レルミナ錠40mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 子宮筋腫の病態及び治療 2
1.5.2.1 子宮筋腫の病態及び疫学 2
1.5.2.2 子宮筋腫の治療の現状及び問題点 2
1.5.2.3 本剤の開発意義 4
1.5.3 開発の経緯 4
1.5.3.1 品質 4
1.5.3.2 非臨床試験 5
1.5.3.3 臨床試験 8
1.5.3.3.1 臨床試験開発計画 8
1.5.3.3.2 臨床試験の概要 8
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量 15
1.5.5 治験相談等の経緯 15
1.5.6 本剤の特徴及び有用性 16
1.5.7 申請製剤、申請効能以外での開発状況 16
1.5.8 参考文献 17

表

表 1.5.3-1　開発の経緯 11
表 1.5.4-1　効能又は効果、用法及び用量 15

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

TAK-385（以下、本剤）は、武田薬品工業株式会社で創製した新規の非ペプチド性の経口投与可能なゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストである。本剤は、下垂体前葉好塩基性細胞（分泌細胞）に存在するGnRH受容体においてGnRHと拮抗して、GnRH刺激による当該細胞からの黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）の分泌を阻害し、LH及びFSHの制御を受けるエストラジオール（E_2）やプロゲステロン等の血中性ホルモン濃度を低下させる。これらの作用により、子宮筋腫等の性ホルモン依存性の良性疾患において認められる臨床症状の改善効果が期待される。

1.5.2 子宮筋腫の病態及び治療

1.5.2.1 子宮筋腫の病態及び疫学

子宮筋腫は、子宮筋層を構成する平滑筋に発生し、性ホルモンに依存して増殖する良性腫瘍である。子宮筋腫は、30歳以上の女性の20%～30%、顕微鏡的なものを含めると約75%にみられ、婦人科腫瘍性疾患の中で最も高頻度な疾患である[1]。日本産科婦人科学会が実施した調査では、本邦の子宮筋腫の推定受診者は552,441人であり、年代別受診率の分布においては45～49歳が最も患者数が多かった[2]。

子宮筋腫は、約95%が子宮体部、約5%が子宮頚部から発生し、まれに子宮膣部からも発生する。その発生部位により漿膜下筋腫、筋層内筋腫及び粘膜下筋腫の3つに分類され、最も高頻度でみられるのは筋層内筋腫である。漿膜下筋腫は子宮漿膜直下に、筋層内筋腫は子宮筋層内に、粘膜下筋腫は子宮内膜の直下にそれぞれ発生し、発育する。子宮筋腫の約半数は無症状で経過し、婦人科検診時にみつかる場合もある。代表的な症状は、過多月経及びそれに伴う貧血、月経困難症、圧迫症状、疼痛、不妊等で、筋腫の存在する部位により症状の種類や頻度が変わる[1]。

子宮筋腫の代表的な症状のうち、最も高頻度でみられる症状は過多月経である。過多月経とは、経血量の増加と月経期間の延長がみられる状態であり、月経周期あたりの出血量が80 mLを超えると過多月経と診断される[3]。また、過多月経が続くと鉄欠乏性貧血が生じ、疲労や活力喪失がみられることがある。過多月経は、子宮筋腫患者における生活の質（QOL）低下の主要な原因であり、子宮摘出術実施の主な理由となっている。子宮筋腫による経血量増加の発生機序（病因）として、子宮腔内の表面積拡大、筋腫による子宮収縮の抑制、子宮内の循環血液量の増加等が考えられている[4]。

また、子宮筋腫は月経期間中及び月経期間外の慢性的な疼痛症状の原因にもなり、患者のQOLに重大な影響を与える要因であることが知られている[5]。子宮筋腫に伴う疼痛症状は、主に月経直前又は月経開始と共に症状が現れる月経困難症、有茎性筋腫の茎捻転、粘膜下筋腫の膣内脱出（筋腫分娩）、又は妊娠に伴う子宮筋腫の変性に起因する[6][7]。

1.5.2.2 子宮筋腫の治療の現状及び問題点

子宮筋腫の治療としては、主に手術療法及び薬物療法が実施されている。近年では、子宮動脈塞栓術（UAE）やMRガイド下集束超音波療法（MRgFUS）といった低侵襲性療法も普及してきている。挙児希望や子宮温存希望がない患者の場合、子宮筋腫の根治療法として子

宮全摘出術が行われる。挙児希望はないが子宮温存希望がある患者の場合は、GnRH アゴニスト等による内分泌療法や低侵襲性療法（UAE、MRgFUS 等）が用いられるが、子宮温存や妊孕能温存が可能な保存的治療を希望する患者が増加していることから、個々の患者の状態や要望に応じた治療方法が選択されている[8]。

子宮筋腫の手術療法は、子宮を摘出する子宮全摘出術と、子宮を温存する筋腫核出術に大別される。

子宮全摘出術は、唯一の根治治療であり筋腫の再発や将来の子宮癌の発生リスクが払拭されるが、妊孕性が保てず、最も汎用性が高い開腹手術は侵襲性が大きい[5]。また、術後合併症が一定の頻度で発現し[9]、開腹手術で子宮を摘出した女性で輸血が必要となるリスクは10%程度であり、大量出血及び手術創感染等の内科的・外科的合併症のリスクは28%にのぼるとの報告もある[10]。

筋腫核手術は、子宮筋腫のみを摘出する方法で、子宮を温存し妊孕性を保つことができる一方で、筋腫の再発による再手術のリスクがある[5]。また、筋腫核出術には合併症も伴い、例えば、開腹手術による筋腫核出術では患者の3%～4%で子宮摘出術を要する合併症が認められる他、術中の癒着も頻繁に生じるリスクがある[10]。

子宮筋腫の薬物療法には、対症療法と内分泌療法がある。

対症療法としては、一般的に、過多月経による鉄欠乏性貧血に対しては鉄剤投与が、月経困難症に対しては消炎鎮痛剤や漢方薬の投与が対症的に行われる[5]。

GnRH アゴニスト等の内分泌療法は、子宮筋腫の縮小と症状の改善を目的とした断続的な投与、腫瘍径の縮小により術中出血量の軽減や開腹手術からより低侵襲な子宮鏡下手術や腟式手術に持ち込むことを目的とした術前投与、一時的な手術回避や閉経までの期間に手術を回避する目的で行う逃げ込み療法を目的とした投与等が行われている[5][9]。GnRH アゴニストは、子宮筋腫に対する薬物療法として最も汎用されており[11]、主にブセレリン酢酸塩、ナファレリン酢酸塩、リュープロレリン酢酸塩が用いられている。しかしながら、GnRH アゴニストは、低エストロゲン状態による骨塩量の低下が懸念されることから、6 ヵ月を超えて使用することは認められていない[12]。また、治療効果が期待される低エストロゲン状態（20 pg/mL 以下）になるまでに約 1 ヵ月を要する[13]、投与初期のフレアアップにより不正性器出血等の一時的な症状悪化が認められるといった点が挙げられている[5]。さらに、GnRH アゴニストでは投与終了／中止後、GnRH 感受性の回復に時間を要するため、低エストロゲン症状の副作用が継続して発現し、投与後の月経回復までの期間も長い。

また、現在上市されている GnRH アゴニストの剤形は注射剤もしくは点鼻剤のみである。注射剤であるリュープロレリン酢酸塩及びブセレリン酢酸塩は、4 週に 1 回の投与であることからコンプライアンスの観点では良好であるものの、減量や中途休薬が容易ではなく、患者の状態に応じた調節が困難であり、また穿刺による痛みや皮膚損傷を伴うといった問題がある。点鼻剤であるブセレリン酢酸塩及びナファレリン酢酸塩は、減量や中途休薬が可能であるが、鼻粘膜の状態により吸収性が安定せず、安定した血中濃度の維持が困難であること、毎日 2 回又は 3 回の投与が必要であるため注射剤と比較しコンプライアンスが低いとされている[8]。

1.5.2.3 本剤の開発意義

子宮筋腫は多くの成人女性が罹患し、その諸症状である過多月経、貧血及び疼痛等により患者のQOLを大きく低下させる。子宮筋腫の根治療法は手術療法のみであるが、その高い侵襲性や様々な合併症リスク、妊孕性の低下／消失等が懸念されるため、その適応は必ずしも容易ではない。そのため、筋腫の縮小又は症状の改善により、手術時のリスクや術式変更による侵襲性の軽減、一時的な又は閉経までの手術回避等を可能とする内分泌療法が、子宮筋腫治療における重要な選択肢となっている。その一方で、内分泌療法として最も汎用されているGnRHアゴニストには、フレアアップによる症状悪化、作用発現や月経回復までの期間、剤形の制限、投与の調節性等の様々な課題が指摘されている。

本剤は、新規の非ペプチド性の経口投与可能なGnRHアンタゴニストである。非臨床試験では、本剤はGnRH受容体に対して強力かつ選択的な拮抗作用を示すことが確認されており、速やかに性ホルモン（エストロゲン及びプロゲステロン）レベルを低下させることにより、子宮筋腫に伴う臨床症状を改善し、患者のQOL向上へ寄与することが期待される。本剤は、その作用機序から速やかな薬効発現が期待され、既存の治療薬のGnRHアゴニストでみられるフレアアップ及びそれに伴う症状悪化の懸念がない。また、GnRH受容体数の減少を誘導するGnRHアゴニストとは異なり、投与終了により速やかにGnRH感受性が回復する。これにより、速やかな月経回復及び早期の副作用リスクの軽減が期待されることから、妊娠を望む患者や投与中の副作用により治療継続が困難となった患者に対してのメリットとなると考えられる。さらに、本剤は非ペプチド性の経口投与可能な製剤であることから、注射剤投与時にみられる注射部位反応の懸念がなく、また、点鼻剤と比較してより安定した血中濃度を維持できると期待される。

以上より、本剤は既存のGnRHアゴニストと同様に子宮筋腫に伴う症状を改善する作用を有し、かつその欠点を補うことのできる新たな経口治療薬として期待され、「子宮筋腫に基づく諸症状の改善：過多月経、下腹痛、腰痛、貧血」の効能・効果取得を目指し開発を行った。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 品質

本剤の規格及び試験方法は、実測値、物理的化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定」（平成13年5月1日付 医薬審発第568号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（平成9年6月23日付 薬審第539号）に基づき設定した。なお、設定した試験方法については、分析バリデーションを実施し、採用した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。

本剤の安定性試験は「安定性試験ガイドライン」（平成15年6月3日付 医薬審発第0603001号）、「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成9年5月28日付 薬審第422号）及び「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付 医薬審発第0603004号）に基づき実施した。

長期安定性試験データ及び加速試験データにおいて明確な変化をほとんど示さなかったことから、「安定性データの評価に関するガイドライン」に基づき、室温保存で24ヵ月と設定した。

なお、長期保存試験は36ヵ月まで継続し（[redacted]年[redacted]月保存終了予定）、それまでに得られる中間成績を踏まえ、有効期間変更に係る手続きを行う予定である。

1.5.3.2 非臨床試験

（1）薬理試験

TAK-385は*in vitro*において、ヒトGnRH受容体に対し高い親和性を示し、サル又はヒトGnRH受容体を発現したChinese Hamster Ovary（CHO）細胞においてGnRHに拮抗する活性を示した。また、*in vivo*において、TAK-385の経口投与により去勢カニクイザルの血漿中LH濃度が抑制され、ヒトGnRH受容体ノックインマウスの生殖器重量が低下した。これらの結果から、TAK-385はGnRH受容体に対する競合阻害活性を有し、生体において視床下部-下垂体-性腺軸を抑制することが示され、性ホルモン依存性疾患に薬効を発揮することが示唆された。また、副次的薬理試験からTAK-385が非特異的な薬理作用を示すリスクは低いことが示唆された。

心血管系に及ぼす影響について、Human ether-a-go-go-related gene（hERG）チャネルを安定発現させたHuman embryonic kidney（HEK）293細胞を用いて、TAK-385のhERG電流に及ぼす影響を0.3、3及び30 μg/mLの濃度でホールセルクランプ法を用いて測定した結果、3 μg/mL以上の濃度でhERG電流の阻害が認められ、IC_{50}値は9.7 μg/mLであった。また、サルにTAK-385の30、100及び300 mg/kgを1週間間隔でラテン方格法により単回経口投与して血圧、心拍数及び心電図パラメータをテレメトリー法で測定したところ、100 mg/kg以上の投与量でQT及びQTc間隔の延長が認められた。サルにおける4週間経口投与毒性試験において、20及び100 mg/kg/日群の初回投与時の雄性におけるCmax値はそれぞれ816.8及び3965.8 ng/mLであり、用量/濃度関係が直線的であると仮定した場合、20 mg/kg/日群のCmax値から推定されるサル30 mg/kg投与時の推定Cmax値は1225.2 ng/mLとなる。閉経前女性にTAK-385の40 mgを1日1回食事前に14日間投与した場合の平均Cmax値21.0 ng/mLと比較すると、QT及びQTc間隔の延長がみられなかった30 mg/kg投与時の推定Cmax値は約58倍、QT及びQTcの延長がみられた100 mg/kg投与時のCmax値は約189倍であり、TAK-385がヒトの薬効用量で心室再分極時間を延長させる可能性は低いと考えられる。

中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響についてラットを用いて検討した結果、いずれの測定項目に対しても2000 mg/kgまで影響しないことが確認された。

（2）薬物動態試験

TAK-385を経口投与したとき、ラット及びサルでのバイオアベイラビリティはそれぞれ9.0%及び6.9%であった。飽食下のサルに経口投与時の血漿中濃度は絶食下と比較して低かった。ラットに経口投与されたTAK-385は、小腸から主に未変化体として門脈経由で吸収されると考えられた。ラットに経口及び静脈内投与後に投与量比を越えた血漿中濃度の上昇が認められた。また、サルに経口投与後も投与量比を超えた血漿中濃度の上昇が認められた。TAK-385はP-糖蛋白質（P-gp）の基質となり、breast cancer resistance protein（BCRP）の基質とはならないと考えられた。また、TAK-385の膜透過性は中程度と考えられた。ラットへの反復投与後にTAK-385が顕著に蓄積する可能性は低いと考えられた。

[^{14}C]TAK-385 を雄性及び雌性ラットへ経口投与すると放射能は各組織に広く分布し、ほとんどの組織で投与後 4 時間又は 8 時間で最大値に達した。投与後 4 時間での放射能濃度は雄性ラット及び雌性ラットともに肝臓及び腸壁で高く、脳及び脊髄以外の組織では血漿よりも高かった。各組織内の放射能は雌雄いずれのラットでも投与後 168 時間までにほぼ消失し、TAK-385 及びその由来成分は組織への残留性を有さないと考えられた。有色ラットを用いたメラニン含有組織内の放射能濃度の検討から、TAK-385 及びその由来成分はメラニン親和性を有すると考えられた。*In vitro* 試験でのラット、マウス、サル及びヒト血漿中[^{14}C]TAK-385 の蛋白結合率はそれぞれ 73.6%～76.3%、80.1%～83.2%、56.6%～59.1%及び 68.2%～70.8%であった。また、TAK-385 はヒト血漿中で Human serum albumin（HSA）及び α_1-酸性糖蛋白質（AGP）に加え、その他の血漿蛋白質にも結合していることが示唆された。*In vitro* 試験でのラット、サル及びヒトの血球移行率はそれぞれ 45.3%～48.7%、57.4%～58.5%及び 45.9%～50.8%であった。*In vivo* 試験でのラット及びサルでの TAK-385 及びその由来成分の血球移行率は、それぞれ 41.4%～61.3%及び 23.4%～38.5%であった。妊娠ラットでは TAK-385 及びその由来成分は胎盤を介して胎児に一部移行すると考えられた。

TAK-385 は動物で Metabolite-A、Metabolite-B、Metabolite-C 及びその他の成分に代謝された。[^{14}C]TAK-385 を経口投与後のラット及びサル血漿中主成分は TAK-385 であった。ラット及びサルともに主排泄経路である糞中には、Metabolite-C が多く認められ、ラット胆汁中には Metabolite-B が多く認められたことから、吸収された TAK-385 は主に代謝により体内から消失すると考えられた。

ヒト肝ミクロソーム又はヒトチトクローム P450（CYP）発現ミクロソームを用いて[^{14}C]TAK-385 を代謝させた結果、TAK-385 は主に CYP3A4 により Metabolite-A に、CYP2C8 により Metabolite-B に代謝された。

ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）に対する阻害作用（直接阻害作用）を調べた結果、TAK-385 は CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4/5 活性（ミダゾラム 1'-水酸化活性）に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 52、73 及び 16 μmol/L であった。また、TAK-385 はいずれの CYP 分子種に対してもほとんど時間依存的阻害作用を示さなかった。

ヒト初代肝細胞を用いた試験で、TAK-385 による CYP2B6 及び CYP3A4 誘導作用が認められた。TAK-385 による CYP1A2 誘導作用は認められなかった。

[^{14}C]TAK-385 を経口投与したラット及びサルでの放射能の排泄はそれぞれ投与後 48 時間及び 96 時間までに終了し、主排泄経路は糞であった。[^{14}C]TAK-385 を胆管ろう形成ラットに経口投与した結果から、吸収された TAK-385 及びその由来成分は主に胆汁を介して糞中へ排泄されると考えられた。また、TAK-385 及びその由来成分の一部は乳汁への移行を介して排泄されると考えられた。

ワルファリン、イブプロフェン、ジゴキシン及びプロプラノロールについて、臨床有効血漿中濃度での血漿蛋白結合に与える TAK-385 の影響について *in vitro* で調べた結果、TAK-385 はこれら併用薬物のヒト血漿蛋白結合に対してほとんど影響を与えないと考えられた。

Organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1 及び OATP1B3 発現細胞を用いた検討から、TAK-385 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、Organic anion transporter（OAT）1、OAT3、Organic cation transporter（OCT）2、Multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K に対する阻害効果を検討した結果、TAK-385 は P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K の輸送活性を阻害し、P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} 値はそれぞれ 61.2、24.9、10.9 及び 3.75 μmol/L と算出された。その他のトランスポーターに対して TAK-385 は阻害作用を示さなかった。

（3）毒性試験

反復投与毒性試験で認められた主な毒性変化は、死亡（高用量又は高曝露量）、肝臓及び腎臓の所見、様々な組織でのリン脂質症（PLD）などであった。

TAK-385 の毒性を、マウス（最長 13 週間）、ラット（最長 26 週間）又はサル（最長 39 週間）を用いた反復投与毒性試験を含む、包括的な一連の非臨床試験で評価した。TAK-385 を経口投与したとき、肝毒性（病理組織学的所見を伴う場合と伴わない場合がある肝逸脱酵素上昇）の他、複数の組織・器官で PLD に関連した変化が認められた（主にラットではリンパ節、肺及び精巣、サルではリンパ節、胃の壁細胞、脾臓及び腸）。ラット及びサルで認められた PLD に関しては、PLD に関連した重篤な臓器障害は認められなかった。PLD 以外の毒性変化である肝臓への影響について、サル 39 週間毒性試験では、肝臓の所見に対する無影響量は 5 mg/kg/日であり、無毒性量は 15 mg/kg/日であった。15 mg/kg/日群の投薬期間終了時の血漿中濃度-時間曲線下面積〔AUC(0-24)〕の平均値（雌雄合算）は 5198 ng·hr/mL であり、これはヒトに 40 又は 120 mg を投与したときに予想される曝露量（AUC としてそれぞれ 101 又は 469 ng·hr/mL）のそれぞれ約 51 倍又は約 11 倍であった。13 週間の休薬期間終了時、肝臓及び PLD の所見はいずれも回復性を示した。

TAK-385 の変異原性及び染色体異常誘発性は認められず、マウス及びラットの 2 年間経口投与がん原性試験で発がん性は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、TAK-385 を投与した妊娠ウサギでのみ胚・胎児死亡が観察されたが、催奇形性は認められなかった。またラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生、又は出生前後の発生及び母体の機能に関する試験では、親動物の生殖機能、初期胚発生、着床から離乳までの生殖機能及び育児機能、並びに F_1 動物の出生から F_2 胚の着床までの発育に関し、1000 mg/kg/日まで影響は認められなかった。

原薬中に含まれる類縁物質 U-2 は細菌を用いた変異原性試験ではラット S9 mix 存在下のみで陽性であったが、ヒト S9 mix 存在下の同試験並びにほ乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験及びげっ歯類を用いた *in vivo* 遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であった。U-2 を[redacted]%含む TAK-385 を投与したラット及びマウスの 2 年間経口投与がん原性試験では発がん性は認められなかった。

ラットを用いた探索的試験では、尿中の di-docosahexaenoyl (22:6)-bis(monoacylglycerol) phosphate（di-22:6-BMP）をヒトにおける PLD のバイオマーカーとして使用できる可能性があることが示された。

