食下投与と比較して朝食後投与で顕著に低く、食事の影響を受けると考えられた（2.7.2.3.6.1）。しかしながら、いずれの投与条件でも、本剤の忍容性は良好であり、安全性プロファイルに大きな違いはみられなかった（2.7.6.1、2.7.6.11）。

以上から、本剤の薬物動態は食事の影響を受けるが、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。

2.5.5.10.3 有害事象の予防、軽減、管理方法

2.5.5.10.3.1 薬物相互作用

薬物相互作用試験の結果から、本剤はCYP3A4を阻害又は誘導せず、CYP3A4/5による代謝をほとんど受けないことが示唆された。一方、P-gp阻害又は誘導作用は本剤の薬物動態に影響を与えると考えられたため（2.7.2.3.6（2））、本剤の臨床試験では、P-gp阻害剤又はP-gp誘導剤との併用投与を禁止していた。

P-gpへの阻害作用を有するエリスロマイシンとの薬物相互作用はCPH-010試験で、P-gpへの誘導作用を有するリファンピシンとの薬物相互作用はMVT-601-1004試験で検討した（2.7.4.5.3）。

その結果、P-gpへの阻害作用を有するエリスロマイシンとの併用では本剤の曝露が増大した（C_{max}が6.18倍、AUC_{∞}が6.25倍）。エリスロマイシンとの併用投与では、本剤単独と比較して有害事象の発現頻度も高かったが、いずれも程度は軽度で処置なく回復した。また、死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

P-gpへの誘導作用を有するリファンピシンとの薬物相互作用試験では本剤の曝露が低下した（C_{max}が23%減少、AUC_{∞}が55%減少）。リファンピシンの併用による本剤の安全性への影響はみられなかったが、効果が減弱する可能性は否定できない。

したがって、P-gp阻害剤やP-gp誘導剤との併用投与については、添付文書等で注意喚起が必要と考える。

2.5.5.10.3.2 妊婦、授乳婦への投与

妊婦又は授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない（2.7.4.5.4）。

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。いずれも申請時点までに問題は報告されていない。ただし、非臨床試験では、本剤8 mg/kg/日以上の経口投与で着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少がみられている（2.6.6.9.7）。

また、[^{14}C]TAK-385を授乳ラットに経口投与後、TAK-385及びその由来成分の一部の乳汁への移行がみられた（2.6.4.6.2）。

したがって、添付文書等で妊婦、授乳婦への投与は避けるよう、注意喚起が必要と考える。

2.5.5.10.3.3 過量投与

本剤の臨床試験で過量投与は報告されていない。

なお、本剤の臨床試験では、単回投与では健康成人及び前立腺癌の患者に対して本剤360 mgまで、反復投与では前立腺癌の患者に対して320 mg単回投与後に最大120 mgの1日1回96週間投与までの忍容性が確認されている。

2.5.5.10.3.4 薬物乱用の可能性

本剤の臨床試験で薬物乱用及び依存性を示唆する事象は報告されていない。

In vitro 非臨床試験の結果、本剤の薬理作用から乱用又は依存性を惹起する可能性は極めて低いと考えられた。また、安全性薬理試験の結果からも、安全性上の懸念となるような中枢神経系作用は認められていない。

したがって、添付文書等での注意喚起は不要と考える。

2.5.5.10.3.5 離脱症状及び反跳現象

本剤の臨床試験で、本剤投与後の離脱症状及び反跳現象に関する検討は実施していない。また、離脱症状及び反跳現象を示唆する事象も報告されていない。

したがって、添付文書等での注意喚起は不要と考える。

2.5.5.10.3.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の臨床試験で、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する検討は実施していない。精神機能の障害に関連すると考えられるうつは、本剤の作用機序からも考え得る有害事象である。国内で実施した試験の併合解析の結果、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。

したがって、添付文書等での注意喚起は不要と考える。

2.5.5.10.4 市販後データ

本剤は、現時点で国内及び海外のいずれでも市販されていない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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]。

子宮筋腫の代表的な症状のうち、子宮筋腫患者にとって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、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 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、循環血液量の増加等が考えられている[2]。

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[3]。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[4][5]。

