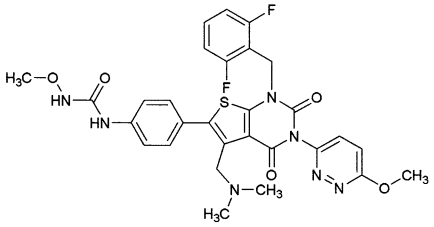
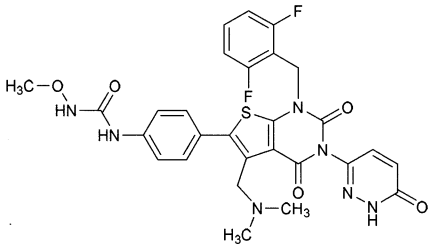
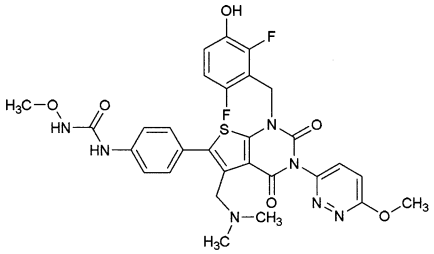
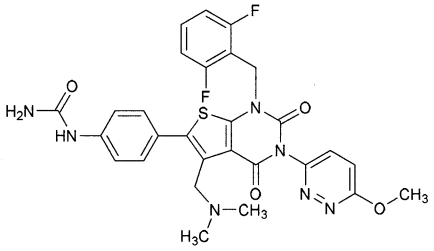
目次

略号一覧表 4
2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 7
2.5.1.2 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面 7
2.5.1.2.1 子宮筋腫の疫学・病態 7
2.5.1.2.2 子宮筋腫の診断 8
2.5.1.2.3 子宮筋腫の治療 8
2.5.1.3 本剤の開発の意義 10
2.5.1.4 臨床開発計画 11
2.5.1.4.1 子宮筋腫に関する国内臨床開発の経緯 19
2.5.1.4.2 臨床データパッケージ 20
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 21
2.5.2.1 製剤開発の経緯 21
2.5.2.2 臨床試験製剤と申請製剤の生物学的同等性 21
2.5.2.3 薬物動態に及ぼす食事の影響 22
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 23
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 23
2.5.3.2 健康成人における薬物動態 23
2.5.3.2.1 TAK-385 の吸収、分布、代謝、排泄 23
2.5.3.2.2 単回投与試験における薬物動態 24
2.5.3.2.3 反復投与試験における薬物動態 24
2.5.3.3 子宮筋腫患者における薬物動態 25
2.5.3.4 母集団薬物動態解析 25
2.5.3.5 薬物動態に対する内因性要因の検討 25
2.5.3.6 薬物動態に対する外因性要因の検討 27
2.5.3.7 健康成人における薬力学的作用 28
2.5.3.8 子宮筋腫患者における薬力学的作用 28
2.5.3.9 特別な試験 29
2.5.4 有効性の概括評価 30
2.5.4.1 有効性評価の計画 30
2.5.4.1.1 試験デザイン 32
2.5.4.1.2 有効性評価項目 33
2.5.4.2 試験対象集団 35
2.5.4.2.1 被験者の内訳 35
2.5.4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 37
2.5.4.2.3 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差 43
2.5.4.3 有効性の成績 44

2.5.4.3.1 PBAC スコア 44
2.5.4.3.2 NRS スコア 45
2.5.4.3.3 血中ヘモグロビン（Hb）量 45
2.5.4.3.4 筋腫核体積 46
2.5.4.3.5 子宮体積 46
2.5.4.3.6 UFS-QOL スコア（症状の重症度及び Health-Related Quality of Life 合計のみ） 47
2.5.4.3.7 ヘマトクリット（Ht）、血清鉄、血清フェリチン 48
2.5.4.3.8 治療期における鎮痛剤の使用状況 48
2.5.4.3.9 WPAI:GH 49
2.5.4.3.10 部分集団における結果の比較 49
2.5.4.4 推奨用法・用量 49
2.5.4.4.1 用法・用量の設定根拠 49
2.5.4.4.2 特別な集団における投与量の調整 52
2.5.4.5 効果の持続、耐薬性 53
2.5.5 安全性の概括評価 54
2.5.5.1 安全性評価の計画 54
2.5.5.2 全般的な曝露状況及び人口統計学的特性 61
2.5.5.2.1 全般的な曝露状況 61
2.5.5.2.2 安全性評価対象集団の人口統計学的特性 62
2.5.5.3 有害事象の全般的な発現状況 63
2.5.5.4 比較的よく見られる有害事象 65
2.5.5.4.1 比較的よく見られる治験薬との因果関係が否定できない有害事象 68
2.5.5.4.2 程度別発現頻度 69
2.5.5.4.3 時期別発現頻度 70
2.5.5.5 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象 72
2.5.5.5.1 死亡 72
2.5.5.5.2 その他の重篤な有害事象 73
2.5.5.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 73
2.5.5.7 本剤投与で注意すべき有害事象 73
2.5.5.7.1 骨密度の減少 73
2.5.5.7.2 更年期様症状 74
2.5.5.7.3 子宮出血関連事象 75
2.5.5.7.4 肝酵素上昇 75
2.5.5.7.5 QT 間隔の延長 76
2.5.5.7.6 リン脂質症 77
2.5.5.7.7 生殖毒性 77
2.5.5.7.8 代謝及び心血管系の変化 77
2.5.5.7.9 うつ 78
2.5.5.8 臨床検査値の評価 78
2.5.5.8.1 肝機能検査値 78

2.5.5.9 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 79
2.5.5.9.1 心電図 79
2.5.5.9.2 骨密度 79
2.5.5.9.3 骨代謝マーカー 79
2.5.5.9.4 月経回復までの期間 79
2.5.5.10 特別な患者集団及び状況下における安全性 80
2.5.5.10.1 内因性要因 80
2.5.5.10.2 外因性要因 80
2.5.5.10.3 有害事象の予防、軽減、管理方法 81
2.5.5.10.4 市販後データ 82
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 83
2.5.6.1 治療の背景 83
2.5.6.1.1 疾患又は症状 83
2.5.6.1.2 現行の治療 83
2.5.6.2 ベネフィット 83
2.5.6.2.1 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する 84
2.5.6.2.2 プラセボに対して有意な子宮筋腫に基づく疼痛の改善作用を示す 84
2.5.6.2.3 筋腫核及び子宮体積の縮小作用を示す 84
2.5.6.2.4 QOL の改善が期待される 85
2.5.6.2.5 GnRH アゴニストでみられる投与初期のフレアアップがない 85
2.5.6.2.6 速やかに治療効果を発現する 85
2.5.6.2.7 本剤投与終了後は速やかな月経回復が期待される 86
2.5.6.2.8 経口投与可能な子宮筋腫治療薬である 86
2.5.6.3 リスク 87
2.5.6.3.1 比較的よくみられる有害事象 87
2.5.6.3.2 骨密度減少 87
2.5.6.3.3 肝機能障害 88
2.5.6.3.4 P-gp 阻害剤及び誘導剤との薬物間相互作用 88
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 89
2.5.6.5 補遺 89
2.5.7 参考文献 90
2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献 90
2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献 90
2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献 91
2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献 91
2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献 91
2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献 91

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAK-385	Relugolix レルゴリクス		原薬
Metabolite-A			代謝物
Metabolite-B			代謝物
Metabolite-C			代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ACTH	adrenocorticotropic hormone（副腎皮質刺激ホルモン）
AI	accumulation index（蓄積性評価）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration（0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_t	area under the concentration-time curve from time 0 to time t（0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積）
BAP	bone-specific alkaline phosphatase
BCRP	breast cancer resistance protein
BMI	body mass index（体格指数）
BMP	bis (monoacylglycerol) phosphate〔ビス（モノアシルグリセロ）リン酸〕
Caco-2	human colonic adenocarcinoma cell line
C_{max}	maximum observed concentration〔最高血漿中濃度（実測値）〕
CL	total clearance after intravenous administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（全身クリアランス）
CL/F	apparent clearance after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（見かけの全身クリアランス）
CL_R	renal clearance（腎クリアランス）
CV	coefficient of variation（変動係数）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
E_2	estradiol（エストラジオール）
FSH	follicle-stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase（γ-グルタミルトランスペプチターゼ）
GH	growth hormone（成長ホルモン）
GnRH	gonadotropine releasing hormone（ゴナドトロピン放出ホルモン）
Hb	hemoglobin（ヘモグロビン）
HbA1c	glycated hemoglobin（ヘモグロビン A1c）
hERG	human ether a-go- go-related gene
HRQL	health-related quality of life
Ht	hematocrit（ヘマトクリット）
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition（50%阻害濃度）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
ka	吸収速度定数
LDH	lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
LH	luteinizing hormone（黄体形成ホルモン）
MATE	multidrug and toxin extrusion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRgFUS	magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery（MR ガイド下集束超音波療法）
MRI	magnetic resonance imaging（磁気共鳴画像）
NRS	numerical rating scale
NTx	(serum) type I collagen cross-linked N-telopeptide
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
PBAC	pictorial blood loss assessment chart
P-gp	P-glycoprotein（P-糖蛋白質）
PRL	prolactin（プロラクチン）

PT	preferred term（基本語）
QOL	quality of life（生活の質）
QTc	corrected QT（補正 QT 間隔）
QTcF	QT interval with Fridericia correction method（Fridericia 式で補正した QT 間隔）
$R_{ac(AUC)}$	accumulation ratio based on AUC_τ〔累積係数（AUC）〕
$R_{ac(Cmax)}$	accumulation ratio based on C_{max}〔累積係数（C_{max}）〕
SOC	system organ class（器官別大分類）
TSH	thyroid-stimulating hormone（甲状腺刺激ホルモン）
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life（見かけの終末消失相の消失半減期）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血漿中濃度到達時間）
UAE	uterine artery embolization（子宮動脈塞栓術）
UFS-QOL	uterine fibroid symptom and quality of life〔子宮筋腫の症状と健康関連 QOL（生活の質）に関する質問票〕
Vc/F	apparent central volume of distribution（中心コンパートメントの見かけの分布容積）
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire:General Health（仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

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。

薬効分類は「その他のホルモン剤（薬効分類番号249）」である。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.2.1 子宮筋腫の疫学・病態

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歳で最も患者数が多かった[2]。また、レセプトデータベースを用いた国内の子宮筋腫患者の調査では、推計実患者数は[redacted]人であり、[redacted]歳の割合が[redacted]%で最も高かった[redacted]。

子宮筋腫の発生機序は明らかになっていないものの、月経周期の中で規則的に繰り返される内分泌環境そのものが子宮筋腫の発育・増大に関与していると考えられている。子宮筋腫はエストロゲン及びプロゲステロンの受容体を有しており、エストロゲン及びプロゲステロンに依存して増殖するため、一般的に生殖年齢で発生し、妊娠中に増大、閉経後に退縮する[3]。子宮筋腫の危険因子としては、年齢、初経年齢、妊娠歴、体格指数（BMI）等が報告されている[4]。

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]（表2.5.1.2-1）。

表 2.5.1.2-1　子宮筋腫の発生部位と症状の関係

	過多月経	月経困難症	圧迫症状	疼痛	不妊症
漿膜下	△	△	○	有茎性が茎捻転	△
筋層内	○	△	○		△
粘膜下	◎	○	△	筋腫分娩時の陣痛様の痛み	◎

◎強くみられる、○みられる、△みられることがある
鈴木彩子、藤井信吾．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．日本産科婦人科学会雑誌．2009;61(5):N-145-50．[1]から引用

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[5]。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[6]。

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[4]。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[7][8]。

2.5.1.2.2 子宮筋腫の診断

通常、子宮筋腫は内診及び超音波検査を行い診断される。内診では、不整で硬く腫大した子宮や筋腫そのものを境界明瞭な弾性硬の腫瘤として触知されることがある。超音波検査では、子宮筋腫と周囲（正常組織）の境界が比較的明瞭でやや低輝度エコー像を呈する充実性腫瘤として描出される。また、卵巣腫瘍、子宮腺筋症、子宮肉腫、子宮内膜ポリープ等との鑑別が必要な場合には、MRI 検査、血液検査、子宮鏡検査等が行われる[9]。

2.5.1.2.3 子宮筋腫の治療

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[10]。

2.5.1.2.3.1 手術療法

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。また、術式として子宮全摘出術には開腹手術、膣式手術、腹腔鏡下手術が、筋腫核出術には開腹手術、腹腔鏡下手術、子宮鏡下手術がある。術式は、患者の子宮温存希望の有無や筋腫の発生部位、大きさ、数、癒着の有無等で選択される[4]。開腹手術と比較して膣式手術、腹

腔鏡下手術、子宮鏡下手術は低侵襲であるが、腹腔鏡下筋腫核出術には一般的に筋腫核の直径が 10 cm 以下、数が 5 個以下の場合が適応とされ[4]、子宮鏡下子宮粘膜筋腫核出術の一般的適応は、子宮筋腫直径が 30 mm 以下かつ子宮内腔への突出度 50%以上が目安とされている等[4][11]、筋腫核の大きさによってはこれら低侵襲な術式の適応が困難となる。

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[4]。また、術後合併症が一定の頻度で発現し[11]、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[12]。

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[4]。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、術後の癒着も頻繁に生じるリスクがある[12]。

2.5.1.2.3.2 薬物療法

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[4]。

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[4][11]。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[13]、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。GnRH アゴニストを連続投与すると一過性のゴナドトロピン分泌亢進（フレアアップ）がみられるが、その後、GnRH 受容体数の減少、それに伴う下垂体の GnRH 感受性及び性腺における反応性の低下が起こり、性ホルモン合成が抑制され、月経周期の停止や筋腫核の縮小を誘引する。患者を無月経状態に誘導して経血量を減少させることで出血プロファイル（過多月経、血中ヘモグロビン濃度等）を改善する。また、筋腫核を縮小することで切除範囲を制限し術中の出血の減少、手術の難易度の低下及び手術時間の短縮、並びにより低侵襲な術式の適応を可能とする[1][4]。さらに、GnRH アゴニスト投与によってもたらされる月経周期の停止は、過多月経により低下した子宮筋腫患者の QOL を向上させることにも繋がる。

このように、GnRH アゴニストは子宮筋腫に対して有効な治療薬である一方、投与にあたって注意すべき点もいくつか指摘されている。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[14]。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[15]、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[4]。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。実際、子宮筋腫患者にリュープロレリン酢酸塩を 24

週間投与したところ、月経回復までに平均で71日要したとの報告がある[16]。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[10]。

また、本剤と同様のGnRHアンタゴニストとしては、セトロレリクス酢酸塩、ガニレリクス酢酸塩（効能・効果：調節卵巣刺激下における早発排卵の防止）及びデガレリクス酢酸塩（効能・効果：前立腺癌）といった薬剤が販売されているが、いずれも現時点では子宮筋腫に対する効能・効果は有していない。さらに、これらはいずれもペプチド製剤であることから、リュープロレリン酢酸塩等のGnRHアゴニストと同様に注射剤での投与が必要である。

その他の内分泌療法として、子宮筋腫の症状である過多月経や月経困難症に対してエストロゲン・プロゲスチン配合剤やレボノルゲストレル放出子宮内システム（LNG-IUS）の保険適用が認められているが、期待できる効果は過多月経や月経困難症に対する症状改善効果のみであり[10]、子宮筋腫に対する効能・効果は有していない。また、ダナゾール、ジエノゲスト及びアロマターゼ阻害薬等が使用されることもあるが、これらはいずれも本邦において子宮筋腫に対する効能・効果は有しておらず、臨床的有効性のエビデンスは限られている[4][10][12]。

2.5.1.2.3.3 低侵襲性療法

低侵襲性療法には、子宮内膜焼灼術、UAE及びMRgFUSがある。

子宮内膜焼灼術は過多月経に対する子宮摘出術の代替治療法であり、子宮摘出術と比較して合併症が少ないが、妊孕性を温存できない[11]。UAEは、筋腫の主な栄養血管である子宮動脈を塞栓し筋腫を縮小させ、症状を改善する治療である。子宮筋腫の持続的縮小効果が得られ、入院期間及び就労までの期間が短く[4]、さらに子宮が温存される[1]というメリットがあるが、術後の合併症、再治療を要する頻度が比較的高い等の問題点がある。また、正常子宮内膜や筋層への影響、子宮内腔癒着、卵巣機能不全等が危惧され、治療後の妊孕性に対する影響という問題も抱えている。MRgFUSは、経皮的に超音波を用いて筋腫組織を壊死させる治療法であり、UAEでみられる正常子宮や卵巣機能への障害が少ないといった点から、治療後の妊孕性に対する影響が少ないことが期待されているが、国内では挙児希望例の治療法として現時点では承認されていない[10]。また、筋腫を100%焼灼するわけではないため、残った筋腫部分から再増大する可能性がある。さらに、UAEと比較して対照となる筋腫が限られていることや、治療時間が長時間であること、また術後の合併症のリスクといった問題点がある[1]。

2.5.1.3 本剤の開発の意義

前述のとおり、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のリスク、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。

また、本剤と同様のGnRHアンタゴニストとしては、注射剤であるセトロレリクス酢酸塩、ガニレリクス酢酸塩及びデガレリクス酢酸塩といった薬剤が販売されているが、いずれも現時点では子宮筋腫に対する効能・効果は有していない。

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。

2.5.1.4 臨床開発計画

本剤の臨床試験の一覧を表2.5.1.4-1に、国内及び海外の主な臨床開発の経緯を図2.5.1.4-1に示した。

なお、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。

表 2.5.1.4-1　臨床試験一覧表

試験番号 試験の種類 ［資料区分］	相	地域	対象	試験デザイン	用法・用量	登録被験者数	投与期間	添付資料番号	施設数
CPH-001 試験 単回・反復投与試験 ［評価］	第 1 相	国内	閉経前健康成人女性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー（ステップ 7）	単回投与： TAK-385 1、5、10、20、40、80 mg 又はプラセボを単回経口投与 食事の影響： TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 8 に単回経口投与 反復投与： TAK-385 10、20、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与	単回投与：72 例 食事の影響：24 例 反復投与：48 例	単回投与：1 日 食事の影響：2 日 反復投与：14 日	5.3.3.1-1	1 施設
CPH-010 試験 エリスロマイシンとの薬物相互作用試験 ［評価］	第 1 相	国内	健康成人男女	非盲検	TAK-385 20 mg を Day 1 及び Day 15 に単回経口投与 エリスロマイシン 300 mg を 1 日 4 回 10 日間反復経口投与	20 例	TAK-385：2 日 エリスロマイシン：10 日	5.3.3.4-1	1 施設
106 試験 QT/QTc 評価試験 ［評価］	第 1 相	海外	健康成人男女	無作為化 二重盲検（モキシフロキサシンは非盲検） 並行群間比較 プラセボ及び陽性対照	TAK-385 60、360 mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与	280 例	1 日	5.3.3.1-2	1 施設

CYP：チトクローム P450

表 2.5.1.4-1　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 ［資料区分］	相	地域	対象	試験デザイン	用法・用量	登録被験者数	投与期間	添付資料番号	施設数
C27005 試験 フルコナゾール又はアトルバスタチンとの薬物相互作用試験 ［評価］	第 1 相	海外	健康成人男女	非無作為化 非盲検 fixed-sequence 2 アーム	アーム 1： TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 10 に単回経口投与 フルコナゾール 400 mg を Day 6 に単回経口投与 フルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与（Day 7～Day 14） アーム 2： TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 10 に単回経口投与 アトルバスタチン 80 mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与（Day 6～Day 14）	アーム 1：20 例 アーム 2：20 例	アーム 1： TAK-385：2 日 フルコナゾール：9 日 アーム 2： TAK-385：2 日 アトルバスタチン：9 日	5.3.3.4-2	1 施設
1009 試験 吸収・分布・代謝・排泄試験 ［評価］	第 1 相	海外	健康成人男性	非盲検 2 パート	パート 1：[^{14}C]-TAK-385 80 mg 水溶液〔4.7 MBq（127 μCi）以下〕を単回経口投与 パート 2：TAK-385 80 mg の単回経口投与 1.75 時間後に[^{14}C]-TAK-385 80 μg 水溶液〔37.0 kBq（1000 nCi）以下〕を 15 分間静脈内投与	パート 1：6 例 パート 2：6 例	1 日	5.3.3.1-3	1 施設
1011 試験 申請製剤の食事の影響試験 ［評価］	第 1 相	国内	閉経前健康成人女性	無作為化 非盲検 クロスオーバー	TAK-385 40 mg を単回経口投与（3 期）	12 例	3 日	5.3.4.1-1	1 施設