TAK-385 の 3T3 neutral red uptake（NRU）*in vitro* 光毒性試験は陽性であったが、*in vivo* ヘアレスマウス試験においては光毒性は観察されず、サルの 4 及び 39 週間経口投与毒性試験で眼の器質的又は機能的障害を示唆する所見も認められなかった。

1.5.3.3 臨床試験

1.5.3.3.1 臨床試験開発計画

本申請では、国内で健康成人又は子宮筋腫患者を対象に実施した6試験（CPH-001試験、CPH-010試験、1011試験、CCT-001試験、CCT-002試験及び3008試験）に加え、海外で健康成人又は特別な患者集団を対象に実施した6試験（106試験、C27005試験、1009試験、MVT-601-1002試験、MVT-601-1003試験及びMVT-601-1004試験）を評価資料とした。また、[redacted]相談を踏まえ、子宮筋腫と同じ性ホルモン依存性の良性疾患であり、患者背景が類似している子宮内膜症患者を対象とした2試験（CCT-101試験及びOCT-101試験）を安全性の評価資料とした。

1.5.3.3.2 臨床試験の概要

本剤の有効性及び安全性を検討した主な臨床試験の概要を以下に示す。

（1）国内第2相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001試験）

日本人の過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象に、本剤10、20及び40 mgを12週間投与したときの有効性及び安全性の用量反応関係について、プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較法にて検討した。また、併せて薬物動態及び薬力学的作用を検討した。

主要評価項目である「治験薬投与6週後から12週後までのPictorial Blood Loss Assessment Chart（PBAC）スコア合計点が10点未満である症例の割合」は、プラセボ群で0%、本剤10 mg群で20.8%、本剤20 mg群で42.6%、本剤40 mg群で83.3%であり、本剤の高用量を投与された群ほど高かった。プラセボ群との投与群間差の点推定値（両側95%信頼区間）は、本剤10 mg群で20.8%（[9.344, 32.322]%）、本剤20 mg群で42.6%（[29.404, 55.781]%）、本剤40 mg群で83.3%（[73.393, 93.273]%）であり、本剤の高用量を投与された群ほど大きかった。χ^2検定を適用した結果、治験薬投与6週後から12週後までのPBACスコア合計点が10点未満である症例の割合について、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられ、本剤各群のプラセボ群に対する優越性が示された。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群で70.2%（40/57例）、本剤10 mg群で85.4%（41/48例）、本剤20 mg群で96.4%（53/55例）、本剤40 mg群で88.9%（48/54例）であり、プラセボ群と比較して本剤各群で高く、本剤20 mg群で最も高かった。有害事象の程度は、本剤40 mg群の1例にみられた高度の有害事象を除き、いずれも軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で40.4%（23/57例）、本剤10 mg群で68.8%（33/48例）、本剤20 mg群で90.9%（50/55例）、本剤40 mg群で81.5%（44/54例）であり、プラセボ群と比較して本剤各群で高く、本剤20 mg群で最も高かった。重篤な有害事象は3例にみられた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で1例、本剤20 mg群で1例にみられた。

（2）国内第3相子宮筋腫検証試験（CCT-002試験）

日本人の過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象に、本剤40 mgを1日1回12週間経口投与したときの有効性を、リュープロレリン注（以下、リュープリン）（4週に1回、1.88 mg又は3.75 mgを皮下投与）を対照とした無作為化二重盲検比較法にて検討した。また、本剤40 mg

を1日1回24週間経口投与したときの有効性及び安全性を、リュープリン(4週に1回、1.88 mg又は3.75 mgを皮下投与）と比較検討した。

主要評価項目である「治験薬投与6週後から12週後までのPBACスコア合計点が10点未満である症例の割合」は、本剤40 mg群で82.2%、リュープリン群で83.1%であった。本剤40 mg群とリュープリン群との投与群間差の点推定値（両側95%信頼区間）は-0.9%（[-10.098, 8.346]%）であり、両側95%信頼区間の下限が非劣性マージン（-15%）を上回ったため、本剤40 mg群のリュープリン群に対する非劣性が示された。

有害事象の発現頻度は、本剤40 mg群で94.9%（131/138例）、リュープリン群で97.9%（139/142例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。有害事象の程度は、本剤40 mg群の2例及びリュープリン群の1例にみられた高度の有害事象を除き、いずれも軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤40 mg群で87.0%（120/138例）、リュープリン群で94.4%（134/142例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。重篤な有害事象はリュープリン群の2例にみられた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤40 mg群で9例、リュープリン群で7例にみられた。

（3）国内第3相子宮筋腫疼痛試験（3008試験）

日本人の疼痛症状を有する子宮筋腫患者を対象に、本剤40 mgを1日1回12週間経口投与したときの疼痛症状に対する有効性を、プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較法にて検討した。また、本剤40 mgを1日1回12週間経口投与したときの安全性を、プラセボと比較検討した。

主要評価項目である「治験薬投与終了前28日間におけるNRSスコア最大値が1点以下である症例の割合」は、本剤40 mg群で57.6%、プラセボ群で3.1%であり、プラセボ群と比較して本剤40 mg群で高かった。Fisher's exact testを適用した結果、治験薬投与終了前28日間におけるNRSスコア最大値が1点以下である症例の割合について、本剤40 mg群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた。

有害事象の発現頻度は、本剤40 mg群で87.9%（29/33例）、プラセボ群で56.3%（18/32例）であり、プラセボ群と比較して本剤40 mg群で高かった。有害事象の程度は、本剤40 mg群の1例にみられた高度の有害事象を除き、いずれも軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤40 mg群で87.9%（29/33例）、プラセボ群で21.9%（7/32例）であり、プラセボ群と比較して本剤40 mg群で高かった。重篤な有害事象はみられなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤40 mg群で1例、プラセボ群で1例にみられた。

（4）国内第2相子宮内膜症用量設定試験（CCT-101試験）

日本人の子宮内膜症患者を対象に、本剤10、20及び40 mgを12週間投与したときの有効性、安全性の用量反応関係について、プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較法にて検討した。また、併せて薬物動態及び薬力学的作用を検討した。なお、参照薬としてリュープリン（4週に1回、3.75 mgを皮下投与）を用いた。

主要評価項目である治療期終了時における骨盤痛の Visual analogue scale（VAS）スコアの平均値のベースラインからの変化量について、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた。治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量は、本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 71.1%（69/97 例）、本剤 10 mg 群で 79.6%（82/103 例）、本剤 20 mg 群で 89.0%（89/100 例）、本剤 40 mg 群で 94.2%（97/103 例）、リュープリン群で 91.3%（73/80 例）であり、プラセボ群と比較して本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群で高く、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群とリュープリン群の間に大きな違いはみられなかった。有害事象の程度は、プラセボ群の 1 例にみられた高度の有害事象を除き、いずれも軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 37.1%（36/97 例）、本剤 10 mg 群で 62.1%（64/103 例）、本剤 20 mg 群で 82.0%（82/100 例）、本剤 40 mg 群で 85.4%（88/103 例）、リュープリン群で 83.8%（67/80 例）であり、プラセボ群と比較して本剤各群及びリュープリン群で高く、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群とリュープリン群の間に大きな違いはみられなかった。重篤な有害事象は 4 例にみられた。本剤 20 mg 群の 1 例にみられた肝機能検査異常を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例、本剤 10 mg 群で 1 例、本剤 20 mg 群で 5 例、本剤 40 mg 群で 1 例、リュープリン群で 3 例にみられた。

（5）国内第 2 相子宮内膜症長期継続投与試験（OCT-101 試験）

CCT-101 試験に参加した被験者を対象として、本剤を 12 週間〔CCT-101 試験の治療期の治験薬投与開始日（Visit 3）から起算して 24 週間〕継続投与したときの安全性（骨密度の減少を含む）を検討した。また、有効性、薬物動態及び薬力学的作用について探索的に検討した。なお、参照薬としてリュープリン（4 週に 1 回、3.75 mg を皮下投与）を用いた。

有効性について、子宮内膜症患者に CCT-101 試験で本剤を 12 週間投与したときの骨盤痛及び月経困難症に対する本剤の効果は、本治験での 12 週間投与後（計 24 週）も持続し、本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。また、治験期間を通して、E_2 値は抑制された。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 81.4%（79/97 例）、本剤 10 mg 群で 86.4%（89/103 例）、本剤 20 mg 群で 96.0%（96/100 例）、本剤 40 mg 群で 95.1%（98/103 例）、リュープリン群で 97.5%（78/80 例）であり、プラセボ群と比較して本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群で高く、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群とリュープリン群の間に大きな違いはみられなかった。有害事象の程度は、プラセボ群の 2 例にみられた高度の有害事象を除き、いずれも軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 39.2%（38/97 例）、本剤 10 mg 群で 66.0%（68/103 例）、本剤 20 mg 群で 88.0%（88/100 例）、本剤 40 mg 群で 88.3%（91/103 例）、リュープリン群で 90.0%（72/80 例）であり、プラセボ群と比較して本剤各群及びリュープリン群で高く、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群とリュープリン群の間に大きな違いはみられなかった。重篤な有害事象は 7 例にみられた。本剤 20 mg 群の 1 例にみられた肝機能検査異常を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 6 例、本剤 10 mg 群で 1 例、本剤 20 mg 群で 7 例、本剤 40 mg 群で 2 例、リュープリン群で 9 例にみられた。

表 1.5.3-1　開発の経緯

試験項目			[redacted]
品質	製剤及び処方		
	製剤開発の経緯		
	製造	製剤	
	管理（又は規格及び試験方法）	原薬	
		製剤	
	容器及び施栓系	製剤	
	安定性試験	原薬	
		製剤	

表 1.5.3-1　開発の経緯（続き）

試験項目		[redacted]
薬理	効力を裏付ける試験	
	副次的薬理試験	
	安全性薬理試験	
動態	薬物動態試験	
毒性	単回投与毒性試験	
	反復投与毒性試験	
	遺伝毒性試験	
	がん原性試験	
	生殖発生毒性試験	
	局所刺激性試験	
	その他の毒性試験	

表 1.5.3-1　開発の経緯　（続き）

	地域	試験項目（試験番号）		資料区分
臨床	国内	[redacted]相談		—
		第1相	単回・反復投与試験（CPH-001）	評価
			エリスロマイシンとの薬物相互作用試験（CPH-010）	評価
			申請製剤の食事の影響試験（1011）	評価
			前立腺癌　用量探索試験（TB-AK160108）	参考
		[redacted]相談		—
		第2相	子宮筋腫　用量設定試験（CCT-001）	評価
			子宮内膜症　用量設定試験（CCT-101）	評価
			子宮内膜症　長期継続投与試験（OCT-101）	評価
		[redacted]相談（オーファン以外）		—
		[redacted]相談（オーファン以外）		—
		[redacted]相談（オーファン以外）[1)]		—
		第3相	子宮筋腫　検証試験（CCT-002）	評価
			子宮筋腫　疼痛検証試験（3008）	評価

1) [redacted]

表 1.5.3-1　開発の経緯（続き）

	地域	試験項目（試験番号）		資料区分	[redacted]
臨床	海外	第1相	QT/QTc 評価試験（106）	評価	
			軽度及び中程度の CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用試験（C27005）	評価	
			吸収・分布・代謝・排泄試験（1009）	評価	
			肝障害患者対象試験（MVT-601-1002）	評価	
			腎障害患者対象試験（MVT-601-1003）	評価	
			CYP3A4 誘導剤との薬物相互作用試験（MVT-601-1004）	評価	
			単回・反復投与試験（101）	参考	
			CYP 指標薬との薬物相互作用試験（102）	参考	
		第2相	前立腺癌　第 2 相試験（C27003）	参考	
			前立腺癌　第 2 相試験（C27002）	参考	

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験により、本剤の有効性・安全性が確認されたことから、表1.5.4-1に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.4-1　効能又は効果、用法及び用量

販売名	レルミナ錠 40 mg
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
適応症（効能又は効果）	子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血
用法及び用量	通常、成人にはレルゴリクスとして 40 mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。

1.5.5 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の対面助言を行った。

（1）[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号第[redacted]号）

[redacted]について相談し、機構の合意を得た。

（2）[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号第[redacted]号）

[redacted]について相談し、機構の合意を得た。相談結果を踏まえ、[redacted]被験者の安全性確保の観点から骨密度及び生化学的骨代謝マーカーを測定するデザインとした。

（3）[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号第[redacted]号）

[redacted]について相談し、機構の合意を得た。

（4）[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号第[redacted]号）

[redacted]について相談し、機構の合意を得た。

相談結果を踏まえ、[redacted]を実施した。また、[redacted]について相談し、機構の合意を得た。

（5）[redacted]相談（オーファン以外）　[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号第[redacted]号）

[redacted]について相談した。[redacted]

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

本剤は非ペプチド性のGnRHアンタゴニストであり、既存のGnRHアゴニストと同様に子宮筋腫に伴う症状を改善する作用を有し、かつその欠点を補うことのできる新たな経口治療薬として開発した。

子宮筋腫患者を対象に実施した臨床試験から、本剤40 mgはリュープリンに劣らない子宮筋腫に基づく過多月経の改善作用を示し、それに伴い貧血を改善し、またプラセボに対して有意な疼痛症状の改善作用を示すことが確認された。また、本剤40 mgは筋腫核及び子宮体積の縮小作用を示し、これらの作用と一貫したQOLの改善がみられた。さらに、既存のGnRHアゴニストとは異なり、本剤は投与初期のフレアアップがなく、本剤投与後の早期から治療効果を発現し、投与終了後は速やかに性ホルモンレベル及び月経が回復することが示された。また、GnRHアゴニストにはない経口剤であることから、既存のGnRHアゴニストの注射剤及び点鼻剤と比較して投与の利便性の向上が期待できると考えられた。

安全性については、子宮筋腫患者に本剤40 mgを投与したときの忍容性は良好で、安全性に大きな問題はみられなかった。しかしながら、本剤の薬理作用、非臨床試験及び臨床試験、並びに類薬での報告から、本剤投与により臨床的に大きな影響を及ぼす可能性があるリスクとして「骨密度減少」及び「肝機能障害」を特定し、それぞれ重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして設定した。これらのリスクに対しては、添付文書等での注意喚起によりリスクを最小化するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行う予定である。また、本剤の薬物動態はP-gpの阻害及び誘導により影響を受けることが確認されたため、添付文書等で注意喚起を行うこととした。

以上、本剤が子宮筋腫に伴う諸症状の改善効果に加え、既存の治療薬にはないベネフィットを提供できること、認められたリスクは、添付文書での注意喚起等により最小化できると考えることから、本剤のベネフィットはリスクを上回っており、本剤を子宮筋腫治療の選択肢の一つとして医療現場に提供することは臨床的に意義があると考える。

1.5.7 申請製剤、申請効能以外での開発状況

本剤は、海外において子宮筋腫及び子宮内膜症の効能・効果を目的としてMyovant Sciences GmbH社にて開発が行われており、現在、子宮筋腫については海外で第3相試験[redacted]が、子宮内膜症については海外で第3相試験[redacted]を実施中である。いずれの試験においても、低用量エストラジオール／酢酸ノルエチステロン合剤との併用投与（add-back療法）が行われている。また、同社により前立腺癌の効能・効果を目的とした開発も行われており、現在国内外で第3相試験[redacted]を実施中である。

1.5.8 参考文献

[1] 鈴木彩子、藤井信吾. (1)子宮筋腫　3)子宮の腫瘍・類腫瘍、8 腫瘍と類腫瘍、E 婦人科疾患の診断・治療・管理、研修コーナー. 日本産科婦人科学会雑誌. 日本産科婦人科学会. 2009;61(5):N-145-50.

[2] 日本産科婦人科学会編. 生殖・内分泌委員会報告. 日本産科婦人科学会雑誌. 2015;67(6):1493-1511.

[3] Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. Semin Reprod Med. 2011 Sep;29(5):383-90.

[4] Hapangama DK, Bulmer JN. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. Womens Health (Lond). 2016 Jan;12(1):3-13.

[5] 百枝幹雄. 子宮筋腫・子宮内膜症・子宮腺筋症　診療マニュアル. 診断と治療社. 2013.

[6] Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. Obstet Gynecol. 2004 Aug;104(2):393-406.

[7] 医療情報科学研究所編. 病気がみえる vol.9 婦人科・乳腺外科. 株式会社メディックメディア. 2013.

[8] 青木大輔、大須賀穣、金山直祐、髙松潔、田中守、百枝幹雄ら編. 産科と婦人科　子宮筋腫の最前線. 診断と治療社. 2016.

[9] 日本産科婦人科学会編. 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2017. 日本産科婦人科学会事務局. 2017.

[10] Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1646-55.

[11] 岩下光利. 産婦人科の実際　外来診療マニュアル　第二部　III 婦人科・腫瘍　6 子宮筋腫・腺筋症. 金原出版株式会社. 2010;59(11):1900-4.

[12] リュープリン注射用 1.88 mg、リュープリン注射用 3.75 mg、リュープリン注射用キット 1.88 mg、リュープリン注射用キット 3.75 mg 添付文書　武田薬品工業株式会社. 2016 年 10 月改訂.

[13] 平松祐司編. 子宮筋腫の臨床. 株式会社メジカルビュー社. 2008.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

（1）外国での許可及び使用状況

TAK-385 錠は、海外において承認されていない（2018 年 2 月現在）。

（2）外国での承認申請・開発状況

TAK-385 錠は、Myovant Sciences GmbH 社にて子宮筋腫及び子宮内膜症を効能・効果として低用量エストラジオール／酢酸ノルエチステロン合剤との併用療法（add-back 療法）の開発が行われており、海外で第 3 相試験を実施中である。また、同社により前立腺癌を効能・効果とした開発も行われており、国内外で第 3 相試験を実施中である（2018 年 2 月現在）（2.5.1.4）。

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1　同種同効品一覧表（レルゴリクス、リュープロレリン酢酸塩） 2
表 1.7-2　同種同効品一覧表（ブセレリン酢酸塩（皮下注）、ブセレリン酢酸塩（点鼻液））
..... 14
表 1.7-3　同種同効品一覧表（酢酸ナファレリン） 21

各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表（レルゴリクス、リュープロレリン酢酸塩）

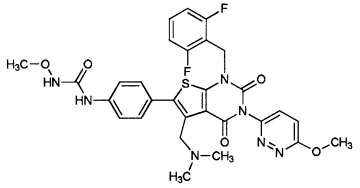
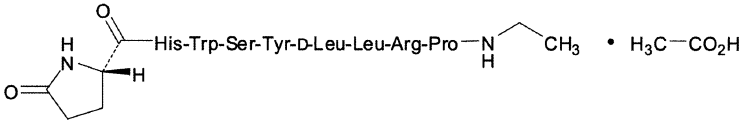
一般的名称	レルゴリクス	リュープロレリン酢酸塩
販売名	レルミナ錠 40 mg	リュープリン注射用 1.88 mg リュープリン注射用 3.75 mg リュープリン注射用キット 1.88 mg リュープリン注射用キット 3.75 mg
会社名	武田薬品工業株式会社	武田薬品工業株式会社
承認年月日	－	2015 年 2 月 2 日
再評価年月 再審査年月	－ －	2008 年 2 月
規制区分	処方箋医薬品	劇薬　処方箋医薬品
化学構造式 分子式 分子量	化学構造式：  分子式：$C_{29}H_{27}F_2N_7O_5S$ 分子量：623.63	化学構造式：  分子式：$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}\cdot C_2H_4O_2$ 分子量：1269.45
剤型・含量	1 錠中にレルゴリクス 40 mg を含有する淡黄赤色のフィルムコーティング錠	白色の粉末の凍結乾燥品で、持続性注射剤である。 バイアル品：1 バイアル中にリュープロレリン酢酸塩有効成分 1.88 mg 又は 3.75 mg を含有 キット品：1 キット中にリュープロレリン酢酸塩有効成分 1.88 mg 又は 3.75 mg を含有する粉末部と液体部からなるキット品
効能・効果	子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 本剤による治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。	リュープリン注射用 1.88 mg：子宮内膜症 過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善 リュープリン注射用 3.75 mg：子宮内膜症 過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善 リュープリン注射用キット 1.88 mg：子宮内膜症 過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善 リュープリン注射用キット 3.75 mg：子宮内膜症 過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善