2.5.6.1.2 現行の治療

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。手術療法は唯一の子宮筋腫の根治療法であるが、その高い侵襲性や様々な合併症リスク、妊孕性の低下／消失等が懸念されるため、その適応は必ずしも容易ではない。子宮筋腫の薬物療法には、貧血や疼痛に対する対症療法と内分泌療法がある。内分泌療法は、子宮筋腫の縮小と症状の軽減、腫瘍径の縮小による手術前の補助（術前投与）、一時的又は閉経までの手術回避を目的に使用されており[3][6]、GnRH アゴニストが最も汎用されている[7]。GnRH アゴニストは、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を誘導し、性ホルモン合成を抑制して月経周期の停止や筋腫核の縮小を誘引する。その結果、子宮筋腫患者にみられる過多月経や貧血等の症状の改善、症状の改善による QOL の向上、及びより低侵襲又は低リスクな手術の実施が可能となる。一方で、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、投与初期のフレアアップによる一時的な症状悪化や治療効果の発現に時間を要する。さらに、投与終了／中止後の GnRH 感受性の回復にも時間を要し、低エストロゲン症状の副作用や月経が回復するまでの期間も長い。また、現在上市されている GnRH アゴニストは注射剤と点鼻剤のみであり、その剤形に関わるいくつかの問題点が指摘されている。

2.5.6.2 ベネフィット

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開発した。過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象とした国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（以下、CCT-001 試験）及び国内第 3 相子宮筋腫検証試験（以下、CCT-002 試験）、並びに疼痛症状を伴う子宮筋腫患者を対象とし

た国内第3相子宮筋腫疼痛試験（以下、3008試験）の結果等を踏まえ、以下に本剤のベネフィットを示す。

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

過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象としたCCT-001試験及びCCT-002試験において、本剤40 mgを1日1回朝食前投与したときの、子宮筋腫に基づく過多月経に対する改善効果を検討した（2.5.4.3.1）。

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について、本剤各群のプラセボ群に対する優越性が示され、その割合は本剤40 mg群で最も大きかった。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。

また、CCT-001試験及びCCT-002試験において、子宮筋腫に基づく貧血症状に対する改善効果を血中Hb量で評価した（2.5.4.3.3）。その結果、CCT-001試験ではプラセボ群と比較して本剤40 mg群において血中Hb量の上昇がみられ、CCT-002試験では血中Hb量の変化量は本剤40 mg群とリュープリン群で同程度であった。

以上から、本剤はリュープリンに劣らない子宮筋腫に基づく過多月経の改善作用を示した。また、それに伴い貧血を改善し、その程度はリュープリンと同程度であることが示された。

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

疼痛症状を伴う子宮筋腫患者を対象とした3008試験において、本剤40 mgを1日1回朝食前投与したときの、子宮筋腫に基づく疼痛に対する改善効果を検討した（2.5.4.3.2）。

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。

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）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、NRSスコア最大値が2点以下及び3点以下である症例の割合も同様の結果であった。

以上から、本剤はプラセボと比較して有意に疼痛症状を改善することが示された。

2.5.6.2.3 筋腫核及び子宮体積の縮小作用を示す

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等を目的に行われている。筋腫核を縮小することで、手術療法での切除範囲を制限し、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が可能となる[1][3]。

CCT-001試験では、本剤40 mg群ではプラセボ群と比較して筋腫核及び子宮体積が投与2週後から縮小し、その後投与期間に依存して縮小した。CCT-002試験でも、投与2週後から投与期間に依存した筋腫核及び子宮体積の縮小がみられ、本剤40 mg群の変化率は、投与2

週後又は4週後まではリュープリン群と比較して大きく、その後の評価時点ではリュープリン群と同程度であった（2.5.4.3.4、2.5.4.3.5）。

3008試験でも同様に、本剤投与によりプラセボと比較して筋腫核及び子宮体積の縮小がみられた（2.5.4.3.4、2.5.4.3.5）。

以上から、本剤は筋腫核及び子宮体積を縮小させ、その程度はリュープリンと同程度であることが示された。

2.5.6.2.4 QOLの改善が期待される

子宮筋腫に基づく過多月経や貧血症状、並びに月経期間中及び月経期間外の慢性的な疼痛症状は、患者のQOLに重大な影響を与えることが知られている[3][4]。本剤は、子宮筋腫に対する諸症状を改善することから、子宮筋腫患者のQOLの向上が期待される。

