

審議結果報告書

平成 30 年 12 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] レルミナ錠40mg
[一 般 名] レルゴリクス
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成30年2月28日

[審議結果]

平成30年12月3日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

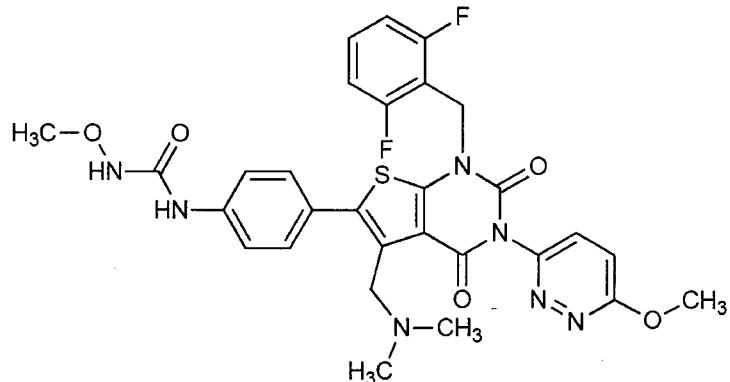
平成 30 年 11 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] レルミナ錠 40 mg
[一 般 名] レルゴリクス
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 2 月 28 日
[剤形・含量] 1錠中にレルゴリクス 40 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式 : C₂₉H₂₇F₂N₇O₅S

分子量 : 623.63

化学名 :

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

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

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血の改善に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善

過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

[用法及び用量]

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別 紙

審査報告 (1)

平成 30 年 10 月 2 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] レルミナ錠 40 mg
[一 般 名] レルゴリクス
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 2 月 28 日
[剤形・含量] 1 錠中にレルゴリクス 40 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善
過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

[申請時の用法・用量]

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

[目 次]

| | |
|--|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 | 2 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 2 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 4 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 7 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 13 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 | 21 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 | 31 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 | 59 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 | 60 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、武田薬品工業株式会社が創製した非ペプチド性の GnRH アンタゴニストである。本薬は、下垂体前葉好塩基性細胞に発現した GnRH 受容体において GnRH と拮抗し、GnRH の刺激による当該細胞からの LH 及び FSH の分泌を阻害することで、LH 及び FSH の制御を受けるエストロゲン等の性ホルモンの血中濃度を低下させる。

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り、過多月経及びそれに伴う貧血や疼痛等の臨床症状を有する。現在、子宮筋腫に基づく臨床症状に対する薬物治療として汎用されている GnRH アゴニストは、GnRH 受容体の継続的な刺激により感受性を低下させ、LH 及び FSH の分泌を抑制することから、投与開始初期には、GnRH 受容体刺激作用による LH 及び FSH の分泌促進、並びにそれに伴う性ホルモンの一過性の血中濃度の増加(フレアアップ)を生じる。

GnRH アンタゴニストである本薬は、フレアアップを生じさせることなく性ホルモンの血中濃度を低下させることにより子宮筋腫に基づく臨床症状を改善することが期待されるとして、申請者は、20[]年より本邦での本薬の開発を開始し、今般、国内の臨床試験成績等に基づき、「子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。なお、2018年9月現在、本剤はいずれの国及び地域でも承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～帯黄白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数、結晶形(粉末 X 線回折)、熱分析(示差走査熱量分析及び熱重量・示差熱分析)及び結晶多形について検討されている。原薬には、3種類の[]結晶形(Form []、[]及び[])、1種類の[]結晶形(Form [])、6種類の[](Form []、[]、[]、[]及び[])及び[]が認められているが、実生産における製造方法では Form []のみが生成されることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、UV/VIS、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、MS 及び X 線結晶構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は[]

[]及び[]を出発物質として[]工程により合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている(表 1)。

- CQA として、[]及び[]を特定
- FMEA に基づく製造工程のリスク評価
- 実験計画法等に基づく CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

| CQA | 管理方法 |
|-----|---------------|
| [] | 製造方法、規格及び試験方法 |
| [] | 規格及び試験方法 |

重要工程として、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程及び[REDACTED]工程が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV/VIS、IR、粉末 X 線回折)、純度試験 [類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (GC)]、水分、強熱残分、[REDACTED]及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の主な安定性試験

| 試験名 | 基準ロット | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 保存期間 |
|--------|--------------------|------|-------|---|-------|
| 長期保存試験 | パイロットスケール 3 ロット | 25°C | 60%RH | ポリエチレン袋 (二重) +アルミラミネート袋 ^a | 18 カ月 |
| 加速試験 | パイロットスケール 3 ロット | 40°C | 75%RH | | 6 カ月 |

a : [REDACTED]

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをアルミラミネート袋 [REDACTED] で [REDACTED] 室温保存するとき 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬を 40 mg 含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、カルナウバロウ、黄色三二酸化鉄及び三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は [REDACTED]、フィルムコーティング [REDACTED] からなる工程により製造される。また、[REDACTED] 及び [REDACTED] が重要工程とされ、[REDACTED] 及び [REDACTED] に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 3)。

- ・ CQA として、[REDACTED] 及び [REDACTED] を特定
- ・ [REDACTED] 及び [REDACTED] に基づく製造工程のリスク評価

表3 製剤の管理戦略の概要

| CQA | 管理方法 |
|------------|---------------|
| [REDACTED] | 製造方法、規格及び試験方法 |
| [REDACTED] | 製造方法、規格及び試験方法 |
| [REDACTED] | 製造方法、規格及び試験方法 |
| [REDACTED] | 規格及び試験方法 |
| [REDACTED] | 規格及び試験方法 |

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV/VIS）、純度試験【類縁物質（HPLC）】、製剤均一性【含量均一性試験（HPLC）】、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の主な安定性試験

| 試験名 | 基準ロット | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 保存期間 |
|--------|-------------------|------|-------|--|------|
| 長期保存試験 | パイロットスケール 3ロット | 25°C | 60%RH | PTP 包装 ^a +アルミラミネート袋 ^b | 18カ月 |
| 加速試験 | パイロットスケール 3ロット | 40°C | 75%RH | | 6カ月 |

a : [REDACTED]
b : [REDACTED]

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP ([REDACTED])
包装したものをアルミラミネート袋 ([REDACTED]) に包装し、室温保存するとき 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 GnRH 受容体に対する結合作用（CTD 4.2.1.1-1）

ラット、サル又はヒト GnRH 受容体を発現させた CHO 細胞から調製した細胞膜を用いて、非標化したウシ胎仔血清の非存在下又は存在下で、本薬（0.003～10 nmol/L）、GnRH（0.03～100 nmol/L）、GnRH アゴニストであるリュープロレリン（0.003～10 nmol/L）又はGnRH アンタゴニストである cetrorelix（0.003～10 nmol/L）をリュープロレリンの ¹²⁵I-標識体とともに室温で 1 時間インキュベーションし、各薬剤の GnRH 受容体に対する結合親和性を評価した結果、IC₅₀ 値は表5のとおりであった。

表5 ラット、サル及びヒト GnRH 受容体に対する結合親和性

| | ウシ胎仔血清濃度 (%) | IC ₅₀ (nmol/L) | | | |
|-----|-----------------|---------------------------|------|----------|------------|
| | | 本薬 | GnRH | リュープロレリン | cetrorelix |
| ラット | 0 | 2900 | 26 | 0.36 | 0.25 |
| | 40 | 9800 | 24 | 0.48 | 0.38 |
| サル | 0 | 0.15 | 17 | 2 | 0.28 |
| | 40 | 0.32 | 7.5 | 2.3 | 0.53 |
| ヒト | 0 | 0.12 | 31 | 2.9 | 0.85 |
| | 40 | 0.33 | 17 | 3 | 1.2 |

3.1.1.2 GnRH 誘発アラキドン酸遊離に対する作用 (CTD 4.2.1.1-2、3)

サル又はヒト GnRH 受容体を発現させた CHO 細胞を、非働化したサル又はヒト血漿の非存在下又は存在下で、アラキドン酸の³H-標識体とともに一晩インキュベーションして洗浄した後、本薬（サル：3～10000 nmol/L、ヒト：0.03～300 nmol/L）又は cetrorelix（サル：0.1～300 nmol/L、ヒト：0.1～300 nmol/L）を GnRH (1 nmol/L) による細胞刺激の 15 分前に添加し、細胞刺激の 45 分後に培養液中のアラキドン酸濃度を評価した結果、本薬及び cetrorelix は GnRH 誘発アラキドン酸遊離を濃度依存的に阻害し、IC₅₀ 値及び IC₉₀ 値は表 6 のとおりであった。

表6 サル及びヒト GnRH 受容体を発現させた CHO 細胞におけるアラキドン酸放出の抑制

| | 血漿濃度 (%) | 本薬 | | cetrorelix | |
|----|----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | IC ₅₀ (nmol/L) | IC ₉₀ (nmol/L) | IC ₅₀ (nmol/L) | IC ₉₀ (nmol/L) |
| サル | 0 | 16 | 77 | 0.78 | 3.0 |
| | 40 | 230 | 1700 | 12 | 49 |
| ヒト | 0 | 0.32 | 2.6 | 0.67 | 4.6 |
| | 40 | 1.6 | 18 | 4.5 | 75 |

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 カニクイザルにおける視床下部一下垂体軸に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4)

去勢カニクイザルに本薬 (0.1、0.3、1、3 mg/kg) 又は溶媒を単回経口投与し、投与 1、2、4、8、24 及び 48 時間後の血漿中 LH 濃度を測定した（各群 3 例）。その結果、本薬 1 及び 3 mg/kg 群では投与後に投与前と比較して血漿中 LH 濃度の低下が認められ、投与後 8 時間で最大抑制域に達し、本薬 1 mg/kg 群では投与 24 時間後、本薬 3 mg/kg 群では投与 48 時間後まで血漿中 LH 濃度の低値が持続した。本薬 0.1 及び 0.3 mg/kg 群では血漿中 LH 濃度への大きな影響は認められなかった。

3.1.2.2 ヒト GnRH 受容体ノックイン雌性マウスにおける視床下部一下垂体一性腺軸に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-7 (参考資料))

ヒト GnRH 受容体ノックイン雌性マウスに本薬 (30、100、200 mg/kg) 又は溶媒（非卵巣摘除群及び卵巣摘除群の 2 群を設定）を 1 日 2 回 4 週間経口投与し、下垂体における GnRH 受容体 mRNA 発現量、性周期、卵巣重量及び子宮重量、並びに海綿骨密度及び皮質骨密度を評価した（各群 8 例）。その結果、本薬 100 mg/kg 以上の群で持続的な発情間期を誘導し、溶媒（非卵巣摘除）群と比較して卵巣重量は本薬 30 mg/kg 以上の群で、子宮重量は本薬 100 mg/kg 以上の群で有意に低かった。また、下垂体における GnRH 受容体 mRNA の発現量は溶媒（非卵巣摘除）群と比較して本薬 100 mg/kg 以上の群で有意に低かった。一方、海綿骨密度及び皮質骨密度は溶媒（非卵巣摘除及び卵巣摘除）群と本薬群で差は認められなかった。本薬 100 mg/kg 以上の群で認められた持続的な発情間期は休薬約 5 日後より徐々に短縮し、性周期は休薬 28 日後までに溶媒（非卵巣摘除）群と同程度になった。本薬投与により減少した卵巣重量

及び子宮重量も休薬 14 日後までに回復した。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 GnRH 受容体以外の受容体、チャネル及びトランスポーター等への影響 (CTD 4.2.1.2-1 (参考資料))

134 種類の受容体、チャネル及びトランスポーター等に対する本薬 ($10 \mu\text{mol/L}$) の作用を酵素一放射性標識リガンド結合試験により評価した結果、本薬により放射性標識リガンドの結合が 50%以上阻害されたのはタキキニン NK₂受容体 (55%の阻害) のみであった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 7 のとおりであった。

表 7 安全性薬理試験成績の概略

| 項目 | 試験系 | 評価項目・方法等 | 投与量 | 投与経路 | 所見 | CTD |
|-------|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------------|-----------------|---|-----------|
| 中枢神経系 | SD ラット (雄 1 群 6 例) | FOB 法 (無麻酔下) | 0、200、600、2000 mg/kg 単回投与 | 経口 | なし | 4.2.1.3-3 |
| 心血管系 | hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞 | hERG 電流 | 0、0.3、3、30 $\mu\text{g/mL}$ | <i>in vitro</i> | 溶媒群と比較して 3 $\mu\text{g/mL}$ 以上で有意な阻害 (3 $\mu\text{g/mL}$ で 20.5%、30 $\mu\text{g/mL}$ で 78.5% 阻害) IC_{50} 値は 9.7 $\mu\text{g/mL}$ (15.6 $\mu\text{mol/L}$) | 4.2.1.3-1 |
| | カニクイザル (雄 4 例) | 血圧、心拍数、心電図 (無麻酔下) | 0、30、100、300 mg/kg 単回漸増投与 | 経口 | 100、300 mg/kg QT 間隔延長、QTc 間隔延長 | 4.2.1.3-2 |
| 呼吸系 | SD ラット (雄 1 群 8 例) | 呼吸数、一回換気量、分時換気量、Enhanced pause (無麻酔下) | 0、200、600、2000 mg/kg 単回投与 | 経口 | なし | 4.2.1.3-4 |

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、本薬の子宮筋腫に基づく臨床症状に対する作用について、以下のように説明した。*In vitro* 試験において、本薬のヒト GnRH 受容体に対する IC_{50} 値は GnRH、リュープロレリン及び cetrorelix よりも低く、サル又はヒト GnRH 受容体を発現させた CHO 細胞において GnRH 誘発アラキドン酸遊離を抑制した。また、*in vivo* 試験において、本薬の経口投与により、去勢カニクイザルの血漿中 LH 濃度が低下し、ヒト GnRH 受容体ノックイン雌性マウスの卵巣重量及び子宮重量の低下が認められた。GnRH は、下垂体に存在する GnRH 受容体に結合することで、卵巣からのエストロゲン等の分泌を制御する LH 及び FSH の分泌を促進すること、並びにエストロゲンの増加により子宮筋腫に基づく臨床症状は増悪することが知られている (Am Fam Physician. 2007; 75(10): 1503-8)。去勢の有無が GnRH 受容体阻害薬による血中 LH 濃度の低下作用に影響を及ぼすことが報告されていること (J Med Chem 2003; 46: 113-24、J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1697-704)、サルとヒトで本薬による GnRH 誘発アラキドン酸遊離抑制作用に種差が認められていること (3.1.1.2 参照)、マウスとヒトで GnRH 受容体下流分子及び GnRH の分泌量に種差がある可能性があること等を踏まえると、去勢カニクイザル及びヒト GnRH 受容体ノックインマウスを用いた *in vivo* 試験の結果に基づき、ヒトに本薬を臨床用量で投与した際の有効性を推定することには限界があるものの、本薬は GnRH 受容体を競合的に阻害することから、本薬投与によって血中のエ

ストロゲン濃度が低下することで子宮筋腫に基づく臨床症状を改善することが期待されると考える。

機構は、以下のように考える。申請者が説明したように本薬の臨床用量は臨床試験にて適切に検討する必要があるが、*in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果から、本薬の GnRH 受容体阻害作用及び血中エストロゲン濃度の制御に関する血漿中 LH 濃度の低下作用が示されており、子宮筋腫に基づく臨床症状の改善に寄与し得る本薬の薬理作用は示されていると判断する。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、本薬の心血管系に及ぼす影響の検討において認められた所見について、以下のように説明した。本薬 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度で hERG 電流の阻害が認められたが、その IC₅₀ 値は 9.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (15.6 $\mu\text{mol}/\text{L}$) であり、臨床用量 (40 mg) 投与時のヒトでの曝露量 (C_{\max} : 21.0 ng/mL) (6.2.2.1 参照) の約 462 倍であった。また、サルにおいて、本薬 100 mg/kg 以上の単回経口投与で QT 及び QTc 延長が認められたが、本薬 30 mg/kg の単回経口投与では影響は認められず、サルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験の雄 20 mg/kg 初回投与時の C_{\max} (平均値 : 816.8 ng/mL) から推定した 30 mg/kg 投与時の C_{\max} (平均値 : 1225.2 ng/mL) は日本人閉経前女性に本薬 40 mg を 1 日 1 回食前に 14 日間投与した際の C_{\max} の約 58 倍であった。以上より、本薬が臨床使用において心室再分極時間を延長させる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の心血管系に対する影響が認められた際の曝露量と本薬の臨床使用で想定される曝露量には十分な乖離があり、安全性薬理試験の成績からは、本薬の臨床使用において心血管系に対する影響が大きな問題となる可能性は示唆されていないと考える。一方、本薬の GnRH 誘発アラキドン酸遊離抑制作用に関する検討 (3.1.1.2 参照) では、本薬の曝露量と薬理作用の関係にはヒトとサルで種差の存在が示唆されていることも踏まえると、ヒトに本薬を臨床用量で投与した際の QT/QTc 間隔の延長を含めた心血管系に対する影響については、QT/QTc 評価試験の成績及び臨床試験における有害事象の発現状況等も踏まえて判断する必要がある (6.2.7 及び 7.R.2.6 参照)。その他、安全性薬理試験において、本薬の臨床使用で問題となるような結果は示されていないと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の血漿中濃度は LC/MS/MS 法により測定され、定量下限はラット及びサルで 0.5 ng/mL であった。本薬の ¹⁴C-標識体投与後の試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターを用いて測定された。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値土標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1~4、9、10)

雄性ラット及び雄性サルに本薬を単回経口又は静脈内投与したとき、本薬の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表8 本薬を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

| 動物種 | 投与経路 | 投与量(mg/kg) | 例数 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} ^a (h) | AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL(mL/h/kg) | V _{ss} (mL/kg) |
|-----|------|------------|----|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------|--------------|-------------------------|
| ラット | 経口 | 5 | 3 | 30.5±30.7 | 2.0 | 107.4±60.5 | 2.4±0.8 | — | — |
| | | 12 | 3 | 46.1±7.5 | 4.0 | 297.9±42.7 | 6.0±1.9 | — | — |
| | | 30 | 3 | 429.2±94.0 | 4.0 | 1681±283 | 5.0±0.5 | — | — |
| | 静脈内 | 0.5 | 3 | 57.3±4.9 ^b | — | 58.3±4.1 | 3.7±0.1 | 9335.4±678.2 | 38453.4±2148.7 |
| | | 2 | 3 | 362.2±55.2 ^b | — | 322.8±23.5 | 5.0±0.5 | 6204.0±421.3 | 24630.0±2138.2 |
| | | 10 | 3 | 2287±44 ^b | — | 2236±205 | 6.4±0.3 | 4472.5±414.9 | 16425.3±2443.2 |
| サル | 経口 | 1 | 4 | 44.8±23.7 | 0.75 | 180.6±53.2 | 5.5±0.5 | — | — |
| | | 5 | 4 | 367.2±159.7 | 2.0 | 2092.8±849.7 | 6.7±0.5 | — | — |
| | | 20 | 4 | 2080.6±129.4 | 2.0 | 14931.7±1159.0 | 5.4±0.2 | — | — |

a : 中央値

b : 投与 5 分後の値

— : 算出せず

雄性ラット（各 3 例）に、絶食下で、本薬 5 mg を単回経口投与及び本薬 1 mg を単回静脈内投与したとき、BA（用量補正した AUC₀₋₄₈ の比（経口投与/静脈内投与）として算出、以下同様）は 9.0% であった。

雄性サル（各 4 例）に、本薬 1 mg を絶食下又は飽食下で単回経口投与、及び本薬 0.2 mg を絶食下で単回静脈内投与し、本薬の薬物動態に及ぼす食餌の影響及び本薬の BA を検討した。本薬を経口投与したときの C_{max} 及び AUC₀₋₄₈ は、絶食下ではそれぞれ 3.7±2.2 ng/mL 及び 25.0±10.3 ng·h/mL、飽食下ではそれぞれ 0.7±0.5 ng/mL 及び 1.2±0.9 ng·h/mL であり、いずれも絶食下と比較して飽食下で低下した。また、本薬の T_{max}（中央値）は絶食下（1.5 時間）と比較して飽食下（0.25 時間）で早かった。本薬の BA は 6.9% であった。

雄性ラット（3 例）及び雄性サル（2 例）にそれぞれ本薬の ¹⁴C-標識体 30 及び 20 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中放射能濃度を測定した。血漿中放射能濃度は、ラットでは投与 2.0 時間後、サルでは投与 2.5 時間後に最も高値（それぞれ 0.596 及び 2.574 μg eq/mL）を示した。その後、血漿中放射能濃度は速やかに低下し、投与 24 時間後にはラットでは 0.011 μg eq/mL、サルでは 0.096 μg eq/mL となった。

4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2-2、6、9)

雌雄マウス、雌雄ラット及び雌雄サルに本薬を反復経口投与したとき、本薬の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。

表9 本薬を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

| 動物種 | 投与期間 | 投与量(mg/kg/日) | 測定時点(日目) | 例数 | C _{max} (ng/mL) | | AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL) | |
|-----|------|--------------|----------|----|--------------------------|---------------|-------------------------------|------------|
| | | | | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| マウス | 13週間 | 200 | 1 | 3 | 8817.8 | 8383.1 | 41233 | 32918 |
| | | | 91 | 3 | 12327.3 | 14302.6 | 45162 | 44665 |
| | | 600 | 1 | 3 | 12183.6 | 19109.5 | 62678 | 105011 |
| | | | 91 | 3 | 22062.4 | 25492.5 | 108063 | 127638 |
| | | 2000 | 1 | 3 | 17258.1 | 23502.4 | 121198 | 187525 |
| | | | 91 | 3 | 39174.4 | 35663.1 | 317603 | 375128 |
| ラット | 26週間 | 10 | 1 | 3 | 2.3±0.7 | 6.9±8.7 | 13±4 | 23±21 |
| | | | 177 | 3 | 38.0±15.1 | 62.1±27.0 | 212±70 | 249±80 |
| | | 30 | 1 | 3 | 65.4±73.9 | 94.3±72.6 | 350±345 | 296±156 |
| | | | 177 | 3 | 246.7±41.2 | 257.1±86.8 | 1653±474 | 1534±39 |
| | | 100 | 1 | 3 | 630.7±116.7 | 621.7±199.8 | 2937±860 | 2771±990 |
| | | | 177 | 3 | 875.0±518.1 | 1199.7±189.7 | 7152±4589 | 6109±870 |
| | | 300 | 1 | 3 | 1129.1±301.8 | 1127.6±107.4 | 6155±1609 | 6754±1359 |
| | | | 177 | 3 | 2911.2±523.5 | 2541.1±603.7 | 34077±12262 | 26951±1000 |
| サル | 39週間 | 1.5 | 1 | 4 | 20.2±10.4 | 26.0±21.0 | 103±44 | 91±58 |
| | | | 273 | 4 | 55.7±13.0 | 50.2±37.5 | 264±72 | 190±71 |
| | | 5 | 1 | 4 | 181.1±215.1 | 212.9±59.5 | 717±638 | 932±201 |
| | | | 273 | 4 | 230.1±129.0 | 333.9±56.7 | 1087±334 | 1554±353 |
| | | 15 | 1 | 4 | 1002.4±485.0 | 608.4±376.7 | 4173±1471 | 3021±1216 |
| | | | 273 | 4 | 989.8±34.5 | 895.0±95.9 | 5046±409 | 5349±213 |
| | | 50 | 1 | 4 | 2815.9±910.0 | 2810.2±1195.6 | 16813±8835 | 16251±6278 |
| | | | 273 | 4 | 3048.5±838.5 | 2472.7±1345.4 | 19906±6692 | 19369±9372 |

4.1.3 吸収部位 (CTD 4.2.2.2-5)

雄性ラット(3例)に、絶食下で本薬の¹⁴C-標識体5mg/mLを胃、十二指腸、空腸、回腸又は大腸ループ内に単回投与したとき、本薬のAUC₀₋₄はそれぞれ0.009±0.008、2.109±0.466、0.411±0.266、1.392±1.187及び0.174±0.086μg·h/mLであり、本薬の吸収は十二指腸で最も多く、次いで回腸、空腸、大腸、胃の順に多かった。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-1~5)

雌雄白色ラットに本薬の¹⁴C-標識体5mg/kgを単回経口投与し、投与1、4、8、24、72及び168時間後に各組織中の放射能濃度を測定した(3例/時点)。大部分の組織において放射能濃度は投与4又は8時間後に最も高値を示し、最高放射能濃度が血漿中(0.016及び0.020μg/mL、雄及び雌の順、以下同順)と比較して特に高かった組織は、肝臓(4.708及び3.399μg/g)、腸壁(4.871及び6.746μg/g)、胃壁(1.599及び2.256μg/g)、腎臓(0.866及び1.257μg/g)、副腎(0.881及び1.094μg/g)、甲状腺(1.130及び1.072μg/g)及び下垂体(1.197及び1.166μg/g)であった。雌雄ともに、投与168時間後にはほとんどの組織で放射能濃度は定量下限未満まで低下し、放射能の残留性は認められなかった。

雄性有色ラットに本薬の¹⁴C-標識体5mg/kgを単回経口投与し、投与4時間、8時間、24時間、72時間、168時間、2週間、6週間及び12週間後に血漿中及び眼球内放射能濃度を測定した(3例/時点)。有色ラットにおける血漿中放射能濃度の推移は上記の白色ラットの結果と類似していたが、有色ラットの眼球内放射能濃度は白色ラットと比較して高く、有色ラットでは投与12週間後にも眼球内に放射能が検出された。

