及び■を加え、■を加えて pH■に調整し、必要に応じて■を加え
る。■分以上■した後、■を加える。■を分離し、■、更に■
で、■が■になるまで洗浄し、■℃以下で乾燥し、■を得
る（Step 2、■工程）。■℃で■を■に加え、更に■を加える。
■の■、及び■を順次加
えた後、■時間以内で■する（■と■の■は
■とする）。■、■を加えて■し、分離した■を取り出す。■℃以下で
■を濃縮し、■を加えた後、濃縮する。■℃以下に■後、■分以上■す
る。■を分離し、■で洗浄後、更に■で洗浄し、■を
得る（Step 3、■工程）。■を■及び■に加えて溶
かす。この液を■及び■を用いて■した後、■℃以下で濃縮する（■
と■の■は■以上とする）。■℃に■後、■を分離し、
■で洗浄後、■（■）%以下及び■
%以下になるまで、■℃以下で乾燥し、■を得る（Step 4、■工程）。
■を■（■）、及び必要に応じて■する。■下で■
が管理値に適合するよう■し、■を得る（Step 5、■工程）。
■をポリエチレン袋に入れ、更に、アルミラミネートの袋に入れた後、フ
ァイバードラムに詰める（Step 6、包装工程）。なお、■において合成された
■中に含まれる■の量が管理値■%を超えた場合には■
を実施する。■、■及び■
を、■まで熱する。その後、■を■する。約■℃で■分以上■させ、
■を分離し、■で洗浄後、■℃以下で乾燥する。Step1、Step2、
Step3 及び Step4 を重要工程とし、■、■及び
■を重要中間体とし、各工程における工程管理項目及び中間体の管理値を設定
した。

原薬の構造は、元素分析、水素及び炭素核磁気共鳴スペクトル（¹H-及び¹³C-NMR）、赤外
吸収スペクトル（IR）、質量スペクトル（MS）、紫外可視吸収スペクトル（UV）、CD スペク
トル並びに X 線結晶構造解析により確認した。

規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験（IR 及び液体クロマトグラフ（HPLC））、
旋光度、純度試験（重金属、類縁物質及び残留溶媒）、水分、強熱残分、粒子径及び含量が設
定された。

標準物質として、ジェノゲスト標準物質及び精製ジェノゲストを設定している。ジェノゲ
スト標準物質は、その規格に適合する原薬を用いる。精製ジェノゲストは、原薬を■
■に溶かし、■で■した■を
用いて■を行い、■を■した後、■を■

に溶かし、再びに溶かした後、を少量加えたに後にし、をさせ、で洗浄後、乾燥して製する。ジェノゲスト標準物質の規格及び試験方法としては、性状（肉眼観察）、確認試験（IR 及び HPLC）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質及び残留溶媒）、水分、強熱残分及び含量（精製ジェノゲストを用いて HPLC により求める）が設定された。精製ジェノゲストの特性解析は、¹H-及び¹³C-NMR、IR、MS、UV、旋光度、重金属、類縁物質、残留溶媒、水分、重金属、強熱残分、元素分析及び含量（マスバランス）により実施された。

安定性試験は、実生産スケールで製造した原薬 3 ロットを用いて（苛酷試験は 1 ロット）、アルミラミネート/ポリエチレン袋包装での長期保存試験（25±2℃、60±5%RH、36 ヶ月（60 ヶ月まで実施予定））及び加速試験（40±2℃、75±5%RH、6 ヶ月）、並びに苛酷試験〔温度（50±2℃又は 60±2℃、褐色ガラス製の気密容器、3 ヶ月）、湿度（25±2℃、90±5%RH、褐色ガラス製の容器（開栓）、3 ヶ月）、光（25±2℃、D65 ランプ 5000lx、総照射量：120 万 lx・hr、透明のガラスシャーレ（曝光）及びこれをアルミホイルで覆ったもの（遮光）、10 日間〕が実施された。長期保存試験及び加速試験での試験項目は、性状（肉眼観察）、旋光度、純度試験（溶状及び類縁物質）、水分、微生物限度試験（長期保存試験のみ）、粒子径及び含量であり、苛酷試験での試験項目は、性状（肉眼観察）、確認試験（IR、薄層クロマトグラフィー（TLC）及び HPLC）、旋光度、純度試験（溶状及び類縁物質）、水分、粒子径及び含量である。長期保存試験の結果、いずれの測定項目においても経時変化は認められず安定であった。加速試験の結果は、いずれの測定項目においても明確な経時変化は認められなかった。苛酷試験の結果、50℃では、すべての試験項目でほとんど変化は認められず、60℃では、性状と類縁物質でわずかな変化が認められたが、その他の試験項目に大きな変化は認められなかった。25℃/90%RH では、水分を含むすべての試験項目に変化は認められなかった。遮光試料では、すべての試験項目で変化は認められなかったが、曝光試料においては、性状、溶状、類縁物質及び含量で明確な変化を示し、旋光度においても変化が認められた。以上の結果から、原薬の貯法を室温・遮光保存とし、リテスト期間を年と設定した。

(2) 製剤

製剤は、原薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、及びコーティング剤を添加して製した白色のフィルムコート錠である。容器は、半透明だいたい色に着色されたポリプロピレンとアルミニウム箔の組み合わせによる PTP 包装である。半透明だいたい色に着色されたポリプロピレンは、日本薬局方一般試験法紫外可視吸光度測定法に従って nm における透過率を測定するとき %以下である。

製造工程の概略は以下のとおりである。及びをに投入することにより、各々のをさせた後、にてし、必要に応じて等を行い、を製する。なお、のが %を場合又はがとして %を場合には、更にや等の処理を追加する（第一工程、調製工程）。、及びをに入れて、分間後、及びを添加しする（第二工程、混合・造粒工程）。をにより

が%以下となるようにする（第三工程、乾燥工程）。をに入れ、
でする（第四工程、整粒工程）。、
及びをに入れてする（第五工程、混合工程）。をによりし、を製する（第六工程、打錠工程）。
をに入れ、
、及びを含むを（第七工程、フィルムコーティング工程）。ポリプロピレンフィルムに錠剤を充てんし、アルミニウム箔をセットした後加熱シールする。さらに、PTPシートを紙函に入れる（第八工程、PTP包装工程）。なお、第一、第三及び第六工程を重要工程とし、及びをそれぞれの工程における重要中間体に位置付け、各工程における工程管理項目及び管理値を設定した。

製剤の規格及び試験方法としては、性状（肉眼観察）、確認試験（UV）、純度試験（類縁物質）、含量均一性、崩壊試験及び含量が設定された。

安定性試験は、実生産スケールで製造した3ロットを用いて（苛酷試験は1ロット）、PTP包装での長期保存試験（ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60\pm 5\%\text{RH}$ 、30 ヶ月（42 ヶ月まで継続予定））及び加速試験（ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $75\pm 5\%\text{RH}$ 、6 ヶ月）、並びに苛酷試験〔温度（ $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ 又は $60\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、PTP包装、3 ヶ月）、湿度（ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $90\pm 5\%\text{RH}$ 、PTP包装又は無包装、3 ヶ月）、光（ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、D65 ランプ 5000lx、総照射量：120 万 lx・hr、PTP包装、PTP包装をアルミホイルで覆ったもの（遮光）及び無包装、10 日間）〕が実施された。試験項目は、性状（肉眼観察）、純度試験（類縁物質）、崩壊試験、水分、溶出試験及び含量であり、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（湿度）はすべての項目、苛酷試験（温度及び光）では性状（肉眼観察）、純度試験（類縁物質）、崩壊試験、溶出試験及び含量が測定された。長期保存試験では、30 ヶ月まで評価した結果、性状、崩壊時間、水分含量、溶出率及び含量には経時的な変化はほとんど認められなかった。類縁物質は開始時から増加傾向が認められたが、規格の範囲内であった。本試験は、引き続き42 ヶ月まで継続する予定である。加速試験では、性状、崩壊時間、溶出率及び含量には経時的な変化はほとんど認められなかった。類縁物質は開始時から経時的な増加傾向が認められたが、その変化は規格の範囲内であった。水分含量はわずかに増加した。苛酷試験（温度に対する安定性）では、 50°C 及び 60°C の条件ともに性状、崩壊時間及び溶出率に変化はほとんど認められなかった。含量は 50°C ではほとんど変化は認められなかったが、 60°C ではわずかに低下傾向が認められた。類縁物質については、個々の類縁物質の最大値及び総量の増加が認められ、 50°C に比べ 60°C での増加量が大きかった。苛酷試験（湿度に対する安定性）では、PTP包装及び無包装ともに、性状、崩壊時間、含量及び溶出率に変化は認められなかった。水分含量はいずれも経時的に増加し、無包装での増加量が多かったが、水分含量と類縁物質の増加量の間に関連性は認められなかった。苛酷試験（光に対する安定性）では、いずれの包装条件でも性状、崩壊時間及び溶出率にほとんど変化は認められなかった。類縁物質は無包装で顕著な増加が認められたが、PTP包装及びその遮光したPTP包装での増加はわずかであった。含量は、無包装でわずかに低下傾向が認められたが、PTP包装及び遮光したPTP包装での変化はほとんど認められなかった。以上の結果から、製剤の貯法を遮光・室温保存とし、有効期間を2.5年とした。

申請後に長期保存試験成績が追加提出された。36 ヶ月まではいずれの試験項目にも問題となる変化は認められなかった。追加提出された長期保存試験成績により、製剤は3年間は安定であり、最終包装品は室温保存により保管及び流通期間中安定であると考えことから、有効期間を設定しない。

<審査の概要>

機構は、原薬の製造工程に用いた[]、[]、[]及び[]を残留溶媒として規格を設定すること、並びに原薬の規格としての旋光度は実測値を基に設定することを求めたところ、申請者は適切に対応した。

機構は、標準物質の含量規格を[]%以上とし、確認試験には NMR を設定することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。申請時には、一次標準物質として「精製ジェノゲスト」を、また二次標準物質として「ジェノゲスト標準物質」を設定したが、標準物質を一本化して「ジェノゲスト標準物質」とする。標準物質の含量規格（マスバランス）は、ジェノゲスト原薬の定量値（含量）の算出において標準物質の含量に基づき補正を行うことから、標準物質の含量の違いによる原薬含量への影響はほとんどないと考えるが、標準物質としてより高純度なものが望ましいことから、ジェノゲスト標準物質の含量規格を[]%以上に設定する。また、標準物質の規格の確認試験として $^1\text{H-NMR}$ を設定する。

製剤の確認試験として UV のみが設定されていたことから、機構は、存在する可能性のある類似化合物を識別可能なより特異性の高い確認試験方法を設定することを求めた。

申請者は、製剤の確認試験には、UV に加えて、IR を設定すると回答した。

機構は、以上の申請者の回答を了承し、原薬の規格、試験方法、貯法及びリテスト期間の設定、製剤の規格、試験方法及び貯法の設定、並びに製剤の有効期間を設定しないことは妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 有効性に関する試験

①カニクイザルの卵巣機能に及ぼす影響 (in vivo) (4.2.1.1-1)

成熟雌性カニクイザル（各群5例）に、月経周期0日（月経開始日）から次の月経周期の1日目まで溶媒のみを1日1回、反復経鼻胃内投与した。引き続く月経周期の2日目より60日間本薬0.003、0.01又は0.03mg/kgを反復経鼻胃内投与した。さらに、本薬の投与終了から60日間を休薬期間とした。

本薬0.003mg/kg群では、全例で月経周期に影響は認められず、観察期間中にプロゲステロン濃度の上昇、月経周期に伴うエストラジオール (E_2) 濃度の上昇と黄体形成ホルモン (LH) 濃度の上昇 (LH サージ) が認められた。本薬0.01mg/kg群では5例中3例で、0.03mg/kgでは全例で月経周期の停止、プロゲステロン濃度の上昇抑制、 E_2 濃度の上昇抑制及び LH サージ

ジの抑制が認められた。なお、本薬により認められた月経周期の停止及びプロゲステロン濃度の上昇抑制は、いずれも全例で休薬により回復した。

以上より、本薬は、0.01mg/kg 以上で E₂ 濃度の上昇、LH サージ及びプロゲステロン濃度上昇の抑制を示し、卵巣機能抑制作用が認められた。

②子宮内膜細胞の増殖に及ぼす影響 (*in vitro*) (5.3.2.3-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)

ヒト培養子宮内膜間質細胞 (各群 3 例) を、溶媒 (対照群)、本薬 10⁻⁸~10⁻⁶mol/L、ダナゾール 10⁻⁷~10⁻⁵mol/L 又はプロゲステロン 10⁻⁹~10⁻⁷mol/L 存在下で 4 日間培養した後、細胞数を測定した。本薬群では 10⁻⁷mol/L 以上、ダナゾール群では 10⁻⁶mol/L 以上、プロゲステロン群では 10⁻⁸mol/L 以上の濃度で細胞増殖が抑制された。また、雌性ラット (SD 系、各群 6well) 及び雌性ウサギ (New Zealand White、各群 3 例) の初代培養子宮内膜細胞においても本薬 3.2 × 10⁻¹⁰ 及び 10⁻⁹mol/L 以上の濃度でそれぞれ細胞増殖の抑制が認められた。なお、本薬及びプロゲステロンによる細胞増殖抑制作用は、いずれもプロゲステロン受容体 (PR) アンタゴニストである RU486 により拮抗された。

③自家移植した子宮内膜組織に及ぼす影響 (*in vivo*) (4.2.1.1-5、4.2.1.1-6)

雌性ラット (SD 系、各群 9 又は 10 例) の子宮内膜組織を左腎臓皮膜下に自家移植し、2 週間後から溶媒 (対照群)、本薬 0.03~1mg/kg 又はダナゾール 100mg/kg を 1 日 1 回 3 週間反復経口投与し、最終投与の翌日の囊胞体積を算出した。なお、卵巣摘出 (OVX) 群、酢酸ブセレリン (0.03mg/kg) の反復皮下投与群を比較対照とした。本薬 0.03mg/kg は囊胞体積に影響を及ぼさなかったが、0.1 及び 0.3mg/kg 群では囊胞体積の縮小が認められた。一方、本薬 0.3mg/kg 群と比較して 1mg/kg 群で囊胞体積に対する縮小効果は減弱したが、この理由として、本薬をラットに経口投与したときの血中に検出される代謝物 M5 のエストロゲン活性による可能性が考えられた ((2) 副次的薬理試験 5) 代謝物の薬理作用 (*in vitro*) の項参照)。ダナゾール 100mg/kg 群では、対照群と比較して囊胞体積が低値を示した。比較対照である OVX 群及びブセレリン群でも囊胞体積の縮小が認められた。また、雌性ウサギ (New Zealand White、各群 4 又は 6 例) の子宮内膜自家移植モデルにおいて、本薬 (0.01~1mg/kg) は 0.1mg/kg 以上で、移植子宮内膜重量の増加を抑制した。

2) 作用機序に関する試験

①プロゲステロン受容体に対する選択性の検討 (*in vitro*)

ア) ヒト、ラット及びウサギのステロイドホルモン受容体結合能 (4.2.1.1-7~4.2.1.1-10、4.2.1.1-15~4.2.1.1-18)

放射性リガンドを用いた受容体結合試験により本薬のステロイドホルモン受容体 (ヒト PR、グルココルチコイド受容体 (GR)、エストロゲン受容体 (ER) α、ERβ 及びアンドロゲン受容体 (AR)) に対する結合能を検討したところ、本薬は PR に対する結合能が最も高く (標識リガンドの各受容体への結合に対する 50%抑制濃度 (IC₅₀) 値: 47.6nmol/L、以下同様)、次いで AR に対する結合能を示し (IC₅₀ 値: 302.4)、GR、ERα 及び ERβ に対する結合能は弱かった。ダナゾール及び酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) は、AR に対する結合能が最も高く (IC₅₀ 値: それぞれ 12.2 及び 2.9)、次いで PR (IC₅₀ 値: それぞれ 159.3 及び 3.1)

及び GR (IC₅₀ 値：それぞれ 1462.9 及び 6.9) に対する結合能を示し、ER α 及び ER β に対する結合能は弱かった。雌性ラット (Wistar-Imamichi、各群 3 例) の子宮から調製したサイトゾルを用いた試験においても、ヒトにおける試験結果と同様に、本薬は PR に対する結合能が最も高く、次いで AR に対する結合能が高かった (IC₅₀ 値：それぞれ 75 及び 94)。また、雌性ウサギ (日本白色種、各群 3 例) においても、PR、次いで AR に対する結合能が高かった (IC₅₀ 値：それぞれ 12.7 及び 34.9)。両動物で ER に対する結合能は弱かった。

イ) ヒトステロイドホルモン受容体に対するアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性 (4.2.1.1-11～4.2.1.1-14)

各ステロイドホルモン受容体の発現ベクター及び各受容体の応答配列を持つホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入した COS-1 細胞を用いて、それぞれの受容体に対する本薬のアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性を検討した。本薬は PR に対して選択的にアゴニスト活性を示したが (50%活性化濃度 (EC₅₀) 値：10.5nmol/L、以下同様)、AR、GR、ER α 、ER β 及びミネラルコルチコイド受容体 (MR) に対するアゴニスト活性は示さなかった。一方、本薬は AR に対するアンタゴニスト活性を示したが (IC₅₀ 値：775.0)、GR 及び MR に対してはアンタゴニスト活性を示さなかった。ヒト臨床用量 (2mg/日) 投与時の C_{max} (ヒト臨床用量投与時) は 42.9ng/mL (=1.4 $\times$ 10⁻⁷mol/L) (「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」(3) 健康成人における薬物動態 2) 反復投与試験」の項参照) であることから、本用量は選択的なプロゲステロン作用を示すと考えられた。

ダナゾールは AR 及び PR に対するアゴニスト活性を示し MR 及び GR に対するアゴニスト活性は示さなかった。MPA は PR、AR 及び GR に対するアゴニスト活性を示し MR に対するアゴニスト活性は示さなかった。また、ダナゾール及び MPA は AR、GR 及び MR のいずれに対してもアンタゴニスト活性を示さなかった。

表 1 本薬を経口投与したときの C_{max} の比較

動物種	用量	投与経路	C _{max} (ng/mL)
ヒト	2 mg/日	経口	42.9 (=1.4 $\times$ 10 ⁻⁷ mol/L)
ラット	10 mg/kg	経口	1807 [42 倍]
サル	10 mg/kg	経口	7245 [169 倍]

[] 内はヒト臨床用量投与時の C_{max} との倍率比較

②ラット及びウサギにおけるプロゲステロン作用 (*in vivo*)

ア) ラットにおけるエストロゲンによる子宮重量増加に及ぼす影響 (4.2.1.1-19、4.2.1.1-20)

雌性ラット (SD 系、各群 8 例) の両側卵巣を摘出し、その 11 日後から E₂ (1 μ g/kg) を 1 日 1 回 4 日間反復皮下投与した。E₂ 投与 4 日目に E₂ と同時に本薬 0.03～3mg/kg (経口投与)、プロゲステロン 10mg/kg (皮下投与) 又は溶媒 (対照群、経口投与) を単回投与し、翌日に子宮湿重量を測定した。E₂ 投与により子宮重量は増加し、本薬 1 及び 3mg/kg 群並びにプロゲステロン群では E₂ による子宮重量の増加は抑制された。なお、本薬及びプロゲステロンによる子宮重量抑制効果は、RU486 の投与により拮抗された。

イ) ウサギにおける子宮腺の発達に及ぼす影響 (4.2.1.1-21)

雌性ウサギ (New Zealand White、各群 5 例) に E₂ を 1 日 1 回 6 日間反復皮下投与した後、

翌日から本薬 0.001～1mg/kg、ダナゾール 300mg/kg（いずれも経口投与）、プロゲステロン 0.2mg/kg（皮下投与）又は溶媒（対照群、経口投与）を 1 日 1 回 5 日間反復投与し、最終投与翌日に子宮腺の発達の度合いをスコア化（McPhail スコア）した。対照群及びダナゾール群では McPhail のスコア上昇は認められなかったが、本薬 0.01mg/kg 以上の投与群及びプロゲステロン群では McPhail スコアが上昇し、子宮腺の発達促進が認められた。

③E₂濃度上昇抑制の機序に関する試験

ア) 単回投与によるカニクイザルの FSH、E₂ 及びプロゲステロン濃度に及ぼす影響 (*in vivo*) (4.2.1.1-22)

雌性カニクイザル（各群 4 例）を用いて、月経周期 7 日に本薬 0.1 及び 0.3mg/kg 又は溶媒（対照群）を単回経鼻胃内投与した。血漿中卵胞刺激ホルモン（FSH）及び E₂ 濃度は、対照群では投与 24 時間後まで投与前値と同程度であったが、本薬 0.1 及び 0.3mg/kg 群では、投与前値と比較して、血漿中 FSH 濃度の低下は認められなかったが、投与 24 時間後の血漿中 E₂ 濃度の低下がみられた。また、対照群では、4 例全例で投与 3 又は 5 日後に、血漿中 E₂ 濃度が一過性に上昇し、引き続き投与 5 又は 7 日後に血漿中プロゲステロン濃度が上昇したのに対し、本薬 0.1mg/kg 群では 4 例全例、0.3mg/kg 群では 4 例中 3 例で、投与 11 日後まで血漿中 E₂ 及びプロゲステロン濃度の上昇は認められず、投与 13 日後以降にこれらのホルモン濃度が上昇したことから、本薬投与により卵胞の発育及び排卵が遅延したと考えられた。

イ) 単回投与によるカニクイザルの卵胞に及ぼす影響 (*in vivo*) (4.2.1.1-23)

雌性カニクイザル（各群 3 例）を用いて月経周期 7 日目に溶媒（対照群）又は本薬 0.1mg/kg を単回経鼻胃内投与し、投与 24 時間後に主席卵胞の顆粒膜細胞におけるアロマターゼ（テストステロンからエストロゲンを生成する酵素）の発現、一本鎖 DNA 染色性によるアポトーシスの発現を検討した。また、発育早期の卵胞の総数及び一本鎖 DNA 陰性の卵胞数を測定し、両者の比率から、卵胞の生存率を算出した。対照群では全例において、通常の月経周期 7 日頃と同様に、大型で顆粒膜細胞のアロマターゼ染色性が中等度以上、かつ一本鎖 DNA 染色性が陰性の主席卵胞が 1 個特定された。一方、本薬投与群の 2 例では、主席卵胞のアロマターゼ染色性は弱く、一本鎖 DNA 染色性はごく軽度ないし軽度に陽性であったことから、本薬の投与により主席卵胞の閉鎖が誘導されたと考えられた。なお、本薬投与群のうち、投与 12 時間後に血漿中 E₂ 濃度の上昇が認められた 1 例では、主席卵胞の染色性は対照群と同程度であったことから、排卵が近づいた時期の卵胞では、本薬による反応が異なる可能性が示唆された。主席卵胞以外の発育早期の卵胞の生存率には本薬群と対照群の間に明らかな差は認められなかった。

ウ) ヒト株化卵巣顆粒膜細胞 (KGN 細胞) の増殖及び E₂ 産生に及ぼす影響 (*in vitro*) (4.2.1.1.24～4.2.1.1-26)

ヒト卵巣癌患者卵巣由来の株化顆粒膜細胞 (KGN 細胞) を用いて、本薬 (10^{-7} ～ 10^{-5} mol/L) が、細胞増殖、プロゲステロン産生及びテストステロンを基質とした E₂ 産生に及ぼす影響を検討した。本薬は 10^{-5} mol/L においても、細胞数（ウシ血清アルブミン存在下）、インスリン様増殖因子-I 又はウシ胎児血清による細胞増殖のいずれにも影響を及ぼさなかった。

また、本薬 10^{-5} mol/L 添加時のみ（約 72 時間培養）、FSH (100ng/mL、以下同様) 刺激によるプロゲステロン産生を 50%以上抑制した。

FSH 刺激による E₂ 産生に対しては、本薬 10⁻⁵mol/L 添加時においても（約 36 時間培養）抑制作用を示さなかった（テストステロン共存下）。

エ) E₂ 合成酵素の活性に及ぼす影響 (*in vitro*) (4.2.1.1-27、4.2.1.1-28)

i) ヒトアロマターゼ活性に及ぼす影響

本薬は 10⁻⁴mol/L においても、ヒト組換え型アロマターゼ活性に影響を及ぼさなかった。

ii) 3β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素 (3β-HSD) の活性に及ぼす影響

本薬 (10⁻⁷~10⁻⁵mol/L) は 10⁻⁵mol/L においてのみ、ヒト株化副腎癌細胞 (NCI-H295R) 由来の 3β-HSD (プレグネノロンからプロゲステロンを生成する酵素) 活性を 50%以上抑制した。

(2) 副次的薬理試験

1) 骨代謝に及ぼす影響 (*in vitro*) (4.2.1.2-1~4.2.1.2-5)

本薬は、*in vitro* で破骨細胞の分化（本薬濃度：10⁻⁵ mol/L、本薬添加後培養時間：7 日間、以下同様）、破骨細胞による骨吸収（10⁻⁶mol/L、20 時間）、骨芽細胞の分化（10⁻⁵mol/L、2 日間）及び間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化（10⁻⁵mol/L、16 日間）のいずれに対しても影響を及ぼさなかった。

2) 性ホルモン結合グロブリン (SHBG) に対する結合 (ヒト) (*in vitro*) (4.2.1.2-6)

本薬及びダナゾールは、テストステロンのヒト SHBG に対する結合に競合し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 950 及び 35nmol/L であり、これらの値は、ヒト臨床用量投与時の C_{max} のそれぞれ約 7 倍及び約 1/80 倍であることから、本薬はダナゾールとは異なり、臨床で SHBG からテストステロン遊離によりアンドロゲン作用を増強する可能性は低いと考えられた。

3) 血液凝固系に及ぼす影響 (ラット) (*in vitro* 及び *in vivo*) (4.2.1.2-7~4.2.1.2-9)

本薬は、ラットの血小板凝集能及び血液凝固時間に影響を及ぼさなかった (*in vitro* 試験：10⁻⁵mol/L、*in vivo* 試験：10mg/kg 単回経口投与)。また、ラットにおいて、本薬 10mg/kg の 14 日間反復経口投与は、出血時間に影響を及ぼさなかった。

4) ラットにおけるその他の試験成績 (*in vivo*) (4.2.1.2-10~4.2.1.2-16)

ラットにおいて、本薬 1mg/kg の経口投与は、発情前期の血清中 E₂ 濃度に影響を及ぼさなかった。本薬 1mg/kg 以上でエストロゲン作用が認められた。また、本薬は 10mg/kg（ヒト臨床用量投与時の約 40 倍）以上の用量でのみ抗アンドロゲン作用及びゴナドトロピンの分泌抑制作用を示し、100mg/kg を経口投与しても、アンドロゲン作用、グルココルチコイド作用及びミネラルコルチコイド作用を示さなかった。

5) 代謝物の薬理作用 (*in vitro*) (4.2.1.1-12、4.2.1.1-13、4.2.1.2-17)

本薬をラット、サル又はヒトに経口投与した際に、血中又は尿中に検出された 6 種 (M1、M2、M3、M5、M7 及び M8) の代謝物について、各種ステロイドホルモン受容体に対する結合能及び活性化能を検討した結果、A 環が芳香環化された M5（マウス（試験報告書：¹⁴C 標識体単回経口投与後のマウス血漿中代謝物分析）及びラットでのみ検出）のみ ERα 及び ERβ に対する結合能及び活性化能を示した。したがって、ラットにおいて、本薬 1mg/kg 以上を経口投与した際にみられたエストロゲン作用（子宮重量増加）は、本薬の作用ではなく代謝物 M5 のエストロゲン活性によると考えられ、M5 は、ERα 及び ERβ に対するアゴニスト活

性を示し、高濃度では MR に対するアンタゴニスト活性を示すものの、臨床薬物動態試験では、本薬投薬後の血中及び尿中には M5 は検出されないことから、ヒトにおいては本薬の投与時にエストロゲン作用を発現する可能性はないと考えられた。

(3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3-1～4.2.1.3-6)

1) コアバッテリー試験

①一般症状及び行動に及ぼす影響 (*in vivo*)

本薬は、3、10 又は 30mg/kg の単回経口投与（各群 6 例）で、ラットの一般症状及び行動に影響を及ぼさなかった。

②心血管系に及ぼす影響

ア) 心筋活動電位に及ぼす影響 (*in vitro*)

本薬は、 10^{-7} ～ 10^{-5} mol/L（各群 6 例）で、モルモット乳頭筋の活動電位に影響を及ぼさなかった。 10^{-4} mol/L（ヒト臨床用量投与時の約 700 倍）では、静止膜電位、活動電位振幅及び最大立ち上がり速度に影響を及ぼさなかったが、50%再分極点までの活動電位持続時間の短縮（約 7%）及び 90%再分極点までの活動電位持続時間の延長（約 10%）が認められた。

イ) 覚醒サルの循環系に及ぼす影響 (*in vivo*)

本薬は、3、10 又は 30mg/kg の単回経口投与（各群 4 例）で、血圧、心拍数、心電図の PR 間隔、QRS 幅及び QTc に影響を及ぼさなかった。

モルモット乳頭筋での軽度な活動電位持続時間の延長又は短縮は、本薬 10^{-4} mol/L 添加時でのみ認められたこと、及び本薬のヒト臨床用量投与時の 170 倍以上に達すると推定される用量（30mg/kg）をカンクイザルに経口投与しても、血圧、心拍数及び心電図に影響を及ぼさなかったことから、本薬が心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