UFS-QOLスコアを用いて患者のQOLを評価した結果、CCT-001試験では本剤40 mg群において、投与期間に依存した症状の重症度の低下及びHRQL合計の上昇がみられた。CCT-002試験では、本剤40 mg群において投与4週後から症状の重症度の低下及びHRQL合計の上昇がみられ、これらのスコアはリュープリン群と同程度であった（2.7.3.3.2.6）。

これらの結果は、3008試験でも同様であった（2.5.4.3.6）。

以上から、本剤は子宮筋腫患者のQOLを改善することが期待される。

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

GnRHアゴニストでは投与初期にGnRH受容体が増加し、一過性にゴナドトロピンと卵巣ホルモンの分泌が増加するフレアアップがみられ、それに伴うエストロゲンの一過性上昇とその後の急激な低下により、一時的に症状の悪化が起こる場合がある[3]。

閉経前健康成人女性を対象にした臨床薬理試験（以下、CPH-001試験）では、本剤40 mg投与により血清中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（2.5.3.7）。

CCT-002試験では、リュープリン群と比較して本剤40 mg群で投与2週後における血清中E_2濃度の大きな低下がみられた。血清中E_2濃度の個別推移図から、リュープリン群では投与2週後に明らかな血清中E_2濃度の上昇が認められたが、本剤40 mg群では認められなかった（2.7.2.2.2.2（2）、5.3.5.1-2）。

これらの結果は、CCT-001試験及び3008試験でも同様であった（2.5.3.8）。

以上から、GnRHアンタゴニストである本剤では、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ことが示された。

2.5.6.2.6 速やかに治療効果を発現する

GnRHアゴニストでは、その作用機序からフレアアップの後にGnRH受容体数を減少、下垂体のGnRH感受性を低下させることにより、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ため、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[8]。一方、GnRHアンタゴニストである本剤は、直接的かつ急速なGnRHとの拮抗作用により、速やかに性ホルモンレベルを低下させ、投与開始後の早期から子宮筋腫に対して治療効果を発揮することが期待される。

閉経前健康成人女性を対象にしたCPH-001試験では、本剤40 mgを1日1回14日間反復投与したとき、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（2.5.3.7）。

CCT-002試験において、本剤40 mg群の血清中E_2濃度の中央値は投与2週後（投与後最初の測定時点）から閉経レベル（20 pg/mL以下）まで低下し、その後、投与期間を通じて低値が持続した（2.7.2.3.8）。一方、リュープリン群の血清中E_2濃度の中央値は、投与2週後では閉経レベルには達せず、投与4週後に閉経レベルまで低下した（2.7.6.13）。

CCT-002試験において、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は、リュープリン群と比較し本剤40 mg群で高く、投与初期からの過多月経の改善が認められた（2.7.3.3.2.1（2）2））。また、本剤40 mg群における筋腫核及び子宮体積は、リュープリン群と比較して早期から大きく縮小した（2.5.4.3.4、2.5.4.3.5）。

3008試験においても、本剤40 mg群ではプラセボ群と比較して、投与後1ヵ月以内に疼痛症状の改善がみられた（2.7.3.3.2.2 3）②）。

以上から、本剤はリュープリンと比較して、投与後速やかに血清中E_2濃度を低下させ、早期から子宮筋腫の諸症状を改善することが示された。

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

GnRHアゴニストでは、投与終了後の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に基づく副作用が継続して発現することがあり、投与終了後の月経回復までの期間も長いことが知られている[9]。

CCT-002試験において、本剤40 mg群ではリュープリン群と比較して、治験薬投与終了後、速やかに血清中E_2濃度が回復し、治験薬の最終投与から月経回復までの期間は短かった。

本剤40 mg群の血清中E_2濃度の回復の早さ及び月経回復までの期間は、CCT-001試験及び3008試験でも同様であった（2.5.3.8、2.5.5.9.4、2.7.6.12）。

以上から、GnRHアンタゴニストである本剤では、GnRHアゴニストと比較して、投与終了後に速やかに性ホルモンレベル及び月経が回復することが示された。速やかな性ホルモンレベル及び月経回復は、投与中の副作用により治療継続が困難となった患者や妊娠を希望する患者とって利点になることが期待される。