雌雄白色ラットに本薬の¹⁴C-標識体5mg/kgを単回経口投与し、投与1、4、8、24及び72時間後に放

射能の分布を全身オートラジオグラフィーにより評価した（2例/時点）。放射能は投与4～8時間後までに広く組織に分布し、下垂体、甲状腺、肝臓、脾臓及び腎臓で高い放射能が認められたが、いずれの組織においても投与72時間後までに放射能は消失した。

4.2.2 血漿タンパク結合性（CTD 4.2.2.3-6）

マウス、ラット及びサルの血漿に本薬の¹⁴C-標識体0.05～5 μg/mL（最終濃度）を添加したとき、本薬のタンパク結合率はそれぞれ80.1～83.2、73.6～76.3及び56.6～59.1%であり、検討した濃度範囲では、本薬のタンパク結合率は一定であった。

4.2.3 血球移行性（CTD 4.2.2.3-1、7、8）

ラット及びサルの血液に本薬の¹⁴C-標識体0.05～5 μg/mL（最終濃度）を添加したとき、本薬の血球移行率は45.3～48.7及び57.4～58.5%であり、検討した濃度範囲では、本薬の血球移行率は一定であった。

雄性ラット（3例）に本薬の¹⁴C-標識体5 mg/kgを、雄性サル（2例）に本薬の¹⁴C-標識体1 mg/kgを単回経口投与し、投与1、4、8及び24時間後における本薬の血球移行率を検討した結果、ラットではそれぞれ41.8、61.3、51.3及び41.4%、サルではそれぞれ38.5、35.1、26.7及び23.4%であった。

4.2.4 経胎盤移行性（CTD 4.2.2.3-9）

妊娠18日目のラットに本薬の¹⁴C-標識体30 mg/kgを単回経口投与し、投与1、4、8、24及び48時間後に各組織中の放射能濃度を測定した（3例/時点）。母体血漿中及び胎盤中の放射能濃度は、投与4時間後に最も高値（それぞれ0.276 μg/mL及び1.932 μg/g）を示し、投与48時間後にはそれぞれ0.006 μg/mL及び0.278 μg/gまで低下した。また、胎児血漿中及び胎児中の放射能濃度は、投与8時間後に最も高値（それぞれ0.031 μg/mL及び0.105 μg/g）を示し、投与48時間後にはそれぞれ定量下限未満及び0.019 μg/gまで低下した。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝

4.3.1.1 本薬の代謝（CTD 4.2.2.4-7）

マウス、ラット、イヌ及びサルの肝ミクロソームに本薬の¹⁴C-標識体を10 μmol/L（最終濃度）添加し、37°Cで1時間インキュベーションしたとき、本薬の代謝物として、マウス及びラットでは主にMetabolite-B（ジフルオロベンゼン環の水酸化体）、イヌ及びサルでは主にMetabolite-A（メトキシピリダジンのO-脱メチル化体）が認められた。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物（CTD 4.2.2.4-3、4）

雄性ラット（3例）に本薬の¹⁴C-標識体30 mg/kgを、雄性サル（2例）に本薬の¹⁴C-標識体20 mg/kgを単回経口投与したとき、いずれの測定時点（ラットでは投与2、4及び6時間後、サルでは投与1、4、8及び24時間後）においても血漿中には未変化体が最も多く認められた。また、いずれの動物種においてもMetabolite-A、Metabolite-B及びMetabolite-C（メトキシウレアのN-脱メトキシ化体）の血漿中濃度はいずれも血漿中放射能の10%未満であった。

4.3.2.2 尿中及び糞中代謝物 (CTD 4.2.2.4-5、6)

雄性ラットに本薬の¹⁴C-標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中には主に未変化体が排泄された (91.7% (試料中放射能に対する割合、以下同様))。また、投与 48 時間後までの糞中には主に Metabolite-C が排泄され (61.6%)、糞中に排泄された未変化体は 8.3% であった。

雄性サルに本薬の¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中には主に未変化体が排泄された (55.8%)。また、投与 72 時間後までの糞中には主に Metabolite-C が排泄され (50.0%)、糞中に排泄された未変化体は 2.5% であった。

4.3.2.3 胆汁中代謝物 (CTD 4.2.2.4-5)

胆管カニューレを留置した雄性ラットに本薬の¹⁴C-標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの胆汁中には主に Metabolite-B が排泄され (38.5% (胆汁中放射能に対する割合、以下同様))、胆汁中に排泄された未変化体は 8.8% であった。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び呼気中排泄 (CTD 4.2.2.5-1、4.2.2.3-8)

雄性ラットに本薬の¹⁴C-標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの放射能の尿中、糞中及び呼気中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は、それぞれ 1.3、96.0 及び 0.3% であった。

雄性サルに本薬の¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 4.9 及び 91.6% であった。

4.4.2 胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-2)

胆管カニューレを留置した雄性ラットに本薬の¹⁴C-標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの放射能の胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) は 37.4% であった。

4.4.3 乳汁移行 (CTD 4.2.2.5-3、4)

出産後 14 日目のラットに本薬の¹⁴C-標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中及び乳汁中放射能濃度はいずれも投与 2 時間後に最も高値を示した。乳汁中放射能濃度の最高値 (4.262 µg eq/mL) は、血漿中放射能濃度の最高値 (0.441 µg eq/mL) よりも高い値を示したが、投与 48 時間後には 0.057 µg eq/mL まで低下した。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、本薬の非臨床薬物動態の評価は適切と判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、ラットを用いた組織分布試験において放射能の高い集積が認められた組織又は放射能の消失が緩徐であった組織について、当該組織に本薬又は代謝物が滞留することで、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性はないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットを用いた組織分布試験の結果、肝臓、腸、甲状腺、腎臓及び下垂体で放射能の高い集積が認められること、並びに本薬又は代謝物はメラニンに対する親和性を有

することが示された。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）では、肝臓、腸、腎臓及び下垂体に PLD を示す所見（細胞空胞化、泡沫細胞浸潤又は核片貪食細胞の増加）が認められたが、これらの所見はラットでは回復性は検討されていないが、サルではいずれも本薬投与期間終了後に回復性又は回復傾向が認められた。また、マウス及びラットを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）では腎臓の尿細管上皮の壊死等が認められ、サルを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）では肝細胞の単細胞壊死、胆汁栓、クッパー細胞の色素沈着等が認められたが、これらの腎臓及び肝臓に関連する所見が認められた用量における本薬の AUC₀₋₂₄ は、臨床用量（40 mg）投与時のヒトでの曝露量（AUC₀₋₂₄ : 101 ng·h/mL）

（6.2.2.1 参照）のそれぞれ約 108 倍以上及び約 51 倍以上であり、本薬投与による腎臓及び肝臓への影響には十分な安全域があると考える。甲状腺並びにメラニン含有組織である眼球及び皮膚については、いずれの動物種においても検討された最高用量まで本薬に関連する異常所見は認められなかった。

国内臨床試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験）の併合解析において、各組織に関連する有害事象の発現割合は表 10 のとおりであった。腸及び眼に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群と本薬群で同程度であった。肝臓、腎臓、皮膚並びに甲状腺及び下垂体に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高かったが、リュープロレリン群と同程度であった。腎臓並びに甲状腺及び下垂体に関連する有害事象について、本薬群で認められた有害事象の重症度はいずれも軽度で、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。肝臓に関連する有害事象について、本薬群で認められた有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。本薬群では治験薬の投与中止に至った有害事象が本薬 20 mg 群 1 例（肝機能検査値上昇）、本薬 40 mg 群 2 例（肝機能検査値上昇、ALT 増加）に認められたが、いずれも本薬の投与中止後に回復した。皮膚に関連する有害事象について、本薬群で認められた有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。本薬群では治験薬の投与中止に至った有害事象が本薬 40 mg 群 1 例（薬疹）に認められたが、本薬の投与中止後に回復した。

以上より、本薬の臨床使用において、ラットを用いた組織分布試験において放射能の高い集積が認められた組織又は放射能の消失の遅延が認められた組織における安全性の懸念は小さいと考える。

表 10 国内臨床試験における各組織に関連する有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

| 有害事象 | 本薬 10 mg 群 (151 例) | 本薬 20 mg 群 (155 例) | 本薬 40 mg 群 (328 例) | リュープロレリン群 (222 例) | プラセボ群 (186 例) |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------|
| 肝臓に関連する有害事象 ^a | 1.3 (2) | 3.9 (6) | 10.4 (34) | 11.3 (25) | 2.2 (4) |
| 腸に関連する有害事象 ^b | 16.6 (25) | 12.3 (19) | 15.9 (52) | 23.0 (51) | 16.7 (31) |
| 甲状腺及び下垂体に関連する有害事象 ^c | 2.0 (3) | 1.9 (3) | 5.2 (17) | 7.2 (16) | 1.1 (2) |
| 腎臓に関連する有害事象 ^d | 0.7 (1) | 2.6 (4) | 2.1 (7) | 2.7 (6) | 0 (0) |
| 眼に関連する有害事象 ^e | 2.0 (3) | 0 (0) | 2.4 (8) | 3.2 (7) | 2.2 (4) |
| 皮膚に関連する有害事象 ^f | 11.3 (17) | 14.2 (22) | 17.4 (57) | 20.7 (46) | 9.7 (18) |

% (例数)

CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験を併合

a : MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害」広域検索

b : MedDRA SOC「胃腸障害」、並びに HLGT「悪性および詳細不明の消化管新生物」及び「消化器の良性新生物」

c : MedDRA SOC「内分泌障害」及び「代謝および栄養障害」、並びに HLGT「悪性および詳細不明の内分泌新生物」及び「内分泌検査（性ホルモン検査を含む）」

d : MedDRA SOC「腎および尿路障害」及び HLGT「腎尿路系検査および尿検査」

e : MedDRA SOC「眼障害」

f : MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」

機構は、以下のように考える。ラットを用いた組織分布試験において放射能の高い集積が認められた

組織又は放射能の消失が緩徐であった組織のうち、肝臓について、臨床用量(40 mg)をヒトに投与した際の曝露量と比較して相当高い曝露量ではあるが、毒性試験で肝毒性が認められており、臨床試験において本薬の用量増加に伴い肝臓に関連する有害事象の発現割合が増加する傾向が認められていること、及び本薬 40 mg 群における発現割合は肝機能障害に関する注意喚起がなされているリュープロレリンと同程度であることを踏まえると、本薬の臨床使用にあたっては肝臓への影響について注意が必要であり、本薬投与時の肝機能障害の詳細は、7.R.2.5 で議論する。一方、肝臓以外の組織については、非臨床試験及び臨床試験における関連所見の発現状況を踏まえると、本薬又は本薬の代謝物が滞留することによる安全性上の問題は示唆されていないと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（光毒性試験、不純物の遺伝毒性試験、性周期への影響を検討する試験）の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びサルを用いた単回投与毒性試験が実施され（表 11）、本薬の急性毒性が評価された。

表 11 単回投与毒性試験

| 試験系 | 投与経路 | 用量(mg/kg) | 主な所見 | 概略の致死量(mg/kg) | 添付資料 CTD |
|-----------|------|---|---|---------------|-----------|
| 雌雄ラット(SD) | 経口 | 0 ^a 、200、600、2000 | 2000：糞量減少、混濁尿 | >2000 | 4.2.3.1-1 |
| 雌雄ラット(SD) | 静脈内 | 0 ^b 、0 ^c 、9、30、90 | 死亡：90（雄 5/5 例、雌 4/5 例）、強直性及び間代性痙攣、呼吸緩徐、肺の暗赤色化 ≥30：伏臥位、自発運動低下、振戦（雌） | 90 | 4.2.3.1-3 |
| 雌雄カニクイザル | 経口 | 0 ^d 、60→200→600→2000 | 急性毒性について、7 日間隔用量漸増単回投与試験にて評価 ≥200：ALT・CK の増加 ≥600：嘔吐、好中球数・AST・総ビリルビン・BUN・クレアチニンの増加、リンパ球数・カリウム・クロラайдの減少 2000：体重減少、無機リンの増加、カルシウムの減少 | >2000 | 4.2.3.1-4 |

a : 0.5% (w/v) メチルセルロース溶液

b : 生理食塩水

c : 25% (v/v) N,N-ジメチルホルムアミド及び 35% (v/v) ポリエチレングリコール 400 を含む生理食塩水

d : 6 mg/mL のクエン酸を含む 0.5% (w/v) メチルセルロース溶液

5.2 反復投与毒性試験

マウス（4 及び 13 週間）、ラット（2、4、13 及び 26 週間）及びサル（2、4 及び 39 週間）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 12）。主な毒性所見は、肝臓及び腎臓への影響、並びに PLD であった。なお、マウス（13 週間）、ラット（26 週間）及びサル（39 週間）を用いた反復経口投与毒性試験での無毒性量（マウス：600 mg/kg/日、ラット：30 mg/kg/日（雄）及び 100 mg/kg/日（雌）、サル：1.5 mg/kg/日）における曝露量（AUC₀₋₂₄）は、マウスで 117851 ng·h/mL、ラットで 1653 ng·h/mL（雄）及び 6109 ng·h/mL（雌）、サルで 227 ng·h/mL であり、臨床用量(40 mg) 投与時のヒトでの曝露量（AUC₀₋₂₄：101 ng·h/mL）（6.2.2.1 参照）と比較して、マウスで 1170 倍、ラットで 16 倍（雄）及び 60 倍（雌）、サルで 2 倍であ

った。

表 12 反復投与毒性試験

| 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量 (mg/kg/日) | 主な所見 | 無毒性量 (mg/kg/日) | 添付資料 CTD |
|---------------|------|---------------|---------------------------------|--|-------------------|-----------------|
| 雌雄マウス(B6C3F1) | 経口 | 4週 (1回/日) | 0 ^a 、60、200、600、2000 | 2000:腎臓の尿細管上皮の壊死・好塩基性尿細管 | 600 | 4.2.3.2-1 参考 |
| 雌雄マウス(B6C3F1) | 経口 | 13週 (1回/日) | 0 ^a 、200、600、2000 | 2000:赤血球数・Hb濃度・ヘマトクリット値の減少、脾臓重量の増加、腎臓重量の減少、腎臓の尿細管上皮の壊死・好塩基性尿細管、脾臓の髓外造血亢進、大腿骨・胸骨骨髓の顆粒球系造血細胞の増加、盲腸・結腸の粘膜上皮過形成・炎症細胞浸潤 | 600 | 4.2.3.2-2 |
| 雌雄ラット(SD) | 経口 | 2週 (1回/日) | 0 ^a 、30、100、300 | ≥100:精巣の泡沫細胞浸潤 | 30(雄) 300(雌) | 4.2.3.2-3 参考 |
| 雌雄ラット(SD) | 経口 | 4週 (1回/日) | 0 ^a 、10、30、300、2000 | 死亡:2000(雄8/10例、雌5/10例)、自発運動低下、腺胃粘膜の赤色巣・白色巣、脾臓の萎縮、十二指腸粘膜の赤色巣(雄)、副腎腫大(雄)、胸腺・精巣・前立腺・精囊の萎縮(雄)、PLD関連所見(肝臓・腎臓・心臓・肺・脾臓等の泡沫細胞浸潤・細胞空胞化・核片貪食細胞増加) ≥300空胞化リンパ球率の増加、PLD関連所見(肺・精巣の泡沫細胞浸潤・尿細管の細胞空胞化、腸間膜リンパ節の核片貪食細胞増加) 2000:体重増加抑制(雄)、摂餌量減少、糞量減少、尿量増加、混濁尿、尿pH低下(雄)、自発運動低下、流涎、皮毛の汚れ、脱毛(雌)、切歯の白色化、AST・ALTの増加、BUNの増加(雄)、肺の混濁、盲腸の拡張、腎臓の白色巣、肺の重量増加、肝臓の重量増加(雌)、前立腺重量の減少(雄)、PLD関連所見(肝臓・腎臓・心臓・肺・脾臓等の細胞空胞化・泡沫細胞浸潤・リンパ組織の核片貪食細胞増加・心筋・副腎皮質の細胞質のミエリン様層状構造物)、尿細管・心筋線維等の壊死、脾臓・胸腺などの萎縮、消化管のびらん・潰瘍、腎臓の尿細管の変性・拡張・硝子円柱・硝子滴沈着・炎症性細胞浸潤・心筋線維の鉱質沈着・ハーダー腺の色素沈着・心臓・舌の単核細胞浸潤 | 30 | 4.2.3.2-4 |
| 雌雄ラット(SD) | 経口 | 13週 (1回/日) | 0 ^a 、30、100、300、1000 | 死亡:1000(雄1/10例)、混濁尿、体重・摂餌量減少、自発運動低下、呼吸緩徐、PLD関連所見(肝臓・腎臓・心臓・肺・脾臓等の泡沫細胞浸潤・細胞空胞化・核片貪食細胞の増加) ≥100:PLD関連所見(精巣の泡沫細胞浸潤)、精巣上皮細胞の好酸性結晶物沈着 ≥300:PLD関連所見(肺の泡沫細胞浸潤・頸下リンパ節の泡沫細胞浸潤(雄)) 1000:混濁尿、切歯の白色化(雄)、空胞化リンパ球率の増加、肺の白色点・腎尿細管・骨格筋・エナメル上皮細胞の壊死・リンパ組織の萎縮・腎臓の腎尿細管変性・細胞円柱・腎集合管上皮・移行上皮の過形成・炎症性細胞浸潤・PLD関連所見(肝臓・腎臓・肺・脾臓等の細胞空胞化・泡沫細胞浸潤・核片貪食細胞増加) | 30(雄) 100(雌) | 4.2.3.2-5 |

| 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量(mg/kg/日) | 主な所見 | 無毒性量(mg/kg/日) | 添付資料CTD |
|-----------|------|-----------|-------------------------------|---|-------------------|-----------------|
| 雌雄ラット(SD) | 経口 | 26週(1回/日) | 0 ^a 、10、30、100、300 | ≥100 : PLD 関連所見 (精巣の泡沫細胞浸潤)、精巣上皮細胞の好酸性結晶物沈着 300 : 混濁尿 | 30 (雄) 100 (雌) | 4.2.3.2-6 |
| 雌雄カニクイザル | 経口 | 2週(1回/日) | 0 ^b 、20、40、100 | ≥40 : PLD 関連所見 (十二指腸・盲腸の泡沫細胞浸潤、胃の壁細胞の空胞化) 100 : 混濁尿、ALT・ロイシンアミノペプチダーゼ・グルタミン酸デヒドロゲナーゼの増加、ASTの増加 (雄)、肝臓の暗赤色化、胆汁栓、肝細胞・類洞細胞の色素沈着、肝細胞の単細胞壊死、PLD 関連所見 (肺・脾臓・空腸・回腸・結腸・直腸等の泡沫細胞浸潤) | 20 (雄) 40 (雌) | 4.2.3.2-7 参考 |
| 雌雄カニクイザル | 経口 | 4週(1回/日) | 0 ^b 、5、10、20、100 | ≥10 : PLD 関連所見 (骨髄・空腸・盲腸・胸腺・頸下リンパ節・腸間膜リンパ節の核片食細胞の増加、頸下リンパ節・腸間膜リンパ節の泡沫細胞浸潤) ≥20 : 混濁尿、PLD 関連所見 (脾臓・胃・十二指腸・回腸・結腸・直腸の核片食細胞の増加、胃の壁細胞の空胞化) 100 : AST・ALT の増加、胆汁栓、肝細胞の単細胞壊死、肝細胞・クッパー細胞の色素沈着、PLD 関連所見 (肺の泡沫細胞浸潤、脾臓の腺房細胞の空胞化・チモーゲン顆粒の減少、骨髄のミエリン様小体を含むリソソームの増加) | 5 | 4.2.3.2-8 |
| 雌雄カニクイザル | 経口 | 39週(1回/日) | 0 ^b 、1.5、5、15、50 | ≥5 : 卵巣重量・黄体数の減少 ^c 、PLD 関連所見 (胃の壁細胞の空胞化・核片食細胞の増加、頸下リンパ節・腸間膜リンパ節の泡沫細胞浸潤 ^d) ≥15 : ALP の増加、PLD 関連所見 (骨髄・脾臓・盲腸・結腸・頸下リンパ節・腸間膜リンパ節における核片食細胞増加) 50 : 月経頻度の減少 ^c 、混濁尿、AST・ALT・総コレステロール・リン脂質の増加、肝臓の暗赤色化、胆汁栓、クッパー細胞の色素沈着、PLD 関連所見 (十二指腸・回腸・直腸の核片食細胞增加) 回復性 : あり | 1.5 | 4.2.3.2-9 |

a : 0.5% (w/v) メチルセルロース溶液

b : 6 mg/mL のクエン酸を含む 0.5% (w/v) メチルセルロース溶液

c : 薬理作用に起因する変化であると判断された。

d : 1.5 mg/kg/日群においても腸間膜リンパ節の泡沫細胞浸潤が認められたが、傷害性変化を伴わない軽微な変化であったことから毒性学的意義は低いと判断された。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験及び CHL 細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット骨髄細胞を用いた小核試験が実施され、遺伝毒性は示されなかった (表 13)。

表 13 遺伝毒性試験

| 試験の種類 | 試験系 | 代謝活性化 (処置) | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$ 又は $\mu\text{g}/\text{mL}$) 用量 (mg/kg) | 試験成績 | 添付資料 CTD |
|-----------------|---------------------------------|---|--|------|-------------|
| <i>in vitro</i> | 細菌を用いる 復帰突然変異試験 (Ames 試験) | ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌：WP2 _{uvrA} | S9 -/+ 0 ^a 、39.1、78.1、156、313、625、1250、 2500、5000 | 陰性 | 4.2.3.3.1-1 |
| <i>in vitro</i> | CHL 細胞を用いた 染色体異常試験 | CHL 細胞 | S9 - (6 時間) 0 ^a 、150、200、250 | 陰性 | 4.2.3.3.1-2 |
| | | | S9 + (6 時間) 0 ^a 、300、350、400 | | |
| | | | S9 - (24 時間) 0 ^a 、26.2、32.8、41.0、51.2、64 | | |
| <i>in vivo</i> | げつ歯類を用いた 小核試験 | 雄ラット (SD) 骨髄 | 0 ^b 、500、1000、2000 | 陰性 | 4.2.3.3.2-1 |

a : DMSO

b : 0.5% (w/v) メチルセルロース溶液

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた 2 年間がん原性試験が実施され、がん原性は示されなかった（表 14）。

表 14 がん原性試験

| 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 主な病変 | 用量 匹 | (mg/kg/日) | | | | 非発がん量 (mg/kg/ 日) | 添付資料 CTD | | | | |
|-----------------------|------|---------------|-------------|---------|---|----------------|-------|----------------|------------------------|-------------|--|--|--|--|
| | | | | | 0 ^a | 10 | 30 | 100 | | | | | | |
| | | | | | 雌雄 55 | 雌雄 55 | 雌雄 55 | 雌雄 55 | | | | | | |
| 腫瘍性病変 | | | | | | | | | | | | | | |
| 雌雄 マウス (B6C3F1) | 経口 | 24 カ月 | 大腿骨骨髄 | 雄 | 0 | 0 | 0 | 2 ^b | 100 | 4.2.3.4.1-1 | | | | |
| | | | 血管腫 | 雌 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| | | | 大腿骨骨髄 | 雄 | 2 | 1 | 1 | 1 | | | | | | |
| | | | 血管肉腫 | 雌 | 1 | 2 | 3 | 1 | | | | | | |
| | | | 諸組織 血管腫 | 雄 | 3 | 0 | 1 | 3 | | | | | | |
| | | | 諸組織 血管腫 | 雌 | 2 | 1 | 2 | 0 | | | | | | |
| | | | 諸組織 血管肉腫 | 雄 | 7 | 5 | 3 | 3 | | | | | | |
| | | | 諸組織 血管肉腫 | 雌 | 3 | 5 | 3 | 2 | | | | | | |
| | | | 非腫瘍性病変 | 雌 雄 | なし | | | | | | | | | |
| | | | 腫瘍性病変 | 主な病変 | (mg/kg/日) | | | | 600 | 4.2.3.4.1-2 | | | | |
| 雌雄 ラット (SD) | 経口 | 24 カ月 | | | 0 ^a | 10 | 30 | 200 | | | | | | |
| | | | | | 雌雄 60 | 雌雄 60 | 雌雄 60 | 雌雄 60 | | | | | | |
| | | | | | PLD 関連所見 (骨髄・頸下リンパ節・精巣のマクロファージの腫大・色素沈着)、肝臓の虎斑状変異肝細胞 ^d 、腎臓の乳頭部上皮・集合管の過形成 ^d | | | | | | | | | |
| | | | | | 雌 雄 | | | | | | | | | |
| | | 乳腺 腺腫 | | 雄 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| | | | | 雌 | 0 | 0 | 1 | 1 | | | | | | |
| | | | | 雄 | 0 | 0 | 1 | 1 | | | | | | |
| | | | | 雌 | 19 | 15 | 16 | 15 | | | | | | |
| | | | | 雄 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| | | | | 雌 | 1 | 0 | 1 | 1 | | | | | | |
| | | | | 雄 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| | | | | 雌 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| | | | | 雄 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| | | | | 雌 | 11 | 11 | 16 | 13 | | | | | | |
| | | 乳腺 線維腺腫内腺癌 | | 雄 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| | | | | 雌 | 23 | 22 | 25 | 16 | | | | | | |
| | | | | 雄 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| | | | | 雌 | 0 | 7 ^c | 3 | 1 | | | | | | |
| | | | | 雄 | | | | | | | | | | |

a : 0.5% (w/v) メチルセルロース溶液

b : 複数施設での B6C3F1 マウスの背景データ (新毒性病理組織学、西村書店; 2017) の範囲内であることから、本薬に起因する変化でないと判断された。

c : 統計学的に有意な増加が認められたものの、用量相関性が認められること、他の乳腺腫瘍の増加が認められないことから本薬投与に起因する変化でないと判断された。

d : 軽微な変化であったこと等から毒性学的意義は低いと判断された。

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 15）。雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では生殖能への影響は示されなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では全胎児死亡が認められ、本薬の薬理作用に起因すると考察されている。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では生殖能及び出生児の発生への影響は示されなかった。ラット及びウサギでの胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット : 1000 mg/kg/日、ウサギ : 3 mg/kg/日）における曝露量（AUC₀₋₂₄）は、それぞれ 79209 及び 25 ng·h/mL であり、臨床用量（40 mg）投与時のヒトでの曝露量（AUC₀₋₂₄ : 101 ng·h/mL）と比較して、ラットで 784 倍、ウサギで 0.2 倍であった。