③呼吸系に及ぼす影響 (*in vivo*)

本薬は、3、10 又は 30mg/kg の単回経口投与（各群 6 例）で、ラットの呼吸数に影響を及ぼさず、10 及び 30mg/kg の高用量群では 1 回換気量の減少及び 1 分間あたりの換気量の減少が認められたが、10mg/kg 投与時の濃度はヒト投与時 C_{max} の約 40 倍であることから、臨床使用において呼吸系へ影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2) その他の安全性薬理試験

①中枢神経系、腸管及び尿中電解質排泄に及ぼす影響 (*in vivo*)

本薬は、3、10 又は 30mg/kg の単回経口投与で、ラットのペントバルビタール睡眠、自発運動量、電撃及びペンチレンテトラゾール誘発による痙攣閾値、並びに正常体温に影響を及ぼさず、鎮痛作用も示さなかった。また、ラットの腸管輸送能（腸管内移行率）及びラットの尿量、尿中 Na^{+} 及び K^{+} 排泄に影響を及ぼさなかった。

②自律神経系（回腸、輸精管、子宮）に及ぼす影響 (*in vitro*)

本薬は、 10^{-7} ～ 10^{-5} mol/L で、ウサギ回腸の自動運動、モルモット回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮、並びにラット輸精管の電気刺激収縮及びラット子宮のオキシトシン収縮に影響を及ぼさなかった。本薬は、 10^{-4} mol/L で、ウサギ回腸、モルモット回腸及びラット子宮での収縮を抑制し、ラット輸精管の電気刺激収縮を増強したが、ラット輸精管のノルアドレナリン収縮に影響を及ぼさなかった。本薬 10^{-4} mol/L は、ヒト臨床用

量投与時の約 700 倍の濃度であり、ヒトにおいて、臨床用量の本薬が自律神経系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、本薬の薬理学的特性に起因すると考えられる臨床的特徴を類薬の酢酸ブセレリン (Gn-RH アゴニスト) と比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬はプロゲステロン受容体選択的アゴニストであるため、内分泌環境は低エストロゲン、高プロゲステロン環境となるのに対して、Gn-RH アゴニストでは低エストロゲン、低プロゲステロン環境となる。両薬は、排卵を抑制し、血清中 E₂ 濃度を低下させる点は同じであるが、第Ⅲ相比較試験の結果から、血清中 E₂ 濃度の低下の程度 (E₂ 平均値 (中央値)、本薬：36.3pg/mL (20.3pg/mL) 11~82pg/mL、酢酸ブセレリン：24.1pg/mL (10.5pg/mL) 10~20pg/mL)、骨密度減少の程度 (本薬：-1.0%、酢酸ブセレリン：-2.6%)、再来月経までの日数 ((本薬：28.9 日、酢酸ブセレリン：48.6 日) が異なり、両薬の卵巢機能抑制の程度は明らかに異なると考えられる。加えて、*in vitro* 及び *in vivo* 試験成績から、本薬は直接的な子宮内膜症細胞の増殖抑制作用を有しているが、Gn-RH アゴニストは直接的な子宮内膜症細胞の増殖抑制作用はない。

機構は、本薬投与後の月経周期の回復性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。プロゲステロンをサルに月経周期 6 日から 48 時間投与 (皮下に薬物ペレットを埋め込む) したところ、対照群では月経から排卵までの期間が平均 13.5 日であったのに対して、プロゲステロンの投与によってその期間が平均 23.3 日と遅延したものの全例で排卵が認められ、その後の黄体の存続期間及び次の月経周期の周期日数に影響がなく、月経周期遅延の持ち越し効果がなかったとの報告 (Biol Reprod 25:332-41,1981)、及びサルにプロゲステロンを反復投与すると月経周期が停止し、投与終了後には月経周期が回復するとの報告 (Contraception 53:55-64,1996) がある。また、本薬の単回投与によるカニクイザルの FSH、E₂ 及びプロゲステロン濃度に及ぼす影響について検討した試験で、本薬の投与により月経周期が遅延した動物において月経周期が再開したものと推察された。さらに、カニクイザルの卵巢機能に及ぼす影響について検討した試験で、本薬の投与により月経周期が停止した動物のいずれも、本薬の投与終了後には速やかに月経が再来し、その後の月経周期は投与前と同程度に回復した。ヒトでも同様に、プロゲステロンの反復投与により月経周期が停止し、薬剤の投与終了後には月経周期が回復することが知られており (J Obstet Gynaecol 6 Suppl 2:S110-5,1986、Obstet Gynecol 47:265-7,1976)、子宮内膜症患者を対象とした臨床試験 (第Ⅲ相比較試験) においても、本薬の投与終了後に月経の再来が確認されている。以上のことから、本薬は月経周期を遅延させるものの、投与終了後速やかに月経周期は正常に回復すると考えられた。

機構は、以上の回答について了承し、提出された申請資料及び上記の内容を含め機構からの照会に対する申請者の回答より、本薬の臨床における有用性は推定できると判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット、イヌ及びサルにおける薬物動態試験が実施された。被験薬として、原薬及び標識体 (^{14}C 及び ^3H) が用いられ、生体試料中の本薬及び代謝物は、液体クロマトグラフィーにより測定された (定量限界: 8 及び 2ng/mL)。

(1) 吸収

ラット及びサルに本薬 1mg/kg 単回経口投与したとき、バイオアベイラビリティ (BA) は、71% 及び 66% であり、血漿中未変化体の消失は、ラットでは 1 相性 ($T_{1/2}=0.66$ 時間)、サルでは 2 相性 ($T_{1/2\alpha}=1.33$ 時間、 $T_{1/2\beta}=10.56$ 時間) を示した。ラットに ^{14}C 標識体 1mg/kg を絶食下单回経口投与したとき、放射能の吸収率は 84% であり、摂食下では 59% に低下した。0.3 ~ 3mg/kg では血漿中放射能の $C_{\max}$ 及び AUC は投与量に比例し、半減期はほぼ一定の値であった。ラットに ^{14}C 標識体 1mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、各回投与 24 時間後の血漿中放射能は 8 回投与時に定常状態に達し、最終回投与時の $C_{\max}$ 及び AUC は単回投与時とほぼ同様の値であった。 ^{14}C 標識体 1mg/kg 単回経口投与時の雄性ラットの AUC は雌性ラットの約 1.5 倍であった。

(2) 分布

本薬の血漿蛋白結合率 (*in vitro*, 100~1000ng/mL) はラット、イヌ及びサルで 87.0~92.8% であり、血球移行率は 7.3~19.7% であった。

本薬 1mg/kg 単回静脈内投与時の分布容積は、ラット及びサルで 625 及び 1081.5mL/kg であった。ラットに ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は、大腸を除くすべての組織で、投与 1 時間後に最高値を示し、胃、副腎、肝臓、卵巣及び腎臓では血漿中濃度より高かったが、投与 168 時間後には放射能が残留する組織は認められなかった。ラットに ^{14}C 標識体 1mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復投与したとき、最終回投与時の放射能は、白色脂肪、骨格筋、小脳、血液、皮膚及び脾臓において、単回投与の値と比べて 11~14 倍高かったが、組織内放射能濃度は最終投与 35 日後には低下した。

妊娠ラットに ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回経口投与したとき、投与 4 時間後までの胎児の放射能濃度は母獣血漿中より低く、母獣の血漿中放射能濃度の低下に伴って消失した。

(3) 代謝

本薬は、*in vitro* 代謝試験において、ラットでは水酸化体 (M2) 及び A 環の芳香環化体 (M5) へ代謝され、サルでは、水酸化体 (M1 及び M7) 並びに 4 位脱離体 (M8) へ代謝された。ラットに ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中では未変化体が最も多く、代謝物として M2、M3、M5 及び M7、尿中では未変化体は検出されず、M2 及び M3 が認められ、胆汁中には、この他にグルクロン酸抱合体 (M6) を含む多数の代謝物ピークが少量ずつ検出された。放射能の組織分布が多かった肝臓、腎臓、卵巣及び副腎では、未変化体、M2 及び M3 が認められた。 ^{14}C 又は ^3H 標識体を単回経口投与したサルの血漿中には未変化体のみ認められ、一方、尿中には未変化体は検出されず、M1 及び M6 が多かった。なお、ラット血漿及び尿中に多く認められた M5 はヒト血漿中には検出されなかった (ヒトにおけるデータについては、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照)

本薬 0.1 及び 1mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後のラット肝薬物代謝酵素系に対する影響は、本薬群と溶媒投与群との間で顕著な差は認められなかった。

(4) 排泄

ラット及びイヌに ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能は、168 時間までの尿中、糞中及び呼気中に、ラットでは 61.2%、34.0% 及び 2.4%、イヌでは 45.7%、51.8% 及び 2.4% 排泄された。ラットでは、放射能の排泄量及び経路は、摂食下と絶食下で同様であり、21 日間反復経口投与時の 1 日排泄量には投与回数に伴う顕著な変化は認められなかった。

サルに ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能は、168 時間後までの尿中及び糞中に 63.9% 及び 13.2%、 ^3H 標識体では、それぞれ 75.5% 及び 13.6% 排泄された。

胆管カニューレを施したラットに ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能の 49.7% 及び 43.5% が 48 時間までの胆汁及び尿中に排泄され、採取した胆汁を別のラットの十二指腸内に注入したとき、放射能の再吸収率は 56.7% であり、放射能の一部は腸肝循環すると考えられた。

授乳期のラットに ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中の放射能濃度は血漿中とほぼ同様の推移を示した。

<審査の概略>

機構は、動物で認められた食餌の影響も踏まえ、ヒトにおける食事の影響に関する申請資料中の検討内容について説明するよう求め（「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照）、また、ラットで認められた薬物動態の雌雄差等について確認を行い、提出された非臨床薬物動態試験成績については特段の問題はないと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験は、臨床での使用が女性に限定されることから、げっ歯類を用いた単回投与毒性試験及びマウスがん原性試験を除き、いずれの試験も雌のみを用いて実施された。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2、4.2.3.1-3)

単回投与毒性試験は、マウス (2000mg/kg)、ラット (2000mg/kg) 及びイヌ (1000 及び 2000mg/kg) を用いて強制経口投与により実施された。雌ラットの 10 例中 1 例が投与後 11 日目に死亡した。本動物では胸腺の出血及び肺のうっ血がみられたが、死因は不明であった。生存例では、雌雄とも一般状態に変化は認められなかった。また、雄で摂餌抑制に伴う体重増加抑制、雌で一過性の摂餌抑制が認められた。以上より、ラットにおける概略の致死量は雌で 2000mg/kg、雄で 2000mg/kg 超と推定された。一方、マウス及びイヌでは死亡例は認められず、概略の致死量は 2000mg/kg 超と推定された。

(2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2-2～4.2.3.2-6、4.2.3.2-8、4.2.3.2-10～4.2.3.2-12)

反復投与毒性試験はラット、イヌ及びアカゲザルを用いて強制経口投与で実施された。無毒性量について、本薬の主たる薬理作用であるプロゲステロン作用による影響を受けることが予測される生殖器系（卵巣・卵管、子宮及び膣）並びに乳腺で認められた変化のうち、本

薬が治療効果を示す上で想定される範囲内のものであり、可逆性かつ発がん等の重篤な毒性に進展するものではないと判断される所見については本薬の薬理作用と考え、各試験の無毒性量の判断根拠から除外している。

ラットでは、雌ラット 91 日間経口投与毒性試験（0.3、1、3 及び 30mg/kg/日）、雌ラット 6 カ月間経口投与毒性試験（0.1、1 及び 10mg/kg/日）及び雌ラット 52 週間経口投与毒性試験（0.1、1 及び 10mg/kg/日）が実施され、無毒性量はそれぞれ 3、1 及び 1mg/kg/日と判断された。イヌでは、雌イヌ 91 日間経口投与毒性試験（0.03、0.3 及び 3mg/kg/日）が実施され、無毒性量は 0.03mg/kg/日未満と判断された。サルでは、雌ザル 91 日間経口投与毒性試験（0.1、1、及び 10mg/kg/日）及び雌ザル 52 週間経口投与毒性試験（0.1、0.3、1 及び 10mg/kg/日）が実施され、無毒性量は両試験とも 0.1mg/kg/日と判断された。

これらの試験の主たる所見は、ラットでは脱毛、血液凝固・線溶系への影響（フィブリノーゲン量（Fbg）の増加、プロトロンビン時間（PT）の延長、スロンボエラストグラム（TEG）における最大振幅（ma）の増加・線溶率（FLR）の減少）、血中のたん白質及び脂質の変動並びに肝臓重量の増加であった。イヌでは軽度な貧血、Fbg の増加及びサルでは Fbg の増加、プラスミノーゲン活性（Plg）及び GPT 活性の上昇であったが、いずれも可逆性の変化であり、重篤なものではなかった。

イヌで認められた所見について、イヌ 91 日間投与試験では、乳房の肥大（一般状態での所見）及び乳腺（腺房）の増生（病理組織学的検査での所見）が全投与群でみられたが、イヌに特異的な変化であることが確認された。

サルで認められた所見について、サル 52 週間投与試験では、0.1mg/kg 以上の投与により月経停止、子宮内膜の間質細胞の増生及び肥大、機能層の浮腫及び基底層の菲薄化、らせん動脈壁の肥厚、閉鎖卵胞の増加及び腔上皮の萎縮、0.3mg/kg 以上の投与により子宮内膜の肥厚、10mg/kg 投与により子宮の肥大及び重量増加、並びに子宮内膜の限局性の出血性壊死及び子宮腺の減少が認められたが、いずれも本薬のプロゲステロン作用を反映した変化と考えられた。本試験では回復試験を実施していないが、月経停止、子宮内膜の肥大性変化、らせん動脈壁の肥厚及び腔上皮の萎縮については、サル 91 日間投与試験において可逆性であることが確認されている。また、基底層の菲薄化は子宮内膜の肥大性変化による二次的なものと考えられたこと、子宮内膜における限局性の壊死部位は月経が回帰することで修復されるものと考えられたことより、これらについても可逆性の変化であると推察された。なお、プロゲステン投与によりサルで子宮内膜の肥大性変化が誘発される機序については明らかでないが、サルでは性器出血が全く認められなかったことから、投与期間を通じて脱落膜が剥離せず、形成され続けたことによるものと推察された。一方、ヒトではプロゲステン投与時に点状出血や破綻出血が認められることが知られており（産婦人科 MOOK. 26:218-33,1983、子宮内膜症 その謎解明の軌跡をたどる. 第 1 版.p.175-212,2001、Hum Reprod. 17:2428-34,2002、J Clin Endocrinol Metab. 85:4827-34,2000）、また、これらの出血時には同時に内膜の剥離が起こっていることも確認されていることより、ヒトで内膜の肥大性変化が誘発される可能性は低いものと推察された。

血液凝固因子の変動、血中のたん白質及び脂質の変動、肝臓重量の増加並びに貧血については、いずれも他のプロゲステン投与によっても認められるものであった。また、ラット、

イヌ及びサルに共通してFbg及びPlgなどの血液凝固・線溶因子の変動が認められたものの、臨床曝露量を大幅に上回る大量投与によっても血液凝固能及び線溶能に異常が認められず、凝固能の異常を示唆する組織所見も認められなかったことより、ヒトにおいて血液凝固能及び線溶能の異常が誘発される可能性は低いものと推察された。この他、ラットでの性周期の停止、排卵抑制及びサルで認められた月経の停止等、本薬のプロゲステロン作用に基づくと考えられる変化が生殖器及び乳腺に認められたが、いずれも可逆性の変化であった。

本薬の動物での曝露量とヒトでの曝露量を比較すると、無毒性量では、ラットで 0.3～0.8 倍、サルで 0.7 倍であり、ラット及びサルのいずれの動物種においても、ヒトでの曝露量を下回っていた。一方、最小毒性量では、ラットで 6.1～9.2 倍、サルで 2.3～7.6 倍であり、いずれの動物種においてもヒトでの曝露量を上回っていた。加えて、ラット及びサルにおいて、いずれの投与期間においても Cmax 及び AUC が用量の増加に伴い上昇することが確認された。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1～4.2.3.3.1-3、4.2.3.3.2-1)

遺伝毒性試験は *in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHL 細胞を用いた染色体異常試験、並びに *in vivo* 試験としてマウスを用いた小核試験が実施された結果、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験 (4.2.3.4.1-3、4.2.3.4.1-4、4.2.3.4.1-5)

がん原性試験はマウス及びラットを用いて強制経口投与で実施された。

1) マウス 104 週間がん原性試験

マウス 13 週間用量設定試験において、125mg/kg 投与により雌雄肝重量の増加（雄では小葉周辺性肝細胞の肥大）、精囊・卵巣重量の減少、25mg/kg 以上の群で子宮重量の減少が認められた。また、マウス 5 日間経口投与薬物動態試験（投与量：2、10 及び 50mg/kg）の結果、50mg/kg 投与時の AUC_{0-24hr} は、白人健康成人男性に 2mg を単回経口投与した際の AUC_{0-∞}（「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照）と比較して、雄で 19 倍及び雌で 7 倍の値であった。これらの成績から、雄では 50mg/kg/日を最高用量とし、雌では 100mg/kg/日を最高用量としたマウス 104 週間がん原性試験（雄：5、15 及び 50mg/kg、雌：10、30 及び 100mg/kg）が実施された結果、切迫屠殺及び死亡は雄 260 例中 164 例、雌 260 例中 116 例認められたが、症状や触知性結節/腫瘍の発生頻度及び発生時期に本薬の影響は認められなかった。15mg/kg 以上の群の雄、及び 10mg/kg 以上の群の雌で、投与 78 週までに軽度な体重増加抑制が認められ、50mg/kg 群の雄では、試験期間を通じて摂餌量の軽度な抑制が認められた。投与 102 週目の血液学的検査では、15mg/kg 以上の群の雄で平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）及び平均赤血球容積（MCV）の増加、50mg/kg 群の雄で血球容積（PCV）、Hb 及び RBC の減少が認められた。雌では 30mg/kg 以上の群で MCH 及び MCV の増加が認められた。剖検では、雌の全投与群で卵巣嚢胞の減少、100mg/kg 群で皮膚蒼白及び子宮拡張の減少が認められた。15mg/kg 以上の群の雄で前立腺実重量及び精囊重量の減少、50mg/kg 群で前立腺及び精巣上体重量の減少が認められた。雌では 30mg/kg 以上の群で肝臓重量の増加、100mg/kg 群で子宮重量の減少が認められた。病理組織学的検査では、非腫瘍性病変として、50mg/kg

群の雄で副腎の被膜下細胞過形成の増加と限局性皮質肥大の減少、30mg/kg 以上の群の雌で子宮腺筋症の減少、100mg/kg 群の雌で卵巣嚢胞と子宮腺拡張の減少及び腔上皮基底細胞増殖の増加が認められた。腫瘍性病変として、15mg/kg 以上の群の雄で下垂体腺腫（良性）、50mg/kg 群の雄で悪性リンパ腫、雌の 100mg/kg 群で子宮内膜間質ポリープ（良性）の増加が認められた。

2) ラット 104 週間がん原性試験

ラット 52 週間投与毒性試験の結果、10mg/kg 投与により虎斑状好塩基性変異肝細胞巢の増加、PT の延長、血漿中の Fbg の増加、T-Chol 及びリン脂質（PL）の減少などが認められたことより、10mg/kg/日を最高用量とした。また、ヒトでの推定臨床用量（1mg/body×2 回/日）における 1 日曝露量（682ng・hr/mL：反復経口投与試験における 11 回投与後の AUC_{0-12h} 値に 2 を乗じた値）（「臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照）にほぼ匹敵する AUC（660～1900ng・hr/mL）が予想される 3mg/kg/日を中用量とし、1mg/kg/日を低用量として設定した。さらに、自然発生腫瘍の発現頻度の変動を確認するため、対照群（溶媒：0.5%CMC・Na のみを投与）として溶媒対照 I 及び II を設定した。以上の設定によりラット 104 週間がん原性試験（1、3 及び 10mg/kg/日）が実施された結果、切迫屠殺及び死亡は 325 例中 220 例に認められたが、生存率に本薬投与による影響は認められなかった。10mg/kg 群で投与 4～88 週に体重増加抑制が認められ、その後の体重にも同傾向が認められた。10mg/kg 群で子宮重量の減少が認められた。剖検の結果、当該系統の老齢ラットに通常認められる自然発生病変（下垂体及び副腎の結節/腫瘍、腋窩リンパ節・腸骨リンパ節・脾臓・心臓の肥大、肝臓の赤色点/斑及び退色、卵巣嚢胞、子宮の拡張/水腫等）が溶媒対照群を含む全群に共通してみられたが、その発生頻度には本薬投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、担腫瘍動物数及び原発性腫瘍数に本薬投与による影響は認められず、特定の腫瘍性病変の増加も認められなかった。非腫瘍性病変では、本薬投与群で腔の上皮細胞粘液変性の増加及び上皮の萎縮の減少、10mg/kg 群で卵巣の黄体消失及び子宮の内膜上皮細胞並びに腺上皮細胞の空胞化の増加が有意に認められた。以上より、本薬はラットにおいて催腫瘍性を示さないものと考えられた。

以上のように、マウスがん原性試験において、子宮内膜間質ポリープ、悪性リンパ腫及び下垂体腺腫の増加が認められたが、マウスで認められた腫瘍性病変はいずれも本薬の代謝物 M5 のエストロゲン作用に起因する変化と推察された。M5 はげっ歯類（雌マウス及び雌ラット）でその存在が確認されたが、サル及びヒトでは血中及び尿中のいずれにも検出されなかったことから、M5 はげっ歯類に特異的な代謝物と考えられ、同様な腫瘍性病変がヒトで誘発される可能性は極めて低いものと判断された。

(5) 生殖発生毒性試験（4.2.3.5.1-6、4.2.3.5.1-7、4.2.3.5.2-2、4.2.3.5.2-4、4.2.3.5.3-2）

生殖発生毒性試験は、ラット妊娠前投与試験、ラット妊娠初期投与試験、ラット器官形成期投与試験、ウサギ器官形成期投与試験並びにラット周産期及び授乳期投与試験が実施された。

ラット妊娠前投与試験（1、3 及び 10mg/kg）において、母動物では、10mg/kg 群で発情回数、着床数の減少傾向及び受胎率の低下傾向が認められた。胎児では、10mg/kg 群で

胎盤重量の増加、生存胎児数の減少傾向、並びに着床前及び着床後胚死亡率の増加傾向が認められた。以上から、母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 10mg/kg/日以上、母動物の生殖に及ぼす影響及び次世代動物の発生に及ぼす影響に関する無毒性量は 3mg/kg/日と判断された。

ラット妊娠初期投与試験（0.1、1 及び 10mg/kg）において、母動物では、10mg/kg 群で受胎阻害（10/10 例）、投与期間中及び妊娠期間中の摂餌抑制及び体重増加抑制が認められた。胎児では、1mg/kg 群で着床後胚死亡率の増加、生存胎児（雌）体重の抑制、着床前胚死亡率、吸収・死亡胚数及び胎盤重量の増加傾向、骨化遅延（仙尾椎骨化数及び前肢基節骨数の減少、中手骨、中足骨及び前後肢の末節骨の減少傾向）が認められた。以上から、母動物に対する一般毒性学的影響及び生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 1mg/kg/日、次世代動物の発生に及ぼす影響に関する無毒性量は 0.1mg/kg/日と判断された。

ラット器官形成期投与試験（0.3、1 及び 3mg/kg）において、母動物（F₀）では、1mg/kg 以上の群で摂餌抑制を伴う体重増加抑制が認められた。胎児（F₁）では、外表奇形は認められず、内臓異常及び骨格奇形の出現率においても薬物投与による影響は認められなかった。出生児（F₁ 及び F₂）では、本薬投与による影響は認められなかった。以上から、母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 0.3mg/kg/日、母動物の生殖に関する無毒性量は 3mg/kg/日以上、次世代及び次々世代動物の発生に関する無毒性量は 3mg/kg/日以上と推定された。

ウサギ器官形成期投与試験（0.3、1 及び 3mg/kg）において、母動物では、3mg/kg 群で流産（3/16 例）及び外陰部出血がみられた動物数の増加傾向（5/16 例）、摂餌抑制を伴う体重増加抑制、並びに吸収胚のみを有する母獣の増加が認められた。胎児では、3mg/kg 投与により着床後胚死亡率の増加、生存胎児数の減少及び生存胎児体重の抑制傾向が認められたが、本薬の催奇形作用は認められなかった。以上より、母動物に対する一般毒性学的無毒性量、母動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量及び次世代動物の発生に関する無毒性量はいずれも 1mg/kg/日と判断された。

ラット周産期及び授乳期投与試験（0.1、0.3 及び 1mg/kg）において、母動物（F₀）では、1mg/kg 群で摂餌抑制を伴う体重増加抑制、妊娠期間の延長が認められた。出生児（F₁）では、1mg/kg 群で体重増加抑制（3 週齢時）、発情回数の減少傾向、交尾率（雌）及び受胎率（雌雄）の低下傾向が認められた。また、1mg/kg 群で小型の卵巢、閉鎖卵胞の増加及び黄体数減少の出現率の増加並びに下垂体重量の増加が認められた。母動物（F₁）では、0.3mg/kg 以上の群で着床数の減少及び妊娠期間中の体重増加抑制、1mg/kg 群で妊娠期間の延長が認められた。出生児（F₂）では、1mg/kg 群で出生児数の減少及び出生率の減少傾向が認められた。以上から、母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 0.3mg/kg/日、母動物の生殖に関する無毒性量は 0.3mg/kg/日、次世代動物の発生に関する無毒性量は 0.1mg/kg/日、次々世代動物の発生に関する無毒性量は 0.3mg/kg/日と判断された。

（6）局所刺激試験

経口剤のため局所刺激性試験は実施していない。

（7）抗原性試験（4.2.3.7.1-1）

抗原性試験として、モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー反応及びマウス・ラット異種受動的皮膚アナフィラキシー反応が実施された結果、いずれも陰性であり、抗原性は認められなかった。

(8) 乳腺に及ぼす影響の検討に関する試験 (4.2.3.7.3-1)

イヌ 91 日間投与試験において乳房の肥大（乳腺の増生）が認められたが、ラット及びサルの反復投与試験においては、乳腺に同様な病変は認められなかった。イヌではプロゲステロン投与による成長ホルモン（GH）分泌亢進に起因した乳腺の増生が発生することが一般的に知られているが、他の動物種ではプロゲステロン投与による GH 分泌亢進はなく、乳腺の増生を誘発することはないものと考えられている。そこで、ラット、イヌ及びサルの 91 日間投与試験で得られた血漿中の GH 量を測定し、GH 分泌亢進の有無が比較検討され、また、本薬の乳腺に対する反応性について、ラット、イヌ及びヒトの乳腺上皮細胞を用いて比較試験が実施された。

ラット、イヌ及びサルの 91 日間投与試験で得られた血漿中の GH 量を測定した結果、イヌのみで著明な上昇が認められたことより、イヌで認められた乳腺の増生は、他のプロゲステロン投与の場合と同様、GH を介した増殖作用によるものと推察された。また、本薬のラット、イヌ及びヒトの乳腺上皮細胞に及ぼす影響について検討した結果、ラットとヒトの細胞においては全くその増殖性に影響が認められなかったものの、イヌの細胞に対してはその増殖性を増強（対照群に比し最大 14%）したことより、イヌの乳腺に対してのみ直接的な増殖作用を有している可能性も示唆された。

以上より、イヌ 91 日間投与試験で認められた乳房の肥大は、イヌに特異的な変化と推察された。

(9) その他の毒性試験

1) 雌ザルにおける 91 日間経口投与毒性試験で得られた検体を用いた血液凝固及び線溶系に及ぼす影響の検討 (4.2.3.7.7-1)

本薬投与による血液凝固及び線溶系に及ぼす影響を検討するため、雌ザルにおける 91 日間経口投与毒性試験において採取した血液を用い、凝固系検査として血液凝固第Ⅶ、Ⅷ及びⅩ因子活性、ATⅢ活性、プロテイン C 活性（投与 12 週及び休薬 4 週のみ）、線溶系検査としてフィブリノーゲン/フィブリン分解産物（FDP）及び D-ダイマー濃度、t-PA 及びプラスミノーゲンアクチベーターインヒビター活性（PAI）（投与 12 週及び休薬 4 週のみ）の測定が行われた。

凝固系への影響として、91 日間経口投与毒性試験で 1mg/kg 以上の投与により Fbg の増加、本試験で 1mg/kg 以上の投与により凝固因子（第Ⅶ、Ⅷ及びⅩ因子）活性の上昇が認められたが、凝固抑制因子（ATⅢ及びプロテイン C 活性）の上昇も同時に認められた。

線溶系への影響として、91 日間経口投与毒性試験で 1mg/kg 以上の投与により Plg の上昇、10mg/kg 投与により TEG における FLR の一過性の減少傾向（1 例）が認められたが、本試験では 10mg/kg の投与によっても線溶産物（FDP 及び D-ダイマー濃度）、t-PA 及び PAI に変化はみられず、線溶系への影響は認められなかった。