表 1.7-1　同種同効品一覧表（レルゴリクス、リュープロレリン酢酸塩）（続き）

一般的名称	レルゴリクス	リュープロレリン酢酸塩
効能・効果（続き）		<table><tr><td></td><td>閉経前乳癌</td><td></td><td>閉経前乳癌</td></tr><tr><td></td><td>前立腺癌</td><td></td><td>前立腺癌</td></tr><tr><td>中枢性思春期早発症</td><td>中枢性思春期早発症</td><td>中枢性思春期早発症</td><td>中枢性思春期早発症</td></tr></table> ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ <table><tr><td>子宮筋腫の場合</td><td>本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は適当な対症療法を考慮すること。</td></tr><tr><td>閉経前乳癌の場合</td><td>本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。</td></tr></table>
用法・用量	通常、成人にはレルゴリクスとして 40 mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1～5 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 (2) エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6 ヵ月を超える投与は原則として行わないこと（6 ヵ月を超える投与の安全性は確立していない）。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。	○子宮内膜症の場合 通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 3.75 mg を皮下に投与する。ただし、体重が 50 kg 未満の患者では 1.88 mg を投与することができる。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。 ○子宮筋腫の場合 通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 1.88 mg を皮下に投与する。ただし、体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では 3.75 mg を投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。 ○前立腺癌、閉経前乳癌の場合 通常、成人には 4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 3.75 mg を皮下に投与する。 ○中枢性思春期早発症の場合 通常、4 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 30 μg/kg を皮下に投与する。なお、症状に応じて 180 μg/kg まで増量できる。 バイアル品の投与に際しては、1 バイアル当たり、添付の懸濁用液 1 mL で泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（レルゴリクス、リュープロレリン酢酸塩）（続き）

一般的名称	レルゴリクス	リュープロレリン酢酸塩
用法・用量 （続き）		キット品の投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させ、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。 キット品は投与量の調節が不可能なため、1回当たり全量投与が必要な患者にのみ使用すること。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 全効能疾患共通 本剤は4週間持続の徐放性製剤であり、4週を超える間隔で投与すると下垂体－性腺系刺激作用により性腺ホルモン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、4週に1回の用法を遵守すること。 子宮内膜症 子宮筋腫 の場合： (1) 一般的に投与量の増加に伴って副作用の発現率が高くなる傾向がみられる。投与量の決定にあたっては、用法・用量に示された体重、子宮腫大の程度に留意すること。（【臨床成績】の項参照） (2) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1～5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 (3) エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6ヵ月を超える投与は原則として行わないこと（6ヵ月を超える投与の安全性は確立していない）。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。 閉経前乳癌 の場合： (1) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 (2) エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、長期にわたり投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。 中枢性思春期 早発症 の場合： キット品の適用にあたっては、患者の体重や症状等から適切と考えられた用量を超えないように注意して使用すること。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（レルゴリクス、リュープロレリン酢酸塩）（続き）

一般的名称	レルゴリクス	リュープロレリン酢酸塩
警　告	（記載なし）	（記載なし）
禁　忌	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） (2) 診断のつかない異常性器出血の患者［悪性疾患の可能性がある。］ (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	子宮内膜症 子宮筋腫 中枢性思春期早発症 の場合：(1) 本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） (3) 診断のつかない異常性器出血の患者［悪性疾患の可能性がある。］ 閉経前乳癌の場合：(1) 本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 前立腺癌の場合：本剤の成分又は合成 LH-RH、LH-RH 誘導体に対して、過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 重要な基本的注意 (1) 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 (2) 更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 子宮内膜症 子宮筋腫 閉経前乳癌 の場合：粘膜下筋腫のある患者［出血症状が増悪することがある。］（「重要な基本的注意」の項参照） 前立腺癌の場合：脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈している患者又は新たに発生するおそれのある患者［初回投与初期の血清テストステロン濃度の上昇に伴い、原疾患の症状が悪化する可能性がある。］ 2. 重要な基本的注意 子宮内膜症の場合：(1) 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 (2) 初回投与初期に、高活性 LH－RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（レルゴリクス、リュープロレリン酢酸塩）（続き）

一般的名称	レルゴリクス	リュープロレリン酢酸塩	
使用上の注意（続き）			(3) 更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）
		子宮筋腫の場合	(1) 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 (2) 粘膜下筋腫の患者に投与する場合は、出血症状が増悪することがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、出血症状が増悪した場合には連絡するよう患者に対し注意を与えること。 (3) 初回投与初期に、高活性 LH－RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。 (4) 更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）
		閉経前乳癌の場合	(1) 本剤は内分泌療法剤であり、閉経前乳癌に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。 (2) 初回投与初期に、高活性 LH－RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清エストロゲン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪等がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。 (3) 本剤で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、投与を中止すること。 (4) 更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

表 1.7-1　同種同効品一覧表（レルゴリクス、リュープロレリン酢酸塩）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>レルゴリクス</th><th>リュープロレリン酢酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>
2. 相互作用
本剤は P-糖蛋白質（P-gp）の基質である（【薬物動態】の項参照）。
(1) 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>エリスロマイシン</td><td>本剤の血中濃度が上昇することがある（【薬物動態】の項参照）。</td><td>P-gp が阻害されることによると考えられる。</td></tr>
<tr><td>リファンピシン</td><td>本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある（【薬物動態】の項参照）。</td><td>P-gp が誘導されることによると考えられる。</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><td>前立腺癌
の場合</td><td>(1) 本剤は内分泌療法剤であり、前立腺癌に対し使用する場合には、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
(2) 初回投与初期に、高活性 LH－RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので慎重に投与し、投与開始 1 ヵ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</td></tr>
<tr><td>中枢性思春期
早発症
の場合</td><td>(1) 初回投与初期に、高活性 LH－RH 誘導体としての下垂体－性腺系刺激作用による性腺ホルモン濃度の一過性の上昇に伴い、臨床所見の一過性の悪化が認められることがあるが、通常治療を継続することにより消失する。
(2) 治療中は定期的に LH-RH テストを行い、血中 LH 及び FSH の反応性が抑制されない場合には、投与を中止すること。</td></tr>
</table>
3. 相互作用
子宮内膜症・子宮筋腫の場合
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>性ホルモン剤
エストラジオール誘導体、
エストリオール誘導体、
結合型エストロゲン製剤、
卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤、
両性混合ホルモン剤
等</td><td>本剤の効果を減弱することがある。</td><td>本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。
したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7-1　同種同効品一覧表（レルゴリクス、リュープロレリン酢酸塩）（続き）

一般的名称	レルゴリクス	リュープロレリン酢酸塩
使用上の注意（続き）		

性ホルモン剤 エストラジオール誘導体 エストリオール誘導体 結合型エストロゲン製剤 卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤 両性混合ホルモン剤 等	本剤の効果が減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱させる可能性がある。

3. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では、225 例中 193 例（85.8%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は、ほてり、不正子宮出血（各 42.2%）、月経過多（21.8%）、頭痛（10.2%）、多汗症（8.9%）及び性器出血（6.7%）であった。

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用

1) うつ状態（1%未満）：エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。

2) 肝機能障害（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
1) 低エストロゲン症状	ほてり、頭痛、多汗	めまい、不眠	
2) 女性生殖器	月経異常、不正出血		
3) 筋・骨格系		骨塩量の低下、血清リン上昇、関節痛、手指等のこわばり	
4) 皮膚		脱毛	

4. 副作用

各効能疾患別及び調査別の臨床検査値の異常を含む副作用の発現頻度は次表のとおりである。

効能疾患	承認時までの調査	製造販売後の使用成績調査
子宮内膜症	86.3%〔472/547〕	31.1%〔803/2,586〕 （再審査終了時点）
子宮筋腫	83.5%〔344/412〕	19.4%〔485/2,498〕 （再審査終了時点）
閉経前乳癌	64.0%〔64/100〕	11.6%〔34/292〕 （再審査終了時点）
前立腺癌	47.5%〔75/158〕	10.3%〔127/1,232〕 （再審査終了時点）
中枢性思春期早発症	20.8%〔22/106〕	3.5%〔3/85〕 （再審査終了時点）

〔 〕内：副作用発現症例数／安全性評価対象症例数

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

本剤は徐放性製剤であるので、最終投与後も薬効持続期間中は患者の状態を観察すること。

(1) 重大な副作用

全効能疾患共通

1) 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎（0.1%未満）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（レルゴリクス、リュープロレリン酢酸塩）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>レルゴリクス</th><th>リュープロレリン酢酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>
<table>
<tr><td>5) 精神神経系</td><td></td><td>眠気</td><td></td></tr>
<tr><td>6) 肝臓</td><td></td><td>AST、ALT、AL-P、γ-GTP の上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>7) 消化器</td><td></td><td>悪心</td><td></td></tr>
<tr><td>8) その他</td><td></td><td>倦怠感、総コレステロール上昇、LDL コレステロール上昇、高脂血症</td><td>浮腫</td></tr>
</table>
</td><td>
2) アナフィラキシー（0.1%未満）があらわれることがあるので、問診を十分に行い、投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
3) AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
4) 糖尿病の発症又は増悪（頻度不明）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
5) 下垂体卒中（頻度不明）が下垂体腺腫患者で報告されているので、初回投与直後に頭痛、視力・視野障害等があらわれた場合には、検査のうえ外科的治療等の適切な処置を行うこと。
6) 心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><td>子宮内膜症
子宮筋腫
閉経前乳癌
の場合</td><td>エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態（0.1～5%未満）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。</td></tr>
<tr><td>前立腺癌
の場合</td><td>1) うつ状態（0.1%未満）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察すること。
2) 下垂体ー性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の上昇に伴って骨疼痛の一過性増悪、尿路閉塞あるいは脊髄圧迫（5%以上）がみられることがあるので、このような場合には対症療法等適切な処置を行うこと。
3) 心不全（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7-1　同種同効品一覧表（レルゴリクス、リュープロレリン酢酸塩）（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>レルゴリクス</td><td>リュープロレリン酢酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td></td><td>(2) その他の副作用
子宮内膜症・子宮筋腫・閉経前乳癌・中枢性思春期早発症の場合
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明※</th></tr>
<tr><td>1) 低エストロゲン症状</td><td>ほてり、熱感、のぼせ、肩こり、頭痛、不眠、めまい、発汗</td><td>性欲減退、冷感、視覚障害、情緒不安定</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>2) 女性生殖器</td><td></td><td>不正出血、腟乾燥、性交痛、腟炎、帯下増加、卵巣過剰刺激症状、乳房の疼痛・緊満感・萎縮</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>3) 筋・骨格系</td><td>関節痛、骨疼痛等の疼痛</td><td>手指等のこわばり、腰痛、筋肉痛、筋痙攣、骨塩量の低下、血清リン上昇、高カルシウム血症</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>4) 皮膚</td><td></td><td>痤瘡、皮膚乾燥、脱毛、多毛、爪の異常</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>5) 精神神経系</td><td></td><td>眠気、いらいら感、記憶力低下、注意力低下、知覚異常</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>6) 過敏症</td><td></td><td>発疹、瘙痒</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>7) 肝臓[注3)]</td><td></td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）、AL-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇</td><td>黄疸</td><td></td></tr>
<tr><td>8) 消化器</td><td></td><td>悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、口内炎、口渇</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>9) 循環器</td><td></td><td>心悸亢進、血圧上昇</td><td></td><td></td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1.7-1　同種同効品一覧表（レルゴリクス、リュープロレリン酢酸塩）（続き）

一般的名称	レルゴリクス	リュープロレリン酢酸塩

使用上の注意（続き）

10) 血液		赤血球増多、貧血、白血球減少、血小板減少、部分トロンボプラスチン時間延長		
11) 泌尿器系		頻尿、排尿困難、BUN の上昇		
12) 投与部位[注 3,4)]		疼痛、硬結、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、瘙痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応
13) その他		疲労、倦怠感、脱力感、口唇・四肢のしびれ、手根管症候群、耳鳴、難聴、胸部不快感、浮腫、体重増加、下肢痛、息苦しさ、発熱、総コレステロール上昇、LDL コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、高カリウム血症	体重減少、味覚異常、甲状腺機能異常	痙攣

※製造販売後の自発報告のため頻度不明

注 3) 観察を十分に行うこと。

注 4) 中枢性思春期早発症患者において 90 μg/kg を超えて投与した場合、74 例中 8 例（10.8%）で注射部位反応がみられたとの報告がある。[1)]

前立腺癌の場合

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明※
1) 肝臓[注 3)]	LDH 上昇	黄疸、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、AL-P の上昇		

表 1.7-1　同種同効品一覧表（レルゴリクス、リュープロレリン酢酸塩）（続き）

一般的名称	レルゴリクス	リュープロレリン酢酸塩				
使用上の注意（続き）		2) 内分泌系	ほてり、熱感	頭痛、不眠、顔面潮紅、めまい、発汗、性欲減退、勃起障害、女性化乳房、睾丸萎縮、会陰部不快感		
		3) 筋・骨格系		関節痛、骨疼痛、肩・腰・四肢等の疼痛、歩行困難、手指等のこわばり	筋肉痛、骨塩量の低下	
		4) 皮膚		皮膚炎、頭部発毛		
		5) 泌尿器系		頻尿、血尿、BUN の上昇		
		6) 循環器		心電図異常、心胸比増大		
		7) 血液		貧血、血小板減少		
		8) 消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢	
		9) 過敏症		発疹、瘙痒		
		10) 投与部位[注 3)]		疼痛、硬結、発赤		膿瘍、腫脹、潰瘍、瘙痒、肉芽腫、腫瘤、熱感、壊死等の注射部位反応
		11) その他		浮腫、胸部圧迫感、悪寒、倦怠感、口唇・四肢のしびれ、体重増加、知覚異常、難聴、耳鳴、発熱、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、尿酸上昇、高カリウム血症、血糖値上昇	脱力感	痙攣
		※製造販売後の自発報告のため頻度不明 注 3) 観察を十分に行うこと。				

表 1.7-1　同種同効品一覧表（レルゴリクス、リュープロレリン酢酸塩）（続き）

一般的名称	レルゴリクス	リュープロレリン酢酸塩
使用上の注意（続き）	4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないこと。［動物試験（ウサギ）におけるレルゴリクス 8 mg/kg/日以上の投与で、着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少がみられている。また、動物試験（ラット）において、胎盤通過性がみられている。］ (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。［動物試験（ラット）で乳汁への移行がみられている。］ 5. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 子宮内膜症、子宮筋腫、閉経前乳癌、中枢性思春期早発症の場合：妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者には投与しないこと。［LH－RH 誘導体による流産の報告があり、本剤の動物試験で胎児死亡の増加及び胎児体重の低値（ラット、ウサギ）[2]並びに骨格異常の増加傾向（ウサギ）[2]がみられている。また、ラットで乳汁への移行がみられている。］ 6. 小児等への投与 中枢性思春期早発症の場合 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。 7. 適用上の注意 全効能疾患共通 (1) 投与経路：皮下注射のみに使用すること。 ［静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。］ (2) 投与法： 1) 注射針は 25 ゲージ又はそれよりも太いものを用いること（キット品には 25 ゲージの注射針が装着されている）。 2) 皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。 ① 注射部位は上腕部、腹部、臀部の皮下とすること。 ② 注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。 ③ 注射針が血管内に入っていないことを確認すること。 ④ 注射部位をもまないように患者に指示すること。 (3) 調製法： 1) 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。 2) バイアル品の懸濁液の粒子が沈降している場合は、泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。 8. その他の注意 全効能疾患共通 ラットにリュープロレリン酢酸塩として本剤 0.8、3.6 及び 16 mg/kg/4 週を 1 年間、並びにリュープロレリン酢酸塩水溶液注射剤 0.6、1.5 及び 4 mg/kg/日を 2 年間それぞれ皮下投与した試験で、良性下垂体腺腫が認められたとの報告がある。[3]
添付文書作成年月	－	2018 年 7 月改訂（第 23 版）

表 1.7-2　同種同効品一覧表（ブセレリン酢酸塩（皮下注）、ブセレリン酢酸塩（点鼻液））

一般的名称	ブセレリン酢酸塩（皮下注）	ブセレリン酢酸塩（点鼻液）
販売名	スプレキュア MP 皮下注用 1.8	スプレキュア点鼻液 0.15%
会社名	サノフィ株式会社	サノフィ株式会社
承認年月日	2006 年 2 月 27 日	2006 年 2 月 27 日
再評価年月 再審査年月	2009 年 3 月	2005 年 9 月
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式 分子式 分子量	化学構造式：H-5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(*t*-C_4H_9)-Leu-Arg-Pro-NHC_2H_5・CH_3COOH 分子式：$C_{60}H_{86}N_{16}O_{13}$・$C_2H_4O_2$ 分子量：1299.48	化学構造式：H-5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(*t*-C_4H_9)-Leu-Arg-Pro-NHC_2H_5・CH_3COOH 分子式：$C_{60}H_{86}N_{16}O_{13}$・$C_2H_4O_2$ 分子量：1299.48
剤型・含量	ダブルチャンバーシリンジ 1 筒中にブセレリン酢酸塩有効成分 1.80 mg を含有する白色の凍結乾燥物	1 瓶中 10 mL 中にブセレリン酢酸塩有効成分 15.75 mg（ブセレリンとして 15 mg）を含有する無色澄明の点鼻液
効能・効果	子宮内膜症 子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血	子宮内膜症、中枢性思春期早発症 子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血
用法・用量	通常、成人には 4 週に 1 回 1 筒（ブセレリン酢酸塩として 1.8 mg）を皮下に投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。 ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 本剤及び他の GnRH 誘導体製剤の長期投与により骨塩量の低下がみられることがあるので、GnRH 誘導体製剤の 6 ヶ月を超える継続投与は原則として行わないこと。	〔子宮内膜症及び子宮筋腫〕 通常、成人には 1 回あたり左右の鼻腔内に各々1 噴霧ずつ（ブセレリンとして 300 μg）を 1 日 3 回、月経周期 1～2 日目より投与する。なお、症状により適宜増減する。 ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 本剤及び他の GnRH 誘導体製剤の長期投与により骨塩量の低下がみられることがあるので、GnRH 誘導体製剤の 6 ヶ月を超える継続投与は原則として行わないこと。 〔中枢性思春期早発症〕 左右の鼻腔に各々1 噴霧投与（ブセレリンとして 300 μg）を 1 回投与とし、通常 1 日 3～6 回投与する。効果不十分のときは皮下注射法に切り替える。本剤の効果は、本剤投与前と比較した投与 2 週以降における GnRH テストの血中 LH、FSH の反応性の低下及び血中性ステロイドの低下で判断する。
警　告	（記載なし）	（記載なし）
禁　忌	1. 診断のつかない異常性器出血のある患者［類似疾患（悪性腫瘍など）のおそれがある。］ 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［妊娠状態の継続ができないおそれがある。「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］	1. 診断のつかない異常性器出血のある患者［類似疾患（悪性腫瘍など）のおそれがある。］ 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［妊娠状態の継続ができないおそれがある。「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

表 1.7-2　同種同効品一覧表（ブセレリン酢酸塩（皮下注）、ブセレリン酢酸塩（点鼻液））（続き）

一般的名称	ブセレリン酢酸塩（皮下注）	ブセレリン酢酸塩（点鼻液）
禁　忌 （続き）	3. 授乳期の患者［動物実験で母乳への移行が認められている。「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ 4. 本剤の成分又は他の GnRH 誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者	3. 授乳期の患者［動物実験で母乳への移行が認められている。「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ 4. 本剤の成分又は他の GnRH 誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者［肝機能が悪化するおそれがある。］ (2) 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［更年期障害様のうつ症状があらわれるおそれがある。］ (3) 粘膜下筋腫のある患者［出血症状の増悪、あるいは大量出血のおそれがある。］ (4) 高血圧症の患者［血圧を上昇させるおそれがあるので患者の血圧に注意すること。］ (5) 糖尿病の患者［耐糖能が悪化するおそれがあるので患者の血糖値に注意すること。］ (6) 脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者［血管病変が進行し、これらの疾患が増悪することがある。］ 2. 重要な基本的注意 〔子宮内膜症〕 (1) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1～5 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は避妊させること。 (2) 本剤は 4 週間持続の徐放性製剤であり、4 週を超える間隔で投与すると下垂体－性腺系機能の回復がみられ、血清中エストロゲン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、4 週に 1 回の用法を遵守すること。 (3) 本剤及び他の GnRH 誘導体製剤の長期投与により、エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、原則として治療前に骨に関する検査を行い、骨塩量の低下がみられる患者には、骨塩量の変動に留意しながら慎重に投与すること。また、6 ヶ月を超える投与は原則として行わないこと（6 ヶ月を超える投与の安全性は確立していない）。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。 (4) 本剤の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。	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者［肝機能が悪化するおそれがある。］ (2) 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［更年期障害様のうつ症状があらわれるおそれがある。］ (3) 粘膜下筋腫のある患者［出血症状の増悪、あるいは大量出血のおそれがある。］ (4) 高血圧症の患者［血圧を上昇させるおそれがあるので患者の血圧に注意すること。］ (5) 糖尿病の患者［耐糖能が悪化するおそれがあるので患者の血糖値に注意すること。］ (6) 脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者［血管病変が進行し、これらの疾患が増悪することがある。］ 2. 重要な基本的注意 〔子宮内膜症〕 (1) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1～2 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は避妊させること。 (2) 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍など）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 (3) 本剤及び他の GnRH 誘導体製剤の長期投与により、エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがある。GnRH 誘導体製剤をやむを得ず 6 ヶ月を超えて投与する場合や、再投与が必要な場合には可能な限り骨塩量の検査を行い、骨塩量の変動に留意しながら慎重に投与すること。 (4) 本剤の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。 (5) 脱毛の報告があるので、患者の状態に注意し、症状があらわれた場合には投与を中止すること。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（ブセレリン酢酸塩（皮下注）、ブセレリン酢酸塩（点鼻液））（続き）