表 15 生殖発生毒性試験

| 試験の種類 | 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量 (mg/kg/日) | 主な所見 | 無毒性量 (mg/kg/日) | 添付資料 CTD |
|-----------------------|-----------|------|--|-----------------------------|---|---|-------------|
| 受胎能及び着床までの初期胚発生試験 | 雌雄ラット(SD) | 経口 | 交配前 14 日～剖検前日 (雄) 又は妊娠第 6 日 (雌) (1回/日) | 0 ^a 、40、200、1000 | 親動物： 1000：摂餌量減少、体重增加抑制(雄)、切歯の欠落(雄) | 親動物 (一般毒性)： 200 (生殖能)： 1000 | 4.2.3.5.1-2 |
| 胚・胎児発生試験 | 雌ラット(SD) | 経口 | 妊娠第 6 日～第 17 日 (1回/日) | 0 ^a 、40、200、1000 | 母動物： 1000：体重增加抑制、摂餌量減少 | 母動物 (一般毒性)： 200 胚・胎児発生： 1000 | 4.2.3.5.2-2 |
| | 雌ウサギ(JW) | 経口 | 妊娠第 6 日～第 18 日 (1回/日) | 0 ^a 、0.3、1、3、9 | 母動物： 所見なし 胎児： 9:全胎児死亡、胎児死亡率の増加、生存児数の減少、外表異常発現率の増加 ^b | 母動物 (一般毒性)： 9 胚・胎児発生： 3 | 4.2.3.5.2-2 |
| 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験 | 雌ラット(SD) | 経口 | 母動物： 妊娠第 6 日～分娩後 20 日 (1回/日) | 0 ^a 、20、100、1000 | 母動物： 1000：体重增加抑制、摂餌量減少 F1 出生児： 所見なし | 母動物 (一般毒性)： 100 (生殖能)： 1000 F1 出生児の発生： 1000 | 4.2.3.5.3-1 |

a : 0.5% (w/v) メチルセルロース溶液

b : 脳膜瘤・眼瞼開裂と爪欠損がそれぞれ別の胎児で 1 例ずつ認められたものであり、特定の外表異常の発現率が増加したものではないことから、本薬投与の影響ではないと判断された。

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験

マウス線維芽細胞及びラットを用いた光毒性試験が実施され、本薬の光毒性が臨床上問題となる可能性は低いと判断された（表 16）。

表 16 光毒性試験

| 試験の種類 | 試験系 | 試験方法 | 主な所見 | 添付資料 CTD |
|-------|------------------------|--|-----------------------|-------------|
| 光毒性試験 | マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3 | 0、1.563、3.125、6.25、12.5、25、50、100、200 µg/mL UV-A 照射 | 光毒性あり (光刺激係数 15.5) | 4.2.3.7.7-2 |
| | 雄ヘアレスマウス (SKH1) | 0、200、600、2000 mg/kg を単回経口投与し、投与後に、0.5MED の紫外線を照射 | 所見なし | 4.2.3.7.7-3 |

5.6.2 不純物の毒性試験

ICH M7 ガイドラインを参考に、本薬の類縁物質の遺伝毒性評価として、DEREK 及び MultiCASE を用いた *in silico* 解析を実施したところ、U-2 は変異原性ポテンシャルが示されたことから、U-2 の遺伝毒性

試験(表17)が実施された。当該試験の結果からU-2のヒトにおける遺伝毒性リスクは低いと考察され、クラス5に分類された。

表17 不純物U-2の遺伝毒性試験

| 試験の種類 | | 試験系 | 代謝活性化 (処置) | 濃度(μg/plate又はμg/mL) 用量(mg/kg/日) | 試験成績 | 添付資料 CTD |
|--|--|---|--|---|--------------------------------------|----------------------------|
| <i>in vitro</i> 細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames試験) | | ネズミチフス菌:TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌:WP2uvrA | ラットS9-/+ ヒトS9-/+ | 0、39.1~5000 0、19.5~625 (TA100、TA1537) 0、39.1~2500 (TA98、TA1535) 0、156~5000 (WP2uvrA) | ≥625 μg/plateのTA98株(ラットS9+で陽性) 陰性 | 4.2.3.7.6-3 4.2.3.7.6-6 |
| CHL細胞を用いた染色体異常試験 | | CHL細胞 | ラットS9-(6時間) ラットS9+(6時間) ラットS9-(24時間) | 0 ^a 、10~300 0 ^a 、120~600 0 ^a 、5~80 | 陰性 | 4.2.3.7.6-8 |
| <i>in vivo</i> げっ歯類を用いた遺伝子突然変異試験 | | 雄マウス(Muta) 肝臓・骨髄 | | 0 ^b 、20~300 | 陰性 | 4.2.3.7.6-10 |
| 不定期DNA合成試験(UDS試験) | | 雄ラット(SD) 肝臓 | | 0 ^b 、500~2000 | 陰性 | 4.2.3.7.6-13 |
| げっ歯類を用いた小核試験 | | 雄ラット(SD) 骨髄 | | 0 ^b 、125~1000 | 陰性 | 4.2.3.7.6-14 |

a: DMSO

b: 0.5% (w/v) メチルセルロース溶液

5.6.3 性周期への影響を検討する試験

本薬投与時の性周期への影響を評価する試験が実施された(表18)。本薬投与時に性周期への影響は示されなかった。

表18 性周期への影響を検討する試験

| 試験の種類 | 試験系 | 試験方法 | 主な所見 | 添付資料 CTD |
|-----------|----------|--|-----------|-------------------|
| 性周期への影響試験 | 雌ラット(SD) | 0 ^a 、40、200、1000 mg/kg/日を14日間経口投与 | 性周期への影響なし | 参考 4.2.3.5.1-1 |

a: 0.5% (w/v) メチルセルロース溶液

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において、肝臓への影響を除き、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 肝臓及び腎臓への影響について

申請者は、ラット及びサルを用いた反復経口投与毒性試験で認められた肝臓への影響、並びにマウス及びラットを用いた反復経口投与毒性試験で認められた腎臓への影響について、それぞれ以下のように説明した。ラット及びサルを用いた反復経口投与毒性試験での肝臓の所見の無毒性量(ラット:300 mg/kg/

日、サル：15 mg/kg/日）における曝露量（AUC₀₋₂₄）は、ラットで 30514 ng·h/mL、サルで 5198 ng·h/mL であり、臨床用量（40 mg）投与時のヒトでの曝露量（AUC₀₋₂₄ : 101 ng·h/mL）と比較して、ラットで 302 倍、サルで 51 倍であった。また、マウス及びラットを用いた反復経口投与毒性試験での腎臓の所見の無毒性量（マウス：600 mg/kg/日、ラット：300 mg/kg/日）における曝露量（AUC₀₋₂₄）は、マウスで 117851 ng·h/mL、ラットで 23915 ng·h/mL であり、臨床用量（40 mg）投与時のヒトでの曝露量（AUC₀₋₂₄ : 101 ng·h/mL）と比較して、マウスで 1170 倍、ラットで 237 倍であった。したがって、マウス、ラット又はサルで認められた肝臓及び腎臓への影響については、十分な安全域があることから、ヒトへの外挿性は低いと考える。

機構は、毒性試験における肝毒性及び腎毒性に関する所見は申請者が説明するように臨床用量（40 mg）をヒトに投与した際の曝露量と比較して相当高い曝露量でのみ認められたが、臨床試験における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況から、本薬の臨床使用にあたっては肝臓への影響について注意が必要であると考えることから、臨床使用における本薬投与時の肝機能障害の詳細は、7.R.2.5 で議論する。

5.R.2 PLDについて

申請者は、ラット及びサルを用いた反復経口投与毒性試験で複数の臓器に PLD 関連所見が認められることから、本薬投与と PLD の関係及び本薬の臨床使用時における PLD の発現リスクについて、以下のように説明した。PLD は陽イオン性両親媒性構造を有する薬物を投与した際に多く発現する適応性の変化であることが報告されている（Expert Opin Drug Saf 2006; 5: 567-83）。一般に PLD は陽イオン性両親媒性構造を有する薬物の曝露量が高い場合にヒトでも発現する可能性は否定できないとされており、ラット及びサルにおける PLD 関連所見の無毒性量（ラット：30 mg/kg/日（雄）及び 100 mg/kg/日（雌）、サル：1.5 mg/kg/日）における曝露量は本薬の臨床用量（40 mg）投与時のヒトでの曝露量（AUC₀₋₂₄ : 101 ng·h/mL）と比較して、ラットで 16 倍（雄）及び 60 倍（雌）、サルで 2 倍であった。ラット 4 及び 13 週間反復経口投与毒性試験の死亡例（2000 及び 1000 mg/kg/日群）においては PLD に伴う心筋細胞の空胞化が認められ、PLD に関連した心機能低下による死亡が疑われたものの、これ以外にラット及びサルを用いた反復経口投与毒性試験で PLD に関連した重篤な臓器障害は認められなかった。死亡例が認められたラットの 1000 mg/kg/日における曝露量（AUC₀₋₂₄ : 93767 ng·h/mL）は本薬の臨床用量（40 mg）投与時のヒトでの曝露量（AUC₀₋₂₄ : 101 ng·h/mL）と比較して 930 倍であった。ラットにおいて回復性は検討されていないものの、サル 39 週間反復経口投与毒性試験では PLD 関連所見はいずれも本薬投与期間終了後に回復性又は回復傾向を示した。臨床試験の併合解析の結果、リン脂質症に関連する有害事象¹⁾は認められていない。以上のことから、本薬の臨床使用時における PLD の発現リスクは低いと考える。

機構は、申請者の説明は妥当であり、本薬の臨床使用時における PLD の発現リスクは低いと判断する。

5.R.3 本薬の胚・胎児発生に対する影響について

申請者は、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた胎児毒性（5.5 参照）の原因について以下のように説明した。当該試験では全胎児死亡等の胎児毒性が認められたが、全胎児死亡が認めら

¹⁾ MedDRA PT 「リン脂質症」

れた全ての母動物において着床後早期の胚死亡を示す着床痕が認められたこと等から、本薬投与が着床又は着床後早期の胚発生に影響を及ぼしたものと考える。GnRH 受容体に対する阻害作用を有する本薬によって血漿中 LH 濃度が低下すること（3.1.2.1 参照）から、LH 濃度の低下に起因するプロゲステロン濃度の低下によって妊娠の維持が困難となり（Encyclopedia of REPRODUCTION Vol.3. Academic Press, 1998.）、胎児死亡等が発現したものと考える。この検討結果を踏まえ、本薬の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌とする。

機構は、申請者の説明は妥当であり、本薬の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌とした上で、当該試験で認められた胎児毒性については添付文書等で適切に情報提供する必要があると判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CCT-001 試験）では、市販予定製剤とフィルム層に含まれる着色剤のみが異なる T2 製剤（10、20 及び 40 mg 錠）が使用された。また、子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CCT-002 試験及び 3008 試験）及び本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した臨床試験（1011 試験）では、市販予定製剤である 40 mg 錠が使用された。なお、T2 製剤 20 mg 錠は含量違い BE ガイドライン及び処方変更 BE ガイドラインに則り、市販予定製剤との BE が溶出試験により示されている。

本薬の血漿中濃度は、LC/MS/MS 法により測定され、定量下限は 0.01 ng/mL であった。

6.1.1 食事の影響（1011 試験、CTD 5.3.4.1-1）

日本人閉経前健康成人女性 12 例を対象に、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する目的で、本薬 40 mg（市販予定製剤 40 mg 錠 1 錠）を絶食下（治験薬投与日の前夜より 10 時間以上絶食、以下同様）、食前（食事開始 30 分前、以下同様）又は食後（食事開始 30 分後、以下同様）に単回経口投与する 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日以上）。

絶食下投与に対する食後投与の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.45 [0.28, 0.74] 及び 0.53 [0.41, 0.68] であった。また、絶食下投与に対する食前投与の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.13 [0.70, 1.82] 及び 0.84 [0.66, 1.07] であった。

6.1.2 絶対的 BA 試験（1009 試験、CTD 5.3.3.1-3）

外国人健康成人男性 6 例に、本薬 80 mg を単回経口投与及び本薬の ^{14}C -標識体 80 μ g を単回静脈内投与したとき、本薬の AUC_{0-168} は、経口投与では 233.1 ± 106.3 ng·h/mL、静脈内投与では 2.2 ± 0.4 ng·h/mL であり、絶対的 BA（用量補正した AUC_{0-168} の比（経口投与/静脈内投与）として算出）は 11.6% であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行 (CTD 4.2.2.3-6、7)

ヒト血漿に本薬の¹⁴C-標識体0.05～5 μg/mL（最終濃度）を添加したとき、本薬のタンパク結合率は68.2～70.8%であり、検討した濃度範囲では、本薬のタンパク結合率は一定であった。

ヒト血液に本薬の¹⁴C-標識体 0.05～5 μg/mL（最終濃度）を添加したとき、本薬の血球移行率は 45.9～50.8%であり、検討した濃度範囲では、本薬の血球移行率は一定であった。

6.2.1.2 *In vitro* 代謝

6.2.1.2.1 本薬の代謝 (CTD 4.2.2.4-7、8)

ヒト肝ミクロソームに本薬の¹⁴C-標識体を 10 μmol/L（最終濃度）添加し、37°Cで 1 時間インキュベーションしたとき、主な代謝物として Metabolite-A 及び Metabolite-B が認められた。

6.2.1.2.2 本薬の代謝に関する CYP 分子種の同定 (CTD 4.2.2.4-8～10)

ヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に、本薬の¹⁴C-標識体 10 μmol/L（最終濃度）を添加し、37°Cで 30 分間インキュベーションしたとき、本薬の消失速度は CYP3A4 発現系 (66.1 pmol/h/pmol P450) で最も速く、次いで CYP2C8 発現系 (12.8 pmol/h/pmol P450) 及び CYP2C19 発現系 (4.8 pmol/h/pmol P450) の順に速かった。主な代謝物として、CYP3A4 発現系では Metabolite-A、CYP2C8 及び CYP2C19 発現系では Metabolite-B が認められた。

ヒト肝ミクロソームに、本薬の¹⁴C-標識体 10 μmol/L（最終濃度）を添加し、本薬の消失速度と各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 及び CYP4A11) の基質の消失速度の相関を検討した結果、本薬の消失速度は CYP3A4/5 と最も強い相関を示し、CYP2C8 とも相関を示した。

以上の検討結果より、申請者は、本薬の代謝に関する主な CYP 分子種は CYP3A4 及び CYP2C8 であると推定した。

6.2.1.3 酵素阻害 (CTD 4.2.2.4-11、12)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬 3～100 μmol/L（最終濃度）の阻害作用を検討した。本薬は、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 52、73 及び 16 μmol/L であった。その他の CYP 分子種に対する本薬の IC₅₀ は 100 μmol/L 超であった。また、本薬はいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的な阻害作用は示さなかった。

ヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬 1～30 μmol/L（最終濃度）の阻害作用を検討した。本薬は、CYP2C8 に対する阻害作用を示し、本薬非存在下と比較して本薬 30 μmol/L 存在下では CYP2C8 活性は 64.1% 阻害された。

6.2.1.4 酵素誘導 (CTD 4.2.2.4-13、14)

ヒト初代培養肝細胞に本薬 1～30 μmol/L（最終濃度）を添加し、37°Cで 48 時間インキュベーションしたときの本薬の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討した。本薬は濃度依存的に CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を増加させ、その増加割合は最大で陽性対照 (CYP2B6 : フェノ

バルビタール 1000 μmol/L、CYP3A4：リファンピシン 10 μmol/L) 添加時における CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加を 100%とした場合のそれぞれ 33.4 及び 77.7%に相当した。検討した最高濃度においても、本薬は CYP1A2 の mRNA 発現量に対してほとんど影響を及ぼさなかった。

ヒト初代培養肝細胞に本薬 1～30 μmol/L (最終濃度) を添加したとき、本薬は濃度依存的に CYP3A4 活性を増加させ、検討された最高濃度において、その増加割合はリファンピシン 10 μmol/L 添加時における CYP3A4 活性の増加を 100%とした場合の 63.4～67.3%に相当した。

6.2.1.5 トランスポーターに関する検討 (CTD 4.2.2.2-11、4.2.2.6-2～4)

Caco-2 細胞に、本薬の ^{14}C -標識体 3 μmol/L (最終濃度) を添加したとき、本薬の頂端膜側から基底膜側への P_{app} ($P_{app A \rightarrow B}$) は $0.513 \pm 0.120 \times 10^{-6}$ cm/s、本薬の基底膜側から頂端膜側への P_{app} ($P_{app B \rightarrow A}$) は $8.43 \pm 0.75 \times 10^{-6}$ cm/s であり、本薬の排出比 ($P_{app B \rightarrow A}/P_{app A \rightarrow B}$) は 16.4 であった。また、キニジン (P-gp の阻害剤)、Ko143 (BCRP の阻害剤) 及び GF120918 (P-gp 及び BCRP の阻害剤) を添加したときの本薬の排出比はそれぞれ 2.2、15.1 及び 0.7 であり、キニジン又は GF120918 の添加により本薬の排出比の低下が認められた。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に、本薬の ^{14}C -標識体 1 又は 10 μmol/L (最終濃度) を添加したとき、本薬の細胞内取込みはコントロール細胞と同程度であった。

Caco-2 細胞を用いて、P-gp を介したジゴキシンの ^3H -標識体の輸送に対する本薬 (10～1000 μmol/L、最終濃度) の阻害作用を検討した結果、 IC_{50} は 61.2 μmol/L であった。

BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて、BCRP を介したプラゾシンの ^3H -標識体の輸送に対する本薬 (1～100 μmol/L、最終濃度) の阻害作用を検討した結果、 IC_{50} は 24.9 μmol/L であった。

OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた HEK293 細胞、又は OAT1 若しくは OAT3 を発現させた S2 細胞を用いて、各トランスポーターの基質の輸送に対する本薬 (0.3～30 μmol/L、最終濃度) の阻害作用を検討した結果、本薬は MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 10.9 及び 3.75 μmol/L であった。検討された最高濃度においても、その他のトランスポーターに対して本薬はほとんど阻害作用を示さなかった。

6.2.1.6 タンパク結合を介した相互作用 (CTD 4.2.2.6-1)

ヒト血漿に本薬 0.1 μg/mL (最終濃度) 及びワルファリン、イブプロフェン、ジゴキシン又はプロプラノロールを添加したとき、本薬の添加により、これらの薬剤の血漿タンパク結合率はほとんど変動しなかった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人を対象とした単回及び反復投与試験 (CPH-001 試験、CTD 5.3.3.1-1)

日本人閉経前健康成人女性 60 例に、本薬 1、5、10、20、40 又は 80 mg を絶食下で単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。

表 19 本薬を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg) | 例数 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} ^a (h) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|-------------|----|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 1 | 10 | 0.09082±0.031561 | 1.50 | 0.7674±0.38652 | 7.096±2.8350 |
| 5 | 10 | 0.6269±0.42411 | 0.50 | 6.270±3.7706 | 15.99±2.0491 |
| 10 | 10 | 1.351±0.35838 | 0.75 | 13.67±4.5695 | 17.93±1.8000 |
| 20 | 10 | 5.144±3.1715 | 1.25 | 47.22±25.260 | 19.83±1.9322 |
| 40 | 10 | 13.53±7.0915 | 4.00 | 117.1±55.054 | 18.54±1.7174 |
| 80 | 10 | 59.26±37.425 | 4.00 | 396.2±170.88 | 18.31±1.7898 |

a : 中央値

日本人閉経前健康成人女性 24 例に、本薬 40 mg を絶食下又は食後に単回経口投与、及び本薬 40 mg を絶食下又は食前に単回経口投与し、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を 2 群 2 期クロスオーバー法により検討した。絶食下投与に対する食後投与の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.315 [0.192, 0.516] 及び 0.442 [0.351, 0.556] であった。また、絶食下投与に対する食前投与の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.545 [1.000, 2.387] 及び 0.770 [0.628, 0.945] であった。

日本人閉経前健康成人女性 34 例に、本薬 10、20 若しくは 40 mg を食後に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与、又は本薬 40 mg を食前に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。投与 1 及び 14 日目のいずれにおいても本薬 40 mg 投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_T は食後投与と比較して食前投与で高かった。また、本薬投与後の血清 E₂ 濃度を検討した結果、本薬 20 mg 群を除き、本薬投与 24 時間以内に血清 E₂ 濃度の平均値はベースラインより低くなり、その後、試験期間中はベースライン値よりも低い値で推移した。本薬 40 mg を反復投与した場合の血清 E₂ 濃度は食前投与及び食後投与のいずれにおいても閉経レベル (20 pg/mL 以下、産婦人科診療ガイドライン) で維持された。

表 20 本薬を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg) | 食事 条件 | 例数 | 測定時点 (日目) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} ^a (h) | AUC _T (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|-------------|----------|----|--------------|-----------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 10 | 食後 | 9 | 1 | 1.037±0.57784 | 1.50 | 8.772±3.7015 | 12.50±3.0084 |
| | | 9 | 14 | 1.546±1.0987 | 1.50 | 14.99±4.6917 | 21.60±8.9571 |
| 20 | 食後 | 9 | 1 | 1.836±0.62790 | 1.50 | 17.17±3.0261 | 18.05±8.6700 |
| | | 9 | 14 | 3.811±1.8778 | 1.50 | 35.76±10.775 | 23.70±10.942 |
| 40 | 食後 | 8 | 1 | 3.775±0.95137 | 1.00 | 36.98±5.4722 | 12.92±2.9092 |
| | | 8 | 14 | 7.996±3.5102 | 1.25 | 82.60±27.852 | 19.24±2.6490 |
| | 食前 | 8 | 1 | 13.90±10.564 | 0.50 | 52.18±41.773 | 16.01±5.1135 |
| | | 8 | 14 | 20.95±15.447 | 1.00 | 100.5±44.178 | 24.60±7.4014 |

a : 中央値

6.2.2.2 外国人を対象とした単回及び反復投与試験 (101 試験、CTD 5.3.3.1-4)

外国人閉経前健康成人女性 60 例に、本薬 1、5、10、20、40 又は 80 mg を絶食下で単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 本薬を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg) | 例数 | C_{max} (ng/mL) | t_{max}^a (h) | $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|-------------|----|----------------------|--------------------|-------------------------------|------------------|
| 1 | 10 | 0.1424±0.06242 | 0.78 | 1.072±0.3395 | 6.3215±1.52713 |
| 5 | 10 | 0.6132±0.21943 | 0.99 | 8.046±2.7729 | 14.5419±1.42534 |
| 10 | 10 | 1.9032±1.13706 | 1.02 | 16.956±3.9843 | 15.5803±2.51796 |
| 20 | 10 | 4.4462±2.81666 | 1.75 | 45.162±23.0727 | 16.1307±0.84847 |
| 40 | 10 | 11.4330±7.73259 | 1.50 | 103.684±47.8892 | 16.0930±2.67703 |
| 80 | 10 | 51.4120±66.66872 | 4.00 | 348.096±238.0285 | 15.8132±1.75965 |

a : 中央値

外国人閉経前健康成人女性 27 例に、本薬 10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回絶食下で 14 日間反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22 本薬を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg) | 例数 | 測定時点 (日目) | C_{max} (ng/mL) | t_{max}^a (h) | AUC_{τ} (ng·h/mL) |
|-------------|----|--------------|----------------------|--------------------|---------------------------|
| 10 | 9 | 1 | 1.3902±0.43020 | 1.00 | 9.001±3.1805 |
| | 9 | 14 | 2.3456±1.06976 | 0.98 | 20.626±7.7049 |
| 20 | 9 | 1 | 8.0944±7.36850 | 1.00 | 30.368±22.3518 |
| | 9 | 14 | 10.8400±9.40906 | 1.48 | 57.102±27.5719 |
| 40 | 9 | 1 | 17.8356±8.45057 | 1.48 | 68.591±29.0593 |
| | 9 | 14 | 19.3289±8.71450 | 1.00 | 114.497±30.4617 |

a : 中央値

6.2.2.3 マスバランス試験 (1009 試験、CTD 5.3.3.1-3)