2) 雌ザルにおける 52 週間経口投与毒性試験で得られた検体を用いた血液凝固及び線溶系に及ぼす影響の検討 (4.2.3.7.7-3)

本薬投与による血液凝固及び線溶系に及ぼす影響を検討するため、雌ザルにおける 52 週間経口投与毒性試験において採取した血液を用いて、凝固系検査として血液凝固第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ及びⅫ因子活性、ATⅢ及びプロテイン C 活性、線溶系検査として FDP 及び D-ダイマー濃度、t-PA 及び PAI の測定が行われた。

凝固系への影響として、52 週間経口投与毒性試験で 0.3mg/kg 以上の投与により Fbg の増加、本試験で 0.3mg/kg 以上の投与により凝固第Ⅱ及び第Ⅴ因子活性の上昇、1mg/kg 以上の投与により凝固第Ⅶ及び第Ⅹ因子活性の上昇が認められたが、0.3mg/kg 以上の投与により凝固抑制因子 (ATⅢ及びプロテイン C 活性) の上昇も同時に認められた。

線溶系への影響として、52 週間経口投与毒性試験で 0.3mg/kg 以上の投与により Plg の上昇が認められたが、本試験では 10mg/kg の投与によっても線溶産物 (FDP 及び D-ダイマー濃度)、t-PA 及び PAI に変化はみられず、線溶系への影響は認められなかった。

3) 雌ザルにおける 91 日間経口投与毒性試験で得られた検体を用いた血清脂質・リポたん白に及ぼす影響の検討 (4.2.3.7.7-2)

本薬の血清脂質・リポたん白に及ぼす影響を検討するため、雌ザルにおける 91 日間経口投与毒性試験において採取した血液を用いて、各リポたん白分画 (HDL、LDL 及び VLDL) 中の T-Chol、PL 及び TG が測定された。

91 日間経口投与毒性試験において 10mg/kg 投与の 1/5 例で T-Chol 及び PL の減少傾向が認められ、本試験でも 10mg/kg 投与の同一個体に各リポたん白分画 (HDL、LDL 及び VLDL) 中の T-Chol、PL 及び TG の減少傾向が認められた。しかし、これらの変化は投与 4 週のみの変化であった。

4) 雌ザルにおける 52 週間経口投与毒性試験で得られた検体を用いた血小板凝集能に及ぼす影響の検討 (4.2.3.7.7-4)

雌ザルにおける 52 週間経口投与毒性試験において採取した血液を用いて、本薬の血小板凝集能に及ぼす影響が検討された結果、ADP 凝集の最大凝集率及びコラーゲンの凝集閾値濃度に変化は認められず、本薬の血小板凝集能への影響はないものと考えられた。

5) 雌ザルにおける 52 週間経口投与毒性試験で得られた検体を用いた血清リポたん白分画の脂質組成に及ぼす影響の検討 (4.2.3.7.7-5)

本薬の血清脂質・リポたん白に及ぼす影響を検討するため、雌ザルにおける 52 週間経口投与毒性試験において採取した血液を用いて、各リポたん白分画 (HDL、LDL 及び VLDL) 中の T-Chol、PL 及び TG が測定された。

52 週間経口投与毒性試験において 10mg/kg 投与の 1/4 例で PL の増加が認められ、本試験でも 10mg/kg 投与の同一個体に各リポたん白分画 (HDL、LDL 及び VLDL) の PL の増加が認められた。

<審査の概略>

機構は、ラットにおける無毒性量での曝露量が、ヒトでの曝露量を下回っていることについて、ヒトでの安全性確保の観点から申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットの毒性量（10mg/kg/日）で認められた主要な変化は、脱毛、血液凝固系への影響、血中のたん白質及び脂質の変動並びに肝臓重量の増加であったが、出血、血栓形成及び梗塞等を示唆する組織所見や肝腫瘍の発生は認められなかった。また、これらの変化のうち、脱毛を除く変化については、ラットに他のプロゲステンを投与した際に認められる変化であり、予期し得ないものではなかった。なお、脱毛はげっ歯類に特異的な M5 のエストロゲン作用との関連が推察される変化であった。一方、サル毒性量（0.3 又は 1mg/kg/日）で認められた変化は、Fb 量の増加及び Plg 活性の上昇であったが、PT 及び活性化部分トロンボプラスチン時間並びに TEG に変化は認められなかった。加えて、サルではヒトでの曝露量の 50 倍以上においても、血液凝固・線溶因子の変動（凝固・線溶能には影響なし）及び肝臓への軽度な影響（組織学的変化を伴わない血中 GPT 活性の一過性の上昇）が認められたのみであったことから、本薬の毒性は弱く、ヒトでの安全性に問題はないと考えられた。

機構は、類薬のダナゾールでは、重大な副作用として肝腫瘍や肝臓紫斑病の発生が報告されており、これらの病変の発生にステロイドや経口避妊薬の関与も示唆されているが、本薬の副作用としてこれらの病変が発生する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ダナゾールでみられるヒトでの肝腫瘍及び肝臓紫斑病は、いずれもそのアンドロゲン作用が原因と考えられている。また、経口避妊薬でも肝腫瘍及び肝臓紫斑病の発生が報告されているものの、いずれも含有されるエストロゲンが原因と考えられている（Hepatotoxicology. CRC Press;80-81,1991、毒性試験講座 5 毒性病理学. 東京：地人書館; p.136-9,1991）。一方、本薬はアンドロゲン作用を示さず、ヒト受容体を用いた検討でエストロゲン受容体に対する結合能及び活性化能を示さなかった。加えて、げっ歯類で確認されたエストロゲン作用を有する M5 はヒトでは検出されないことから、本薬はヒトにおいてアンドロゲン作用及びエストロゲン作用のいずれも示さないものと考えた。なお、マウス及びラットの両がん原性試験において、本薬投与による肝臓の腫瘍性病変及び非腫瘍性病変の増加は認められなかった。したがって、本薬の臨床使用において、ダナゾール及び経口避妊薬で認められる肝腫瘍及び肝臓紫斑病は発生しないものと考えられた。

機構は、マウスのがん原性試験について、雄での悪性リンパ腫増加の原因及び雌での子宮内膜間質ポリープ増加の原因が M5 のエストロゲン作用によると考察していることから、マウスでのエストロゲン作用について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。雄マウスで認められた悪性リンパ腫については、プロゲステロンを含むプロゲステン投与による発生の報告はないが（IARC Monographs. Suppl. 7: 280-96,1987）、E₂ 又はエストロンなどのエストロゲン投与により発生することが報告されている（Cancer Res. 1:345-58,1941、2:52-5,1942、2:198-9,1942、4:73-87,1994）。したがって、悪性リンパ腫の増加は、本薬のプロゲステロン作用によるものではなく、M5 のエストロゲン作用に由来するものと考えられた。悪性リンパ腫がエストロゲン作用により発生するメカニズムについては明らかでないが、エストロゲンが種々の標的器官（肝臓、下垂体、子宮、乳腺等）に対し腫瘍プロモーターとして作用することは報告されている（トキシコロジー. 第1版. 東京：朝倉書店;143-56,2002、Toxicological Sciences. 58:43-9,2000）。本試験に用いた CD-1（ICR）マウスは高率にリンパ腫が発生する系統であり、本試験においても溶媒又は無処置

対照群における悪性リンパ腫の発生率は雄で 11～12%、雌で 27～30%と高かった。加えて、その発生率は雄よりも雌で高かったことから、M5 のエストロゲン作用により造血又は免疫系の組織／器官に対しても何らかの腫瘍プロモーション作用が働き、自然発生性である本病変の発生率が高められた可能性が考えられた。なお、雌マウスでは悪性リンパ腫の増加が認められなかったが、雌対照群における発生頻度 (27～30%) は、雄で本病変が増加した 50mg/kg 投与群の発生頻度 (23%) を超えており、雌が本来有しているエストロゲンのため、M5 によるエストロゲン作用の影響を受けにくかったものと考えた。

機構は、マウスがん原性試験における M5 の生成量 (濃度) について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。マウスがん原性試験の最高用量に相当する [¹⁴C] 本薬の 100mg/kg の雌マウスに単回経口投与したときの未変化体濃度は投与後 0.5 時間に最大値 16435.6ng eq./mL を、M5 濃度は投与後 2 時間に最大値 524.3ng eq./mL を示した。M5 は、ヒトエストロゲン受容体 (ER) に対してアゴニスト活性を示し、ER α 及び ER β における EC₅₀ 値は、それぞれ 37.4 及び 34.7nmol/L であった。一方、標準物質として用いたエストラジオールの ER α 及び ER β における EC₅₀ 値は、それぞれ 0.4 及び 1.3nmol/L であったことから、M5 のエストロゲン活性はエストラジオールの約 1/30～1/90 と推定された。このエストロゲンに対する効力比をもとに、M5 のマウス血漿中での最高濃度 (524.3ng eq./mL) をエストラジオール濃度に換算すると、その濃度は 5.1～15.4ng/mL となる (524.3 (ng/mL) $\times$ 272/309 (エストラジオール/M5 の分子量比) $\times$ 1/30～1/90 (効力比))。正常マウスにおいてエストロゲン作用の指標となる発情が誘発される血中エストラジオール濃度は、20～60pg/mL 程度 (Biol Reprod 63:905-12,2000、Biol Reprod 61:171-7,1999、Am J Physiol 275:E1037-45,1998、Endocrinology 131:1458-66,1992) であることから、マウスがん原性試験において十分なエストロゲン作用を示す濃度の M5 が生成されていたものと考えられた。

機構は、イヌの 91 日間反復投与毒性試験で認められた乳腺の増生はイヌにのみ発生しているが、この病変はヒトに外挿しないことが妥当と判断した理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。プロゲステンをイヌに投与すると、乳腺組織の増生、更には乳腺腫瘍が発生する。その発生メカニズムは、イヌではプロゲステン投与により下垂体での成長ホルモン (GH) 産生が著しく亢進すること、更に、イヌでは GH が著明な乳腺増殖作用及び乳汁分泌作用を示すことが報告されており、下垂体を摘出したイヌにおいては、プロゲステン投与による乳腺増殖作用が認められない (Mutat Res. 248:341-56,1991)。一方、マウスやラットなど、他の動物種ではプロゲステン単独で乳腺の増殖や乳汁分泌を促進することはないとされており、また、プロゲステン (酢酸メドロキシプロゲステロン) を使用している女性においても GH の産生亢進がみられないことより、イヌで認められるこのような変化は種特異的なものであり、ヒトでは起こらないものと考えられている。本薬についてもラット、イヌ及びサル 91 日間投与試験で得られた血漿中の GH 量を測定した結果、その著明な上昇が認められたのはイヌのみであった。さらに、本薬の健康成人女性への投与においても血中 GH 量に変動は認められなかった。したがって、本薬投与によりイヌで認められた乳腺の増生は、イヌ特異的なものと推察され、ヒトにおける発症を示唆するものではないと考えられた。

機構は、以上の回答を了承した上で、本薬の毒性試験における変化はいずれも本薬のプロ

ゲステロン作用、及びヒトでは検出されない代謝物 M5 のエストロゲン作用を反映した変化であり、がん原性試験によりヒトで腫瘍性病変が発現する可能性は極めて低いものと考ええる。なお、生殖毒性試験において、母動物で受胎障害、流産及び妊娠期間の延長、次世代動物においては着床前及び着床後胚死亡率の増加、生殖能障害などが認められたが、添付文書での注意喚起によりヒトでの安全性確保は可能と考える。（「(ii) 有効性及び安全性試験の項 (6) 安全性について 3) 投与終了後の卵巣機能の回復について」の項参照)

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬物動態を評価する資料として、健康成人を対象とした国内試験 6 試験、海外試験 3 試験が提出された。また、子宮内膜症患者を対象とした試験において本薬の薬物動態及びホルモン動態が検討された。なお、臨床試験デザインの詳細、有害事象等については、「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照。

製剤は、後期第Ⅱ相試験まで 0.25mg 及び 1mg 錠、第Ⅲ相比較試験では 1mg 錠が用いられ、1mg 錠が申請された。生体試料中の本薬及び代謝物濃度は、液体クロマトグラフィーにより測定された(定量限界:本薬は 1ng/mL、代謝物 M1、M7、M8 は 2ng/mL、代謝物 M5 は 0.1ng/mL)。

(1) 生物学的同等性試験(治験番号 MJR35-11MAN23)・絶対バイオアベイラビリティ試験(参考資料、治験番号 JPH00393)

健康成人女性を対象に 0.25mg 錠 4 錠と 1mg 錠 1 錠をクロスオーバー法により単回経口投与したとき、 AUC_{0-48} 及び C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、いずれも $\log_{10}(0.8) \sim \log_{10}(1.25)$ の範囲内であり、生物学的同等性が示された。外国人健康男性に 2mg を投与したとき、静脈内投与と比較した経口投与時の絶対 BA は 90.55%であった。

(2) ヒト生体試料を用いた薬物動態試験

1) ヒト血漿蛋白結合率・血球移行(試験番号 ■-1844、■0708)

本薬のヒトにおける血漿蛋白結合率 (*in vitro*、100~1000ng/mL) は 93.5%~94.5%であり、主要な結合蛋白はアルブミンと考えられた。血球移行率は 13.3%~15.5%であった。

2) *In vitro* 代謝試験・薬物相互作用試験(試験番号 M01-002-NC、■-3560、RE-■-007-NC、■-3464、■-3512、M02-007-NC、M18575-RE-S07、M18575-■-001-NC)

ヒト肝ミクロソーム及び凍結ヒト肝細胞において、M1、M7 及び M8 が検出され、代謝物の肝固有クリアランス (V_{max}/K_m) は $M1 > M8 > M7 > M2$ の順であった。主に CYP3A4 を発現させたミクロソームにおいて M1、M2、M7 及び M8 が生成し、CYP3A4 活性を特異的に阻害する抗体の添加により、代謝物の生成は 80%以上阻害されたことから、これらの代謝経路は主に CYP3A4 で触媒されると考えられた。本薬の代謝は、イトラコナゾール(K_i 値:0.13 μ mol/L)、ジルチアゼム、エリスロマイシン及びクラリスロマイシン(同 14 μ mol/L)、フルコナゾール(同 30 μ mol/L)、シメチジン(同 220 μ mol/L)により阻害された。

本薬 100 μ mol/L (31.1 μ g/mL : 4mg/日を 1 日 2 回 12 時間毎に 11 回反復経口投与後の最高血漿中濃度 (84.6ng/mL) の 368 倍高い濃度) は、CYP 分子種いずれの活性に対しても大きな阻害を示さなかった。

(3) 健康成人における薬物動態・臨床薬理

1) 単回投与試験（治験番号 MJR35-11MAN11、MJR35-11NHV53）

健康成人女性に本薬 0.5、1 及び 2mg を絶食下单回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表 2 単回経口投与時の薬物動態パラメータ（MJR35-11MAN11）

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	MRT (hr)	CL _{tot} /F (L/hr)	V _{dβ} /F (L)
0.5 mg	17.5 (2.2)	0.9 (0.2)	154.9 (34.2)	0.749 (0.201)	7.06 (1.00)	9.252 (1.233)	3.386 (0.876)	33.79 (5.88)
1 mg	34.7 (3.1)	1.3 (0.6)	320.4 (56.7)	0.772 (0.364)	6.65 (1.49)	9.391 (1.586)	3.191 (0.479)	30.04 (4.80)
2 mg	76.1 (14.6)	1.2 (0.4)	695.1 (114.2)	0.580 (0.209)	7.66 (1.22)	10.702 (0.829)	2.949 (0.534)	31.91 (2.50)

6 例の平均（標準偏差）で示した。

T_{1/2α}：分布相の半減期、T_{1/2β}：消失相の半減期、MRT：平均滞留時間、CL/F：クリアランス、V_{dβ}/F：分布容積

尿中代謝物の累積排泄率は、M1が最も多く（投与量の11.7～13.3%）、M6が7.6～11.8%、M2が1.6～2.7%、M3が0.3%以下であった。薬物相互作用を検討した試験（治験番号 MJR35-11NHV53）において、1mg単回投与時の尿中代謝物の累積排泄率は、M1が最も多く、投与量の11.8%であった。次いでM6が9.4%、M7が6.9%、M8が0.5%であった。投与72時間後までの尿中総排泄率は28.6%であった。いずれの代謝物も、投与48時間後までの尿中に検出された。

2) 反復投与試験（治験番号 MJR35-11MAN12、MJR35-11MAN13）

健康成人女性に本薬 1、2 及び 4mg/日（各群 6 例）を 1 日 2 回 6 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表 3 反復経口投与時の薬物動態パラメータ

1 日 投与量	測定時期	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC* (ng・hr/mL)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	MRT (hr)	CL _{tot} /F (L/hr)	V _{dβ} /F (L)
1 mg	投与 1 回目	12.4 (0.4)	2.3 (1.0)	166.5 (39.5)	0.518 (0.314)	8.82 (1.48)	13.283 (2.602)	3.130 (0.657)	38.71 (3.27)
	投与 11 回目	22.3 (4.9)	2.3 (0.5)	187.4 (47.2)	0.898 (0.935)	9.97 (3.21)	14.430 (3.705)	2.788 (0.581)	38.36 (8.03)
2 mg	投与 1 回目	28.0 (3.2)	2.1 (0.9)	313.5 (29.2)	1.222 (0.599)	8.56 (1.91)	12.606 (2.146)	3.215 (0.329)	39.43 (7.71)
	投与 11 回目	42.9 (2.7)	2.7 (0.5)	341.2 (31.5)	1.795 (1.211)	12.44 (3.17)	15.198 (2.615)	2.951 (0.266)	52.97 (13.73)
4 mg	投与 1 回目	52.0 (8.2)	3.5 (0.5)	625.4 (73.9)	0.458 (0.099)	7.47 (0.36)	12.076 (0.548)	3.237 (0.405)	34.86 (4.14)
	投与 11 回目	84.6 (15.7)	2.3 (0.8)	708.6 (104.4)	0.552 (0.215)	8.74 (1.62)	12.991 (1.331)	2.884 (0.502)	35.96 (6.51)

6 例の平均（標準偏差）で示した。

*: 投与 1 回目の AUC は、無限大時間まで外挿した値、それ以外は投与 12 時間後までの値を示した。

T_{1/2α}：分布相の半減期、T_{1/2β}：消失相の半減期、MRT：平均滞留時間、CL/F：クリアランス、V_{dβ}/F：分布容積

代謝物 M1 の累積尿中排泄率は 7 回投与以後ほぼ一定の値で推移し、最終回投与 48 時間後までの尿中に総投与量のそれぞれ 12.0、11.5 及び 12.2%が排泄され、単回投与時とほぼ同様であった。

3)健康成人女性における臨床薬理 (治験番号 MJR35-11MAN22)

健康成人女性 7 例に、本薬 2mg/日を 1 日 2 回 21 日間経口投与したとき、通常の月経周期に見られる血清中 LH、FSH 濃度の一過性上昇が消失し、血清中 E₂ 濃度及びプロゲステロン濃度の上昇抑制が認められた。

(4) 患者における薬物動態・臨床薬理

1) 子宮内膜症患者における薬物動態 (治験番号 MJR35-11EMS31、MJR35-11EMS52、試験番号 D050、D064)

第Ⅲ相比較試験及び臨床薬理試験の子宮内膜症患者 137 例より得られた血漿中薬物濃度 458 時点について、非線形混合効果モデル (NONMEM) を用いた母集団薬物動態解析を行った。体重のみクリアランスに対する影響因子として検出された。体重を要因として組み込んだモデル式に基づく AUC 及び C_{max} の推定値は、393.9ng・hr/mL 及び 42.3ng/mL であり、反復投与試験における健康成人女性の値 (341.2ng・hr/mL 及び 42.9ng/mL) と大きな違いはなかった。血漿中濃度の実測定値には約 10 倍程度のばらつきが見られたが、被験者毎の AUC 及び C_{max} を用い、本薬の薬物動態と薬力学的指標及び比較的良好に見られる因果関係が否定できない有害事象との関連性を検討した結果、明確な関連性は認められなかった。

2) 子宮内膜症患者における臨床薬理 (治験番号 MJR35-11EMS52)

子宮内膜症患者 9 例に、本薬 2mg/日を 1 日 2 回 16 週間経口投与したとき、血清中 LH 濃度は、1 例で投与 12 週から 14 週に卵胞期の基準値 (2.29～16.93mIU/mL) を超える値を示したが、その他の症例では基準値の上限以下の値で推移した。血清中 FSH 濃度は、投与 6 週以降に基準値 (3.01～14.72mIU/mL) を超える値を示す症例が認められたが、その他は基準値の上限以下の値で推移した。血清中 E₂ 濃度は、散発的に卵胞前期の基準値 (11～82pg/mL) を超える値を示したが、その他は投与期間中、基準値の上限以下の値で推移した。血清中プロゲステロン濃度は、全例、投与期間中、卵胞期の基準値 (1.7ng/mL) 以下の値で推移した。

3) 後期第Ⅱ相試験 (治験番号 MJR35-11EMS24)

子宮内膜症患者 183 例に、本薬を 1 日 2 回 24 週間経口投与したとき、投与 8 週、16 週及び 24 週の血清中 E₂ 濃度の平均値は、本薬 1、2 及び 4mg/日で、それぞれ 84.5±62.3pg/mL (58 例、平均±標準偏差、以下同様)、37.4±26.5pg/mL (57 例) 及び 26.2±17.9pg/mL (56 例) であった。

4) 第Ⅲ相比較試験 (治験番号 MJR35-11EMS31)

子宮内膜症患者に、本薬 2mg/日を 1 日 2 回 (129 例)、又は酢酸ブセレリン点鼻液 (ブセレリン) 900µg/日を 1 日 3 回 (126 例) 24 週間投与したとき、血清中 E₂ (pg/mL) 及び CA125 (U/mL) 濃度推移 (投与開始前→8 週→16 週→24 週→投与終了時→終了後 4 週) は以下のとおりであった。

血清中 E₂ : 本薬 86.4±60.4→29.8±35.9→37.7±56.2→39.7±62.3→41.7±62.8→88.9±79.7、
ブセレリン 87.1±60.7→29.3±45.2→20.9±38.0→21.1±46.2→21.8±45.6→70.1±76.4。

血清中 CA125 : 本薬 65.5±83.0→49.8±57.4→43.5±43.1→41.6±44.0→41.5±43.6→61.3±79.2、
ブセレリン 58.3±59.6→36.6±37.2→31.2±30.9→29.3±23.3→28.6±23.0→35.8±42.4。

5) 長期投与試験 (治験番号 MJR35-11EMS51)

子宮内膜症患者 (135 例) に、本薬 2mg/日を 1 日 2 回 52 週間投与したとき、投与開始前→8 週→16 週→24 週→48 週→52 週→投与終了時→終了後 4 週の血清中 E₂ (pg/mL) 及び CA (U/L) は以下のとおりであった。

血清中 E₂ : 92.8±73.7→36.0±68.5→30.7±37.3→37.2±46.1→29.7±37.0→29.3±34.4→32.1±44.8→86.5±78.2

血清中 CA : 62.3±71.5→43.2±38.4→37.9±33.5→34.7±29.2→30.6±37.4→29.1±24.0→30.6±27.9→45.4±38.9 であった。

(5) 薬物相互作用 (治験番号 MJR35-11NHV53)

健康成人女性に本薬 1mg を絶食下单回経口投与し、72 時間後からクラリスロマイシン 400mg/日を 12 時間間隔で 1 日 2 回、3 日間経口投与後に本薬 1mg とクラリスロマイシン 200mg を同時に絶食下経口投与した。本薬単独投与とクラリスロマイシン併用投与において、C_{max}、T_{max} 及び V_d/F には大きな変化は認められなかったが、T_{1/2} 及び MRT の延長、AUC の増加、CL/F の低下が認められた。C_{max} は 1.20 倍に AUC は 1.86 倍に上昇した。

尿中 6β-OH コルチゾール/コルチゾール比の平均値は、本薬単独投与期に比べてクラリスロマイシン併用投与期で約半分に低下していた。

(6) 海外の臨床試験成績 (参考資料)

1) マスバランス (参考資料、治験番号 81096)

[³H]標識体 0.1mg/kg を白人成人女性 6 例 (20~41 歳、体重 52~78kg) に単回経口投与 (カプセル投与) したとき、放射能は、投与 144 時間後までに尿中に 63.1% 及び糞中に 23.1% 排泄された。

<審査の概略>

(1) 臨床薬物動態試験について

機構は、本薬の適応となる患者背景、用法、薬物動態特性、既存の治療薬と比較してより長期間の投与が想定されること等を踏まえ、食事の影響、薬物相互作用及び肝障害患者等に関する開発段階での検討方針及び今後の情報収集について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、本薬の薬物動態について、以下のとおり回答した。本薬の BA は 90.55% であり、吸収時の本薬の消失がすべて肝における代謝に依存すると仮定しても、肝抽出率 (肝に入った薬物のうち肝を通過する間に除去される割合) が低い薬物である。本成績は外国人健康成人男性を対象としたものであるが、本薬の薬物動態に大きな国内外及び男女差はないと判断しており、日本人女性における BA も高いものと考える。本薬投与後に未変化体は尿中に検出されず、本薬の消失に腎排泄は殆んど関与しないと考えられ、クリアランス (CL/F) はほぼ肝クリアランスに等しいとみなすと、CL/F (約 3L/h) は正常の肝血流量に比して小さい。また、本薬のたん白結合率は約 94% と高い。したがって、本薬はたん白結合感受性を有する肝クリアランス型の薬物であると推察された。

以上の薬物動態特性を踏まえ、各項目について、以下のとおり説明がなされた。

1) 食事の影響について

絶食下で行った第Ⅰ相単回投与試験及び非絶食下で行った反復投与試験の初回投与時の薬物動態試験成績の比較から、食事の影響を探索的に評価することは可能と考えた。両試験を比較した結果、薬物動態に及ぼす食事の影響が大きいことが示唆された場合には、更に独立した試験の実施を検討することとしていた。二つの試験間には、薬物動態を比較する上で問題となる被験者背景及び試験条件の相違はなかった。健康成人女性における絶食下での単回投与時の T_{max} は 0.9~1.3 時間と短く、本薬は胃を速やかに通過し小腸に到達すると推定された。非絶食下では絶食下と比較して、 T_{max} の延長及び C_{max} の軽度低下が認められたものの、 AUC は変化せず、胃内容排出速度 (GER) の低下により薬物の吸収が遅延する場合の一般的な事象と良く合致していた。なお、海外では、健康成人男性を対象に食事 (高脂肪食) の影響を検証する試験が実施され、本薬 2mg 単回投与時の薬物動態に食事の影響は認められていない。一般に、高脂肪食は高澱粉食と比較して GER への影響は軽微であることが知られており、食事内容が異なることによる GER の影響が反映したと考えられた。以上より、本薬の薬物動態への食事の影響は軽微と考え、更なる試験は実施しなかった。

機構は、本薬の経口投与時の BA は 90%以上と高く、食事により吸収が遅延する可能性はあるものの、吸収量は影響を受けないことが示されており、高脂肪食摂取時の成績及び国内第Ⅰ相試験成績に基づく検討内容を適切に情報提供する必要はあるが、改めて食事の影響試験を実施する必要はないと判断し、申請者の説明を了承した。

2) 薬物相互作用について

ヒト試料を用いた *in vitro* 代謝試験より、本薬の代謝に関わる主な酵素は CYP3A4 であること、いずれの CYP 分子種に対しても本薬はほとんど阻害を示さないことが確認された。本薬の代謝に対する併用薬剤の影響を *in vitro* で検討した結果、併用投与試験の実施を考慮すべき薬物はフルコナゾール、クラリスロマイシン及びエリスロマイシンであり、CYP3A 阻害強度分類 (Drug Metabol Dispos. 31:815-32,2003) も踏まえ、臨床における薬物相互作用を定量的に評価するためにクラリスロマイシンを併用薬として選定した。クラリスロマイシン併用時に本薬の C_{max} は 1.20 倍、 AUC は 1.86 倍に上昇し、フルコナゾール及びエリスロマイシンについても注意喚起の必要があると考えた。また、CYP3A4 誘導剤併用時には、肝固有クリアランスが増大することにより、本薬の血中濃度が低下し作用が減弱する可能性は否定できないと考え、注意喚起を行うこととした。

本薬は PR アゴニストであり、国内で上市されている薬物のうち、ジドロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ノルエチステロン併用時には相互の治療効果が増強されると考えられた。また、エストロゲンを含む性ホルモン製剤の投与により本薬の治療効果が減弱する可能性が考えられ注意喚起を行った。

本薬の適応症である子宮内膜症患者では、疼痛緩和の為に鎮痛剤が併用される可能性が高く、また、副作用への対応として止血剤・鉄剤が処方されることが想定され、国内の臨床試験 2 試験 (第Ⅲ相比較試験、長期投与試験) でも鎮痛消炎剤が多く併用されていることが確認された。しかしながら、本薬の薬物動態学的特徴から、これら鎮痛消炎剤及び鉄剤との相互作用の可能性はないものとする。