2.5.6.2.8 経口投与可能な子宮筋腫治療薬である

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る。また、穿刺による痛みや皮膚損傷を伴うといった問題もある。一方、点鼻剤は、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。また、毎日2回又は3回の投与が必要であることから、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]。

本剤は、経口投与可能なGnRHアンタゴニストであり、1日1回の経口投与で子宮筋腫に伴う諸症状の改善効果が確認されている。一般に、経口投与が可能な薬剤では、注射剤で懸念される侵襲性に関する患者の負担は軽減される。また、本剤は1日1回投与であることか

ら、効果の持続性を有する既存の除放性注射剤と比較して休薬が容易となる。さらに、1日あたりの投与回数の増加は服薬アドヒアランスを低下させることがあることから[11]、1日に複数回の投与が必要な既存の点鼻剤と比較して、服薬アドヒアランスの向上が期待される。

以上から、1日1回経口投与が可能な本剤では、既存のGnRHアゴニストの注射剤及び点鼻剤と比較して、投与の利便性の向上が期待される。

2.5.6.3 リスク

本剤の安全性は、主に子宮筋腫患者を対象としたCCT-001試験、CCT-002試験及び3008試験に加え、子宮内膜症患者を対象とした第2相子宮内膜症長期継続投与試験（以下、OCT-101試験）[1]の4試験の成績に基づき検討した。また、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を行った。

2.5.6.3.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象について、CCT-001試験、CCT-002試験、3008試験及びOCT-101試験の各試験成績、並びにこれらの試験成績を併合して評価した結果、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。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った（2.5.5.4）。

また、本剤投与で注意すべき有害事象として、本剤の薬理作用に起因すると考えられる更年期様症状及び子宮出血に関連する事象を検討した結果、本剤40 mg群の発現頻度はプラセボ群に比較して高かったが、リュープリン群と比較して同程度又は低かった。これらの有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった（2.5.5.7）。

以上から、子宮筋腫患者に本剤を投与したとき、更年期様症状及び子宮出血に関連する事象が発現する可能性はあるものの、臨床的に大きな影響を及ぼすものではないと考えられる。

2.5.6.3.2 骨密度減少

骨密度減少は、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ことから、本剤の骨密度減少のリスクを評価した。

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40 mg群においてプラセボ群と比較して高かったが、リュープリン群との間に大きな違いはみられなかった（2.7.4.2.1.4（2）1））。

CCT-001試験、CCT-002試験及びOCT-101試験において、骨密度は時間経過に伴い低下し、本剤40 mg群における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、骨代謝マーカーは時間経過に伴い増加し、本剤40 mg群における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（2.5.5.7.1）。

---

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

以上から、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。骨密度は時間経過に伴い低下したが、本剤 40 mg 投与時の低下の程度はリュープリンと同程度であり、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。

しかしながら、骨密度の減少は、本剤の薬理作用に基づく明確なリスクであり、骨密度の減少は骨粗鬆症や骨折につながる可能性があるため、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼすおそれがある。したがって、「骨密度減少」を医薬品リスク管理計画における重要な特定されたリスクに設定し、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」において注意喚起することとした。また、本剤はリュープリンと比較して、投与終了／中止後に速やかに月経が回復することが示されており（2.5.6.2.7）、それに伴い骨密度が回復することが期待されることから、日常診療の使用実態下における本剤投与終了後の月経回復期間及び骨密度測定値を一般使用成績調査にて調査する予定である。

2.5.6.3.3 肝機能障害

肝機能障害は、類薬である GnRH アゴニストで重大な副作用として報告されていることから、本剤の肝機能障害のリスクを評価した。

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 40 mg 群においてプラセボ群と比較して高かったが、リュープリン群との間に大きな違いはみられなかった。また、発現した事象のほとんどは、程度が軽度であった。重篤な有害事象が 1 例、投与中止に至った有害事象が 5 例（1 例は重篤な有害事象と同事象）報告されたが、いずれも投与中止後に回復した（2.5.5.7.4）。

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、本剤 40 mg 群とリュープリン群との間に大きな違いはみられなかった。また、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超となった被験者で、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（2.5.5.7.4）。