外国人健康成人男性 6 例に、本薬の ^{14}C -標識体 80 mg を単回経口投与したとき、投与 288 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率(投与放射能に対する割合)はそれぞれ 4.4 ± 0.8 及び $82.7\pm6.4\%$ であり、放射能は主に糞中に排泄された。糞中には主に Metabolite-C が排泄され (糞中放射能に占める割合 : $40.6\pm4.9\%$ 、以下同様)、未変化体は $4.2\pm2.9\%$ 排泄された。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (CCT-001 試験、CTD 5.3.5.1-1)

日本人子宮筋腫患者を対象に、本薬 10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回食前に反復経口投与したときの本薬の C_{trough} は、表 23 のとおりであり、いずれの用量においても本薬の血漿中濃度は投与 2 週後までに定常状態に達することが示唆された。

表 23 本薬の C_{trough} (ng/mL)

| 投与量 (mg) | 測定時点 | | |
|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 投与 2 週後 | 投与 4 週後 | 投与 8 週後 |
| 10 | 0.3014±0.14726 (47) | 0.3137±0.16146 (48) | 0.3588±0.23052 (47) |
| 20 | 0.6759±0.30270 (55) | 0.7570±0.32646 (54) | 0.7488±0.38867 (52) |
| 40 | 1.828±1.6257 (54) | 1.908±1.4775 (53) | 1.661±0.82268 (54) |

平均値±標準偏差 (例数)

また、本薬投与後の E_2 、LH、FSH 及びプロゲステロンの血清中濃度の推移は、表 24～表 27 のとおりであった。血清 E_2 濃度の平均値は、本薬 40 mg 群では投与 2 週後から閉経レベル付近まで低下し、その

低下作用は投与 12 週後まで持続した。一方、本薬 10 及び 20 mg 群では、血清 E₂ 濃度の被験者間でのばらつきが大きく、血清 E₂ 濃度の平均値は閉経レベルまで達しなかった。血清 LH 濃度及び血清 FSH 濃度の平均値は、本薬の投与期間を通して用量依存的に低下する傾向が認められた。また、血清プロゲステロン濃度の平均値は、本薬 20 及び 40 mg では、本薬の投与期間を通して上昇しなかった。

表 24 血清 E₂ 濃度の推移 (pg/mL) (FAS)

| 投与量 (mg) | 測定時点 | | | | | |
|-------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|--------------------|----------------------|
| | ベースライン | 投与 2 週後 | 投与 4 週後 | 投与 8 週後 | 投与 12 週後 | 後観察期 ^a |
| 10 | 65.3±54.56 (48) | 121.9±136.59 (48) | 94.7±173.48 (48) | 94.9±122.88 (47) | 77.5±78.01 (47) | 220.4±630.74 (48) |
| 20 | 75.2±119.12 (55) | 81.9±136.28 (55) | 46.1±65.99 (55) | 47.3±62.07 (53) | 41.0±93.65 (53) | 144.0±129.70 (55) |
| 40 | 55.1±51.43 (54) | 20.8±59.95 (54) | 11.6±37.71 (54) | 14.1±60.08 (54) | 9.0±25.58 (54) | 189.4±153.87 (54) |

平均値±標準偏差 (例数)

a : 治験薬投与終了 28 日後

表 25 血清 LH 濃度の推移 (mIU/mL) (FAS)

| 投与量 (mg) | 測定時点 | | | | | |
|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| | ベースライン | 投与 2 週後 | 投与 4 週後 | 投与 8 週後 | 投与 12 週後 | 後観察期 ^a |
| 10 | 4.139±2.8170 (48) | 5.897±6.1026 (48) | 3.808±3.8253 (48) | 5.953±8.6143 (47) | 5.054±5.9127 (47) | 5.837±5.7110 (48) |
| 20 | 4.563±2.9435 (55) | 3.077±2.8810 (55) | 3.257±8.7064 (55) | 3.138±2.9479 (53) | 3.760±5.5700 (53) | 6.565±8.6281 (55) |
| 40 | 3.781±2.1849 (54) | 1.469±1.7776 (54) | 1.279±1.7214 (54) | 1.576±3.4273 (54) | 1.779±3.4962 (54) | 6.881±10.0041 (54) |

平均値±標準偏差 (例数)

a : 治験薬投与終了 28 日後

表 26 血清 FSH 濃度の推移 (mIU/mL) (FAS)

| 投与量 (mg) | 測定時点 | | | | | |
|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | ベースライン | 投与 2 週後 | 投与 4 週後 | 投与 8 週後 | 投与 12 週後 | 後観察期 ^a |
| 10 | 8.086±5.7335 (48) | 6.426±3.4331 (48) | 5.613±3.1100 (48) | 6.241±3.0392 (47) | 6.065±3.1520 (47) | 6.940±6.8303 (48) |
| 20 | 8.479±7.1975 (55) | 6.306±2.8502 (55) | 5.151±3.3327 (55) | 5.143±2.2136 (53) | 5.578±2.0662 (53) | 6.828±7.9337 (55) |
| 40 | 7.829±4.8846 (54) | 4.953±2.7921 (54) | 3.869±2.1540 (54) | 3.652±2.1943 (54) | 3.996±3.0266 (54) | 5.747±6.4427 (54) |

平均値±標準偏差 (例数)

a : 治験薬投与終了 28 日後

表 27 血清プロゲステロン濃度の推移 (ng/mL) (FAS)

| 投与量 (mg) | 測定時点 | | | | | |
|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | ベースライン | 投与 2 週後 | 投与 4 週後 | 投与 8 週後 | 投与 12 週後 | 後観察期 ^a |
| 10 | 0.335±0.5285 (48) | 2.796±5.5397 (48) | 3.449±4.9653 (48) | 2.277±4.5311 (47) | 3.430±5.7878 (47) | 4.971±8.1503 (48) |
| 20 | 0.650±1.2778 (55) | 0.607±2.6951 (55) | 2.333±4.2118 (55) | 1.326±2.5201 (53) | 0.877±2.3288 (53) | 5.334±7.2682 (55) |
| 40 | 0.574±1.8310 (54) | 0.288±0.2588 (54) | 0.320±0.3175 (54) | 0.241±0.1397 (54) | 0.432±1.1163 (54) | 9.112±8.2192 (54) |

平均値±標準偏差 (例数)

a : 治験薬投与終了 28 日後

6.2.3.2 過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象とした国内第III相試験 (CCT-002 試験、CTD 5.3.5.1-2)

日本人子宮筋腫患者を対象に、本薬 40 mg を 1 日 1 回食前に反復経口投与又はリュープロレリン 1.88 若しくは 3.75 mg を 4 週に 1 回反復皮下投与したときの E₂、LH、FSH 及びプロゲステロンの血清中濃度の推移は、表 28～表 31 のとおりであった。

リュープロレリン群では、投与 2 週後における血清 E₂ 濃度の平均値がベースラインと比較して増加したが、本薬群では投与 2 週後から血清 E₂ 濃度の平均値が閉経レベル付近まで低下した。投与 4 週後以降の E₂ の血清中濃度の平均値の推移は両群で類似しており、いずれも閉経レベル未満で維持された。また、いずれの投与群においても、本薬の投与期間を通して、血清 LH 濃度及び血清 FSH 濃度の平均値はベースラインから低下したが、血清プロゲステロン濃度の平均値に明らかな変化は認められなかった。

表 28 血清 E₂ 濃度の推移 (pg/mL) (FAS)

| 投与群 | 測定時点 | | | | | |
|-----------|----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| | ベースライン | 投与 2 週後 | 投与 4 週後 | 投与 12 週後 | 投与 24 週後 | 後観察期 ^a |
| 本薬群 | 69.6±119.01 (138) | 27.7±63.92 (136) | 11.8±18.60 (137) | 17.9±42.01 (129) | 15.8±56.57 (122) | 118.5±99.45 (136) |
| リュープロレリン群 | 57.0±77.44 (142) | 152.7±298.59 (142) | 16.2±44.98 (142) | 10.3±11.33 (140) | 10.9±12.03 (131) | 38.1±56.99 (141) |

平均値±標準偏差

a : 治験薬投与終了 28 日後

表 29 血清 LH 濃度の推移 (mIU/mL) (FAS)

| 投与群 | 測定時点 | | | | | |
|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| | ベースライン | 投与 2 週後 | 投与 4 週後 | 投与 12 週後 | 投与 24 週後 | 後観察期 ^a |
| 本薬群 | 4.132±3.1886 (138) | 1.555±3.4093 (136) | 1.222±2.8822 (137) | 1.363±1.7835 (129) | 1.958±3.5740 (122) | 7.653±10.2235 (136) |
| リュープロレリン群 | 3.975±3.4869 (142) | 2.499±1.4949 (142) | 0.848±0.6581 (142) | 0.273±0.1630 (140) | 0.328±0.4801 (131) | 1.316±1.4633 (141) |

平均値±標準偏差

a : 治験薬投与終了 28 日後

表 30 血清 FSH 濃度の推移 (mIU/mL) (FAS)

| 投与群 | 測定時点 | | | | | |
|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | ベースライン | 投与 2 週後 | 投与 4 週後 | 投与 12 週後 | 投与 24 週後 | 後観察期 ^a |
| 本薬群 | 8.898±6.7635 (138) | 5.023±5.4342 (136) | 3.942±3.2732 (137) | 3.302±2.1866 (129) | 3.922±3.9499 (122) | 8.178±9.7750 (136) |
| リュープロレリン群 | 8.386±7.4036 (142) | 3.076±2.3648 (142) | 2.798±1.3266 (142) | 4.156±1.5787 (140) | 4.414±2.0117 (131) | 5.711±3.0015 (141) |

平均値±標準偏差

a : 治験薬投与終了 28 日後

表 31 血清プロゲステロン濃度の推移 (ng/mL) (FAS)

| 投与群 | 測定時点 | | | | | |
|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | ベースライン | 投与 2 週後 | 投与 4 週後 | 投与 12 週後 | 投与 24 週後 | 後観察期 ^a |
| 本薬群 | 0.32±0.349 (138) | 0.28±0.918 (136) | 0.39±1.407 (137) | 0.22±0.510 (129) | 0.24±0.426 (122) | 5.72±7.385 (136) |
| リュープロレリン群 | 0.35±0.667 (142) | 0.63±1.619 (142) | 0.40±2.061 (142) | 0.13±0.083 (140) | 0.16±0.074 (131) | 0.91±3.683 (141) |

平均値±標準偏差

a : 治験薬投与終了 28 日後

6.2.4 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.5.1-1)

日本人子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (CCT-001 試験) における 157 例から得られた血漿中本薬濃度のデータ (1200 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析が実施された。本解析では、健康成人女性を対象とした国内外の第Ⅰ相試験 (CPH-001 試験及び 101 試験) で得られた食後投与時の血漿中本薬濃度のデータに基づき構築した、1 次吸収及び 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルを基本モデルとして用いた。なお、 V_p/F 及び Q/F については、基本モデルから推定された値 ($V_p/F : 4670 \text{ L}$, $Q/F : 548 \text{ h}^{-1}$) を用いた。

本薬の ka 及び F_{rel} に対する共変量の候補は、年齢、体重、BMI、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、尿素窒素、総タンパク、尿酸、クレアチニン、AST、ALT、ALP、乳酸脱水素酵素、 γ -GTP、CK 及びトリグリセリドとされたが、いずれの因子も共変量として選択されなかった。最終モデルにおける本薬の母集団薬物動態パラメータ (変動係数%) は、 CL/F が 198 L/h (7.88%)、 V_c/F が 328 L (33.2%)、 ka が 0.428 h^{-1} (23.3%)、 F_{rel} が 0.351 (12.1%) であった。

最終モデルを用いて、日本人子宮筋腫患者に本薬 10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータの推定値は、表 32 のとおりであった。

表 32 子宮筋腫患者に本薬を反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ (推定値)

| 投与量 (mg) | 例数 | C_{max} (ng/mL) | C_{trough} (ng/mL) | AUC_t (ng·h/mL) |
|-------------|----|----------------------|-------------------------|----------------------|
| 10 | 48 | 1.40 ± 0.839 | 0.305 ± 0.123 | 13.0 ± 5.17 |
| 20 | 54 | 3.28 ± 1.52 | 0.721 ± 0.269 | 30.7 ± 11.3 |
| 40 | 53 | 8.73 ± 5.02 | 1.85 ± 0.963 | 78.6 ± 41.1 |

6.2.5 内因性要因の検討

6.2.5.1 肝機能障害者を対象とした試験 (MVT-601-1002、CTD 5.3.3.3-1)

外国人の肝機能正常被験者、軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 5~6) 及び中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 7~9) 各 8 例 (肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害患者は男性 5 例、女性 3 例、軽度肝機能障害患者は男性 8 例) に、本薬 40 mg を絶食下で単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 33 のとおりであった。

表 33 本薬を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

| | C_{max} (ng/mL) | t_{max}^a (h) | $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) | V_d/F (L) |
|------------|----------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------|
| 肝機能正常被験者 | 19.0 ± 16.1 | 3.00 | 149 ± 86.8^b | 48.7 ± 11.2^b | 430 ± 405^b | 24900 ± 12800^b |
| 軽度肝機能障害患者 | 12.8 ± 7.42 | 2.00 | 97.8 ± 43.4 | 51.7 ± 17.6 | 635 ± 691 | 38800 ± 24200 |
| 中等度肝機能障害患者 | 28.5 ± 36.3 | 1.50 | 152 ± 111 | 50.6 ± 12.1 | 460 ± 360 | 29800 ± 20400 |

a : 中央値

b : 7 例

6.2.5.2 腎機能障害者を対象とした試験 (MVT-601-1003、CTD 5.3.3.3-2)

外国人の腎機能正常被験者 (Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニクリアランス : 90 mL/min 以上) 及び重度腎機能障害患者 (MDRD 式に基づく推定糸球体濾過率 : 30 mL/min/1.73 m² 未満) 各 8 例 (男性 6 例、女性 2 例) に、本薬 40 mg を絶食下で単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 34 のとおりであった。

表 34 本薬を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

| | C_{max} (ng/mL) | t_{max}^a (h) | $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) | V_z/F (L) |
|-----------|----------------------|--------------------|-------------------------------|------------------------|----------------------|--------------------------|
| 腎機能正常被験者 | 16.5±10.5 | 0.76 | 129±90.3 ^b | 74.6±31.1 ^b | 414±193 ^b | 45300±32000 ^b |
| 重度腎機能障害患者 | 17.1±8.28 | 3.13 | 172±62.4 | 60.2±14.1 | 258±83.1 | 22400±8070 |

a : 中央値

b : 7例

6.2.6 薬物相互作用の検討

6.2.6.1 カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン、ミダゾラム (102試験、CTD 5.3.3.4-4)

外国人健康成人 16 例（男性 6 例、女性 10 例）を対象に、1 及び 10 日目に各 CYP 分子種の基質薬（カフェイン 200 mg、トルブタミド 500 mg、デキストロメトルファン 30 mg 及びミダゾラム 4 mg）を同時に単回経口投与し、4~10 日目に本薬 20 mg を 1 日 1 回絶食下で反復経口投与したとき、基質薬単独投与時（1 日目）に対する本薬併用投与時（10 日目）の各基質薬及び代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、表 35 のとおりであった。

表 35 各基質薬及び代謝物の薬物動態に及ぼす本薬併用投与の影響

| 測定対象 | C_{max} | $AUC_{0-\infty}$ |
|-------------------------|-------------------|-------------------|
| カフェイン (CYP1A2 基質) | | |
| カフェイン | 0.92 [0.87, 0.97] | 0.97 [0.89, 1.05] |
| 1,7-パラキサンチン | 0.97 [0.93, 1.01] | 0.99 [0.94, 1.06] |
| トルブタミド (CYP2C9 基質) | | |
| トルブタミド | 1.02 [0.98, 1.06] | 0.99 [0.93, 1.05] |
| 4-ヒドロキシトルブタミド | 1.01 [0.95, 1.08] | 0.98 [0.95, 1.02] |
| カルボキシトルブタミド | 0.99 [0.94, 1.05] | 0.98 [0.95, 1.00] |
| デキストロメトルファン (CYP2D6 基質) | | |
| デキストロメトルファン | 0.81 [0.69, 0.94] | 0.82 [0.68, 1.00] |
| デキストルファン | 1.08 [1.01, 1.15] | 1.09 [1.04, 1.13] |
| ミダゾラム (CYP3A 基質) | | |
| ミダゾラム | 1.06 [0.91, 1.24] | 1.11 [1.00, 1.23] |
| 1-ヒドロキシミダゾラム | 0.96 [0.81, 1.15] | 0.96 [0.87, 1.06] |

本薬非併用時に対する併用時の幾何平均値の比 [90%CI]

6.2.6.2 フルコナゾール、アトルバスタチン (C27005 試験、CTD 5.3.3.4-2)

外国人健康成人 40 例（各群 20 例（男女各 10 例））を対象に、1 及び 10 日目に本薬 40 mg を食前に単回経口投与し、フルコナゾールを 6 日目に 400 mg 及び 7~14 日目に 200 mg、又は 6~14 日目にアトルバスタチン 80 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、本薬単独投与時（1 日目）に対するフルコナゾール併用投与時（10 日目）の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は 1.44 [1.13, 1.83] 及び 1.19 [1.06, 1.33] であり、本薬単独投与時（1 日目）に対するアトルバスタチン併用投与時（10 日目）の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は 0.78 [0.51, 1.18] 及び 0.95 [0.77, 1.17] であった。

6.2.6.3 エリスロマイシン (CPH-010 試験、CTD 5.3.3.4-1)

日本人健康成人 20 例（男女各 10 例）を対象に、1 及び 15 日目に本薬 20 mg を食前に単回経口投与し、10~19 日目にエリスロマイシン 300 mg を 1 日 4 回反復経口投与したとき、本薬単独投与時（1 日

目)に対するエリスロマイシン併用投与時(15日目)の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比[90%CI]は 6.18 [4.75, 8.04] 及び 6.25 [5.31, 7.35] であった。

6.2.6.4 リファンピシン (MVT-601-1004 試験、CTD 5.3.3.4-3)

外国人健康成人 18 例（男性 13 例、女性 5 例）を対象に、1 及び 13 日目に本薬 40 mg を絶食下で単回経口投与し、6~17 日目にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、本薬単独投与時(1 日目)に対するリファンピシン併用投与時(13 日目)の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比[90%CI]は 0.77 [0.56, 1.06] 及び 0.45 [0.33, 0.62] であった。

6.2.7 QT 評価試験 (106 試験、CTD 5.3.3.1-2)

外国人健康成人 280 例（男性 144 例、女性 136 例）を対象に、本薬 60 若しくは 360 mg、モキシプロキサシン 400 mg 又はプラセボを絶食下で単回経口投与し、QT 間隔への影響が検討された。

本薬 60 及び 360 mg を単回投与したとき、本薬の t_{max} （中央値）はそれぞれ 3.04 及び 3.02 時間、 C_{max} はそれぞれ 11.5 ± 7.83 及び $253 \pm 200 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 115 ± 55.5 及び $1762 \pm 1003 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。

QTcF (Fridericia 式で補正した QT 間隔) のベースラインからの変化量の平均値のプラセボ群との群間差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) について、95%CI の上限値は本薬 60 及び 360 mg 群とともにいずれの評価時点においても 10 msec 未満であった。なお、モキシプロキサシン群における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の 95%CI の下限値は、いずれの評価時点においても 5 msec を超えていた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 用法・用量における食事の規定について

申請者は、本薬の用法・用量における食事の規定について、以下のように説明した。閉経前の健康成人女性を対象とした国内第 I 相試験 (CPH-001 試験) の結果、食事が本薬の薬物動態に影響を及ぼすことが示され、本薬の C_{max} 及び AUC はいずれも食後投与と比較して食前投与で高いことが示された。また、本薬 40 mg を反復投与した場合の血清 E_2 濃度は食前投与と食後投与で大きな違いは認められなかつた。安全性について、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、本薬 40 mg 食後投与群と比較して本薬 40 mg 食前投与群で発現割合が高かった事象は、不正子宮出血（食前投与 4 例、食後投与 3 例、以下同順）、月経過多（2 例、1 例）、傾眠（2 例、0 例）、頭痛（1 例、0 例）、乳房痛（1 例、0 例）及び熱感（1 例、0 例）であったが、いずれの事象も重症度は軽度であり、処置なく回復したことから、投与方法の違いが安全性に及ぼす影響は小さいと考えた。

以上を踏まえ、日本人子宮筋腫患者を対象とした国内第 II 相試験 (CCT-001 試験) では、本薬の用法・用量における食事の規定として、食後投与と比較して本薬の血中濃度を高く維持することが可能な投与方法である食前投与を設定した。

機構は、薬物動態及び薬力学の観点からは、CPH-001 試験の成績を踏まえ、CCT-001 試験での本薬の用法・用量における食事の規定として食前投与を設定したことは妥当と判断するが、本薬の申請用法・用量における食事の規定の妥当性については、日本人子宮筋腫患者を対象とした CCT-001 試験及び国内第 III 相試験 (CCT-002 試験及び 3008 試験) の成績も踏まえ判断する必要があると考える (7.R.5 参照)。

6.R.2 エリスロマイシンとの薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬とエリスロマイシンの薬物動態学的相互作用について、以下のように説明した。CPH-010 試験において、本薬単独投与時と比較してエリスロマイシン併用投与時に本薬の C_{max} 及び AUC はいずれも約 6 倍となることが示された。しかしながら、外国人健康成人男性を対象とした海外第 I 相試験 (C27001 試験)において、本薬 180 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの忍容性及び安全性が確認されており、当該用法・用量で投与したときの定常状態での本薬の C_{max} (168 ng/mL) 及び AUC (704 ng·h/mL) は、本薬を申請用法・用量でエリスロマイシンと併用したときの本薬の C_{max} 及び AUC の推定値 (それぞれ 126 ng/mL 及び 603 ng·h/mL) と比較して高かった。C27001 試験は外国人男性を対象とした臨床試験ではあるものの、本薬の薬物動態及び安全性に明らかな性差及び国内外差は認められていないことから、日本人子宮筋腫患者に本薬とエリスロマイシンを併用投与した際の安全性を C27001 試験の成績から推測することは可能と考える。以上より、エリスロマイシンとの併用により本薬の曝露量が増加することが示されているものの、本薬を申請用法・用量でエリスロマイシンと併用したときの曝露量は本薬の忍容性が確認されている範囲内であると推定されることから、エリスロマイシンと本薬を併用した際に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。したがって、併用注意として注意喚起を行う予定である。

また、本薬は P-gp の基質となること、及び主に CYP3A により代謝されることが示されているが、C27005 試験において、CYP3A に対する阻害作用を有するフルコナゾール及びアトルバスタチンとの併用はいずれも本薬の曝露量にほとんど影響を及ぼさなかつたことを踏まえると、エリスロマイシンと本薬を併用した際の本薬の曝露量の増加は主にエリスロマイシンが P-gp を阻害したことによるものと考える。したがって、エリスロマイシンを含め P-gp 阻害薬との併用に関して注意喚起することが適切と考える。

機構は、提出された試験成績からは、本薬を申請用法・用量でエリスロマイシンと併用した際の安全性について大きな懸念は示唆されていないと考えること、及び本薬とエリスロマイシンとの薬物間相互作用が主に P-gp の阻害によるものであるとの申請者の説明は妥当と考えることから、エリスロマイシンを含め P-gp 阻害薬との併用に関して併用注意に設定して注意喚起を行うことは妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 36 に示す 4 試験が提出された（薬物動態及び薬力学的作用については、6.2 参照）。

表 36 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象 | 登録例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|------|------|---------|-----|---------------|---|---|-----------------------|
| 評価 | 国内 | CPH-001 | I | 健康成人女性 | 単回投与： 72 例 クロスオーバーパート： 本薬 40 mg を朝食絶食下又は朝食後に経口投与 本薬 40 mg を朝食絶食下又は朝食前に経口投与 反復投与： 48 例 | 単回投与パート： 本薬 1、5、10、20、40 若しくは 80 mg 又はプラセボを朝食絶食下で単回経口投与 | 安全性 薬物動態 薬力学的作用 |
| | | | | | | クロスオーバーパート： 本薬 40 mg を朝食絶食下又は朝食後に経口投与 本薬 40 mg を朝食絶食下又は朝食前に経口投与 | |
| | | | | | | 反復投与パート： 本薬 10、20 若しくは 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に反復経口投与 本薬 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に反復経口投与 | |
| | | CCT-001 | II | 過多月経を伴う子宮筋腫患者 | 216 例 | 本薬 10、20 若しくは 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に反復経口投与 | 有効性 安全性 |
| | | CCT-002 | III | 過多月経を伴う子宮筋腫患者 | 280 例 | 本薬 40 mg を 1 日 1 回朝食前に反復経口投与 又はリュープロレリン 1.88 若しくは 3.75 mg を 4 週に 1 回反復皮下投与 | 有効性 安全性 |
| | | | | | | | |
| | | 3008 | III | 疼痛症状を伴う子宮筋腫患者 | 65 例 | 本薬 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に反復経口投与 | 有効性 安全性 |

7.1 第 I 相試験

7.1.1 日本人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験(CPH-001 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 20 年○月～20○年○月)