本薬は血漿たん白と強く結合する薬物と併用した場合においても重要な結果をもたらす可能性がある薬物には該当せず、また、本薬のアルブミンへの結合強度は不明であるものの、アルブミンの薬物結合に飽和現象がみられる薬物濃度と第Ⅲ相比較試験での本薬濃度からは、結合部位の競合による併用薬のたん白結合率への影響は低いと考える。

機構は、以上の説明を了承した。

3) 肝障害及び腎障害患者について

肝障害時の肝臓の状態で薬剤動態に影響を及ぼす可能性のある要因として、薬物代謝酵素活性の低下、肝細胞数の減少等に伴う肝血流量の減少、低アルブミン血症や高ビリルビン血症に伴う血漿たん白結合率の低下があり、慢性肝疾患時、特に肝硬変症においてその症状の進行に伴って影響が大きくなることが知られている。クラリスロマイシンとの相互作用試験では、併用後の被験者の尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比は、併用前の約半分に低下したことから、併用時の肝臓の CYP3A 活性は、慢性肝炎患者（同比が健康成人の約 63%）及び Child-Pugh 分類で低・中等度の肝硬変患者（同、約 36%）とほぼ同程度に低下した状態にあったと考える（Hepatology Res. 26:28-33,2003）。一方、肝臓・胆管系障害を疑わせる臨床検査値の異常や肝臓・胆管系障害に起因する有害事象は認められず、肝血流量の減少及び血漿たん白結合率の低下は発現していなかったと考えた。本薬の薬物動態の特徴を踏まえると、症状の進行した肝硬変患者であっても、薬物代謝酵素活性の低下の影響を評価すれば肝障害患者における本薬の薬物動態を評価できると考え、クラリスロマイシン相互作用試験成績から類推可能と判断した。

子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験において、肝及び腎機能に係る臨床検査項目が投与期間中に基準値外を一度でも示した症例をそれぞれ肝及び腎機能異常値例とし、正常値例との間の血中濃度、薬理学的指標（血清中 E₂ 濃度）、有効性（全般改善度）及び安全性（因果関係が否定できない有害事象）について検討した。正常値例と比較して、肝及び腎機能異常値例では発現率の高い有害事象が一部認められたが重症度はほとんどが軽度であり、有害事象の発現時期と肝又は腎機能異常値の発現時期との関連性は明確ではなく、肝又は腎機能異常値例での安全性は正常値例での安全性と類似していると考えられる。したがって、軽度あるいは中等度の肝障害患者においては、本薬の AUC が 2 倍程度まで上昇することがあると考えられたが、本薬の安全性及び有効性に変化を及ぼす程ではないものと考えられる。一方、重度の肝障害患者に関しては、本薬の影響は明らかではない。なお、海外臨床試験では、本薬 1 日 20mg を 6 ヶ月間投与したときの安全性が確認されており、本薬の曝露量が 10 倍程度までの変化の範囲では、重大な副作用は発現しないものと推察するが、薬理作用は増強される可能性が考えられ、重篤な肝障害のある患者は慎重投与とした。

腎障害患者については、本薬の消失に腎排泄は寄与していないことから、血中濃度への影響並びに本薬の有効性及び安全性への影響はないと考える。

機構は、肝障害患者への投与について以下のように考える。軽度あるいは中等度の肝障害患者において、本薬の薬物動態は、クラリスロマイシン併用時と同様な機序により、AUC が 2 倍程度まで上昇することがあると考えられる旨の説明がなされ、クラリスロマイシンとの併用については併用注意として注意喚起を行っている。臨床試験では、本薬投与前の肝機能

検査値に著しい異常値を示す被験者は含まれず、肝機能低下が本薬の薬物動態に及ぼす影響の評価には提出された資料からは限界があると考え。機構は、現時点では肝障害患者全般について慎重投与として注意喚起を行い、製造販売後の調査で得られた情報も踏まえ、改めて適切な情報提供について検討すべきと考える。

4) 高齢者について

子宮内膜症患者を対象とした臨床試験 5 試験の最高年齢は 49 歳であり、本薬は高齢者に投与される可能性はほとんどないと考え、高齢者を対象とした薬物動態及び安全性の検討を行う必要はないと判断した。

機構は、以上の説明を了承した。

5) 今後の情報収集について

子宮内膜症の患者背景として、小児に対する使用は考え難いこと、高齢者への使用は少ないと考えられること、本薬の消失には腎排泄の関与はないこと、肝障害患者では本薬の代謝が変化する可能性はあるものの、文献情報及び臨床薬物動態試験の成績から推定可能と考えられ、これらの集団を対象とした特定使用成績調査は実施しない。ただし、使用成績調査において肝又は腎障害を有する患者への投与症例が収集された場合には抽出して解析を行い安全性及び有効性について検討する予定である。

機構は、肝障害患者については、製造販売後の調査で得られた情報も踏まえ、適切な情報提供について改めて検討すべきと考える。

以上を踏まえ、機構は、肝障害患者に対する注意喚起等については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(2) 患者における薬物動態について

機構は、同一投与量投与時の患者における本薬の血漿中濃度に約 10 倍程度のばらつきが認められていることから、薬物動態における変動要因、薬力学的指標及び有害事象等と薬物動態の関係について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。子宮内膜症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験及び臨床薬理試験の 2 試験における症例数 137 例、血漿中薬物濃度測定値 458 時点を用い、母集団薬物動態解析により、子宮内膜症患者におけるクリアランス及び分布容積の変動要因について検討した結果、体重がクリアランスに対する影響因子として検出された。ベイズ推定による被験者毎の AUC 及び C_{max} に基づき、本薬の薬物動態と比較的よく見られる因果関係が否定できない有害事象及び種々の薬力学的指標との関連性を検討した。本薬 2mg/日投与後の同程度の時点での血漿中濃度の最大値と最小値には 10 倍程度の差を認めるが、AUC 及び C_{max} のばらつきは概ね 3 倍程度の範囲と考えられた。また、後期第Ⅱ相試験では、子宮内膜症患者における AUC 及び C_{max} は用量 (1~4mg/日) にほぼ比例して増加し、それに伴い血清中 E₂ 濃度は低下する傾向がみられたが、母集団薬物動態解析に基づいて推定した AUC 及び C_{max} と薬力学的指標には明確な関連性は認められなかった。第Ⅲ相比較試験では、血清中

E₂濃度抑制に伴う子宮腫大の縮小率の上昇が認められ、また、血清中 E₂濃度が 10pg/mL 未満の症例では 10pg/mL 以上の症例に比較して骨密度の低下が大きかった。これら子宮腫大の縮小率及び骨密度の低下と本薬の薬物曝露との間の関連性は、「子宮腫大の縮小度」では、AUC の中央値で層別した時の上位群の「縮小以上の改善率」は 59.3%であり、下位群の 26.9%より高値であり、同様に、上位群の「骨密度変化率」の平均値 (-2.005%) は、下位群の平均値 (-0.280%) より低値であった。なお、C_{max} においても同様の傾向が見られた。

以上より、今回の母集団薬物動態解析に基づく薬物曝露と血清中 E₂濃度の評価からは明らかな関連性は認められなかったものの、本薬の薬物曝露が高い症例で「子宮腫大の縮小度」及び「骨密度変化率」が大きくなる傾向が認められた。

機構は、以上の回答について了承した。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性に関する試験成績は、国内試験 4 試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験）が提出された。また、安全性に関する試験成績は、有効性を評価する資料に加えて国内試験 8 試験が提出された。国内試験成績はすべて評価資料、海外試験成績は参考資料とされた。有効性及び安全性評価のために提出された臨床試験は以下のとおりである。

	資料区分	試験名 治験番号	相	評価項目	健康被験者 又は 患者の診断名	用量：登録被験者数 (投与被験者数)	投与期間
国内	評価	単回投与試験 MJR35-11MAN11	I	安全性	健康成人女性	本薬 0.5 mg/回：6 例 (6 例) 本薬 1mg/回：6 例 (6 例) 本薬 2mg/回：6 例 (6 例) プラセボ各 2 例合計 6 例 (6 例)	単回投与
		反復投与試験 MJR35-11MAN12	I	安全性	健康成人女性	本薬 1mg/日：6 例 (6 例) 本薬 2mg/日：6 例 (6 例) プラセボ各 3 例合計 6 例 (6 例)	6 日間
		反復投与追加試験 MJR35-11MAN13	I	安全性	健康成人女性	本薬 4mg/日：6 例 (6 例) プラセボ：3 例 (3 例)	6 日間
		内分泌動態試験 MJR35-11MAN22	I	安全性	健康成人女性	本薬 2mg： 1 日 1 回投与 8 例 (8 例) 1 日 2 分割投与 8 例 (7 例)	21 日間
		生物学的同等性試験 MJR35-11MAN23	I	安全性	健康成人女性	本薬 1mg/日：20 例 (20 例)	単回投与 (2 回)
		臨床薬物動態試験 MJR35-11NHV53	I	安全性	健康成人女性	本薬 1mg/日：12 例 (10 例)	単回投与 (2 回)
		臨床薬理試験 MJR35-11EMS52	II	安全性	子宮内膜症患者	本薬 2mg/日：9 例 (9 例)	16 週間
		前期第Ⅱ相試験 MJR35-11EMS21	II	有効性 安全性	子宮内膜症患者	本薬 1mg/日：21 例 (21 例) 本薬 2mg/日：27 例 (25 例) 本薬 4mg/日：26 例 (26 例)	24 週間
		後期第Ⅱ相試験 MJR35-11EMS24	II	有効性 安全性	子宮内膜症患者	本薬 1mg/日：61 例 (61 例) 本薬 2mg/日：61 例 (60 例) 本薬 4mg/日：65 例 (62 例)	24 週間
		第Ⅲ相比較試験 MJR35-11EMS31	III	有効性 安全性	子宮内膜症患者	本薬 2mg/日：137 例 (129 例) 酢酸ブセリン点鼻液 900 µg/日： 134 例 (126 例)	24 週間

		長期投与試験 MJR35-11EMS51	Ⅲ	有効性 安全性	子宮内膜症患者	本薬 2mg/日 (適宜増減) : 138 例 (135 例)	52 週間
		子宮筋腫探索試験 MJR35-11ULM21	Ⅱ	安全性	子宮筋腫患者	本薬 1、2、4mg/日 : (8 週間毎に漸増) 46 例 (45 例)	24 週間
海外 参考		絶対的バイオアベイ ラビリティ試験 JPH00393	Ⅰ	安全性	白人 健康成人男性	本薬 2mg/回 : 経口投与 23 例 (22 例) 静脈内投与 23 例 (22 例)	単回投与
		IRT92E33	Ⅰ	安全性	白人 健康成人女性	本薬 1、2、4、8mg/回 : 16 例 (14 例)	単回投与 (4 回)
		JPH03992	Ⅱ	有効性 安全性	白人 子宮内膜症患者	本薬 1mg : 4 例 (4 例) 本薬 2mg : 29 例 (29 例) 本薬 4mg : 35 例 (34 例)	24 週間
		97085	Ⅲ	有効性 安全性	白人 子宮内膜症患者	本薬 2mg/日 : 例 (例) : 例 (例)	24 週間
		DIENO.3	Ⅲ	有効性 安全性	白人 子宮内膜症患者	本薬 2mg/日 : 74 例 (73 例) トリプトレリン 3.75 mg/4 週 : 68 例 (67 例)	16 週間
		JPH04395.95240	Ⅱ	有効性 安全性	白人 子宮内膜症患者	本薬 20mg/日 : 23 例 (20 例)	24 週間
		A01177	Ⅱ	有効性 安全性	白人 子宮内膜症患者	本薬 2mg/日 (適宜増減) : 104 例 (104 例)	24 週間
		A01176	Ⅲ	有効性 安全性	白人 子宮内膜症患者	本薬 2mg/日 (適宜増減) : 119 例 (97 例) 酢酸ノルエチステロン 10mg/日 (適宜減) : 48 例 (48 例)	24 週間

有効性及び安全性評価における主な試験の概略を以下に示す。

(1) 国内試験

1) 第Ⅰ相：単回投与試験（添付資料番号 5.3.3.1-1、試験番号 MJR35-11MAN11、治験期間 19 年 月～ 月、評価資料、公表論文なし）

本薬の単回経口投与における忍容性と薬物動態を検討するために、健康成人女性を対象に、非盲検並行群間プラセボ対照比較試験が実施された。第Ⅰ段階（0.5mg 投与群 6 例、プラセボ群 2 例）、第Ⅱ段階（1mg 投与群 6 例、プラセボ群 2 例）及び第Ⅲ段階（2mg 投与群 6 例、プラセボ群 2 例）が設定され、本薬又はプラセボの単回投与が行われた。

安全性において、死亡及び重篤な有害事象は認められず、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2mg 群の頭痛 1 例であった（薬物動態の結果は「臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照）。

2) 第Ⅰ相：反復投与試験（添付資料番号 5.3.3.1-2、試験番号 MJR35-11MAN12、治験期間 19 年 月～ 月、評価資料、公表論文なし）

本薬の反復経口投与における忍容性と薬物動態、及び食事摂取による薬物動態への影響を検討するために、健康成人女性を対象に、ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施された。第Ⅰ段階（1mg/日投与群 6 例、プラセボ群 3 例）及び第Ⅱ段階（2mg/日投与群 6 例、プラセボ群 3 例）が設定され、非絶食下で本薬 0.5、1mg 又はプラセボを 1 日 2 回 12 時間毎に 11 回（6 日間）反復経口投与された。

安全性において、死亡及び重篤な有害事象は認められず、治験薬との因果関係の否定されない有害事象は、1mg/日群において頭痛、背部痛及び不正子宮出血各 1 例、2mg において乳

房痛 1 例であった（薬物動態の結果は「臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照）。

3) 第 I 相：反復投与追加試験（添付資料番号 5.3.3.1-3、試験番号 MJR35-11MAN13、治験期間 19■■年■■月～■■月、評価資料、公表論文なし）

本薬の反復経口投与における忍容性、薬物動態及び食事摂取による薬物動態への影響を検討するために、健康成人女性を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施された。9 名の被験者を実薬群 6 例、プラセボ群 3 例にランダム化し、実薬群は本薬 1mg 錠 2 錠を、プラセボ群はプラセボ錠 2 錠を、1 日 2 回 12 時間毎に 11 回（6 日間）それぞれ反復経口投与された。安全性において、死亡及び重篤な有害事象は認められず、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血中コルチゾール減少 2 例、性器分泌物 1 例であった（薬物動態の結果は「臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照）。

4) 第 I 相：内分泌動態試験（添付資料番号 5.3.4.1、試験番号 MJR35-11MAN22、治験期間 19■■年■■月～19■■年■■月、評価資料、公表論文なし）

健康成人女性を対象として、本薬を 1 日 2mg、1 日 1 回又は 2 分割で 21 日間経口投与した際の下垂体、性腺、副腎及び甲状腺ホルモンに及ぼす影響の検討を目的に、非ランダム化非盲検群内投与前後比較試験が実施された。2 分割投与群は 1 回 1mg 1 日 2 回朝食後及び夕食後に、1 回投与群は 1 回 2mg 1 日 1 回朝食後に服用することとされ、投薬観察期の月経周期第 4 日目より開始し 21 日間連日投与された。2 分割投与群 7 例、1 回投与群 8 例、計 15 例が投与され、うち 2 分割投与群の 1 例が治験薬を投与されなかったため完全除外例とされた。1 回投与群の 1 例は治験薬を投与されたが中止基準に該当したため、内分泌解析対象から除外し、安全性解析対象のみの採用とされた。

安全性において、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、2 分割投与群で 7 例中 6 例（85.7%）に 27 件、1 回投与群に 8 例中 7 例（87.5%）に 20 件認められた。観察された主な副作用は、2 分割投与群及び 1 回投与群それぞれにおいて、頭痛（2 例及び 3 例）、白血球数減少（1 例及び 2 例）、ざ瘡（3 例及び 2 例）、疲労（2 例及び 1 例）、下腹部痛（1 例及び 2 例）などであった。

性器出血については別集計され、2 分割投与群及び 1 回投与群で、それぞれ 7 例中 6 例及び 8 例中 6 例に通常の月経とは異なる発現時期に不正子宮出血が認められ、対照観察期に比し、投薬観察期の出血日数の増加が認められた。その程度は、点状出血程度～通常の月経より多い程度であった（内分泌動態の結果は「臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照）。

5) 第 I 相：生物学的同等性試験（添付資料番号 5.3.1.2、試験番号 MJR35-11MAN23、治験期間 19■■年■■月～■■月、評価資料、公表論文なし）

健康成人女性 20 例を対象として、本薬 0.25mg 錠 4 錠及び 1mg 錠 1 錠を単回経口投与した時の生物学的同等性の検討を目的に、ランダム化非盲検クロスオーバー試験が実施された。投与前 11 時間及び投与後 4 時間は絶食とし、本薬 0.25mg 錠 4 錠又は 1mg 錠 1 錠を水 100mL と共に経口投与することとされた。

安全性について、死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、0.25mg 錠 4 錠投与時に 12 例（60.0%）20 件、1mg 錠 1 錠投与時に 10 例（50.0%）16 件であった。治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象は、0.25mg 錠 4 錠投与時及び 1mg 錠 1 錠投与時それぞれにおいて、ざ瘡（5 例及び 3 例）、頭痛（2 例及び 3 例）、傾眠（3 例及び 0 例）、不正子宮出血（3 例及び 3 例）などであり、すべて軽度であった。（薬物動態の結果は「臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照）。

6) 第Ⅰ相：臨床薬物動態試験（添付資料番号 5.3.3.4、試験番号 MJR35-11NHV53、治験期間 20■年■月～■月、評価資料、公表論文なし）

本薬と CYP3A4 阻害剤（クラリスロマイシン）の併用による薬物動態学的な相互作用の程度及びクラリスロマイシン併用時の安全性の検討、また、クラリスロマイシン投与前に本薬を単回投与したときの本薬及び主要代謝物の血漿中濃度並びに主要代謝物の尿中排泄率を検討することを目的とし、健康成人女性を対象とした非ランダム化非盲検試験が国内 1 施設で実施された。10 例に対し、Day1 に本薬 1mg を単回経口投与され、Day4-6 はクラリスロマイシン 1 回 200mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回、3 日間経口投与された。Day7 にはクラリスロマイシン 200mg を本薬 1mg と同時に単回経口投与された。

安全性において、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 10 例中 9 例（90.0%）24 件に認められた。治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象は、不正子宮出血（7 例）、下腹部痛（4 例）、頭痛（3 例）及びざ瘡（3 例）であり、いずれも軽度で無処置にて消失した。臨床検査値及び理学的所見において、臨床上問題になる異常変動は認められなかった（薬物動態の結果は「臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照）。

7) 第Ⅱ相：臨床薬理試験（添付資料番号 5.3.4.2、試験番号 MJR35-11EMS52、治験期間 20■年■月～20■年■月、評価資料、公表論文なし）

子宮内膜症患者を対象とし、本薬投与による出血の推移、内分泌検査値、子宮内膜厚等の推移の詳細な対比、並びに出血時の子宮内膜組織像の観察による性器出血の発現機序の検討を目的とした非盲検単一用量試験が 3 施設で実施された。主な組み入れ基準は、年齢 20 歳以上で月経周期を有する女性、症例登録時に開腹、腹腔鏡検査あるいは画像診断（チョコレート嚢胞の存在）により子宮内膜症と診断された患者、子宮内膜症に起因すると考えられる自覚症状（月経時及び月経時以外）、他覚所見のすべてを有する患者等と設定された。

主要評価項目は、性器出血発現機序の探索に関わる項目である内分泌検査（血清中 E₂、プロゲステロン濃度等）、血漿中本薬未変化体濃度、婦人科検査（子宮内膜厚及び主席卵胞径）及び組織学的検査（子宮内膜）とされ、副次的評価項目として自他覚症状の重症度等、本薬に対する反応性の確認指標が設定された。登録された 9 例全例に対し、1 回 1 錠（1mg）を 1 日 2 回（朝・夕食後）、月経周期第 2～5 日目より 16 週間連日経口投与された。

性器出血の発現状況について、全例（9 例）で、投与 8 週までに性器出血が発現した。被験者ごとに性器出血の程度及び持続日数は異なった。また、投与終了後 1～3 日目より、9 例中 6 例では性器出血が一過性に発現もしくは一時的に増加した後、投与終了 5～10 日後に消

失した。他の1例では投与終了後2日目より性器出血が一時的に増加し、投与終了8日後に一旦回復したものの、以後も性器出血が持続し、投与終了60日後に消失した。1例では投与終了4日後より性器出血が減少後、投与終了8日後に消失した。1例では投与終了後に性器出血は見られなかった。再来月経は、投与終了後22～77日後に全例で認められた。投与終了日から再来月経開始日までの日数（平均値±標準偏差）は39.1±19.5日であった。

性器出血の日数及び程度を観察時期ごとに集計した（表4）。性器出血日数は、投与8週において最も長く、以後減少した。性器出血の程度は、投与期間中、投与1週を除いて、いずれの観察時期でも性器出血が見られた症例の半数以上が「ごく少量」もしくは「通常の月経より少ない」であった。

表4 観察時期ごとの性器出血の日数及び程度

解析対象例数		9																			
	観察時期 *3	投与 1週	投与 2週	投与 3週	投与 4週	投与 5週	投与 6週	投与 7週	投与 8週	投与 9週	投与 10週	投与 11週	投与 12週	投与 13週	投与 14週	投与 15週	投与 16週	投与終了後 1週	投与終了後 2週	投与終了後 3週	投与終了後 4週
日数 *1	1日	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2日	1	0	0	1	0	0	1	0	2	1	0	1	1	1	1	0	1	2	1	0
	3日	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4日	1	0	0	0	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	5日	0	0	0	1	0	0	2	1	0	2	0	1	0	0	1	1	2	0	0	1
	6日	2	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	2
	7日	3	0	0	0	2	5	3	6	4	3	5	5	3	4	4	4	3	1	1	2
性器出血の 程度 *2	ごく少量 (点状出血程度)	0	3	1	1	1	1	3	4	5	2	1	2	3	2	2	3	1	2	1	0
	通常の月経より少ない (破綻出血程度)	2	1	0	1	2	2	2	4	2	4	3	3	2	3	2	1	1	1	0	1
	通常の月経程度	4	0	0	0	2	2	3	0	2	1	3	2	0	0	2	1	3	0	0	5
	通常の月経より多い (過多月経)	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	1	1
性器出血症例数 合計		8	4	1	2	5	5	8	9	9	7	7	7	5	6	6	5	8	3	2	7
性器出血なし症例数		1	5	8	7	4	4	1	0	0	2	2	2	4	3	3	4	1	6	7	2
対象症例数 合計		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

*1：月経中の性器出血を含む。観察時期の週ごとに、性器出血が見られた症例のうち、出血の日数を1日～7日間に区分し、それぞれの日数に該当する症例数を集計

*2：観察時期の週ごとに、性器出血が見られた症例について、週内で最も重い程度を当該症例の性器出血の程度とし、性器出血の程度ごとに該当症例数を集計

*3：週の計算は投与開始を1日目として、投与1週＝1～7日目、投与2週＝8～14日目、・・・投与16週＝106～112日目。投与終了後は、投与終了日を0日目として投与終了後1週＝1～7日目、・・・投与終了後4週＝22～28日目

本薬投与期間中の性器出血発現時の子宮内膜組織診では、上皮は無機能像あるいは萎縮像を呈し、間質には、本薬の子宮内膜に対するプロゲステロン作用に基づくと考えられる脱落膜反応が認められた。主席卵胞径は散発的に16mm以上（排卵期に相当する値）の値が認め

られたが、その他の観察時点では 10mm 前後（卵胞期前期に相当する値）であり、本薬の卵胞発育抑制作用が認められた。また、血清中 E₂ 濃度推移は主席卵胞径の増減の推移と概ね一致しており、本薬の卵胞発育抑制作用により血清中 E₂ 濃度の上昇が抑制されたと考えられた。

安全性について、死亡例、及び重篤又は重要な有害事象はみられなかった。有害事象の発現率は 77.8%（7/9 例、26 件）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 55.6%（5/9 例、17 件）に認められ、主な事象は不正子宮出血であり（4/9 例）、重度 1 例 1 件、中等度 1 例 1 件であった。重度の不正子宮出血は、治験薬投与終了 60 日後に消失し、付随して発現した軽度の赤血球数減少、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少は治験薬投与終了 37 日後に消失した。他に観察された有害事象及び副作用は、いずれも軽度であった（内分泌動態及び薬物動態の結果は「臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照）。

8) 第Ⅱ相：前期第Ⅱ相試験（添付資料番号 5.3.5.1-1、試験番号 MJR35-11EMS21、治験期間 19■■年■■月～19■■年■■月、評価資料、公表論文なし）

本薬の子宮内膜症に対する有効性及び安全性を検討することを目的として、子宮内膜症患者を対象とした多施設共同非ランダム化非盲検群間比較試験が国内 34 施設にて実施された。対象は、開腹手術又はラパロスコピーにより子宮内膜症と診断された患者、画像診断（超音波断層法、MRI、CT）により子宮内膜症性嚢胞が確認されたことにより子宮内膜症と診断された患者等とされた。他に、Beecham 分類Ⅱ期以上で自覚症状を有する患者、排卵性月経を有する患者等が選択基準として設定された。本薬 1、2 及び 4mg/日群が設定され、それぞれ本薬 0.5、1 又は 2mg を 1 日 2 回、原則として途中で用量を変えず、24 週間投与することとされ、月経周期第 2～5 日目より投与が開始された。主要評価項目は全般改善度（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の 5 段階及び判定不能）及び有用度と設定され、副次評価項目である自覚症状の概括改善度（月経時の自覚症状、及び月経時以外の自覚症状）及び他覚所見の項目（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、付属器腫瘍（内膜症性嚢胞）及び子宮腫大）別改善度を総合して、投与 16 週、24 週（又は中止時）及び再来月経時に総合評価を行うこととされた。安全性については、有害事象の評価の他に、投与 16 週、24 週（又は中止時）及び再来月経後に、概括安全度（安全、ほぼ安全、やや問題がある、問題がある、の 4 段階）を評価することとされた。

74 例が登録され、有害事象の集計は治験薬を 1 回でも投与された症例 72 例（1mg/日群 21 例、2mg/日群 25 例及び 4mg/日群 26 例）について行われた。全般改善度解析対象は 52 例（1mg/日群 16 例、2mg/日群 20 例及び 4mg/日群 16 例）、有用度解析対象は 60 例（1mg/日群 16 例、2mg/日群 25 例及び 4mg/日群 19 例）、概括安全度解析対象は 71 例（1mg/日群 21 例、2mg/日群 25 例及び 4mg/日群 25 例）であった。

有効性の主要評価項目である各評価時期の全般改善度及び改善率は以下のとおりである。

表 5 各評価時期の全般改善度及び改善率

評価時期	投与群	全般改善度（例数（改善率の累積%））						合計
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
16 週	1mg/日群	2 (12.5)	5 (43.8)	8	1	0	0	16
	2mg/日群	8 (40.0)	5 (65.0)	7	0	0	0	20
	4mg/日群	4 (25.0)	8 (75.0)	2	0	1	1	16
24 週	1mg/日群	2 (12.5)	8 (62.5)	5	1	0	0	16
	2mg/日群	8 (40.0)	10 (90.0)	2	0	0	0	20
	4mg/日群	5 (33.3)	7 (80.0)	1	1	0	1	15
再来月経終了時	1mg/日群	2 (13.3)	7 (60.0)	4	2	0	0	15
	2mg/日群	7 (35.0)	10 (85.0)	2	0	1	0	20
	4mg/日群	4 (25.0)	7 (68.8)	4	0	1	0	16
投与終了時	1mg/日群	2 (12.5)	8 (62.5)	5	1	0	0	16
	2mg/日群	8 (40.0)	10 (90.0)	2	0	0	0	20
	4mg/日群	5 (31.3)	8 (81.3)	1	1	0	1	16

投与終了時（24 週又は中止時）の「全般改善度」の改善率は、1、2 及び 4mg/日群でそれぞれ 62.5%（10/16 例）、90.0%（18/20 例）及び 81.3%（13/16 例）であり、1mg/日群の改善率に比較し、2 及び 4mg/日群の改善率は高かった。投与終了時（24 週又は中止時）の「有用度」では、有用率（「有用」以上の割合）は、1、2 及び 4mg/日群でそれぞれ 56.3%（9/16 例）、72.0%（18/25 例）及び 63.2%（12/19 例）であった。