CYP：チトクローム P450

表 2.5.1.4-1　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 ［資料区分］	相	地域	対象	試験デザイン	用法・用量	登録被験者数	投与期間	添付資料番号	施設数
MVT-601-1002 試験 肝機能障害患者対象試験 ［評価］	第 1 相	海外	軽度及び中等度の肝機能障害患者並びに性別、年齢及び体重を一致させた健康被験者	非盲検 並行群間比較	TAK-385 40 mg を単回経口投与	24 例	1 日	5.3.3.3-1	2 施設
MVT-601-1003 試験 腎機能障害患者対象試験 ［評価］	第 1 相	海外	重度の腎機能障害患者並びに性別、年齢及び体重を一致させた健康被験者	非盲検 並行群間比較	TAK-385 40 mg を単回経口投与	16 例	1 日	5.3.3.3-2	2 施設
MVT-601-1004 試験 リファンピシンとの薬物相互作用試験 ［評価］	第 1 相	海外	健康成人男女	非盲検 single-sequence クロスオーバー	TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 13 に単回経口投与 リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与（Day 6～Day 17）	18 例	TAK-385：2 日 リファンピシン：12 日	5.3.3.4-3	1 施設
101 試験 単回・反復投与試験 ［参考］	第 1 相	海外	閉経前健康成人女性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー （コホート 7）	単回投与： TAK-385 1、5、10、20、40、80 mg 又はプラセボを単回投与 食事の影響： TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 7 に単回投与 反復投与： TAK-385 10、20、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与	単回投与：72 例 食事の影響：12 例 反復投与：36 例	単回投与：1 日 食事の影響：2 日 反復投与：14 日	5.3.3.1-4	3 施設
102 試験 CYP 指標薬との薬物相互作用試験 ［参考］	第 1 相	海外	健康成人男女	非盲検 single-sequence	TAK-385 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（Day 4～Day 10） Indiana drug cocktail を Day 1 及び Day 10 に単回経口投与	16 例	TAK-385：7 日 Indiana drug cocktail：2 日	5.3.3.4-4	1 施設

CYP：チトクローム P450

表 2.5.1.4-1　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 ［資料区分］	相	地域	対象	試験デザイン	用法・用量	登録被験者数	投与期間	添付資料番号	施設数
TB-AK160108 試験 前立腺癌　用量探索試験 ［参考］	第 1 相	国内	ホルモン療法未実施の非転移性前立腺癌患者	多施設共同 非盲検	パート A コホート 1：TAK-385 320 mg（Day 1）、80 mg（Day 2～Day 28）を 1 日 1 回反復経口投与 コホート 2：TAK-385 320 mg（Day 1）、120 mg（Day 2～Day 28）を 1 日 1 回反復経口投与 コホート 3：TAK-385 320 mg（Day 1）、160 mg（Day 2～Day 28）を 1 日 1 回反復経口投与 コホート 4：TAK-385 360 mg（Day 1）、120 mg（Day 2～Day 28）を 1 日 1 回反復経口投与 パート B TAK-385 320 mg（Day 1）、80 mg 又は 120 mg を 1 日 1 回 48～96 週間反復経口投与	パート A：13 例 パート B：30 例	パート A：28 日間 パート B：48 週間（最長 96 週間）	5.3.5.4-3	7 施設
CCT-001 試験 用量設定試験 ［評価］	第 2 相	国内	子宮筋腫患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	TAK-385 10、20、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与	216 例	12 週間	5.3.5.1-1	36 施設
CCT-101 試験 子宮内膜症　用量設定試験 ［評価］	第 2 相	国内	子宮内膜症患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	TAK-385 10、20、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与及びプラセボを 4 週に 1 回 12 週間皮下投与 プラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与及びリュープリン 3.75 mg を 4 週に 1 回 12 週間皮下投与	487 例	12 週間	5.3.5.4-1	108 施設

CYP：チトクローム P450

表 2.5.1.4-1　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 ［資料区分］	相	地域	対象	試験デザイン	用法・用量	登録被験者数	投与期間	添付資料番号	施設数
OCT-101 試験 子宮内膜症　長期継続投与試験 ［評価］	第 2 相	国内	子宮内膜症患者	多施設共同 非盲検 長期継続投与	TAK-385 10、20、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与及びプラセボを 4 週に 1 回 12 週間皮下投与 プラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与及びリューブリン 3.75 mg を 4 週に 1 回 12 週間皮下投与	397 例	12 週間	5.3.5.4-2	101 施設
C27002 試験 前立腺癌　群間比較試験 ［参考］	第 2 相	海外	前立腺癌患者	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間比較	TAK-385 120 mg（Day 1 は 320 mg）を 1 日 1 回 48 週間（最長 96 週間）反復経口投与 リューブリン 22.5 mg を 12 週に 1 回 48 週間皮下投与	134 例	48 週間（最長 96 週間）	5.3.5.4-4	23 施設
C27003 試験 前立腺癌　群間比較試験 ［参考］	第 2 相	海外	前立腺癌患者	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間比較 実薬対照	TAK-385 120 mg（Day 1 は 320 mg）を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与 デガレリクス酢酸塩 240 mg を Day 1 に皮下投与、その後 80 mg を 4 週に 1 回 24 週間皮下投与	108 例	24 週間	5.3.5.4-5	28 施設
CCT-002 試験 検証試験 ［評価］	第 3 相	国内	子宮筋腫患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 実薬対照	TAK-385 40 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与 リューブリン 1.88 mg 又は 3.75 mg を 4 週に 1 回 24 週間皮下投与	281 例	24 週間	5.3.5.1-2	34 施設
3008 試験 疼痛試験 ［評価］	第 3 相	国内	子宮筋腫患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	TAK-385 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与	65 例	12 週間	5.3.5.1-3	15 施設

CYP：チトクローム P450

図 2.5.1.4-1　国内及び海外の主な臨床開発の経緯

地域（日本／海外）	相	治験相談又は試験（試験番号）	資料区分
日本	1	単回・反復投与試験（CPH-001）	評価
日本	1	エリスロマイシンとの薬物相互作用試験（CPH-010）	評価
海外	1	QT/QTc 評価試験（106）	評価
海外	1	フルコナゾール又はアトルバスタチンとの薬物相互作用試験（C27005）	評価
海外	1	吸収・分布・代謝・排泄試験（1009）	評価
日本	1	申請製剤の食事の影響試験（1011）	評価
海外	1	肝機能障害患者対象試験（MVT-601-1002）	評価
海外	1	腎機能障害患者対象試験（MVT-601-1003）	評価
海外	1	リファンピシンとの薬物相互作用試験（MVT-601-1004）	評価
海外	1	単回・反復投与試験（101）	参考
海外	1	CYP 指標薬との薬物相互作用試験（102）	参考

CYP：チトクローム P450
1) [redacted]

図 2.5.1.4-1　国内及び海外の主な臨床開発の経緯（続き）

地域（日本／海外）	相	治験相談又は試験（試験番号）	資料区分
日本	1	前立腺癌　用量探索試験（TB-AK160108）	参考
日本	2	用量設定試験（CCT-001）	評価
日本	2	子宮内膜症　用量設定試験(CCT-101)	評価
日本	2	子宮内膜症　長期継続投与試験（OCT-101）	評価
海外	2	前立腺癌　群間比較試験（C27002）	参考
海外	2	前立腺癌　群間比較試験（C27003）	参考
日本	3	検証試験(CCT-002)	評価
日本	3	疼痛試験（3008）	評価

[redacted]

相談の経緯

[redacted]相談

[redacted]相談

[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)

CYP：チトクローム P450

1) [redacted]

2.5.1.4.1 子宮筋腫に関する国内臨床開発の経緯

国内では、[redacted]相談を踏まえて[redacted]年[redacted]月より[redacted]を開始した。

[redacted]試験で本剤の安全性、薬物動態及び薬力学的作用に関して臨床上の大きな問題はないことが確認されたことから、[redacted]相談を踏まえて[redacted]を実施した。その後、[redacted]相談を踏まえて、[redacted]を実施した。

国内で開発を実施するにあたり、試験計画及び申請に必要な臨床データパッケージの妥当性について確認した治験相談の概要を以下に示す。

(1) [redacted]相談 [redacted]年[redacted]月[redacted]日実施：受付番号[redacted]

[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]日実施：受付番号[redacted]

[redacted]の実施について、機構から以下の見解を得た。

・主要評価項目として[redacted]ことは受入れ可能と考える。

・[redacted]用法・用量を[redacted]は可能と考える。

・[redacted]被験者の安全確保の観点から、被験者の骨密度及び骨代謝マーカーを測定すべきである。

・[redacted]を踏まえると、[redacted]として開発することは適切ではないと考える。

相談結果を踏まえ、第2相試験では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[redacted] [redacted]年[redacted]月[redacted]日実施：受付番号[redacted]

[redacted]について相談し、機構から以下の見解を得た。

・予定される効能・効果について、[redacted]を踏まえると、子宮筋腫における諸症状のうち[redacted]は困難と考える。[redacted]本剤の効能・効果において[redacted]は可能と考える。

・[redacted]とする必要があると考える。

・[redacted]を主要評価項目とすることは受入れ可能である。

・[redacted]安全性評価に用いる臨床試験として、[redacted]を用いることは受け入れ可能である。

相談結果を踏まえ、[redacted]とした。

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

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。海外の臨床試験成績の利用にあたっては、薬物動態の人種間の類似性について検討し、国内外の健康成人において人種間で薬物動態に大きな違いはないと考えられたことから（2.5.3.5）、これら海外試験を評価資料とすることは妥当であると判断した。

さらに、医薬品第2相試験終了後相談を踏まえ、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。

また、海外で健康成人を対象に実施した臨床薬理試験2試験（101試験及び102試験）を安全性、薬物動態及び薬力学的作用の参考資料とした。さらに、対象患者が男性であるものの、本剤の高用量を長期間投与していることから、国内及び海外で前立腺癌患者を対象に実施した3試験（TB-AK160108試験、C27002試験及びC27003試験）を安全性の参考資料とした。

なお、子宮筋腫患者に対する本剤の6ヵ月を超える投与は想定していないため、6ヵ月を超える長期投与試験は実施していない。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

TAK-385（以下、本剤）の生物薬剤学に関する評価として、臨床試験で用いた製剤と申請製剤の生物学的同等性を溶出試験により検討した。

2.5.2.1 製剤開発の経緯

臨床試験で用いた製剤の概要を表 2.5.2.1-1 に示した。

本剤はフィルムコーティング錠であり、開発過程では、臨床試験において T1、T2 及び T3（申請製剤）の 3 種類の製剤を用いた。

TAK-385 は[redacted]であったため、T1 製剤としてフィルムコーティング錠を開発した。T1 製剤は、健康成人を対象とした一部の第 1 相試験で使用した。

その後、[redacted]T2 製剤を開発した。T2 製剤は、健康成人及び前立腺癌患者を対象とした一部の第 1 相試験、子宮筋腫患者、子宮内膜症患者及び前立腺癌患者を対象とした第 2 相試験で使用した。

T3 製剤は T2 製剤と[redacted]が異なる製剤である。T3 製剤は申請製剤と同一の処方で製造され、子宮筋腫患者を対象とした第 3 相試験及び申請製剤の食事の影響を評価した試験等の第 1 相試験で使用した。

表 2.5.2.1-1　臨床試験で用いた製剤の概要

製剤開発の流れ	含量	剤形	使用した試験
T1	1 mg 5 mg 20 mg	フィルム コーティング錠	CPH-001（第 1 相、閉経前健康成人女性） 101（第 1 相、閉経前健康成人女性） 102（第 1 相、健康成人男女）
T2	10 mg 20 mg 40 mg 80 mg	フィルム コーティング錠	CCT-001（第 2 相、子宮筋腫患者） CCT-101（第 2 相、子宮内膜症患者） OCT-101（第 2 相、子宮内膜症患者） CPH-010（第 1 相、健康成人男女） 106（第 1 相、健康成人男女） C27005（第 1 相、健康成人男女） 1009（第 1 相、健康成人男性） TB-AK160108（第 1 相、前立腺癌患者） C27002（第 2 相、前立腺癌患者） C27003（第 2 相、前立腺癌患者）
T3（申請製剤）	40 mg	フィルム コーティング錠	CCT-002（第 3 相、子宮筋腫患者） 3008（第 3 相、子宮筋腫患者） 1011（第 1 相、閉経前健康成人女性） MVT-601-1002（第 1 相、肝機能障害者及び肝機能が正常な健康成人男女） MVT-601-1003（第 1 相、腎機能障害者及び腎機能が正常な健康成人男女） MVT-601-1004（第 1 相、健康成人男女）

2.5.2.2 臨床試験製剤と申請製剤の生物学的同等性

開発段階における処方変更による製剤間の生物学的同等性は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）に準じて検討した。

第3相試験及び一部の第1相試験で使用したT3製剤は、T2製剤から処方変更水準[redacted]水準で処方変更された製剤であり、両製剤間の生物学的同等性は溶出試験によって確認した。申請製剤は、T3製剤と同一処方を用いて製造した。

2.5.2.3 薬物動態に及ぼす食事の影響

国内で実施した1011試験では、日本人の閉経前健康成人女性を対象に、本剤の申請製剤40 mgを単回経口投与したときのTAK-385未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

TAK-385未変化体のC_{max}及びAUCの平均値は、絶食下投与と比較して、食後投与でそれぞれ55%、47%程度低下し、食事の影響によって曝露量が低下することが示された。

一方、食前投与ではTAK-385未変化体のC_{max}及びAUCの平均値は絶食下投与と比較してC_{max}が13%程度上昇し、AUCは16%程度低下したが、その変化の程度が大きくないことから、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いと考えられた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

Human colonic adenocarcinoma cell line（Caco-2）細胞を用いた検討から、TAK-385 は P-糖蛋白質（P-gp）の基質であるが、breast cancer resistance protein（BCRP）の基質とはならないことが示唆された。また、TAK-385 の膜透過性は中程度と考えられた。

ヒト血漿中での TAK-385 の蛋白結合率は 68.2%～70.8%であり、TAK-385 はヒト血漿中でヒト血清アルブミン及び α_1-酸性糖蛋白質に加え、その他の血漿蛋白質にも結合していることが示唆された。また、TAK-385 のヒトでの血球移行率は 45.9%～50.8%であった。

ヒト肝ミクロソームでは、Metabolite-A 及び Metabolite-B が主代謝物として認められ、これらの代謝物はそれぞれチトクローム P450（CYP）3A4 及び CYP2C8 によって生成すると考えられた。

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、これらの薬剤のヒト血漿蛋白結合に与える TAK-385 の影響について in vitro で検討したところ、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。

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）を検討したところ、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。

TAK-385 の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討したところ、TAK-385 は CYP1A2 に対しては誘導作用を有さないものの、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を有することが示唆された。

Organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1 及び OATP1B3 に対する TAK-385 の基質性を検討したところ、TAK-385 は OAPT1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

TAK-385 による各種トランスポーター（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）に対する阻害作用を検討したところ、TAK-385 は P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K の輸送活性を阻害し、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（2.6.4）。

2.5.3.2 健康成人における薬物動態

2.5.3.2.1 TAK-385 の吸収、分布、代謝、排泄

（1）吸収

絶対的バイオアベイラビリティを検討した結果、本剤経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、11.6%（CV%：62%、範囲：6.0%～24.8%）と推定された。吸収相は多様であり、個々の被験者の t_{max} は 0.5～6 時間であった。単回投与では 2 つのピークが認められたが、反復投与では認められなかった。

（2）分布

健康成人男性6例に[^{14}C]-TAK-385 80 mg水溶液を経口投与し、本剤の血球移行性を検討したところ、血漿中と比較して全血中の放射能濃度が低く、TAK-385の血球移行性が低いことが示された。すべての被験者及び測定時点からの血液／血漿中濃度比の平均値（CV%）は0.78（8%）であった。

（3）代謝

健康成人男性6例に[^{14}C]-TAK-385 80 mg水溶液を経口投与したとき、投与後72時間までの血漿中のTAK-385未変化体の割合は42%～68%であり、Metabolite-A、-B及び-Cの割合はいずれも5%未満であった。

（4）排泄

放射能から算出したTAK-385の糞便中及び尿中への排泄率はそれぞれ82.7%及び4.4%であり、主に糞便中に排泄されることが示された。TAK-385未変化体の糞便中及び尿中への排泄率は投与量のそれぞれ4.2%及び2.2%であった。糞便中の主な成分はMetabolite-C（投与量の40.6%）であり、尿中ではいずれの代謝物も検出されなかった。

ヒトにおけるCLは29.4 L/hであるのに対し（1009試験）、CL_Rは7 L/h程度であり（101試験）、全体の1/4程度を尿排泄が占めることが示唆された。

2.5.3.2.2 単回投与試験における薬物動態

閉経前健康成人女性を対象として、本剤1、5、10、20、40及び80 mgを単回投与したときの曝露量についてべき回帰モデル（$y=A\cdot Dose^B$）を用いて用量比例性を検討した結果、C_{max}及びAUC_∞の回帰係数（B）の点推定値（両側95%信頼区間）はそれぞれ1.433（[1.320, 1.546]）及び1.424（[1.335, 1.513]）であった。

以上から、本剤1～80 mgの用量範囲では、C_{max}及びAUC_∞は用量比をわずかに上回る増加がみられた。

2.5.3.2.3 反復投与試験における薬物動態

閉経前健康成人女性を対象として、本剤10、20及び40 mgを反復投与したときのDay 14の曝露量についてべき回帰モデル（$y=A\cdot Dose^B$）を用いて用量比例性を検討した結果、C_{max}及びAUC_τの回帰係数（B）の点推定値（両側95%信頼区間）はそれぞれ1.239（[0.908, 1.570]）及び1.230（[1.025, 1.436]）であった。

以上から、本剤10～40 mgの用量範囲で反復投与したとき、Day 14のC_{max}及びAUC_τの増加は用量比をわずかに上回る傾向がみられた。

さらに、本剤の累積係数及び蓄積性を評価した結果、本剤40 mgの食前投与では、$R_{ac(AUC)}$及び$R_{ac(Cmax)}$の平均値はそれぞれ約2.2、約1.7であり、AI(AUC)の平均値は約1.5であった。本剤の14日間の反復投与で体内への蓄積性がみられたがその程度は小さく、TAK-385未変化体の血漿中濃度は7日以内に定常状態に達した。

2.5.3.3 子宮筋腫患者における薬物動態

子宮筋腫患者を対象としたCCT-001試験の結果、TAK-385未変化体の血漿中濃度は、本剤の投与量の増加に伴い上昇し、いずれの投与群でも投与後0.5～1.5時間で最も高くなった。いずれの投与群でも、本剤投与2週後、4週後、8週後及び12週後で本剤投与前の血漿中濃度（トラフ値）は同程度であり、本剤投与2週後までに定常状態に達した。また、子宮筋腫患者に最長3ヵ月間反復投与したとき、本剤の薬物動態に明らかな時間依存性又は濃度依存性（代謝の自己誘導又は自己阻害）は認められなかった。

CCT-001試験での子宮筋腫患者における血漿中濃度推移を、健康成人の薬物濃度データを基に構築された母集団薬物動態モデルにより推定したところ、健康成人と子宮筋腫患者における本剤の薬物動態に大きな違いはないと考えられた。

2.5.3.4 母集団薬物動態解析

日本人の子宮筋腫患者を対象とした第2相用量設定試験（CCT-001試験）にて測定されたTAK-385未変化体の血漿中濃度について母集団薬物動態解析を実施し、子宮筋腫患者でのTAK-385未変化体の薬物動態学的パラメータを推定するとともに、TAK-385の薬物動態に及ぼす背景因子を探索した。

母集団薬物動態解析では、157例から1200検体のTAK-385の血漿中濃度データが得られた。その中で合計13検体のデータが解析から除外された。除外されたデータの内訳は、採血が直前の投与の72時間後以降に行われた検体が2検体、検体不良として報告された検体が2検体、定量下限未満であった検体が9検体であった。

基本モデルとしては、第1相試験（CPH-001試験及び101試験）の食後投与時の血漿中濃度データを基に構築した一次の吸収及び消失過程を含む2-コンパートメントモデルを選択した。また、TAK-385未変化体の薬物動態パラメータの推定に際しては、末梢コンパートメントの分布容積、コンパートメント間クリアランスについては推定せず、基本モデルにおいて推定された値を用いた。

相対的バイオアベイラビリティは本剤10 mg群と比較して本剤40 mg群で44.7%高かった。吸収プロファイルは個体間で大きく異なっていた。吸収相で少なくとも1検体採取された被験者についてのみ、1次吸収速度定数（ka）を推定した。ka、CL/F及びVc/Fの推定値（CV%）はそれぞれ0.428 h^{-1}（23.3）、198 L/h（7.88）及び328 L（33.2）であった。

薬物動態モデルに共変量（年齢、体重、体格指数、除脂肪体重、糸球体濾過率、アルブミン、総ビリルビン、総コレステロール、血糖値、尿素窒素、総蛋白、尿酸、クレアチニン、AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP、クレアチンキナーゼ、トリグリセリド、投与条件及び胃内pHに影響を及ぼす併用薬の有無）を組み込み、各共変量がTAK-385の相対的バイオアベイラビリティ及びkaに及ぼす影響を相関分析及び変数増加減少法で解析した結果、本剤の曝露量に有意に影響する因子は同定されなかった（5.3.5.1-1）。

2.5.3.5 薬物動態に対する内因性要因の検討

（1）人種

日本人の閉経前健康成人女性を対象としたCPH-001試験及び外国人の閉経前健康成人女性を対象とした101試験での、同一の投与量（10、20及び40 mg）を単回投与したときのTAK-385

未変化体の平均血漿中濃度推移及び投与量で補正したTAK-385未変化体のAUC_{∞}、C_{max}の個別値の分布について人種間に大きな違いはみられず、また、他の薬物動態学的パラメータ（t_{max}及び$t_{1/2z}$）についても同様に人種間に大きな違いはみられなかった。

以上より、海外で実施した6試験〔中程度及び軽度のCYP3A4阻害剤との薬物相互作用試験（C27005試験）、QT/QTc評価試験（106試験）、吸収・分布・代謝・排泄試験（1009試験）、CYP3A4/P-gp誘導剤との薬物相互作用試験（MVT-601-1004試験）、肝機能障害患者対象試験（MVT-601-1002試験）及び腎機能障害患者対象試験（MVT-601-1003試験）〕を評価資料として用いることは妥当であると判断した。