日本人閉経前健康成人女性を対象に、本薬を単回投与及び反復投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用の検討、並びに本薬の安全性及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした臨床試験が国内 1 施設で実施された。

本試験は、単回投与パート（ステップ 1～6）、クロスオーバーパート（ステップ 7a～7d）、反復投与パート（ステップ 8～11）から構成され、単回投与パート及び反復投与パートは無作為化二重盲検プラセボ対照試験、クロスオーバーパートは 2 群 2 期クロスオーバー試験として実施された。各ステップにおける用法・用量は表 37 のとおりであった。

表 37 各ステップにおける用法・用量

| パート | ステップ | 例数 | 用法・用量 | 投与条件 |
|---------|-------|--------------------------------------|--|---|
| 単回投与 | 1~6 | 各ステップ 12 例 (本薬 10 例、 プラセボ 2 例) | 本薬 1、5、10、20、40 若しくは 80 mg 又はプラセボを単回経口投与 | 朝食絶食下 |
| クロスオーバー | 7a、7b | 12 例 | 本薬 40 mg を単回経口投与 | 7a: 1 日目 (朝食絶食下)、 8 日目 (朝食後) 7b: 1 日目 (朝食後)、8 日目 (朝食絶食下) |
| | 7c、7d | 12 例 | 本薬 40 mg を単回経口投与 | 7c: 1 日目 (朝食絶食下)、 8 日目 (朝食前) 7d: 1 日目 (朝食前)、8 日目 (朝食絶食下) |
| 反復投与 | 8~10 | 各ステップ 12 例 (本薬 9 例 プラセボ 3 例) | 本薬 10、20 若しくは 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与 | 朝食後 |
| | 11 | | 本薬 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与 | 朝食前 |

無作為化された 144 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

単回投与パートにおける有害事象の発現割合は、プラセボ群 75.0% (9/12 例)、本薬 1 mg 群 40.0% (4/10 例)、本薬 5 mg 群 50.0% (5/10 例)、本薬 10 mg 群 50.0% (5/10 例)、本薬 20 mg 群 80.0% (8/10 例)、本薬 40 mg 群 80.0% (8/10 例)、本薬 80 mg 群 40.0% (4/10 例) であった。2 例以上で認められた有害事象は、鼻咽頭炎 15 例 (プラセボ群 4 例、本薬 1 mg 群 1 例、本薬 5 mg 群 2 例、本薬 10 mg 群 2 例、本薬 20 mg 群 2 例、本薬 40 mg 群 3 例、本薬 80 mg 群 1 例)、不規則月経 13 例 (プラセボ群 3 例、本薬 1 mg 群 1 例、本薬 10 mg 群 1 例、本薬 20 mg 群 2 例、本薬 40 mg 群 4 例、本薬 80 mg 群 2 例)、腹痛 3 例 (プラセボ群 1 例、本薬 1 mg 群 1 例、本薬 80 mg 群 1 例)、下痢 3 例 (プラセボ群 2 例、本薬 80 mg 群 1 例)、鼻炎 3 例 (プラセボ群 1 例、本薬 5 mg 群 1 例、本薬 20 mg 群 1 例)、頭痛 2 例 (本薬 20 mg 群 1 例、本薬 80 mg 群 1 例)、咽喉頭疼痛 2 例 (本薬 5 mg 群 1 例、本薬 10 mg 群 1 例) 及び月経困難症 2 例 (本薬 5 mg 群 1 例、本薬 20 mg 群 1 例) であった。死亡、重篤な有害事象は認められなかった。

クロスオーバーパートについて、ステップ 7a 及び 7b における有害事象の発現割合は、本薬絶食下投与 25.0% (3/12 例)、本薬食後投与 8.3% (1/12 例) であり、2 例以上で認められた有害事象は頭痛 2 例 (本薬絶食下投与 1 例、本薬食後投与 1 例) であった。また、ステップ 7c 及び 7d における有害事象の発現割合は、本薬絶食下投与 25.0% (3/12 例)、本薬食前投与 25.0% (3/12 例) であり、2 例以上で認められた有害事象は不規則月経 5 例 (本薬絶食下投与 3 例、本薬食前投与 2 例) であった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

反復投与パートにおける有害事象の発現割合は、プラセボ群 91.7% (11/12 例)、本薬 10 mg 食後投与群 100.0% (9/9 例)、本薬 20 mg 食後投与群 100.0% (9/9 例)、本薬 40 mg 食後投与群 100.0% (9/9 例)、本薬 40 mg 食前投与群 100.0% (9/9 例) であり、2 例以上で認められた有害事象は、表 38 のとおりであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 40 mg 食後投与群 1 例 (血中カリウム増加) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 38 2例以上で認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

| | プラセボ群 (12例) | 本薬 10 mg 食後投与群 (9例) | 本薬 20 mg 食後投与群 (9例) | 本薬 40 mg 食後投与群 (9例) | 本薬 40 mg 食前投与群 (9例) |
|-------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 不規則月経 | 16.7 (2) | 66.7 (6) | 88.9 (8) | 88.9 (8) | 88.9 (8) |
| 不正子宮出血 | 8.3 (1) | 0 (0) | 11.1 (1) | 33.3 (3) | 44.4 (4) |
| 頭痛 | 16.7 (2) | 22.2 (2) | 0 (0) | 11.1 (1) | 44.4 (4) |
| 傾眠 | 8.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 22.2 (2) |
| 咽喉頭疼痛 | 8.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 22.2 (2) |
| 月経過多 | 0 (0) | 0 (0) | 22.2 (2) | 11.1 (1) | 22.2 (2) |
| 発疹 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 11.1 (1) | 11.1 (1) |
| 上腹部痛 | 8.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 11.1 (1) |
| 熱感 | 8.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 11.1 (1) |
| 下痢 | 8.3 (1) | 33.3 (3) | 22.2 (2) | 44.4 (4) | 0 (0) |
| 鼻咽頭炎 | 8.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 44.4 (4) | 0 (0) |
| 恶心 | 0 (0) | 11.1 (1) | 0 (0) | 11.1 (1) | 0 (0) |
| 便秘 | 16.7 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 11.1 (1) | 0 (0) |
| 筋痛 | 16.7 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 11.1 (1) | 0 (0) |
| 腹痛 | 8.3 (1) | 0 (0) | 11.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 胃腸炎 | 0 (0) | 22.2 (2) | 11.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 (0) | 11.1 (1) | 11.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 | 16.7 (2) | 0 (0) | 11.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 尿中血陽性 | 8.3 (1) | 0 (0) | 11.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 麦粒腫 | 8.3 (1) | 11.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

% (例数)

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CCT-001 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 20[]年[]月～20[]年[]月）

过多月経を伴う日本人子宮筋腫患者を対象に、本薬の至適用量を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 36 施設で実施された（目標症例数：各群 55 例、計 220 例）。

Visit 2 (Visit 1 以降の最初の月経開始 1～5 日目) の当日から Visit 3 (Visit 1 以降の 2 回目の月経開始 1～5 日目) の前日まで単盲検下でプラセボが投与され、Visit 3 の当日から二重盲検下で本薬 10、20、40 mg 又はプラセボが 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与された。

主な選択基準は、25～38 日を 1 周期とする月経（3 日以上の連続的な出血を「月経」と定義）が継続して認められており、Visit 3 直前の月経周期 1 回分の PBAC スコア（表 39）合計点が 120 点以上で、过多月経と診断された 20 歳以上の子宮筋腫患者とされた。

表 39 PBAC スコア

| 項目 | 程度 | スコア |
|--------------------------|----------------|-----|
| 生理用品（ナプキン又はタンポン）への月経血の付着 | 少量 | 1 |
| | 中等度 | 5 |
| | 多量 | 20 |
| 血塊の大きさ | 直徑（最長経）1 cm 未満 | 1 |
| | 直徑（最長経）1 cm 以上 | 5 |

月経血が生理用品から溢れた（Flooding）場合は 5 点を加える。

無作為化された 216 例（プラセボ群 57 例、本薬 10 mg 群 48 例、本薬 20 mg 群 56 例、本薬 40 mg 群 55 例）全例に治験薬が投与され、GCP 不適合と判断された 2 例（本薬 20 mg 群 1 例、本薬 40 mg 群 1

例) を除いた 214 例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、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 点未満であった症例の割合」とされた。主要評価項目の結果は表 40 のとおりであり、いずれの本薬群についてもプラセボ群との間に有意差が認められた。また、副次評価項目とされた血中 Hb 量は表 41 のとおりであった。

表 40 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 点未満であった症例の割合(FAS)

| | プラセボ群 (57 例) | 本薬 10 mg 群 (48 例) | 本薬 20 mg 群 (54 例) ^b | 本薬 40 mg 群 (54 例) |
|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| 症例の割合 (%) (例数) | 0 (0) | 20.8 (10) | 42.6 (23) | 83.3 (45) |
| プラセボ群との差 (%) [95%CI] | — | 20.8 [9.344, 32.322] | 42.6 [29.404, 55.781] | 83.3 [73.393, 93.273] |
| p 値 ^a | — | 0.0003 | <0.0001 | <0.0001 |

a : χ^2 検定

本薬 40 mg 群とプラセボ群、本薬 20 mg 群とプラセボ群、本薬 10 mg 群とプラセボ群の比較の順に検定を行う閑検定手順により検定の多重性を調整。

b : 治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアが欠測であった 1 例は除外した。

表 41 血中 Hb 量 (g/dL) の変化量 (FAS)

| | プラセボ群 | 本薬 10 mg 群 | 本薬 20 mg 群 | 本薬 40 mg 群 |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| ベースライン ^a | 12.11±1.504 (57) | 12.18±1.159 (48) | 12.19±1.389 (55) | 11.95±1.694 (54) |
| 投与 12 週後 | 12.42±1.353 (55) | 12.55±1.350 (47) | 12.98±1.204 (53) | 12.88±1.382 (54) |
| ベースラインからの変化量 | 0.20±1.003 | 0.35±1.055 | 0.83±1.172 | 0.93±1.191 |

平均値±標準偏差 (例数)

a : Visit 3 時点

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 70.2% (40/57 例)、本薬 10 mg 群 85.4% (41/48 例)、本薬 20 mg 群 96.4% (53/55 例)、本薬 40 mg 群 88.9% (48/54 例) であり、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は表 42 のとおりであった。

表 42 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

| | プラセボ群 (57 例) | 本薬 10 mg 群 (48 例) | 本薬 20 mg 群 (55 例) | 本薬 40 mg 群 (54 例) |
|----------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ほてり | 3.5 (2) | 4.2 (2) | 29.1 (16) | 38.9 (21) |
| 不正子宮出血 | 17.5 (10) | 27.1 (13) | 30.9 (17) | 27.8 (15) |
| 月経過多 | 7.0 (4) | 12.5 (6) | 23.6 (13) | 22.2 (12) |
| 頭痛 | 1.8 (1) | 2.1 (1) | 14.5 (8) | 13.0 (7) |
| 鼻咽頭炎 | 28.1 (16) | 18.8 (9) | 7.3 (4) | 13.0 (7) |
| 性器出血 | 3.5 (2) | 4.2 (2) | 10.9 (6) | 11.1 (6) |
| 不規則月経 | 0 (0) | 25.0 (12) | 14.5 (8) | 5.6 (3) |
| 関節痛 | 5.3 (3) | 2.1 (1) | 1.8 (1) | 5.6 (3) |
| 悪心 | 3.5 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 5.6 (3) |
| 希発月経 | 0 (0) | 6.3 (3) | 7.3 (4) | 3.7 (2) |
| 季節性アレルギー | 5.3 (3) | 4.2 (2) | 5.5 (3) | 3.7 (2) |
| 多汗症 | 1.8 (1) | 2.1 (1) | 5.5 (3) | 3.7 (2) |

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 1 例 (感音性難聴)、本薬 20 mg 群 1 例 (発声

障害)、本薬 40 mg 群 1 例 (第 7 脳神經麻痺) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 1 例 (ヘモグロビン減少)、本薬 20 mg 群 1 例 (耳鳴・リビドー減退・閉経期うつ病・多汗症) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CCT-002 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 20○○年○月～20○○年○月)

過多月経を伴う日本人子宮筋腫患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 34 施設で実施された (目標症例数 : 本薬群 144 例、リュープロレリン群 144 例)。

Visit 2 (Visit 1 以降の最初の月経開始 1～5 日目) の当日から Visit 3 (Visit 1 以降の 2 回目の月経開始 1～5 日目) の前日まで単盲検下でプラセボが投与され、Visit 3 の当日から二重盲検下で本薬 40 mg が 1 日 1 回朝食前に 24 週間反復経口投与又はリュープロレリン 1.88 若しくは 3.75 mg が 4 週に 1 回 24 週間反復皮下投与された。

主な選択基準は、25～38 日を 1 周期とする月経 (3 日以上の連続的な出血を「月経」と定義) が継続して認められており、Visit 3 直前の月経周期 1 回分の PBAC スコア合計点が 120 点以上で、過多月経と診断された 20 歳以上の子宮筋腫患者とされた。

無作為化された 281 例 (本薬群 139 例、リュープロレリン群 142 例) のうち、治験実施計画書からの逸脱が認められた本薬群 1 例を除いた 280 例 (本薬群 138 例、リュープロレリン群 142 例) に本薬又はリュープロレリンが投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、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 点未満であった症例の割合」とされた。主要評価項目の結果は表 43 のとおりであり、本薬群とリュープロレリン群の差の両側 95%CI の下限値は事前に設定された非劣性マージン (-15%) を上回っており、本薬群のリュープロレリン群に対する非劣性が示された。また、副次評価項目とされた血中 Hb 量は表 44 のとおりであった。

表 43 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 点未満であった症例の割合 (FAS)

| | 本薬 40 mg 群 (135 例 ^a) | リュープロレリン群 (142 例) |
|--------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| 症例の割合 (%) (例数) | 82.2 (111) | 83.1 (118) |
| リュープロレリン群との差 (%) [95%CI] | -0.9 [-10.098, 8.346] | — |

a : 治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアが欠測であった 3 例は除外した。

表 44 血中 Hb 量 (g/dL) の変化量 (FAS)

| | 本薬 40 mg 群 | リュープロレリン群 |
|---------------------|-------------------|-------------------|
| ベースライン ^a | 11.49±1.368 (138) | 11.62±1.377 (142) |
| 投与 12 週後 | 12.84±1.193 (129) | 12.94±1.155 (140) |
| ベースラインからの変化量 | 1.38±1.134 | 1.31±1.000 |
| 投与 24 週後 | 13.06±1.025 (122) | 13.26±1.007 (131) |
| ベースラインからの変化量 | 1.56±1.281 | 1.65±1.116 |

平均値±標準偏差 (例数)

a : Visit 3 時点

安全性について、有害事象の発現割合は本薬群 94.9% (131/138 例)、リュープロレリン群 97.9% (139/142 例) であり、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は表 45 のとおりであった。

表 45 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

| | 本薬 40 mg 群 (138 例) | リュープロレリン群 (142 例) |
|------------|-----------------------|----------------------|
| 不正子宮出血 | 49.3 (68) | 65.5 (93) |
| ほてり | 42.8 (59) | 52.8 (75) |
| ウイルス性上気道感染 | 28.3 (39) | 32.4 (46) |
| 月経過多 | 24.6 (34) | 15.5 (22) |
| 頭痛 | 15.2 (21) | 9.9 (14) |
| 多汗症 | 9.4 (13) | 10.6 (15) |
| 浮動性めまい | 6.5 (9) | 4.9 (7) |
| 関節痛 | 5.8 (8) | 6.3 (9) |
| 倦怠感 | 5.8 (8) | 3.5 (5) |
| γ-GTP 増加 | 5.1 (7) | 6.3 (9) |
| 骨吸収亢進 | 5.1 (7) | 5.6 (8) |
| 骨吸収試験異常 | 5.1 (7) | 4.9 (7) |
| 性器出血 | 5.1 (7) | 4.9 (7) |
| 傾眠 | 5.1 (7) | 4.2 (6) |
| 骨密度減少 | 4.3 (6) | 5.6 (8) |
| % (例数) | | |

死亡は認められなかった。重篤な有害事象はリュープロレリン群 2 例（大腸ポリープ、尺骨骨折）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群 9 例（ほてり 3 例、倦怠感、疲労・肝機能検査値上昇、関節痛、腱鞘炎・狭窄性腱鞘炎、ほてり・頭痛及びうつ病各 1 例）、リュープロレリン群 7 例（腹痛・恶心・倦怠感・発熱・肝機能検査値上昇、血圧上昇、肝機能検査異常、関節痛・背部痛、薬疹、ほてり及び高血圧各 1 例）に認められた。これらの事象のうち、本薬群で認められた疲労、並びにリュープロレリン群で認められた腹痛、恶心、倦怠感及び発熱以外の事象については治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.2 疼痛症状を伴う子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (3008 試験、CTD 5.3.5.1-3、20[]年[]月～20[]年[]月)

疼痛症状を伴う子宮筋腫患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 15 施設で実施された（目標症例数：本薬群 32 例、プラセボ群 32 例）。

Visit 2 (Visit 1 以降の最初の月経開始 1～5 日目) の当日から Visit 3 (Visit 1 以降の 2 回目の月経開始 1～5 日目) の前日まで単盲検下でプラセボが投与され、Visit 3 の当日から二重盲検下で本薬 40 mg 又はプラセボが 1 日 1 回朝食前に 12 週間反復経口投与された。

主な選択基準は、25～38 日を 1 周期とする月経（3 日以上の連続的な出血を「月経」と定義）が継続して認められており、Visit 3 直前の月経周期 1 回分の NRS スコア最大値が 4 点以上の 20 歳以上の子宮筋腫患者とされた。

無作為化された 65 例（本薬群 33 例、プラセボ群 32 例）全例に本薬又はプラセボが投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は「治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下であった症例の割合」とされた。主要評価項目の結果は表 46 のとおりであり、本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

表 46 治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下であった症例の割合 (FAS)

| | 本薬 40 mg 群 (33 例) | プラセボ群 (32 例) |
|------------------|-------------------------|-----------------|
| 症例の割合 (%) (例数) | 57.6 (19) | 3.1 (1) |
| オッズ比 [95%CI] | 42.071 [5.113, 346.181] | — |
| p 値 ^a | <0.0001 | — |

a : Fisher's exact 検定

安全性について、有害事象の発現割合は本薬群 87.9% (29/33 例)、プラセボ群 56.3% (18/32 例) であり、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は表 47 のとおりであった。

表 47 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

| | 本薬 40 mg 群 (33 例) | プラセボ群 (32 例) |
|------------|----------------------|-----------------|
| ほてり | 45.5 (15) | 0 (0) |
| 不正子宮出血 | 39.4 (13) | 9.4 (3) |
| ウイルス性上気道感染 | 21.2 (7) | 28.1 (9) |
| 多汗症 | 15.2 (5) | 0 (0) |
| 月経過多 | 12.1 (4) | 9.4 (3) |
| 不眠症 | 9.1 (3) | 0 (0) |
| ALT 増加 | 6.1 (2) | 0 (0) |
| AST 増加 | 6.1 (2) | 0 (0) |
| 性器出血 | 6.1 (2) | 0 (0) |
| 口腔咽頭痛 | 6.1 (2) | 0 (0) |
| 不規則月経 | 3.0 (1) | 9.4 (3) |
| 頭痛 | 0 (0) | 6.3 (2) |
| 咳嗽 | 0 (0) | 6.3 (2) |
| % (例数) | | |

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群 1 例（うつ病・不眠症・ほてり）、プラセボ群 1 例（動悸）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 過多月経について

7.R.1.1.1 国内第Ⅲ相試験 (CCT-002 試験) のデザインについて

7.R.1.1.1.1 月経血量の評価指標の妥当性について

機構は、CCT-002 試験における月経血量の評価に、日本人を対象とした治験において月経血量の評価に使用した経験が限られる PBAC スコアを用いたことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。月経血量を定量的に評価する確立した方法として、使用された生理用品から Hb 量を測定するアルカリヘマチン法がある。PBAC スコアは生理用品への月経血の付着の

程度及び使用数、血塊の大きさ及び数、並びに月経血が生理用品から溢れた回数に基づき構成されるスコアであり、PBAC スコアを用いた月経血量の評価は、被験者自身が使用後の生理用品の概観や個数等から記録したスコア合計点で評価する方法である。PBAC スコアを用いた月経血量の評価はアルカリヘマチン法による月経血量の測定結果との間に相関があるとの報告がある (Br J Obstet Gynecol 1990; 97: 734-49)。また、PBAC スコアを用いた月経血量の評価は生理用品を被験者から回収せずに評価が可能でありアルカリヘマチン法より簡便であること、及び来院時の問診による調査と比較して詳細な評価が可能であることから、英国のガイドラインの過多月経の項目では月経血量を評価するための最も実用的な評価指標とされ (Haemophilia 2006; 12: 301-36)、多くの臨床試験で PBAC スコアを用いて月経血量が評価されている (N Eng J Med 2012; 366: 421-32、Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 157: 212-6、Med J Armed Forces India 2017; 73: 267-73)。したがって、海外において、PBAC スコアは月経血量の評価方法として十分に確立していると考える。しかしながら、本邦では、日本人における PBAC スコアの使用経験は限られていたことから、過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象として、日本人で PBAC スコアを用いた月経血量の評価の実施可能性を検討した。その結果、PBAC スコアの記載要領の理解度は良好であり、ほとんどの症例で PBAC スコアは過多月経と診断される月経周期あたりの出血量 (80 mL 超) を反映した 100 点以上の結果であったことから、日本人においても PBAC スコアを用いて月経血量を適切に評価可能と考えた。

機構は、以下のように考える。PBAC スコアを用いた月経血量の評価について、月経血量の定量法として確立しているアルカリヘマチン法で評価した結果と相関することが報告されており、海外では PBAC スコアを用いた月経血量の評価が使用された生理用品を回収せずに一定の精度で月経血量を評価可能な実用的方法として広く用いられているとはいえ、厳密な月経血量の定量法ではないことには注意が必要である。しかしながら、事前に本邦で実施された過多月経を伴う日本人子宮筋腫患者を対象とした検討において、PBAC スコアを用いた月経血量の評価が過多月経と診断される月経周期あたりの出血量を反映した結果を示したことを踏まえると、本薬の過多月経に対する効果を検討する CCT-002 試験における月経血量の評価については、PBAC スコアを用いて実施したことは妥当と判断する。

7.R.1.1.1.2 評価対象の妥当性について

機構は、CCT-002 試験の過多月経に関する選択基準を、PBAC スコア合計点が 120 点以上で過多月経と診断された者としたことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。一般的に月経周期あたりの月経血量が 80 mL を超える場合に過多月経と診断され (Acta Obstet Gynecol Scand 1966; 45: 320-51)、月経血量 80 mL は PBAC スコア合計点 100 点に相当する (Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 734-9)。また、月経周期あたりの月経血量が 100 mL (PBAC スコア合計点 120 点に相当) を超える場合は月経血量が 100 mL 以下の場合と比較して、貧血（血中 Hb 量が 12 g/dL 未満）である割合が高いことが報告されている (J Reprod Med 1987; 32: 822-6)。CCT-002 試験は、日本人子宮筋腫患者を対象に過多月経と併せて貧血に対する本薬の有効性も評価する目的で計画した試験であることから、過多月経及び貧血双方の評価が可能となるよう、PBAC スコア合計点が 120 点以上で過多月経と診断された者を選択基準とした。なお、本邦の実臨床では患者の訴えで過多月経の有無が診断されるので、月経血量は厳密なものではなく（産科婦人科用語集・用語解説集改訂第 4 版 日本産科婦人科学会編）、PBAC スコア等を用いて確認した月経血量に基づき診断されることは少ないと考える。本邦の実臨床における過多月経の診断も考慮すると、PBAC スコア合計点が 120 点以上で過多月

経と診断された者を対象とすることで、本薬の過多月経に対する有効性を評価することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえれば、本邦の実臨床における過多月経の診断は一律の月経血量に基づくものではなく、また過多月経と診断された患者は貧血に陥っている場合が多いとされている（産科婦人科用語集・用語解説集改訂第4版 日本産科婦人科学会編）ことを踏まえると、貧血に基づく症状の発現や貧血に対する治療介入に伴い過多月経の診断がなされている状況があるものと判断できる。このような実臨床での過多月経の診断に関する状況を踏まえれば、過多月経に伴う臨床症状として重要な貧血を有する可能性が高い程度の月経血量があり、過多月経と診断される患者が本薬の投与対象であると考えることから、CCT-002 試験における過多月経に関する選択基準を、貧血を併発している可能性が高まるこも考慮して、PBAC スコア 120 点以上としたことは妥当と判断する。

7.R.1.1.1.3 主要評価項目における有効性の目安の妥当性について

機構は、CCT-002 試験における主要評価項目の PBAC スコア合計点のカットオフ値を 10 点としたことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。PBAC スコア合計点 10 点未満は、例えば、評価期間中において中等度の出血（5 点）の発現が 1 回以下で、それ以外の出血として軽度の出血（1 点）が数回発現した場合に相当する（表 39）。したがって、CCT-002 試験の対象患者である PBAC スコア合計点が 120 点以上の過多月経を伴う子宮筋腫患者が PBAC スコア合計点 10 点未満を達成できれば、性器出血がごくわずかにとどまり、出血プロファイルが十分改善したと判断することが可能と考えた。