一般的名称	ブセレリン酢酸塩（皮下注）	ブセレリン酢酸塩（点鼻液）
使用上の注意（続き）	(5) 脱毛の報告があるので、患者の状態に注意し、症状があらわれた場合には投与を中止すること。 (6) 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍など）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 〔子宮筋腫〕 (1) 手術が適応となる患者の手術までの保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は、適当な対症療法を考慮すること。 (2) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1～5 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は避妊させること。 (3) 本剤は 4 週間持続の徐放性製剤であり、4 週を超える間隔で投与すると下垂体－性腺系機能の回復がみられ、血清中エストロゲン濃度が再度上昇し、臨床所見が一過性に悪化するおそれがあるので、4 週に 1 回の用法を遵守すること。 (4) 本剤及び他の GnRH 誘導体製剤の長期投与により、エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、原則として治療前に骨に関する検査を行い、骨塩量の低下がみられる患者には、骨塩量の変動に留意しながら慎重に投与すること。また、6 ヶ月を超える投与は原則として行わないこと（6 ヶ月を超える投与の安全性は確立していない）。 なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。 (5) 本剤の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。 (6) 脱毛の報告があるので、患者の状態に注意し、症状があらわれた場合には投与を中止すること。 (7) 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍など）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。	〔子宮筋腫〕 (1) 手術が適応となる患者の手術までの保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は、適当な対症療法を考慮すること。 (2) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1～2 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は避妊させること。 (3) 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍など）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 (4) 本剤及び他の GnRH 誘導体製剤の長期投与により、エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがある。GnRH 誘導体製剤をやむを得ず 6 ヶ月を超えて投与する場合や、再投与が必要な場合には可能な限り骨塩量の検査を行い、骨塩量の変動に留意しながら慎重に投与すること。 (5) 本剤の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。 (6) 脱毛の報告があるので、患者の状態に注意し、症状があらわれた場合には投与を中止すること。 〔中枢性思春期早発症〕 (1) 治療中は定期的に GnRH テストを行い、血中 LH 及び FSH の反応性が抑制されない場合、あるいは血中性ステロイドが抑制されない場合には速やかに皮下注射に切り替えること。 (2) 脱毛の報告があるので、患者の状態に注意し、症状があらわれた場合には投与を中止すること。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（ブセレリン酢酸塩（皮下注）、ブセレリン酢酸塩（点鼻液））（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ブセレリン酢酸塩（皮下注）</th><th>ブセレリン酢酸塩（点鼻液）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>
3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>性ホルモン製剤
エストラジオール誘導体
エストリオール誘導体
結合型エストロゲン製剤
卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤
両性混合ホルモン剤
等</td><td>本剤の効果を減弱することがある。</td><td>本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。従って、性ホルモンの投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>糖尿病薬
インスリン製剤
トルブタミド
グリベンクラミド
等</td><td>糖尿病薬の作用を減弱するおそれがある。</td><td>機序は不明であるが、本剤は耐糖能を悪化させることがある。</td></tr>
</table>
4. 副作用
承認時までの調査及び使用成績調査 3,735 例中、1,053 例（28.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は、ほてり 324 件（8.7%）、不正出血 239 件（6.4%）、頭痛 196 件（5.2%）、肩こり 191 件（5.1%）、注射部位の疼痛・硬結・発赤・そう痒感 112 件（3.0%）であった。（再審査終了時）
(1) 重大な副作用[注 1)]
1) ショック、アナフィラキシー様症状…ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、熱感、全身紅潮、血圧低下等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) うつ症状…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。
3) 脱毛…脱毛の報告があるので、患者の状態に注意し、症状があらわれた場合には投与を中止すること。
4) 狭心症、心筋梗塞、脳梗塞…狭心症、心筋梗塞、及び脳梗塞の報告があるので、本剤の使用に際しては患者の状態に注意し、異常が認められた場合には投与を中止すること。
</td><td>
3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>性ホルモン製剤
エストラジオール誘導体
エストリオール誘導体
結合型エストロゲン製剤
卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤
両性混合ホルモン剤
等</td><td>本剤の効果を減弱することがある。</td><td>本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。従って、性ホルモンの投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>糖尿病薬
インスリン製剤
トルブタミド
グリベンクラミド
等</td><td>糖尿病薬の作用を減弱するおそれがある。</td><td>機序は不明であるが、本剤は耐糖能を悪化させることがある。</td></tr>
</table>
4. 副作用
承認時までの調査及び使用成績調査 7,935 例中、1,336 例（16.8%）に副作用が認められ、主な副作用は、ほてり 426 件（5.4%）、肩こり 343 件（4.3%）、頭痛 309 件（3.9%）、不正出血 232 件（2.9%）であった。（再審査結果時）
(1) 重大な副作用
1) ショック、アナフィラキシー様症状…ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、熱感、全身紅潮、血圧低下等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) うつ症状…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。
3) 脱毛…脱毛の報告があるので、患者の状態に注意し、症状があらわれた場合には投与を中止すること。
4) 狭心症、心筋梗塞、脳梗塞…狭心症、心筋梗塞、及び脳梗塞の報告があるので、本剤の使用に際しては患者の状態に注意し、異常が認められた場合には投与を中止すること。
</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（ブセレリン酢酸塩（皮下注）、ブセレリン酢酸塩（点鼻液））（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ブセレリン酢酸塩（皮下注）</th><th>ブセレリン酢酸塩（点鼻液）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>
5) 血小板減少、白血球減少…血小板減少、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
6) 不正出血…大量の不正出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
7) 卵巣のう胞破裂…卵巣のう胞が破裂することがあるので、観察を十分に行い、膨満感、下腹部痛（圧痛等）等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
8) 肝機能障害、黄疸…AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
9) 糖尿病の発症又は増悪…糖尿病の発症又は増悪があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2) その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じ適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明[注2)]又は※3%以上</th><th>0.1～3%未満</th><th>0.1%未満</th></tr>
<tr><td>低エストロゲン症状</td><td>※ほてり、外陰部そう痒感、リビドー減退</td><td></td><td>腟炎、性交痛、視力異常、眼精疲労、腟乾燥</td></tr>
<tr><td>子宮・卵巣</td><td>子宮萎縮、卵巣機能不全</td><td>帯下、卵巣のう胞</td><td>卵巣過剰刺激症状</td></tr>
<tr><td>乳房</td><td>乳房緊満、乳房萎縮、乳房痛、乳汁分泌</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚[注3)]</td><td>皮膚乾燥、多毛</td><td></td><td>爪のわれ、痤瘡</td></tr>
<tr><td>過敏症[注3)]</td><td></td><td>発疹</td><td>湿疹、蕁麻疹、そう痒</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>食欲亢進、便秘</td><td>嘔気・嘔吐、腹痛</td><td>口内炎、口渇、下痢、食欲減退、腹部膨満感</td></tr>
</table>
</td><td>
5) 血小板減少、白血球減少…血小板減少、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
6) 不正出血…大量の不正出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
7) 卵巣のう胞破裂…卵巣のう胞が破裂することがあるので、観察を十分に行い、膨満感、下腹部痛（圧痛等）等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
8) 肝機能障害、黄疸…AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
9) 糖尿病の発症又は増悪…糖尿病の発症又は増悪があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明又は※3%以上</th><th>0.1～3%未満</th><th>0.1%未満</th></tr>
<tr><td>低エストロゲン症状</td><td>※ほてり、腟炎、性交痛、視力異常、眼精疲労</td><td></td><td>リビドー減退、外陰部そう痒感、腟乾燥</td></tr>
<tr><td>子宮・卵巣</td><td>卵巣機能不全</td><td>帯下</td><td>子宮萎縮、卵巣過剰刺激症状、卵巣のう胞</td></tr>
<tr><td>乳房</td><td>乳汁分泌</td><td>乳房緊満</td><td>乳房萎縮、乳房痛</td></tr>
<tr><td>皮膚[注)]</td><td>多毛、皮膚乾燥</td><td>痤瘡</td><td>爪のわれ</td></tr>
<tr><td>過敏症[注)]</td><td></td><td>発疹、蕁麻疹</td><td>湿疹、そう痒</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>食欲亢進、嘔気・嘔吐、腹痛、腹部膨満感、食欲減退、便秘、下痢、口渇</td><td>口内炎</td></tr>
<tr><td>肝臓[注)]</td><td></td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、ビリルビン上昇</td><td>Al-P、γ-GTP 上昇</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（ブセレリン酢酸塩（皮下注）、ブセレリン酢酸塩（点鼻液））（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ブセレリン酢酸塩（皮下注）</th><th>ブセレリン酢酸塩（点鼻液）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>
<table>
<tr><td>肝臓注 3)</td><td>ビリルビン上昇</td><td>Al-P、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH上昇</td><td>γ-GTP 上昇</td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td>※肩こり</td><td>関節痛、腰痛</td><td>筋肉痛、骨の疼痛、頸部痛、胸痛、四肢等の疼痛、背部痛、痙攣</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>※頭痛、嗄声</td><td>めまい、しびれ感、不眠、傾眠、神経過敏、多汗</td><td>不安、昏迷、健忘、片頭痛</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>浮腫、動悸、血圧上昇</td><td>四肢冷感、頻脈</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>鼻出血、咽頭痛、喘息様症状注 3)</td><td></td><td>呼吸困難、鼻炎、息苦しさ</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>貧血</td><td></td></tr>
<tr><td>投与部位</td><td>※注射部位の疼痛・硬結・発赤・そう痒感</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>体重減少、咳、悪寒、味覚・嗅覚異常、難聴、下垂体腺腫</td><td>体重増加、発熱、トリグリセライド上昇、疲労、倦怠、コレステロール上昇、耳鳴</td><td>甲状腺腫大、脱力感、耐糖能の悪化</td></tr>
</table>
注 1) 予期される副作用としてスプレキュア点鼻液 0.15%の副作用項目も記載した。
注 2) 自発報告及び予期される副作用としてスプレキュア点鼻液 0.15%の副作用項目を記載したため、「頻度不明」とした。
注 3) このような症状、あるいは異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
</td><td>
<table>
<tr><td>筋骨格系</td><td>※肩こり、骨・四肢等の疼痛</td><td>関節痛、腰痛、頸・背部痛</td><td>痙攣、筋肉痛、胸痛</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>※頭痛、昏迷、片頭痛</td><td>めまい、多汗、神経過敏、傾眠、不眠、しびれ感</td><td>嗄声、不安、健忘</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸、浮腫</td><td>四肢冷感、血圧上昇</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咽頭痛、喘息様症状注)</td><td>鼻炎</td><td>鼻出血、呼吸困難</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>貧血</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>甲状腺腫大、下垂体腺腫、難聴</td><td>体重増加、疲労、倦怠、トリグリセライド上昇、耳鳴</td><td>咳、耐糖能の悪化、体重減少、悪寒、発熱、コレステロール上昇、脱力感、味覚・嗅覚異常</td></tr>
</table>
注) このような症状、あるいは異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（ブセレリン酢酸塩（皮下注）、ブセレリン酢酸塩（点鼻液））（続き）

一般的名称	ブセレリン酢酸塩（皮下注）	ブセレリン酢酸塩（点鼻液）
使用上の注意（続き）	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 他の GnRH 誘導体による流産の報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［妊娠状態の継続ができないおそれがある。］ (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。［動物実験で母乳への移行が認められている。］ 6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］ 7. 適用上の注意 (1) 本剤はキット化した用時懸濁注射剤であるため、注射液の調製に当たっては、注射液調製方法説明書（添付文書末尾参照）に従い行うこと。 (2) 注射針は 23 ゲージ又はそれよりも太いものを用いること。 (3) 皮下注射にあたっては下記の点に注意すること。 1) 注射部位は腹部の皮下とすること。 2) 注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。 3) 注射針が血管内に入っていないことを確認すること。 4) 注射部位をもまないように患者に指示すること。 (4) 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。懸濁液の粒子が沈降している場合は、よく振り混ぜて均一な懸濁液とした後に使用すること。 (5) 本剤の使用は 1 回限りとし、使用後は廃棄すること。 8. その他の注意 本剤をラットに 6 ヶ月間反復皮下投与した実験で下垂体腺腫が認められた。	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 他の GnRH 誘導体による流産の報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［妊娠状態の継続ができないおそれがある。］ (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。［動物実験で母乳への移行が認められている。］ 6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］ 7. 適用上の注意 服薬時：投与前には吸収を安定にするため鼻をかむ等の注意をすること。 8. その他の注意 ブセレリン酢酸塩の徐放性製剤を、ラットに 6 ヶ月間皮下投与した実験で、下垂体腺腫が認められたとの報告がある。
添付文書作成年月	2015 年 9 月改訂（第 15 版）	2015 年 6 月改訂（第 16 版）

表 1.7-3　同種同効品一覧表（酢酸ナファレリン）

一般的名称	酢酸ナファレリン
販売名	ナサニール点鼻液 0.2%
会社名	ファイザー株式会社
承認年月日	2009 年 1 月 6 日
再評価年月 再審査年月	2009 年 3 月
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式 分子式 分子量	化学構造式：pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ala($C_{10}H_7$)-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2・xCH_3COOH・yH_2O 分子式：$C_{66}H_{83}N_{17}O_{13}$・x$C_2H_4O_2$・yH_2O（$1 \leq x \leq 2$，$2 \leq y \leq 8$） 分子量：1322.47（フリー体として）
剤型・含量	1 瓶中に酢酸ナファレリン（ナファレリンとして 10 mg）有効成分を含有する無色澄明の点鼻液
効能・効果	子宮内膜症 子宮筋腫の縮小及び子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血
用法・用量	通常、成人には 1 回あたり片側の鼻腔内に 1 噴霧（ナファレリンとして 200 μg）を 1 日 2 回、月経周期 1～2 日目より投与する。
警　告	（記載なし）
禁　忌	(1) 診断のつかない異常性器出血のある患者［異常性器出血の原因疾患を悪化させるおそれがある。］ (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ (3) 授乳期の患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ (4) 本剤の成分又は他の Gn-RH 誘導体に対して過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 粘膜下筋腫のある患者［出血症状を増悪させることがある。］ 2. 重要な基本的注意 〔子宮内膜症の場合〕 (1) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1～2 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 (2) 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍など）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 (3) 本剤の長期投与において、エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられるとの報告があるので、6 カ月以上は投与しないことが望ましい。また、再治療を行う場合は、骨塩量の低下に留意しながら、慎重に投与すること。 (4) マウス、ラットに長期投与した試験で下垂体腫瘍、膵小島腺腫及び副腎髄質良性腫瘍の発現率が増加したとの報告があるので、長期にわたり漫然と投与しないこと。 〔子宮筋腫の場合〕 (1) 本剤による子宮筋腫に対する治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。なお、下腹痛、腰痛に対する効果は、投与初期には認められないので、その間は、適当な対症療法を考慮すること。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（酢酸ナファレリン）（続き）

一般的名称	酢酸ナファレリン
使用上の注意（続き）	(2) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1～2 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 (3) 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍など）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 (4) 本剤の長期投与において、エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6 カ月を超える投与は原則として行わないこと［6 カ月を超える投与の安全性は確立していない］。 (5) 本剤の再投与については、安全性が確立していない。やむを得ず再投与する場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。 (6) マウス、ラットに長期投与した試験で下垂体腫瘍、膵小島腺腫及び副腎髄質良性腫瘍の発現率が増加したとの報告があるので、長期にわたり漫然と投与しないこと。 3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
性ホルモン製剤 エストラジオール誘導体 エストリオール誘導体 結合型エストロゲン製剤 卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤 両性混合ホルモン剤 等	本剤の効果を減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。従って、性ホルモンの投与は本剤の治療効果を減弱する可能性がある。

4. 副作用

〔子宮内膜症の場合〕

臨床試験における安全性評価対象例数 294 例中 235 例（79.9%）、676 件の副作用が報告された。（承認時）

調査症例数 3,719 例中、副作用発現症例は 919 例（24.8%）であり、副作用発現件数は 1,587 件であった。（市販後の使用成績調査の累計）

〔子宮筋腫の場合〕

臨床試験における安全性評価対象例数 361 例中 204 例（56.5%）、367 件の副作用が報告された。（承認時）

調査症例数 2,194 例中、副作用発現症例は 347 例（15.8%）であり、副作用発現件数は 573 件であった。（市販後の使用成績調査の累計）

(1) 重大な副作用

1) うつ状態（0.1～5%未満）：エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。

2) 血小板減少（0.1%未満）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害（0.1～5%未満）、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（酢酸ナファレリン）（続き）

一般的名称	酢酸ナファレリン

使用上の注意（続き）

4) 不正出血（0.1～5%未満）：大量の不正出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

5) 卵巣嚢胞破裂（頻度不明）：子宮内膜症患者において、卵巣嚢胞が破裂することがあるので、観察を十分に行い、腹部膨満感、下腹部痛（圧痛等）等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

アナフィラキシー様症状：他の Gn-RH 誘導体製剤でアナフィラキシー様症状（呼吸困難、熱感、全身紅潮等）があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり	腟乾燥	リビドー減退、腟炎	
子宮・卵巣		帯下	卵巣過剰刺激症状	
乳房		乳房緊満	乳房萎縮、乳房痛	
皮膚		痤瘡、脱毛	皮膚乾燥、脂漏、多毛	
過敏症[注)]		発疹、胸痛	湿疹、蕁麻疹、そう痒、息切れ	
消化器		便秘、下痢、口渇、食欲減退、腹痛、悪心・嘔吐	胃部不快感、食欲亢進	
筋骨格系	肩こり	疼痛（四肢・肩・腰等）、血清リン上昇、関節痛	筋肉痛	
精神神経系	頭痛	めまい、神経過敏、しびれ感、傾眠、不安、発汗、立ちくらみ、耳鳴、不眠	感覚異常	手指のこわばり

表 1.7-3　同種同効品一覧表（酢酸ナファレリン）（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>酢酸ナファレリン</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>
<table>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>心悸亢進、四肢冷感、血圧上昇</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>鼻</td><td></td><td>鼻腔粘膜刺激症状、鼻炎</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>白血球減少</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>β－リポ蛋白上昇</td><td>浮腫、体重増加、咽喉刺激、倦怠感、コレステロール上昇、トリグリセライド上昇</td><td>味覚異常、顔面浮腫、体重減少、嗅覚異常</td><td></td></tr>
</table>
注）このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［他の Gn-RH 誘導体による流産の報告があり、本剤の動物実験で流産などの生殖障害が報告されている。］
(2) 授乳婦：授乳中の婦人には投与しないこと。［動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。］
6. 小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）
7. 適用上の注意
投与時：
投与前には吸収を安定にするため鼻をかむ等の指導をすること。
8. その他の注意
海外で、本剤投与の初期において卵巣嚢腫（胞）（ovarian cyst）があらわれたとの報告があるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td></tr>
<tr><td>添付文書
作成年月</td><td>2009 年 6 月改訂（第 2 版、薬事法改正に伴う改訂）</td></tr>
</table>

最新の添付文書を参照すること

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 7
1.8.2.1 効能・効果（案） 7
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠 7
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠 10
1.8.3.1 用法・用量（案） 10
1.8.3.2 用法・用量の設定根拠 10
1.8.3.2.1 用法 10
1.8.3.2.2 用量 11
1.8.3.3 参考文献 12
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 14
1.8.4.1 禁忌 14
1.8.4.1.1 禁忌（案） 14
1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠 14
1.8.4.2 効能・効果に関連する使用上の注意 14
1.8.4.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案） 14
1.8.4.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠 14
1.8.4.3 用法・用量に関連する使用上の注意 14
1.8.4.3.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案） 14
1.8.4.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠 14
1.8.4.4 重要な基本的注意 15
1.8.4.4.1 重要な基本的注意（案） 15
1.8.4.4.2 重要な基本的注意の設定根拠 15
1.8.4.5 相互作用 15
1.8.4.5.1 相互作用（案） 15
1.8.4.5.2 相互作用の設定根拠 16
1.8.4.6 副作用 17
1.8.4.6.1 副作用（案） 17
1.8.4.6.2 副作用の設定根拠 17
1.8.4.7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 17
1.8.4.7.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案） 17
1.8.4.7.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠 17
1.8.4.8 適用上の注意 17
1.8.4.8.1 適用上の注意（案） 17
1.8.4.8.2 適用上の注意の設定根拠 18