副次評価項目の主な結果は以下のとおりである。

表 6 副次評価項目における改善率及び縮小率（投与終了時）

投与群	中等度改善以上の症例数（改善率）			投与群	縮小がみられた症例数（縮小率）		
	1mg/日群	2mg/日群	4mg/日群		1mg/日群	2mg/日群	4mg/日群
月経時以外の自覚症状	10/15 例 (66.7%)	13/17 例 (76.5%)	13/14 例 (92.9%)	付属器腫瘍（右）	2/6 例 (33.3%)	4/7 例 (57.1%)	6/8 例 (75.0%)
ダグラス窩の硬結	6/14 例 (42.9%)	13/18 例 (72.2%)	6/13 例 (46.2%)	付属器腫瘍（左）	2/3 例 (66.7%)	4/8 例 (50.0%)	5/6 例 (83.3%)
子宮可動性の制限	2/12 例 (16.7%)	10/15 例 (66.7%)	4/11 例 (36.4%)	子宮腫大	1/4 例 (25.0%)	0/3 例 (0.0%)	1/3 例 (33.3%)
月経時の自覚症状	8/15 例 (53.3%)	11/20 例 (55.0%)	9/16 例 (56.3%)	・縮小率：縮小、不変、悪化、判定不能（欠測）のうち、縮小の割合 ・月経時の自覚症状は、再来月経終了時における評価			
過多月経	2/7 例 (28.6%)	2/4 例 (50.0%)	0/3 例 (0.0%)				

安全性について、死亡例はみられず、重篤な有害事象が 1 例（4mg/日群）に認められたが（中等度の「亜イレウス」による入院）、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。安全性の主要評価項目である概括安全度について、投与終了時（24 週又は中止時）の概括安全度の「ほぼ安全」以上の安全率は、1、2 及び 4mg/日群で各々 100%（21/21 例）、76.0%（19/25 例）、76.0%（19/25 例）であった。本試験では、重篤な有害事象を除き、有害事象として因果関係が否定できない有害事象（副作用）のみ評価され、1、2 及び 4mg/日群で各々 61.9%（13/21 例）、68.0%（17/25 例）、50.0%（13/26 例）であり、用量による大きな違いは認められなかった。重度の有害事象として、2mg/日群に不正子宮出血が 1 例、4mg/日群にうつ病が 1 例認

められた。うつ病の1例については無処置で投与中止6日後にその症状は消失した。重度の不正子宮出血の1例は、不正子宮出血が投与40日目より出現し、無処置で投与継続したが出血が持続するため被験者の希望で84日間の投与で中止した。その後被験者が来院しなかったため、転帰不明となった。

発現率が3%以上（3群の合計）の副作用は、1、2及び4mg/日群それぞれにおいて、不正子宮出血（3/21例（14.3%）、7/25例（28.0%）及び8/26例（30.8%））、悪心2/21例（9.5%）、3/25例（12.0%）及び3/26例（11.5%））、倦怠感0/21例（0.0%）、2/25例（8.0%）及び3/26例（11.5%））、頭痛（3/21例（14.3%）、1/25例（4.0%）及び0/26例（0.0%））、ほてり（2/21例（9.5%）、1/25例（4.0%）及び1/26例（3.8%））、傾眠（0/21例（0.0%）、3/25例（12.0%）及び0/26例（0.0%））であった。

有害事象のため治験薬の投与を中止した症例は、72例中8例（11.1%）に19件であった。その内訳は、2mg/日群で5/25例（20.0%）、4mg/日群で3/26例（11.5%）であり、その主な有害事象は悪心、不正子宮出血などであった。2mg/日群の重度の不正子宮出血の1例は被験者の希望で投与を中止し、その後被験者が来院しなかったため転帰不明となった。その他の症例においては、いずれも消失が確認された。

9) 第Ⅱ相：後期第Ⅱ相試験（添付資料番号5.3.5.1-2、試験番号MJR35-11EMS24、治験期間1999年6月～2001年7月、評価資料、公表論文なし）

子宮内膜症患者を対象に、本薬の用量反応関係を検証するための多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較試験が国内49施設において実施された。対象の選択除外基準は前期第Ⅱ相試験と同様に設定された。

本薬1、2及び4mg/日群が設定され、それぞれ1日2回（朝・夕食後）、24週間連日経口投与することとされた。月経周期第2～5日目より投与を開始し、用法及び用量は投与期間中変更しないこととされた。主要評価項目は全般改善度と設定され、投与終了時（24週又は中止時）に、月経時以外の自覚症状（下腹痛、腰痛、排便痛、性交痛及び内診時疼痛）の概括改善度と他覚所見（ダグラス窩の硬結、及び子宮可動性の制限）の改善度を総合して、「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」「悪化」の5段階及び評価不能で評価し、「改善」以上の割合から改善率とすることとされた。副次評価項目は、月経時の自覚症状の概括改善度（再来月経終了時）、子宮内膜症性嚢胞の改善度（投与終了時）、及びスコア全般改善度（投与終了時）が設定された。安全性の主要評価項目として概括安全度が設定され、再来月経終了時（又は治験中止時）に、「安全」「ほぼ安全」「やや問題がある」「問題がある」の4段階及び評価不能で評価され、「ほぼ安全」以上の割合から安全率を求めることとされた。

187例が登録され、安全性の解析は治験薬を1回でも投与された症例183例（1mg/日群61例、2mg/日群60例及び4mg/日群62例）について行われた。有効性の主要な解析対象は、選択基準を満たさない又は除外基準に抵触した症例、併用禁止治療が行われた症例、及び投与期間が16週未満又は28週を超える症例を除いた171例（1mg/日群58例、2mg/日群57例及び4mg/日群56例）とされた。

主要評価項目である全般改善度の結果は以下のとおりであり、改善率に統計学的な用量反応関係は認められなかった（ $p=0.3663$ ；Mantel-Haenszelの χ^2 検定）が、用量の増加に伴う改

善率の上昇傾向が認められた。また著明改善率は、2mg/日群が最も高かった。

表 7 全般改善度の改善率

投与群	例数（改善率の累積％）						合計	改善率の 95％信頼区間	
	著明改善	改善	やや 改善	不変	悪化	評価 不能		下限値	上限値
1mg/日群	8 (13.8)	29 (63.8)	17	3	1	0	58	50.12	76.01
2mg/日群	19 (33.3)	19 (66.7)	16	2	1	0	57	52.94	78.60
4mg/日群	10 (17.9)	31 (73.2)	10	5	0	0	56	59.70	84.17
全体	37 (21.6)	79 (67.8)	43	10	2	0	171	60.28	74.76

また、全般改善度の構成要素の各用量群における改善率は以下のとおりである。

表 8 全般改善度の構成要素の改善率

	中等度改善以上の症例数（改善率）		
投与群	1mg/日群	2mg/日群	4mg/日群
月経時以外の自覚症状	35/58 例(60.3%)	40/57 例(70.2%)	41/56 例(73.2%)
ダグラス窩の硬結	25/57 例(43.9%)	29/55 例(52.7%)	27/55 例(49.1%)
子宮可動性の制限	25/57 例(43.9%)	27/56 例(48.2%)	23/55 例(41.8%)

月経時以外の自覚症状、及び他覚所見の消失率（投与終了時）について検討した結果、月経時以外の自覚症状では1、2及び4mg/日群で各々27.6%（16/58例）、35.1%（20/57例）及び26.8%（15/56例）、他覚所見では各々19.0%（11/58例）、29.8%（17/57例）及び19.6%（11/56例）、両者ともに消失した消失率では各々8.6%（5/58例）、21.1%（12/57例）及び10.7%（6/56例）であり、いずれの指標においても2mg/日群が最も高かった。

副次評価項目における改善率及び子宮内膜症性嚢胞の縮小率は以下のとおりである。

表 9 副次評価項目における改善率・縮小率

	中等度改善又は改善以上の症例数（改善率）		
投与群	1mg/日群	2mg/日群	4mg/日群
月経時の自覚症状	28/58 例(48.3%)	28/57 例(49.1%)	27/54 例(50.0%)
スコア全般改善度	29/58 例(50.0%)	34/57 例(59.7%)	29/56 例(51.8%)
	縮小がみられた症例数（縮小率）		
投与群	1mg/日群	2mg/日群	4mg/日群
子宮内膜症性嚢胞（右）	21/34 例(61.8%)	19/35 例(54.3%)	23/28 例(82.1%)
子宮内膜症性嚢胞（左）	28/39 例(71.8%)	21/31 例(67.7%)	22/26 例(84.6%)

血清中 E₂ 濃度（投与 8 週～投与終了時）の平均値（中央値）は、1、2 及び 4mg/日群で各々 84.5pg/mL（72.5pg/mL）、37.4pg/mL（29.9pg/mL）及び 26.2pg/mL（21.1pg/mL）であり、用量反応関係が認められた（ $p < 0.0001$ ；Jonckheere-Terpstra 検定）。

安全性について、死亡例はみられず、重篤な有害事象の発現は、1mg/日群で 3.3%（2/61 例、2 件）、4mg/日群で 6.5%（4/62 例、4 件）に認められた。その内訳は、1mg/日群で食中毒及び卵巣癌が各 1 例、4mg/日群で下腹部痛、月経困難症、子宮内膜増殖症及び腱断裂が各 1 例であり、いずれも消失が確認された。このうち、因果関係が否定できなかった事象は 4mg/日群の子宮内膜増殖症の 1 例であった。重度の有害事象は、1mg/日群で食中毒、2mg/日群で不正子宮出血、4mg/日群で下腹部痛及び腱断裂の各 1 例であった。いずれも、治験薬の投与

は継続され、症状の消失が確認された。安全性の主要評価項目である概括安全度における安全率（ほぼ安全以上の症例割合）は、1mg/日群で 85.2%（52/61 例）、2mg/日群で 95.0%（57/60 例）、4mg/日群で 82.3%（51/62 例）であり、用量による大きな違いは認められなかった。有害事象の発現率は、1、2 及び 4mg/日群でそれぞれ 75.4%（46/61 例、116 件）、76.7%（46/60 例、123 件）、及び 72.6%（45/62 例、116 件）認められ、主な事象（発現率 3 群の合計として 5%以上の事象）は、1、2 及び 4mg/日群でそれぞれ不正子宮出血：41.0%（25/61 例、25 件）、45.0%（27/60 例、27 件）及び 43.5%（27/62 例、27 件）、頭痛：8.2%（5/61 例、5 件）、15.0%（9/60 例、9 件）及び 8.1%（5/62 例、5 件）、鼻咽頭炎：6.6%（4/61 例、4 件）、13.3%（8/60 例、8 件）及び 9.7%（6/62 例、6 件）、上腹部痛：6.6%（4/61 例、4 件）、6.7%（4/60 例、4 件）及び 4.8%（3/62 例、3 件）、悪心：3.3%（2/61 例、2 件）、5.0%（3/60 例、3 件）及び 8.1%（5/62 例、5 件）であった。因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現は、1、2 及び 4mg/日群でそれぞれ 60.7%（37/61 例、66 件）、58.3%（35/60 例、74 件）及び 64.5%（40/62 例、85 件）認められ、用量による大きな違いは認められなかった。重症度別の内訳は、軽度 139 件（1mg/日群 43 件、2mg/日群 45 件及び 4mg/日群 51 件）、中等度 47 件（1mg/日群 11 件、2mg/日群 18 件及び 4mg/日群 18 件）及び重度 1 件（2mg/日群 1 件）であった。因果関係が否定できない有害事象（副作用）の主なもの（発現率 3 群の合計として 5%以上の事象）は、1、2 及び 4mg/日群でそれぞれ不正子宮出血 41.0%（25/61 例、25 件）、45.0%（27/60 例、27 件）及び 43.5%（27/62 例、27 件）、頭痛：4.9%（3/61 例、3 件）、8.3%（5/60 例、5 件）及び 4.8%（3/62 例、3 件）であった。

有害事象による投与中止例は 5 例であり、投与群別では 2mg/日群 1 例 2 件及び 4mg/日群 4 例 5 件であった。その内訳は、2mg/日群では接触性皮膚炎及び不正子宮出血、4mg/日群では白血球数減少、浮動性めまい、悪心、不正子宮出血及び疼痛であった。4mg/日群の疼痛の 1 例（子宮内膜症の増悪によるものと判断された）以外は対症療法にて症状は消失した。

以上の結果より、申請者は、本薬の用量と有効性の関係について、全般改善度の構成要素から検討した結果、1mg/日群の有効性は、2mg/日群及び 4mg/日群に比較してやや下回ることが示唆され、全般改善度及び構成要素の著明改善率は 2mg/日群が最も高かったこと、月経時以外の自覚症状及び他覚所見の消失率は 4mg/日群に比較し両者とも 2mg/日群が高かったことから、4mg/日には有効性面で大きな付加的な効果が認められないと考えた。また、1、2 及び 4mg/日の安全性に大きな差異はないと判断し、本薬の最小有効用量を 2mg/日と考え、第Ⅲ相比較試験において検証する用量として選択した。

10) 第Ⅲ相比較試験（添付資料番号 5.3.5.1-3、試験番号 MJR35-11EMS31、治験期間 20●●年●●月～20●●年●●月、評価資料、公表論文なし）

子宮内膜症患者を対象として、本薬 2mg/日と酢酸ブセレリン点鼻液（酢酸ブセレリン、900μg/日）の有効性及び安全性を比較検討するために、国内 24 施設において多施設共同ランダム化二重盲検実薬対照並行群間比較試験が実施された。対象は、開腹手術又はラパロスコピーにて子宮内膜症と診断された患者、又は症例登録前 12 週以内の 2 回の超音波断層法と

MRI を組み合わせて卵巣チョコレート嚢胞が確認されたことにより子宮内膜症と診断された患者とされた。

対象患者の選択除外基準は国内前期及び後期第Ⅱ相臨床試験と同様に設定された。本薬群には本薬2mg/日を1日2回に分け経口投与及び酢酸ブセレリンのプラセボを1日3回鼻腔内投与、酢酸ブセレリン群には本薬のプラセボ錠を1日2回経口投与及び酢酸ブセレリン900μg/日を1日3回に分け鼻腔内投与、それぞれ月経周期2日目から24週間投与することとされた。主要評価項目は全般改善度（投与終了時）と設定され、月経時以外の自覚症状の5項目及び他覚所見の2項目の重症度を評価したのち、各項目の改善度を判定基準に従って求め、更に月経時以外の自覚症状の概括改善度と他覚所見の概括改善度を求め、この概括改善度から判定基準に従い全般改善度を求めることとされた。非劣性の解析は両群の改善率の差及びその両側95%信頼区間を算出することとされ、非劣性限界値△は国内で全般改善度に用いたGn-RHアゴニストの実薬対照比較試験及び用量反応試験の成績から、プラセボと酢酸ブセレリンの改善率の差を40%と推定し、その1/2の20%と設定された。副次評価項目として月経時の自覚症状の概括改善度（投与終了時）、卵巣チョコレート嚢胞、子宮腫大の縮小度（再来月経終了時）等が設定された。

271例が登録され、治験薬を1回でも投与された症例は255例（本薬群129例、酢酸ブセレリン群126例）であった。有効性評価の主解析対象は、治験薬を1回でも投与され、かつ投与終了時の全般改善度の観察データのある253例（有効性解析対象例（Full Analysis Set, 以下FAS）、本薬群128例、酢酸ブセレリン群125例）とされた。また、併用禁止治療が実施された症例や投与期間が16週未満又は28週を超える症例等を除いたPer Protocol Set（以下PPS）が副次的な有効性解析対象として設定された。安全性評価の解析対象は、治験薬を1回でも投与され、かつ安全性評価の観察データがある255例（本薬群129例、酢酸ブセレリン群126例）とされた。

主要評価項目である全般改善度の結果は以下のとおりである。

表10 全般改善度における改善率（投与終了時、FAS）

投与群	例数（改善率の累積％）						合計	改善率の 95％信頼区間	
	著明 改善	改善	やや 改善	不 変	悪 化	評価 不能		下限値	上限値
本薬群	40 (31.3)	60 (78.1)	11	9	8	0	128	69.96	84.95
酢酸 ブセレリン群	44 (35.2)	57 (80.8)	15	5	4	0	125	72.79	87.29

改善率の差（本薬群－酢酸ブセレリン群）は-2.7%、その95%信頼区間は-12.62%～7.27%であり、下限値が非劣性限界値-20%を上回ったことから、本薬の酢酸ブセレリンに対する非劣性が検証された。また、PPSにおける本薬群、酢酸ブセレリン群の「全般改善度」の「改善」以上の改善率は、各々、79.0%（94/119例）、82.6%（95/115例）であった。2群間の改善率の差は-3.6%（差の95%信頼区間：-13.69%～6.46%）であり、FASにおける成績と同様の結果であった。

全般改善度の構成要素である「月経時以外の自覚症状の概括改善度」と「他覚症状の概括改善度」の改善率は以下のとおりである。概括改善度の改善率は月経時以外の自覚症状にお

いては2群間で同程度であったが、他覚所見においては本薬群と比較して酢酸ブセレリン群で改善率が高かった。

表 11 概括改善度の改善率（投与終了時、FAS）

項目	投与群	「改善」以上の 症例数 (改善率)	改善率の 95%信頼区間		改善率の 差	差の 95% 信頼区間
			下限値	上限値		
月経時以外の 自覚症状	本薬群	103/128 例 (80.5%)	72.53	86.94	-1.93	-11.51%～ 7.65%
	酢酸ブセレリン群	103/125 例 (82.4%)	74.57	88.63		
他覚所見	本薬群	100/128 例 (78.1%)	69.96	84.95	-9.88	-19.03%～ -0.72%
	酢酸ブセレリン群	110/125 例 (88.0%)	80.98	93.13		

下位評価項目（「月経時以外の自覚症状の概括改善度」の下位評価項目5項目、「他覚所見の概括改善度」の下位評価項目2項目）における改善度は以下のとおりである。

表 12 概括改善度下位評価項目における改善率（投与終了時）

		「改善」以上の症例数（改善率）	
		本薬群	酢酸ブセレリン群
月経時以外の 自覚症状	下腹痛	78/110 例 (70.9%)	82/107 例 (76.6%)
	腰痛	49/82 例 (59.8%)	54/83 例 (65.1%)
	排便痛	29/36 例 (80.6%)	30/39 例 (76.9%)
	性交痛	27/75 例 (36.0%)	38/74 例 (51.4%)
	内診時疼痛	76/105 例 (72.4%)	77/104 例 (74.0%)
他覚所見	ダグラス窩の硬結	72/106 例 (67.9%)	87/106 例 (82.1%)
	子宮可動性の制限	89/121 例 (73.6%)	88/110 例 (80.0%)

被験者毎の投与8週～投与終了時の血清中E₂濃度の平均値より求めた各群の平均値（中央値）は、本薬群36.3pg/mL（20.3pg/mL）及び酢酸ブセレリン群24.1pg/mL（10.5pg/mL）であり、酢酸ブセレリン群は、本薬群と比較して低値であった。

安全性について、本試験中に発現したすべての有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現率は、本薬群100%（129/129例、645件）、酢酸ブセレリン群96.0%（121/126例、648件）であった。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は、本薬群2.3%（3/129例、3件）で石灰沈着性関節周囲炎、髄膜腫、腹膜炎が各1例、酢酸ブセレリン群0.8%（1/126例、1件）で出血性卵巣嚢胞であった。石灰沈着性関節周囲炎は、投与101日目に発現したが、投与期間中に消失し、治験薬との因果関係なしと判定された。髄膜腫は、投与終了後に発現し、投与終了後112日目に腫瘍の大きさに変化はなく、症状は安定しており因果関係もないことから、追跡調査を終了し、因果関係なしと判定された。腹膜炎は、投与開始後17日目に発現し、投与が中止され、中止後18日目に消失し、重度の有害事象であった。治験薬との因果関係は否定されなかった。出血性卵巣嚢胞は、投与16日目に発現したが、投与期間中に消失し、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重要な有害事象は、本薬群8.5%（11/129例、17件）、酢酸ブセレリン群12.7%（16/126例、25件）認められ、治験薬の投与を中止したものは、本薬群3.9%（5/129例、7件）、酢酸ブセレリン群4.0%（5/126例、7件）であった。いずれも軽度または中等度と判定され、本薬群の亜急性甲状腺炎を除いて、無処置又は対症療法により消失した。亜急性甲状腺炎は追跡

調査終了時点で消失が確認されなかったが、治療を要する状況ではなく安全性に問題ないと判断され、追跡調査を終了した。治験薬との因果関係は否定されなかった。酢酸ブセレリン群の抑うつ気分の1例は、重度の有害事象、抗うつ剤の処置、未回復であり、使用薬剤の添付文書における注意喚起を踏まえ、重要な有害事象と判定された。

有害事象の主なものは、本薬群では、不正出血 95.3% (123/129 例、125 件)、ほてり 49.6% (64/129 例、64 件)、鼻咽頭炎 47.3% (61/129 例、65 件)、頭痛 33.3% (43/129 例、44 件)、背部痛 13.2% (17/129 例、17 件)、下痢 9.3% (12/129 例、13 件)、下腹部痛 8.5% (11/129 例、11 件)、上腹部痛 8.5% (11/129 例、12 件)、糖鎖抗原 125 増加 7.0% (9/129 例、9 件)、胃不快感 6.2% (8/129 例、8 件)、ざ瘡、筋骨格硬直、乳房不快感、ヘモグロビン減少及び白血球数増加がいずれも 5.4% (7/129 例、7 件) であった。酢酸ブセレリン群では、ほてり 69.8% (88/126 例、89 件)、不正子宮出血 67.5% (85/126 例、85 件)、鼻咽頭炎 49.2% (62/126 例、68 件)、頭痛 40.5% (51/126 例、53 件)、上腹部痛 10.3% (13/126 例、13 件)、骨密度減少及び尿中 N-テロペプチド増加がいずれも 9.5% (12/126 例、12 件)、悪心及び背部痛いずれも 8.7% (11/126 例、13 件)、筋骨格硬直 8.7% (11/126 例、11 件)、浮動性めまい及び動悸がいずれも 7.9% (10/126 例、10 件)、下腹部痛 7.1% (9/126 例、10 件)、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及びデオキシピリジノリン/クレアチニン比がいずれも 6.3% (8/126 例、8 件)、便秘 5.6% (7/126 例、7 件) であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)の発現率は、本薬群 100% (129/129 例、454 件)、酢酸ブセレリン群 92.9% (117/126 例、465 件) であり、主なものは、本薬群では、不正出血 94.6% (122/129 例、124 件)、ほてり 49.6% (64/129 例、64 件)、頭痛 24.8% (32/129 例、32 件)、背部痛 9.3% (12/129 例、12 件)、下腹部痛 7.0% (9/129 例、9 件)、上腹部痛 4.7% (6/129 例、7 件)、糖鎖抗原 125 増加 6.2% (8/129 例、8 件)、ざ瘡、乳房不快感及びヘモグロビン減少がいずれも 5.4% (7/129 例、7 件) であった。酢酸ブセレリン群では、ほてり 67.5% (85/126 例、86 件)、不正子宮出血 67.5% (85/126 例、85 件)、頭痛 34.1% (43/126 例、43 件)、骨密度減少及び尿中 N-テロペプチド増加がいずれも 9.5% (12/126 例、12 件)、筋骨格硬直 8.7% (11/126 例、11 件)、悪心 6.3% (8/126 例、10 件)。デオキシピリジノリン/クレアチニン比、動悸、下腹部痛、浮動性めまい及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長がいずれも 6.3% (8/126 例、8 件)、上腹部痛 5.6% (7/126 例、7 件) であった。治験薬を1回でも投与された255例のうち、治験を中止した症例は19例で、そのうち投薬観察期間中の中止例は16例、後観察期間中の中止例は2例、再来月経観察の中止例数は3例であった。また、治験中止例の中止理由及び観察時期毎の治験中止例数について、両群間に大きな差は認められなかった。治験の中止に至った有害事象は、本薬群に6例8件、酢酸ブセレリン群に5例7件認められ、いずれも因果関係が否定できないものであった。その内訳は、本薬群では異常感が2件、脱毛症、狭心症、亜急性甲状腺炎、ほてり、蕁麻疹、腹膜炎が各1件認められ、酢酸ブセレリン群ではほてりが2件、動悸、胸部不快感、嘔吐、面皰、円形脱毛症が各1件認められた。

11) 第Ⅲ相：長期投与試験（添付資料番号 5.3.5.2-1、試験番号 MJR35-11EMS51、治験期間 20■年■月～20■年■月、評価資料、公表論文なし）

子宮内膜症患者を対象として、子宮内膜症に対する本薬 2mg/日の長期投与による安全性及び有効性を検討するための多施設共同非ランダム化単一用量長期投与試験が国内 18 施設にて実施された。対象患者の選択除外基準は第Ⅲ相比較試験と同様であり、開腹手術又はラパロスコピーにて子宮内膜症と診断された患者、又は症例登録前 12 週以内の 2 回の超音波断層法と MRI を組み合わせて卵巣チョコレート嚢胞が確認されたことにより子宮内膜症と診断された患者と設定された。用法・用量は、月経周期第 2～5 日目より 2mg/日（本薬 1.0mg 錠を 1 日 2 回）経口投与することとされ、用量は被験者の症状にあわせて適宜増減可能とされた。投与期間は 52 週間と設定された。有効性の評価項目は全般改善度（国内第Ⅲ相比較試験と同様に判定）、月経時の自覚症状の概括改善度、卵巣チョコレート嚢胞の体積の縮小度等と設定された。安全性の主要評価項目は、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率とされた。有効性評価解析対象は、治験薬を 1 回でも投与され、かつ有効性に関するデータのある 135 例、安全性評価の解析対象は、治験薬を 1 回でも投与され、かつ安全性評価の観察データがある 135 例とされた。

本試験では、138 例の被験者が登録され、3 例が投与開始前に中止され、135 例が FAS 解析対象例とされた。FAS 解析対象例のうち治験を中止した症例数は 19 例（14.1%）で、4 例が投与 24 週未満、14 例が投与 24 週以降の中止で、1 例は後観察期間中の中止であった。投薬観察期間中の中止の理由は、有害事象によるものが 10 例、同意撤回 2 例、その他 8 例であった（重複集計）。

有効性の評価項目である全般改善度について、観察時期毎の改善率は以下のとおりである。

表 13 全般改善度における改善率

観察時期	例数（改善率の累積％）						合 計	改善率の 95％信頼区間	
	著明 改善	改善	やや 改善	不 変	悪 化	評価 不能		下限値	上限値
投与 24 週	25 (19.1)	70 (72.5)	25	8	3	0	131	64.0	80.0
投与 52 週	60 (51.3)	46 (90.6)	9	2	0	0	117	83.8	95.2
投与終了時	65 (48.1)	56 (89.6)	10	3	1	0	135	83.2	94.2

全般改善度の構成要素においては、月経時以外の自覚症状の概括改善度の「改善」以上の改善率は、投与 24 週、投与 52 週及び投与終了時で各々 77.9%（102/131 例）、84.6%（99/117 例）及び 83.7%（113/135 例）、他覚所見の概括改善度の「改善」以上の改善率は、投与 24 週、投与 52 週及び投与終了時で各々 78.6%（103/131 例）、94.9%（111/117 例）及び 94.1%（127/135 例）であった。また、各概括改善度の下位評価項目における改善率は以下のとおりである。

表 14 概括改善度下位評価項目における改善率

		「改善」以上の症例数（改善率）		
		投与 24 週	投与 52 週	投与終了時
月経時以外の 自覚症状の 概括改善度	下腹痛	84/118 例（71.2%）	91/108 例（84.3%）	101/125 例（80.8%）
	腰痛	66/99 例（66.7%）	63/87 例（72.4%）	73/102 例（71.6%）
	排便痛	39/57 例（68.4%）	41/47 例（87.2%）	50/58 例（86.2%）
	性交痛	23/106 例（21.7%）	22/97 例（22.7%）	27/111 例（24.3%）
	内診時疼痛	94/120 例（78.3%）	93/105 例（88.6%）	107/121 例（88.4%）
他覚所見の 概括改善度	ダグラス窩の硬結	90/126 例（71.4%）	104/111 例（93.7%）	116/128 例（90.6%）
	子宮可動性の制限	92/124 例（74.2%）	105/110 例（95.5%）	120/128 例（93.8%）

再来月経終了時における月経時の自覚症状の概括改善度の「改善」以上の改善率は 65.9%（89/135 例）であった。卵巣チョコレート嚢胞の縮小度の「縮小」以上の縮小率は投与 24 週、投与 52 週及び投与終了時で各々 76.9%（83/108 例）、84.7%（83/98 例）及び 83.9%（94/112 例）であった。

安全性について、本試験中に発現したすべての有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現率は 100%（135/135 例、1055 件）であった。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は 2.2%（3/135 例、3 件）、潰瘍性大腸炎、結腸ポリープ、脾臓損傷が各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

重要な有害事象は 26.7%（36/135 例、64 件）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない事象の発現率は 19.3%（26/135 例、48 件）であった。最も頻度の高い事象は、不正子宮出血 9.6%（13/135 例、14 件）であった。投与が中止された因果関係が否定されない有害事象は、不正子宮出血及び背部痛が各 2 例 2 件、四肢痛、耳鳴、便秘、乳房不快感、糖鎖抗原 125 増加、骨密度減少が各 1 例 1 件、中止時期は、投与 24 週以内が 3 例、24 週超が 4 例であった。

有害事象の主なもの（10%以上）は、鼻咽頭炎 76.3%（103/135 例、156 件）、不正子宮出血 71.9%（97/135 例、102 件）、頭痛 30.4%（41/135 例、53 件）、下痢 19.3%（26/135 例、31 件）、悪心 17.0%（23/135 例、28 件）、上腹部痛 12.6%（17/135 例、19 件）、便秘 12.6%（17/135 例、18 件）、背部痛 11.9%（16/135 例、17 件）、体重増加 11.1%（15/135 例、15 件）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は 88.9%（120/135 例、433 件）であり、主なもの（10%以上）は、不正子宮出血 71.9%（97/135 例、102 件）、頭痛 18.5%（25/135 例、29 件）、便秘 10.4%（14/135 例、14 件）であった。