機構は、PBAC スコア合計点 10 点未満における出血の状態に関する申請者の説明を踏まえると、正常な月経周期（25～38 日）を少なくとも 1 周期含む 6 週間（7.R.1.1.1.4 参照）の PBAC スコア合計点が 10 点未満を達成すれば、過多月経の状態から出血プロファイルが十分改善したと判断できることから、CCT-002 試験における主要評価項目の PBAC スコア合計点のカットオフ値を 10 点としたことは妥当と判断する。

7.R.1.1.1.4 評価時期の妥当性について

機構は、CCT-002 試験における主要評価項目の評価時期を治験薬投与 6 週後から 12 週後までとしたことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。CCT-002 試験における主要評価項目の評価時期は、CCT-002 試験の計画時点で得られていたリュープロレリンの臨床試験成績に基づき設定した。リュープロレリン（3.75 mg を 4 週に 1 回皮下投与）を対照薬と設定し、Ulipristal acetate 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海外第Ⅲ相試験（PEARLⅡ試験）において、リュープロレリン群では、28 日間の PBAC スコア合計点が 2 点以下となる起点の日は、ほとんどの症例で 40 日以内であり、その中央値は投与開始から 21 日目であった（N Engl J Med 2012; 366: 421-32）。また、子宮筋腫患者を対象としたリュープロレリン（3.75 mg を 4 週に 1 回皮下投与）の国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目である治験薬投与 16 週時の有用率²⁾はリュープロレリン群で 85%（85/100 例）であり、治験薬投与 4、8、12 及び 16 週時に過多月経の改善度が「改善」以上となった症例の割合は、リュープロレリン群ではそれぞれ

²⁾ 全般改善度及び全般安全度を総合し、有用度を「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用とはいえない」又は「好ましくない」の 5 段階で評価し、「有用」以上の判定となった症例の割合

79% (68/86 例)、100% (86/86 例)、95% (82/86 例) 及び 92% (79/86 例) であった（産科と婦人科 1995; 62(5): 741-69）。以上の情報から、リュープロレリンの過多月経に対する有効性は、投与 6 週後までに最大化し、かつ安定すると考えた。また、過多月経に対する有効性の評価にあたっては、評価期間中に正常な月経周期（25～38 日）を少なくとも 1 周期含むことが必要と考え、CCT-002 試験における主要評価項目の評価時期を治験薬投与 6 週後から 12 週後までとした。

なお、CCT-002 試験のリュープロレリン群について、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は 94.7% (126/133 例) であり、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの結果 (83.1% (118/142 例)) を上回っていたが、治験薬投与 18 週後から 24 週後に PBAC スコア合計点 10 点未満を初めて達成した患者 (18 例) と両期間ともに PBAC スコア合計点 10 点未満を達成した患者 (108 例) との間で血清 E₂ 濃度の推移は同様であり、被験者背景（出産の有無、筋腫の種類、筋腫の治療歴、ベースラインの PBAC スコア合計点及びリュープロレリンの用量等）にリュープロレリンの有効性の発現時期に影響を及ぼす差異は認められなかったことから、リュープロレリンの有効性の発現時期に一部の症例で差が生じた要因の特定は困難であり、当該結果は偶発的なものと考えた。

したがって、CCT-002 試験の計画時点で得られていたリュープロレリンの臨床試験成績に基づき、CCT-002 試験における主要評価項目の評価時期を治験薬投与 6 週後から 12 週後までとしたことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。本薬と対照薬の有効性の比較は、基本的にいずれの薬剤の効果も最大限発揮され、かつ安定した時点で行うことが適切であり、CCT-002 試験における主要評価項目の評価時期を、CCT-002 試験の対照薬としたリュープロレリンの効果の発現時期も考慮して設定する方針は妥当である。リュープロレリンの効果発現時期について、CCT-002 試験の計画時点で参照可能であった本薬の投与対象と想定している子宮筋腫患者にリュープロレリンが投与された臨床試験成績から、リュープロレリンの効果は投与 6 週後までに最大化し、かつ安定すると推定したことは妥当である。結果として、CCT-002 試験のリュープロレリン群で治験薬投与 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は治験薬投与 6 週後から 12 週後までの結果を上回っていたが、リュープロレリン投与時の血清 E₂ 濃度の平均値は、治験薬投与 18 週後から 24 週後までに PBAC スコア合計点 10 点未満を初めて達成した患者集団においても投与 4 週後には閉経レベルまで低下し、それ以降は治療期を通して維持されていた（6.2.3.2 参照）ことから、CCT-002 試験の計画時点で参照可能な試験成績に基づくリュープロレリンの効果が最大に達する時期を根拠の一つとすることは可能であった。また、CCT-001 試験において本薬 40 mg 投与時の血清 E₂ 濃度の平均値が投与 2 週後までに閉経レベルまで低下し、それ以降、治験薬投与 6 週後から 12 週後までを含めた治療期を通して維持されていた（6.2.3.1 参照）。以上に加え、正常な月経周期を少なくとも 1 周期含むことを考慮して、CCT-002 試験における主要評価項目の評価時期を治験薬投与 6 週後から 12 週後までとしたことは妥当と判断する。

7.R.1.1.1.5 非劣性マージンの妥当性について

機構は、CCT-002 試験における非劣性マージンを -15% と設定したことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。CCT-002 試験における非劣性マージンは、計画時に得られていた類薬に関する知見も参考に検討した。上述の PEARL II 試験（7.R.1.1.4 参照）では、主要評価項目である治験薬投与 13 週時の前 28 日間の PBAC スコア合計点が 75 点未満であった症例の割合について非劣

性マージンが-20%と設定されており (NEngl J Med 2012; 366: 421-32)、Ulipristal acetate は PEARL II 試験の成績に基づき欧州で承認され、子宮筋腫の標準的な治療薬として汎用されている。CCT-002 試験と PEARL II 試験における過多月経に関する選択基準や主要評価項目は類似しており、PEARL II 試験のリュープロレリン群について、治験薬投与 13 週時の前 28 日間の PBAC スコア合計点が 75 点未満であった症例の割合は 89.1% (82/92 例)、2 点以下であった症例の割合は 80.4% (74/92 例) であった。また、CCT-001 試験の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 点未満であった症例の割合は本薬 40 mg 群で 83.3% (45/54 例) であった。したがって、過多月経に対する効果の大きさはリュープロレリンと本薬 40 mg で同程度と考えられることから、リュープロレリンの確実に期待できる効果の大きさの最小値を 83.3% (両側 95%CI : [73.4%, 93.3%]) と推定することは可能と考える。

以上より、CCT-002 試験における非劣性マージンを、リュープロレリンの確実に期待できる効果の大きさの最小値よりも十分に小さく、かつ欧州では子宮筋腫の標準的な治療薬として汎用されている類薬の検証的試験である PEARL II 試験で設定された非劣性マージン (-20%) よりも小さい値である -15% としたことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。PEARL II 試験と CCT-002 試験は、いずれも、PBAC スコアに基づき過多月経と診断された子宮筋腫患者を対象に一定期間の PBAC スコア合計点が予め設定したカットオフ値を下回った症例の割合についてリュープロレリンに対する非劣性を検証する試験である。両試験間で、主要評価項目における PBAC スコア合計点のカットオフ値は異なるが、いずれも臨床的には過多月経が改善したと判断しうる規定であり、評価項目が類似していると判断できることから、CCT-002 試験の計画に際し、リュープロレリンを対照薬とした場合の非劣性マージンの設定に利用できる臨床試験成績が極めて少ない状況で、PEARL II 試験におけるリュープロレリン群の有効性の結果及び CCT-001 試験における本薬 40 mg 群の主要評価項目の結果を参考に非劣性マージンを設定したことはやむを得ない。以上より、CCT-002 試験の非劣性マージンを -15% と設定し、本薬のリュープロレリンに対する非劣性を評価したことは妥当と判断する。

7.R.1.1.2 子宮筋腫に基づく過多月経に対する有効性について

申請者は、子宮筋腫に基づく過多月経に対する本薬の有効性について以下のように説明した。CCT-002 試験の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 点未満であった症例の割合は表 43 のとおりであり、本薬 40 mg 群のリュープロレリン群に対する非劣性が示された。また、CCT-002 試験の主要評価項目の結果について、年齢、ベースラインの PBAC スコア合計点、出産の有無、ベースラインの子宮体積、ベースラインの BMI 及び子宮筋腫の種類について検討したが、いずれの背景因子においても層間で大きな違いはみられなかった。

以上より、CCT-002 試験の結果から、子宮筋腫に基づく過多月経に対する本薬 40 mg の有効性が示されたと考える。

機構は、以下のように考える。CCT-002 試験の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、本薬 40 mg 群のリュープロレリン群に対する非劣性が示されていることから、子宮筋腫に基づく過多月経に対する本薬 40 mg 投与のリュープロレリンに劣らない有効性が示されたと判断する。

7.R.1.2 貧血について

申請者は、本薬の貧血に対する有効性について、以下のように説明した。子宮筋腫患者における貧血は過多月経に起因し、月経血量及び出血期間の増加により鉄欠乏性貧血が生じることが知られている（子宮筋腫の臨床 第1版、メジカルビュー社；2008. p28-9）。また、リュープロレリンの臨床試験において、過多月経の改善に伴い貧血の改善が確認されており（産科と婦人科 1995; 62: 569-96、産科と婦人科 1995; 62: 741-69）、過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象とした本薬の CCT-001 試験においても過多月経の改善とともに貧血の改善が確認された（表 41）。以上より、子宮筋腫における過多月経と貧血は関連しており、子宮筋腫患者では過多月経が改善することによって貧血の改善につながると考えたことから、CCT-002 試験では貧血の原因である過多月経に対する本薬の改善効果を主に評価し、副次評価項目とした血中 Hb 量並びにその他の評価項目とした血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンの結果に基づき、貧血の改善効果を副次的に評価する計画とした。CCT-002 試験における血中 Hb 量のベースラインからの変化量は表 44 のとおりであり、本薬 40 mg 群とリュープロレリン群で同程度であった。また、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンの結果も血中 Hb 量の結果を支持する結果であったことから、本薬の貧血に対する有効性は示されたと考える。

機構は、CCT-002 試験では貧血に関する選択基準が設定されていなかったこと、及び治験期間中に鉄剤の投与が許容されていたことから、組入れ時点で貧血を伴っていた患者集団における貧血に関連する指標（血中 Hb 量、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチン）について、治験期間中の鉄剤投与の有無別の結果を示した上で、本薬の貧血に対する有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。CCT-002 試験において、ベースライン時点での貧血（血中 Hb 量 12.0 g/dL 未満）を伴っていた患者集団の割合は 59.3% (166/280 例) であり、当該集団における治験薬投与 12 及び 24 週後の貧血に関連する指標について、鉄剤投与の有無別の結果は表 48 のとおりであった。鉄剤投与の有無によらず、本薬又はリュープロレリンの投与後に血中 Hb 量が増加し、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンの結果も血中 Hb 量の結果を支持する結果であったことから、本薬の貧血に対する有効性が示されたと考える。

表 48 血中 Hb 量 12 g/dL 未満の集団における貧血に関する指標の推移 (CCT-002 試験 : FAS)

| | 鉄剤投与あり | | 鉄剤投与なし | |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 本薬 40 mg 群 | リュープロレリン群 | 本薬 40 mg 群 | リュープロレリン群 |
| 血中 Hb 量 (g/dL) | | | | |
| ベースライン ^a | 10.58±1.287 (26) | 10.69±0.974 (24) | 10.64±0.862 (56) | 10.71±0.887 (60) |
| 投与 12 週後 | 13.16±1.199 (25) | 13.09±1.217 (23) | 12.08±0.943 (53) | 12.18±0.906 (60) |
| ベースラインからの変化量 | 2.47±1.195 | 2.37±1.165 | 1.48±0.922 | 1.47±0.699 |
| 投与 24 週後 | 13.26±1.175 (22) | 13.20±1.058 (22) | 12.59±0.829 (50) | 12.77±0.860 (56) |
| ベースラインからの変化量 | 2.54±1.308 | 2.46±1.004 | 1.97±1.087 | 2.05±0.937 |
| 血中ヘマトクリット (%) | | | | |
| ベースライン ^a | 32.64±3.762 (26) | 32.99±2.858 (24) | 32.55±2.233 (56) | 32.70±2.307 (60) |
| 投与 12 週後 | 39.16±3.047 (25) | 38.88±3.542 (23) | 36.55±2.473 (53) | 36.74±2.357 (60) |
| 投与 24 週後 | 39.27±2.779 (22) | 38.60±3.068 (22) | 37.49±2.246 (50) | 37.73±2.490 (56) |
| 血清鉄 (μg/dL) | | | | |
| ベースライン ^a | 61.8±44.86 (26) | 52.1±49.01 (24) | 33.3±18.83 (56) | 38.3±25.41 (60) |
| 投与 12 週後 | 95.0±53.23 (24) | 92.5±49.66 (22) | 64.2±36.59 (53) | 67.2±32.08 (60) |
| 投与 24 週後 | 93.3±54.21 (22) | 93.7±33.41 (22) | 69.9±36.77 (50) | 81.6±35.73 (55) |
| 血清フェリチン (ng/mL) | | | | |
| ベースライン ^a | 22.64±12.787 (26) | 19.62±9.979 (24) | 8.63±14.612 (56) | 8.97±6.848 (60) |
| 投与 12 週後 | 35.00±26.392 (25) | 32.60±19.901 (23) | 10.41±7.599 (53) | 13.67±11.001 (60) |
| 投与 24 週後 | 36.49±31.125 (22) | 43.50±33.008 (22) | 15.22±14.908 (50) | 17.81±11.814 (56) |

平均値±標準偏差 (例数)

a : Visit 3 時点

機構は、以下のように考える。実臨床において、過多月経と診断された患者は貧血に陥っている場合が多いとされている（産科婦人科用語集・用語解説集改訂第4版 日本産科婦人科学会編）ことを踏まえると、子宮筋腫患者における貧血は過多月経に起因すると考え、過多月経に対する本薬の有効性を検証する臨床試験において、併せて貧血に関連する指標を評価することで本薬の子宮筋腫に基づく貧血に対する有効性を説明する申請者の方針は妥当である。また、結果として、CCT-002 試験では各群に貧血を伴う子宮筋腫患者が一定程度組み入れられていたことから、申請者の方針どおり、CCT-002 試験の結果に基づき本薬の貧血に対する有効性を評価することができたと判断する。以上を前提として、CCT-002 試験において過多月経の改善に加えて、貧血に関連する指標である血中 Hb 量ではベースライン時からの増加が認められ、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンの推移についても血中 Hb 量の結果を支持する結果であったこと、またベースライン時点で貧血（血中 Hb 量 12.0 g/dL 未満）を伴っていた患者集団に着目した場合においても本薬投与中の鉄剤投与の有無によらず貧血に関する指標の改善が認められたことから、子宮筋腫に基づく貧血に対する本薬の有効性は示されたと判断する。

7.R.1.3 子宮筋腫に基づく下腹痛及び腰痛について

7.R.1.3.1 国内第III相試験（3008 試験）のデザインについて

7.R.1.3.1.1 対照薬について

機構は、子宮筋腫に基づく下腹痛及び腰痛の改善に関する効能・効果で承認されている薬剤が本邦の医療現場に存在する中で、3008 試験の対照薬をプラセボとした理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。子宮筋腫に基づく下腹痛及び腰痛の改善に関する効能・効果を有する既承認の薬剤について、3008 試験と同様の患者集団及び評価項目 (NRS スコア) により疼痛に対する有効性を評価した試験成績は存在しなかったことから、3008 試験を既承認薬に対する非劣性を検証するデザインとすることができず、3008 試験の対照薬をプラセボとして、子宮筋腫に基づく下腹痛及び腰

痛に対する本薬の有効性を評価する計画とした。

機構は、以下のように考える。子宮筋腫に基づく下腹痛及び腰痛の改善に関する効能・効果で承認されている薬剤の承認時期は 1990 年代であり、当時実施された臨床試験で用いられた評価指標（全般改善度）は現在の科学的水準では疼痛の評価指標として用いられておらず、3008 試験の計画時点では 3008 試験と同様の患者を対象に疼痛の評価指標として確立している NRS スコアをプラセボと比較した既承認薬の臨床試験成績はなかった。以上の状況を踏まえると、3008 試験の対照をプラセボとしたことはやむを得ず、プラセボに対する優越性を検討することにより子宮筋腫に基づく下腹痛及び腰痛に対する本薬の有効性を評価したことは妥当と判断する。

7.R.1.3.1.2 主要評価項目の妥当性について

申請者は、3008 試験的主要評価項目を「治験薬投与終了前 28 日間の NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合」とした理由及びその妥当性について以下のように説明した。子宮筋腫に基づく下腹痛及び腰痛は月経期間及び非月経期間のいずれにおいても認められることから、いずれの期間も含まれるように、日本人女性の平均月経周期である 28 日間を評価することとした。子宮筋腫に基づく疼痛症状は患者の QOL に重大な影響を及ぼすことが知られており（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、Curr Med Res Opin 2017; 33: 1971-8）、本薬は子宮筋腫に基づく疼痛の消失が可能な薬剤としての開発を目指していることから、NRS スコア最大値の「変化量又は変化率」により個々の被験者の疼痛症状の軽減の度合いを評価するのではなく、NRS スコア最大値を指標として本薬投与による疼痛治療の目標である疼痛症状の消失が達成された症例の割合を評価することとした。ただし、本薬による子宮筋腫の治療は根治を目的としておらず投与後も子宮筋腫自体は残存することを考慮すると、わずかな違和感でも子宮筋腫による疼痛と判断される可能性があることから、NRS スコア最大値が 0 点となった症例の割合ではなく、1 点以下となった症例の割合として評価することが妥当と考えた。疼痛スコア改善の臨床的意義について、複数の臨床試験における疼痛スケール（NRS 等）の変化と QOL スコアの変化の関係性についての検討を踏まえ、疼痛の程度がベースラインから 10%～20% の改善で Minimally important changes、30% 以上の改善で Moderate clinically important differences、50% 以上の改善で Substantial improvements と解釈できるという報告があり（J Pain. 2008; 9: 105-21）、3008 試験は薬物治療が必要となるような中等度以上の疼痛症状（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）を有する患者を対象としており、それらの患者の NRS スコア最大値が 1 点以下に改善することは一定の臨床的意義のある変化であると考える。

機構は、以下のように考える。子宮筋腫に基づく下腹痛及び腰痛の発現が月経期間に限らないことを考慮して平均的な月経周期の期間中の疼痛を評価する計画としたことは妥当である。また、子宮筋腫に基づく疼痛の消失が可能となる薬剤としての開発を目指し、NRS スコアの最大値が疼痛の消失と捉えられるスコア以下であった症例の割合を評価する計画としたことも妥当と判断する。加えて、NRS スコアの改善の程度に関する申請者の説明を踏まえれば、28 日間の NRS スコア最大値が 1 点以下であれば、月経期間及び非月経期間によらず、臨床的に意義がある程度に疼痛が改善していると判断できることから、3008 試験の主要評価項目を治験薬終了前 28 日間の NRS スコア最大値 1 点以下を達成した症例の割合とすることは妥当と判断する。

7.R.1.3.2 子宮筋腫に基づく下腹痛及び腰痛に対する有効性について

申請者は、子宮筋腫に基づく下腹痛及び腰痛に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。3008 試験の主要評価項目の結果は表 46 のとおりであり、疼痛の低減について本薬のプラセボに対する優越性が示された。また、治験薬投与 1 日目から 28 日目まで、治験薬投与 29 日目から 56 日目まで及び治験薬投与 57 日目から 84 日目までの各評価期間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合は、本薬 40 mg 群ではそれぞれ 24.2% (8/33 例)、45.5% (15/33 例) 及び 59.4% (19/32 例)、プラセボ群ではそれぞれ 0% (0/32 例)、12.9% (4/31 例) 及び 12.9% (4/31 例) であり、いずれの評価期間においてもプラセボ群と比較して本薬 40 mg 群で高く、本薬 40 mg 群では投与期間に依存して増加した。

以上の結果から、子宮筋腫に基づく下腹痛及び腰痛に対する本薬の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。3008 試験に組み入れられた疼痛症状を有する子宮筋腫患者の NRS スコアの最大値が 1 点以下となることには臨床的な意義があると判断でき (7.R.1.3.1.2 参照)、3008 試験において主要評価項目とされた「治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下であった症例の割合」についてプラセボに対する本薬の優越性が示されたことから、本薬の子宮筋腫に基づく下腹痛及び腰痛に対する有効性は示されたと判断する。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験で発現した有害事象について

申請者は、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験で発現した有害事象について、以下のように説明した。CCT-001 試験における有害事象の発現割合はプラセボ群 70.2% (40/57 例)、本薬 10 mg 群 85.4% (41/48 例)、本薬 20 mg 群 96.4% (53/55 例)、本薬 40 mg 群 88.9% (48/54 例) であり、いずれかの群で 5% 以上発現した有害事象は表 42 のとおりであった。また、発現した有害事象の重症度は、本薬 40 mg 群の 1 例に高度な事象（第 7 脳神経麻痺）が認められたが、治験薬との因果関係は否定され、それ以外の事象はいずれも軽度又は中等度であった。なお、重篤な有害事象は 3 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

CCT-002 試験における有害事象の発現割合は本薬 40 mg 群 94.9% (131/138 例)、リュープロレリン群 97.9% (139/142 例) であり、いずれかの群で 5% 以上発現した有害事象は表 45 のとおりであった。また、発現した有害事象の重症度は、本薬 40 mg 群の 2 例（筋骨格硬直及びうつ病各 1 例）、リュープロレリン群の 1 例（尺骨骨折）に高度な事象が認められたが、それ以外の事象はいずれも軽度又は中等度であった。なお、重篤な有害事象はリュープロレリン群 2 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

3008 試験における有害事象の発現割合は本薬 40 mg 群で 87.9% (29/33 例)、プラセボ群で 56.3% (18/32 例) であり、いずれかの群で 5% 以上発現した有害事象は表 47 のとおりであった。また、発現した有害事象の重症度は、本薬 40 mg 群の 1 例（不眠症・うつ病・ほてり）に高度な事象が認められたが、それ以外の事象はいずれも軽度又は中等度であった。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験で認められた主な有害事象は子宮出血に関連する有害事象、骨密度の減少に関連する有害事象、更年期様症状に関連する有害事象及び肝機能障害に関連する有害事象であった。これらの有害事象に加えて、本薬の薬理作用及び非臨床試験成績から本薬で注意すべきと考える QTc 間隔への影響、代謝及び心血管系への影響、並びに卵巣機能への影響については、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験の 3 試験に、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国内臨床試験（OCT-101 試験）を加えた 4 試験の併合解析の結果に基づき、次項以降で詳細に検討することとした。一方、それらに該当しない有害事象について、重篤な有害事象及び重症度が高度であった有害事象は治験薬との因果関係が否定されており、その他の有害事象はいずれも重症度は軽度又は中等度であったことから、本薬投与時に特段の注意を要する事象はないと考える。

機構は、以下のように考える。プラセボ対照で実施した CCT-001 試験及び 3008 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合の高かった有害事象は主に子宮出血に関連する有害事象、骨密度の減少に関連する有害事象、更年期様症状に関連する有害事象及び肝機能障害に関連する有害事象であり、次項以降で詳細に検討する（7.R.2.2、7.R.2.3、7.R.2.4 及び 7.R.2.5 参照）。また、申請者の説明を踏まえれば、それらの検討に CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験の併合解析を用いることは妥当と考える。それらに該当しない有害事象のうち、CCT-001 試験では悪心の発現割合がプラセボ群と比較して本薬 40 mg 群で高かったが、いずれも重症度は軽度であったことから、臨床使用において管理可能な事象と判断する。また、CCT-002 試験で認められた主な有害事象は本薬群及びリュープロレリン群のいずれにおいても子宮出血に関連する有害事象、骨密度の減少に関連する有害事象、更年期様症状に関連する有害事象及び肝機能障害に関連する有害事象であり、これらに該当しない有害事象のうち、ウイルス性上気道炎の発現割合が本薬 40 mg 群 28.3%（39/138 例）、リュープロレリン群 32.4%（46/142 例）と高かったが、いずれも治験薬との因果関係は否定されており、本薬使用時に限り注意を要する事象ではないと判断する。

以上より、次項以降で詳細に検討する事象を除き、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験で発現した有害事象の中に本薬投与時に特段の注意を要する事象は認められておらず、安全性上の大きな問題にはならないものと判断する。

7.R.2.2 子宮出血について

申請者は、本薬投与時の子宮出血に関連する有害事象の発現について、以下のように説明した。エストロゲン及びプログステロンの分泌抑制に伴う子宮内膜の脱落と増殖抑制及び子宮内膜の萎縮性変化に起因して子宮出血が発現するとされており（日本臨床 2009; 67: 116-9、標準産科婦人科学 第 4 版. 医学書院; 2011. p62-5）、本薬の薬理作用を考慮すると、本薬投与時の子宮出血に関連する有害事象は上述の機序によると考える。CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験の併合解析において、子宮出血に関連する有害事象³⁾の発現割合は表 49 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で高かったが、その発現割合はリュープロレリン群と比較して低かった。また、発現した有害事象の重症度はほとんどが軽度であり、高度の有害事象は認められなかった。子宮出血に関連する有害事象の時期別発現割合は、本薬 10 mg、20 mg 及びプラセボ群では 29 日以降でそれぞれ 48.3%（73/151 例）、44.7%（68/152 例）及び 19.6%（36/184 例）と最も高く、本薬 40 mg 及びリュープロレリン群では 1～14 日でそれぞれ 40.9%（134/328 例）及び 44.6%（99/222 例）と最も高かった。なお、子宮筋腫の発生部位別の子宮出血に関連する有害事象について検討した結果、発生部位によって一貫した傾向は認められなかつた。以上より、本薬投与時の子宮出血については臨床的に許容可能なものと考える。