（2）性別

CPH-010試験で本剤20 mgを単回投与したときの薬物動態を男性と女性で比較した結果、TAK-385未変化体の曝露量は、男性と比較して女性で若干高くなる傾向が確認された。

（3）年齢・体重

子宮筋腫患者を対象に実施したCCT-001試験で測定されたTAK-385未変化体の血漿中濃度に基づいて母集団薬物動態解析を実施し、本剤の薬物動態に対する背景因子の影響を検討するため共変量解析を実施した結果、本剤の曝露量に有意に影響する因子は年齢・体重を含めて同定されなかった。

以上のことから、年齢及び体重が本剤の薬物動態に与える影響は小さいと考えられる。

（4）肝機能障害

健康被験者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者を対象に本剤の薬物動態に及ぼす肝障害の影響を検討した結果（MVT-601-1002試験）、TAK-385未変化体のAUC、C_{max}及びt_{max}は健康被験者と軽度又は中等度の肝機能障害患者で同程度であった。また、TAK-385未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと肝機能の間に、統計学的に有意な関連性はみられなかった。安全性について、健康被験者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者に本剤40 mgを単回経口投与したときの忍容性は良好であった。以上より、肝機能障害患者における投与量の調整は不要と考えられた。

（5）腎機能障害

健康被験者及び重度の腎機能障害患者を対象に本剤の薬物動態に及ぼす腎障害の影響を検討した結果（MVT-601-1003試験）、TAK-385未変化体のAUC_{last}は、健康被験者と比較して重度の腎機能障害患者で2倍高く、TAK-385未変化体の曝露量が極めて低かった健康被験者の1例を除いた解析では、1.5倍高かった。C_{max}及び$t_{1/2z}$は、健康被験者と重度の腎機能障害患者で同程度であった。TAK-385未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと腎機能の間に、統計学的に有意な関連性はみられなかった。安全性について、健康被験者及び重度の腎機能障害患者に本剤40 mgを単回経口投与したときの忍容性は良好であった。以上より、腎機能障害患者における投与量の調整は不要と考えられた。

2.5.3.6 薬物動態に対する外因性要因の検討

（1）食事の影響

本剤の最終製剤を用いて食事の影響を検討した結果、TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_{120} の平均値は、絶食下投与と比較して、食後投与で顕著に低かった。一方、TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_{120} の平均値は、絶食下投与と食前投与の間に大きな違いはみられなかった。

以上より、本剤は食事の影響を受けると考えられた。

（2）薬物相互作用

検討した薬物相互作用試験一覧を表 2.5.3.6-1 に示した。

表 2.5.3.6-1　薬物相互作用試験一覧

試験番号	被相互作用薬	相互作用薬	比（%）[1]	
			C_{max}	AUC_{∞}
102	カフェイン（CYP1A2 基質）	TAK-385	91.5	96.5
	トルブタミド（CYP2C9 基質）	TAK-385	101.8	98.9
	デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）	TAK-385	80.8	82.3
	ミダゾラム（CYP3A4 基質）	TAK-385	106.5	110.8
CPH-010	TAK-385	エリスロマイシン（CYP3A4 中程度阻害剤／P-gp 阻害剤）	617.95	624.66
C27005	TAK-385	フルコナゾール（CYP3A4 中程度阻害剤）	143.95	118.85
	TAK-385	アトルバスタチン（CYP3A4 軽度阻害剤）	77.81	94.76
MVT-601-1004	TAK-385	リファンピシン（CYP3A4 誘導剤／P-gp 誘導剤）	77.2	45.4

治験総括報告書（102 試験）Table 11.a、Table 11.b、Table 11.c、Table 11.d（5.3.3.4-4）、
治験総括報告書（CPH-010 試験）Table 11.e（5.3.3.4-1）、治験総括報告書（C27005 試験）Table 11.b、Table 11.d（5.3.3.4-2）、
治験総括報告書（MVT-601-1004 試験）Table 11-4（5.3.3.4-3）を一部改変
1)　併用投与期／単独投与期×100

1）TAK-385 が相互作用薬となる薬物相互作用

102 試験では、本剤とカフェイン（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）又はミダゾラム（CYP3A4 基質）との薬物相互作用を検討した。その結果、本剤 20 mg の 1 日 1 回 7 日間反復投与はこれらの薬物動態に対して、臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。

CPH-001 試験及び 101 試験にて、本剤を 1～80 mg の範囲で単回投与したとき、及び本剤を 10～40 mg までの範囲で 1 日 1 回反復投与したとき、尿中コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾール比に、ベースラインからの明らかな変化はみられなかった。以上より、本剤 10～40 mg までの用量範囲では、CYP3A4 を阻害又は誘導しないと考えられた。

2）TAK-385 が被相互作用薬となる薬物相互作用

TAK-385 は CYP3A4/5 によって主に代謝されることから、CYP3A4 の中程度阻害剤であるエリスロマイシンとの薬物相互作用試験（CPH-010 試験）を実施した。その結果、TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ 6.18 倍及び 6.25 倍上昇した。一方、TAK-385 未変化体の $t_{1/2z}$、CL_R にはエリスロマイシンとの併用投与による大きな変化がみられなかったことから、エリスロマイシンは TAK-385 の消失過程ではなく、初回通過を含む吸収過程に影響を与えることで TAK-385 の曝露量を上昇させているものと推察された。

また、エリスロマイシンには P-gp への阻害作用もあることから、純粋な CYP3A4 への阻害の影響を評価するため、CYP3A4 の中程度阻害剤及び軽度阻害剤であるフルコナゾール又はアトルバスタチンとの薬物相互作用試験（C27005 試験）を実施した。その結果、中程度の CYP3A4 阻害剤であるフルコナゾール 200 mg を併用したとき、TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ 1.4 倍及び 1.2 倍上昇したが、TAK-385 未変化体の全身曝露量の個体間の変動が大きかったこと（C_{max} の CV%：単独投与期で 86%、併用投与期で 74%、AUC_{∞} の CV%：単独投与期で 43%、併用投与期で 39%）を考慮すると、臨床的に問題となる程度ではないと考えられた。また、軽度の CYP3A4 阻害剤であるアトルバスタチン 80 mg を併用投与したとき、臨床的に問題となる薬物相互作用はみられなかった。

以上より、本剤は CYP3A4 阻害剤の併用による影響をほとんど受けないことが示唆されたことから、エリスロマイシンとの併用による相互作用は P-gp の阻害に起因するものと考えられた。

また、CYP3A4/P-gp 誘導剤であるリファンピシンとの薬物相互作用試験（MVT-601-1004 試験）を実施した。その結果、TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ 23%及び 55% 低下した。CYP3A4 阻害作用の結果を考慮すると、リファンピシンとの併用による相互作用も P-gp の誘導に起因するものと考えられた。

2.5.3.7 健康成人における薬力学的作用

CPH-001 試験にて、本剤 10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの E_2、LH、FSH、プロゲステロン、GH、PRL 及び TSH の血清中濃度並びに ACTH の血漿中濃度の推移を検討した。本剤の投与によって、E_2、LH 及び FSH の血清中濃度の抑制がみられた。プラセボ群では月経周期の中期から後期に予想される E_2 の血清中濃度の上昇が Day 9～Day 10 にみられたが、本剤群ではみられず、本剤 40 mg 群では血清中 E_2 濃度は投与後 24 時間以内に低下し、投与期間を通じて閉経期水準より低値まで抑制された。また、プラセボ群では月経周期中期（Day 10 付近）に LH 及び FSH のピークがみられたが、本剤 40 mg 群ではみられなかった。同様に、排卵後に予想されるプロゲステロンの増加が、プラセボ群でみられたが、本剤群ではみられなかったことから、本剤群では排卵がなかったことが示唆された。

GH、PRL 及び TSH の血清中濃度並びに ACTH の血漿中濃度について、本剤投与の影響はみられなかった。

2.5.3.8 子宮筋腫患者における薬力学的作用

CCT-001 試験にて、本剤 10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの、E_2、LH、FSH 及びプロゲステロンの血清中濃度推移を検討した。本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では、

治療期を通してE_2、LH及びFSHの血清中濃度が低下する傾向がみられた。また、治療期を通して、本剤20 mg群及び40 mg群ではプロゲステロンの血清中濃度の上昇はみられなかった。

CCT-002試験にて本剤40 mgを1日1回24週間経口投与したときの、E_2、LH、FSH及びプロゲステロンの血清中濃度の推移を検討した結果、本剤40 mg群及びリュープリン群ともに、治療期を通してE_2、LH及びFSHの血清中濃度の低下がみられた。また、プロゲステロンの血清中濃度についても治療期を通じて低値で推移した。E_2の血清中濃度は、本剤40 mg群では投与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た。投与12週及び24週後におけるE_2の血清中濃度は、本剤40 mg群とリュープリン群で同程度であった。さらに、治験薬投与終了後、リュープリン群と比較して本剤40 mg群では、E_2の血清中濃度が速やかに回復する傾向がみられた。

なお、3008試験にて本剤40 mgを1日1回12週間経口投与したときの、E_2、LH、FSH及びプロゲステロンの血清中濃度推移は、CCT-002試験の結果と同様であった。

以上のことから、本剤はGnRHアゴニストでみられるフレアアップを誘導することなく、リュープリン群よりも早期に血清中E_2濃度を閉経水準以下まで抑制し、その抑制は24週まで持続することが示された。また、本剤の投与終了後、速やかに血清中E_2濃度が回復することが示された。

2.5.3.9 特別な試験

海外で健康成人男女を対象に実施したQT/QTc評価試験（106試験）にて、本剤60 mg及び360 mg投与によるQT延長はみられなかった〔QT/QTcF間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボとの差の片側95%（両側90%）信頼区間の上限値の最大値：4.8 msec〕。また、陽性対照のモキシフロキサシン400 mg投与群でのQT延長作用から、本試験が十分な分析感度と精度を有することが確認された。さらに、本剤投与後のQT/QTcF間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量について、TAK-385未変化体の血漿中濃度の上昇に伴う増加はみられなかった。

以上より、ICH E14ガイドラインに準じたQT/QTc評価試験の結果は陰性であると判断した。

また、海外第1相肝機能障害患者対象試験（MVT-601-1002試験）、海外第1相腎機能障害患者対象試験（MVT-601-1003試験）の各投与群の被験者に本剤40 mgを単回投与したとき及び海外第1相薬物相互作用試験（フルコナゾール又はアトルバスタチン）（C27005試験）の被験者に本剤40 mgを単回投与したときのTAK-385未変化体のAUC及びC_{max}は、いずれも海外第1相QT/QTc評価試験（106試験）で本剤360 mgを単回投与したときのTAK-385未変化体のAUC及びC_{max}と比較して低値であった。以上より、本剤40 mgを子宮筋腫患者に投与したとき、本剤がQT/QTcに影響を及ぼすことはないと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の計画

TAK-385（以下、本剤）の有効性は、過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象とした国内第2相用量設定試験（以下、CCT-001 試験）及び国内第3相検証試験（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相疼痛試験（以下、3008 試験）の3試験を評価資料として検討した。

CCT-001 試験及び CCT-002 試験では、子宮筋腫の主な症状の一つである過多月経に対する本剤の効果を、経血量の減少を主要評価項目として検討した。また、その他に貧血の改善作用、筋腫の縮小作用及び本剤が QOL に及ぼす影響を検討した。3008 試験では、子宮筋腫に伴う疼痛症状（下腹部痛及び腰痛）に対する本剤の効果を、疼痛症状スコアを主要評価項目として検討した。

また、上記3試験では、本剤の薬力学的作用を検討するため、LH、FSH、E_2及びプロゲステロンの血中濃度を評価した（2.7.2.3.8）。

なお、本剤の有効性評価は、各試験で対象及び投与期間等が異なることから併合解析は実施せず、個々の試験成績から検討した。

これらの試験については、[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]）を踏まえて計画した。

本剤の有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.4-1 に示した。

表 2.5.4-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 〔資料区分〕	相	地域	対象	試験デザイン	主要評価項目	投与群	主解析対象被験者数（最大の解析対象集団）	投与期間	試験期間（年・月）	添付資料番号
CCT-001 試験 用量設定試験 〔評価〕	第 2 相	国内	過多月経を伴う子宮筋腫女性患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	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	TAK-385 10 mg	48 例	12 週間	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.5.1-1
						TAK-385 20 mg	55 例			
						TAK-385 40 mg	54 例			
						プラセボ	57 例			
							計 214 例			
CCT-002 試験 検証試験 〔評価〕	第 3 相	国内	過多月経を伴う子宮筋腫女性患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 リュープリン対照	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	TAK-385 40 mg	138 例	24 週間	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.5.1-2
						リュープリン（1.88 mg 又は 3.75 mg）	142 例			
							計 280 例			
3008 試験 疼痛試験 〔評価〕	第 3 相	国内	疼痛症状を伴う子宮筋腫女性患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	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	TAK-385 40 mg	33 例	12 週間	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.5.1-3
						プラセボ	32 例			
							計 65 例			

リュープリン：リュープロレリン注、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart

2.5.4.1.1 試験デザイン

CCT-001 試験は、日本人の過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象として、本剤 10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回 12 週間朝食前経口投与したときの有効性及び安全性について検討した、第 2 相、プラセボ対照、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験である。主要評価項目は「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」とし、主な副次評価項目として、評価期間やカットオフ値の異なる PBAC スコア（経血量に対する効果）、血中ヘモグロビン（Hb）量（貧血に対する効果）並びに筋腫核及び子宮体積を設定した。治験期間は、前観察期 4～12 週間（単盲検のプラセボ投与期を含む）、プラセボ対照の治療期 12 週間及び後観察期 4 週間とした。有効性の主要評価項目の評価期間は 12 週間と設定した。

CCT-002 試験は、日本人の過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象として、本剤 40 mg を 1 日 1 回 24 週間朝食前経口投与したときの有効性及び安全性について検討した、第 3 相、リュープロレリン注（以下、リュープリン）（4 週に 1 回、体重及び症状を考慮し 1.88 mg 又は 3.75 mg を皮下投与）対照、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較非劣性試験である。主要評価項目は「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」とし、主な副次評価項目として、評価期間やカットオフ値の異なる PBAC スコア、血中 Hb 量並びに筋腫核及び子宮体積を設定した。治験期間は、スクリーニング期 1～6 週間、前観察期 3～6 週間（単盲検のプラセボ投与期を含む）、リュープリン対照の治療期 24 週間及び後観察期 4 週間とした。有効性の主要評価項目の評価期間は 12 週間と設定し、加えて 24 週間の有効性も副次評価項目として評価した。

3008 試験は、日本人の疼痛症状を伴う子宮筋腫患者を対象として、本剤 40 mg を 1 日 1 回 12 週間朝食前経口投与したときの疼痛症状に対する有効性及び安全性について検討した、第 3 相、プラセボ対照、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験である。主要評価項目は「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」とし、副次評価項目として評価期間やカットオフ値の異なる NRS スコア（疼痛症状に対する効果）を設定した。治験期間は、スクリーニング期 1～6 週間、前観察期 3～6 週間（単盲検のプラセボ投与期を含む）、プラセボ対照の治療期 12 週間及び後観察期 4 週間とした。有効性の主要評価項目の評価期間は 12 週間と設定した。

いずれの試験でも、有効性の主要評価項目は、患者日誌データを用いて評価した。被験者は同意取得後、Visit 1 の当日から治験薬投与終了まで毎日、患者日誌を記録した。Visit 2 から Visit 3 までは前観察期とし、ベースラインの経血量及び疼痛症状の評価に及ぼす潜在的なプラセボ効果の有無を確認するため、単盲検で治験薬（プラセボ）を投与した。また、Visit 2 の来院時期は Visit 1 以降の最初の月経開始 1～5 日目、Visit 3 の来院時期は Visit 1 以降の 2 回目の月経開始 1～5 日目とし、すべての被験者は前観察期中に 1 回の月経周期を経過した。前観察期中に経血量及び疼痛症状等の有効性評価に関わるベースライン値を調査し、Visit 3 の来院日から二重盲検下で治療期用治験薬の投与を開始した。治験薬投与終了後の月経の回復の有無を含めた安全性を確認するために、後観察期を設定した。また、後観察期終了時の来院までに月経の回復が認められない場合は、月経の回復が認められるまで、可能な限り追跡調査を実施した。

2.5.4.1.2 有効性評価項目

CCT-001 試験及び CCT-002 試験では、子宮筋腫の主な症状の一つである過多月経について本剤の効果を検討するため、主要評価項目を「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」と設定した。また、副次評価項目として、評価期間やカットオフ値の異なる PBAC スコア、血中 Hb 量、筋腫核及び子宮体積、NRS スコア並びに uterine fibroid symptom and quality of life（UFS-QOL）スコアを設定した。その他の評価項目として、ヘマトクリット（Ht）、血清鉄及び血清フェリチン（いずれも貧血に対する効果）、治療期における鎮痛剤の使用状況並びに仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般（WPAI:GH）（QOL、CCT-002 試験のみ）を設定した。

3008 試験では、子宮筋腫に伴う疼痛症状（下腹部痛及び腰痛）について本剤の効果を検討するため、主要評価項目を「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」と設定した。また、副次評価項目として評価期間やカットオフ値の異なる NRS スコア、その他の評価項目として、UFS-QOL、治療期における鎮痛剤の使用状況、筋腫核及び子宮体積を設定した。

各試験の有効性評価項目を表 2.5.4-2 に示した。

有効性評価項目の詳細は 2.7.3.1.3 に、統計手法については 2.7.3.1.4 に記載した。

表 2.5.4-2　個々の試験における有効性評価項目

有効性評価項目	CCT-001 試験	CCT-002 試験	3008 試験
経血量の減少			
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	◎	◎	－
治験薬投与 2 週後から 6 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	○	○	－
治験薬投与 2 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	○	－	－
治験薬投与 18 週後から 24 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	－	○	－
治験薬投与終了前 6 週間の PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合	－	○	－
無月経状態			
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合	○	△	－
治験薬投与 2 週後から 6 週後までの PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合	○	△	－
治験薬投与 2 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合	○	－	－
治験薬投与 18 週後から 24 週後までの PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合	－	△	－
治験薬投与終了前 6 週間の PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合	－	△	－
経血量の変化量			
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点のベースラインからの変化量	○	－	－
筋腫核体積	○	○	△
子宮体積	○	○	△
血中 Hb 量	○	○	－
NRS スコア			
治験薬投与 6 週後から 12 週後まで／2 週後から 6 週後まで／2 週後から 12 週後までの NRS スコア平均値	○	－	－
治験薬投与 6 週後から 12 週後まで／2 週後から 6 週後まで／18 週後から 24 週後まで／治験薬投与終了前 6 週間の NRS スコア平均値	－	○	－
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	－	－	◎
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）	－	－	○
NRS スコアの経時的推移〔NRS スコア最大値が 1 点以下又は 0 点である症例の割合、NRS スコア平均値、無症状日数（NRS スコア 0 点）〕	－	－	○
NRS スコアの経時的推移（NRS スコア最大値が 2 又は 3 点以下である症例の割合）	－	－	△[1)]
UFS-QOL スコア	○	○	△
血中 Ht、血清鉄、血清フェリチン	△	△	－
治療期における鎮痛剤の使用状況	△	△	△
WPAI:GH	－	△	－

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：その他の評価項目

Hb：ヘモグロビン、Ht：ヘマトクリット、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life、WPAI:GH：仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般

1)　試験終了後に追加解析として実施した。

2.5.4.2 試験対象集団

3 試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）とも、子宮筋腫と診断され、当該筋腫に対して手術による外科的治療を受けておらず、最長径が 3 cm 以上の計測可能な石灰化を伴わない筋腫核を 1 つ以上有する 20 歳以上の女性患者を対象とした。

CCT-001 試験及び CCT-002 試験では「過多月経を伴う子宮筋腫患者（基準：Visit 3 直前の月経周期 1 回分の PBAC スコアが 120 点以上）」を対象とし、加えて経血量の減少を適切に評価するために、月経（3 日以上の連続的な出血）を含む正常な月経周期（25～38 日）が確認されている者とした。また、貧血の改善効果を適切に評価するため、鉄欠乏性貧血及び潜在性鉄欠乏性貧血以外の血液系疾患の既往又は合併がある者を除外した。さらに、骨密度の変化を適切に評価するため、骨密度に影響を与える可能性のある薬剤（ビスフォスフォネート製剤等）については治験薬投与前に一定のウォッシュアウト期間を設け、骨粗鬆症等の代謝性骨疾患の既往又は合併がある者を除外した。

3008 試験は、疼痛症状の改善効果を評価することを目的としたことから「疼痛症状を伴う子宮筋腫患者（基準：Visit 3 直前の月経周期 1 回分の NRS スコア最大値が 4 点以上かつ同期間中に子宮筋腫に伴う疼痛症状が 2 日以上）」を対象とし、CCT-001 試験及び CCT-002 試験で設定した PBAC スコアに関する選択基準、血液系疾患及び代謝性骨疾患に関する選択・除外基準は設けなかった。

2.5.4.2.1 被験者の内訳

CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験での被験者の内訳を表 2.5.4-3 に示した。

CCT-001 試験では、216 例が無作為化され、全例が治験薬を投与された。治療期の治験薬投与完了例は 211 例（プラセボ群 55 例、本剤 10 mg 群 47 例、本剤 20 mg 群 54 例、本剤 40 mg 群 55 例）であった。治験薬投与中止例は 5 例（プラセボ群 2 例、本剤 10 mg 群 1 例、本剤 20 mg 群 2 例）であり、中止理由は pretreatment event/有害事象 2 例（プラセボ群 1 例、本剤 20 mg 群 1 例）、自発的な中止 2 例（プラセボ群 1 例、本剤 20 mg 群 1 例）、妊娠 1 例（本剤 10 mg 群）であった。