有害事象による投与中止例は 10 例であり、そのうち治験薬との因果関係が否定できないものは 7 例（5.2%）であった。主なものは不正子宮出血及び背部痛が各 2 例であった。

12) 第Ⅱ相：子宮筋腫探索試験（添付資料番号 5.3.5.4-1、試験番号 MJR35-11ULM21、治験期間 20■年■月～20■年■月、評価資料（安全性のみ）、公表論文なし）

子宮筋腫患者を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検試験（漸増法）が国内 5 施設において実施された。患者組み入れ基準は画像診断にて子宮筋腫が確認できた患者のうち、子宮筋腫に起因すると考えられる自覚症状（過多月

経、下腹痛・腰痛等の疼痛、腹部腫瘤感・頻尿・排尿困難・便秘などの症状のいずれか)を有する患者で、年齢 20 歳以上で月経周期を有する患者等と設定された。用法・用量は、本薬 1mg/日 (1 回 0.5mg、1 日 2 回) の用量から経口投与を開始し、8 週後から 2mg/日 (1 回 1mg、1 日 2 回)、16 週後から 4mg/日 (1 回 2mg、1 日 2 回) の順に増量を行った (合計 24 週間の連日経口投与)。投与 8 週後、16 週後の各増量時には、安全性について慎重に検討し、増量が望ましくないと判断できる場合は増量せず、現用量の継続投与を可能とした。また、投与時期に関わらず、減量の必要があると判断した場合は、その判断がなされた時点で減量することを可能とした。1 回 1 錠あるいは 2 錠を朝・夕食後に経口投与し、月経周期第 2 日目から 5 日目の間に投与を開始した。有効性の主要評価項目は全般改善度、安全性の主要評価項目は概括安全度と設定された。概括安全度は、投与終了後 4 週時 (又は後観察中止時) に、投与開始日から投与終了後 4 週時 (又は後観察中止時) までに観察された因果関係が否定できない有害事象の頻度や程度から概括安全度の評価を行うことと設定された。安全性評価の解析対象は、治験薬を 1 回でも投与され、観察データがある症例とした。また、安全性の主要エンドポイントである概括安全度の解析対象は、治験薬を 1 回でも投与され、かつ概括安全度評価のある症例とした。登録症例 46 例のうち、治験薬を 1 回でも投与された症例は 45 例であった。治験薬を 1 回でも投与された症例における投与期間の平均値±標準偏差は 157.5 ±35.9 日であった。

試験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 45 例中 2 例 (4.4%) に認められた。腹膜炎 (骨盤腹膜炎) の 1 例は、治験薬との因果関係は「疑い」、卵管炎 (左卵管留膿腫) の 1 例は因果関係「なし」と判定された。いずれも対症療法として鎮痛剤、抗生剤の投与が行われた後に症状は消失した。安全性の主要評価項目である概括安全度について、「ほぼ安全」以上の安全率は、86.7% (39/45 例) であった。投与観察期間中に認められた有害事象は、45 例中 39 例 (86.7%) に 207 件、因果関係が否定できない有害事象は、45 例中 32 例 (71.1%) に 124 件認められた。因果関係が否定できない有害事象のうち主なものは、発現件数の多い順に不正子宮出血 53.3% (24 件/45 例)、ヘモグロビン減少 26.7% (12 件/45 例)、血中鉄減少 20.0% (9 件/45 例)、ヘマトクリット減少 20.0% (9 件/45 例)、赤血球数減少 17.8% (8 件/45 例) 及びほてり 11.1% (5 件/45 例) であった。有害事象により治験を中止したのは 4 例であり、投与中止に至った有害事象は、左卵管留膿腫、性器出血、性器出血・下腹痛・腰痛及び肝機能急上昇の 6 件であった。

<審査の概略>

(1) 子宮内膜症の治療体系及び本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、子宮内膜症治療における本薬の位置付けを、以下のように説明している。子宮内膜症は、子宮・附属器を摘出する根治手術を除き、保存的手術あるいは薬物療法のいずれの治療法においても治療後の再発率が高い。このため、子宮内膜症は、患者のライフサイクルにおいて、発症から閉経までの長期管理が必要な慢性疾患とされている。また、子宮内膜症の治療方法には標準的なガイドラインはなく、患者個々の臨床症状 (疼痛及び他覚所見)、年齢、挙児希望、薬剤の投与経路、副作用の種類と程度等の様々な要因を考慮して、外科手術及び薬物療法を含めた治療がなされるべきと考えられている。臨床現場においては、疼痛を

有し子宮内膜症が疑われる患者に対する治療方針は、NSAIDs 又は低用量経口避妊薬（子宮内膜症及び月経困難症に対しては未承認）による疼痛管理から開始し、疼痛管理が良好でない場合には、子宮内膜症治療薬（Gn-RH アゴニスト、ダナゾール、プロゲステロン及びエストロゲン・プロゲステロン配合剤）による薬物治療、又は腹腔鏡を用いた保存的手術が選択される。卵巣チョコレート嚢胞を有する患者、疼痛が強い患者及び不妊を合併する患者には腹腔鏡を用いた保存的手術が優先されるが、例えば若年患者では、初回手術後の再燃・再発による再手術の可能性が高いことを考慮し、閉経までのライフサイクルにおいて可能な限り手術回数を少なくする目的で、保存的手術よりも薬物治療を選択する場合もある。根治手術は侵襲も大きく忍容性も損なうため、挙児希望がない重症例に限定される。

子宮内膜症に対する本薬の位置付けは、第Ⅲ相比較試験の結果から、Gn-RH アゴニストと並ぶ第一選択薬の一つと考える。また、安全性において、本薬では高頻度に不正子宮出血が発現したが、ほとんどが投与継続可能であり忍容性が高かったことから重大なリスクではないと考える。Gn-RH アゴニストでは血清中エストロゲン濃度を閉経レベルまで低下させることによる骨密度減少のリスクがあることから、投与期間が6ヵ月に制限されているが、本薬の長期投与試験においては、52週まで有効性が維持され、骨密度減少を含め投与期間を制限するような副作用は認められず、6ヵ月を超える長期投与が可能と考えられる。本薬は、Gn-RH アゴニストと比較して強く卵巣機能を抑制しないことから、骨代謝に及ぼす影響は軽微で、低エストロゲン症状が少ない。これらのことから、本薬は、安全性の観点から Gn-RH アゴニストの使用が懸念される患者に使用可能な薬剤と考えられる。具体的には、臨床現場においては、骨塩量が最大値に達していない患者や、骨密度が低値の患者、及び低エストロゲン症状の副作用で Gn-RH アゴニストの投与継続が困難になった患者にも使用可能な薬剤と考えられる。

機構は、子宮内膜症の治療体系においては、病勢の経過及び進行に加えて、患者のライフサイクルを考慮して治療方法を選択する必要があると、既存の薬物療法及び手術療法に加えて、本薬はその治療選択肢として有用であるとの申請者の説明は妥当であると判断した。一方で、本薬は、投与期間を制限するような副作用は認められず、6ヵ月を超える長期投与が可能との主張に対し、機構は、子宮内膜症の疼痛に対して腹腔鏡下手術の有用性が示唆されていること、子宮内膜症取扱い規約（日本産科婦人科学会編、2004年10月）においても、明らかな器質的病変が存在する場合は外科的治療を考慮する必要があること、病勢が進行し凍結骨盤となったような症例では手術が著しく困難になることがあるため、必要と判断されれば時機を失せず外科的治療を選択すべきであること等の記載もあることから、漫然と投与されることなく、他の治療法との有用性を考慮した上で定期的な投与継続の判断がなされるべきであると考えられる。

（2）有効性について

1) 主要評価項目の妥当性について

国内前期及び後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、並びに長期投与試験における有効性の主要評価項目は、「月経時以外の自覚症状の概括改善度」と「他覚所見の概括改善度」を構成要

素とした全般改善度とされている。申請者は、主要評価項目を全般改善度と設定した理由について、以下のように説明している。

有効性の主要評価項目として投与終了時の全般改善度を設定した理由として、すでに承認されている他の子宮内膜症治療薬の臨床試験においても全般改善度が主要評価項目に採用されていることが挙げられる。子宮内膜症性病変に対する分類として r-AFS 分類 (revised American Fertility Society classification of endometriosis ; 米国不妊学会修正分類) が広く用いられているが、本分類はダグラス窩病変への配点が大きいこと、子宮内膜症の臨床的な重症度や妊娠率との相関が低いといった問題点がある。さらに、r-AFS 分類を行うには腹腔鏡検査あるいは開腹術により骨盤内を直視下に観察する必要があることから、r-AFS 分類を有効性評価指標として薬効評価を行うことは困難であると考えた。また、子宮内膜症の臨床評価には確立された評価判定基準がないことから、治験依頼者が独自に評価判定基準を作成することとした。前期第Ⅱ相試験においては、月経時の自覚症状 5 項目 (下腹痛、腰痛、排便痛、悪心、頭痛)、月経時以外の自覚症状 5 項目 (下腹痛、腰痛、排便痛、性交痛、内診時疼痛) 及び他覚所見 5 項目 (ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、左付属器腫瘍、右付属器腫瘍、子宮腫大) の 15 項目を全般改善度の構成要素の下位評価項目と設定した。当該試験の結果を踏まえ、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験では、月経時以外の自覚症状 5 項目及び他覚所見の 2 項目 (ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限) の計 7 項目を全般改善度の構成要素の下位評価項目と設定した。

機構は、第Ⅲ相比較試験の全般改善度を構成する際の、各概括改善度の重み付けの妥当性について、国内における明確な指針や根拠に基づく情報があればそれらも踏まえた上で、真のエンドポイントと関連させて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。子宮内膜症の主訴である疼痛に対しては、子宮内膜症治療薬による薬物療法や保存的手術が行われるが、これらの治療の再発率が高い。したがって、子宮内膜症治療の真のエンドポイントは、閉経までのライフサイクルにおいて、疼痛による生活制限を長期にわたりコントロールし、患者の QOL を改善することであると考えられる。しかしながら、子宮内膜症患者が閉経するまでの長期にわたる観察は困難であることから、子宮内膜症治療薬による薬物療法においては、疼痛の消失及び改善と子宮内膜症病変の消失及び縮小をエンドポイントに用いてきた。子宮内膜症の疼痛は子宮内膜症病変の存在に起因していることから、子宮内膜症病変の消失及び縮小は真のエンドポイントに近いと考えられるが、自覚症状の重症度と子宮内膜症病変の所見に基づいた臨床進行期は多くの患者で一致するが、一致しない患者も少なくない。一方、患者の QOL を改善するという観点から、疼痛の消失及び改善は重要であり、疼痛の消失及び改善も真のエンドポイントに近いと考えられる。したがって、国内の子宮内膜症治療薬の臨床試験においては、「自覚症状の改善度」と子宮内膜症病変の消失や縮小を反映している「他覚所見の改善度」を総合評価した「全般改善度」が、主要評価項目として広く用いられてきた。「月経時以外の自覚症状の概括改善度」と「他覚所見の概括改善度」から全般改善度を判定する重み付けの妥当性について明確な基準はないものの、公開されている酢酸ゴセリン徐放性注射剤の実薬対照比較試験の審

査資料中では「自覚症状の改善度」と「他覚所見の改善度」の重み付けを1:1とした全般改善度の評価基準が示されている。これを参考にして、本薬の臨床試験においても過去に国内で実施された子宮内膜症治療薬の臨床試験デザインを踏襲し、同様の全般改善度を主要評価項目として設定することとした。

機構は、主要評価項目として設定された全般改善度については、他の子宮内膜症の臨床試験においても用いられている評価項目ではあるものの、評価基準等が確立された評価方法とはいえないと考えるが、申請者の説明の通り、子宮内膜症による症状は自覚症状、他覚症状ともに多岐にわたり、個人により呈する症状の差異も考えられることから、個々の症状の改善を考慮に入れた上で総合的に評価を行う方法として、全般改善度を設定したことは概ね妥当であると判断した。また、全般改善度の個々の構成要素の下位評価項目は医師及び患者の主観的な判断に基づくものが多く、十分な客観性を担保しえない可能性は否定できないと考えられるものの、子宮内膜症に基づく個々の症状や診察所見等、治療効果を評価する上で重要な項目が設定されており、これらは全般改善度に反映されているものとする。以上より、主要評価項目とされた全般改善度による有効性の評価は可能であると判断した。

2) 非劣性の限界値（△）の妥当性について

第Ⅲ相比較試験では、酢酸ブセレリンを対照とした本薬 2mg/日の有効性の検討に際して、非劣性の限界値（△）が 20%と設定された。この非劣性の限界値の設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

EMA の CPMP (Committee for Proprietary Medical Products) の通知 (CPMP/EWP/2158/99,1999) を勘案し、国内で実施された類薬の臨床試験成績を参考にして、酢酸ブセレリン 900μg/日とプラセボの全般改善度における改善率の差を 40%と推定し、その 1/2 の 20%を非劣性の限界値（△）とした。なお、プラセボと酢酸ブセレリン 900μg/日の改善率の差は以下のように推定した。国内の子宮内膜症患者において、全般改善度を用いてプラセボと Gn-RH アゴニストを直接比較した試験成績は存在しないが、全般改善度を用いた用量反応試験の成績では、酢酸ブセレリンの高用量群（承認用量：900μg/日）と低用量群（300μg/日）の改善率の差は 62.0%であった（産婦人科の世界 44:923-55,1992）。また、酢酸ブセレリンと有効性に大きな違いがないと考えられている Gn-RH アゴニストの用量反応試験の成績としては、酢酸リュープロレリン徐放性注射剤の高用量群（承認用量：3.75mg/日）と低用量群（0.47mg/日）の改善率の差は 39.3%（産婦人科の世界 4:751-788,1992）、酢酸ナファレリン点鼻液の高用量群（承認用量：400μg/日）と低用量群（100μg/日）の改善率の差は 30.0%（臨床医薬 8:1853-75,1992）であった。以上より、高用量群とプラセボの改善率の差は高用量群と低用量群の差に比較して更に大きいと予想され、酢酸ブセレリンとプラセボの改善率の差はこれら 3 剤の高用量群と低用量群の改善率の差の平均である 40%と推定しても過大評価はしていないものと判断した。

また、海外においては、酢酸リュープロレリン徐放性注射剤、酢酸ナファレリン点鼻液についてプラセボ対照比較試験が実施されており（酢酸リュープロレリン徐放性注射剤：Obstet Gynecol 93:51-58,1999、酢酸ナファレリン点鼻液：Fertil Steril 68:860-864,1997 及び J Am Assoc Gynecol Laparosc 7:477-488,2000）、国内における全般改善度と類似した有効性の評価

項目である、疼痛と他覚所見を指標とした各項目について、両薬剤とプラセボとの改善率の差は、それぞれ 43～59%、45～51%であったことから、推定した 40%の改善率の差は妥当であると考えた。

機構は、対照薬との有効性の比較における非劣性限界値の設定について、以下のように考える。申請者が推定した対照薬とプラセボとの改善率の差（40%）は対照薬の用量間の比較から推定された値である。国内においてプラセボを対照とした Gn-RH アゴニストの試験成績の情報が不足していたことは理解するが、対照薬とプラセボとの改善率の差を参考とする際には、本来は、直接比較による差をもとに設定されるべきと考える。また、推定された改善率の差の 1/2 として設定された 20%が臨床的に許容しうる小さい値であるかについては必ずしも十分な説明がなされていないと考える。しかしながら、設定された非劣性限界値に対する以上の申請者の説明に加え、実際に第Ⅲ相比較試験において得られた全般改善度の改善率の差の信頼区間の下限値の絶対値も、想定されるプラセボとの差に対して十分小さいと考えられること、実際の改善率に比しても許容可能な数値であると考えられることから、本薬 2mg/日の酢酸ブセレリンに対する非劣性は示されていると判断した。

3) 各症状に対する有効性について

子宮内膜症の各症状に対する有効性については、第Ⅲ相比較試験の結果に基づいて、申請者は以下のように説明している。

本薬群と酢酸ブセレリン群の全般改善度の構成要素の改善率を比較した結果、「月経時以外の自覚症状の概括改善度」においては本薬群と酢酸ブセレリン群との改善率は同程度であったが、「他覚所見の概括改善度」において、本薬群は酢酸ブセレリン群に比較して改善率は低かった。また、本薬群と酢酸ブセレリン群の下位評価項目（月経時以外の自覚症状（5 項目）及び他覚所見（2 項目））の改善率を比較した結果、他覚所見の下位評価項目である、ダグラス窩の硬結においては、本薬群の改善率は酢酸ブセレリン群の改善率に比較して低かったが、その他の 6 項目においては同程度であった（個々の改善率については、臨床試験結果の概略「10.第Ⅲ相比較試験」参照）。一方、Gn-RH アゴニストの検証的試験における他覚所見の改善率は 50.8～85.4%と報告されていること、海外で実施された酢酸リュープロレリン徐放性注射剤のプラセボ対照比較試験の成績では、プラセボ群においてダグラス窩の硬結に改善効果が認められなかったこと、第Ⅲ相比較試験における本薬群の「他覚所見の概括改善度」の改善率（「改善」以上）は 78.1%と約 8 割の患者で有効性が示されている事を考慮すると、本薬の「他覚所見の概括改善度」に対する有効性は十分に高いと考えられる。さらに、第Ⅲ相比較試験において本薬及び酢酸ブセレリンの他覚所見の消失率を比較した結果、ダグラス窩の硬結の消失率、子宮可動性の制限の消失率及び投与開始前に認められた他覚所見（ダグラス窩の硬結及び子宮可動性の制限）の全消失率は本薬と酢酸ブセレリンで同程度であった（個々の改善率については、臨床試験結果の概略「10.第Ⅲ相比較試験」参照）。なお、副次的評価項目の成績として、月経時の自覚症状の概括改善度における改善率について、本薬群 63.3%（81/128 例）及び酢酸ブセレリン群 65.6%（82/125 例）（以下同様）、下腹痛の VAS 変化量（平均値±標準偏差）は-30.2±31.8 及び-27.3±33.8mm、腰痛の VAS 変化量（平均値±標準偏差）は-15.7±28.7 及び-17.3±24.8mm、卵巣チョコレート嚢胞の縮小度における縮小

率（「縮小」以上の症例割合）は 83.5%（106/127 例）及び 81.7%（98/120 例）等の結果が得られており、自覚症状及び他覚所見に関する項目それぞれにおいて本薬と酢酸ブセレリンは同程度の改善率、縮小率及び変化量を示していた。これらの副次的評価項目と全般改善度あるいは関連する構成要素の改善度の関係について検討したところ、各成績は矛盾するものではないと考えられた。

機構は、主要評価項目である全般改善度については非劣性が示されたものの、全般改善度の構成要素の個々の下位評価項目については本薬群の改善率が酢酸ブセレリン群と比較して点推定値で下回っているものも多く見受けられ、中でも他覚所見の改善に関しては酢酸ブセレリンの方がより有効である可能性も否定できないが、酢酸ブセレリンと比較した際に特に劣るものとは考えられず、また、本薬群における改善率そのものに注目してみると、一定の有効性は示されているものとする。自覚症状については酢酸ブセレリンとほぼ同様の改善率等が得られていると考える。

4) 軽症患者における有効性について

本薬の有効性を検討した臨床試験における対象患者は、開腹手術又はラパロスコピーにて子宮内膜症と診断された患者、又は超音波断層法と MRI によって卵巣チョコレート嚢胞が確認されたことにより子宮内膜症と診断された患者と設定されていることから、比較的重症患者が多いと考えられる。一方、臨床現場での子宮内膜症患者には軽症患者も多く含まれることから、本薬の軽症患者に対する有効性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の臨床試験に組み入れた症例は、月経時の自覚症状、月経時以外の自覚症状、及び他覚所見のすべてを有する子宮内膜症が進行した重症の患者であり、軽症の患者に対する有効性の臨床試験成績はない。しかしながら、本薬は重症の患者に対して自覚症状及び他覚所見のいずれにおいても十分な有効性を示していることから、軽症の患者に対しても十分な有効性を示すと推察される。

機構は、重症患者において本薬の有効性が確認されており、その作用機序から軽症患者に対しても本薬の有効性は示唆され则认为るものの、対象患者集団が異なることにより本薬のリスクとベネフィットのバランスが異なる可能性も否定できないと考えることから、製造販売後に有効性及び安全性の情報を収集するなどの必要がないか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は子宮内膜症治療薬として、NSAIDs 又は低用量経口避妊薬による疼痛管理が良好でない患者に対して使用されると考えられる。したがって、軽症の患者でも NSAIDs 又は低用量経口避妊薬による疼痛管理が良好でない患者には、本薬が使用される可能性がある。そこで、これらの軽症の患者における使用実態及び治療成績について、本薬の使用成績調査で検討する。具体的には、収集された症例について、本薬投与前の月経時の自覚症状、月経時以外の自覚症状、他覚所見のそれぞれの有無から、すべてを有する症例（重症例）とそれ以外の症例（軽症例）とに分け、国内臨床試験で対象としなかった軽症の子宮内膜症患者における有効性について検討する予定である（「(6) 製造販売後調査について」の項参照）。

機構は、上記の申請者の回答について了承した。

(3) 効能・効果について

有効性を検討する臨床試験はすべて腹腔鏡あるいは開腹手術、又は画像診断で診断された子宮内膜症患者を対象として実施されている。評価された項目は自覚症状及び他覚症状の改善であり、自覚症状と他覚症状のうち内診によって得られる所見は客観性、再現性に乏しい部分もあることから、プラセボを対照とするなどして本薬の薬効を評価する必要もあると考えられる。しかしながら、本薬の子宮内膜症に対する有効性をプラセボと比較して確認した成績はない。申請者は、後期第Ⅱ相試験においてプラセボ群を設定しなかった理由として、前期第Ⅱ相試験において 1mg/日の用量で多くの症例で排卵抑制が認められていることにより本薬とプラセボの薬効の差は明白であると考えられること、子宮内膜症は耐え難い疼痛を主訴とすることから 6 ヶ月の試験ではプラセボ群の脱落が多くなることが予測されたことを挙げている。

機構は、脱落が多くなる懸念等からプラセボ群を設定しなかったとの申請者の説明は理解するものの、本薬の有効性の検討ではプラセボを対照とした評価がなされるべきであったと考える。一方、酢酸ブセレリンを始めとした Gn-RH アゴニストの有効性については、子宮内膜症の疼痛改善を評価した無作為化比較試験において、プラセボより有意に疼痛を改善したとの研究が報告されている (Obstet Gynecol 93(1):51-8,1999 (酢酸リュープロライド)、Fertil Steril 69(4):702-8,1998 (酢酸リュープロライド及びトリプトレリン) など)。また、プラセボ対照試験ではないが、酢酸ブセレリン投与群と経過観察群のランダム化比較試験において、酢酸ブセレリン投与群において子宮内膜症に関連する疼痛が有意に改善されるという結果が得られている (Am J Obstet Gynecol 166(5):1345-50,1992)。したがって、機構は、第Ⅲ相比較試験の結果から、本薬の薬効を示す情報については得られたものと考えた。

以上より、機構は、本薬の効能・効果を、「子宮内膜症」とすることは妥当であると判断した。

(4) 用法・用量について

1) 用量設定の妥当性について

後期第Ⅱ相試験において、1mg/日、2mg/日及び 4mg/日の 3 群が設定され、推奨用量は 2mg/日と決定された。この結果を受けて、第Ⅲ相比較試験の本薬群及び長期投与試験においては本薬の用量として 2mg/日が投与され、有効性及び安全性が評価されている。

用量設定の妥当性について、申請者は以下のように説明している。

後期第Ⅱ相試験において、本薬 1mg/日、2mg/日及び 4mg/日の「全般改善度」の改善率は各々 63.8%、66.7%及び 73.2%であり、統計学的に有意な用量反応関係は認められなかったが ($p=0.3663$; Mantel-Haenszel の χ^2 検定)、用量の増加に伴う改善率の上昇傾向が認められた。全般改善度の構成要素である「月経時以外の自覚症状の概括改善度」、「ダグラス窩の硬結の改善度」及び「子宮可動性の制限の改善度」から検討した結果、1mg/日の有効性は、2mg/日及び 4mg/日に比較してやや劣ることが示唆された。また、構成要素の著明改善率、月経時以

外の自覚症状及び他覚所見の消失率から検討した結果、2mg/日に対して、4mg/日には有効性面で大きな付加的な効果が認められなかった。また、安全性については、有害事象及び副作用の発現率について、各用量群で同程度であった。

Gn-RH アゴニスト投与時には、血清中 E₂ 濃度を 30～50pg/mL に維持し骨密度の減少を最小限にして子宮内膜症病変を萎縮させることが期待できるという Therapeutic window の概念 (Am J Obstet Gynecol 166(2):740-5,1992) が提唱されており、この概念を参考に、Gn-RH アゴニスト投与時にエストロゲン製剤を併用する療法 (Add back 療法) が実施されている。本薬の用量と血清中 E₂ 濃度の関係について検討したところ、1mg/日、2mg/日、4mg/日の投与 8 週～投与終了時の血清中 E₂ 濃度の平均値 (中央値) は、各々 84.5pg/mL (72.5pg/mL)、37.4pg/mL (29.9pg/mL)、26.2pg/mL (21.1pg/mL) であり、用量反応関係が認められた ($p < 0.0001$; Jonckheere-Terpstra 検定)。Therapeutic window の概念を参考にとすると、1mg/日では血清中 E₂ 濃度の低下が不十分、4mg/日では Therapeutic window の下限値以下であった。

以上、本薬の用量と全般改善度の構成要素の改善率の検討結果、及び本薬の用量と血清中 E₂ 濃度の検討結果から、本薬の推奨用量は 2mg/日と設定された。

2) 増量及び減量について

機構は、後期第Ⅱ相試験において本薬の有効用量は 1 日 2mg と推察されたにもかかわらず、長期投与試験においては用量の増減が可能と設定された経緯について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期投与試験の計画段階では、本薬の投与量を個々の子宮内膜症患者で増減したときの有効性及び安全性の成績は得られていなかった。一般に、長期投与試験は、それまでに実施された臨床試験よりも投与期間が長いため、有効性及び安全性の確保のために、投与量の増減を許容している。したがって、本薬の長期投与試験では、2mg/日を通常用量とし、用量の増減を可能とした。1mg/日への減量を可能にした理由は低エストロゲン症状発現時の対処であった。4mg/日への増量を可能とした理由は、用量と血清 E₂ 濃度の間に用量反応関係が認められていることから、症状の改善が不十分で血清 E₂ 濃度抑制が不十分な場合本薬増量による更なる有効性の上昇が否定できないこと、また、一般的に、プロゲスチンによる不正子宮出血への対処として、プロゲスチンを増量することが知られているためであった。

機構は、内服量の増減によって、自覚症状及び副作用に改善は見られたかどうか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期投与試験において、135 例中 3 例 (2.2%) が低エストロゲンに関連する有害事象 (浮動性めまい 2 例、頭痛及び精神障害 1 例) への対処として 1mg/日に減量された。いずれの症例も本薬の減量によって症状は消失又は軽快し、3 例とも減量による有効性の減弱はなかった。4mg/日に増量された 19 例の増量の理由は、9 例が不正子宮出血の対処、8 例が有効性不十分、11 例が血清中 E₂ 濃度の低下が不十分であった (重複あり)。不正子宮出血への対処として増量された 9 例のうち、7 日以内に止血効果が確認されたのは 2 例であった。有効性が不十分、又は、血清中 E₂ 濃度の低下が不十分のために増量された症例は 16 例のうち、増量後に全般改善度が 1 段階以上改善したのは 6 例 (37.5%) で

あった。

増量例の多くは 24 週以降に増量されていることから、用量変更がなかった群（113 例）と増量された群（19 例）の 24 週及び投与終了時の全般改善度の改善率を比較したところ、両群ともに、24 週の改善率に比較して投与終了時の改善率は高値であり、両群の投与終了時の改善率は大きく変わらなかった。用量変更がなかった群（113 例）で、24 週以降に全般改善度が 1 段階以上改善した症例は 53 例（46.9%）であった。以上、増量された群の多くの症例で全般改善度が 1 段階以上改善したが、用量変更がなかった群でも同様であった。したがって、増量された群で認められた全般改善度の 1 段階以上の改善は、増量によるものか、投与期間の延長に伴うものかは不明で、有効性に対する増量の効果は明らかではなかった。

以上、用量の増減による有効性及び安全性に対する効果は明らかではなかったことから、本薬の用法・用量において適宜増減を設定する必要性はないと判断した。

機構は、後期第Ⅱ相試験において、主要評価項目である全般改善度の改善率は用量の増加に伴う上昇傾向が示唆されており、2mg/日より 4mg/日の改善率が高いことから、有効性の点からは 4mg/日が妥当であった可能性は否定できないと考える。一方で、第Ⅲ相比較試験の成績、子宮内膜症の治療経過及び本薬の臨床的位置付けを考慮すると、本薬の投与は比較的長期間になる場合も考えられるため、4mg/日の投与によって血清 E₂ 濃度が長期間低値に抑えられ、骨塩量減少等の安全性の影響が懸念されること、並びに 2mg/日で行われた長期投与試験における 52 週投与での有効性及び安全性の評価により、推奨用量を 2mg/日とする妥当性は示されていると考える。また、用量の増減については、その意義が明らかではないため、設定する必要はないと考える。以上、用量設定については、専門協議での議論をふまえて判断したい。