³⁾ MedDRA PT 「無排卵性出血」、「過長過多不規則月経」、「月經過多」、「月經障害」、「不規則月經」、「希発月經」、「頻発月經」、「腔出血」、「性器出血」及び「不正子宮出血」

表 49 子宮出血に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

| | 本薬 10 mg 群 (151 例) | 本薬 20 mg 群 (155 例) | 本薬 40 mg 群 (328 例) | リュープロレリン群 (222 例) | プラセボ群 (186 例) |
|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------|
| 全体 | 54.3 (82) | 70.3 (109) | 57.6 (189) | 75.2 (167) | 22.6 (42) |
| 不正子宮出血 | 27.2 (41) | 34.2 (53) | 38.4 (126) | 56.3 (125) | 11.3 (21) |
| 月経過多 | 11.3 (17) | 18.7 (29) | 19.8 (65) | 14.0 (31) | 6.5 (12) |
| 性器出血 | 3.3 (5) | 7.1 (11) | 6.7 (22) | 6.8 (15) | 2.2 (4) |
| 不規則月経 | 21.9 (33) | 18.7 (29) | 3.4 (11) | 4.5 (10) | 4.3 (8) |
| 希発月経 | 9.9 (15) | 10.3 (16) | 1.2 (4) | 0.0 (0) | 1.1 (2) |
| 頻発月経 | 0.0 (0) | 0.6 (1) | 0.3 (1) | 1.8 (4) | 1.6 (3) |
| 過長過多不規則月経 | 0.0 (0) | 0.0 (0) | 0.3 (1) | 0.0 (0) | 0.5 (1) |
| 月経障害 | 0.7 (1) | 0.0 (0) | 0.3 (1) | 0.0 (0) | 0.0 (0) |
| 無排卵性出血 | 0.0 (0) | 0.0 (0) | 0.0 (0) | 0.5 (1) | 0.0 (0) |

% (例数)

CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験を併合

機構は、CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験の併合解析において、リュープロレリン群と比較して本薬群で有害事象として月経過多が高い割合で発現していることについて、子宮筋腫に基づく過多月経の増悪を示唆するものである可能性はないのか、子宮筋腫患者を対象とした臨床試験成績に基づき、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。各試験で発現した月経過多 (PT) の有害事象のうち、CCT-001 試験では 35 例中 34 例、CCT-002 試験では 56 例中 47 例、3008 試験では 7 例中 6 例、OCT-101 試験では 56 例中 54 例が過長月経 (LLT) と診断された。また、月経周期 1 回分の PBAC スコア合計点が 120 点以上の患者を対象とした CCT-001 試験及び CCT-002 試験の本薬 40 mg 群のほとんどの症例において、有害事象の発現期間中の PBAC スコア合計点は 100 点（月経血量 80 mL に相当）未満であり、過多月経と診断される経血量よりも少なかった。また、発現期間中の PBAC スコア合計点が 100 点以上であった症例が 13 例 (CCT-001 試験 3 例、CCT-002 試験 10 例) 認められたが、本薬投与前の PBAC スコア合計点を有害事象の発現期間中の PBAC スコア合計点が上回った症例は 3 例であり、当該 3 症例のうち 2 例は、本薬投与開始 1 日目に事象が発現し、30 日以上継続した症例であった。発現期間中の PBAC スコア合計点が 100 点以上であった 13 例は 1 例を除き過長月経と診断されており、重症度はいずれも軽度で、本薬の投与継続中に回復していた。3008 試験では PBAC スコアを評価していないことから、月経過多が認められた症例の有害事象の発現期間中の出血量は不明であるものの、発現した事象の重症度はいずれも軽度で、本薬の投与継続中に回復した。以上より、本薬投与後に発現した月経過多は、子宮筋腫に基づく月経過多の増悪を示唆するものではないと考える。

機構は、以下のように考える。CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験の併合解析において、月経過多以外の子宮出血に関連する有害事象の発現割合は本薬 40 mg 群とリュープロレリン群で大きく異なるものではなく、発現した事象のほとんどは軽度であったこと、本邦の医療現場においてリュープロレリンが子宮筋腫に基づく諸症状に対して使用されていること、及び CCT-002 試験において本薬のリュープロレリンに対する非劣性が示されていることを踏まえれば、臨床的に許容可能なものと判断する。また、月経過多について、申請者の説明を踏まえると、本薬投与時に発現した事象の多くは出血期間が長くなる過長月経であり、本薬投与前よりも出血量が増える症例はほとんどなかったこと、及び本薬投与前の PBAC スコア合計点を有害事象の発現期間中の PBAC スコア合計点が上回った症例についても本薬の投与継続中に回復していたことから、本薬の臨床使用において大

きな問題となるものではないと判断する。以上より、子宮出血に関連する有害事象は高い割合で発現するが、本薬の臨床使用において管理可能な事象と判断する。

7.R.2.3 骨への影響について

申請者は、本薬による骨への影響について、以下のように説明した。骨への影響は、本薬と同様にエストロゲン低下作用を有する GnRH アゴニストでも認められており、本薬の薬理作用からも想定される。CCT-002 試験及び OCT-101 試験において骨密度を測定した結果は表 50 及び 51 のとおりであり、本薬の投与量の増加に伴いベースラインからの骨密度の変化率の絶対値は大きくなり、本薬 40 mg 群とリュープロレリン群と同程度であった。また、本薬各群及びリュープロレリン群においては、ベースラインからの骨密度の変化率の絶対値は経時的に増大し、投与 12 週後と比較して投与 24 週後で大きかった。

表 50 CCT-002 試験における骨密度の変化率（安全性解析対象集団）

| | 本薬 40 mg 群 | リュープロレリン群 |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| ベースライン (g/cm ²) | 1.0800±0.15038 (138) | 1.0854±0.14730 (142) |
| 投与 12 週後 (g/cm ²) | 1.0627±0.15106 (138) | 1.0629±0.14810 (141) |
| ベースラインからの変化率 (%) | -1.62±2.314 | -2.12±2.374 |
| 投与 24 週後 (g/cm ²) | 1.0385±0.14859 (124) | 1.0368±0.13934 (133) |
| ベースラインからの変化率 (%) | -4.24±3.011 | -4.28±2.923 |
| 平均値±標準偏差 (例数) | | |

表 51 OCT-101 試験における骨密度の変化率（安全性解析対象集団）

| | 本薬 10 mg 群 | 本薬 20 mg 群 | 本薬 40 mg 群 | リュープロレリン群 | プラセボ群 |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| ベースライン (g/cm ²) | 1.0459±0.12503 (103) | 1.0257±0.13670 (100) | 1.0593±0.14940 (103) | 1.0593±0.14556 (80) | 1.0519±0.14157 (97) |
| 投与 12 週後 (g/cm ²) | 1.0364±0.12955 (103) | 1.0147±0.13105 (95) | 1.0366±0.14413 (103) | 1.0372±0.14549 (79) | 1.0490±0.13912 (93) |
| ベースラインからの変化率 (%) | -0.95±1.875 | -1.34±2.087 | -2.10±2.218 | -2.16±1.671 | -0.07±1.727 |
| 投与 24 週後 (g/cm ²) | 1.0305±0.12859 (81) | 0.9977±0.12752 (77) | 0.9979±0.14045 (88) | 1.0091±0.14771 (64) | 1.0483±0.13204 (75) |
| ベースラインからの変化率 (%) | -1.61±2.338 | -2.58±2.936 | -4.90±2.912 | -4.43±2.157 | -0.23±1.986 |
| 平均値±標準偏差 (例数) | | | | | |

CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験の併合解析において、骨密度の減少に関連する有害事象⁴⁾の発現割合は表 52 のとおりであり、本薬 40 mg 群とリュープロレリン群の間に大きな違いは認められなかった。また、リュープロレリン群 1 例（骨密度減少、中等度）を除き、発現した有害事象の重症度はいずれも軽度であった。また、本薬 20 mg 群 1 例（骨密度減少）及びリュープロレリン群 4 例（骨密度減少及び骨吸収試験異常各 2 例）を除き、いずれの事象も治験薬投与終了後に回復又は軽快した。

以上の臨床試験において示された骨密度減少のリスクを踏まえ、リュープロレリンと同様に本薬の投与期間は原則 6 カ月までとする。臨床試験で確認された 6 カ月までの投与であれば、投与期間中に臨床

⁴⁾ MedDRA SMQ 「骨粗鬆症／骨減少症」 広域検索

的に問題となる骨密度の減少が発現する可能性は低く、また、本薬投与終了後に骨密度は回復することが想定されることから、本薬による骨への影響は臨床的に許容可能と考える。

表 52 骨密度の減少に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

| | 本薬 10 mg 群 (151 例) | 本薬 20 mg 群 (155 例) | 本薬 40 mg 群 (328 例) | リュープロレリン群 (222 例) | プラセボ群 (186 例) |
|---------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------|
| 全体 | 0.7 (1) | 1.9 (3) | 8.5 (28) | 11.7 (26) | 0.5 (1) |
| 骨密度減少 | 0.7 (1) | 1.9 (3) | 4.0 (13) | 5.4 (12) | 0.5 (1) |
| 骨吸収試験異常 | 0 (0) | 0 (0) | 2.4 (8) | 3.2 (7) | 0 (0) |
| 骨吸収亢進 | 0 (0) | 0 (0) | 2.1 (7) | 3.6 (8) | 0 (0) |

% (例数)

CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験を併合

機構は、以下のように考える。本薬は血清 E₂ 濃度をリュープロレリンと同様に閉経レベルまで低下させることにより有効性を示すことをコンセプトとして開発された薬剤である。血清 E₂ 濃度を閉経レベルまで低下させた場合に骨密度が低下することは容易に想定され、実際に CCT-002 試験及び OCT-101 試験において本薬投与による骨密度の減少が認められ、減少の程度は本薬の投与期間が長くなるにつれて大きくなった。また、治験薬が 24 週間投与された臨床試験 (CCT-002 試験及び OCT-101 試験) における投与 24 週後の骨密度の減少の程度、並びに CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験の併合解析における骨密度の減少に関連する有害事象の発現割合は、本薬 40 mg 群とリュープロレリン群で同様であった。加えて、治験薬投与終了後の血清 E₂ 濃度の回復がリュープロレリン群と比較して本薬群で遅い傾向は認められていないこと (6.2.3.2 参照) を考慮すると、本薬の投与期間をリュープロレリンと同様に原則 6 カ月までとするのであれば、本薬による骨への影響は臨床的に許容可能なものと判断する。

7.R.2.4 うつを含む更年期様症状について

申請者は、本薬投与時の更年期様症状の発現について、以下のように説明した。更年期様症状は、本薬と同様にエストロゲン低下作用を有する GnRH アゴニストでも発現しており、本薬の薬理作用からも想定される事象である。CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験の併合解析において、更年期様症状に関連する有害事象⁵⁾の発現割合は本薬 10 mg 群 25.2% (38/151 例)、本薬 20 mg 群 45.2% (70/155 例)、本薬 40 mg 群 61.3% (201/328 例)、リュープロレリン群 67.6% (150/222 例)、プラセボ群 23.7% (44/186 例) であった。いずれかの群で 5%以上発現した更年期様症状に関連する有害事象は表 53 のとおりであり、プラセボ群と比較して、本薬 20 mg 群、本薬 40 mg 群及びリュープロレリン群で高かったが、本薬 40 mg 群とリュープロレリン群の間に大きな違いは認められなかった。また、更年期様症状に関連する有害事象のうち、うつに関連する有害事象⁶⁾の発現割合は表 54 のとおりであり、投与群間で大きな違いはなかった。

⁵⁾ MedDRA PT 「脱毛症」、「円形脱毛症」、「不安」、「無感情」、「関節痛」、「萎縮性外陰腔炎」、「自律神経失調」、「乳房痛」、「乳房腫脹」、「抑うつ気分」、「うつ病」、「注意力障害」、「浮動性めまい」、「体位性めまい」、「不快気分」、「疲労」、「異常感」、「冷感」、「熱感」、「びくびく感」、「頭部不快感」、「頭痛」、「多汗症」、「食欲亢進」、「初期不眠症」、「不眠症」、「易刺激性」、「関節硬直」、「リビドー減退」、「気力低下」、「倦怠感」、「閉経期症状」、「精神的機能障害」、「中期不眠症」、「片頭痛」、「筋力低下」、「筋骨格痛」、「筋肉痛」、「寝汗」、「浮腫」、「末梢性浮腫」、「エストロゲン欠乏症」、「四肢痛」、「動悸」、「錯覚」、「睡眠障害」、「傾眠」、「回転性めまい」、「霧視」、「体重減少」、「体重増加」、「月経前不快気分障害」、「筋骨格硬直」、「感情不安定」、「不安障害」、「ほてり」、「食欲減退」及び「閉経期うつ病」

⁶⁾ MedDRA SMQ 「うつ病（自殺／自傷を除く）」広域検索及び「自殺／自傷」狭域検索

表 53 いずれかの群で 5%以上発現した更年期様症状に関する有害事象（安全性解析対象集団）

| | 本薬 10 mg 群 (151 例) | 本薬 20 mg 群 (155 例) | 本薬 40 mg 群 (328 例) | リュープロレリン群 (222 例) | プラセボ群 (186 例) |
|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------|
| ほてり | 9.3 (14) | 25.2 (39) | 45.7 (150) | 50.5 (112) | 5.4 (10) |
| 頭痛 | 4.0 (6) | 12.9 (20) | 11.9 (39) | 11.3 (25) | 7.0 (13) |
| 多汗症 | 3.3 (5) | 9.0 (14) | 9.1 (30) | 11.3 (25) | 1.1 (2) |
| 関節痛 | 1.3 (2) | 2.6 (4) | 5.5 (18) | 5.4 (12) | 2.7 (5) |
| 倦怠感 | 2.0 (3) | 1.9 (3) | 4.6 (15) | 3.2 (7) | 5.4 (10) |
| 浮動性めまい | 1.3 (2) | 0.6 (1) | 4.3 (14) | 6.3 (14) | 2.7 (5) |

% (例数)

CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験を併合

表 54 うつに関連する有害事象（安全性解析対象集団）

| | 本薬 10 mg 群 (151 例) | 本薬 20 mg 群 (155 例) | 本薬 40 mg 群 (328 例) | リュープロレリン群 (222 例) | プラセボ群 (186 例) |
|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------|
| 全体 | 0.7 (1) | 1.3 (2) | 2.4 (8) | 1.8 (4) | 1.1 (2) |
| 抑うつ気分 | 0 (0) | 0 (0) | 0.9 (3) | 0 (0) | 0 (0) |
| うつ病 | 0.7 (1) | 0.6 (1) | 0.6 (2) | 0.5 (1) | 1.1 (2) |
| 気力低下 | 0 (0) | 0 (0) | 0.3 (1) | 0.9 (2) | 0 (0) |
| 初期不眠症 | 0 (0) | 0 (0) | 0.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 中期不眠症 | 0 (0) | 0 (0) | 0.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 閉経期うつ病 | 0 (0) | 0.6 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 無感情 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0.5 (1) | 0 (0) |

% (例数)

CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験を併合

更年期様症状に関する有害事象の重症度はほとんどが軽度であったが、高度の有害事象としてうつ病 2 例、筋骨格硬直、不眠症及びほてり各 1 例（いずれも本薬 40 mg 群）、中等度の有害事象として頭痛 3 例（本薬 20 mg 群 1 例、本薬 40 mg 群 2 例）、末梢性浮腫及びほてり各 1 例（いずれも本薬 40 mg 群）が認められた。高度の有害事象が発現した症例のうち、うつ病の 1 例は本薬の投与は中止されたが、薬物治療を行うことなく回復し、一般的な更年期症状で認められる気分変動の範囲内と考えた。もう 1 例のうつ病の症例は、高度な不眠症及びほてりを併発した症例であり、本薬の投与終了後、ほてりは回復、不眠症は薬物治療により回復したが、うつ病の改善は認められず、本薬投与 4 カ月以上経過後に薬物治療が開始されたことから、被験者の基礎病態等によるものと考えた。筋骨格硬直は手指のこわばりを発現した症例で治験薬の投与継続下で回復した。高度及び中等度の事象のうち、中等度の頭痛 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

更年期様症状に関する有害事象のうち、頭痛、多汗症及びほてりの発現時期（投与 1～28 日、投与 29～56 日、投与 57～84 日、投与 85～112 日及び投与 113 日以降）について、リュープロレリンを対照薬とした CCT-002 試験の成績に基づき検討した結果、頭痛は本薬 40 mg 群ではリュープロレリン群よりも早い時期から発現する傾向が認められたが、多汗症及びほてりの発現時期には本薬 40 mg 群とリュープロレリン群で明確な傾向の差異は認められなかった。なお、うつに関連する有害事象の発現時期にも一定の傾向は認められなかった。

以上より、本薬によるうつを含む更年期様症状に関する有害事象の発現割合、重症度及び発現時期は、いずれもリュープロレリンと同様であり、臨床的に問題となるものではないと考える。

機構は、以下のように考える。CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験の併合解析

において、更年期様症状に関連する有害事象について、その発現割合は本薬群では本薬の用量依存的に増加したものの本薬 40 mg 群とリュープロレリン群で同程度であったこと、及び発現した事象のほとんどは軽度であり、治験薬投与中止後又は投与継続中に回復したことから、本薬 40 mg 投与時の更年期様症状の発現リスクはリュープロレリン投与時のリスクと同程度と判断する。また、更年期様症状に関連する有害事象のうち、重大な転帰につながる恐れがあるうつ状態について、その発現割合は高くないものの本薬 40 mg 群とリュープロレリン群で同程度であったことに加え、本薬との因果関係が否定できない高度のうつ病が発現していることから、リュープロレリンを含む既承認の GnRH アゴニストと同様、本薬投与時には患者の状態を十分に観察する等の注意を要する事象と判断する。なお、本薬による更年期様症状の発現時期はリュープロレリンと同程度かやや早い傾向が認められたが、血清 E₂ 濃度は本薬投与 2 週後までに閉経レベルまで低下しており、リュープロレリンより速い傾向が示唆されていること（6.2.3.2 参照）から、このような作用発現プロファイルの違いが、本薬とリュープロレリンにおける発現時期のわずかな差異として反映された可能性がある。特に、うつ状態の発現時期については、臨上重要な情報であるが、現時点で得られているデータからの検討は限られていることから、製造販売後にうつ状態を含む更年期様症状の発現時期を含む発現状況を情報収集し、適切に医療現場に提供する必要があると判断する。

7.R.2.5 肝機能障害について

申請者は、本薬投与時の肝機能障害について、以下のように説明した。非臨床試験において肝毒性が認められていること、及び既承認の GnRH アゴニストでは肝機能障害が重大な副作用として注意喚起されていることから、本薬投与時の肝機能障害について検討した。CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験の併合解析における肝機能障害に関連する有害事象⁷⁾ の発現割合は表 55 のとおりであり、本薬 40 mg 群及びリュープロレリン群で高かったが、本薬 40 mg 群とリュープロレリン群の間に大きな違いは認められなかった。投与中止に至った肝機能障害に関連する有害事象が本薬群で 3 例、リュープロレリン群で 2 例に認められた。そのうち、OCT-101 試験の本薬 40 mg 群 1 例（ALT 上昇）及び CCT-002 試験の本薬 40 mg 群 1 例（肝機能検査値上昇）は治験薬との因果関係は否定されなかつものの、いずれも非重篤であり、本薬の投与中止により回復した。OCT-101 試験の本薬 20 mg 群 1 例で認められた肝機能検査値上昇は重篤であり、治験薬との因果関係は否定されなかつたが、肝機能障害の発現が知られている薬剤（セレコキシブ及びアセトアミノフェン）も併用投与されていたこと、並びに本薬及びそれらの併用薬の投与中止後に肝機能検査値は回復したことから、併用薬の影響の可能性も考えられた症例であった。

以上より、肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は本薬 40 mg 群とリュープロレリン群で同程度であったものの、本薬 40 mg 群で発現した有害事象のほとんどは軽度であったこと、及び本薬との関連が強く示唆されるような重篤な肝機能障害に関連する有害事象は認められていないことから、本薬による肝機能への影響は臨床的に許容可能と考える。

⁷⁾ MedDRA SMQ 「薬剤に関する肝障害」 広域検索

表 55 肝機能障害に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

| | 本薬 10 mg 群 (151 例) | 本薬 20 mg 群 (155 例) | 本薬 40 mg 群 (328 例) | リュープロレリン群 (222 例) | プラセボ群 (186 例) |
|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------|
| 全体 | 1.3 (2) | 3.9 (6) | 10.4 (34) | 11.3 (25) | 2.2 (4) |
| ALT 増加 | 0 (0) | 0.6 (1) | 3.4 (11) | 2.3 (5) | 0.5 (1) |
| γ-GTP 増加 | 0 (0) | 1.3 (2) | 2.7 (9) | 5.0 (11) | 1.1 (2) |
| 肝機能検査値上昇 | 0 (0) | 2.6 (4) | 2.1 (7) | 1.4 (3) | 0 (0) |
| 血中 ALP 増加 | 0 (0) | 0 (0) | 1.8 (6) | 1.8 (4) | 0.5 (1) |
| 肝機能異常 | 0 (0) | 0.6 (1) | 1.5 (5) | 0.9 (2) | 0 (0) |
| AST 増加 | 0.7 (1) | 0 (0) | 1.5 (5) | 1.8 (4) | 1.1 (2) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 (0) | 0 (0) | 0.9 (3) | 0.9 (2) | 0 (0) |
| 脂肪肝 | 0 (0) | 0 (0) | 0.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 肝酵素上昇 | 0 (0) | 0 (0) | 0.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 肝機能検査異常 | 0.7 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0.5 (1) | 0 (0) |
| 総胆汁酸增加 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0.5 (1) | 0 (0) |
| 例数 (%) | | | | | |

CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験を併合

機構は、以下のように考える。CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験の併合解析における肝機能障害に関連する有害事象について、その発現割合は本薬の用量依存的に増加する傾向が認められていること、並びに本薬 40 mg 群の発現割合及び発現した有害事象の重症度はリュープロレリン群と同程度であることから、本薬投与時には、リュープロレリンと同様、肝機能障害の発現に注意が必要である。また、臨床試験において本薬投与時に発現した重篤な肝機能検査値上昇 (AST 及び ALT の増加) について、申請者は併用薬の影響の可能性もあると説明しているが、治験医師により本薬の可能性も否定はできないとされていることから、本薬投与時の肝機能障害は、リュープロレリンと同様、重篤例が発現することもあることも含めて注意喚起を行う必要があると判断する。

7.R.2.6 QTc 間隔への影響について

申請者は、本薬による QTc 間隔への影響について、以下のように説明した。本薬の安全性薬理試験において hERG 電流の阻害並びに QT 及び QTc 間隔の延長が認められたこと (3.3 参照) から、本薬による QTc 間隔への影響について検討した。健康成人を対象とした QT 評価試験 (106 試験) の結果、本薬 60 及び 360 mg を単回投与したとき、本薬による QT 間隔の延長は認められず (6.2.7 参照)、心電図に関連する有害事象の発現は認められなかった。また、CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験の併合解析において、QTc 間隔の延長に関連する有害事象⁸⁾ の発現割合は表 56 のとおりであり、投与群間で大きな違いは認められなかった。本薬群で認められた失神 (本薬 20 mg 群 1 例) 及び心電図 QT 延長 (本薬 40 mg 群 1 例) はいずれも重症度は軽度であった。このうち心電図 QT 延長は治験薬との因果関係は否定されなかったが、本薬投与終了後 (投与最終日) に発現した事象であり、転帰は回復であった。

以上より、本薬による QTc 間隔への影響が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

⁸⁾ MedDRA SMQ 「トルサード ド ポアント／QT 延長」 広域検索

表 56 QTc 間隔の延長に関する有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

| | 本薬 10 mg 群 (151 例) | 本薬 20 mg 群 (155 例) | 本薬 40 mg 群 (328 例) | リュープロレリン群 (222 例) | プラセボ群 (186 例) |
|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------|
| 全体 | 0 (0) | 0.6 (1) | 0.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 心電図 QT 延長 | 0 (0) | 0 (0) | 0.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 失神 | 0 (0) | 0.6 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

% (例数)
CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験を併合

機構は、以下のように考える。106 試験では本薬による QT 間隔の延長及び心電図に関する有害事象は認められず、CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験の併合解析における QTc 間隔の延長に関する有害事象の発現割合は投与群間で大きな違いは認められなかった。また、心電図 QT 延長に関する特定の事象が本薬投与時に多く発現する傾向も認められていないこと、及び治験薬との因果関係が否定されなかつた有害事象の重症度は軽度で、回復したことも踏まえ、提出された資料からは、非臨床試験の成績から懸念された QTc 間隔の延長に関する有害事象の発現が本薬の臨床使用において大きな問題となる可能性は低いと判断する。