CCT-002 試験では、281 例が無作為化され、そのうち 280 例が治療期用治験薬を投与され、本剤 40 mg 群に割り付けられた 1 例が治験実施計画書からの重大な逸脱により治療期用治験薬を投与されなかった。治療期の治験薬投与完了例は、253 例（本剤 40 mg 群 122 例及びリュープリン群 131 例）であった。治験薬投与中止例は 27 例（本剤 40 mg 群 16 例及びリュープリン群 11 例）であり、主な中止理由は有害事象 17 例（本剤 40 mg 群 10 例及びリュープリン群 7 例）であった。

3008 試験では、65 例が無作為化され、全例が治験薬を投与された。治療期の治験薬投与完了例は、63 例（本剤 40 mg 群 32 例及びプラセボ群 31 例）であった。治験薬投与中止例は 2 例（本剤 40 mg 群及びプラセボ群で各 1 例）であり、中止理由はいずれも有害事象であった。

表 2.5.4-3　被験者の内訳（無作為化された全例）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）

	CCT-001 試験					CCT-002 試験			3008 試験		
	プラセボ	TAK-385 10 mg	TAK-385 20 mg	TAK-385 40 mg	計	TAK-385 40 mg	リュープリン	計	TAK-385 40 mg	プラセボ	計
無作為化された被験者	57	48	56	55	216	139	142	281	33	32	65
無作為化されたが治験薬を投与されなかった被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7) [3]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与完了	55 (96.5)	47 (97.9)	54 (96.4)	55 (100.0)	211 (97.7)	122 (87.8)	131 (92.3)	253 (90.0)	32 (97.0)	31 (96.9)	63 (96.9)
治験薬投与中止	2 (3.5)	1 (2.1)	2 (3.6)	0 (0.0)	5 (2.3)	16 (11.5)	11 (7.7)	27 (9.6)	1 (3.0)	1 (3.1)	2 (3.1)
治験薬の投与中止理由 [1]											
死亡	-	-	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象 [2]	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	10 (62.5)	7 (63.6)	17 (63.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自発的な中止	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	1 (6.3)	2 (18.2)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験全体の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨密度の減少	-	-	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
手術による回復	-	-	-	-	-	2 (12.5)	1 (9.1)	3 (11.1)	-	-	-
血中ヘモグロビンの低下	-	-	-	-	-	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	-	-	-
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後観察期完了	56 (98.2)	48 (100.0)	56 (100.0)	55 (100.0)	215 (99.5)	135 (97.1)	141 (99.3)	276 (98.2) [4]	33 (100.0)	32 (100.0)	65 (100.0)
後観察期未完了	1 (1.8) [5]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 10.b（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 10.b（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 10.b（5.3.5.1-3）を一部改変
数字は例数、( )は%
-：該当せず

1) 治験薬の投与中止理由の割合は、治験薬の投与を中止した被験者数を分母として算出した。
2) 同意取得後に発現した有害事象と定義した。CCT-001 試験では「pretreatment event/有害事象」として集計した。
3) 治験実施計画書からの重大な逸脱による。
4) CCT-002 試験では、無作為化された全例のうち 5 例は後観察期に移行しなかった。
5) 自発的な中止による。

2.5.4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験の、無作為化された全例での主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.5.4-4 に示した。

CCT-001 試験では、各投与群の年齢の平均値は 41.1～42.7 歳、BMI の平均値は 21.90～23.81 kg/m^2 の範囲内であり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、子宮筋腫の種類、筋腫核及び子宮体積に投与群間で大きな違いはみられなかった。PBAC スコアについて、プラセボ群では本剤各群と比較してわずかに高かった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性について、投与群間で一部の項目に部分的な違いがみられたものの、概ね類似していた。

CCT-002 試験では、年齢の平均値は本剤 40 mg 群で 43.2 歳及びリュープリン群で 42.6 歳、BMI の平均値は本剤 40 mg 群で 22.78 kg/m^2 及びリュープリン群で 23.43 kg/m^2 であり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、子宮筋腫の種類、筋腫核及び子宮体積、PBAC スコアに投与群間で大きな違いはみられなかった。被験者の体重及び症状を考慮して選択されたリュープリンの用量はいずれの投与群でも 1.88 mg が約 87%と大半を占めた。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性も、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

3008 試験では、年齢の平均値は本剤 40 mg 群で 40.5 歳及びプラセボ群で 42.6 歳、BMI の平均値は本剤 40 mg 群で 23.15 kg/m^2 及びプラセボ群で 22.56 kg/m^2 であり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、子宮筋腫の種類について、漿膜下筋腫の割合はプラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で多く、筋層内筋腫の割合は本剤 40 mg 群と比較してプラセボ群で多かった。筋腫核及び子宮体積並びに NRS スコア最大値は、投与群間で大きな違いはみられなかった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性について、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験の間で、無作為化された全例での人口統計学的及び他の基準値の特性に明らかな違いはみられなかった。

表 2.5.4-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）

	CCT-001 試験					CCT-002 試験			3008 試験		
	プラセボ	TAK-385 10 mg	TAK-385 20 mg	TAK-385 40 mg	計	TAK-385 40 mg	リュープリン	計	TAK-385 40 mg	プラセボ	計
	(n=57)	(n=48)	(n=56)	(n=55)	(n=216)	(n=139)	(n=142)	(n=281)	(n=33)	(n=32)	(n=65)
年齢〔例数（%）〕											
20 歳≤ - <30 歳	1 (1.8)	1 (2.1)	2 (3.6)	1 (1.8)	5 (2.3)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30 歳≤ - <40 歳	12 (21.1)	10 (20.8)	10 (17.9)	16 (29.1)	48 (22.2)	24 (17.3)	33 (23.2)	57 (20.3)	13 (39.4)	9 (28.1)	22 (33.8)
40 歳≤ - <50 歳	42 (73.7)	35 (72.9)	41 (73.2)	38 (69.1)	156 (72.2)	109 (78.4)	102 (71.8)	211 (75.1)	19 (57.6)	21 (65.6)	40 (61.5)
50 歳≤	2 (3.5)	2 (4.2)	3 (5.4)	0 (0.0)	7 (3.2)	5 (3.6)	5 (3.5)	10 (3.6)	1 (3.0)	2 (6.3)	3 (4.6)
年齢（歳）											
例数	57	48	56	55	216	139	142	281	33	32	65
平均値（標準偏差）	42.4 (5.05)	42.7 (4.59)	42.6 (5.32)	41.1 (4.37)	42.2 (4.87)	43.2 (4.98)	42.6 (5.27)	42.9 (5.13)	40.5 (3.95)	42.6 (5.24)	41.5 (4.72)
BMI [1]〔例数（%）〕											
<18.5 kg/m^2	6 (10.5)	1 (2.1)	3 (5.4)	3 (5.5)	13 (6.0)	7 (5.1)	11 (7.7)	18 (6.4)	3 (9.1)	2 (6.3)	5 (7.7)
18.5 kg/m^2≤ - <25.0 kg/m^2	30 (52.6)	36 (75.0)	48 (85.7)	41 (74.5)	155 (71.8)	100 (72.5)	90 (63.4)	190 (67.9)	20 (60.6)	23 (71.9)	43 (66.2)
25.0 kg/m^2≤	21 (36.8)	11 (22.9)	5 (8.9)	11 (20.0)	48 (22.2)	31 (22.5)	41 (28.9)	72 (25.7)	10 (30.3)	7 (21.9)	17 (26.2)
BMI（kg/m^2）[1]											
例数	57	48	56	55	216	138	142	280	33	32	65
平均値（標準偏差）	23.81 (4.243)	22.93 (2.715)	21.90 (2.831)	22.39 (2.806)	22.76 (3.295)	22.78 (3.506)	23.43 (3.657)	23.11 (3.592)	23.15 (4.146)	22.56 (3.714)	22.86 (3.919)
出産の有無〔例数（%）〕											
あり	30 (52.6)	25 (52.1)	29 (51.8)	20 (36.4)	104 (48.1)	74 (53.2)	75 (52.8)	149 (53.0)	12 (36.4)	12 (37.5)	24 (36.9)
なし	27 (47.4)	23 (47.9)	27 (48.2)	35 (63.6)	112 (51.9)	65 (46.8)	67 (47.2)	132 (47.0)	21 (63.6)	20 (62.5)	41 (63.1)

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.c、Table 1.2.1（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.c（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.c（5.3.5.1-3）を一部改変

BMI：体格指数、Hb：ヘモグロビン、HRQL：health-related quality of life、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1)　治療期開始時

2)　複数の種類の報告があった被験者を含む。

3)　Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの合計点

4)　Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの平均値

5)　Visit 3 直前の月経周期の最大 NRS スコア

6)　治験責任医師又は治験分担医師が、各被験者の体重及び症状を考慮し、Visit 2 に決定した。

表 2.5.4-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）（続き）

	CCT-001 試験					CCT-002 試験			3008 試験		
	プラセボ	TAK-385 10 mg	TAK-385 20 mg	TAK-385 40 mg	計	TAK-385 40 mg	リュープリン	計	TAK-385 40 mg	プラセボ	計
	(n=57)	(n=48)	(n=56)	(n=55)	(n=216)	(n=139)	(n=142)	(n=281)	(n=33)	(n=32)	(n=65)
子宮筋腫の種類〔例数（%）〕[2]											
漿膜下筋腫	23 (40.4)	22 (45.8)	25 (44.6)	17 (30.9)	87 (40.3)	54 (38.8)	53 (37.3)	107 (38.1)	17 (51.5)	9 (28.1)	26 (40.0)
筋層内筋腫	42 (73.7)	39 (81.3)	44 (78.6)	45 (81.8)	170 (78.7)	117 (84.2)	112 (78.9)	229 (81.5)	22 (66.7)	29 (90.6)	51 (78.5)
粘膜下筋腫	12 (21.1)	11 (22.9)	11 (19.6)	11 (20.0)	45 (20.8)	13 (9.4)	20 (14.1)	33 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚部筋腫	1 (1.8)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (3.6)	5 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮筋腫に対する治療歴（薬物治療）〔例数（%）〕											
あり	18 (31.6)	9 (18.8)	21 (37.5)	13 (23.6)	61 (28.2)	30 (21.6)	37 (26.1)	67 (23.8)	5 (15.2)	7 (21.9)	12 (18.5)
なし	39 (68.4)	39 (81.3)	35 (62.5)	42 (76.4)	155 (71.8)	109 (78.4)	105 (73.9)	214 (76.2)	28 (84.8)	25 (78.1)	53 (81.5)
子宮筋腫に対する治療歴（手術療法）〔例数（%）〕											
あり	5 (8.8)	3 (6.3)	10 (17.9)	2 (3.6)	20 (9.3)	18 (12.9)	11 (7.7)	29 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし	52 (91.2)	45 (93.8)	46 (82.1)	53 (96.4)	196 (90.7)	121 (87.1)	131 (92.3)	252 (89.7)	33 (100.0)	32 (100.0)	65 (100.0)
筋腫核体積[1]〔例数（%）〕											
≤28 cm^3	9 (16.1)	11 (22.9)	14 (25.5)	14 (25.9)	48 (22.5)	26 (19.0)	30 (21.1)	56 (20.1)	14 (42.4)	10 (31.3)	24 (36.9)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	36 (64.3)	25 (52.1)	27 (49.1)	27 (50.0)	115 (54.0)	79 (57.7)	78 (54.9)	157 (56.3)	12 (36.4)	19 (59.4)	31 (47.7)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	11 (19.6)	12 (25.0)	14 (25.5)	11 (20.4)	48 (22.5)	32 (23.4)	34 (23.9)	66 (23.7)	7 (21.2)	2 (6.3)	9 (13.8)
700 cm^3<	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.5)
筋腫核体積（cm^3）[1]											
例数	56	48	55	54	213	137	142	279	33	32	65
平均値（標準偏差）	136.13 (159.111)	115.57 (127.396)	118.68 (117.364)	138.00 (199.758)	127.46 (154.112)	117.41 (126.533)	122.25 (124.270)	119.87 (125.184)	78.83 (84.189)	101.38 (172.738)	89.94 (134.633)

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.c、Table 1.2.1（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.c（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.c（5.3.5.1-3）を一部改変

BMI：体格指数、Hb：ヘモグロビン、HRQL：health-related quality of life、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1) 治療期開始時

2) 複数の種類の報告があった被験者を含む。

3) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの合計点

4) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの平均値

5) Visit 3 直前の月経周期の最大 NRS スコア

6) 治験責任医師又は治験分担医師が、各被験者の体重及び症状を考慮し、Visit 2 に決定した。

表 2.5.4-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）（続き）

	CCT-001 試験					CCT-002 試験			3008 試験		
	プラセボ	TAK-385 10 mg	TAK-385 20 mg	TAK-385 40 mg	計	TAK-385 40 mg	リュープリン	計	TAK-385 40 mg	プラセボ	計
	(n=57)	(n=48)	(n=56)	(n=55)	(n=216)	(n=139)	(n=142)	(n=281)	(n=33)	(n=32)	(n=65)
子宮体積 [1]〔例数（%）〕											
≤28 cm^3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	16 (28.6)	16 (33.3)	13 (23.6)	16 (29.6)	61 (28.6)	31 (22.8)	27 (19.4)	58 (21.1)	15 (45.5)	10 (31.3)	25 (38.5)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	32 (57.1)	26 (54.2)	36 (65.5)	30 (55.6)	124 (58.2)	89 (65.4)	97 (69.8)	186 (67.6)	17 (51.5)	20 (62.5)	37 (56.9)
700 cm^3<	8 (14.3)	6 (12.5)	6 (10.9)	8 (14.8)	28 (13.1)	16 (11.8)	15 (10.8)	31 (11.3)	1 (3.0)	2 (6.3)	3 (4.6)
子宮体積（cm^3）[1]											
例数	56	48	55	54	213	136	139	275	33	32	65
平均値（標準偏差）	366.51 (276.607)	322.12 (285.002)	363.33 (304.622)	406.63 (361.814)	365.86 (308.350)	406.25 (392.354)	379.07 (331.568)	392.51 (362.495)	252.29 (202.938)	300.09 (295.341)	275.82 (251.837)
PBAC スコア〔例数（%）〕[3]											
120≤ - <200	20 (35.1)	23 (47.9)	27 (48.2)	27 (49.1)	97 (44.9)	61 (44.2)	68 (47.9)	129 (46.1)	-	-	-
200≤ - <500	27 (47.4)	20 (41.7)	21 (37.5)	26 (47.3)	94 (43.5)	68 (49.3)	62 (43.7)	130 (46.4)	-	-	-
500≤	10 (17.5)	5 (10.4)	8 (14.3)	2 (3.6)	25 (11.6)	9 (6.5)	12 (8.5)	21 (7.5)	-	-	-
PBAC スコア [3]											
例数	57	48	56	55	216	138	142	280	-	-	-
平均値（標準偏差）	327.9 (292.05)	269.4 (160.80)	276.5 (165.89)	259.9 (190.51)	284.3 (211.53)	254.3 (155.28)	263.7 (171.33)	259.1 (163.39)	-	-	-
NRS スコア [4]											
例数	57	48	56	55	216	138	142	280	-	-	-
平均値（標準偏差）	0.80 (0.802)	0.71 (1.130)	0.75 (0.931)	0.60 (0.600)	0.72 (0.874)	0.63 (0.790)	0.56 (0.559)	0.59 (0.682)	-	-	-

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.c、Table 1.2.1（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.c（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.c（5.3.5.1-3）を一部改変

BMI：体格指数、Hb：ヘモグロビン、HRQL：health-related quality of life、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1) 治療期開始時

2) 複数の種類の報告があった被験者を含む。

3) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの合計点

4) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの平均値

5) Visit 3 直前の月経周期の最大 NRS スコア

6) 治験責任医師又は治験分担医師が、各被験者の体重及び症状を考慮し、Visit 2 に決定した。

表 2.5.4-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）（続き）

	CCT-001 試験					CCT-002 試験			3008 試験		
	プラセボ	TAK-385 10 mg	TAK-385 20 mg	TAK-385 40 mg	計	TAK-385 40 mg	リュープリン	計	TAK-385 40 mg	プラセボ	計
	(n=57)	(n=48)	(n=56)	(n=55)	(n=216)	(n=139)	(n=142)	(n=281)	(n=33)	(n=32)	(n=65)
NRS スコア最大値 [5]											
4≤ - <7	-	-	-	-	-	-	-	-	15 (45.5)	19 (59.4)	34 (52.3)
7≤	-	-	-	-	-	-	-	-	18 (54.5)	13 (40.6)	31 (47.7)
NRS スコア最大値 [5]											
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	33	32	65
平均値（標準偏差）	-	-	-	-	-	-	-	-	6.64 (1.817)	6.28 (1.689)	6.46 (1.751)
UFS-QOL スコア [1]											
症状の重症度〔例数（%）〕											
≤25	32 (56.1)	23 (47.9)	30 (53.6)	28 (50.9)	113 (52.3)	68 (49.3)	68 (47.9)	136 (48.6)	19 (57.6)	14 (43.8)	33 (50.8)
25< -≤50	19 (33.3)	19 (39.6)	25 (44.6)	26 (47.3)	89 (41.2)	63 (45.7)	59 (41.5)	122 (43.6)	14 (42.4)	16 (50.0)	30 (46.2)
50< -≤75	5 (8.8)	6 (12.5)	1 (1.8)	1 (1.8)	13 (6.0)	7 (5.1)	15 (10.6)	22 (7.9)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (3.1)
75<	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
症状の重症度											
例数	57	48	56	55	216	138	142	280	33	32	65
平均値（標準偏差）	27.64 (17.726)	29.31 (17.291)	25.84 (14.431)	25.29 (13.989)	26.95 (15.875)	28.4 (14.38)	29.7 (15.18)	29.1 (14.78)	25.5 (8.59)	30.3 (13.07)	27.9 (11.20)
HRQL 合計〔例数（%）〕											
≤25	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (0.9)	2 (1.4)	4 (2.8)	6 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25< -≤50	3 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	5 (2.3)	6 (4.3)	13 (9.2)	19 (6.8)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.5)
50< -≤75	8 (14.0)	12 (25.0)	11 (19.6)	8 (14.5)	39 (18.1)	39 (28.3)	35 (24.6)	74 (26.4)	8 (24.2)	9 (28.1)	17 (26.2)
75<	45 (78.9)	36 (75.0)	45 (80.4)	44 (80.0)	170 (78.7)	91 (65.9)	90 (63.4)	181 (64.6)	25 (75.8)	22 (68.8)	47 (72.3)

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.c、Table 1.2.1（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.c（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.c（5.3.5.1-3）を一部改変

BMI：体格指数、Hb：ヘモグロビン、HRQL：health-related quality of life、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1) 治療期開始時
2) 複数の種類の報告があった被験者を含む。
3) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの合計点
4) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの平均値
5) Visit 3 直前の月経周期の最大 NRS スコア
6) 治験責任医師又は治験分担医師が、各被験者の体重及び症状を考慮し、Visit 2 に決定した。

表 2.5.4-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）（続き）

	CCT-001 試験					CCT-002 試験			3008 試験		
	プラセボ	TAK-385 10 mg	TAK-385 20 mg	TAK-385 40 mg	計	TAK-385 40 mg	リュープリン	計	TAK-385 40 mg	プラセボ	計
	(n=57)	(n=48)	(n=56)	(n=55)	(n=216)	(n=139)	(n=142)	(n=281)	(n=33)	(n=32)	(n=65)
UFS-QOL スコア [1]（続き）											
HRQL 合計											
例数	57	48	56	55	216	138	142	280	33	32	65
平均値（標準偏差）	83.94 (18.797)	85.65 (11.914)	87.21 (11.510)	84.96 (15.536)	85.43 (14.801)	80.2 (16.73)	76.8 (19.57)	78.5 (18.27)	83.9 (12.47)	80.0 (15.00)	82.0 (13.81)
Hb [1]〔例数（%）〕											
<10 g/dL	4 (7.0)	0 (0.0)	5 (8.9)	7 (12.7)	16 (7.4)	17 (12.3)	17 (12.0)	34 (12.1)	-	-	-
10 g/dL≤ - <12 g/dL	23 (40.4)	21 (43.8)	17 (30.4)	18 (32.7)	79 (36.6)	65 (47.1)	67 (47.2)	132 (47.1)	-	-	-
12 g/dL≤	30 (52.6)	27 (56.3)	34 (60.7)	30 (54.5)	121 (56.0)	56 (40.6)	58 (40.8)	114 (40.7)	-	-	-
Hb（g/dL）[1]											
例数	57	48	56	55	216	138	142	280	-	-	-
平均値（標準偏差）	12.11 (1.504)	12.18 (1.159)	12.15 (1.407)	11.99 (1.699)	12.11 (1.456)	11.49 (1.368)	11.62 (1.377)	11.56 (1.372)	-	-	-
リュープリン注の用量 [6]〔例数（%）〕											
1.88 mg	-	-	-	-	-	121 (87.7)	124 (87.3)	245 (87.5)	-	-	-
3.75 mg	-	-	-	-	-	17 (12.3)	18 (12.7)	35 (12.5)	-	-	-