用法については、薬物動態試験等の情報も踏まえ、1 日 2 回の経口投与とすること、生殖発生毒性試験の結果より「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を「禁忌」としたこと、妊娠中の投与を避けるため、投与開始時期を「月経周期 2～5 日目」としたことについて妥当であると判断した。

3) 投与期間について

機構は、類薬には投与期間についての制限が設定されているが、本薬の有効性及び安全性の観点から、想定する本薬の投与期間について、子宮内膜症の病態・経過を踏まえて具体的に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。子宮内膜症治療薬として汎用されている Gn-RH アゴニストは、十分な治療効果を示すが、24 週間投与で自然経過を上回る骨密度の減少が報告されている。代表的な酢酸リュープロレリン徐放性注射剤の海外報告では、骨密度減少率は 24 週間投与で 3.2%、52 週間投与で 6.3%と、投与期間に依存した骨密度の減少が認められている（Obstet Gynecol 91:16-24,1998）。このため、すべての Gn-RH アゴニストには 6 ヶ月までの投与期間制限がある。また、ダナゾールも重篤な血栓症などの副作用の面から標準投与期間が約 4 ヶ月とされている。一方、第Ⅲ相比較試験において、本薬群における投与前後の骨密

度変化率は酢酸ブセレリン群と比較して有意に小さかった ($p=0.0030$; t 検定)。また、酢酸ブセレリン群では骨代謝マーカーが経時的に上昇したのに対し、本薬群では骨代謝マーカーへの影響はほとんど認められず、本薬の骨代謝に及ぼす影響は軽微であると考えられた。さらに、長期投与試験において、本薬の投与期間の延長による累積的な骨密度減少は認められなかった。本薬で高頻度に認められた不正子宮出血は、忍容性は高いと考えられ、本薬で認められた他の副作用も含め投与期間を制限するような副作用は認められなかった。

また、本薬には投与期間の延長に伴う耐薬性が認められていない。前期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験のいずれにおいても、本薬の全般改善度、構成要素の改善度及び下位評価項目の改善率は投与期間の延長に伴い上昇した。長期投与試験においては、有効性は投与 52 週まで維持され、投与 24 週時に比較して投与 52 週時ではより多くの症例が改善又は改善傾向を示した。これらのことから、標準的な治療期間と考えられる 24 週間を超えて改善傾向を示す症例もかなり存在することが明らかとなり、安全に長期投与可能な薬剤の存在意義はあるものと考えられた。本薬の臨床試験では、投与終了後の再発・再燃について調査していないが、長期投与試験の結果、投与期間中は改善例の効果は維持されており、類薬の情報を参考にすれば、本薬の長期投与により子宮内膜症の進展を長期に抑制することで、閉経までのライフサイクルにおける再発・再燃の回数の減少が期待される。

以上より、本薬の投与期間を制限する必要はないものとする。しかしながら、第Ⅲ相比較試験では本薬の投与 24 週時の全般改善度は 78.1%と約 8 割の患者で有効性が示されていること、長期投与試験において少数例ではあるが、24 週時で悪化している症例では 52 週時でも効果不十分であったことを考慮すると、投与 6 ヶ月時点で個々の患者の臨床症状並びに挙児希望などを考慮し、その後の投与継続を判断することが適切と考える。本薬の効果が認められないにもかかわらず漫然と投与されることを防ぐため、長期投与試験の情報を含め、臨床現場に全臨床試験成績の詳細な情報提供を行うとともに、製造販売後において得られる長期の治療成績の情報も臨床現場に詳細な情報提供を行う。また、本薬の投与期間と、投与終了後から症状の再発・再燃までの期間の関係については、製造販売後の検討課題と考えている。

機構は、本薬の投与期間を 1 年間と限定する必要は必ずしもないものとする、投与継続にあたっては、定期的に有効性及び安全性の確認を行うこと、並びに特に 1 年を超える長期投与や投与中止後の症状の再燃等については、製造販売後等に十分な情報の収集を行い、臨床現場に適切な情報を提供することが必要であるとする。長期投与に関する安全性については、「(5) 安全性について」の項で述べる。

これら機構の判断及び注意喚起の方策については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 安全性について

1) 不正子宮出血

本薬投与中に最も多く認められた副作用は不正子宮出血であり、高頻度に認められている。また、第Ⅲ相比較試験においては、酢酸ブセレリンと比較して不正子宮出血が継続する症例

が多かったため、貧血のリスク、治療継続のコンプライアンスに関わる問題や、他の出血の原因の検索を考慮するなどの検討の必要があると考えられる。申請者は、本薬投与における子宮出血に関わる本薬の安全性について以下のように説明している。

子宮内膜症患者を対象とした全5試験（臨床薬理試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験）を併合した528例において、本薬投与により不正子宮出血は60.6%（320/528例）と高頻度に認められ、不正子宮出血は本薬投与による有害事象のうち最も留意すべきものと考えられる。しかしながら、その程度はほとんどが軽度又は中等度であり、重篤な有害事象に該当するものはなかったこと、及び投与中止例は少なかったことから、忍容性は高いと考えられる。重度と判定された症例は3例であり、1例は過多月経、1例は子宮筋腫及び貧血、1例は子宮筋腫及び貧血をそれぞれ投与前から合併していた症例であった。また、本薬投与中、「通常の月経程度」以上の総出血日数が総投与期間の25%以上に及んだ症例は第Ⅲ相比較試験では3.3%（4/121例）、長期投与試験では0.8%（1/129例）と少なかった。さらに、投与継続に伴い、出血の発現頻度、程度及び日数は減少する傾向が認められた。不正子宮出血は、ほとんどの症例で投与中又は投与終了後1ヵ月以内に消失した。本薬投与による不正子宮出血に併発して貧血又は関連する臨床検査値異常の有害事象（赤血球数減少、ヘモグロビン濃度低下及びヘマトクリット値減少）が21例認められたが、その程度はほとんどが軽度又は中等度であった。また、21例のうち、赤血球数が $300 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満又はヘモグロビン濃度が8.0g/dL未満まで低下した症例は2例のみであり、2例ともに症例登録時の主訴として過多月経を有し、治験薬投与開始前より鉄剤を投与されていた。これら2例を含め、貧血又は関連する臨床検査値異常の有害事象による投与中止例はなく、重篤な有害事象に該当するものもなかった。また、貧血に関連する臨床検査値の本薬投与後の平均値の変動については、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値に減少は認められず、不正子宮出血によるこれらの検査値への影響は小さいものと考えられる。以上より、本薬投与による不正子宮出血は重大なリスクではないと判断した。しかしながら、不正子宮出血が高頻度に認められたこと、及び持続的に発現する症例も認められたことから、患者への十分な説明が必要と判断し、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に、患者にあらかじめ十分に説明する旨を記載することとした。

機構は、臨床試験中で発現した本薬による出血・貧血は、既存の子宮内膜症治療薬による薬物治療と比較した場合、安全性の観点から許容範囲内と考えられるのかについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相比較試験において、本薬群では、酢酸ブセレリン群に比較して持続的に出血が認められる症例が多く、因果関係が否定できない不正子宮出血の発現率は、本薬群及び酢酸ブセレリン群で、各々94.6%（122/129例）及び67.5%（85/126例）であった。因果関係が否定できない貧血又は関連する臨床検査値異常は、酢酸ブセレリン群では認められなかったのに対し、本薬群では6.2%（8/129例）に認められた。

症例毎に、投与中の不正子宮出血の出血パターンについて、大きく以下の3つに分類して検討した。

パターン① 間歇的：ある程度の無出血期間を経て出血が繰り返される症例。

パターン② 持続的：無出血期間が少なく、持続的に出血が認められる症例。

パターン③ 後半無出血：投与期間を通じてほとんど出血が認められない症例、又は、投与前半は①又は②のパターンで発現するものの、投与後半にはほとんど出血が認められない症例。

各々の出血パターンに分類された症例の割合は、①～③の順に酢酸ブセレリン群では 25.6% (30/117 例)、1.7% (2/117 例) 及び 72.6% (85/117 例)、本薬群では 28.1% (34/121 例)、44.6% (54/121 例) 及び 27.3% (33/121 例) であり、本薬投与時は無出血期間が少なく持続的に出血が認められる症例が多く、酢酸ブセレリン投与時は投与後半に無出血となる症例が多かった。そのため、それらを集計した場合には、本薬群に比べ酢酸ブセレリン群で、出血が認められた症例の割合及び平均出血日数が、投与継続に伴い大きく漸減したものと考えられる。一方、貧血又は関連する臨床検査値異常が認められた症例の多くは子宮筋腫又は子宮腺筋症の合併例 (18/21 例) であり、貧血又は関連する臨床検査値異常の発現率は、子宮筋腫又は子宮腺筋症の合併がある群では、ない群に比べて高かった。しかしながら、輸血等の緊急処置を要するような大量出血は認められず、貧血は鉄剤投与によりコントロール可能であった。これらのことから、貧血の発現に留意する必要があるものの、本薬投与による不正子宮出血及び貧血は、安全性の観点からは許容範囲内であると考ええる。ただし、出血が持続する場合には子宮の悪性腫瘍等に起因する出血との鑑別にも留意する必要がある。以上を踏まえ、貧血の発現や悪性腫瘍等との鑑別に関する留意点について、使用上の注意の重要な基本的注意の項において、以下の注意喚起を行う。

「(4) 本薬投与により不正出血がみられる。その程度には個人差があり、投与中に出血が持続する場合もあるので、患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経時に比べて出血量が多く持続日数が多い場合には、医師へ相談するよう指導すること。このような患者には必要に応じて血液検査を実施し、貧血が認められた場合には鉄剤の投与又は本薬の投与中止等適切な処置を行うこと。なお、貧血の発現率は、子宮筋腫又は子宮腺筋症のある患者では、ない患者に比べ高い傾向が認められている。」

「(5) 本薬を長期投与する場合には以下の点に注意すること。

- 1) 不正出血が持続的に認められている患者は、類似疾患（悪性腫瘍等）に起因する出血との鑑別に留意し、定期的に画像診断等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。また、必要に応じ細胞診等の病理学的検査の実施を考慮すること。」

機構は、臨床試験において本薬投与中に発現した不正出血への対処について、止血剤が投与された症例もあるが、どのような薬剤が投与され、有効な止血が得られたか否かについて尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。国内で実施した子宮内膜症患者対象の全 5 試験において、本薬投与により不正子宮出血は 320 例に認められ、このうち、止血の目的で薬剤による処置が行われたのは 68 例 (21.3%) であった。使用された薬剤のうち多かったのは抗プラス

ミン剤 62 例 (19.4%)、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム 57 例 (17.8%)、マレイン酸エルゴメトリン 11 例 (3.4%) 等であった。本薬の臨床試験においてホルモン剤の併用は禁止されていたため、ホルモン剤を用いた止血は行われなかった。薬剤の処置により有効な止血が得られたか否かについて検討を行ったところ、第Ⅲ相比較試験において止血剤が投与された 18 例のうち出血が減少又は消失した症例は 7 例、長期投与試験において止血剤が投与された 13 例のうち出血が減少又は消失した症例は 10 例であった。一方、これらの症例の本薬投与期間を通じた出血推移を見ると、止血剤を使用していない時期にも出血の程度が変化していた。本薬を投与した場合の出血の特徴として、必ずしも出血が投与期間中に連続して認められておらず、出血の程度にも変化が見られ、出血と消失を繰り返すなど出血のパターンは様々ではない。前述の止血剤使用前後で出血が減少又は消失した症例についても、出血の程度が軽くなったことが止血剤の効果によるものか、患者固有の出血の程度の変化によるものか判別は困難であった。以上より、臨床試験成績からは不正子宮出血に対する止血剤の効果の評価は困難であった。

一般にプロゲスチン使用時の不正子宮出血に対して、海外では子宮内膜を安定化させるためのエストロゲンが使用される場合が多く、また、エストロゲン・プロゲスチン配合剤、NSAIDs、子宮収縮剤等も用いられている。国内ではダナゾールによる不正子宮出血に対してエストロゲン・プロゲスチン配合剤、止血剤等が使用され、機能性子宮出血の場合には、プロゲスチン、エストロゲン・プロゲスチン配合剤、止血剤などが使用されている。しかしながら、本薬の臨床試験ではホルモン剤の併用を禁止していたため、エストロゲン等の併用経験はない。また、本薬の臨床試験において不正子宮出血に対する止血剤の効果は不明確であった。さらに、長期投与試験においては出血を抑えるために本薬を増量した症例が認められたが、出血に対する増量の影響は不明であった。

一方、本薬投与により認められた不正子宮出血は、そのほとんどが本薬の投与終了又は投与中止後には消失していることから、出血に対する処置の一つとして投与を中止することが考えられる。しかしながら、臨床試験でのほとんどの症例は投与を中止することなく継続可能であった。また、有害事象としての貧血又は関連する臨床検査値異常の有害事象は 21 例に認められたが、そのうち 6 例は無処置、15 例は本薬投与中又は投与終了後に鉄剤の投与が行われ、全例で本薬の投与は継続された。

以上より、本薬投与により不正子宮出血は高頻度に認められたが、忍容性が高いと考えられること、臨床試験において重篤な不正子宮出血又は重篤な貧血は認められていないこと、並びに投与継続に伴い、出血の発現頻度、程度及び日数は減少する傾向が認められたことから、不正子宮出血又は貧血が現れた場合には、患者個々の状態を注意深く観察しながら投与継続の判断をすべきであると考ええる。臨床試験成績からは、本薬投与による不正子宮出血に対して有効な止血剤を明らかにすることが出来なかったことから、この点は製造販売後の情報収集における検討課題と考えている。

機構は、臨床試験成績から得られた不正子宮出血の経過や、出血に対する診断・治療を含めた対処に関する情報提供を十分に行い、製造販売後に更なる情報を収集するとの申請者の対応については概ね妥当であると判断した。

2) 低エストロゲンに伴う有害事象

本薬投与により血清中 E_2 濃度が低下し低エストロゲン状態となることから、有害事象として、不正子宮出血に次いで低エストロゲン症状としてのほてり及び頭痛が高頻度に認められている。代表的な低エストロゲン症状（ほてり、頭痛、筋骨格硬直、動悸、浮動性めまい）について、申請者は以下のように説明している。

子宮内膜症患者を対象とした臨床試験のうち長期投与試験を除く 4 試験を併合した 393 例において、因果関係が否定できない低エストロゲン症状の発現率は、ほてり 18.8% (74 例)、頭痛 12.0% (47 例)、筋骨格硬直 1.0% (4 例)、動悸 1.3% (5 例) 及び浮動性めまい 3.3% (13 例) であり、ほてり及び頭痛は高頻度に認められたが、その他はいずれも 5% 未満であった。因果関係が否定できない低エストロゲン症状はいずれも軽度又は中等度であり、重度のものはなかった。また、重篤な有害事象としての低エストロゲン症状は認められなかった。因果関係が否定できない低エストロゲン症状による投与中止例は、ほてり 2 例 (0.5%)、動悸 1 例 (0.3%)、浮動性めまい 2 例 (0.5%) であった。

第Ⅲ相比較試験における、本薬群及び酢酸ブセレリン群での因果関係が否定できない低エストロゲン症状の発現率は、ほてりが各々 49.6% (64/129 例)、67.5% (85/126 例)、頭痛が各々 24.8% (32 例)、34.1% (43 例)、筋骨格硬直が各々 3.1% (4 例)、8.7% (11 例)、動悸が各々 2.3% (3 例)、6.3% (8 例)、浮動性めまいが各々 3.9% (5 例)、6.3% (8 例) であり、いずれも本薬群で発現率が低かった。低エストロゲン症状により投与中止又は休薬に至った症例は、本薬群で 2 例 (1.6%)、酢酸ブセレリン群で 7 例 (5.6%) と本薬群で少なかった。また、低エストロゲン症状のうち最も頻度が高かったほてりについて、重度のものはいずれの投与群でも認められなかったが、酢酸ブセレリン群では中等度が 10 例 (7.9%) 認められたのに対し、本薬では中等度は 1 例 (0.8%) のみであり、酢酸ブセレリン群で中等度の症例が多かった。また、部分集団別の検討では、因果関係が否定できないほてり、頭痛ともに特に発現率が高い部分集団は認められなかった。

長期投与試験における因果関係が否定できない低エストロゲン症状の発現率は、ほてり 8.9% (12 例)、頭痛 18.5% (25 例)、筋骨格硬直 1.5% (2 例)、動悸 5.2% (7 例) 及び浮動性めまい 5.9% (8 例) であった。ほとんどの低エストロゲン症状は投与 24 週超に減少傾向であり、いずれも軽度又は中等度であった。因果関係が否定できない低エストロゲン症状による投与中止例、及び重篤な有害事象としての低エストロゲン症状は認められなかった。

以上の低エストロゲン症状の他、エストロゲン低下によりうつ症状があらわれることがあるが、子宮内膜症患者を対象とした臨床試験のうち長期投与試験を除く 4 試験を併合した 393 例では、因果関係が否定できないうつ病及び抑うつ気分が各々 1.3% (5 例)、0.3% (1 例) に認められた。6 例のうち 1 例は重度と判定され、治験薬が投与中止された。その他 5 例はいずれも軽度であり、治験薬の投与は継続され、5 例とも消失した。長期投与試験において因果関係が否定できないうつ病又は抑うつ気分は認められなかった。

以上より、本薬投与による低エストロゲン症状の発現率は、酢酸ブセレリン群のそれに比較して低く、その程度は軽度であった。また、本薬群では酢酸ブセレリン群に比較して程度の重いほてり・のぼせが長期間に及ぶ症例は少なかった。この違いは、本薬群の血清中 E_2 濃

度が酢酸ブセレリン群と比較して高値であったことによるものと考えられる。なお、うつ症状に関連する有害事象は低頻度であったものの、重度のものが1例認められていることから、使用上の注意の「慎重投与」の項で、うつ病又はうつ状態の患者並びにそれらの既往歴のある患者について注意喚起することとした。

機構は、酢酸ブセレリン投与時と比較して本薬投与時の低エストロゲン症状は発現率も低く比較的軽度であるという本薬の利点は示されていると考える。一方で、低エストロゲン症状及び骨密度低下への対処として、Gn-RHアゴニスト投与時にエストロゲン製剤を併用するAdd-back療法が用いられていることから、本薬投与時の低エストロゲン症状及び不正出血に対し、本薬とエストロゲン製剤が併用される可能性があると考ええる。その場合には血清E₂濃度の上昇により本薬の有効性が減弱する可能性も否定できない。機構は、本薬とエストロゲン製剤が併用された場合の有効性と安全性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。エストロゲン製剤の併用は、本薬投与時に発現する不正子宮出血に対して止血効果が期待できるとともに、低エストロゲン症状に対して有効である可能性がある。Add-back療法に用いられている薬剤を参考にとすると、本薬投与時に発現する不正子宮出血及び低エストロゲン症状に対しては、結合型エストロゲン（プレマリン0.625mg/日）が併用される可能性が高い。酢酸リュープロレリン徐放性注射剤に結合型エストロゲンを併用したAdd-back療法の報告では、酢酸リュープロレリン徐放性注射剤を単独で投与したときの血清中E₂濃度は15pg/mL未満であったが、結合型エストロゲンを併用したときの血清中E₂濃度は39.1pg/mLで、結合型エストロゲンの併用により、血清中E₂濃度は上昇するものの、Therapeutic window（30～50pg/mL）の範囲内に維持された（中村ら、エンドメトリオーシス研究会誌、1997年）。本薬の臨床試験においては、結合型エストロゲンを併用したときの血清中E₂濃度のデータはない。本薬2mg/日投与中の血清中E₂濃度（投与8週～投与終了時）の平均値は、後期第Ⅱ相試験では37.4pg/mL、第Ⅲ相比較試験では36.3pg/mLであった。上述のAdd-back療法の報告を参考にとすると、本薬と結合型エストロゲンを併用した場合の血清中E₂濃度は、ほぼTherapeutic windowの範囲内に維持されることが考えられるが、上限値を若干超える場合も推定される。実際、第Ⅲ相比較試験の本薬（2mg/日）投与群において、投与中の血清中E₂濃度と全般改善度の改善率の関係について検討した結果、血清中E₂濃度10pg/mL未満の群で86.7%（13/15例）、10pg/mL以上50pg/mL未満の群で75.0%（66/88例）、50pg/mL以上の群で84%（21/25例）であった。これらのことから、本薬と結合型エストロゲンが併用された場合、血清中E₂濃度がTherapeutic windowの上限値を若干超えたとしても、有効性に大きな影響はないと考えられる。このことは、本薬の有効性には直接的な子宮内膜症細胞の増殖抑制作用が関与しているためと考えられる。

Gn-RH アゴニストの Add-back 療法は、Gn-RH アゴニスト単独投与に比較して、低エストロゲン症状の発現率や骨密度低下率が低く、安全性が高いと報告されている（Obstet Gynecol 99(5 Pt 1):709-19,2002、Fertil Steril 82(5):1303-8,2004）。これらのことから、本薬と結合型エストロゲンが併用された場合、血清中E₂濃度がTherapeutic windowの上限値を若干超えたとしても、安全性に大きな影響はないと考えられる。

機構は、申請者の血清中E₂濃度に基づく考察は、あくまでも本薬を単独投与した場合の血清中E₂濃度の個体差と有効性の関連に関する情報にとどまるため、血清E₂濃度の上昇の程度

を含め、本薬とエストロゲン製剤併用時の有効性及び安全性を支持する情報は得られていないと考える。一時的な止血や低エストロゲン症状の緩和を目的に併用投与が行われる場合については有効性及び安全性に与える影響は大きくないと推察される一方、本薬投与時には高頻度で不正子宮出血が認められ、出血が持続する症例も多いことから、出血コントロール目的でエストロゲン製剤と本薬が長期にわたって併用されて本薬の有効性が減弱する可能性も考えられる。本薬とエストロゲン製剤の併用を制限する必要はないと考えるものの、長期間の併用については現時点では推奨すべきではなく、製造販売後の使用経験や海外の使用実績などから情報が得られた時点で適切に情報提供を行うべきであるとする。以上については、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

3) 投与終了後の卵巣機能の回復について

申請者は、本薬投与中は、血清中 E_2 濃度低下、排卵抑制がみられ、卵巣機能が抑制された状態にあることから、投与終了後の卵巣機能の回復としての再来月経及び妊娠に関して以下のように説明している。

子宮内膜症患者を対象とした試験のうち、前期第Ⅱ相試験を除く 4 試験（後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、臨床薬理試験及び長期投与試験）において、再来月経について調査したところ、456 例中 451 例で再来月経が確認された。その他 5 例のうち、1 例（第Ⅲ相比較試験）は妊娠、1 例（後期第Ⅱ相試験）は Gn-RH アゴニストを使用したため、1 例（後期第Ⅱ相試験）は来院しなかったため、2 例（長期投与試験）は同意撤回のため、再来月経が確認されなかった。

再来月経開始日までの日数について、3 試験（後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び臨床薬理試験）の併合において、再来月経までの日数の平均値±標準偏差（中央値）は、1mg/日群 29.2 ± 8.9 日（27.5 日）、2mg/日群 29.5 ± 10.1 日（28.0 日）及び 4mg/日群 33.4 ± 17.5 日（30.0 日）であり、1mg/日群及び 2mg/日群と比較し 4mg/日群でやや長かったが、その差はわずかであった。第Ⅲ相比較試験における再来月経までの日数の平均値±標準偏差（中央値）は、本薬群及び酢酸ブセレリン群で、各々 28.9 ± 8.8 日（28.0 日）、 48.6 ± 19.2 日（45.5 日）であり、酢酸ブセレリン群に比べ、本薬群で有意に短かった（ $p < 0.0001$; Wilcoxon 2 標本検定）。長期投与試験における再来月経までの日数の平均値±標準偏差（中央値）は、29.9 日±11.8（27.5 日）であった。長期投与試験を含め再来月経を調査した 4 試験において再来月経までの期間は約 1 ヶ月であり、投与終了後速やかに卵巣機能は回復するものと考えられた。

本薬投与終了後の妊娠率を調査した国内の試験成績はないが、海外で実施された 2 試験（いずれも参考資料）では、1 年以上の不妊歴を有する子宮内膜症患者に本薬 2mg/日を 6 ヶ月以上投与したとき、45 例中 20 例（44.4%）が投与終了後から 22 ヶ月以内に（報告書番号 A01177）、76 例中 23 例（30.3%）が投与終了後から平均 8.4 ヶ月以内に（報告書番号 A01176）妊娠した。また、海外では本薬の 2mg とエチニルエストラジオールの 0.03mg との配合剤が経口避妊薬として使用されており、投与終了後に挙児希望を有する 652 例における投与終了後 1 年以内の妊娠率は 94%であったと報告されている（Gyne. 26:112-4,2005）。配合剤の服用期間は 1～90 周期（平均 21.5 周期）で、30%は 2 年以上の服用、対象の年齢は 14～41 歳（平均 27 歳）であった。

機構は、臨床試験成績から、本薬投与終了後の早期に卵巣機能は回復すること、及び本薬を含む経口避妊薬の投与経験から、本薬投与により妊孕性が損なわれる可能性は低いことが示されていることから、本薬が卵巣機能及び妊孕性に不可逆的な影響を与える可能性は低いと判断した。

4) 若年患者における安全性

Gn-RH アゴニスト投与においては骨塩量の低下が投与期間の制限となっているため、骨塩量が最大限に達していないと考えられる若年患者への安全性が懸念される。今回提出された本薬の子宮内膜症患者における5試験の組み入れ基準はいずれも20歳以上とされており、19歳以下の患者における有効性及び安全性のデータは得られていない。機構は、若年患者に対する本薬の有効性と安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨塩量は20歳代前半で最大値に達する（Calcif Tissue Int 63:202-7,1998）とされていることより、半年間の投与で3～5%の骨密度が減少する Gn-RH アゴニストは20歳代前半までの骨塩量が最大値に達していない患者に対して使用しづらい。20歳代前半までの子宮内膜症患者の割合については、平成9年度厚生省心身障害研究班の調査（「リプロダクティブヘルスからみた子宮内膜症の実態と対策に関する研究」平成9年度研究報告書）によると、推定される年間の受診患者（約13万人）のうち、15～19歳の患者の割合は1.8%、20～24歳の患者の割合は11.1%と報告されており、日本子宮内膜症協会のアンケート結果（「子宮内膜症医療の現実. 子宮内膜症の事実」1998年）によると、20歳代前半の患者の約40%に Gn-RH アゴニスト（酢酸ブセレリン等）が使用されているのが現状である。

第Ⅲ相比較試験における、年齢別の全般改善度の改善率及び骨密度変化率の平均値を以下に示す。

表 15 年齢別の全般改善度の改善率及び骨密度変化率（第Ⅲ相比較試験）

年齢（歳）	全般改善度の改善以上の症例（改善率）		骨密度変化率の平均値±標準偏差（%）	
	本薬群	酢酸ブセレリン群	本薬群	酢酸ブセレリン群
20 ≤ <30	41/43 例 (81.4%)	29/36 例 (80.6%)	-1.223 ± 2.515 (n=17)	-2.541 ± 1.475 (n=12)
30 ≤ <40	42/57 例 (73.7%)	52/61 例 (85.3%)	-1.243 ± 2.169 (n=17)	-2.057 ± 2.217 (n=26)
40 ≤	23/28 例 (82.1%)	20/28 例 (71.4%)	0.047 ± 2.326 (n=7)	-4.446 ± 3.214 (n=7)

本薬の全般改善度の改善率は、年齢による大きな違いはないと考えられた。また、本薬の骨密度減少の程度は40歳代に比較して20歳代、30歳代でやや大きかったものの、20歳代と30歳代の骨密度減少は同程度で、20歳代で特に骨密度減少が大きいという成績ではなかった。また、骨密度減少の程度は、いずれの年齢においても、酢酸ブセレリン投与時の骨密度減少の程度に比較して軽度であると考えられた。

また、第Ⅲ相比較試験における、本薬投与後に発現する比較的良好に見られる副作用（10%以上）のうち、低エストロゲン作用に関連する副作用の年齢別の発現率は、20代、30代及び

40代それぞれにおいて、「不正子宮出血」95.3% (41/43 例)、94.8% (55/58 例) 及び 2.9% (26/28 例)、「ほてり」48.8% (21/43 例)、51.7% (30/58 例) 及び 46.4% (13/28 例)、頭痛 32.6% (14/43 例)、20.7% (12/58 例) 及び 21.4% (6/28 例) であり、特筆すべき差ではないと考えられた。

以上より、年齢は本薬の有効性、安全性に大きな影響を与えないと考えられ、本薬は骨塩量が最大値に達していない患者においても十分な有効性を示し、安全性も許容範囲内であると考えられる。本薬は Gn-RH アゴニストで問題となる骨代謝に及ぼす影響は軽微であることから、骨塩量が最大値に達していない患者に対して、Gn-RH アゴニストに比較して使用しやすいと考えられる。