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

添付文書（案）

GnRH[注1)] アンタゴニスト

劇薬　処方箋医薬品[注2)]

日本標準商品分類番号 872499

承認番号	薬価収載	販売開始

貯　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

レルミナ錠 40mg

「タケダ」

RELUMINA Tablets 40mg

レルゴリクス錠

【禁　忌】（次の患者には投与しないこと）

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
(2) 診断のつかない異常性器出血の患者［悪性疾患の可能性がある。］
(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1錠中の有効成分	レルゴリクス 40mg
色調・剤形	淡黄赤色のフィルムコーティング錠
識別コード	△ 248
形状	上面　下面　側面 
直径(mm)	8.1
厚さ(mm)	約 4.5
質量(mg)	約 228

添加物：D－マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ

【効能・効果】

子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善
過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

【用法・用量】

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

【使用上の注意】

1.重要な基本的注意

(1) 投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。
(2) **更年期障害様のうつ状態**があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

2.相互作用

本剤は P-糖蛋白質（P-gp）の基質である（**【薬物動態】**の項参照）。

(1) **併用注意**（併用に注意すること）

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

3.副作用

承認時までの国内の臨床試験では、225 例中 193 例（85.8%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は、ほてり、不正子宮出血（各 42.2%）、月経過多（21.8%）、頭痛（10.2%）、多汗症（8.9%）及び性器出血（6.7%）であった。
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(1) **重大な副作用**
1) **うつ状態**（1%未満）：エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。
2) **肝機能障害**（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

注1）GnRH：性腺刺激ホルモン放出ホルモン　　注2）処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

最新の添付文書を参照すること

	5%以上	1～5%未満	1%未満
1)低エストロゲン症状	ほてり、頭痛、多汗	めまい、不眠	
2)女性生殖器	月経異常、不正出血		
3)筋・骨格系		骨塩量の低下、血清リン上昇、関節痛、手指等のこわばり	
4)皮膚		脱毛	
5)精神神経系		眠気	
6)肝臓		AST、ALT、AL-P、γ-GTPの上昇	
7)消化器		悪心	
8)その他		倦怠感、総コレステロール上昇、LDLコレステロール上昇、高脂血症	浮腫

4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2)授乳中の婦人には投与しないこと。[動物試験(ラット)で乳汁への移行がみられている。]

5.適用上の注意

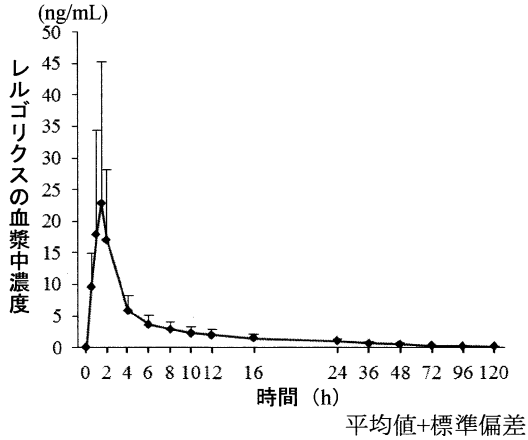
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1.血中濃度

(1)単回投与[1)]

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



平均値+標準偏差

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

平均値（標準偏差）、T_{max}は中央値（最小値-最大値）

また、閉経前健康成人女性(10例)にレルゴリクス1、5、10、20、40又は80mgを朝食絶食下で単回経口投与した時のレルゴリクスのC_{max}及びAUCはわずかに用量比を超えて上昇した。[2)]

(2)反復投与[2)]

閉経前健康成人女性(8例)に本剤40mgを1日1回14日間朝食前に反復経口投与した時の投与1及び14日目におけるレルゴリクスの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

レルゴリクスの血漿中濃度は7日以内に定常状態に達し、最終投与時のC_{max}及びAUCはいずれも初回投与時の約2倍であった。

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

平均値（標準偏差）、T_{max}は中央値（最小値-最大値）

2.吸収

(1)食事の影響[3)]

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

(2)バイオアベイラビリティ[4)]

健康成人男性(6例)に朝食絶食下でレルゴリクス80mgを単回経口投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは11.6%であった。(外国人データ)(本剤の承認用量は1日1回40mgである)

(3)P-gp[5)]

レルゴリクスはP-gpの基質であった。(*in vitro*)

3.分布[6)]

ヒト血漿中における[^{14}C]レルゴリクスの血漿蛋白結合率は、0.05～5μg/mLの濃度範囲において68.2～70.8%であり、レルゴリクスの濃度に依存しなかった。(*in vitro*)

4.代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、レルゴリクスは主にCYP3A4及びCYP2C8により代謝された。[7)]

5.排泄[8)]

健康成人男性(6例)に[^{14}C]レルゴリクス80mgの液剤を単回経口投与した時、放射能の平均累積回収率は87.1%であった。放射能は主に糞中へ排泄され(82.7%)、尿中に排泄された放射能は4.4%であった。レルゴリクスの糞中及び尿中への排泄率は投与量の4.2%及び2.2%であった。(外国人データ)(本剤の承認用量は1日1回40mgである)

6.腎機能障害時の動態[9)]

重度腎機能障害患者(eGFR<30mL/min/1.73m^2)(8例)に本剤40mgを単回経口投与した時、腎機能正常者と比較して、AUC_{last}の幾何平均値の比は199%であったが、C_{max}は同程度であった。(外国人データ)

7.肝機能障害時の動態[10)]

軽度肝機能障害患者(Child-Pugh スコア：5～6)(8 例)及び中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア：7～9)(8 例)に本剤 40mg を単回経口投与した時、肝機能正常者と比較して、AUC 及び C_{max} は同程度であった。(外国人データ)

8.薬物間相互作用

(1) リファンピシン [11)]

健康成人男女(16 例)に、リファンピシン(CYP3A4 誘導剤及び P-gp 誘導剤)600mg を 1 日 1 回反復投与時にレルゴリクス 40mg を併用投与した時、レルゴリクス単独投与時と比較して、レルゴリクスの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比は、それぞれ 77.2%及び 45.4%であった。消失半減期に影響はなかった。(外国人データ)

(2) エリスロマイシン、フルコナゾール、アトルバスタチン [12,13)]

健康成人男女(20 例)に、エリスロマイシン(CYP3A4 の中程度の阻害剤であり P-gp 阻害剤)300mg を 1 日 4 回反復投与時にレルゴリクス 20mg を併用投与した時、レルゴリクス単独投与時と比較して、レルゴリクスの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比は、それぞれ 617.95%及び 624.66%であった。消失半減期に影響はなかった。(本剤の承認用量は 1 日 1 回 40mg である)

一方、健康成人男女(40 例)に、フルコナゾール(CYP3A4 の中程度の阻害剤)200mg 又はアトルバスタチン(CYP3A4 の弱い阻害剤)80mg を 1 日 1 回反復投与時にレルゴリクス 40mg を併用投与した時、レルゴリクスの薬物動態に臨床的に問題となる影響はなかった。(外国人データ)

(3)DDI Cocktail 試験 [14)]

健康成人男女(16 例)に、レルゴリクス 20mg を 1 日 1 回反復投与時に CYP 指標薬であるカフェイン(CYP1A2 基質)、トルブタミド (CYP2C9 基質)、デキストロメトルファン(CYP2D6 基質)、ミダゾラム(CYP3A4 基質)を併用投与した時、各 CYP 指標薬及びその代謝物の薬物動態に臨床的に問題となる影響はなかった。(外国人データ)(本剤の承認用量は 1 日 1 回 40mg である)

【臨床成績】

1.過多月経を有する子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験) [15)]

月経周期の 1～5 日目から本剤 40mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与した時、主要評価項目である投与 6 週後から 12 週後までの PBAC(pictorial blood loss assessment chart)スコア合計点が 10 点未満である症例の割合において、リュープロレリン酢酸塩群に対する本剤群の非劣性が示された。

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

投与群	PBAC スコア[注4)]合計点が 10 点未満である症例の割合(%)	投与群間差[注5)]
本剤 40mg	82.2 (111/135)	-0.9 [-10.098, 8.346] p=0.0013 [注6)]
リュープロレリン酢酸塩[注3)]	83.1 (118/142)	

( ) は PBAC スコア合計点が 10 点未満の例数/評価例数

注 3) 4 週に 1 回 1.88mg を投与(体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では 3.75mg を投与)

注 4)ベースラインにおける PBAC スコア合計点の平均値:本剤群 254.3、リュープロレリン酢酸塩群 263.7

注 5) 本剤群とリュープロレリン群の投与群間差の点推定値[両側 95%信頼区間]

注 6) 非劣性マージンを 15%とした、Farrington-Manning 法による非劣性検定

副次評価項目である血中ヘモグロビン量において、投与 12 週後の血中ヘモグロビン量のベースラインからの変化量の平均値は、本剤 40mg 群で 1.38g/dL、リュープロレリン酢酸塩群で 1.31g/dL であった。

2.疼痛症状を有する子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験) [16)]

月経周期の 1～5 日目から本剤 40mg を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与した時、主要評価項目である投与終了前 28 日間における子宮筋腫を伴う疼痛の NRS(numerical rating scale)スコア最大値が 1 点以下である症例の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった。

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

投与群	NRS スコア最大値[注7)]が 1 点以下である症例の割合(%)	オッズ比 [両側 95%信頼区間]
本剤 40mg	57.6 (19/33)	42.071 [5.113, 346.181] p<0.0001 [注8)]
プラセボ	3.1 (1/32)	-

( ) は NRS スコア最大値が 1 点以下の例数/評価例数

注 7)ベースラインにおける NRS スコア最大値の平均値:本剤群 6.64、プラセボ群 6.28

注 8) Fisher's exact test

【薬効薬理】

1.作用機序 [17,18,19,20,21)]

レルゴリクスは GnRH アンタゴニストである。ヒト下垂体 GnRH 受容体に対する選択的な拮抗作用を示し、GnRH の作用を遮断する。下垂体からの性腺刺激ホルモン (LH 及び FSH) の分泌を阻害することで、卵巣からの E2 やプロゲステロン等の性ホルモン濃度を低下させる。

2.ヒト GnRH 受容体親和性 [18)]

レルゴリクスのヒト GnRH 受容体に対する ^{125}I-リュープロレリン酢酸塩との拮抗作用の IC_{50} 値は 0.12nmol/L であり、ヒト GnRH 受容体に対する親和性は GnRH(IC_{50} 値：31nmol/L) に比べて約 260 倍高かった(*in vitro*)。

3.GnRH 受容体拮抗活性 [19)]

レルゴリクスは、サル又はヒト GnRH 受容体を発現した Chinese Hamster Ovary(CHO)細胞において、GnRH 誘発[3H]アラキドン酸遊離を濃度依存的に抑制した(*in vitro*)。

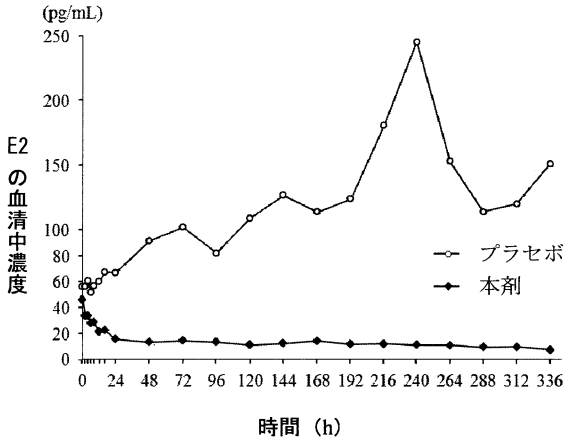
4.視床下部-下垂体-性腺軸に対する作用 [20)]

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

5.LH、FSH、E2 濃度抑制作用 [21)]

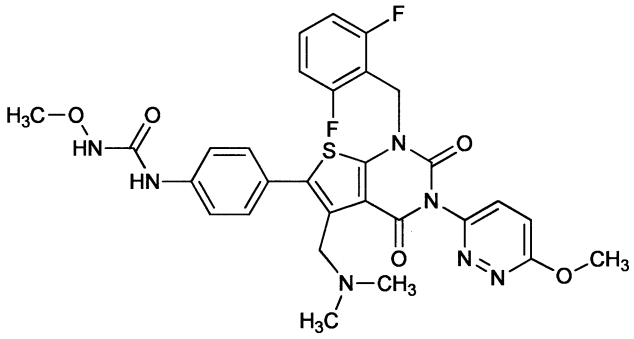
閉経前健康成人女性(9 例)に月経周期の 3～7 日目から

本剤 40mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与時、LH(黄体形成ホルモン)、FSH(卵胞刺激ホルモン)、E2(エストラジオール)の血清中濃度は投与 1 日以内に低下し、プラセボ群と比較して低く推移した。E2 の血清中濃度推移は以下のとおりであった。(本剤の承認用法及び用量は【用法・用量】の項参照)



【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：レルゴリクス (Relugolix)〔JAN〕

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

分子式：$C_{29}H_{27}F_2N_7O_5S$

分子量：623.63

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

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包 装】

100 錠(10 錠×10)

【主要文献】

1) レルゴリクスの薬物動態試験成績①(社内資料)
2) レルゴリクスの薬物動態試験成績②(社内資料)
3) レルゴリクスの食事の影響試験成績(社内資料)
4) レルゴリクスの吸収に関する検討①(社内資料)
5) レルゴリクスの吸収に関する検討②(社内資料)
6) レルゴリクスの分布に関する検討(社内資料)
7) レルゴリクスの代謝に関する検討(社内資料)
8) レルゴリクスの排泄に関する検討(社内資料)
9) レルゴリクスの腎機能障害患者における薬物動態試験成績(社内資料)
10) レルゴリクスの肝機能障害患者における薬物動態試験成績(社内資料)
11) レルゴリクスの薬物間相互作用に関する検討①(社内資料)
12) レルゴリクスの薬物間相互作用に関する検討②(社内資料)
13) レルゴリクスの薬物間相互作用に関する検討③(社内資料)
14) レルゴリクスの DDI Cocktail 試験成績(社内資料)
15) レルゴリクスの臨床試験成績①(社内資料)
16) レルゴリクスの臨床試験成績②(社内資料)
17) レルゴリクスの薬理試験成績①(社内資料)
18) レルゴリクスの薬理試験成績②(社内資料)
19) レルゴリクスの薬理試験成績③(社内資料)
20) レルゴリクスの薬理試験成績④(社内資料)
21) レルゴリクスの薬力学的作用に関する検討(社内資料)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あすか製薬株式会社　くすり相談室

〒108-8532　東京都港区芝浦二丁目 5 番 1 号

TEL 0120-848-339

FAX 03-5484-8358

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

発売元

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1号

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

TAK-385（以下、本剤）の効能・効果（案）を以下のとおり設定した。

子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

本剤は、既存のゴナドトロピン放出ホルモン（以下、GnRH）アゴニストと同様に子宮筋腫に伴う症状を改善する作用を有し、かつその欠点を補うことのできる新たな経口治療薬として開発したGnRHアンタゴニストである。

本剤の開発では、子宮筋腫に基づく主要な症状である「過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血の改善」に関する効能・効果の取得を目指し、[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号：[redacted]）、[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号：[redacted]）及び[redacted]相談（オーファン以外）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号：[redacted]）を踏まえて、過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象とした国内第2相子宮筋腫用量設定試験（以下、CCT-001試験）及び国内第3相子宮筋腫検証試験（以下、CCT-002試験）、並びに疼痛症状を伴う子宮筋腫患者を対象とした国内第3相子宮筋腫疼痛試験（以下、3008試験）を実施した。

CCT-001試験及びCCT-002試験では、主要評価項目として「治験薬投与6週後から12週後までのpictorial blood loss assessment chart（PBAC）スコア合計点が10点未満である症例の割合」を設定し、本剤の過多月経に対する有効性を評価した結果、CCT-001試験では本剤のプラセボに対する優越性、及びCCT-002試験では本剤のGnRHアゴニストであるリュープロレリン酢酸塩（以下、リュープリン）（1.88又は3.75 mg、以下同様）に対する非劣性が確認された。また、本剤投与により血中ヘモグロビン（Hb）量及び疼痛症状の改善が確認され、これらの改善作用はリュープリンと同程度であった。さらに、有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤各群で高かったものの、リュープリン群と比較して大きな違いはなく、本剤の安全性及び忍容性は良好であった。

3008試験では、主要評価項目として「治験薬投与終了前28日間におけるnumerical rating scale（NRS）スコア最大値が1点以下である症例の割合」を設定し、本剤の疼痛症状に対する有効性を評価した結果、本剤のプラセボに対する優越性が確認された。また、有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤投与群で高かったものの、本剤の安全性及び忍容性は良好であった。

これらの臨床試験において、過多月経、貧血及び疼痛症状を有する子宮筋腫患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の効能・効果を「子宮筋腫に基づく諸症状の改善：過多月経、下腹痛、腰痛、貧血」と設定した。

本剤の効能・効果の根拠となる主な臨床試験成績を以下に示した。

本剤の子宮筋腫に基づく過多月経及び貧血に対する改善効果は、日本人の過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象としたCCT-001試験及びCCT-002試験において検討した。CCT-001試

験では、本剤 10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与したときの有効性及び安全性が第 2 相プラセボ対照比較試験により、CCT-002 試験では本剤 40 mg を 1 日 1 回朝食前に 24 週間経口投与したときの有効性及び安全性が第 3 相リュープリン対照非劣性試験により検討された。

過多月経の改善効果は、主要評価項目として「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合」を設定し評価した。その結果、過多月経の改善効果について、本剤 40 mg のプラセボに対する優越性及びリュープリンに対する非劣性が確認された。

- CCT-001 試験において、「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合」は、プラセボ群で 0%（0/57 例）、本剤 10 mg 群で 20.8%（10/48 例）、本剤 20 mg 群で 42.6%（23/54 例）、本剤 40 mg 群で 83.3%（45/54 例）であり、本剤の高用量を投与された群ほど高かった。プラセボ群との投与群間差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、本剤 10 mg 群で 20.8%（[9.344, 32.322]%）、本剤 20 mg 群で 42.6%（[29.404, 55.781]%）、本剤 40 mg 群で 83.3%（[73.393, 93.273]%）であり、本剤の高用量を投与された群ほど大きかった。χ^2 検定を適用した結果、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合について、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられ、本剤各群のプラセボ群に対する優越性が示された（2.7.3.3.2.1（1）1））。
- CCT-002 試験において、「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合」は、本剤 40 mg 群で 82.2%（111/135 例）、リュープリン群で 83.1%（118/142 例）であった。本剤 40 mg 群とリュープリン群との投与群間差の点推定値（両側 95%信頼区間）は-0.9%（[-10.098, 8.346]%）であり、両側 95%信頼区間の下限が非劣性マージン（-15%）を上回ったため、本剤 40 mg 群のリュープリン群に対する非劣性が示された（2.7.3.3.2.1（1）2））。
- CCT-001 試験及び CCT-002 試験では、副次評価項目として他の各評価時点での「PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合」を検討し、いずれも本剤群で過多月経の改善を示す結果が得られた（2.7.3.3.2.1（2））。

貧血の改善効果は、副次評価項目として血中 Hb 量を設定し評価した。その結果、本剤 40 mg 群ではプラセボ群と比較して、血中 Hb 量の上昇がみられ、またその変化量はリュープリン群と同程度であった。

- CCT-001 試験において、投与 12 週後の血中 Hb 量のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 0.20（1.003） g/dL、本剤 10 mg 群で 0.35（1.055） g/dL、本剤 20 mg 群で 0.83（1.172） g/dL、本剤 40 mg 群で 0.93（1.191） g/dL であった。本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では、血中 Hb 量は投与 4 週後から上昇する傾向がみられ、その後投与期間に依存して上昇した。プラセボ群と比較して、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では血中 Hb 量の上昇がみられ、本剤の高用量を投与された群ほど大きかった（2.7.3.3.2.3 1））。
- CCT-002 試験において、投与 12 週後の血中 Hb 量のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 1.38（1.134） g/dL 及びリュープリン群で 1.31（1.000） g/dL

であった。いずれの投与群でも、血中 Hb 量は投与 4 週後から上昇し、その後投与期間に依存して上昇した。血中 Hb 量のベースラインからの変化量は、投与 4 週後はリュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で大きく、その後の評価時点では本剤 40 mg 群とリュープリン群とで同程度であった（2.7.3.3.2.3 2））。

・CCT-001 試験及び CCT-002 試験では、その他の貧血に関連する評価項目として、ヘマトクリット（Ht）、血清鉄及び血清フェリチンを評価したが、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群ではいずれの項目においてもベースラインからの上昇がみられ、その変化量はプラセボ群と比較して大きく、リュープリン群と同程度であった（2.7.3.3.2.7）。