以上から、本剤 40 mg 投与において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。また、重篤な有害事象及び投与中止に至った事象は、いずれも本剤の投与中止により回復したことから、本剤の安全性に臨床的に大きな影響を及ぼすものではないと考えられた。

しかしながら、本剤のサルの 4 週間毒性試験では、100 mg/kg/日群で ALT 及び AST の高値、胆汁栓、肝細胞の単細胞壊死、並びに肝細胞及びクッパー細胞における黄褐色色素の沈着が認められ、39 週間毒性試験でも同様の所見が認められている（2.6.6.9.2）。これら非臨床試験でみられた所見から、本剤により重篤な肝機能障害が発現する可能性は否定できず、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼすおそれがあることから、「肝機能障害」を医薬品リスク管理計画における重要な潜在的リスクに設定し、添付文書の「副作用」において注意喚起することとした。

2.5.6.3.4 P-gp 阻害剤及び誘導剤との薬物間相互作用

健康成人男女を対象とした CPH-010 試験において、本剤の薬物動態に及ぼすエリスロマイシンの影響を検討した結果、P-gp への阻害作用を有するエリスロマイシンとの併用投与では

本剤の単独投与と比較して、本剤の曝露量が上昇した（C_{max}が6.18倍、AUC_{∞}が6.25倍）。併用投与では、本剤単独投与と比較して有害事象の発現頻度が高かったが、いずれも程度は軽度で処置なく回復した。死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった（2.5.5.10.3.1）。

また、健康成人を対象としたMVT-601-1004試験において、本剤の薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響を検討した結果、P-gpへの誘導作用を有するリファンピシンとの併用投与では、本剤の単独投与と比較して、本剤の曝露量が低下した（C_{max}が23%減少、AUC_{∞}が55%減少）。併用投与による本剤の安全性への影響はみられなかったがが、効果が減弱する可能性は否定できない（2.5.5.10.3.1）。

以上から、本剤はP-gpの基質であり、本剤の薬物動態はP-gpの阻害及び誘導により影響を受けると考えられることから、P-gp阻害剤及び誘導剤との併用投与については、添付文書の「相互作用」において注意喚起することとした。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

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開発した。

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

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

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

2.5.6.5 補遺

ベネフィット・リスク評価に関する報告書は作成していない。

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

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

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

[3] Evans P, Brunsell S. Uterine fibroid tumors: Diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2007;75(10):1503-8.

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

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

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

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

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

[9] 近藤英治、馬場長、小西郁生．産科と婦人科　イラストでみる産科婦人科診療　第 9 回子宮筋腫一前編一．診断と治療社．2012;79(12).

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

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

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

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

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

[15] 平松祐司編．子宮筋腫の臨床．メジカルビュー社．2008.

[16] Friedman AJ, Harrison-Atlas D, Barbieri RL, Benacerraf B, Gleason R, Schiff I. A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy of leuprolide acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata. Fertil Steril. 1989;51(2):251-6.

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

該当なし。

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

該当なし。

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

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

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

[3] Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br J Obstet Gynaecol 1990;97(8):734-9.

[4] リュープリン注射用　再審査申請資料概要．2000.

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

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

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

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

[1] 千島史尚、中澤禎子、三留ゆりさ、山本樹生．III．構造異常 子宮萎縮．日本臨床．2009；67 Suppl 5：116-9.

[2] 岡井崇、綾部琢哉（編）．第 5 章．月経　C　機能性子宮出血．標準産科婦人科学．第 4 版．医学書院；2011．62-5.

[3] Zhang Y, Ouyang P, Post WS, Dalal D, Vaidya D, Blasco-Colmenares E, et al. Sex-steroid hormones and electrocardiographic QT-interval duration: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am J Epidemiol. 2011;174(4):403-11.

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

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

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

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

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

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

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

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

[8] 平松祐司編. 子宮筋腫の臨床. メジカルビュー社. 2008.

[9] Friedman AJ, Harrison-Atlas D, Barbieri RL, Benacerraf B, Gleason R, Schiff I. A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy of leuprolide acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata. Fertil Steril. 1989;51(2):251-6.

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

[11] Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. J Manag Care Pharm. 2012;18(7):527-39.