機構は、現在までに 20 歳未満の患者における情報は得られていないことから、上述の説明により骨塩量が最大値に達していない者も含む若年患者における本薬の安全性が必ずしも担保されるとはいえず、リスクとベネフィットのバランスが異なる可能性は否定できないため、提出された臨床試験成績からは若年患者に本薬を積極的に推奨する根拠は得られていないと考える。しかしながら、Gn-RH アゴニストと比較して骨密度への影響が少ないという本薬のメリットは示されており、若年患者に対しても同様のメリットが得られる可能性は示唆されることから、製造販売後において骨密度の変化等を慎重に観察しつつ有効性及び安全性の情報収集を十分に行い検討する必要があると考えるものの、20 歳未満の患者に対する使用を制限する必要はないと考える。なお、申請者は、製造販売後調査において、若年患者における有効性及び安全性に関する情報収集を行うと回答している。

若年患者に対する投与については、専門協議での議論をふまえて判断したい。

5) 長期投与における安全性

国内第Ⅲ相長期投与試験においては、52 週までの使用経験が得られており、主な因果関係が否定できない有害事象（副作用、3%以上）について、観察期間毎の発現率を下表に示した。

表 16 主な副作用の観察期ごとの発現率

	観察期間								
	全期間			0 週 < ≤24 週			24 週 < *		
副作用名	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
不正子宮出血	97	71.9	102	94	69.6	96	79	58.5	81
頭痛	25	18.5	29	15	11.1	16	18	13.3	19
便秘	14	10.4	14	13	9.6	13	9	6.7	9
悪心	13	9.6	14	10	7.4	10	5	3.7	5
ほてり	12	8.9	13	9	6.7	10	6	4.4	6
月経過多	12	8.9	16	1	0.7	1	11	8.1	15
体重増加	11	8.1	11	5	3.7	5	11	8.1	11
浮動性めまい	8	5.9	8	7	5.2	7	6	4.4	6
乳房不快感	8	5.9	8	7	5.2	7	2	1.5	2
倦怠感	8	5.9	8	5	3.7	5	6	4.4	6
骨密度減少	8	5.9	8	2	1.5	2	8	5.9	8
動悸	7	5.2	7	4	3.0	4	5	3.7	5
接触性皮膚炎	7	5.2	7	5	3.7	5	4	3.0	4
下腹部痛	5	3.7	5	1	0.7	1	4	3.0	4
下痢	5	3.7	5	3	2.2	3	2	1.5	2
背部痛	5	3.7	5	1	0.7	1	4	3.0	4
疲労	5	3.7	5	4	3.0	4	4	3.0	4
傾眠	4	3.0	4	3	2.2	3	2	1.5	2
腹部膨満	4	3.0	4	4	3.0	4	0	0.0	0
胃部不快感	4	3.0	5	2	1.5	2	3	2.2	3
ざ瘡	4	3.0	4	4	3.0	4	3	2.2	3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	3.0	4	1	0.7	1	4	3.0	4

発現率：該当機関に発現が認められている症例の割合。

*：投与 24 週より発現が継続しているものを含む。

申請者は、投与期間毎の副作用発現率及び重症度について以下のように説明している。観察期間毎の発現率が、投与 24 週以内に比べ、投与 24 週超に 2 倍以上であったものは、月経過多、体重増加、骨密度減少、下腹部痛、背部痛及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。これらの発現時期については、体重増加は投与 24 週以内、投与 24 週超の発現日であった症例は各々 5 例、6 例であり、投与期間の延長に伴う症例数の増加は認められなかった。骨密度減少は、発現時期が投与 24 週超であった 6 例のうち 3 例は、投与 24 週時の骨密度測定結果により有害事象と判断された症例であった。すなわち、これら 3 例は、骨密度測定日が投与 24 週（投与 168 日）を超えていたことから集計上投与 24 週超での発現時期に集計されたものであった。実際、投与 24 週、投与 52 週時の骨密度測定結果により有害事象とされた症例数は、各々 5 例、3 例であり、投与期間の延長に伴う症例数の増加は認められなかった。下腹部痛、背部痛及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は、発現時期が投与 24 週以内であった症例数に比較し、投与 24 週超であった症例数は増加したものの、いずれも 5

例以下と少数例の発現であり、重症度は軽度又は中等度ですべて消失した。以上より、投与期間の延長に伴う特記すべき有害事象の変化は認められなかった。

機構は、投与期間が長期になるにしたがって懸念される安全性について、特に、Gn-RH アゴニスト及びダナゾールの投与期間の制限因子となっている骨塩量減少及び血栓症のリスクについて、具体的に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨密度の減少のリスクについては、Gn-RH アゴニストは、24 週間投与で自然経過を大きく上回る 3～5%の骨密度の減少が報告されており（下表参照）、それが投与期間の制限因子となっている。

表 17 投与 24 週（6 ヶ月）における Gn-RH アゴニストの骨密度変化率

薬剤	骨密度変化率（平均値） 〔症例数〕
酢酸ブセレリン点鼻液（植村ら、産科と婦人科 1995）	-3.4%〔20〕
酢酸ナファレリン点鼻液（水口ら、臨床医薬 1992）	-3.3%〔16〕
酢酸ゴセレリン徐放性注入剤（1.8 mg）（水口ら、産婦人科の世界 1994）	-4.7%〔23〕
酢酸リュープロレリン徐放性注射剤（3.75 mg）（松尾ら、日産婦誌 2000）	-4.9%〔49〕

一方、第Ⅲ相比較試験（24 週間投与）において、本薬の骨密度変化率（平均値）は-1.0%で酢酸ブセレリンの-2.6%と比較して有意に小さかった（ $p=0.0030$; t 検定）。さらに、長期投与試験（52 週間投与）において、投与 24 週時及び 52 週時の骨密度変化率に差がなく、投与期間の延長による累積的な骨密度減少は認められなかった。また、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験において、本薬では骨代謝マーカーへの影響はほとんど認められず、本薬の骨代謝に及ぼす影響は軽微であると考えられた。これらのことから、本薬を 52 週間以上投与したとしても骨密度の減少は軽微であると推定する。

血栓症に関して、本薬の国内外の 16 週～52 週投与での臨床試験（789 例）では血栓症は認められていない。また、本薬の国内全臨床試験（528 例）では、凝固系への影響は認められなかった。さらに、海外で経口避妊薬として使用されている Vallette（本薬 2mg とエチニルエストラジオール 0.03mg の合剤）での血栓症の発現は、20 年 月 日～20 年 月 日の 1 年間では 9 例であり、その発現率は、年間 10 万例の使用あたり 0.98 例と、自然発症率を上回るものではないと報告されている（Periodic Safety Update Report、20 年）。これらのことから、本薬を 52 週間以上投与したとしても血栓症のリスクは少ないと考える。

以上より、本薬が 52 週を超えて投与された場合でも、骨密度の減少は軽微であると推定され、類薬で報告されている血栓症のリスクは少なく、いずれも投与期間の制限のリスクにはならないと考える。しかしながら、本薬の国内外の臨床試験においては 52 週までの臨床試験成績しかないことから、申請者としては、1 年を超える本薬の投与は漫然と行うべきではなく、重症例など治療上必要と判断される場合にのみ投与されるべきと考え、さらにその場合であっても、血液検査や骨塩量の検査が必要と考え、添付文書の使用上の注意「重要な基本的注意」において、「本薬の 1 年を超える投与における有効性及び安全性は確立していないので、1 年を超える投与は治療上必要と判断される場合にのみ行い、定期的に臨床検査（血液

検査、骨塩量検査等）等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。」と記載することによって注意喚起を行うこととする。

機構は、長期投与試験の結果から、投与期間が長期になるにしたがって安全性のプロファイルが大きく変化することがないとする申請者の説明は了承できると考える。また、有効性の項でも述べたように、定期的な臨床検査等により安全性が確認され、有効性が維持されており、他の治療方法より本薬の投与が適切であると判断される限り、投与期間を制限する必要はないと考える。一方で、提出された臨床試験での投与経験は 52 週にとどまっており、長期投与試験において副作用の増加傾向が認められなかったとの結果が本薬のさらなる長期投与における安全性を担保しうるものではないと考える。子宮内膜症の治療経過における本薬の位置付けを踏まえると本薬の投与期間は長期にわたる可能性が否定できないことから、長期投与における有効性及び安全性の情報を収集する必要があると同時に、本薬投与中には定期的に患者個人における有効性及び安全性の評価が行われ、治療経過に応じた継続の可否の判断が行われるよう、適切な情報提供がなされる必要があると考える。

以上より、機構は、第Ⅲ相比較試験の結果から、既承認 Gn-RH アゴニストである酢酸ブセレリンと比較して、低エストロゲン症状の発現が少ない、骨塩量の低下は軽度であると考ええる。一方で、持続的に不正子宮出血がみられることが多く、他の疾患との鑑別や貧血への対応が必要とされること等の注意喚起を適切に行う必要があると考える。

また、不正子宮出血への対処、並びに 1 年を超える長期投与及び若年患者にへの投与における有効性及び安全性に関しては、提出された臨床試験からは情報が十分に得られていないことから、製造販売後の適切な調査等により情報収集を行うべきであると考ええる。製造販売後調査については後述する。

(6) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。製造販売後の検討課題としては、本薬の不正子宮出血に対する適切な止血方法の検討、本薬の投与期間と本薬投与終了後の再燃・再発までの期間との関係の検討、軽症の子宮内膜症患者における使用実態及び治療成績に関する検討及び本薬の 1 年を超える長期使用における検討が必要であると考ええる。したがって、本薬の適正使用のための情報収集を行う目的で、製造販売後調査を計画した。

本薬の使用成績調査（調査予定症例数：3000 例/3 年間）において、有害事象や有効性の調査の他、止血剤使用の有無及び止血剤の種類とその止血効果を調査する。一方、本薬の 1 年を超える投与における有効性と安全性の調査は、本薬の使用成績調査における使用成績調査票の回収時点で、長期投与例（9 ヶ月以上投与され、1 年以上継続予定）が確認できた全例を再登録し、長期使用の特定使用成績調査（調査予定症例数：目標症例として 50 例/3 年間）に組み込む。長期使用の特定使用成績調査においては、重点的な有害事象の調査事項として、不正子宮出血、低エストロゲン症状、骨塩量の減少、肝機能異常、血栓症の有無、血液生化

学検査等を調査する。また、本薬の投与期間と再燃・再発までの期間との関係、及び若年患者における有効性及び安全性については、使用成績調査及び特定使用成績調査において可能な限り調査を行う。以上の製造販売後調査における調査結果は、調査結果が出次第、結果を当局に報告するとともに、必要に応じ「医薬品の「使用上の注意」の解説」などの医師向け情報ツールによる情報提供や、場合によっては使用上の注意を変更し注意喚起を行うこととする。

機構は、申請者の回答は概ね妥当なものと考えているが、製造販売後の調査の詳細については専門協議における議論も踏まえて、更に検討したい。

Ⅲ. 総合評価

機構は、提出された資料に基づき検討を行った結果、以下のように判断している。

国内第Ⅲ相比較試験において、有効性の主要評価項目である全般改善度に関して、本薬 2mg/日は酢酸ブセレリン（既承認 Gn-RH アゴニスト）との非劣性が示され、子宮内膜症による自覚症状及び他覚所見に対する本薬 2mg/日の改善効果は示されていると判断する。安全性については、酢酸ブセレリンと比較して、不正子宮出血の頻度は高いものの、低エストロゲン症状の発現が少なく、骨塩量の低下も軽度であり、他の安全性全般に関しても同様の結果が得られていると判断する。また、長期投与試験において投与期間の制限を必要とするような副作用は認められていないと判断する。

したがって、患者毎の治療経過や症状等を勘案した治療方針に基づいた適切な患者選択が行われ、投与中も定期的に有効性及び安全性が確認され投与継続の判断がなされる限り、申請用法・用量による投与に関しては大きな問題はなく、本薬は子宮内膜症の薬物治療の選択肢になりうると思う。

一方で、不正子宮出血が高頻度で見られ、持続的な出血が多いことから、他の疾患との鑑別や、貧血の管理等を適切に行う必要がある。また、若年患者における安全性、52 週を超える長期投与、不正子宮出血に対する有効な止血方法について製造販売後の十分な調査・検討が必要と判断する。

以上の問題点等について、専門協議による議論を踏まえて最終的に判断したい。

審査報告（2）

平成 19 年 7 月 18 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕 ディナゲスト錠 1mg
〔一 般 名〕 ジエノゲスト
〔申 請 者〕 持田製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 18 年 4 月 28 日（製造販売承認申請）

2. 審査内容

機構は、審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構の専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）臨床的位置付けについて

機構は、本薬は対照薬である酢酸ブセレリンと比較して有効性で非劣性が示され、骨塩量低下は酢酸ブセレリン投与時と比較して軽度である等の特徴が示されていること、既存薬で問題となっている投与期間を制限するような副作用は認められず、52 週の長期投与における有効性及び安全性が検討されていること等から、本薬の子宮内膜症治療における臨床的位置付けを示す情報は得られており、手術療法や既存の薬物療法等を勘案しつつ定期的に本薬の投与継続の判断がなされる限りにおいては、子宮内膜症治療の選択肢を増やすものとして有用であると判断した。以上の機構の判断は、専門協議において支持された。

（2）有効性について

機構は、有効性の主要評価項目とされた「全般改善度」の評価基準等は必ずしも確立された評価方法とはいえないと考えるものの、その構成要素の下位評価項目には子宮内膜症の治療効果を評価する上で重要な項目が設定されていること、本薬の有効性を検討する臨床試験において、それぞれの改善率は全般改善度に反映されていると考えること、及び全般改善度において酢酸ブセレリンに対する非劣性が検証されたことから、本薬の有効性は示されたと判断した。以上の機構の判断は、専門協議において支持された。

（3）用法・用量について

機構は、用量については、後期第Ⅱ相試験成績から本薬 2mg/日を選択した明確な説明はなされていないと考えるものの、第Ⅲ相比較試験において 2mg/日は対照薬である酢酸ブセレリンに対して非劣性が示されていること、及び 2mg/日で行われた長期投与試験での有効性及び安全性の評価を踏まえ、用量を 2mg/日とすることは妥当であると判断した。長期投与試験では症状に応じた用量の増減が許容されたが、増減を行った症例は少なく、また、有効性及び

安全性における用量増減の意義が明らかではなかったことを踏まえ、用量の増減を設定する必要はないと判断した。また、用法については、薬物動態試験等の情報も踏まえて1日2回とし、妊娠中の投与を避けるために投与開始時期を「月経周期2～5日目」としたことは妥当であると判断した。以上の機構の判断は、専門協議において支持された。

(4) 投与期間について

専門協議において、投与期間を決定するものは、有効性のもとより、副作用の内容、程度及び発現頻度であり、1年を超える多数の投与例での臨床情報の収集は重要であるとの意見、52週以上の長期投与や52週内で投与を終了した場合であっても骨粗鬆症等の数年後に発現する障害についても情報を収集し臨床現場へ情報を還元する必要があるとの意見、本薬の有効成分であるジェノゲストを含む経口避妊薬の長期投与における安全性の情報を検討しておくことは有用であるとの意見、長期投与時の子宮の大きさや内膜の状態の評価は重要であるとの意見、挙児を希望する患者における本薬投与終了後の妊娠経過及び出生児の情報収集も必要であるとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、ジェノゲストを含む経口避妊薬の長期投与における安全性の情報を参考に、当該経口避妊薬と本薬の製剤、用法・用量及び対象患者等の相違を踏まえて、本薬の子宮内膜症患者に対する長期投与における安全性について考察することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬が24週を超えて長期間投与されたときでも、投与終了後速やかに卵巣機能は回復し、骨密度の減少は軽微であると推定され、類薬で報告されている血栓症のリスクは少なく、本薬の不正子宮出血も投与期間の制限のリスクにはならないと考える。長期投与されていると考えられるジェノゲストを含む経口避妊薬の有害事象は、低用量経口避妊薬で一般的に認められる有害事象であったこと、本薬を6ヵ月以上投与した症例又はジェノゲストを含む経口避妊薬を長期投与した症例においても高頻度の妊娠が確認されていることより、本薬は、長期投与においても卵巣機能抑制作用は妊孕性を損なうほどのものではなく、長期投与が可能な薬剤であると考え。実際に予想される本薬の投与期間は、add-back療法を併用したGn-RHアゴニストの長期投与の投与期間を参考にすると、最長でも2年程度と考えられ、長期投与されるような場合であっても安全性を確保するため、定期的な血液検査や骨塩量の検査が必要と考える。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。（「(7) 製造販売後調査について」を参照）

(5) 肝機能障害患者への投与に関する注意喚起について

機構は、肝機能検査値に著しい異常値を示す被験者は臨床試験には含まれなかったことから、肝機能低下が本薬の薬物動態や安全性に及ぼす影響の評価には限界があると考え。併用注意としたクラリスロマイシンと本薬の相互作用の機序と、軽度あるいは中等度の肝障害患者における薬物動態の考察を踏まえ、現時点では肝障害患者全般について慎重投与として注意喚起を行う必要があるとした機構の判断は、専門協議において支持された。

機構は、肝機能障害患者への投与に関する注意喚起について再検討を求め、申請者は、軽度及び中等度も含めた肝障害患者全般について慎重投与とすると回答した。

機構は、以上の申請者の対応を了承した。

(6) 安全性について

1) 不正子宮出血について

専門協議において、不正出血に伴う貧血の確認や、不正出血を呈する他疾患との鑑別は極めて重要であり、厳重な注意喚起が必要との意見、不正出血時に用いる止血剤は、少なくともエストロゲン製剤等のホルモン剤とその他の止血剤とを明確に区別して製造販売後の使用実態に関する調査等を行うべきとの意見、不正出血が持続する場合には一度投与を中断するあるいはエストロゲン製剤を併用して消退出血を起こす等の具体的な指針を示すことが望ましいとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書「重要な基本的注意」における不正出血に関する注意喚起を適切に改めるよう求め、出血量が多く持続日数が長い場合には医師へ相談するよう指導する旨の記載に改められた。また、不正出血に対する止血剤の種類等については、製造販売後にも引き続き情報収集することとされた。（「(7) 製造販売後調査について」を参照）

2) 若年患者における安全性について

専門協議において、製造販売後調査の必要はあるものの、20歳未満の患者に対する使用を制限する必要はないとした機構の判断は支持されたが、若年患者における臨床試験成績は得られていないことから副作用情報の収集には留意すべきとの意見、骨塩量が最大値に達していない若年患者に対しては、低エストロゲン状態に伴う骨塩量低下等に特に留意すべきとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、これらを反映した製造販売後調査の計画を検討するよう求め、申請者より調査計画の骨子が提出された。（「(7) 製造販売後調査について」を参照）

3) うつ症状について

専門協議において、子宮内膜症患者は、疼痛等、種々の自覚症状により、治療開始時ににおいて既に抑うつ傾向を伴っていることが希ではないことから、本薬の投与中には患者の精神状態を十分に観察する必要があるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、臨床試験において因果関係の否定できないうつ症状が認められていることから、添付文書「重要な基本的注意」において、本薬投与中には患者の状態等を十分に観察する旨の注意喚起を行うことを求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえて、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、本剤投与により更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されているので、本剤の使用に際しては患者の状態等を十分に観察することとの注意喚起を行うと回答した。

機構は、以上の申請者の対応を了承した。（「(7) 製造販売後調査について」を参照）

4) エストロゲン製剤の併用について

専門協議において、本薬の投与時には低エストロゲン症状の出現は少ないと考えられるが、エストロゲン製剤併用時にはエストロゲン製剤による副作用も考慮すべきとの意見、エストロゲン製剤は本薬の有効性を減弱させる可能性があることを踏まえた注意喚起が必要との意

見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、これらを反映した製造販売後調査の計画を検討するよう求め、申請者より調査計画の骨子が提出された。（「(7) 製造販売後調査について」を参照）

(7) 製造販売後調査について

専門協議において、本薬投与終了後の症状の変化、52 週を超える長期投与における本薬の投与終了又は中止理由及びその後の治療方針と安全性情報、不正出血及び低エストロゲン症状等に対するエストロゲン製剤併用時の有効性及び安全性情報、若年患者における骨塩量低下等の安全性情報、本薬投与中の患者の精神状態及び抗うつ薬の併用状況、並びに本薬投与中の避妊の失敗による妊娠の経過及び出生児の情報を収集すべきとの意見が出された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、製造販売後の調査計画の骨子の提出を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬投与終了後に「経過観察」を行う症例については、1 年間の経過観察期間を設定し、疼痛等の自覚症状の変化を調査する。

長期投与を行った症例については、特定使用成績調査（長期投与）において有効性及び安全性に関する情報を収集することとし、投与終了後の症状の再発・再燃と投与期間との関係、重点的な副作用の調査項目（不正子宮出血、低エストロゲン症状等）に加え、骨塩量減少、肝機能異常等の発生傾向についても、長期投与中、投与終了時及びその後 1 年間の再発・再燃等の経過観察期間終了時（調査可能症例）まで調査する。

エストロゲン製剤が不正出血及び低エストロゲン症状に対して併用投与された場合は、その種類、投与量、投与期間、効果の有無を調査する。また、その他の副作用についても、エストロゲン製剤併用前後の症状、程度等を調査し、エストロゲン製剤併用による影響を検討する。さらに、エストロゲン製剤併用の有無と、副作用の頻度及び程度並びに全般改善度との比較を行い、エストロゲン製剤併用が本薬の安全性及び有効性に及ぼす影響を検討する。

うつ病又はうつ状態を合併している患者及びうつ病又はうつ状態が発現した患者について、抗うつ薬併用の有無、抗うつ薬の種類、投与期間及びうつ状態の推移等を調査する。

本薬を投与終了又は中止した理由については、「症状改善、不変、悪化、副作用発現、その他」の調査項目を設定し、その後の治療については、「他薬への切り替え、手術（保存的手術又は子宮・付属器摘出手術）、経過観察、その他」の調査項目を設定する。

20 歳未満の投与症例が収集された場合には、年齢別の層別解析により、有効性及び安全性について検討する。

本薬投与中に避妊したにも係らず妊娠した症例の妊娠経過及び出生児の情報収集は、別途「妊娠中の薬剤投与に関する調査票」を作成して調査する。また、特定使用成績調査（長期投与）の 1 年間の経過観察期間において妊娠した症例を追跡調査し、海外の情報も含めて適切に臨床現場に情報提供する。以上を含めた、製造販売後の調査計画の骨子を提出する。

機構は、申請者が提示した製造販売後の調査計画の骨子は概ね妥当であると判断した。

(8) 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

5 頁 6 行目 旋光度、重金属 → 旋光度、

8 頁 22 行目 ((2) 副次的薬理試験 5) 代謝物の薬理作用 (*in vitro*) の項参照) → ((「(2) 副次的薬理試験 5) 代謝物の薬理作用 (*in vitro*)」の項参照

9 頁 16 行目 (「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」 → (「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

9 頁 24 行目 ヒト臨床用量投与時の C_{max} → ヒト臨床用量投与時

10 頁 14 行目 投与 5 又は 7 日後 → 投与 7 又は 9 日後

11 頁 19 行目 ヒト臨床用量投与時の C_{max} → ヒト臨床用量投与時

11 頁 35 行目 マウス血漿中代謝物分析) → マウス血漿中代謝物分析、4.2.2.4-8)

13 頁 14-15 行目 11~82pg/mL、酢酸ブセレリン：24.1pg/mL (10.5pg/mL) 10~20pg/mL) → ；卵胞期前期 (11~82pg/mL) の範囲内、酢酸ブセレリン：24.1pg/mL (10.5pg/mL) ；閉経期レベル (10~20pg/mL)

13 頁 16 行目 再来月経までの日数 (「本薬 → 再来月経までの日数 (本薬

13 頁 30 行目 本薬の投与により → 本薬の反復投与により

13 頁 35 行目 (第Ⅲ相比較試験) → (後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、臨床薬理試験及び長期投与試験)

16 頁 9 行目 1、及び 10mg/kg/日 → 1 及び 10mg/kg/日

16 頁 34 行目 第 1 版.p.175-212 → 第 1 版.京都:知人社.p.175-212

18 頁 11 行目 「臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」 → 「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」

22 頁 7 行目 Fb 量の増加及び Plg 活性の上昇 → Fbg の増加及び Plg の上昇

22 頁 33 行目 4:73-87,1994)。 → 4:73-87,1944, Yale J Biol Med. 17:75-90,1944)。

23 頁 10 行目 100mg/kg の雌マウスに → 100mg/kg を雌マウスに

24 頁 2 行目 がん原性試験によりヒトで腫瘍性病変が発現する → マウスがん原性試験で認められた腫瘍性病変がヒトで発現する

24 頁 3 行目 生殖毒性試験において → 生殖発生毒性試験において

24 頁 5-6 行目 安全性試験の項 (6) 安全性について → 安全性試験成績の概要 (5) 安全性について

25 頁 7 行目、20 行目 CL/F：クリアランス → CL_{ov}/F：クリアランス

27 頁 3-4 行目 CA → CA125 (U/L) → (U/mL)

29 頁 8 行目 薬剤動態 → 薬物動態 23 行目 薬理学的指標 → 薬力学的指標

30 頁 36 行目 後期第Ⅱ相試験では、 → 反復投与試験及び後期第Ⅱ相試験成績より、

30 頁 38 行目 低下する傾向が見られたが、 → 低下すると考えられるが、

32 頁 21 行目 因果関係の否定されない有害事象 → 因果関係が否定できない有害事象

34 頁 6 行目 すべて軽度であった。(薬物動態 → すべて軽度であった (薬物動態

35 頁 表 4 中 解析対対象例数 → 解析対象例数

38 頁 6 行目 悪心 2/21 例 → 悪心(2/21 例 7 行目 倦怠感 0/21 例 → 倦怠感(0/21 例

41 頁 14-15 行目 投与終了時 → 再来月経終了時 再来月経終了時 → 投与終了時

41 頁 17 行目 有効性評価の主主要な → 有効性評価の主主要な
 42 頁 18 行目 髄膜種 → 髄膜腫 26 行目 軽度または中等度 → 軽度又は中等度
 43 頁 13 行目 背部痛いずれも → 背部痛がいずれも 26 行目 10 件)。 → 10 件)、
 46 頁 34 行目 子宮・附属器 → 子宮・付属器
 47 頁 9 行目 忍容性 → 妊孕性
 49 頁 20 行目 (Committee for Proprietary Medical Products) → (Committee for Proprietary Medicinal Products)
 49 頁 27 行目 産婦人科の世界 44:923-55,1992 → 産婦人科の世界 39:1045-66,1987
 49 頁 29-30 行目 3.75mg/日 → 3.75mg/回 0.47mg/日 → 0.47mg/回
 49 頁 30 行目 産婦人科の世界 4:751-788,1992 → 産婦人科の世界 44:751-88,1992
 50 頁 26 行目、35 行目 「10.第Ⅲ相比較試験」 → 「10)第Ⅲ相比較試験」
 52 頁 5 行目、6 行目 他覚症状 → 他覚所見
 56 頁 10 行目 子宮筋腫及び貧血 → 子宮腺筋症及び過多月経
 57 頁 21 行目、24 行目、27 行目 本薬 → 本剤
 58 頁 1-2 行目 マレイン酸エルゴメトリン → マレイン酸メチルエルゴメトリン
 60 頁 29 行目 84% (21/25 例) → 84.0% (21/25 例)
 61 頁 28 行目 29.9 日±11.8 → 29.9±11.8 日
 62 頁表 15 中 41/43 例 (81.4%) → 35/43 例 (81.4%)
 62 頁 32 行目 低エストロゲン作用 → 不正子宮出血及び低エストロゲン作用
 63 頁 1 行目 及び 2.9% (26/28 例)、 → 及び 92.9% (26/28 例)、
 64 頁表 16 中 胃部不快感 → 胃不快感 3 行目 該当機関 → 該当期間
 64 頁 4 行目 投与 24 週より → 投与 24 週以内より
 65 頁 26 行目 いずれも投与期間の制限 → 本薬の不正子宮出血も投与期間の制限
 66 頁 19 行目 若年患者にへの投与 → 若年患者への投与

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

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.3.1-1、5.3.3.1-2、5.3.3.1-3、5.3.5.1-1、5.3.4.1、5.3.1.2、5.3.5.1-2、5.3.5.4-1、5.3.5.1-3、5.3.4.2、5.3.5.2-1、5.3.3.4) に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施施設において、被験者選定のための事前検診に関する同意書の紛失、治験依頼者より通知された副作用等報告に対する治験審査委員会の運営に関する事項等(以上、治験実施医療施設)、一部の医療機関に治験審査委員会記録の是正を求めたことをモニタリング記録として記載していない等のモニタリング業務の不備(以

上、治験依頼者)が認められたが、大きな問題は認められていないことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で本薬を承認して差し支えないと判断した。

なお、本薬は新有効成分含有医薬品に該当することから、再審査期間は8年とすることが適当であると判断する。原体及び製剤は、毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 子宮内膜症

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