本剤の子宮筋腫に基づく疼痛症状（下腹部痛及び腰痛）の改善効果は、主に日本人の疼痛症状を伴う子宮筋腫患者を対象とした 3008 試験において検討した。3008 試験では、本剤 40 mg を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与したときの有効性及び安全性が、第 3 相プラセボ対照比較試験により検討された。

疼痛症状の改善効果は、主要評価項目として「治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合」を設定し評価した。その結果、本剤 40 mg 群において、プラセボ群と比較し有意な疼痛症状の改善が認められた。

・3008 試験において、「治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合」は、本剤 40 mg 群で 57.6%（19/33 例）、プラセボ群で 3.1%（1/32 例）であり、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高かった。Fisher's exact test を適用した結果、本剤 40 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた（2.7.3.3.2.2 3）①）。

・副次評価項目として設定した「治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合」、「治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア平均値」、「治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数（NRS スコア 0 点）」及び NRS スコアの経時的推移についても、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で改善がみられた（2.7.3.3.2.2 3）②）。

・副次評価項目として NRS スコアを評価した CCT-001 試験及び CCT-002 試験でも同様に疼痛症状の改善が認められており、「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの NRS スコア平均値」は本剤投与により低下し、本剤 40 mg 群の低下の程度はプラセボ群と比較して大きく、リュープリン群と同程度であった（2.7.3.3.2.2 1）、2.7.3.3.2.2 2））。

一方、本剤の安全性については、いずれの試験でも本剤の安全性に大きな問題はなく忍容性は良好であった。本剤の臨床試験で比較的よくみられた有害事象は、本剤の作用機序から想定される事象又は類薬である GnRH アゴニストで報告されている事象であり、その程度及び発現頻度はリュープリン群と同程度であった（2.7.4.2.1）。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

本剤の用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

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

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

本剤の用法・用量は、子宮筋腫患者を対象とした CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験の有効性及び安全性の成績、並びに子宮内膜症患者を対象とした国内第 2 相子宮内膜症長期継続投与試験（以下、OCT-101 試験）[1]の安全性の成績を踏まえて設定した。また、用法に関しては、健康成人及び特別な患者集団を対象とした臨床試験の結果も考慮した。

1.8.3.2.1 用法

（1）投与回数

国内第 1 相単回投与・反復投与試験（CPH-001 試験）において、閉経前健康成人女性に本剤 40 mg を 1 日 1 回食前に 14 日間反復投与したとき、TAK-385 未変化体の $t_{1/2z}$ の平均値は 24.6 時間であり、血中エストラジオール（E_2）濃度は投与後 24 時間及び投与期間を通じて閉経期の水準よりも低かった（2.7.2.2.2.1）。また、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験では、本剤 40 mg の 1 日 1 回食前投与より、子宮筋腫患者に対する有効性及び安全性が確認された。

以上より、本剤の投与回数は「1 日 1 回」とした。

（2）投与時期

1）食事の影響

国内第 1 相申請製剤の食事の影響試験（1011 試験）において、閉経前健康成人女性に本剤 40 mg を単回投与したとき、TAK-385 未変化体の AUC 及び C_{max} は、食後投与で絶食下投与と比較してそれぞれ 47%及び 56%低下した。一方、食前投与では絶食下投与と比較して C_{max} が 13%程度上昇、AUC が 16%程度低下したが、その変化の程度は大きくはなく、TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC の平均値は、絶食下投与と食前投与の間に大きな違いはなかった（2.7.1.3.2）。これらの結果から、食前投与では食後投与と比較して TAK-385 未変化体の血中濃度を高く維持できると考えられ、本剤 40 mg の食前投与により実施した CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験では、子宮筋腫患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認された。

以上より、本剤の投与時期は「食前」とした。

[1] OCT-101試験は、子宮内膜症患者を対象とした国内第2相子宮内膜症用量設定試験（CCT-101試験）の長期継続投与試験であり、その安全性評価にはCCT-101試験の情報も含まれているため、OCT-101試験の結果を用いて評価した。

2）初回投与時期

本剤のウサギを用いた胚・胎児発生に関する非臨床試験では、本剤 8 mg/kg/日以上の投与により着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少がみられたことから、本剤の妊婦に対する投与は禁忌としている（1.8.4.7.1）。通常ヒトでは、月経期を経て月経周期 6 日目頃から増殖期に移行し、その後妊娠可能な状態となることから[1]、妊婦に対して投与禁忌の本剤は、月経により妊娠していないことが確認され、さらに妊娠可能な状態となる前に投与を開始する必要があると考えられる。また、通常ヒトでは、月経期に低下しているエストロゲン及びプロゲステロンが増殖期及び分泌期で増加することから[1]、性ホルモンの分泌を抑制することで治療効果を発揮する本剤は、増殖期移行前に投与を開始することで速やかな効果の発現が期待される。

CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験では、本剤 40 mg 投与を月経周期 1～5 日目に開始し、子宮筋腫患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認された。

以上より、本剤の初回投与時期は「月経周期 1～5 日目」とした。

1.8.3.2.2 用量

（1）有効性

CCT-001 試験では、過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象に本剤 10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回食前に投与したときの有効性を、プラセボを対照に比較検討した。主要評価項目である「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合」について、本剤各群のプラセボ群に対する優越性が確認された。また、その割合は本剤の投与量の増加に伴い高くなり、本剤 40 mg 群で最も高かった。副次評価項目である他の評価時点で経血量の減少がみられた被験者の割合、血中 Hb 量、筋腫核及び子宮体積、疼痛症状並びに UFS-QOL でも、同様の改善が確認された（2.7.3.3.2.1（1）1））。

CCT-002 試験では、過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象に本剤 40 mg を 1 日 1 回食前に投与したときの有効性を、リュープリンを対照に比較検討した。主要評価項目である「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合」について、本剤 40 mg 群のリュープリン群に対する非劣性が検証された。副次評価項目である他の評価時点で経血量の減少がみられた被験者の割合、血中 Hb 量、筋腫核及び子宮体積、疼痛症状並びに UFS-QOL についても、リュープリン群と同程度の改善が確認された（2.7.3.3.2.1（1）2））。

3008 試験では、疼痛症状を伴う子宮筋腫患者を対象に本剤 40 mg を 1 日 1 回食前に投与したときの有効性を、プラセボ群を対照に比較検討した。主要評価項目である「治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合」は、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で有意に高かった（2.7.3.3.2.2 3）①）。

（2）安全性

有害事象について、子宮筋腫患者を対象とした 3 試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）及び子宮筋腫と同じ性ホルモン依存性の良性疾患である子宮内膜症患者を対象とした国内第 2 相子宮内膜症長期継続投与試験（OCT-101 試験）の各試験成績及びこれらの試験成績を併合して評価した。有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で高く、

本剤 20 mg 以上の投与群では大きな違いはなかった。また、本剤 40 mg 群の発現頻度はリュープリン群と同程度であった（2.7.4.2.1）。本剤 40 mg 群ではプラセボ群と比較して、本剤の薬理作用に基づくものと考えられるほてり、不正子宮出血、月経過多及び多汗症が比較的多くみられた（2.7.4.2.1.1）。これらの有害事象は一部を除き、発現頻度はリュープリン群と比較して同程度又は低く、程度も軽度又は中等度であり、本剤 40 mg の安全性に大きな問題はなく忍容性は良好であった（2.7.4.2.1.4）。

骨密度について、CCT-001 試験では、本剤の投与量の増加に伴い骨密度の減少がみられた（2.7.4.4.3）ものの、本剤 40 mg 群の変化率は過去に報告されたリュープロレリン酢酸塩 1.88 mg 投与時の変化率[2]と比較して同程度又は小さかった。CCT-002 試験では、骨密度の減少は本剤 40 mg 群及びリュープリン群で大きな違いはなかった（2.7.4.4.3）。これらの結果は、OCT-101 試験でも同様であった（2.7.4.4.3）。また、骨密度の減少に関連する有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 群とリュープリン群で大きな違いはなかった（2.7.4.2.1.4）。

月経回復について、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験では、妊娠、治療方法の変更又は閉経等に至った一部の症例を除き全例で確認された。月経回復までの期間の中央値はプラセボ群で 17.5～19.0 日、本剤 40 mg 群で 35.0～37.0 日、リュープリン群で 65.0 日であり、本剤 40 mg 群ではリュープリン群と比較して短かった。この結果は、OCT-101 試験でも同様であった（2.7.4.4.6）。

（3）薬力学的作用

CCT-001 試験において、血中 E_2 濃度は治療期を通して、本剤の投与量の増加に伴い低下する傾向がみられ、本剤 40 mg 群では投与 2 週後に 0.0 pg/mL（定量下限未満）まで低下し、その後投与 12 週後まで持続した（2.7.2.2.2.2）。一方、本剤 10 及び 20 mg 群では血中 E_2 濃度の変化に被験者間でのばらつきが大きく、本剤 40 mg 群でみられた閉経レベル（20 pg/mL 以下）[3]への一貫した低下は認められなかった。

CCT-002 試験では、本剤 40 mg 群の血中 E_2 濃度は、投与 2 週後から閉経レベルまで低下し、投与 24 週後まで低値が持続し、投与 12 週後及び 24 週後における血中 E_2 濃度はリュープリン群と同程度であった（2.7.2.3.8）。

また、3008 試験においても、本剤 40 mg 群の血中 E_2 濃度推移は、CCT-002 試験の結果と同様であった（2.7.2.3.8）。

これらの結果は、各試験で認められた本剤の有効性及びその用量反応関係を支持するものと考えられた。

以上より、本剤の臨床用量は安全性に大きな問題なく、最大かつリュープリンと同様の子宮筋腫症状の改善効果を示す「40 mg」とした。

1.8.3.3 参考文献

[1] 医療情報科学研究所編．病気がみえる vol.9 婦人科・乳腺外科．株式会社メディックメディア．2017.

[2] リュープリン注射用　製造承認事項一部変更承認申請書　添付資料概要（閉経期前乳癌及び子宮筋腫効能追加申請）:181-2.

[3] 日本産科婦人科学会編．産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2014．日本産科婦人科学会事務局．2014．

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

(2) 診断のつかない異常性器出血の患者［悪性疾患の可能性がある。］

(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

(1) 非臨床試験成績をもとに設定した（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。

(2) 子宮体癌等の悪性疾患に起因して異常性器出血をきたす場合があり、適切な診断を行わず本剤を投与すると、悪性疾患の発見が遅れ、腫瘤が増大する可能性があるため設定した。

(3) 薬物療法の一般原則として設定した。

1.8.4.2 効能・効果に関連する使用上の注意

1.8.4.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

1.8.4.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤は、子宮筋腫に基づく諸症状を改善させるが子宮筋腫の根治療法とはならないことから、産婦人科診療ガイドライン 2017 で推奨されているゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)アゴニストの使用法を踏まえ、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすることとした。

1.8.4.3 用法・用量に関連する使用上の注意

1.8.4.3.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 治療に際しては**妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1～5 日目より投与を開始する**こと。また、**治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせる**こと。

(2) **エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下**がみられることがあるので、**6 ヵ月を超える投与は原則として行わない**こと（6 ヵ月を超える投与の安全性は確立していない）。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

1.8.4.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

(1) 本剤の妊婦への投与は禁忌であること、また、本剤の子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）では、月経周期における妊娠可能な時期及び本剤の速やかな効果の発現を考慮して月経周期 1～5 日目に本剤を初回投与し、有効性及び安全性を確認していることから設定した。さらに、本剤投与期間中も排卵が起こる可能性は否定できず避妊が必要となるが、本剤の効果はホルモン性の避妊薬により減弱する可能性があることから、非ホルモン性の避妊に関する注意喚起を設定した。

(2) 本剤投与中は、エストロゲン低下作用により骨塩量に影響を及ぼす可能性が考えられる。本剤の子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）では、本剤を 6 ヵ月以上投与したときの安全性は確認していないこと、また、やむを得ず本剤を長期投与又は再投与する際には、骨塩量の十分なモニタリングが必要と考えることから設定した。

1.8.4.4 重要な基本的注意

1.8.4.4.1 重要な基本的注意（案）

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

(2) **更年期障害様のうつ状態**があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

1.8.4.4.2 重要な基本的注意の設定根拠

(1) 子宮筋腫では子宮体癌等の悪性疾患との鑑別が困難なことがあり、本剤投与中に腫瘤が増大したり、臨床症状が改善しない場合には、類似疾患を有している可能性があることから設定した。

(2) 子宮筋腫患者を対象に実施した国内臨床試験で、本剤 40mg 群に高度のうつ病が 2 例報告されていることから、本剤の投与に際して患者の状態に十分に注意する必要があると考え、設定した。

1.8.4.5 相互作用

1.8.4.5.1 相互作用（案）

本剤は P-糖蛋白質（P-gp）の基質である（**【薬物動態】**の項参照）。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇することがある（**【薬物動態】**の項参照）。	P-gp が阻害されることによると考えられる。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある（**【薬物動態】**の項参照）。	P-gp が誘導されることによると考えられる。
性ホルモン剤 エストラジオール誘導体 エストリオール誘導体	本剤の効果が減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホ

結合型エストロゲン製剤 卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤 両性混合ホルモン剤 等		ルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱させる可能性がある。

1.8.4.5.2 相互作用の設定根拠

エリスロマイシン：

CYP3A4 の中程度阻害剤及び P-gp 阻害剤であるエリスロマイシンとの薬物間相互作用試験（CPH-010 試験）において、本剤未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} は、本剤の単独投与時と比較して、エリスロマイシン併用投与時に、それぞれ 6.18 倍及び 6.25 倍に増加した。一方、本剤未変化体の消失半減期には、エリスロマイシン併用投与による大きな変化はみられなかった。また、CYP3A4 の中程度阻害剤であるフルコナゾール及び軽度阻害剤であるアトルバスタチンとの薬物間相互作用試験（C27005 試験）では、本剤未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} に臨床的に問題となる変化はみられなかった。これらのことより、エリスロマイシンとの相互作用は主に P-gp 阻害に起因するものと考えられ、P-gp 阻害剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。

リファンピシン：

CYP 誘導剤及び P-gp 誘導剤であるリファンピシンとの薬物間相互作用試験（MVT-601-1004 試験）において、本剤未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} は、本剤の単独投与時と比較して、リファンピシン併用投与時に、それぞれ 23%及び 55%減少した。一方、本剤未変化体の消失半減期には、リファンピシン併用投与による大きな変化はみられなかった。また、CPH-010 試験及び C27005 試験の結果より、本剤の吸収過程に P-gp が関与していると考えられることから、リファンピシンとの薬物間相互作用は P-gp 誘導に起因するものと考えられた。これらのことより、P-gp 誘導剤との併用により本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱する可能性があることから設定した。

性ホルモン剤：

本剤は、エストロゲン低下作用により、子宮筋腫に基づく諸症状に対し治療効果を示すことから設定した。

1.8.4.6 副作用

1.8.4.6.1 副作用（案）

承認時までの国内の臨床試験では、225 例中 193 例（85.8%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は、ほてり、不正子宮出血（各 42.2%）、月経過多（21.8%）、頭痛（10.2%）、多汗症（8.9%）及び性器出血（6.7%）であった。
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

（1）**重大な副作用**

1）**うつ状態**（1%未満）
エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。

2）**肝機能障害**（頻度不明）
AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

（2）**その他の副作用**

	5%以上	1～5%未満	1%未満
1) **低エストロゲン症状**	ほてり、頭痛、多汗	めまい、不眠	
2) **女性生殖器**	月経異常、不正出血		
3) **筋・骨格系**		骨塩量の低下、血清リン上昇、関節痛、手指等のこわばり	
4) **皮膚**		脱毛	
5) **精神神経系**		眠気	
6) **肝臓**		AST、ALT、AL-P、γ-GTP の上昇	
7) **消化器**		悪心	
8) **その他**		倦怠感、総コレステロール上昇、LDL コレステロール上昇、高脂血症	浮腫

1.8.4.6.2 副作用の設定根拠

子宮筋腫患者を対象に実施した国内の臨床試験成績に基づき設定した。実施した臨床試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）において、本剤を投与された 225 例において発現した副作用の頻度を示した。

なお、「重大な副作用」の肝機能障害は、子宮内膜症患者を対象に実施した国内の臨床試験（OCT-101 試験）において、本剤 20mg 群に重篤な肝機能検査値上昇が 1 例報告されたことも踏まえ設定した。子宮筋腫患者では肝機能障害の重篤例がみられなかったことから、発現頻度は「頻度不明」とした。

1.8.4.7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.4.7.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないこと。［動物試験（ウサギ）

におけるレルゴリクス 8 mg/kg/日以上の投与で、着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少がみられている。また、動物試験（ラット）において、胎盤通過性がみられている。］ (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。［動物試験（ラット）で乳汁への移行がみられている。］

1.8.4.7.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

（1）、（2）非臨床試験成績に基づき設定した。

1.8.4.8 適用上の注意

1.8.4.8.1 適用上の注意（案）

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

1.8.4.8.2 適用上の注意の設定根拠

PTP 包装を用いる薬剤の共通の注意事項として設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

（1）JAN

平成 29 年 2 月 24 日付薬生薬審発 0224 第 1 号により以下のとおり通知された。

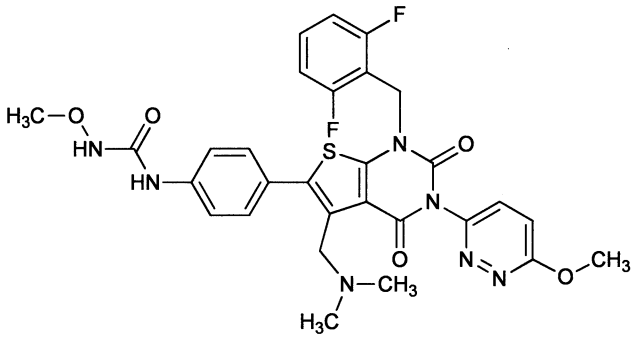
（日本名）レルゴリクス
（英　名）Relugolix
（化学名）
［日本名］

1-(4-{1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル}フェニル)-3-メトキシ尿素

［英名］

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

（構造式）



（2）INN

（r-INN）relugolix　［List69, page76, WHO Drug Information, Vol.27, No.1, 2013］

薬生薬審発０２２４第１号
平成２９年２月２４日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

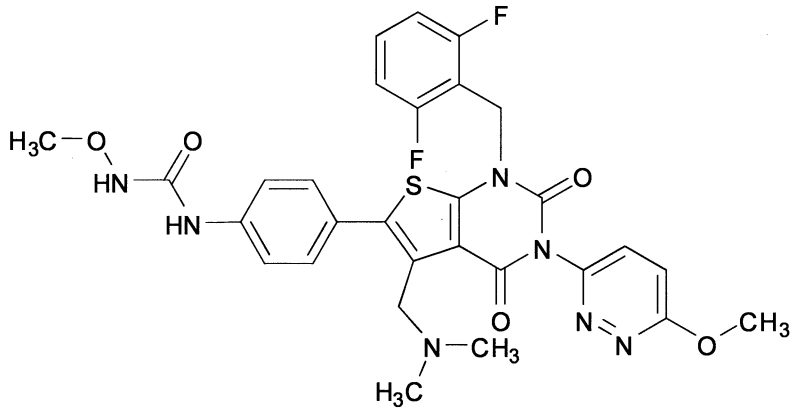
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　28-3-B5