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.c、Table 1.2.1（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.c（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.c（5.3.5.1-3）を一部改変

BMI：体格指数、Hb：ヘモグロビン、HRQL：health-related quality of life、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1) 治療期開始時

2) 複数の種類の報告があった被験者を含む。

3) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの合計点

4) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの平均値

5) Visit 3 直前の月経周期の最大 NRS スコア

6) 治験責任医師又は治験分担医師が、各被験者の体重及び症状を考慮し、Visit 2 に決定した。

2.5.4.2.3 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験の対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差について検討した。

子宮筋腫と診断された患者の約半数は無症状で経過[1]する一方、残りの約半数では子宮筋腫の大きさや個数、発生部位に依存して過多月経、貧血又は疼痛などの症状が発症し、これら症状を伴う場合に薬物又は手術療法による治療対象となる。GnRH アゴニスト等の薬物による内分泌療法は、過多月経による貧血の改善、腫瘍径の縮小による術中出血量の軽減や開腹手術からより侵襲の少ない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などとして実施される[2]。

各試験の対象集団は、子宮筋腫と診断され、当該筋腫に対して手術による外科的治療を受けておらず、最長径が 3 cm 以上の計測可能な石灰化を伴わない筋腫核を 1 つ以上有する患者とした。加えて、子宮筋腫に伴う症状として、CCT-001 試験及び CCT-002 試験では月経周期 1 回分の PBAC スコアの合計点が 120 点以上を示し過多月経と診断された患者とした。過多月経は、月経周期あたりの出血量が 80 mL を超える場合に診断され、この出血量は PBAC スコアの合計点 100 点以上に相当する[3]。また、3008 試験では月経周期 1 回分の NRS スコア最大値が 4 点以上（中等度以上の痛み）で、子宮筋腫に伴う疼痛症状が 2 日以上みられる患者を対象とした。

このように、各試験の対象集団はいずれも、子宮筋腫に伴う主要な臨床症状（過多月経又は疼痛）を有する患者であり、症状の改善又は将来の手術療法に向けて内分泌療法の適応となる患者集団である。

また、各試験の対象集団における主な被験者背景について、市販後に使用が予想される患者集団として、子宮筋腫に対する内分泌療法として最も汎用されている GnRH アゴニストの一つであるリュープロレリン酢酸塩の使用成績調査[4]の患者集団と比較検討した（表 2.5.4-5）。

表 2.5.4-5　本剤各試験とリュープロレリン酢酸塩使用実態調査における対象集団の比較

	リュープロレリン酢酸塩使用成績調査 (n=2498)	CCT-001 試験 [1] (n=216)	CCT-002 試験 [1] (n=281)	3008 試験 [1] (n=65)
年齢（歳）〔平均値（標準偏差）〕	-	42.2 (4.87)	42.9 (5.13)	41.5 (4.72)
年齢〔例数（%）〕				
<20 歳	1 (0.0)	-	-	-
20 歳≤ - <30 歳	154 (6.2)	5 (2.3)	3 (1.1)	0 (0.0)
30 歳≤ - <40 歳	556 (22.3)	48 (22.2)	57 (20.3)	22 (33.8)
40 歳≤ - <50 歳	1381 (55.3)	156 (72.2)	211 (75.1)	40 (61.5)
50 歳≤	406 (16.3) [2]	7 (3.2)	10 (3.6)	3 (4.6)
体重（kg）〔平均値（標準偏差）〕	-	57.65 (9.050)	58.85 (9.557) [3]	57.51 (11.555)
体重〔例数（%）〕				
<50 kg	582 (23.3) [4]	37 (17.1)	49 (17.5)	19 (29.2)
50 kg≤ - <60 kg	1227 (49.1)	110 (50.9)	110 (39.3)	21 (32.3)
60 kg≤ - <70 kg		49 (22.7)	92 (32.9)	15 (23.1)
70 kg≤ - <80 kg	473 (18.9) [5]	15 (6.9)	20 (7.1)	6 (9.2)
80 kg<		5 (2.3)	9 (3.2)	4 (6.2)
不明	216 (8.6)	-	-	-
子宮筋腫の種類〔例数（%）〕 [6]				
漿膜下筋腫	452 (18.1)	87 (40.3)	107 (38.1)	26 (40.0)
筋層内筋腫	1993 (79.8)	170 (78.7)	229 (81.5)	51 (78.5)
粘膜下筋腫	331 (13.3)	45 (20.8)	33 (11.7)	0 (0.0)
子宮頚部筋腫	-	5 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

リュープロレリン注射用酢酸塩　再審査申請資料概要. 2000 年[4]、治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.c、Table 1.2.1（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.c、Table 15.1.2（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.c、Table 15.1.2（5.3.5.1-3）を一部改変

- : 該当せず

1) 解析対象：無作為化された全例

2) 「50～59 歳」及び「60 歳以上」の集計結果を合算した。

3) n=280

4) 「40 kg 未満」及び「40～50 kg 未満」の集計結果を合算した。

5) 「60 kg 以上」で集計した。

6) 複数の種類の報告があった被験者を含む。

各試験の対象集団とリュープロレリン酢酸塩の子宮筋腫患者に対する使用成績調査における被験者背景を比較したところ、年齢は 40 歳以上 50 歳未満、体重は 50 kg 以上 60 kg 未満が最も多く、概ね一致していた。また、子宮筋腫の種類においても、筋層内筋腫を有する患者が最も多く、次いで漿膜下筋腫を有する患者が多いという傾向は、同様であった。

以上より、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験に組み入れられた患者は、内分泌療法の適応となる患者集団であり、また本剤の類薬であるリュープロレリン酢酸塩（GnRH アゴニスト）の子宮筋腫に対する使用実態調査の患者集団と大きな違いがなかったことから、試験対象集団と市販後に使用が予想される集団との間に大きな差異はないと考えられた。

2.5.4.3 有効性の成績

2.5.4.3.1 PBAC スコア

CCT-001 試験では、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、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。

CCT-002 試験では、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。

2.5.4.3.2 NRS スコア

CCT-001 試験では、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの NRS スコアの平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 0.82（0.989）、本剤 10 mg 群で 0.61（1.235）、本剤 20 mg 群で 0.36（0.622）、本剤 40 mg 群で 0.25（0.546）であり、本剤の高用量を投与された群ほど低かった。本剤のいずれの投与群でも、治験薬投与 2 週後から 6 週後までと比較して治験薬投与 6 週後から 12 週後までではNRS スコアの平均値が低下した。

CCT-002 試験では、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの NRS スコアの平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 0.21（0.500）及びリュープリン群で 0.14（0.363）であり、本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。本剤 40 mg 群とリュープリン群のいずれにおいても、治験薬投与 2 週後から 6 週後までと比較して治験薬投与 6 週後から 12 週後までで、また治験薬投与 6 週後から 12 週後までと比較して治験薬投与 18 週後から 24 週後までで NRS スコアの平均値が低下した。

3008 試験では、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。副次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 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）の割合及び 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。また、本剤投与により NRS スコアの改善傾向がみられた症例の割合を検討するために追加解析として実施した、NRS スコア最大値が 2 点以下である症例の割合及び NRS スコア最大値が 3 点以下である症例の割合においても、同様の結果であった。

2.5.4.3.3 血中ヘモグロビン（Hb）量

CCT-001 試験では、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。鉄剤併用の有無で層別解析した結果、本剤群では鉄剤併用の有無にかかわらず、血中 Hb 量の上昇がみられた（2.7.6.12）。

CCT-002 試験では、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。鉄剤併用の有無で層別解析した結果、いずれの投与群でも鉄剤併用の有無にかかわらず、血中 Hb 量の上昇がみられた（2.7.6.13）。

2.5.4.3.4 筋腫核体積

CCT-001 試験では、投与 12 週後の筋腫核体積のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 10.19（47.159）%、本剤 10 mg 群で-22.63（29.539）%、本剤 20 mg 群で-36.10（32.664）%、本剤 40 mg 群で-41.35（27.826）%であった。治療期を通して、プラセボ群ではほとんど変化がなかったが、本剤各群では、投与 2 週後から縮小し、その後投与期間及び投与量に依存して縮小した。また、筋腫核体積のベースラインからの変化率の本剤各群とプラセボ群の差は、本剤の高用量を投与された群ほど大きかった（2.7.6.12）。

CCT-002 試験では、投与 12 週後の筋腫核体積のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で-43.28（33.849）%及びリュープリン群で-46.87（24.067）%であった。いずれの投与群も投与 2 週後から縮小し、その後は投与期間に依存して縮小した。筋腫核体積のベースラインからの変化率は、投与 2 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（2.7.6.13）。

3008 試験では、投与 12 週後の筋腫核体積のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で-41.51（21.088）%、プラセボ群で 2.64（38.467）%であった。投与 12 週後の筋腫核体積は、プラセボ群ではほとんど変化がなかったが、本剤 40 mg 群では縮小した（2.7.6.14）。

2.5.4.3.5 子宮体積

CCT-001 試験では、投与 12 週後の子宮体積のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 9.75（57.946）%、本剤 10 mg 群で-12.10（29.936）%、本剤 20 mg 群で-26.66（28.044）%、本剤 40 mg 群で-43.77（30.941）%であった。治療期を通して、プラセボ群ではほとんど変化がなかったが、本剤各群では、投与 2 週後から縮小し、その後投与期間及び投与量に依存して縮小した。また、子宮体積のベースラインからの変化率の本剤各群とプラセボ群の差は、本剤の高用量を投与された群ほど大きかった（2.7.6.12）。

CCT-002 試験では、投与 12 週後の子宮体積のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で-39.79（24.454）%及びリュープリン群で-38.85（25.157）%であった。

いずれの投与群も投与2週後から縮小し、その後は投与期間に依存して縮小した。子宮体積のベースラインからの変化率は、投与2週後及び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（2.7.6.13）。

3008試験では、投与12週後の子宮体積のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、本剤40 mg群で-38.21（23.048）%、プラセボ群で-5.06（21.465）%であった。投与12週後の子宮体積は、プラセボ群ではほとんど変化がなかったが、本剤40 mg群では縮小した（2.7.6.14）。

2.5.4.3.6 UFS-QOLスコア（症状の重症度及びHealth-Related Quality of Life合計のみ）

CCT-001試験では、投与12週後のUFS-QOLスコア（症状の重症度）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-3.58（13.325）、本剤10 mg群で-6.51（18.122）、本剤20 mg群で-9.08（15.657）、本剤40 mg群で-11.34（17.423）であった。本剤のいずれの投与群でも、UFS-QOLスコア（症状の重症度）は投与期間に依存して低下した。投与12週後のUFS-QOLスコア（症状の重症度）の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で23.48（17.226）、本剤10 mg群で23.28（16.053）、本剤20 mg群で16.87（13.967）、本剤40 mg群で14.31（15.292）であり、本剤の高用量を投与された群ほど低かった。投与12週後のUFS-QOLスコア〔health-related quality of life（HRQL）合計〕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2.20（11.555）、本剤10 mg群で1.61（10.586）、本剤20 mg群で2.07（10.625）、本剤40 mg群で5.64（15.996）であった。本剤40 mg群では、UFS-QOLスコア（HRQL合計）は投与期間に依存して上昇した。投与12週後のUFS-QOLスコア（HRQL合計）の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で85.81（18.797）、本剤10 mg群で86.99（13.270）、本剤20 mg群で90.47（12.838）、本剤40 mg群で90.34（10.934）であり、本剤の高用量を投与された群ほど高かった。

CCT-002試験では、投与12週後のUFS-QOLスコア（症状の重症度）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-21.0（14.93）及びリュープリン群で-23.0（14.66）であった。いずれの投与群でも、UFS-QOLスコア（症状の重症度）は投与期間に依存して低下した。投与12週後のUFS-QOLスコア（症状の重症度）の平均値（標準偏差）は、本剤40 mg群で7.0（10.24）及びリュープリン群で6.8（7.81）であり、本剤40 mg群とリュープリン群で同程度であった。投与12週後のUFS-QOLスコア（HRQL合計）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10.4（15.01）及びリュープリン群で13.3（17.99）であった。いずれの投与群でも、UFS-QOLスコア（HRQL合計）は投与期間に依存して上昇した。投与12週後のUFS-QOLスコア（HRQL合計）の平均値（標準偏差）は、本剤40 mg群で91.0（11.08）及びリュープリン群で90.1（11.56）であり、いずれの評価時点でも、本剤40 mg群とリュープリン群で同程度であった。

3008試験では、投与12週後のUFS-QOLスコア（症状の重症度）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-16.0（9.47）及びプラセボ群で-7.0（13.18）であった。いずれの投与群でも、UFS-QOLスコア（症状の重症度）は低下した。投与12週後のUFS-QOLスコア（症状の重症度）の平均値（標準偏差）は、本剤40 mg群で9.5（9.60）及びプラセボ群で23.8（12.00）であり、プラセボ群と比較して本剤40 mg群で低かった。投

与 12 週後の UFS-QOL スコア（HRQL 合計）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 4.1（10.90）及びプラセボ群で 3.0（14.08）であった。いずれの投与群でも、UFS-QOL スコア（HRQL 合計）は上昇した。投与 12 週後の UFS-QOL スコア（HRQL 合計）の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 88.1（10.49）及びプラセボ群で 82.6（14.87）であり、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高かった。

2.5.4.3.7 ヘマトクリット（Ht）、血清鉄、血清フェリチン

CCT-001 試験では、投与 12 週後の Ht 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 0.51（2.583）%、本剤 10 mg 群で 0.77（2.792）%、本剤 20 mg 群で 2.31（3.555）%、本剤 40 mg 群で 2.50（3.468）%であった。治療期を通して、プラセボ群及び本剤 10 mg 群ではほとんど変化がなかったが、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では上昇した。投与 12 週後の血清鉄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 2.3（57.87）μg/dL、本剤 10 mg 群で 11.0（42.94）μg/dL、本剤 20 mg 群で 25.0（54.02）μg/dL、本剤 40 mg 群で 27.2（42.85）μg/dL であった。治療期を通して、プラセボ群及び本剤 10 mg 群では明らかな上昇傾向はみられなかったが、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では上昇した。投与 12 週後の血清フェリチンのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-3.30（7.110）ng/mL、本剤 10 mg 群で-2.56（6.833）ng/mL、本剤 20 mg 群で 3.55（10.320）ng/mL、本剤 40 mg 群で 8.79（13.226）ng/mL であった。治療期を通して、プラセボ群及び本剤 10 mg 群では徐々に低下したが、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では上昇した。

CCT-002 試験では、投与 12 週後の Ht 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 3.54（3.170）%及びリュープリン群で 3.26（2.814）%であり、本剤 40 mg 群とリュープリン群とで概ね同程度であった。投与 12 週後の血清鉄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 28.3（43.30）μg/dL 及びリュープリン群で 26.8（46.25）μg/dL であり、本剤 40 mg 群とリュープリン群とで概ね同程度であった。投与 12 週後の血清フェリチンのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 7.79（16.828）ng/mL 及びリュープリン群で 10.02（17.995）ng/mL であり、本剤 40 mg 群とリュープリン群とで概ね同程度であった。

2.5.4.3.8 治療期における鎮痛剤の使用状況

CCT-001 試験では、治験薬投与 6 週後から 12 週後までに鎮痛剤を使用した日数の割合の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 5.85（10.348）%、本剤 10 mg 群で 2.71（7.334）%、本剤 20 mg 群で 1.02（2.586）%、本剤 40 mg 群で 1.90（10.253）%であり、プラセボ群と比較して本剤群で短かった。

CCT-002 試験では、治験薬投与 6 週後から 12 週後までに鎮痛剤を使用した日数の割合の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 0.85（4.464）%及びリュープリン群で 0.69（2.997）%であった。

3008 試験では、治験薬投与終了前 28 日間における鎮痛剤使用日数の割合の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 0.65（2.087）%及びプラセボ群で 6.58（7.921）%であった。鎮痛剤を使用した日数は、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で短かった。

2.5.4.3.9 WPAI:GH

CCT-002 試験では、投与 12 週後の WPAI:GH スコアの平均値（標準偏差）は、スコアの種類ごとに、本剤 40 mg 群及びリュープリン群でそれぞれ、Absenteeism（病気による欠勤や休業）は 1.3（8.50）及び 0.5（2.94）、Presenteesism（出勤している労働者の健康問題による労働遂行能力の低下）は 11.9（19.37）及び 11.2（17.47）、Work productivity loss（仕事の生産性障害）は 12.6（21.04）及び 11.5（17.98）並びに Activity Impairment（活動性障害）は 12.7（19.52）及び 12.1（17.97）であった。Absenteeism は、本剤 40 mg 群とリュープリン群ともにスコアが低かった。また、その他のスコアについては、いずれも本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。

2.5.4.3.10 部分集団における結果の比較

CCT-001 試験及び CCT-002 試験では、「最大の解析対象集団」を対象として、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合を、年齢、ベースラインの PBAC スコア合計点、出産の有無及びベースラインの子宮体積ごとに解析した。また、CCT-002 試験では、ベースラインの BMI 及び子宮筋腫の種類ごとにも解析した。

3008 試験では、「最大の解析対象集団」を対象として、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、年齢、ベースラインの BMI、出産の有無、ベースラインの子宮体積、ベースラインの NRS スコア最大値及び子宮筋腫の種類ごとに解析した。

CCT-001 試験では、本剤群における治験薬投与 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、いずれの項目においても層間で一定の傾向はみられなかった。また、いずれの層でもその割合はプラセボ群と比較して本剤群で高く、本剤の高用量を投与された群ほど高かった。

CCT-002 試験では、ベースラインの BMI 及び各層別項目で被験者数が少なかった一部の層を除き、本剤 40 mg 群における治験薬投与 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、層間で大きな違いはみられなかった。また、いずれの層でも、その割合は本剤 40 mg 群とリュープリン群とで同程度であった。ベースラインの BMI では、PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合は「18.5 kg/m^2≤ - <25.0 kg/m^2」と比較して「25.0 kg/m^2≤」の層でやや低かった。「18.5 kg/m^2≤ - <25.0 kg/m^2」の層では、本剤 40 mg 群とリュープリン群の割合は同程度であった。

3008 試験では、各層での被験者数が比較的少なかったため解釈に限界があるものの、本剤 40 mg 群における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合は、子宮体積では「28 cm^3< - ≤170 cm^3」と比較して「170 cm^3< - ≤700 cm^3」の層で、及び NRS スコア最大値では「4≤ - <7」と比較して「7≤」の層で高かった。

2.5.4.4 推奨用法・用量

2.5.4.4.1 用法・用量の設定根拠

本剤の用法・用量（案）は、「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。」である。以下に、用法・用量（案）の設定根拠を示す。

2.5.4.4.1.1 用法

（1）投与回数

国内第1相単回・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、血清中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55%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。

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[5]、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[5]、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。

2.5.4.4.1.2 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。

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。

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) 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（以下、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群で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[6]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。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、血清中 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 群では血清中 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）[7]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 群の血清中 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 週後における血清中 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 群の血清中 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。

2.5.4.4.2 特別な集団における投与量の調整

（1）肝機能障害患者

軽度又は中等度肝機能障害患者及び肝機能が正常な健康成人男女 24 例を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を、非盲検、並行群間比較試験により検討した結果（海外第 1 相肝機能障害患者対象試験：MVT-601-1002 試験）、TAK-385 未変化体の AUC_{last}、C_{max} 及び t_{max} は肝機能が正常な健康成人と軽度又は中等度の肝機能障害患者で同程度であった。また、TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと肝機能の間に、統計学的に有意な関連性はみられなかった。安全性について、健康被験者と軽度又は中等度の肝機能障害患者に本剤 40 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった（2.7.2.3.5）。

以上より、肝機能に応じた投与量の調整は不要と考えた。

（2）腎機能障害患者

重度の腎機能障害者及び腎機能が正常な健康成人男女 16 例を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を、非盲検、並行群間比較試験により検討した結果（海外第 1 相腎機能障害患者対象試験：MVT-601-1003 試験）、TAK-385 未変化体の AUC_{last} は、腎機能が正常な健康成人と比較して重度の腎機能障害患者で 1.5～2 倍高く、C_{max} 及び $t_{1/2z}$ は腎機能が正常な健康成人と重度の腎機能障害患者で同程度であった。

また、TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと腎機能の間に、統計学的に有意な関連性はみられなかった。安全性について、健康被験者と重度の腎機能障害患者に本剤 40 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった（2.7.2.3.5）。

以上より、腎機能に応じた投与量の調整は不要と考えた。

（3）高齢者

適応症（子宮筋腫）の特性から、本剤は高齢者（65 歳以上）への投与を想定していない。

（4）小児

適応症（子宮筋腫）の特性から、本剤は小児への投与を想定していない。

2.5.4.5 効果の持続、耐薬性

効果の持続、耐薬性について、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 24 週間経口投与した CCT-002 試験及び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 12 週間経口投与した 3008 試験の結果を用いて検討した。

治験薬投与日数の平均値（標準偏差）は、CCT-002 試験で 160.4（26.61）日、3008 試験で 81.8（11.06）日であった。

CCT-002 試験では、本剤 40 mg 群の PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合は、治験薬投与 2 週後から 6 週後までで 64.2%、治験薬投与 6 週後から 12 週後までで 82.2%、治験薬投与 18 週後から 24 週後までで 84.1%であり、治験薬投与 18 週後から 24 週後までと治験薬投与 6 週後から 12 週後までは同程度であった（表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-6）。また、本剤 40 mg 群の血中 Hb 量のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、投与 4 週後で 0.79（0.763） g/dL、投与 12 週後で 1.38（1.134） g/dL、投与 24 週後で 1.56（1.281） g/dL であり、血中 Hb 量は投与 24 週後まで上昇傾向が継続した（表 2.7.3.3-26）。