JAN（日本名）：レルゴリクス

JAN（英　名）：Relugolix



$C_{29}H_{27}F_2N_7O_5S$

1-(4-{1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル}フェニル)-3-メトキシ尿素

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

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

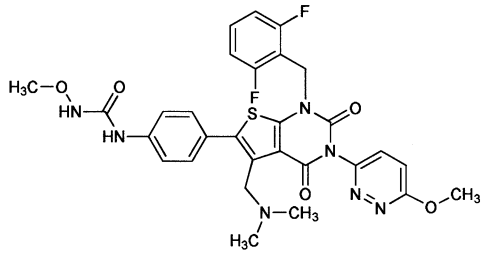
表

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="4">1-(4-{1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl}phenyl)-3-methoxyurea</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="4">子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善
過多月経、下腹痛、腰痛、貧血</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="4">通常、成人にはレルゴリクスとして 40 mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td colspan="4">レルミナ錠 40 mg（1 錠中レルゴリクスとして 40 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td colspan="4">
<table>
<tr><th>試験名</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主要所見</th></tr>
<tr><td colspan="4">急性毒性（単回投与毒性試験）</td></tr>
<tr><td>1. ラット</td><td>200, 600, 2000</td><td>該当せず</td><td>2000 mg/kg で糞量減少、混濁尿
概略致死量：>2000 mg/kg（雌雄）</td></tr>
<tr><td>2. ラット静脈内</td><td>9, 30, 90</td><td>該当せず</td><td>30 mg/kg 投与直後に全例で腹臥位、自発運動低下、雌 4 例で振戦がみられたが、投与終了 5 分後には回復
90 mg/kg 投与直後に死亡
概略致死量：30~90 mg/kg（雌雄）</td></tr>
<tr><td>3. サル漸増</td><td>60, 200, 600, 2000</td><td>該当せず</td><td>200 mg/kg 以上で ALT 及び CK の増加
600 mg/kg 以上で嘔吐、好中球数、AST、総ビリルビン、クレアチニン及び尿素窒素の増加、リンパ球数、カリウム及びクロライドの低下
2000 mg/kg で体重減少、無機リンの増加
概略致死量：>2000 mg/kg（雌雄）</td></tr>
<tr><td colspan="4">亜急性毒性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）</td></tr>
<tr><td>1. マウス 13 週</td><td>200, 600, 2000</td><td>600</td><td>2000 mg/kg/日で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値、脾臓重量の高値及び髄外造血亢進、胸骨及び大腿骨骨髄における顆粒球系造血細胞の増加、腎臓重量の低値及び尿細管上皮の壊死と好塩基性尿細管の増加、並びに盲腸及び結腸粘膜の炎症性細胞浸潤及び粘膜上皮過形成</td></tr>
<tr><td>2. ラット 4 週</td><td>10, 30, 300, 2000</td><td>30</td><td>300 mg/kg/日以上で空胞化リンパ球率の高値、肺及び精巣における泡沫細胞浸潤、尿細管上皮の空胞化、腸間膜リンパ節における核片貪食細胞の増加
2000 mg/kg/日で死亡、自発運動減少、糞量減少、流涎、被毛汚染、体重増加抑制及び摂餌量減少、全身諸器官のリン脂質症</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	3. ラット 13 週	30, 100, 300, 1000	30（雄）、100（雌）	100 mg/kg/日以上で精巣上体上皮の好酸性結晶物沈着及び精巣における泡沫細胞浸潤 1000 mg/kg/日群の雄 1 例が呼吸緩徐、自発運動減少、混濁尿、体重及び摂餌量減少を示し、投与第 13 週に死亡、全身諸器官の細胞質内空胞化あるいは泡沫細胞浸潤。同群生存例では混濁尿及び死亡例と同様の組織学的変化
	4. ラット 26 週	10, 30, 100, 300	30（雄）、100（雌）	100 mg/kg/日以上で精巣における泡沫細胞浸潤 300 mg/kg/日で混濁尿及び精巣上体上皮の好酸性結晶物沈着
	5. サル 4 週	5, 10, 20, 100	5	10 mg/kg/日以上で諸器官における泡沫細胞浸潤、核片食食細胞の増加及び空胞化 100 mg/kg/日で ALT 及び AST の増加、胆汁栓、肝細胞の単細胞壊死、肝細胞及びクッパー細胞の黄褐色色素沈着、並びに膵臓腺房細胞の空胞化及びチモーゲン顆粒の減少
	6. サル 39 週及び 13 週回復性	1.5, 5, 15, 50	1.5	5 mg/kg/日以上で諸器官における泡沫細胞浸潤、核片食食細胞の増加及び空胞化 15 mg/kg/日以上の雌でアルカリ性ホスファターゼの増加が、50 mg/kg/日で AST、ALT、総コレステロール及びリン脂質の増加、肝臓の暗赤色化、胆汁栓、並びにクッパー細胞の黄褐色色素沈着。これらの変化は 13 週間の休薬により回復あるいは回復傾向

副作用

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　284 / 328= 86.6%

副作用の種類	例数
ほてり	150
不正子宮出血	125
月経過多	64
頭痛	31
多汗症	30

臨床検査値異常の種類	例数
骨密度減少	13
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10
骨吸収試験異常	8
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7
血中コレステロール増加	6
肝機能検査値上昇	6
血中アルカリホスファターゼ増加	6

※上記は、安全性評価に用いた子宮筋腫患者を対象とした試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）及び子宮内膜症患者を対象とした試験（OCT-101 試験）の併合解析より、本剤 40 mg を投与した症例を集計した。

会社	武田薬品工業株式会社　原体：製造

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」参照のこと。

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1 名称							
3.2.S.1.1-1	TAK-385 原薬の名称	[redacted]	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造							
3.2.S.1.2-1	TAK-385 原薬の構造		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性							
3.2.S.1.3-1	GENERAL INFORMATION: GENERAL PROPERTIES TAK-385		—	武田薬品工業株式会社 [redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1 製造業者							
3.2.S.2.1-1	TAK-385 原薬の製造業者		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	TAK-385 原薬の製造方法及びプロセス・コントロール		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	TAK-385 原薬の原材料の管理		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3-2	[redacted]の管理値及び試験法		—	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3-3	[redacted]の管理値及び試験法		—		国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3-4	[redacted]の製造に使用する出発物質及びその他の原料の管理値及び試験法		—		国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3-5	Physical and Chemical Characteristics of [redacted]		—		国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3-6	Physical and Chemical Characteristics of [redacted]		—		国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3-7	TAK-385原薬の製造に使用する原料の管理値及び試験法		—		国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	TAK-385 原薬の重要工程及び重要中間体の管理		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2	[redacted]の管理値及び試験法		—	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4-3	[redacted]の工程内の管理値及び試験法		—		国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4-4	TAK-385の工程内の管理値及び試験法		—		国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4-5	Physical and Chemical Characteristics of [redacted]		—		国内	社内資料	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価							
3.2.S.2.5-1	TAK-385 原薬のプロセスバリデーション／プロセス評価		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	TAK-385 原薬製造工程の開発の経緯		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS TAK-385		—	武田薬品工業株式会社 [redacted]	国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.3.1-2	CHARACTERIZATION: INVESTIGATION OF POLYMORPHS TAK-385	[redacted]	–	武田薬品工業株式会社 [redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物							
3.2.S.3.2-1	TAK-385 原薬の不純物		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2-2	Stability Testing of TAK-385 Drug Substance (Forced degradation study)		[redacted]		国内	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1 規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	Specifications for TAK-385 Drug Substance		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法(分析方法)							
3.2.S.4.2-1	Analytical Procedures for TAK-385 Drug Substance -Appearance-		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2-2	Analytical Procedures for TAK-385 Drug Substance -Crystal Form-		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2-3	Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance - Identification by Ultraviolet-visible Absorption Spectroscopy -		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2-4	Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance - Identification by Infrared Absorption Spectroscopy -		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2-5	Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance - Related Substances -		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2-6	Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance - Residual Solvents [redacted]		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2-7	Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance - Residual Solvents [redacted]		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2-8	Analytical Procedures for TAK-385 Drug Substance -Water-		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2-9	Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance [redacted]		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2-10	Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance - Residue on Ignition -		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2-11	Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance - Assay -		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2-12	Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance [redacted]		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2-13	Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance [redacted]		–	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法(分析方法) のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	Method Validation for Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance (Identification by Ultraviolet Absorption Spectrum)	[redacted]			国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.3-2	Method Validation for Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance (Identification by Infrared Spectrum)	[redacted]			国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	Method Validation for Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance (Related Substances) (Second Edition)				国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	Method Validation for Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance (Residual Solvents [redacted])				国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	Method Validation for Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance (Residual Solvents [redacted])				国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-6	Method Validation for Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance (Water)				国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-7	Analytical Method Validation for TAK-385 Drug Substance [redacted]				国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-8	Method Validation for Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance (Assay)				国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-9	Method Validation for Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance [redacted]				国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-10	Method Validation (Intermediate Precision) for Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance [redacted]				国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-11	Method Validation for Analytical Procedure for TAK-385 Drug Substance [redacted]				国内	社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析							
3.2.S.4.4-1	Batch Analyses TAK-385 Drug Substance				国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	TAK-385原薬の規格及び試験方法の妥当性	[redacted]	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5-2	Measured values of TAK-385 Drug Substance (Triplicate measurements)				国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5-3	Measured values of TAK-385 Drug Substance (Triplicate measurements [redacted])				国内	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS TAK-385		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.5-2	ANALYTICAL METHODS FOR TAK-385 REFERENCE STANDARD		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	TAK-385 原薬の容器及び施栓系		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	TAK-385 原薬の安定性のまとめ及び結論	[redacted]	[redacted]	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment TAK 385 Drug Substance	[redacted]	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3 安定性データ							
3.2.S.7.3-1	Stability Testing of TAK-385 Drug Substance (Long term testing)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	Stability Testing of TAK-385 Drug Substance (Accelerated testing)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	Stability Testing of TAK-385 Drug Substance (Stress testing)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1-1	TAK-385錠（40mg）の製剤及び処方	[redacted]	－	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1 製剤成分							
3.2.P.2.1.1-1	TAK-385錠（40mg）の原薬 [redacted]による製剤の[redacted]への影響	[redacted]	[redacted]	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.1.1-2	TAK-385錠（40mg）の原薬 TAK-385と添加剤との配合性試験	[redacted]	[redacted]	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.1.2-1	TAK-385錠（40mg）の添加剤	[redacted]	[redacted]	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2 製剤							
3.2.P.2.2.1-1	TAK-385錠（40mg）の製剤設計	[redacted]	[redacted]	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	TAK-385錠（40mg）の製造工程の開発の経緯	[redacted]	[redacted]	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	TAK-385錠（40mg）の容器及び施栓系	[redacted]	[redacted]	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	TAK-385錠（40mg）の微生物学的観点からみた特徴	[redacted]	－	武田薬品工業株式会社 [redacted]	国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性							
該当なし							
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1 製造者							
3.2.P.3.1-1	TAK-385錠（40mg）の製造業者	[redacted]	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方							
3.2.P.3.2-1	TAK-385錠（40mg）の製造処方			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	TAK-385錠（40mg）の製造工程及びプロセス・コントロール			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	TAK-385錠（40mg）の重要工程及び重要中間体の管理			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	TAK-385錠（40mg）のプロセス・バリデーション/プロセス評価			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1 規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	TAK-385錠（40mg）の添加剤の規格及び試験方法		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	TAK-385錠の添加剤の規格及び試験方法（分析方法）		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	TAK-385錠の添加剤の試験方法（分析方法）のバリデーション		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	TAK-385錠（40mg）の添加剤の規格及び試験方法の妥当性		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	TAK-385錠（40mg）のヒト又は動物起源の添加剤		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤							
該当なし							
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1 規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	Specifications for TAK-385 Tablets (40 mg)		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedure for TAK-385 Tablets (40 mg) T3 Formulation - Appearance -		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	Analytical Procedure for TAK-385 Tablets (40 mg) T3 Formulation - Identification by Ultraviolet-visible Absorption Spectroscopy -		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-3	Analytical Procedure for TAK-385 Tablets (40 mg) T3 Formulation - Related Substances -		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.2-4	Analytical Procedure for TAK-385 Tablets (40 mg) T3 Formulation - Content Uniformity -	[redacted]	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-5	Analytical Procedure for TAK-385 Tablets (40 mg) T3 Formulation - Dissolution -		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-6	Analytical Procedure for TAK-385 Tablets (40 mg) T3 Formulation - Assay -		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-7	Analytical Procedure for TAK-385 Tablets (40 mg) T3 Formulation [redacted]		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-8	Analytical Procedure for TAK-385 Tablets (40 mg) T3 Formulation [redacted]		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-9	Analytical Procedure for TAK-385 Tablets (40 mg) T3 Formulation [redacted]		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	Method Validation for Analytical Procedure for TAK-385 Tablets (40 mg) T3 formulation (Identification by Ultraviolet Absorption Spectrum)				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	Method Validation for Analytical Procedure for TAK-385 Tablets (40 mg) T3 formulation (Related Substances)				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	Method Validation for Analytical Procedure for TAK-385 Tablets (40 mg) T3 formulation (Dissolution)				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	Method Validation for Analytical Procedure for TAK-385 Tablets (40 mg) T3 formulation (Assay and Content Uniformity)				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	Method Validation for Analytical Procedure for TAK-385 Tablets (40 mg) T3 formulation[redacted]				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	Method validation for Analytical Procedure for TAK-385 Tablets (40 mg) T3 formulation[redacted]				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析							
3.2.P.5.4-1	TAK-385錠のロット分析	[redacted]（武田薬品工業）[redacted]		武田薬品工業株式会社[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	TAK-385錠の不純物の特性	[redacted]	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5-2	[redacted]		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	TAK-385錠の規格及び試験方法の妥当性		—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.6-2	Measured values (Triplicate measurements) for TAK-385 Tablets (40 mg) F JX/UX/EX	[redacted]			国内	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	TAK-385錠の標準品又は標準物質			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	TAK-385錠（40mg）の容器及び施栓系			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	TAK-385錠の安定性のまとめ及び結論	[redacted](武田薬品工業)		武田薬品工業株式会社[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.1-2	TAK-385錠の統計解析による安定性データの評価（18ヵ月）			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	TAK-385錠の承認後の安定性試験計画の作成及び実施			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ							
3.2.P.8.3-1	Registration stability for TAK-385 Tablets (40 mg) F JX/UX/EX (Long term testing)				国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	Registration stability for TAK-385 Tablets (40 mg) F JX/UX/EX (Accelerated testing)				国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	Registration stability for TAK-385 Tablets (40 mg) F JX/UX/EX (Photostability testing)				国内	社内資料	評価
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備							
該当なし							
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価							
該当なし							
3.2.A.3 添加剤							
該当なし							
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							
該当なし							

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Binding affinity of TAK-385 for GnRH receptors	[redacted]		Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-2	Antagonistic activity of TAK-385 for human GnRH receptor in a human GnRH receptor-expressing CHO cell system			Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-3	Antagonistic activity of TAK-385 for monkey GnRH receptor in a monkey GnRH receptor-expressing CHO cell system			Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-4	Suppression of a LH release by single oral administration of a novel non-peptide gonadotropin-releasing-hormone antagonist, TAK-385, in castrated cynomolgus monkeys			Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-5	Suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis by a novel, orally active small molecule gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist, TAK-385, in female human GnRH receptor knock-in mice			Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-6	Suppression of a hypothalamus-pituitary-gonadal axis by a novel, orally active small molecule gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist TAK-385, in male human GnRH receptor knock-in mice			Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-7	Suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis by TAK-385 (relugolix), a novel, investigational, orally active, small molecule gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist: studies in human GnRH receptor knock-in mice	Daisuke Nakata		Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	Eur J Pharmacol. 2014;723:167-74.	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	In vitro pharmacological diversity profile of TAK-385			Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	Safety pharmacology studies of TAK-385: Effects on hERG current				国内	社内資料	評価
4.2.1.3-2	Safety pharmacology studies of TAK-385: Effects on the cardiovascular system in conscious monkeys				国内	社内資料	評価
4.2.1.3-3	Safety pharmacology studies of TAK-385: Effects on the central nervous system in rats				国内	社内資料	評価
4.2.1.3-4	Safety pharmacology studies of TAK-385: Effects on the respiratory system in rats				国内	社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Validation for the Determination of T-1331285 in Rat Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry				国内	社内資料	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1-2	Validation for the Determination of T-1331285 in Monkey Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	[redacted]			国内	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	Plasma concentrations of TAK-385 in rats after single oral and intravenous administration of TAK-385				国内	社内資料	評価
4.2.2.2-2	Plasma concentrations of TAK-385 in monkeys after single oral and intravenous administration of TAK-385				国内	社内資料	評価
4.2.2.2-3	Plasma concentrations of radioactivity in rats after a single oral administration of [^{14}C]TAK-385				国内	社内資料	評価
4.2.2.2-4	Plasma concentration and urinary excretion of radioactivity in monkeys after a single oral administration of [^{14}C]TAK-385				国内	社内資料	評価
4.2.2.2-5	Absorption site of [^{14}C]TAK-385 in rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.2-6	Portal transfer of radioactivity after jejunal administration of [^{14}C]TAK-385 to rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.2-7	Metabolite profiles in the portal plasma, jejunum and jejunal contents after jejunal administration of [^{14}C]TAK-385 to rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.2-8	Lymphatic absorption of radioactivity after single oral administration of [^{14}C]TAK-385 to rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.2-9	Linearity in the plasma concentration-time profiles of TAK-385 after single oral and intravenous administration of TAK-385 to rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.2-10	Linearity in the plasma concentration-time profiles of TAK-385 after single oral administration of TAK-385 to monkeys				国内	社内資料	評価
4.2.2.2-11	Permeability Study of [^{14}C]TAK-385 across Caco-2 Cells				国内	社内資料	評価
4.2.2.2-12	Plasma concentration-time profiles of TAK-385 during and after repeated oral administration of TAK-385 to rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	Concentrations of radioactivity in the tissues of rats after a single oral administration of [^{14}C]TAK-385				国内	社内資料	評価
4.2.2.3-2	Concentrations of radioactivity in the tissues of female rats after a single oral administration of [^{14}C]TAK-385				国内	社内資料	評価
4.2.2.3-3	Whole body autoradiography after single oral administration of [^{14}C]TAK-385 to male rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.3-4	Whole body autoradiography after single oral administration of [^{14}C]TAK-385 to female rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.3-5	Concentrations of radioactivity in the tissues of pigmented rats after a single oral administration of [^{14}C]TAK-385				国内	社内資料	評価
4.2.2.3-6	In vitro plasma protein binding of [^{14}C]TAK-385 in rats, mice, monkeys and humans				国内	社内資料	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.3-7	In vitro distribution of [^{14}C]TAK-385 into the blood cells in rats, monkeys and humans	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-8	Plasma concentrations and excretion of radioactivity in monkeys after single oral and intravenous administration of [^{14}C]TAK-385				国内	社内資料	評価
4.2.2.3-9	Feto-placental transfer of radioactivity after single oral administration of [^{14}C]TAK-385 to pregnant rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	Characterization of TAK-385 Metabolites			Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-2	Identification of TAK-385 Metabolite, Metabolite-B, in Rats			Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-3	The metabolite profiles in rat plasma after a single oral administration of [^{14}C]TAK-385				国内	社内資料	評価
4.2.2.4-4	The metabolite profiles in monkey plasma after a single oral administration of [^{14}C]TAK-385				国内	社内資料	評価
4.2.2.4-5	The metabolite profiles in rat urine, feces and bile after a single oral administration of [^{14}C]TAK-385				国内	社内資料	評価
4.2.2.4-6	The metabolite profiles in monkey urine and feces after a single oral administration of [^{14}C]TAK-385				国内	社内資料	評価
4.2.2.4-7	In Vitro Metabolism [^{14}C]TAK-385 by Hepatic Microsomes from Humans and Animals				国内	社内資料	評価
4.2.2.4-8	Formation of Metabolite-B on the in Vitro Metabolism of [^{14}C]TAK-385 by Human Liver Microsomes and CYP2C8-expressing Microsomes				国内	社内資料	評価
4.2.2.4-9	Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in the In Vitro Metabolism of [^{14}C]TAK-385 by CYP-expressing Microsomes				国内	社内資料	評価
4.2.2.4-10	Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in the In Vitro Metabolism of [^{14}C]TAK-385 by Correlation Analysis				国内	社内資料	評価
4.2.2.4-11	Inhibitory Effects of TAK-385 on CYP Activities in Human Liver Microsomes				国内	社内資料	評価
4.2.2.4-12	Inhibitory Effects of TAK-385 on Cytochrome P450 Activities				国内	社内資料	参考
4.2.2.4-13	In vitro evaluation of CYP induction by TAK-385 in human hepatocytes				国内	社内資料	評価
4.2.2.4-14	Evaluation of CYP3A Induction by TAK-385 in Human Hepatocytes				国内	社内資料	参考
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	Urinary, fecal and expiratory excretion of radioactivity in rats after a single oral administration of [^{14}C]TAK-385				国内	社内資料	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.5-2	Biliary excretion of radioactivity in rats after a single oral administration of [^{14}C]TAK-385	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.5-3	Lacteal secretion of [^{14}C]TAK-385 in rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.5-4	Metabolite profiles in the milk and plasma after single oral administration of [^{14}C]TAK-385 to lactating rats				国内	社内資料	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)							
4.2.2.6-1	Potential effects of TAK-385 on in vitro plasma protein binding of concomitant drugs in humans				国内	社内資料	評価
4.2.2.6-2	Evaluation of ^{14}C-TAK-385 as a Substrate of Human Drug Transporters OATP1B1 and OATP1B3				海外	社内資料	評価
4.2.2.6-3	Inhibitory Effect of TAK-385 on [^{3}H]Digoxin Transport across Caco-2 Cells				国内	社内資料	評価
4.2.2.6-4	Inhibition Study of TAK-385 using OATP1B1/1B3, OAT1/3, OCT2, MATE1/2-K and BCRP Expressing Cells				国内	社内資料	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	Oral gavage single dose toxicity study of TAK-385 in rats			Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.1-2	Preliminary intravenous single dose toxicity study of TAK-385 in rats			Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.1-3	Intravenous single dose toxicity study of TAK-385 in rats			Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.1-4	Acute oral gavage escalating dose toxicity study of TAK-385 in monkeys			[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	Four-week oral gavage range-finding toxicity study of TAK-385 in mice			Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-2	Thirteen-week oral gavage range-finding toxicity study of TAK-385 in mice			[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-3	Preliminary two-week oral gavage toxicity study of T-1331285 and [redacted] in rats			Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-4	Four-week oral gavage toxicity study of TAK-385 in rats			Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-5	Thirteen-week oral gavage range-finding toxicity study of TAK-385 in rats	[redacted]		[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-6	Twenty-six-week oral gavage toxicity study of TAK-385 in rats				国内	社内資料	評価
4.2.3.2-7	Preliminary two-week oral gavage toxicity study of T-1331285 and [redacted] in monkeys			Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-8	Four-week oral gavage toxicity study of TAK-385 in monkeys			[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-9	Thirty-nine-week oral gavage toxicity study of TAK-385 in monkeys with a 13-week recovery period				国内	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In vitro試験							
4.2.3.3.1-1	Bacterial reversion assay with TAK-385				国内	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	Cytogenetic assay with TAK-385 in Chinese hamster lung (CHL) cells			Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.2 In vivo試験							
4.2.3.3.2-1	Micronucleus assay with TAK-385 in rats			[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	Twenty-four-month oral gavage carcinogenicity study of TAK-385 in mice				国内	社内資料	評価
4.2.3.4.1-2	Twenty-four-month oral gavage carcinogenicity study of TAK-385 in rats				国内	社内資料	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	Preliminary study for effects of TAK-385 on the estrous cycle in rats			Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.1-2	Effects of TAK-385 on fertility and early embryonic development to implantation in rats			[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	Range-finding study for effects of TAK-385 on embryo-fetal development in rats			Takeda Pharmaceutical Company Ltd [redacted]	国内	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.2-2	Effects of TAK-385 on embryo-fetal development in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	Range-finding study for effects of TAK-385 on embryo-fetal development in rabbits	[redacted]	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.2-4	Effects of TAK-385 on embryo-fetal development in rabbits	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	Effects of TAK-385 on pre- and postnatal development, including maternal functions, in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6-1	The mutagenic potential of related substances for TAK-385, U-1, U-2, U-3 and U-4	[redacted]	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.6-2	The mutagenic potential of TAK-385 related substances, U-6	[redacted]	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.6-3	Bacterial reversion assay with TAK-385 U-2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-4	Bacterial reversion assay with TAK-385 U-2: Effects of calf serum	[redacted]	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.6-5	Bacterial reversion assay with TAK-385 U-2: Effects of bovine serum albumin	[redacted]	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.6-6	Bacterial reversion assay with TAK-385 U-2: Metabolic activation test with human S9 mix	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-7	Bacterial reversion assay with TAK-385 U-2 using rat uninduced S9: Effects of uridine 5'-diphosphoglucuronic acid	[redacted]	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.6-8	Cytogenetic assay with TAK-385 U-2 in Chinese hamster lung (CHL) cells	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-9	In vitro HPRT gene mutation assay with TAK-385 U-2 in Chinese hamster lung (V79) cells				国内	社内資料	参考
4.2.3.7.6-10	In vivo lacZ mutation assay with TAK-385 U-2 in Muta™Mice				海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-11	Single dose oral gavage toxicokinetic study of TAK-385 U-2 in mic			Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.6-12	Single dose oral gavage toxicokinetic study of TAK-385 U-2 in rats			Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.6-13	In vivo/in vitro unscheduled DNA synthesis (UDS) assay with TAK-385 U-2 in rat hepatocytes			[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-14	Micronucleus assay with TAK-385 U-2 in rats				国内	社内資料	評価
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	Evaluation of di-docosahexaenoyl (22:6)-bis(monoacylglycerol) phosphate as a biomarker of phospholipidosis in a 4-week study of TAK-385 administered via oral gavage to male Sprague-Dawley rat			Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-2	3T3 NRU phototoxicity test of T-1331285 (TAK-013BU)			Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.7-3	Single-dosage phototoxicity study to determine the effects of oral (gavage) administration of T-1331285 on skin in hairless mice			[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-4	Preliminary oral gavage single dose toxicokinetic study of T-1331285 in mice			Takeda Pharmaceutical Company Ltd. [redacted]	国内	社内資料	参考
4.3 参考文献							
4.3-1	TG476 *In vitro* mammalian cell gene mutation test.	NA	—	—	—	OECD Guideline for the testing of chemicals. 21 Jul 1997.	参考
4.3-2	Drug-induced phospholipidosis: Issues and future directions.	Reasor MJ, Hastings KL, Ulrich RG.	—	—	—	Expert Opin Drug Saf. 2006;5:567-83.	参考
4.3-3	Impurities: Guidance for residual solvents Q3C(R5).	NA	—	—	—	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2011.	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-4	Review of the performance of the 3T3 NRU in vitro phototoxicity assay in the pharmaceutical industry.	Lynch AM, Wilcox P.	—	—	—	Exp Toxicol Pathol. 2011;63:209-14.	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.2 臨床試験一覧表									
5.2	–	臨床試験一覧表	–	–	–	–	–	–	
5.3 臨床試験報告書									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書									
該当なし									
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書									
5.3.1.2-1	676/VT	TAK-385 Ph2製剤（20 mg）とTAK-385 Ph3製剤（40 mg）の生物学的同等性試験ガイドラインに準拠した溶出試験の分析法バリデーション（信頼性基準対応試験）	[redacted]			国内	社内資料	評価	
5.3.1.2-2	1140/RQ	TAK-385 Ph2製剤（20 mg）とTAK-385 Ph3製剤（40 mg）の生物学的同等性試験ガイドラインに準拠した溶出試験及び溶出挙動の同等性の判定[redacted]（信頼性基準対応試験）				国内	社内資料	評価	
5.3.1.3 In vitro－In vivoの関連を検討した試験報告書									
該当なし									
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
該当なし									
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
該当なし									
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
該当なし									
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
5.3.2.3-1	NB06232V	Validation of the bioanalytical method for determination of TAK-385 in human plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry	[redacted]			国内	社内資料	評価	
5.3.2.3-2	NB07046S	Validation of the bioanalytical method for determination of TAK-385 in human plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry (Stability of TAK-385 in human plasma and methanol)				国内	社内資料	評価	
5.3.2.3-3	NB06234V	Validation of the bioanalytical method for determination of TAK-385 in human urine by liquid chromatography with tandem mass spectrometry				国内	社内資料	評価	
5.3.2.3-4	NB06235S	Validation of the bioanalytical method for determination of TAK-385 in human urine by liquid chromatography with tandem mass spectrometry (Stability of TAK-385 in human urine)				国内	社内資料	評価	
5.3.2.3-5	1000-071076	Quantification of TAK-385 in human plasma by LC-MS/MS				海外	社内資料	評価	
5.3.2.3-6	1000-071077	Quantification of TAK-385 in human urine by LC-MS/MS				海外	社内資料	評価	
5.3.2.3-7	521-1609	Validation of a Method for the Determination of RVT-601 in Human Plasma by LC-MS/MS				海外	社内資料	評価	

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1-1	TAK-385/CPH-001	A Phase I, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Sequential-Panel, Ascending Single- and Multiple-Dose Study to Evaluate the Effect of TAK-385 on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Healthy Premenopausal Women	Takeda Pharmaceutical Company Limited	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.3.1-2	TAK-385_106	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled (Open-Label Moxifloxacin), 4-Arm Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of TAK-385 on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects	Takeda Development Center Americas, Inc.		Takeda Development Center Americas, Inc.	海外	社内資料	評価	
5.3.3.1-3	TAK-385-1009	An Open-Label, Single-Centre, Two-Part, Phase 1, Mass Balance Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Absolute Bioavailability of Orally Administered [^{14}C]-TAK-385 in Healthy Male Subjects	Takeda Development Centre Europe, Ltd.		Takeda Development Centre Europe, Ltd.	海外	社内資料	評価	
5.3.3.1-4	TAK-385_101	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Sequential-Panel, Ascending Single- and Multiple-Dose Study to Evaluate the Effect of TAK-385 on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Healthy Premenopausal Women	Takeda Global Research & Development Center, Inc.		Takeda Global Research & Development Center, Inc.	海外	社内資料	参考	
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
該当なし									
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.3-1	MVT-601-1002	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Relugolix in Subjects with Hepatic Impairment and Healthy Matched Control Subjects	[redacted]			海外	社内資料	評価	
5.3.3.3-2	MVT-601-1003	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Relugolix in Subjects with Severe Renal Impairment and Healthy Matched Control Subjects				海外	社内資料	評価	
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4-1	TAK-385/CPH-010	A Phase 1, Open-label, Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple Oral Doses of Erythromycin on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of TAK-385 in Healthy Adult Male and Female Subjects	Takeda Pharmaceutical Company Limited		Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.3.4-2	C27005	A Phase 1, Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Multiple Oral Doses of Fluconazole and Atorvastatin on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of TAK-385 in Healthy Subjects	Millennium Pharmaceuticals, Inc.		Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	
5.3.3.4-3	MVT-601-1004	A Study to Determine the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Relugolix in Healthy Adult Subjects	[redacted]		[redacted]	海外	社内資料	評価	
5.3.3.4-4	TAK-385_102	A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Between Multiple Doses of TAK-385 and a Panel of Cytochrome P-450 Substrates Administered Concomitantly as an Indiana Cocktail in Healthy Subjects	Takeda Global Research & Development Center, Inc.		Takeda Global Research & Development Center, Inc.	海外	社内資料	参考	
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
該当なし									

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.1-1	TAK-385-1011	A Phase 1, Randomized, Open-label, Crossover Study to Assess Food Effect on Single Oral Dose Administration of TAK-385 Final Formulation in Premenopausal Healthy Adult Women	Takeda Pharmaceutical Company Limited	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
該当なし									
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1-1	TAK-385/CCT-001	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the Treatment of Uterine Fibroids	Takeda Pharmaceutical Company Limited		Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.5.1-2	TAK-385/CCT-002	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg Compared With Leuprorelin in the Treatment of Uterine Fibroids	Takeda Pharmaceutical Company Limited		Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	あり
5.3.5.1-3	TAK-385-3008	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral TAK-385 40 mg in the Treatment of Pain Symptoms Associated With Uterine Fibroids	Takeda Pharmaceutical Company Limited		Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	あり
5.3.5.2 非対照試験報告書									
該当なし									
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3-1	TAK-385/NDA-001	Statistical Analysis Report	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	国内	社内資料	評価	
5.3.5.3-2	TAK-385/NDA-001	PK Ethnic Comparison of TAK-385	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	国内	社内資料	評価	
5.3.5.4 その他の試験報告書									
5.3.5.4-1	TAK-385/CCT-101	A Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the efficacy and safety of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the treatment of endometriosis	Takeda Pharmaceutical Company Limited		Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.5.4-2	TAK-385/OCT-101	A Phase 2, multicenter, long-term (over 12 weeks) extension study of the safety and efficacy of TAK-385 10, 20, and 40 mg (p.o.) in the treatment of endometriosis	Takeda Pharmaceutical Company Limited		Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.5.4-3	TB-AK160108	A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of TAK-385 Alone in Hormone Treatment-Naive Japanese Patients With Non-Metastatic Prostate Cancer	Takeda Pharmaceutical Company Limited		Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	参考	
5.3.5.4-4	C27002	A Phase 2, Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Oral GnRH Antagonist TAK-385, Together With a Leuprorelin Observational Cohort, in Patients With Prostate Cancer	Millennium Pharmaceuticals, Inc.		Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.4-5	C27003	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Evaluating the Safety and Efficacy of TAK-385, an Oral Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist, for Patients With Localized Prostate Cancer Requiring Neoadjuvant and Adjuvant Androgen Deprivation Therapy With External Beam Radiation Therapy (EBRT)	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	[redacted]	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
該当なし									
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1 症例一覧表									
5.3.7.1-1	TAK-385/CPH-001	5.3.7.1-1 [CPH-001試験] 症例一覧表	武田薬品工業株式会社	—	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.7.1-2	TAK-385_106	5.3.7.1-2 [106試験] 症例一覧表	武田薬品工業株式会社	—	Takeda Development Center Americas, Inc.	海外	社内資料	評価	
5.3.7.1-3	TAK-385-1009	5.3.7.1-3 [1009試験] 症例一覧表	武田薬品工業株式会社	—	Takeda Development Centre Europe, Ltd.	海外	社内資料	評価	
5.3.7.1-4	MVT-601-1002	5.3.7.1-4 [MVT-601-1002試験] 症例一覧表	武田薬品工業株式会社	—	[redacted]	海外	社内資料	評価	
5.3.7.1-5	MVT-601-1003	5.3.7.1-5 [MVT-601-1003試験] 症例一覧表	武田薬品工業株式会社	—		海外	社内資料	評価	
5.3.7.1-6	TAK-385/CPH-010	5.3.7.1-6 [CPH-010試験] 症例一覧表	武田薬品工業株式会社	—	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.7.1-7	C27005	5.3.7.1-7 [C27005試験] 症例一覧表	武田薬品工業株式会社	—	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	
5.3.7.1-8	MVT-601-1004	5.3.7.1-8 [MVT-601-1004試験] 症例一覧表	武田薬品工業株式会社	—	[redacted]	海外	社内資料	評価	
5.3.7.1-9	TAK-385-1011	5.3.7.1-9 [1011試験] 症例一覧表	武田薬品工業株式会社	—	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.7.1-10	TAK-385/CCT-001	5.3.7.1-10 [CCT-001試験] 症例一覧表	武田薬品工業株式会社	—	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.7.1-11	TAK-385/CCT-002	5.3.7.1-11 [CCT-002試験] 症例一覧表	武田薬品工業株式会社	—	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.7.1-12	TAK-385-3008	5.3.7.1-12 [3008試験] 症例一覧表	武田薬品工業株式会社	—	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.7.1-13	TAK-385/CCT-101	5.3.7.1-13 [CCT-101試験] 症例一覧表	武田薬品工業株式会社	—	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.7.1-14	TAK-385/OCT-101	5.3.7.1-14 [OCT-101試験] 症例一覧表	武田薬品工業株式会社	—	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.7.2 臨床検査値変動図									
5.3.7.2-1	TAK-385/CPH-001	5.3.7.2-1 [CPH-001試験] 臨床検査値変動図	武田薬品工業株式会社	—	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.7.2-2	TAK-385/CPH-010	5.3.7.2-2 [CPH-010試験] 臨床検査値変動図	武田薬品工業株式会社	—	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.7.2-3	TAK-385-1011	5.3.7.2-3 [1011試験] 臨床検査値変動図	武田薬品工業株式会社	—	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.7.2-4	TAK-385/CCT-001	5.3.7.2-4 [CCT-001試験] 臨床検査値変動図	武田薬品工業株式会社	－	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.7.2-5	TAK-385/CCT-002	5.3.7.2-5 [CCT-002試験] 臨床検査値変動図	武田薬品工業株式会社	－	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.7.2-6	TAK-385-3008	5.3.7.2-6 [3008試験] 臨床検査値変動図	武田薬品工業株式会社	－	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.7.2-7	TAK-385/CCT-101	5.3.7.2-7 [CCT-101試験] 臨床検査値変動図	武田薬品工業株式会社	－	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.3.7.2-8	TAK-385/OCT-101	5.3.7.2-8 [OCT-101試験] 臨床検査値変動図	武田薬品工業株式会社	－	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価	
5.4　参考文献									
5.4-1	－	研修コーナー、E婦人科疾患の診断・治療・管理、8腫瘍と類腫瘍、3)子宮の腫瘍・類腫瘍、(1)子宮筋腫	鈴木彩子、藤井信吾	－	－	－	日本産科婦人科学会雑誌	参考	
5.4-2	－	生殖・内分泌委員会報告	日本産科婦人科学会	－	－	－	日本産科婦人科学会雑誌	参考	
5.4-3	－	Uterine fibroid tumors: Diagnosis and treatment	Evans P, Brunsell S	－	－	－	Am Fam Physician	参考	
5.4-4	－	子宮筋腫・子宮内膜症・子宮腺筋症　診療マニュアル	百枝幹雄	－	－	－	子宮筋腫・子宮内膜症・子宮腺筋症　診療マニュアル	参考	
5.4-5	－	The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding	Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG	－	－	－	Semin Reprod Med	参考	
5.4-6	－	Pathophysiology of heavy menstrual bleeding	Hapangama DK, Bulmer JN	－	－	－	Womens Health (Lond)	参考	
5.4-7	－	Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management	Wallach EE, Vlahos NF	－	－	－	Obstet Gynecol	参考	
5.4-8	－	病気がみえるvol.9婦人科・乳腺外科	医療情報科学研究所	－	－	－	病気がみえるvol.9 婦人科・乳腺外科	参考	
5.4-9	－	イラストでみる産科婦人科診療　第9回子宮筋腫－前編－	近藤英治、馬場長、小西郁生	－	－	－	イラストでみる産科婦人科診療　第9回子宮筋腫－前編－	参考	
5.4-10	－	子宮筋腫の最前線	青木大輔、大須賀穣、金山直祐、高松潔、田中守、百枝幹雄ら	－	－	－	産科と婦人科	参考	
5.4-11	－	産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2017	日本産科婦人科学会、日本婦人科医会	－	－	－	産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2017	参考	
5.4-12	－	Clinical practice. Uterine fibroids	Stewart EA	－	－	－	N Engl J Med	参考	
5.4-13	－	産婦人科の実際　外来診療マニュアル　第二部　III婦人科・腫瘍　6子宮筋腫・腺筋症	岩下光利	－	－	－	産婦人科の実際　外来診療マニュアル	参考	

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-14	—	子宮筋腫の臨床	平松祐司	—	—	—	子宮筋腫の臨床	参考	
5.4-15	—	A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy of leuprolide acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata	Friedman AJ, Harrison-Atlas D, Barbieri RL, Benacerraf B, Gleason R, Schiff I	—	—	—	Fertil Steril	参考	
5.4-16	—	Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart	Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW	—	—	—	Br J Obstet Gynaecol	参考	
5.4-17	—	産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2014	日本産科婦人科学会、日本婦人科医会	—	—	—	産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2014	参考	
5.4-18	—	III. 構造異常 子宮萎縮	千島史尚、中澤禎子、三留ゆりさ、山本樹生	—	—	—	日本臨床	参考	
5.4-19	—	第5章. 月経 C 機能性子宮出血	岡井崇、綾部琢哉	—	—	—	標準産科婦人科学. 第4版	参考	
5.4-20	—	Sex-steroid hormones and electrocardiographic QT-interval duration: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis	Zhang Y, Ouyang P, Post WS, Dalal D, Vaidya D, Blasco-Colmenares E, et al	—	—	—	Am J Epidemiol	参考	
5.4-21	—	Dosing frequency and medication adherence in chronic disease	Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, et al	—	—	—	J Manag Care Pharm	参考	
5.4-22	—	Is the Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PBAC) score associated with treatment outcome after endometrial ablation for heavy menstrual bleeding? A cohort study	Herman MC, Mak N, Geomini PM, Winkens B, Mol BW, Bongers MY; International Heavy Menstrual Bleeding IPD Meta-analysis Collaborative Group	—	—	—	BJOG	参考	
5.4-23	—	Diagnosis of heavy menstrual bleeding	Herman MC, Mol BW, Bongers MY	—	—	—	Womens Health (Lond)	参考	
5.4-24	—	Pictorial blood loss assessment chart in the evaluation of heavy menstrual bleeding: diagnostic accuracy compared to alkaline hematin	Zakherah MS, Sayed GH, El-Nashar SA, Shaaban MM	—	—	—	Gynecol Obstet Invest	参考	
5.4-25	—	Proellex Shows Statistically Significant Improvement in Primary Endpoint in Phase 2 Trial in the Treatment of Uterine Fibroids	BioSpace.com. Repros Therapeutics Inc.'s	—	—	—	-	参考	
5.4-26	—	Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids	Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al	—	—	—	N Engl J Med	参考	
5.4-27	—	Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations	Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al	—	—	—	Pain	参考	
5.4-28	—	The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata	Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM	—	—	—	Obstet Gynecol	参考	
5.4-29	—	The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument	Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM	—	—	—	Pharmacoeconomics	参考	

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-30	－	［Ⅲ. 腫瘍・類腫瘍］1. 子宮筋腫	山本宝	－	－	－	産科と婦人科	参考	
5.4-31	－	The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause	Carr MC	－	－	－	J Clin Endocrinol Metab	参考	
5.4-32	－	Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer	Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR	－	－	－	J Clin Oncol	参考	
5.4-33	－	Androgen Deprivation Therapy, Insulin Resistance, and Cardiovascular Mortality: An Inconvenient Truth	Basaria S	－	－	－	J Androl	参考	
5.4-34	－	IV. 女性のヘルス・ケア　2. 中高年女性の好発疾患と健康管理	坂元正一、水野正彦、武谷雄二	－	－	－	プリンシプル産科婦人科学　婦人科編	参考	