3008 試験では、本剤 40 mg 群の NRS スコアの最大値が 1 点以下である症例の割合は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで 24.2%、治験薬投与 29 日目から 56 日目までで 45.5%及び治験薬投与 57 日目から 84 日目までで 59.4%であり、治療期を通して増加傾向が継続した（表 2.7.3.3-14）。

また、有効性を支持する本剤の薬力学的作用を検討するため本剤 40 mg 群の血清中 E_2 濃度を測定した結果、CCT-002 試験では、投与 2 週後から低下し、投与 24 週後まで低値が持続した（2.7.6.13）。3008 試験では、投与 4 週後から低下し、投与 12 週後まで低値が持続した（2.7.6.14）。

以上より、本剤を長期間投与した場合でも、効果は持続し、耐薬性は生じないと考えられた。

なお、子宮筋腫患者に対して 6 ヵ月を超える本剤の投与は想定していないため、6 ヵ月を超える効果の持続、耐薬性については検討しなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の計画

TAK-385（以下、本剤）の安全性は、国内外で実施した以下の評価資料 14 試験の結果を踏まえて評価した。

そのうち、主要な評価は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）、国内第 3 相子宮筋腫検証試験（以下、CCT-002 試験）及び国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（以下、3008 試験）に加え、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（以下、CCT-101 試験）及び国内第 2 相子宮内膜症長期継続投与試験（以下、OCT-101 試験）の 5 試験の成績に基づき検討した。また、個々の試験結果の検討に加えて、これら試験の併合解析を実施し、本剤の総合的な安全性評価に用いた。

また、健康成人及び特別な患者集団に対する本剤の安全性を、国内外で実施した臨床薬理試験 9 試験を用いて検討した。

その他、一部の項目では、参考資料である健康成人及び前立腺癌患者を対象とした臨床試験 5 試験の結果も用いて評価した。

本剤の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.5-1、表 2.5.5-2、表 2.5.5-3 及び表 2.5.5-4 に示した。

表 2.5.5-1　健康成人及び特別な患者集団を対象とした臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 ［相、試験区分］	地域	対象	試験デザイン	目的	用法・用量	被験者数 1)	投与期間	添付資料番号
CPH-001 試験 単回・反復投与試験 ［第 1 相、評価］	国内	健康成人	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー （ステップ 7）	本剤単回投与及び反復投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用の検討並びに本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	単回投与： TAK-385 1、5、10、20、40、80 mg 又はプラセボを単回投与 食事の影響： TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 8 に単回投与 反復投与： TAK-385 10、20、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復投与	単回投与：72 例 食事の影響： 24 例 反復投与：48 例	単回投与：1 日 食事の影響： 2 日 反復投与：14 日	5.3.3.1-1
106 試験 QT/QTc 評価試験 ［第 1 相、評価］	海外	健康成人	無作為化 二重盲検（モキシフロキサシンは非盲検） 並行群間比較 プラセボ及び陽性対照	本剤単回投与時の心室再分極の指標である QT/QTc 間隔に及ぼす影響の検討	TAK-385 60、360 mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を単回投与	280 例	1 日	5.3.3.1-2
1009 試験 吸収・分布・代謝・排泄試験 ［第 1 相、評価］	海外	健康成人	非盲検 2 パート	[^{14}C]-TAK-385 経口投与時の吸収、分布、代謝及び排泄の検討並びに本剤単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティの検討	パート 1： [^{14}C]-TAK-385 80 mg 水溶液〔4.7 MBq（127 μCi）以下〕を単回経口投与 パート 2： TAK-385 80 mg の単回経口投与 1.75 時間後に[^{14}C]-TAK-385 80 μg 水溶液〔37.0 kBq（1000 nCi）以下〕を 15 分間静脈内投与	パート 1：6 例 パート 2：6 例	1 日	5.3.3.1-3
MVT-601-1002 試験 肝機能障害患者対象試験 ［第 1 相、評価］	海外	肝機能障害患者／健康成人	非盲検 並行群間比較	軽度及び中等度肝機能障害患者での薬物動態の検討	TAK-385 40 mg を単回投与	24 例	1 日	5.3.3.3-1

CYP：チトクローム P450、QTc：補正 QT 間隔

1)　被験者数はいずれも安全性データの解析対象集団。

表 2.5.5-1　健康成人及び特別な患者集団を対象とした臨床試験一覧（続き）

試験番号 試験の種類 ［相、試験区分］	地域	対象	試験デザイン	目的	用法・用量	被験者数 1)	投与期間	添付資料番号
MVT-601-1003 試験 腎機能障害患者対象試験 ［第 1 相、評価］	海外	腎機能障害患者／健康成人	非盲検 並行群間比較	重度腎機能障害患者での薬物動態の検討	TAK-385 40 mg を単回投与	16 例	1 日	5.3.3.3-2
CPH-010 試験 エリスロマイシンとの薬物相互作用試験 ［第 1 相、評価］	国内	健康成人	非盲検	本剤単回投与時の薬物動態に及ぼすエリスロマイシン反復投与の影響の検討	TAK-385 20 mg を Day 1 及び Day 15 に単回投与 エリスロマイシン 300 mg を 1 日 4 回 10 日間反復投与（Day 10～Day 19）	20 例	TAK-385： 2 日 エリスロマイシン： 10 日	5.3.3.4-1
C27005 試験 フルコナゾール又はアトルバスタチンとの薬物相互作用試験 ［第 1 相、評価］	海外	健康成人	非無作為化 非盲検 fixed-sequence 2 アーム	本剤単回投与時の薬物動態に及ぼすフルコナゾール又はアトルバスタチン反復投与の影響の検討	アーム 1： TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 10 に単回投与 フルコナゾール 400 mg を Day 6 に単回投与 フルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与（Day 7～Day 14） アーム 2： TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 10 に単回投与 アトルバスタチン 80 mg を 1 日 1 回 9 日間反復投与（Day 6～Day 14）	アーム 1：20 例 アーム 2：20 例	アーム 1： TAK-385：2 日 フルコナゾール： 9 日 アーム 2： TAK-385：2 日 アトルバスタチン： 9 日	5.3.3.4-2
MVT-601-1004 試験 リファンピシンとの薬物相互作用試験 ［第 1 相、評価］	海外	健康成人	非盲検 single-sequence クロスオーバー	本剤単回投与時の薬物動態に及ぼすリファンピシン反復投与の影響の検討	TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 13 に単回投与 リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 12 日間反復投与（Day 6～Day 17）	18 例	TAK-385： 2 日 リファンピシン： 12 日	5.3.3.4-3
1011 試験 申請製剤の食事の影響試験 ［第 1 相、評価］	国内	健康成人	無作為化 非盲検 クロスオーバー	TAK-385 申請製剤を単回経口投与した時の食事の影響の検討	TAK-385 40 mg を単回投与（3 期）	12 例	3 日	5.3.4.1-1

CYP：チトクローム P450

1)　被験者数はいずれも安全性データの解析対象集団。

表 2.5.5-1　健康成人及び特別な患者集団を対象とした臨床試験一覧（続き）

試験番号 試験の種類 ［相、試験区分］	地域	対象	試験デザイン	目的	用法・用量	被験者数 [1)]	投与期間	添付資料番号
101 試験 単回・反復投与試験 ［第 1 相、参考］	海外	健康成人	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー （コホート 7）	本剤単回投与及び反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用の検討並びに本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	単回投与： TAK-385 1、5、10、20、40、80 mg 又はプラセボを単回投与 食事の影響： TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 7 に単回投与 反復投与： TAK-385 10、20、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復投与	単回投与：72 例 食事の影響：12 例 反復投与：36 例	単回投与：1 日 食事の影響：2 日 反復投与：14 日	5.3.3.1-4
102 試験 CYP 指標薬との薬物相互作用試験 ［第 1 相、参考］	海外	健康成人	非盲検 single-sequence	CYP 指標薬単回投与時の薬物動態に及ぼす本剤反復投与の影響の検討	TAK-385 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与（Day 4～Day 10） Indiana drug cocktail を Day 1 及び Day 10 に単回投与	16 例	TAK-385： 7 日 Indiana drug cocktail： 2 日	5.3.3.4-4

CYP：チトクローム P450

1)　被験者数はいずれも安全性データの解析対象集団。

表 2.5.5-2　子宮筋腫患者を対象とした臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 ［相、試験区分］	地域	対象	試験デザイン	目的	用法・用量	被験者数 [1)]	投与期間	添付資料番号
CCT-001 試験 用量設定試験 ［第 2 相、評価］	国内	子宮筋腫患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	本剤 10、20 及び 40 mg 経口投与時の有効性及び安全性の検討	TAK-385 10、20、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与	214 例	12 週間	5.3.5.1-1
CCT-002 試験 検証試験 ［第 3 相、評価］	国内	子宮筋腫患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 リューブリン対照	本剤 40 mg 経口投与及びリューブリン皮下投与時の有効性及び安全性の比較	TAK-385 40 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与 リューブリン 1.88 又は 3.75 mg を 4 週に 1 回 24 週間皮下投与	280 例	24 週間	5.3.5.1-2
3008 試験 疼痛試験 ［第 3 相、評価］	国内	子宮筋腫患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	本剤 40 mg 及びプラセボ経口投与時の疼痛に対する有効性及び安全性の比較	TAK-385 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与	65 例	12 週間	5.3.5.1-3

リューブリン：リューブロレリン酢酸塩

1)　被験者数はいずれも安全性データの解析対象集団。

表 2.5.5-3　子宮内膜症患者を対象とした臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 ［相、試験区分］	地域	対象	試験デザイン	目的	用法・用量	被験者数 [1]	投与期間	添付資料番号
CCT-101 試験 [2] 子宮内膜症用量設定試験 ［第 2 相、評価］	国内	子宮内膜症患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	本剤 10、20 及び 40 mg 経口投与時の有効性及び安全性の検討	TAK-385 10、20、40 mg 又は TAK-385 プラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与及びリュープリンプラセボを 4 週に 1 回 12 週間皮下投与 TAK-385 プラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与及びリュープリン 3.75 mg を 4 週に 1 回 12 週間皮下投与	483 例	12 週間	5.3.5.4-1
OCT-101 試験 [2] 子宮内膜症長期継続投与試験 ［第 2 相、評価］	国内	子宮内膜症患者	多施設共同 非盲検 長期継続投与	本剤 10、20 及び 40 mg 長期継続投与時の安全性及び有効性の検討	TAK-385 10、20、40 mg 又は TAK-385 プラセボを 1 日 1 回 24 週間反復経口投与及びリュープリンプラセボを 4 週に 1 回 24 週間皮下投与 TAK-385 プラセボを 1 日 1 回 24 週間反復経口投与及びリュープリン 3.75 mg を 4 週に 1 回 24 週間皮下投与	483 例	24 週間 [3]	5.3.5.4-2

リュープリン：リュープロレリン酢酸塩

1) 被験者数はいずれも安全性データの解析対象集団。

2) OCT-101 試験は CCT-101 試験の長期投与継続試験である。OCT-101 試験には CCT-101 試験の期間のデータが含まれているため、併合解析では OCT-101 試験のデータを使用した。

3) CCT-101 試験の治療期の治験薬投与開始日（Visit 3）から起算した。

表 2.5.5-4　前立腺癌患者を対象とした臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 ［相、試験区分］	地域	対象	試験デザイン	目的	用法・用量	被験者数 [1)]	投与期間	添付資料番号
TB-AK160108 試験 前立腺癌用量探索試験 ［第 1 相、参考］	国内	前立腺癌患者	多施設共同 非盲検	本剤の忍容性、安全性、薬物動態及び有効性の検討	パート A コホート 1:TAK-385 320 mg（Day 1）、80 mg（Day 2～Day 28）を 1 日 1 回反復経口投与 コホート 2：TAK-385 320 mg（Day 1）、120 mg（Day 2～Day 28）を 1 日 1 回反復経口投与 コホート 3：TAK-385 320 mg（Day 1）、160 mg（Day 2～Day 28）を 1 日 1 回反復経口投与 コホート 4：TAK-385 360 mg（Day 1）、120 mg（Day 2～Day 28）を 1 日 1 回反復経口投与 パート B TAK-385 320 mg（Day 1）、80 mg 又は 120 mg（Day 2 以降）を 1 日 1 回 48～96 週間反復経口投与	パート A：13 例 パート B：30 例	パート A：28 日 パート B：48 週間（最長 96 週間）	5.3.5.4-3
C27002 試験 前立腺癌群間比較試験 ［第 2 相、参考］	海外	前立腺癌患者	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間比較 リュープリン対照	本剤の安全性及び有効性の検討	TAK-385 80 又は 120 mg（Day 1 は 320 mg）を 1 日 1 回 48 週間（最長 96 週間）反復経口投与 リュープリン 22.5 mg を 12 週に 1 回 48 週間皮下投与	134 例	48 週間（最長 96 週間）	5.3.5.4-4
C27003 試験 前立腺癌群間比較試験 ［第 2 相、参考］	海外	前立腺癌患者	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間比較 デガレリクス対照	本剤の安全性及び有効性の検討	TAK-385 120 mg（Day 1 は 320 mg）を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与 デガレリクス酢酸塩 240 mg を Day 1 に皮下投与、その後 80 mg を 4 週に 1 回 24 週間皮下投与	103 例	24 週間	5.3.5.4-5

リュープリン：リュープロレリン酢酸塩

1)　被験者数はいずれも安全性データの解析対象集団。

2.5.5.2 全般的な曝露状況及び人口統計学的特性

2.5.5.2.1 全般的な曝露状況

子宮筋腫患者を対象とした3試験及び子宮内膜症患者を対象とした2試験では、計1049例が無作為化され、そのうち、636例の被験者が1回以上TAK-385の投与を受けた（本剤10 mg群151例、本剤20 mg群156例、本剤40 mg群329例）。

これらの試験における治療期治験薬の投与期間は、12週間（CCT-001試験、3008試験及びCCT-101試験）又は24週間（CCT-002試験及びOCT-101試験）であった。

CCT-001試験では、プラセボ群57例、本剤10 mg群48例、本剤20 mg群56例、本剤40 mg群55例に治験薬が投与された。このうち重大なGCP違反が判明した2例（本剤20 mg群1例、本剤40 mg群1例）を除く214例を安全性データの解析対象集団とした。治療期用治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は、82.0（5.37）日（プラセボ群）～83.0（3.56）日（本剤40 mg群）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。治療期用治験薬の服薬率はいずれの投与群でも99%以上であった。

CCT-002試験では、本剤40 mg群138例及びリュープリン群142例に治験薬が投与された。治療期用治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は、本剤40 mg群で157.5（31.79）日、リュープリン群で163.1（20.10）日であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。治療期用治験薬の服薬率はいずれの投与群でも99%以上であった。

3008試験では、本剤40 mg群33例及びプラセボ群32例に治験薬が投与された。治療期用治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は、本剤40 mg群で83.1（10.18）日、プラセボ群で80.4（11.90）日であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。治療期用治験薬の服薬率はいずれの投与群でも98%以上であった。

CCT-101試験では、プラセボ群97例、本剤10 mg群103例、本剤20 mg群100例、本剤40 mg群103例、リュープリン群81例に治験薬が投与された。このうち重大なGCP違反が判明したリュープリン群1例を除く483例を安全性データの解析対象集団とした。治療期用治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は、81.2（12.16）日（本剤20 mg群）～83.7（5.24）日（本剤10 mg群）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。治療期用治験薬の服薬率はいずれの投与群でも98%以上であった。

OCT-101試験では、プラセボ群97例、本剤10 mg群103例、本剤20 mg群100例、本剤40 mg群103例、リュープリン群81例に治験薬が投与された。このうち重大なGCP違反が判明したリュープリン群1例を除く483例を安全性データの解析対象集団とした。治療期用治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は、145.5（42.76）日（本剤20 mg群）～155.0（33.37）日（本剤40 mg群）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。治療期用治験薬の服薬率はいずれの投与群でも98%以上であった。

併合解析における本剤の投与被験者数は、本剤10 mg群151例、本剤20 mg群155例、本剤40 mg群328例であった。治療期用治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は、本剤10 mg群で128.6（42.60）日、本剤20 mg群で123.0（46.18）日、本剤40 mg群で137.0（42.87）日であった。投与群間で違いがみられたが、これは投与量及び投与期間の異なる試験〔CCT-001試験（10、20及び40 mgを12週間）、OCT-101試験（10、20及び40 mgを24週間）、CCT-002試験（40 mgを24週間）、3008試験（40 mgを12週間）〕を併合したためと考えられた。

2.5.5.2.2 安全性評価対象集団の人口統計学的特性

CCT-001 試験では、各投与群の年齢の平均値は 41.1～42.7 歳、BMI の平均値は 21.90～23.81 kg/m^2 の範囲内であり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、子宮筋腫の種類、筋腫核及び子宮体積に投与群間で明らかな違いはみられなかった。PBAC スコアについて、プラセボ群では本剤各群と比較してわずかに高かった（本剤各群：259.9～276.5、プラセボ群：327.9）。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で一部の項目に部分的な違いがみられたものの、概ね類似していた。

CCT-002 試験では、年齢の平均値は本剤 40 mg 群で 43.2 歳、リュープリン群で 42.6 歳、BMI の平均値は本剤 40 mg 群で 22.78 kg/m^2、リュープリン群で 23.43 kg/m^2 であり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、子宮筋腫の種類、筋腫核及び子宮体積、PBAC スコアに投与群間で明らかな違いはみられなかった。被験者の体重及び症状を考慮して選択されたリュープリンの用量はいずれの投与群でも 1.88 mg が 87%以上と大半を占めた。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

3008 試験では、年齢の平均値は本剤 40 mg 群で 40.5 歳、プラセボ群で 42.6 歳、BMI の平均値は本剤 40 mg 群で 23.15 kg/m^2 及びプラセボ群で 22.56 kg/m^2 であり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、子宮筋腫の種類について、いずれの群でも筋層内筋腫が最も多かったが、その割合はプラセボ群の方が高かった（本剤 40 mg 群：66.7%、プラセボ群：90.6%）。一方、漿膜下筋腫の割合は、本剤 40 mg 群の方が高かった（本剤 40 mg 群：51.5%、プラセボ群：28.1%）。筋腫核及び子宮体積並びに NRS スコア最大値に投与群間で明らかな違いはみられなかった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

CCT-101 試験では、各投与群の年齢の平均値は 35.1～36.1 歳、BMI の平均値は 20.41～21.84 kg/m^2 の範囲内にあり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

OCT-101 試験では、いずれの項目でも、CCT-101 試験の無作為化された全例と OCT-101 試験へ移行した全例の間で明らかな違いはみられなかった。

併合解析では、各投与群の年齢の平均値は 37.6～40.2 歳、BMI の平均値は 20.95～22.85 kg/m^2 の範囲内であり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、子宮筋腫の種類、筋腫核及び子宮体積に投与群間で明らかな違いはみられなかった。PBAC スコアについて、プラセボ群ではその他の投与群と比較してわずかに高かった（本剤各群：255.9～276.5、リュープリン群：263.7、プラセボ群：327.9）。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で明らかな違いはみられなかった。リュープリン群でのリュープリンの用量は 3.75 mg（44.6%）と比較して 1.88 mg（55.4%）が多かった。なお、CCT-002 試験では被験者の体重及び症状を考慮してリュープリンの用量を選択したが、子宮内膜症患者を対象とした OCT-101 試験では全例に 3.75 mg を投与した。

以上のとおり、これらの試験における人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間で一部の項目に部分的な違いがみられたが、全体として概ね類似していた。

2.5.5.3 有害事象の全般的な発現状況

主要な試験及び併合解析を用いて、本剤投与による有害事象の発現状況を検討した。

CCT-001 試験における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。

CCT-002 試験における有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 群で 94.9%（131/138 例）、リューブリン群で 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 例及びリューブリン群の 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）、リューブリン群で 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ブリン群の 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、リューブリン群で 7 例にみられた。

3008 試験における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。

CCT-101 試験における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）、リューブリン群で 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 群及びリューブリン群で高く、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群とリューブリン群の

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。

OCT-101試験における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。

併合解析における有害事象の発現頻度は、本剤10 mg群で86.1%（130/151例）、本剤20 mg群で96.1%（149/155例）、本剤40 mg群で93.3%（306/328例）、リュープリン群で97.7%（217/222例）、プラセボ群で73.7%（137/186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。有害事象の程度は、本剤40 mg群の4例、リュープリン群の1例、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、本剤10 mg群で66.9%（101/151例）、本剤20 mg群で89.0%（138/155例）、本剤40 mg群で86.6%（284/328例）、リュープリン群で92.8%（206/222例）、プラセボ群で36.6%（68/186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。

重篤な有害事象は本剤 10 mg 群ではみられず、本剤 20 mg 群で 1.9%（3/155 例）、本剤 40 mg 群で 0.3%（1/328 例）、リュープリン群で 0.9%（2/222 例）及びプラセボ群で 3.2%（6/186 例）にみられた。本剤 20 mg 群の 1 例にみられた肝機能検査値上昇〔CCT-101/OCT-101 試験では肝機能検査異常として報告されたが、併合解析では Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）のバージョン変更により事象名が変更された〕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、本剤 10 mg 群で 0.7%（1/151 例）、本剤 20 mg 群で 5.2%（8/155 例）、本剤 40 mg 群で 3.7%（12/328 例）、リュープリン群で 7.2%（16/222 例）、プラセボ群で 4.3%（8/186 例）にみられた。

以上のとおり、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 までは投与量に応じて増加し、20 mg 以上の投与量では同程度であった。本剤 20 mg 及び 40 mg 投与による有害事象の発現頻度は、リュープリン（1.88 又は 3.75 mg）と同程度であった。認められた有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

2.5.5.4 比較的よく見られる有害事象

主要な各試験で 10%以上に発現した有害事象及び併合解析で 5%以上に発現した有害事象を検討した。

CCT-001 試験において、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった有害事象は、ほてり、不正子宮出血、鼻咽頭炎、不規則月経、月経過多、頭痛及び性器出血であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、本剤 10 mg 群では不規則月経、本剤 20 mg 群ではほてり、月経過多、不規則月経、不正子宮出血及び頭痛、本剤 40 mg 群ではほてり、月経過多、不正子宮出血及び頭痛であった。

CCT-002 試験において、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった有害事象は、不正子宮出血、ほてり、ウイルス性上気道感染、月経過多、頭痛及び多汗症であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象はなかった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、不正子宮出血及びほてりであった。

3008 試験において、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった有害事象は、ほてり、不正子宮出血、ウイルス性上気道感染、多汗症及び月経過多であった。プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、ほてり、不正子宮出血及び多汗症であった。

CCT-101 試験において、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった有害事象は、ほてり、不正子宮出血、鼻咽頭炎、不規則月経、月経過多、頭痛、多汗症及び性器出血であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、本剤 10 mg 群では不正子宮出血及び不規則月経、本剤 20 mg 群では不正子宮出血、不規則月経及びほてり、本剤 40 mg

群及びリュープリン群ではほてり及び不正子宮出血であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象はほてりであった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は不正子宮出血であった。

OCT-101 試験において、いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった有害事象は、ほてり、不正子宮出血、鼻咽頭炎、不規則月経、月経過多、頭痛、多汗症、希発月経及び性器出血であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、本剤 10 mg 群では不正子宮出血及び不規則月経、本剤 20 mg 群では不正子宮出血、不規則月経、ほてり、月経過多及び多汗症、本剤 40 mg 群ではほてり及び不正子宮出血、リュープリン群ではほてり、不正子宮出血及び多汗症であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象はなかった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は不正子宮出血であった。

併合解析でいずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象の発現頻度を器官別大分類（SOC）、基本語（PT）ごとに表 2.5.5-5 に示した。また、いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上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を SOC、PT ごとに表 2.5.5-6 に示した。

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象は、不正子宮出血、ほてり、ウイルス性上気道感染、不規則月経、月経過多、頭痛、多汗症、希発月経、性器出血、浮動性めまい、関節痛、下痢、倦怠感、骨密度減少及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 5%以上高かった有害事象は、本剤 10 mg 群では不規則月経、不正子宮出血及び希発月経、本剤 20 mg 群では不正子宮出血、ほてり、不規則月経、月経過多、希発月経、多汗症及び頭痛、本剤 40 mg 群ではほてり、不正子宮出血、月経過多及び多汗症、リュープリン群ではほてり、不正子宮出血、多汗症及び月経過多であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 5%以上高かった有害事象は月経過多であった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 5%以上高かった有害事象は不正子宮出血及びウイルス性上気道感染であった。

表 2.5.5-5　比較的よく見られる有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で 5%以上発現）
（安全性データの解析対象集団）（併合解析）

SOC PT	TAK-385 10 mg (n=151)	 20 mg (n=155)	 40 mg (n=328)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
有害事象発現例数	130 (86.1)	149 (96.1)	306 (93.3)	217 (97.7)	137 (73.7)
胃腸障害	25 (16.6)	19 (12.3)	52 (15.8)	51 (23.0)	31 (16.7)
下痢	4 (2.6)	5 (3.2)	13 (4.0)	12 (5.4)	7 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (7.3)	13 (8.4)	42 (12.8)	26 (11.7)	16 (8.6)
倦怠感	3 (2.0)	3 (1.9)	15 (4.6)	7 (3.2)	10 (5.4)
感染症および寄生虫症	56 (37.1)	59 (38.1)	126 (38.4)	95 (42.8)	72 (38.7)
ウイルス性上気道感染	40 (26.5)	35 (22.6)	84 (25.6)	72 (32.4)	57 (30.6)
臨床検査	12 (7.9)	18 (11.6)	68 (20.7)	57 (25.7)	13 (7.0)
骨密度減少	1 (0.7)	3 (1.9)	13 (4.0)	12 (5.4)	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.3)	9 (2.7)	11 (5.0)	2 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	11 (7.3)	14 (9.0)	60 (18.3)	42 (18.9)	10 (5.4)
関節痛	2 (1.3)	4 (2.6)	18 (5.5)	12 (5.4)	5 (2.7)
神経系障害	12 (7.9)	22 (14.2)	66 (20.1)	51 (23.0)	21 (11.3)
頭痛	6 (4.0)	20 (12.9)	39 (11.9)	25 (11.3)	13 (7.0)
浮動性めまい	2 (1.3)	1 (0.6)	14 (4.3)	14 (6.3)	5 (2.7)
生殖系および乳房障害	82 (54.3)	111 (71.6)	194 (59.1)	172 (77.5)	48 (25.8)
不正子宮出血	41 (27.2)	53 (34.2)	126 (38.4)	125 (56.3)	21 (11.3)
月経過多	17 (11.3)	29 (18.7)	65 (19.8)	31 (14.0)	12 (6.5)
不規則月経	33 (21.9)	29 (18.7)	11 (3.4)	10 (4.5)	8 (4.3)
性器出血	5 (3.3)	11 (7.1)	22 (6.7)	15 (6.8)	4 (2.2)
希発月経	15 (9.9)	16 (10.3)	4 (1.2)	0	2 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	17 (11.3)	22 (14.2)	57 (17.4)	46 (20.7)	18 (9.7)
多汗症	5 (3.3)	14 (9.0)	30 (9.1)	25 (11.3)	2 (1.1)
血管障害	14 (9.3)	40 (25.8)	151 (46.0)	114 (51.4)	11 (5.9)
ほてり	14 (9.3)	39 (25.2)	150 (45.7)	112 (50.5)	10 (5.4)

併合解析報告書 Table 4.8.1.1、Table 4.8.5.1.9 を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver. [redacted]

表 2.5.5-6　比較的よく見られる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（いずれかの投与群で 5%以上発現）（安全性データの解析対象集団）（併合解析）

SOC PT	TAK-385 10 mg (n=151)	TAK-385 20 mg (n=155)	TAK-385 40 mg (n=328)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	101 (66.9)	139 (89.1)	284 (86.6)	206 (92.8)	68 (36.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.6)	9 (5.8)	33 (10.1)	16 (7.2)	16 (8.6)
倦怠感	2 (1.3)	2 (1.3)	14 (4.3)	6 (2.7)	10 (5.4)
臨床検査	5 (3.3)	12 (7.7)	56 (17.1)	48 (21.6)	6 (3.2)
骨密度減少	1 (0.7)	3 (1.9)	13 (4.0)	12 (5.4)	1 (0.5)
神経系障害	8 (5.3)	17 (11.0)	51 (15.5)	39 (17.6)	11 (5.9)
頭痛	4 (2.6)	16 (10.3)	31 (9.5)	17 (7.7)	9 (4.8)
生殖系および乳房障害	81 (53.6)	111 (71.6)	191 (58.2)	168 (75.7)	39 (21.0)
不正子宮出血	41 (27.2)	53 (34.2)	125 (38.1)	125 (56.3)	18 (9.7)
月経過多	17 (11.3)	29 (18.7)	64 (19.5)	29 (13.1)	12 (6.5)
不規則月経	32 (21.2)	29 (18.7)	11 (3.4)	10 (4.5)	8 (4.3)
性器出血	5 (3.3)	11 (7.1)	22 (6.7)	15 (6.8)	4 (2.2)
希発月経	15 (9.9)	16 (10.3)	4 (1.2)	0	2 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	8 (5.3)	18 (11.6)	42 (12.8)	34 (15.3)	2 (1.1)
多汗症	5 (3.3)	14 (9.0)	30 (9.1)	24 (10.8)	2 (1.1)
血管障害	14 (9.3)	39 (25.2)	150 (45.7)	113 (50.9)	10 (5.4)
ほてり	14 (9.3)	39 (25.2)	150 (45.7)	112 (50.5)	10 (5.4)

併合解析報告書 Table 4.8.1.1、Table 4.8.5.1.10 から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

2.5.5.4.1 比較的よく見られる治験薬との因果関係が否定できない有害事象

CCT-001 試験においていずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ほてり、不正子宮出血、不規則月経、月経過多、頭痛及び性器出血であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 10 mg 群では不規則月経、本剤 20 mg 群ではほてり、月経過多、不規則月経、不正子宮出血及び頭痛、本剤 40 mg 群ではほてり、月経過多及び不正子宮出血であった。

CCT-002 試験においていずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、不正子宮出血、ほてり、月経過多、頭痛及び多汗症であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、不正子宮出血及びほてりであった。

3008 試験においていずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ほてり、不正子宮出血、多汗症及び月経過多であった。プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ほてり、不正子宮出血及び多汗症であった。

CCT-101 試験においていずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ほてり、不正子宮出血、不規則月経、月経過多、多汗症及び性器出血であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 10 mg 群では不正子宮出血及び不規則月経、本剤 20 mg 群では不正子宮出血、不規則月経及びほてり、本剤 40 mg 群及びリュープリン群ではほてり及び不正子宮出血であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象はほてりであった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は不正子宮出血であった。

OCT-101 試験においていずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ほてり、不正子宮出血、不規則月経、月経過多、多汗症、希発月経及び性器出血であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 10 mg 群では不正子宮出血及び不規則月経、本剤 20 mg 群では不正子宮出血、不規則月経、ほてり、月経過多及び多汗症、本剤 40 mg 群ではほてり及び不正子宮出血、リュープリン群ではほてり、不正子宮出血及び多汗症であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は不正子宮出血であった。

併合解析において、いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、不正子宮出血、ほてり、不規則月経、月経過多、多汗症、頭痛、希発月経、性器出血、倦怠感及び骨密度減少であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 10 mg 群では不正子宮出血、不規則月経及び希発月経、本剤 20 mg 群では不正子宮出血、ほてり、不規則月経、月経過多、希発月経、多汗症及び頭痛、本剤 40 mg 群ではほてり、不正子宮出血、月経過多及び多汗症、リュープリン群では不正子宮出血、ほてり、多汗症及び月経過多であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、月経過多であった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、不正子宮出血であった。

2.5.5.4.2 程度別発現頻度

CCT-001 試験で程度が高度の有害事象は、本剤 40 mg 群で第 7 脳神経麻痺が 1 例にみられ、治験薬との因果関係は否定された。その他の有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

CCT-002 試験で程度が高度の有害事象は、本剤 40 mg 群で筋骨格硬直及びうつ病が各 1 例、リュープリン群で尺骨骨折が 1 例にみられた。本剤 40 mg 群の筋骨格硬直及びうつ病は治験薬との因果関係が否定されなかった。リュープリン群の尺骨骨折は治験薬との因果関係は否定された。その他の有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

3008 試験で程度が高度の有害事象は、本剤 40 mg 群で 1 例に 3 件（不眠症、うつ病及びほてり）みられ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

CCT-101 試験で程度が高度の有害事象は、プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例にみられ、治験薬との因果関係は否定された。その他の有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

OCT-101 試験で程度が高度の有害事象は、プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加（CCT-101 試験で報告された有害事象）及び卵巣嚢胞破裂が各 1 例にみられ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

併合解析で程度が高度の有害事象は、本剤 40 mg 群でうつ病が 2 例に、筋骨格硬直、顔面麻痺（CCT-001 試験では第 7 脳神経麻痺として報告されたが、MedDRA のバージョン変更により事象名が変更された）、不眠症及びほてりが各 1 例に（このうち 1 例ではうつ病、不眠症及びほてりが発現）、リュープリン群で尺骨骨折が 1 例に、プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び卵巣嚢胞破裂が各 1 例にみられた。このうち、本剤 40 mg 群のうつ病（2 例）、筋骨格硬直、不眠症及びほてりは治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

2.5.5.4.3 時期別発現頻度

CCT-001 試験における発現時期ごと（1～28 日、29～56 日、57～84 日、85～112 日及び 113 日以降）の有害事象の発現頻度は、被験者数の少なかった 113 日以降を除いて、本剤 10 mg 群では 29～56 日で、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では 1～28 日で最も高かった。

本剤のいずれかの群で発現頻度が 10%以上であった有害事象のうち、ほてりは、本剤 10 mg 群では発現例数は少ないものの 1～28 日及び 29～56 日のみで発現し、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では 1～28 日及び 29～56 日で発現頻度が高かった。不正子宮出血及び月経過多の発現頻度は、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群では 1～28 日で最も高かった。また、本剤 10 mg 群では不正子宮出血は 29～56 日で最も高く、月経過多は被験者数は少ないものの 85～112 日で高かった。不規則月経は、本剤 10 mg 群では 29～56 日で発現頻度が高く、本剤 20 mg 群では 1～28 日及び 29～56 日で発現し、本剤 40 mg 群では被験者数の少ない 113 日以降を除き時期別の発現頻度にほとんど差はなかった。鼻咽頭炎の発現頻度は、本剤 20 mg 群では時期別にほとんど差はなかったが、本剤 10 mg 群及び本剤 40 mg 群では 1～28 日で高かった。頭痛は、本剤 10 mg 群では 57～84 日に 1 例のみ発現し（2.1%）、本剤 20 mg 群では 1～28 日で、本剤 40 mg 群では 29～56 日で発現頻度が高かった。性器出血は、本剤 10 mg 群及び本剤 20 mg 群では時期別の発現頻度にほとんど差はなく、本剤 40 mg 群では 1～28 日のみに発現していた。

CCT-002 試験における発現時期ごと（1～28 日、29～56 日、57～84 日、85～112 日、113～140 日、141～168 日及び 169 日以降）の有害事象の発現頻度は、いずれの投与群でも 1～28 日で最も高かった。

本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上であった有害事象のうち、不正子宮出血及び月経過多の発現頻度は、本剤 40 mg 群及びリュープリン群ともに 1～28 日で最も高かった。ほてりの発現頻度は、本剤 40 mg 群では 1～28 日及び 29～56 日で高く、リュープリン群では 29～56 日で高かった。ウイルス性上気道感染は、いずれの時期にも発現していた。頭痛の発現頻度は、本剤 40 mg 群では 1～28 日で高かったが、リュープリン群では時期別にほとんど差はなかった。

リュープリン群で発現頻度が 10%以上であった有害事象のうち、多汗症の発現頻度は本剤 40 mg 群では 1～28 日及び 29～56 日で高く、リュープリン群では 29～56 日で高かった。

3008 試験における発現時期ごと（1～28 日、29～56 日、57～84 日及び 85 日以降）の有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 群では 1～28 日及び 29～56 日で高く、プラセボ群では時期別に大きな差はなかった。

本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上であった有害事象のうち、ほてり、多汗症及び月経過多は、本剤 40 mg 群ではほてりの 1 例を除き 1～28 日及び 29～56 日で発現した。不正子宮出血の発現頻度は本剤 40 mg 群では 1～28 日で最も高かった。ウイルス性上気道感染は、時期別の発現頻度にほとんど差はなかった。

CCT-101 試験における発現時期ごと（1～28 日、29～56 日、57～84 日及び 85 日以降）の有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群では 29～56 日、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群では 1～28 日で最も高かった。

本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上であった有害事象のうち、ほてりの発現頻度は本剤 40 mg 群では 1～28 日及び 29～56 日で高く、20 mg 群及びリュープリン群では 29～56 日で高かった。不正子宮出血及び月経過多の発現頻度は、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群では 1～28 日で高かった。鼻咽頭炎の発現頻度は本剤 40 mg 群では 1～28 日で、リュープリン群では 57～84 日で高かった。また、本剤 20 mg 群では時期別の発現頻度にほとんど差はなかった。

OCT-101 試験における発現時期ごと（1～28 日、29～56 日、57～84 日、85～112 日、113～140 日、141～168 日及び 169 日以降）の有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群では 29～56 日、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群では 1～28 日で最も高かった。本治験の期間（治験薬投与 12～24 週）での有害事象の発現頻度は、いずれの投与群も本治験への移行前の期間（57～84 日）での発現頻度と大きく変わらなかった。

本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上であった有害事象のうち、ほてりの発現頻度は本剤 40 mg 群では 1～28 日及び 29～56 日で高く、本剤 20 mg 群及びリュープリン群では 29～56 日で高かった。鼻咽頭炎は本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群ともにいずれの時期にも発現していた。不正子宮出血及び月経過多の発現頻度は、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg

群及びリュープリン群ともに1～28日で高かった。頭痛は、本剤20 mg群、本剤40 mg群及びリュープリン群ともに時期別の発現頻度にほとんど差はなかった。

リュープリン群で発現頻度が10%以上であった有害事象のうち、多汗症の発現頻度は、本剤20 mg群、本剤40 mg群及びリュープリン群ともに1～28日及び29～56日で高かった。

併合解析における発現時期ごと（1～28日、29～56日、57～84日、85～112日、113～140日、141～168日及び169日以降）の有害事象の発現頻度は、本剤10 mg群を除いて、1～28日で最も高かった。

本剤40 mg群で発現頻度が5%以上であった有害事象のうち、ほてりの発現頻度は、本剤40 mg群では1～28日及び29～56日で高く、本剤20 mg群及びリュープリン群では29～56日で最も高かった。不正子宮出血及び月経過多の発現頻度は、本剤20 mg群、本剤40 mg群及びリュープリン群では1～28日で最も高かった。ウイルス性上気道感染は、本剤20 mg群、本剤40 mg群及びリュープリン群ともにいずれの時期にも発現していた。頭痛の発現頻度は、本剤20 mg群及び本剤40 mg群では1～28日で高く、リュープリン群では時期別にほとんど差はなかった。多汗症の発現頻度は、本剤20 mg群及び本剤40 mg群では1～28日及び29～56日で高く、リュープリン群では29～56日で高かった。性器出血の発現頻度は、本剤20 mg群では時期別にほとんど差はなく、本剤40 mg群及びリュープリン群では1～28日で最も高かった。関節痛は、本剤20 mg群、本剤40 mg群及びリュープリン群ともに時期別の発現頻度にほとんど差はなかった。

リュープリン群で発現頻度が5%以上であった有害事象のうち、浮動性めまいは、本剤20 mg群では1～28日に1例のみ発現しており、本剤40 mg群及びリュープリン群では時期別の発現頻度にほとんど差はなかった。下痢は、本剤20 mg群、本剤40 mg群及びリュープリン群ともに時期別の発現頻度にほとんど差はなかった。骨密度減少は、本剤20 mg群では試験終了時（57～84日及び141～168日）にわずかに報告されたのみであり、本剤40 mg群及びリュープリン群では169日以降で発現頻度が高かった。

以上のとおり、子宮筋腫患者又は子宮内膜症患者を対象とした試験では、本剤投与によりSOC「生殖系および乳房障害」に含まれる不正子宮出血、不規則月経、月経過多、性器出血及び希発月経、並びに、ほてり、多汗症、頭痛の有害事象が多くみられた。これらの有害事象の種類及び発現頻度は、本剤20 mg群と本剤40 mg群で同様であった。また、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、多くは投与初期に発現していた。

また、これらの事象はリュープリン群でも同様に発現していた。その発現頻度は本剤40 mg群と同程度であり、程度及び発現時期も両群で大きな違いはないと考えられた。

以上から、本剤40 mg投与により発現する有害事象の種類はリュープリン投与と同様であり、その発現頻度、程度及び発現時期を含め大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.5 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象

2.5.5.5.1 死亡

評価資料である子宮筋腫患者、子宮内膜症患者、健康成人及び特別な患者集団を対象とした臨床試験では、死亡例はなかった。

2.5.5.5.2 その他の重篤な有害事象

子宮筋腫患者及び子宮内膜症患者を対象とした臨床試験の併合解析の結果、重篤な有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群で 0%（0/151 例）、本剤 20 mg 群で 1.9%（3/155 例）、本剤 40 mg 群で 0.3%（1/328 例）、リュープリン群で 0.9%（2/222 例）、プラセボ群で 3.2%（6/186 例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。

本剤が投与された被験者 4 例（本剤 20 mg 群 3 例、本剤 40 mg 群 1 例）にその他の重篤な有害事象が発現したが、本剤 20 mg 群の肝機能検査値上昇 1 例（CCT-001 試験では肝機能検査異常として報告されたが、併合解析では MedDRA のバージョン変更により事象名が変更された）を除き、治験薬との因果関係は否定された。なお、プラセボ群では 6 例、リュープリン群では 2 例にその他の重篤な有害事象が発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

子宮筋腫患者及び子宮内膜症患者を対象とした臨床試験の併合解析の結果、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群で 0.7%（1/151 例）、本剤 20 mg 群で 5.2%（8/155 例）、本剤 40 mg 群で 3.7%（12/328 例）、リュープリン群で 7.2%（16/222 例）、プラセボ群で 4.3%（8/186 例）であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。

本剤投与で発現した投与中止に至った有害事象は、ほてり（8 例）、うつ病、頭痛、多汗症及び肝機能検査値上昇（以上、各 2 例）、耳鳴、倦怠感、疲労、注射部位腫脹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、関節痛、背部痛、腱鞘炎、狭窄性腱鞘炎、肋間神経痛、不眠症、リビドー減退、閉経期うつ病、子宮内膜症、閉経期症状及び薬疹（以上、各 1 例）であり、疲労 1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、プラセボ群では 8 例、リュープリン群では 16 例に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。リュープリン群で発現した投与中止に至った有害事象は、アレルギー性皮膚炎、発熱、倦怠感、腹痛及び悪心各 1 例（発熱、倦怠感、腹痛及び悪心は同一被験者で発現）を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.5.5.7 本剤投与で注意すべき有害事象

本剤投与で注意すべき有害事象として、本剤の作用機序並びに非臨床及び臨床試験から本剤投与のリスクとして想定される「骨密度の減少」、「更年期様症状」、「子宮出血関連事象」、「肝酵素上昇」、「QTc 間隔の延長」、「リン脂質症」、「生殖毒性」、「代謝及び心血管系の変化」及び「うつ」について検討した。

2.5.5.7.1 骨密度の減少

骨密度の減少は、本剤と同様にエストロゲン低下作用を有するゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニストでも報告されており、本剤の作用機序からも予想される有害事象である。本剤投与の骨密度に対する影響を、骨密度の減少に関連する有害事象の発現頻度、骨密度及び T スコア、並びに、骨代謝マーカー〔serum type I collagen cross-linked N-telopeptide（血清 NTx）及び bone-specific alkaline phosphatase（BAP）〕の観点から検討した。

併合解析の結果、骨密度の減少に関連する有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群で 0.7%（1/151 例）、本剤 20 mg 群で 1.9%（3/155 例）、本剤 40 mg 群で 8.5%（28/328 例）、リュープリン群で 11.7%（26/222 例）、プラセボ群で 0.5%（1/186 例）であった。発現頻度は本剤 40 mg 群及びリュープリン群で高かったが、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。

CCT-001 試験、OCT-101 試験及び CCT-002 試験における骨密度測定の結果、本剤の投与量の増加に伴い骨密度のベースラインからの変化率（低下率）は大きく、本剤 40 mg 群の骨密度の変化率はリュープリン群と同程度であった。また、骨密度は時間経過に伴い低下し、投与 24 週後の変化量は投与 12 週後と比較して大きかった（2.7.4.4.3）。

CCT-001 試験、OCT-101 試験及び CCT-002 試験における骨代謝マーカー測定の結果、本剤の投与量の増加に伴い、血清 NTx 及び BAP のベースラインからの変化率（増加率）は大きく、本剤 40 mg 群のこれら骨代謝マーカーの変化率はリュープリン群と同程度であった。また、骨代謝マーカーは時間経過に伴い増加し、投与 24 週後の変化率は投与 12 週後と比較して大きかった（2.7.4.4.4）。

総合的に検討の結果、本剤投与によりエストロゲン低下作用に基づく骨密度の減少が発現することが示唆された。骨密度は時間の経過に伴い低下したが、その変化率は本剤 40 mg とリュープリンで同程度であり、子宮筋腫患者で想定している 6 ヵ月までの投与期間においては、臨床的に問題となる骨密度の減少が発現する可能性は低いと考えられた。

2.5.5.7.2 更年期様症状

更年期様症状は、本剤と同様にエストロゲン低下作用を有する GnRH アゴニストでも報告されており、本剤の作用機序からも予想される有害事象である。本剤投与の更年期様症状発現に対する影響を、更年期様症状に関連する有害事象の発現頻度の観点から検討した。

併合解析の結果、更年期様症状に関連する有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群で 25.2%（38/151 例）、本剤 20 mg 群で 45.2%（70/155 例）、本剤 40 mg 群で 61.3%（201/328 例）、リュープリン群で 67.6%（150/222 例）、プラセボ群で 23.7%（44/186 例）であり、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群で高かったが、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。いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象は、ほてり、多汗症、頭痛、浮動性めまい、関節痛及び倦怠感であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 5%以上高かった有害事象は、本剤 20 mg 群ではほてり、多汗症及び頭痛、40 mg 群及びリュープリン群ではほてり及び多汗症であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 5%以上高かった有害事象はなかった。また、本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度 5%以上高かった有害事象もなかった。

本剤 40 mg 群では、程度が高度の事象としてうつ病が 2 例、筋骨格硬直、不眠症及びほてりが各 1 例（このうち 1 例ではうつ病、不眠症及びほてりが発現）報告された。その他の事象は軽度又は中等度であった。

ほてり及び多汗症の発現頻度は、本剤 40 mg 群では 1～28 日及び 29～56 日で高く、リュープリン群では 29～56 日で高かった。

以上から、本剤投与により更年期様症状に関連する有害事象の発現頻度は高かったが、その発現頻度は本剤 40 mg とリュープリンで同程度であった。また、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、臨床的に大きく影響を及ぼすものではないと考えられた。更年期様症状に関連する有害事象は、リュープリンと同時期又はやや早い時期に発現する傾向がみられた。

2.5.5.7.3 子宮出血関連事象

子宮出血に関連する有害事象は、本剤の薬理作用であるエストロゲン及びプロゲステロン抑制に伴う子宮内膜の脱落、増殖抑制及び子宮内膜の萎縮性変化に起因して発現することが予想される[1][2]。

本剤投与の子宮出血関連事象に対する影響を、子宮出血に関連する有害事象の発現頻度の観点から検討した。

併合解析の結果、子宮出血に関連する有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群で 54.3%（82/151 例）、本剤 20 mg 群で 70.3%（109/155 例）、本剤 40 mg 群で 57.6%（189/328 例）、リュープリン群で 75.2%（167/222 例）、プラセボ群で 22.6%（42/186 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、リュープリン群で最も高かった。いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象は、不正子宮出血、月経過多、不規則月経、希発月経及び性器出血であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 5%以上高かった有害事象は、本剤 10 mg 群では不正子宮出血、不規則月経及び希発月経、本剤 20 mg 群では不正子宮出血、月経過多、不規則月経及び希発月経、本剤 40 mg 群及びリュープリン群では不正子宮出血及び月経過多であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 5%以上高かった有害事象は、月経過多であった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 5%以上高かった有害事象は、不正子宮出血であった。

これらの事象のほとんどは軽度であり、高度はなかった。子宮出血に関連する時期別有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群及びプラセボ群では 29 日以降で最も高く、本剤 40 mg 群及びリュープリン群では 1～14 日で最も高かった。本剤 40 mg 群又はリュープリン群で 5%以上に発現した不正子宮出血、月経過多及び性器出血の発現頻度も、両群ともに 1～14 日で最も高く、これら事象の発現時期に両投与群間で大きな違いはみられなかった。

以上から、本剤投与により子宮出血に関連する有害事象の発現頻度は高かったが、その発現頻度はリュープリンに比して低く、程度もほとんどは軽度であり、臨床的に大きく影響を及ぼすものではないと考えられた。子宮出血に関連する有害事象は、投与初期に発現する傾向がみられた。

2.5.5.7.4 肝酵素上昇

本剤の非臨床試験において、肝毒性が認められている（2.6.6.9.2）。また、類薬である GnRH アゴニストでは、肝機能障害が重大な副作用として報告されている。

本剤投与の肝酵素上昇に対する影響を、肝酵素上昇に関連する有害事象の発現頻度、肝機能関連の臨床検査値の変動の観点から検討した。

併合解析の結果、肝酵素上昇に関連する有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群で 1.3%(2/151 例）、本剤 20 mg 群で 3.9%（6/155 例）、本剤 40 mg 群で 10.4%（34/328 例）、リュープリン群で 11.3%（25/222 例）、プラセボ群で 2.2%（4/186 例）であり、本剤 40 mg 群及びリュープリン群で高かったが、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。いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象はなかった。これら事象のほとんどは軽度であった。重篤な有害事象として 1 例、投与中止に至った有害事象として 5 例（1 例は重篤な有害事象と同事象）が報告されているが、いずれも投与中止後に回復した。

また、併合解析の結果、ALT が基準値上限の 3 倍超となった被験者及び AST が基準値上限の 3 倍超となった被験者の割合は、投与群間に大きな違いはみられなかった。本剤 20 mg 群の 1 例で ALT 及び AST が基準値上限の 8 倍超となり、本剤 40 mg 群の 2 例で ALT が基準値上限の 5 倍超、本剤 40 mg 群の 2 例で ALT 及び AST が共に基準値上限の 3 倍超であった。これらの被験者のうち、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超となった被験者はみられなかった。

プラセボ群の 1 例（ALP が基準値上限の 3 倍超）を除き、いずれの群でも ALP 及び LDH に大きな変動はみられなかった。

いずれの被験者も、投与中又は投与中止により肝機能検査値は回復した（2.7.4.3.1）。

総合的に検討の結果、本剤 40 mg 投与により肝酵素上昇に関連する有害事象が認められたが、発現頻度はリュープリンと同程度であり、程度はほとんどが軽度であった。投与中止に至った事象もみられたが、いずれも投与中止により回復しており、臨床的に大きく影響を及ぼすものではないと考えられた。

2.5.5.7.5 QT 間隔の延長

本剤の非臨床安全性薬理試験で hERG 電流阻害（2.6.2.4.1.1）及び QT/QTc 間隔延長（2.6.2.4.1.2）が認められた。また、類薬の GnRH アゴニストでは男性においてテストステロン低下と QT 延長の関連性が報告されている[3]。本剤投与の QT 間隔の延長に対する影響を、QTc 間隔の延長に関連する有害事象の発現頻度、各試験の心電図結果及び本剤の心室再分極に及ぼす影響の観点から検討した。

併合解析の結果、QTc 間隔の延長に関連する有害事象は、本剤 20 mg 群 1 例（失神）と本剤 40 mg 群 1 例（心電図 QT 延長）にのみ発現したが、いずれも軽度であった。リュープリン群では QTc 間隔の延長に関連する有害事象はみられなかった。

各試験の本剤投与群で、心電図所見が「正常範囲内」から本剤投与後に「異常かつ臨床的に問題あり」と判断された被験者は、本剤 10 mg 群で 1 例、本剤 20 mg 群で 1 例及び本剤 40 mg 群で 2 例であった。一方、プラセボ群では 3 例、リュープリン群では 1 例にみられた（2.7.4.4.2）。

また、ICH E14 ガイドラインに基づき実施した 106 試験において、健康成人に本剤 60 又は 360 mg を単回投与したとき、本剤は心室再分極に影響を及ぼすことはなかった（2.7.4.4.2）。

総合的に検討の結果、本剤の心室再分極に及ぼす影響は認められず、本剤が直接的に QT 間隔の延長に作用する可能性は低いと考えられた。また、心電図異常や QTc 間隔の延長に関

連する有害事象の発現頻度は低く、いずれの異常も軽度であり、本剤投与のQT間隔の延長に対する影響は低いと考えられた。

2.5.5.7.6 リン脂質症

本剤の非臨床試験での結果、リン脂質症（リソソームにおけるリン脂質及び薬物の過剰蓄積）を示唆する病理組織学的変化が確認されたため、リン脂質症に関連する有害事象の発現頻度を検討した。

併合解析の結果、リン脂質症に関連する有害事象は、いずれの群でも発現しなかった。なお、参考資料である前立腺癌患者を対象とした試験（C27002試験及びC27003試験）では、本剤の高用量を投与したため、ビス（モノアシルグリセロ）リン酸（BMP）を測定したが、いずれの試験及び投与群でも、投与後に問題となる変化はみられなかった（2.7.4.4.5）。

以上より、臨床試験においてリン脂質症に関連する有害事象は発現しておらず、本剤投与によりリン脂質症が発現する可能性は極めて低いと考えられた。

2.5.5.7.7 生殖毒性

本剤の非臨床試験の結果、催奇形性はなかったが、胎児死亡が認められた（2.6.6.9.7）。

本剤の臨床試験では、1例の被験者で本剤投与中に、また1例の被験者の配偶者で治験終了後に妊娠が確認された。投与中に妊娠が報告された1例では被験者及び出産した乳児に問題がないことが確認されており、治験終了後に配偶者の妊娠が報告された1例も、出産児に特に異常はみられなかった（2.7.4.5.4）。

2.5.5.7.8 代謝及び心血管系の変化

本剤投与の代謝及び心血管系の変化に対する影響を、代謝及び心血管系の変化に関連する有害事象の発現頻度及び脂質パラメータ、ヘモグロビンA1c（HbA1c）及び体重の観点から検討した。

併合解析の結果、代謝及び心血管系の変化に関連する有害事象の発現頻度は、本剤10 mg群で8.6%（13/151例）、本剤20 mg群で8.4%（13/155例）、本剤40 mg群で11.0%（36/328例）、リュープリン群で16.2%（36/222例）、プラセボ群で6.5%（12/186例）であり、リュープリン群で最も高かった。

いずれかの投与群で発現頻度が5%以上であった有害事象はなかった。

脂質パラメータ、HbA1c及び体重を検討の結果、臨床的に問題となる変化はみられなかった（2.7.4.3及び2.7.4.4.1）。

総合的に検討の結果、本剤投与により代謝及び心血管系の変化に関連する有害事象が認められたが、その発現頻度はプラセボ群と同程度であり、本剤投与により代謝及び心血管系に影響を与える可能性は低いと考えられた。

2.5.5.7.9 うつ

うつは、本剤と同様にエストロゲン低下作用を有するGnRHアゴニストでも報告されており、本剤の作用機序からも考え得る有害事象である。本剤投与のうつに対する影響を、うつに関連する有害事象の発現頻度の観点から検討した。

併合解析の結果、うつに関連する有害事象の発現頻度は、本剤10 mg群で0.7%（1/151例）、本剤20 mgで1.3%（2/155例）、本剤40 mg群で2.4%（8/328例）、リュープリン群で1.8%（4/222例）、プラセボ群で1.1%（2/186例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。いずれかの投与群で発現頻度が5%以上であった有害事象はなかった。うつに関連する有害事象の程度は、本剤40 mg群の高度のうつ病2例、リュープリン群及びプラセボ群の中等度のうつ病各1例を除き、いずれも軽度であった。重篤な有害事象はなかった。本剤20 mg群の閉経期うつ病1例、本剤40 mg群のうつ病2例、プラセボ群のうつ病1例は当該事象により治験薬の投与を中止した。

以上から、本剤投与によりうつに関連する有害事象が認められたが、その発現頻度は低く、プラセボと同程度であった。また、いずれも非重篤であり、臨床的に大きく影響を及ぼすものではないと考えられた。

2.5.5.8 臨床検査値の評価

本剤の臨床試験で血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の結果、いずれの臨床検査値も臨床的に問題となる変化の傾向はみられなかった。

なお、類薬であるGnRHアゴニストで肝酵素上昇が重大な副作用として報告されていることから、肝機能検査値については以下のとおり別途検討した。

2.5.5.8.1 肝機能検査値

肝酵素上昇は、本剤投与で注目すべき有害事象として検討している（2.5.5.7.4）。

ALTが基準値上限の3倍超となった被験者の割合は、本剤10 mg群で0%（0/151例）、本剤20 mg群で0.6%（1/155例）、本剤40 mg群で1.2%（4/328）例、リュープリン群で0.9%（2/222例）、プラセボ群で0%（0/186例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。本剤20 mg群の1例ではALTが基準値上限の8倍超となり、本剤40 mg群の2例ではALTが基準値上限の5倍超となった。

ASTが基準値上限の3倍超となった被験者の割合は、本剤10 mg群で0.7%（1/151例）、本剤20 mg群で0.6%（1/155例）、本剤40 mg群で0.6%（2/328）例、リュープリン群で0%（0/222例）、プラセボ群で0%（0/186例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。本剤20 mg群の1例ではASTが基準値上限の8倍超となった。当該被験者ではALTも基準値上限の8倍超であった。また、本剤40 mgの2例では、ALTも基準値上限の3倍超であった。これらの被験者のうち、総ビリルビンが基準値上限の2倍超となった被験者はみられなかった。

その他、ALPが基準値上限の3倍超となった被験者がプラセボ群の1例にみられた。

2.5.5.9 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本剤の臨床試験でバイタルサイン及び体重を検討した。その結果、いずれも臨床的に問題となる変化の傾向はみられなかった。

2.5.5.9.1 心電図

QTc 間隔の延長は、本剤投与で注目すべき有害事象として検討している（2.5.5.7.5）。

106 試験において、本剤の心室再分極に及ぼす影響について検討した結果、健康成人に本剤 60 又は 360 mg を単回投与したとき、QT/QTc 間隔の延長はみられなかった。

各試験で、心電図所見が「正常範囲内」から「異常かつ臨床的に問題あり」となった被験者がわずかにみられた（本剤 10 mg 群で 1 例、本剤 20 mg 群で 1 例、本剤 40 mg 群で 2 例、リュープリン群で 1 例、プラセボ群で 3 例）。

2.5.5.9.2 骨密度

骨密度の減少は、本剤投与で注目すべき有害事象として検討している（2.5.5.7.1）。

CCT-001 試験、OCT-101 試験及び CCT-002 試験では、本剤投与の骨密度に対する影響を検討するため骨密度を測定した。その結果、本剤の投与量の増加に伴い骨密度のベースラインからの変化率（低下率）は大きくなり、本剤 40 mg 群の骨密度の変化率はリュープリン群のそれと同程度であった。また、骨密度は時間経過に伴い低下し、投与 24 週後の変化量は投与 12 週後と比較して大きかった（2.7.4.4.3）。

また、CCT-002 試験では T スコアも評価した。T スコアが「-0.999 以上」から「-2.499 以上-1.000 以下」となった被験者の割合は本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であり、いずれも時間経過に伴い増加した。

2.5.5.9.3 骨代謝マーカー

骨密度の減少は、本剤投与で注目すべき有害事象として検討している（2.5.5.7.1）。

CCT-001 試験、OCT-101 試験及び CCT-002 試験では、本剤投与の骨密度に対する影響を検討するため、骨代謝マーカーを測定した。その結果、血清 NTx 及び BAP のベースラインからの変化率（増加率）は本剤の高用量を投与された群ほど大きく、本剤 40 mg 群のこれら骨代謝マーカーの変化率はリュープリン群のそれと同程度であった。また、骨代謝マーカーは時間経過に伴い増加し、投与24週後の変化量は投与12週後と比較して大きかった(2.7.4.4.4)。

2.5.5.9.4 月経回復までの期間

CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験では、月経回復までの期間を評価した（2.7.4.4.6）。

CCT-001 試験では、治験薬の最終投与から月経回復までの期間の中央値は、本剤の投与量の増加に伴い長くなった（プラセボ群で 19.0 日、本剤 10 mg 群で 22.0 日、本剤 20 mg 群で 28.0 日、本剤 40 mg 群で 37.0 日）。

CCT-002 試験では、治験薬の最終投与から月経回復までの期間の中央値は、本剤 40 mg 群で 37.0 日、リュープリン群で 65.0 日であり、リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で短かった。

3008 試験では、治験薬の最終投与から月経回復までの期間の中央値は、本剤 40 mg 群で 35.0 日、プラセボ群で 17.5 日であった。

OCT-101 試験では、治験薬の最終投与日から月経回復までの期間の中央値は、本剤の投与量の増加に伴い長くなり、リュープリン群では本剤 40 mg 群の約 2 倍であった（プラセボ群で 18.0 日、本剤 10 mg 群で 23.0 日、本剤 20 mg 群で 28.0 日、本剤 40 mg 群で 37.0 日、リュープリン群で 72.0 日）。

月経回復までの期間は本剤投与により長くなったが、その程度はリュープリンと比較して短かった。

2.5.5.10 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.10.1 内因性要因

ベースラインの年齢、BMI、出産の有無、子宮筋腫の種類、子宮体積、PBAC スコアで層別した部分集団における有害事象の発現頻度及び発現事象を検討した（2.7.4.5.1.1）。その結果、各層別項目で被験者数が少なかった一部の層を除き、いずれの層でも有害事象及び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及び発現事象は全体の結果と同様であった。また、本剤各群において、いずれの層別項目でも有害事象及び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が層間で増加又は減少する一定の傾向はみられなかった。

肝機能障害を有する被験者における安全性は、MVT-601-1002 試験において検討した（2.7.4.5.1.2）。その結果、TAK-385 未変化体の AUC 及び C_{max} は健康被験者と軽度又は中等度の肝機能障害患者で同程度であり、血漿中薬物動態学的パラメータと肝機能の間に、統計学的に有意な関連性はみられなかった。また、健康被験者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者に本剤 40 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

腎機能障害を有する被験者における安全性は、MVT-601-1003 試験において検討した（2.7.4.5.1.3）。その結果、健康被験者と比較して重度腎機能障害患者では TAK-385 未変化体の AUC が高かった。また、TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと腎機能の間に、統計学的に有意な関連性はみられなかった。健康被験者及び重度の腎機能障害患者に本剤 40 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であり、本剤の安全性に対する腎機能障害の影響はみられなかった。

高齢者や小児を対象とした臨床試験は実施していない（2.7.4.5.1.4、2.7.4.5.1.5）。子宮筋腫は閉経前女性に好発する性ホルモン依存性疾患であり、好発年齢を考慮すると 65 歳以上及び 18 歳未満の患者は極めて限定的であり、本剤の投与は想定していない。

以上から、内因性要因が本剤の安全性に大きく影響を及ぼすことはないと考えられた。

2.5.5.10.2 外因性要因

外因性要因として、閉経前健康成人女性を対象に食事の影響を検討する臨床薬理試験（CPH-001 試験及び 1011 試験）を実施した。いずれの試験でも、本剤の薬物動態は、朝食絶