7.R.2.7 代謝及び心血管系への影響について

申請者は、本薬による代謝及び心血管系への影響について、以下のように説明した。本薬の投与により血中エストロゲン濃度が低下することと、代謝の変化との関連性を示唆する報告がある (J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2404-11)。また、GnRH アゴニストの長期投与により、代謝及び心血管系への影響（インスリン抵抗性、脂質異常症及び体重増加）とそれに伴う糖尿病リスクの増大及び心血管系リスクの増大が報告されている (J Clin Oncol 2006; 24: 4448-56, J Androl 2008; 29: 534-9)。以上を踏まえ、本薬による代謝及び心血管系への影響について検討した。CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験の併合解析において、代謝及び心血管系に関する有害事象⁹⁾の発現割合は表 57 のとおりであり、本薬群で認められた有害事象のほとんどは軽度であった。以上の臨床試験における有害事象の発現状況、及び本剤の投与期間は最大で 6 カ月とすることを踏まえると、本薬による代謝及び心血管系への影響が臨床上問題となる可能性低いと考える。

⁹⁾ MedDRA SMQ 「脂質異常症」 狹域検索、「塞栓および血栓」 広域検索、「中枢神経系血管障害」 広域検索、「心不全」 広域検索、「虚血性心疾患」 広域検索、「高血糖／糖尿病の発症」 広域検索及び「高血圧」 広域検索

表 57 代謝及び心血管系に関する有害事象（安全性解析対象集団）

| | 本薬 10 mg 群 (151 例) | 本薬 20 mg 群 (155 例) | 本薬 40 mg 群 (328 例) | リュープロレリン群 (222 例) | プラセボ群 (186 例) |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------|
| 全体 | 8.6 (13) | 8.4 (13) | 11.0 (36) | 16.2 (36) | 6.5 (12) |
| 血中コレステロール増加 | 0.7 (1) | 0 (0) | 1.8 (6) | 2.7 (6) | 0.5 (1) |
| 高脂血症 | 0.7 (1) | 1.3 (2) | 1.5 (5) | 1.8 (4) | 0.5 (1) |
| 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 | 2.0 (3) | 0.6 (1) | 1.5 (5) | 1.8 (4) | 1.6 (3) |
| 浮腫 | 0.7 (1) | 0.6 (1) | 1.5 (5) | 0.5 (1) | 0.5 (1) |
| 脂質異常症 | 0.7 (1) | 0 (0) | 1.2 (4) | 1.4 (3) | 0.5 (1) |
| 低比重リポ蛋白增加 | 0 (0) | 0.6 (1) | 0.9 (3) | 2.3 (5) | 0.5 (1) |
| 高血圧 | 0 (0) | 0.6 (1) | 0.9 (3) | 2.3 (5) | 0 (0) |
| 末梢性浮腫 | 0 (0) | 1.9 (3) | 0.6 (2) | 0.5 (1) | 0.5 (1) |
| 体重増加 | 0.7 (1) | 1.3 (2) | 0.6 (2) | 0.9 (2) | 0 (0) |
| 血圧上昇 | 0 (0) | 0 (0) | 0.6 (2) | 0.9 (2) | 0 (0) |
| 体重減少 | 1.3 (2) | 0.6 (1) | 0.3 (1) | 0.9 (2) | 0 (0) |
| 食欲亢進 | 0.7 (1) | 0.6 (1) | 0.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0.7 (1) | 0 (0) | 0.3 (1) | 1.8 (4) | 1.1 (2) |
| 高コレステロール血症 | 0.7 (1) | 0 (0) | 0.3 (1) | 0.5 (1) | 0 (0) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0.7 (1) | 0.6 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 (0) | 0.6 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 糖尿病 | 0 (0) | 0 (0) | 0.3 (1) | 0.5 (1) | 0 (0) |
| 脱水 | 0 (0) | 0 (0) | 0.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 高血糖 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0.9 (2) | 0 (0) |
| 口渴 | 0 (0) | 0 (0) | 0.3 (1) | 0 (0) | 0.5 (1) |
| 末梢腫脹 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0.5 (1) | 0 (0) |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0.5 (1) | 0 (0) |
| 脂質増加 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0.5 (1) | 0 (0) |
| ラクナ梗塞 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0.5 (1) |

例数 (%)

CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験を併合

機構は、以下のように考える。CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験の併合解析では、代謝及び心血管系に関する有害事象の発現割合は本薬群がリュープロレリン群を上回るもののはほとんどなく、特定の事象が本薬投与時に多く発現する傾向も認められていない。したがって、提出された資料からは、本薬のこれらの事象に関する発現リスクは既承認のリュープロレリンを上回るものではなく、本薬による代謝及び心血管系への影響が臨床上大きな問題となる可能性は低いと判断する。しかしながら、本薬の薬理作用による血中エストロゲン濃度低下と代謝及び心血管系への影響との関係を示唆する報告があることに加え、投与期間や投与時の血中エストロゲン濃度が本薬と同様である GnRH アゴニストの添付文書ではこれらの事象の発現が注意喚起されていることも考慮すると、提出された臨床試験の規模ではこれらの事象の発現リスクを評価するには情報が限られていた可能性も否定はできない。したがって、製造販売後に通常の安全性監視活動において、これらの事象の発現状況について情報収集する必要があると判断する。

7.R.2.8 卵巣機能への影響について

申請者は、本薬投与終了（又は中止）後の卵巣機能の回復状況について、以下のように説明した。CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験における、治験薬投与終了（又は中止）後から月経再開までの日数は表 58 のとおりであった。

表 58 治験薬投与終了（又は中止）後から月経再開までの日数（安全性解析対象集団）

| 試験名 | 投与群 | 評価例数 | 月経が再開した例数 | 月経再開までの日数 ^a （日） | 月経再開までの日数 ^b （日） |
|------------|------------|------|-----------|----------------------------|----------------------------|
| CCT-001 試験 | 本薬 10 mg 群 | 48 | 47 | 22.0 (3, 40) | 19.8±9.26 |
| | 本薬 20 mg 群 | 55 | 54 | 28.0 (5, 113) | 30.8±17.72 |
| | 本薬 40 mg 群 | 54 | 51 | 37.0 (6, 54) | 36.4±7.71 |
| | プラセボ群 | 57 | 57 | 19.0 (1, 52) | 18.6±8.75 |
| CCT-002 試験 | 本薬 40 mg 群 | 138 | 131 | 37.0 (5, 133) | 40.8±17.23 |
| | リュープロレリン群 | 142 | 133 | 65.0 (10, 105) | 64.7±18.50 |
| 3008 試験 | 本薬 40 mg 群 | 33 | 33 | 35.0 (19, 49) | 35.6±6.08 |
| | プラセボ群 | 32 | 32 | 17.5 (2, 54) | 17.0±11.54 |
| OCT-101 試験 | 本薬 10 mg 群 | 103 | 103 | 23.0 (1, 98) | 21.0±12.32 |
| | 本薬 20 mg 群 | 100 | 95 | 28.0 (2, 84) | 26.0±12.97 |
| | 本薬 40 mg 群 | 103 | 97 | 37.0 (8, 79) | 36.9±9.49 |
| | リュープロレリン群 | 80 | 71 | 72.0 (32, 159) | 73.3±21.11 |
| | プラセボ群 | 97 | 93 | 18.0 (1, 39) | 17.3±8.49 |

a : 中央値（最小値、最大値）

b : 平均値±標準偏差

また、CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験及び OCT-101 試験において、治験薬投与終了（又は中止）後に月経再開が確認されなかった症例は 45 例（本薬群 23 例、リュープロレリン群 18 例、プラセボ群 4 例）であり、その内訳は、月経回復前に別のホルモン剤を投与した 29 例、外科手術を施行した 6 例、治療方法の変更（詳細不明）3 例、閉経 3 例、妊娠 2 例、追跡不能 1 例、治験責任医師により追跡不要と判断された 1 例であった。このうち本薬投与例は、月経回復前に別のホルモン剤を投与した 16 例、外科手術を施行した 3 例、妊娠 2 例、治療方法の変更（詳細不明）1 例、閉経 1 例であった。外科手術を施行した 3 例は、本薬投与終了時点で安全性に特に問題がなく、外科手術への移行が可能な状態と判断されたため、治験薬投与終了 28 日（後観察期）後の血清 E₂ 濃度の測定が実施されなかった症例であった。別のホルモン剤を使用した 16 例のうち 2 例は後観察期間中にホルモン剤（エストロゲン製剤）が投与された症例であったが、それ以外の 14 例では後観察期後の血清 E₂ 濃度の測定後にホルモン剤が投与されており、治験薬の取違えによりリュープロレリンが投与され早期中止した 1 例を除き、後観察期後の血清 E₂ 濃度は治験薬投与終了時点と比較して増加が認められた。また、治療方法の変更（詳細不明）を行った 1 例も後観察期後の血清 E₂ 濃度は治験薬投与終了時点と比較して増加が認められた。閉経と判断された 1 例は 49 歳の被験者であり自然閉経の起こりうる年齢であった。以上より、臨床試験において、本薬による卵巣機能への不可逆的な影響は認められてないと考える。

機構は、臨床試験において、ほとんどの症例は治験薬投与終了（又は中止）から一定期間経過後に月経再開が確認されたこと（表 58）、及び月経再開が確認されなかった症例に関する申請者の説明を踏まえれば、本薬が卵巣機能に不可逆的な影響を与えた可能性は低いと考えることから、実臨床における本薬の卵巣機能への影響は臨床的に許容可能なものと判断する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本邦における子宮筋腫の治療としては、主に手術治療及び薬物治療が実施されている。妊娠性温存の希望又は必要がなく過多月経等の症状を有する患者に対しては子宮摘出術による根治療法が実施される。他方、妊娠性温存の希望がある患者に対しては子宮筋腫核手術の要否が検討されるほか、過多月経、貧血及び疼痛に対する薬物治療が

実施され、薬物治療の一つとして GnRH アゴニストが汎用されている（産婦人科診療ガイドライン、Obstet Gynecol 2004; 104: 393-406）。GnRH アゴニストの子宮筋腫に対する使用法として、過多月経による貧血の改善、子宮筋腫の縮小効果による手術時間の短縮や手術中の出血量減少を期待した子宮摘出術又は子宮筋腫核摘出術の術前投与、閉経直前の年代に対する自然閉経を期待した投与が挙げられている他、妊娠性温存の希望又は必要があるものの早急な挙児希望がない患者に対する、挙児希望がなされるまでの子宮筋腫の縮小及び症状の軽減を図る目的での GnRH アゴニスト等の薬物治療を断続的に行うことも可能とされている（産婦人科診療ガイドライン）。

有効性について、過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象とした CCT-002 試験では子宮筋腫に基づく諸症状に関する効能・効果が承認されている GnRH アゴニストのリュープロレリンを対照薬として設定し、過多月経の改善効果に関して本薬 40 mg のリュープロレリンに対する非劣性が示され、貧血に対する有効性も示された。また、下腹痛及び腰痛を伴う子宮筋腫患者を対象とした 3008 試験では、疼痛の改善効果に関して本薬 40 mg のプラセボに対する優越性が示された（7.R.1 参照）。安全性について、本薬の投与による子宮出血や更年期様症状の発現割合は高かったものの、経過観察や必要に応じて投与中止を行うことにより管理可能であり、骨密度減少に関する有害事象についてもリュープロレリンと同様に投与期間を原則 6 カ月までとし、適宜検査を行う等の管理を行うことで臨床上大きな問題とはならないと考えた（7.R.2 参照）。また、本薬は GnRH アンタゴニストであり、血清 E₂ 濃度が本薬投与後速やかに閉経レベルに達していることから（6.2.3.2 参照）、既承認の GnRH アゴニストと異なりフレアアップの懸念がなく、既承認の GnRH アゴニストは投与経路が皮下注射又は経鼻投与であることに対して本薬は経口投与が可能という特徴がある。以上の知見から、本薬は既承認の GnRH アゴニストと同様に原則 6 カ月までの範囲で、過多月経、貧血並びに下腹痛及び腰痛の改善に用いる薬剤として、閉経直前の年代に対する自然閉経までの投与、子宮筋腫に関する手術が予定されている患者における手術前の投与、及び妊娠性温存を希望するものの早急な挙児希望がない患者における症状改善のための断続的投与を原則とする薬剤の選択肢の一つと位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。CCT-002 試験の結果、子宮筋腫に基づく過多月経及び貧血についてリュープロレリンに劣らない本薬の有効性が示されたこと（7.R.1.1 及び 7.R.1.2 参照）、プラセボ対照試験として実施された 3008 試験の結果、既承認の GnRH アゴニストとの厳密な位置関係は不明であるが、子宮筋腫に基づく下腹痛及び腰痛について臨床的に意義のある本薬の有効性が示されたこと（7.R.1.3 参照）、及び認められたベネフィットを踏まえると、リュープロレリン同様、原則 6 カ月までの投与期間であれば本薬の安全性は許容可能であること（7.R.2 参照）から、既承認の GnRH アゴニストと同様、本薬は子宮筋腫の根治が可能な薬剤ではなく、子宮筋腫に基づく過多月経、貧血並びに下腹痛及び腰痛を改善する目的で、原則 6 カ月までの期間で投与される薬剤と位置付けられる。また、産婦人科診療ガイドラインにおける既承認の GnRH アゴニストの使用法を踏まえると、本薬は閉経直前や手術適応となる患者の手術前のタイミングで、子宮筋腫に基づく過多月経、貧血並びに下腹痛及び腰痛を改善する目的で原則 6 カ月までの期間で投与されるものと判断できる。加えて、妊娠性の温存を希望するが早急な挙児希望がない患者における子宮筋腫に基づく過多月経、貧血並びに下腹痛及び腰痛の改善を目的としても原則 6 カ月までの期間で投与され得るものと考えるが、これらの患者への断続的な投与については、提出された臨床試験成績からは本薬を投与しない期間をどの程度設けることで、骨密度への影響等を含め本薬が安全に使用可能であるかは明らかになってはおらず、現時点で断続的な使用が可能とは判断できない。

以上より、本薬の臨床的な位置付けについて、既承認の GnRH アゴニストの効能・効果には筋腫核の縮小も含まれるが本薬の効能・効果には含まれないこと（7.R.4 参照）や、既承認の GnRH アゴニストとは、作用機序、投与経路等が異なることを考慮して、子宮筋腫に基づく過多月経、貧血並びに下腹痛及び腰痛の改善を目的に、既承認の GnRH アゴニストも含めた薬剤の中から選択される薬剤の一つと位置付けられるものと判断する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、提出された臨床試験成績から、本薬の投与による子宮筋腫に基づく過多月経、貧血、下腹痛及び腰痛に対する有効性が認められており（7.R.1 参照）、認められたベネフィットを踏まえれば、本薬の安全性は許容可能である（7.R.2 参照）と考えることから、本剤の効能・効果は、申請者から提示されたとおり、「子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善　過多月経、下腹痛、腰痛、貧血」とすることは妥当と判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。閉経前の健康成人女性を対象とした国内第Ⅰ相試験（CPH-001 試験）の結果から、本薬の投与時期は食前投与とすることが妥当と考えた（6.R.1 参照）。また、本薬の初回投与の開始時期については、本薬に関する生殖発生毒性試験の結果（5.5 参照）に基づき本薬は妊娠への投与を禁忌としたこと、及びヒトにおいては通常月経周期 6 日目から増殖期となりその後妊娠可能となることを踏まえ、月経により妊娠していないことが確認され、かつ妊娠可能な状態となる前に本薬の投与を開始する必要があると考えたこと、並びに月経期に低下したエストロゲン及びプログステロンは増殖期に増加すること（病気がみえる vol.9 婦人科・乳腺外科 第3版 医療情報科学研究所編. メディックメディア; 2017. p23）を踏まえ、増殖期に移行する前に本薬の投与を開始することで速やかな効果の発現が期待できると考えたことから、「月経周期 1～5 日目」を本薬の初回投与時期とすることが妥当と考えた。

その上で、過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CCT-001 試験）において、本薬 10、20 及び 40 mg を月経開始 1～5 日目から投与開始し、1 日 1 回食前に経口投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較した結果、全ての本薬群において、プラセボ群に対して過多月経の改善が示され、その割合は本薬の投与量の増加に伴い高くなり、本薬 40 mg 群で最も高かった。また、血中 Hb 量及び疼痛症状についても同様の改善効果が認められ、血清 E₂ 濃度は本薬 40 mg 群のみで投与期間中に閉経レベルに維持された（6.2.3.1 参照）。安全性について、CCT-001 試験で検討された用量範囲において大きな問題はなく、忍容性は良好であった。

以上を踏まえ、本薬の検討用法・用量は、本薬 40 mg を月経開始 1～5 日目から投与開始し、1 日 1 回食前に経口投与とすることが妥当と判断し、当該用法・用量で実施した CCT-002 試験及び 3008 試験の結果、子宮筋腫に基づく過多月経、貧血、下腹痛及び腰痛に対する本薬の有効性（7.R.1 参照）及び臨床上許容可能な安全性（7.R.2 参照）が示された。

したがって、本剤の用法・用量は「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。」とすることが適切と考えた。

機構は、本薬の薬物動態の特徴を踏まえて用法を食前投与としたこと、本薬の作用機序及び月経周期から確実に妊娠可能な状態となる前であることが想定できる時期として、初回投与開始時期を月経開始

1～5日目としたこと、及びCCT-001試験の結果から用量を40mgとしたことに関する申請者の説明は妥当であり、それらの用法・用量で検討したCCT-002試験及び3008試験の有効性及び安全性の結果から、本剤の申請用法・用量は適切であると判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。子宮筋腫患者を対象に、日常診療下で臨床試験よりも幅広い患者集団に本剤が投与された場合の安全性の検討を目的とし、本剤で注意すべき事象である骨密度減少、肝機能障害、更年期様症状、うつ及び子宮出血関連事象に関する情報を収集する一般使用成績調査を実施する（調査期間：2年間）。観察期間は、本剤の投与期間は骨密度減少のリスクを踏まえ原則6カ月間であること、及びCCT-002試験の本薬40mg群において本薬投与から月経回復までの最大期間は133日であり、6カ月間の追跡調査によりほぼ全ての患者で月経の回復を確認可能と考えたことから、本剤投与後最大12カ月（投与期間：6カ月、追跡期間：月経が回復するまでの最大6カ月）と設定した。また、骨密度減少、肝機能障害、更年期様症状、うつ及び子宮出血関連事象のうち、子宮筋腫患者を対象とした国内臨床試験（CCT-001試験、CCT-002試験及び3008試験）において、うつ状態の発現割合が0.9%（4/226例）と最も低かったことを考慮して、本調査の目標症例数は、うつ状態の発現割合について一定の精度で推定が可能な症例数として340例と設定した。

機構は、提示された製造販売後の調査計画は概ね妥当と考えるが、製造販売後の調査等の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.4-1、CTD 5.3.5.4-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において医薬品GCPに不適合である事項が認められたことから、提出された承認申請資料から該当する症例のデータを除外する等の措置を講じた上で、審査を行うことが適当であると機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈医薬品GCPに不適合である事項〉

実施医療機関

- 原資料の一部（診療録）の保存不備

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

- ・原資料の一部（改訂された説明文書を用いた再同意に係る同意文書）の保存不備

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の子宮筋腫に基づく過多月経、貧血、下腹痛及び腰痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は子宮筋腫の治療に新たな選択肢を提供するものであり、医療現場に提供する意義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 30 年 11 月 12 日

申請品目

[販売名] レルミナ錠 40 mg
[一般名] レルゴリクス
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 2 月 28 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した、本薬の有効性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 安全性について

専門委員より、実臨床では、臨床試験に組み入れられた集団よりも年齢の高い患者への投与が予想されることから、その点に留意して製造販売後調査を実施する必要があると考える旨の意見、並びにうつを含む更年期様症状については既承認の GnRH アゴニストと同様の注意喚起を行うこと、及び既承認の GnRH アゴニストとは血清 E₂ 濃度の推移が異なる点を認識して投与することが必要と考える旨の意見が示され、機構は以下のように説明した。製造販売後調査で収集する使用実態下における安全性について、臨床試験との年齢層の異同の観点からも検討することが必要と判断した。また、うつに関連する有害事象については、本薬及びリュープロレリンの薬理作用、各薬剤を投与したときの血清 E₂ 濃度の推移並びに臨床試験での更年期様症状やうつに関連する有害事象の発現状況を医療従事者に情報提供した上で、既承認の GnRH アゴニストと同様に、患者の状態を十分に観察する必要がある旨の注意喚起を行うことが必要と判断した。

以上の機構の方針は専門委員から支持され、審査報告（1）の「7.R.2 安全性について」の項に記載した本薬の安全性に関する機構の判断は、いずれも専門委員から支持された。

機構は、以上の内容を踏まえて医療現場への注意喚起及び製造販売後調査計画の検討を行うよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.2 臨床的位置付けについて

専門委員より、本薬は子宮筋腫の根治が可能な薬剤ではなく、原則 6 カ月を超えない投与期間で、閉経直前や手術前における子宮筋腫に基づく諸症状を改善することが主な用途と想定されるとの機構の判

断（審査報告（1）7.R.3 参照）は支持された。また、6カ月を超える長期連続投与や最大6カ月間本薬を投与した後に一定の休薬期間をおいて再投与するような断続的な投与が可能と判断できる検討は実施されていないことから、現時点ではそのような使用に対しては慎重であるべきであるとの意見が示され、機構は、6カ月を超える長期連続投与及び上述のような断続的な投与の安全性は検討されておらず不明であることについて、医療現場に対して適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以上の内容を踏まえて医療現場への適切な情報提供を行うよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表59に示す安全性検討事項等を設定すること、表60に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表61に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 59 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項 | | |
|----------------------------------|-------------------------------|---------|
| 重要な特定されたリスク | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| ・骨密度減少 ・肝機能障害 ・うつを含む更年期様症状 | ・糖尿病 ・心血管疾患関連事象（心筋梗塞、脳梗塞等） | ・なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| ・なし | | |

表 60 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 追加のリスク最小化活動 |
|----------------------|------------------------------------|
| ・市販直後調査 ・一般使用成績調査 | ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供 |

表 61 一般使用成績調査計画の骨子（案）

| | |
|--------|---|
| 目的 | 使用実態下での子宮筋腫患者に対する本剤の安全性等の検討 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 子宮筋腫患者 |
| 観察期間 | 12カ月間 |
| 予定症例数 | 340例 |
| 主な調査項目 | ・患者背景（年齢、罹病期間、合併症等） ・本剤の投与状況 ・有害事象（骨密度減少、肝機能障害、更年期様症状、うつ及び子宮出血関連事象等）の発現状況 |

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

| 頁 | 行 | 訂正前 | 訂正後 |
|----|-------|--------------------------|-----------------|
| 2 | 31 | 6工程 | 5工程 |
| 58 | 20~21 | 月経期に低下したエストロゲン及びプロゲステロンは | 月経期に低下したエストロゲンは |

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善

過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

[用法・用量]

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|---------------------|--|---|
| 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 concentration-time curve of the analyte | 濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _r | — | 1 投与間隔における AUC |
| AUC ₀₋₂₄ | — | 投与 0 時間後から投与 24 時間後までの AUC |
| AUC _{0-∞} | — | 投与 0 時間後から無限大時間までの AUC |
| BA | Bioavailability | バイオアベイラビリティ |
| BCRP | Breast cancer resistance protein | 乳癌耐性タンパク |
| BE | Bioequivalence | 生物学的同等性 |
| BUN | Blood Urea Nitrogen | 血中尿素窒素 |
| CI | Confidence Interval | 信頼区間 |
| CL/F | — | 見かけの全身クリアランス |
| CK | Creatine Kinase | クレアチニーゼ |
| C _{max} | Maximum concentration of analyte in plasma | 最高血漿中濃度 |
| CPP | Critical process parameter | 重要工程パラメータ |
| CQA | Critical quality attribute | 重要品質特性 |
| C _{trough} | Trough concentration of analyte in plasma | 血漿中トラフ濃度 |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| DMSO | Dimethyl sulfoxide | ジメチルスルホキシド |
| E ₂ | Estradiol | エストラジオール |
| FAS | Full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FMEA | Failure Mode and Effect Analysis | 欠陥モード影響解析 |
| FOB | Functional observation battery | 機能観察総合評価 |
| F _{rel} | — | 相対的 BA |
| FSH | Follicle-stimulating hormone | 卵胞刺激ホルモン |
| γ-GTP | γ-glutamyl transpeptidase | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ |
| GC | Gas chromatography | ガスクロマトグラフィー |
| GnRH | Gonadotropin-releasing hormone | 性腺刺激ホルモン放出ホルモン |
| Hb | Hemoglobin | ヘモグロビン |
| hERG | Human ether a-go-go related gene | ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 |
| HPLC | High performance liquid chromatography | 高速液体クロマトグラフィー |
| ICH M7 ガイドライン | — | 「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて」(平成 27 年 11 月 10 日付け 薬生審査発 1110 第 3 号) |
| ICH Q1E ガイドライン | — | 「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審査第 0603004 号) |
| IC ₅₀ | 50% inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| IC ₉₀ | 90% inhibitory concentration | 90%阻害濃度 |
| IR | Infrared absorption spectrum | 赤外吸収スペクトル |
| JW | Japanese white | ジャパニーズホワイト |
| ka | — | 吸収速度定数 |
| LC/MS/MS | — | 液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法 |

| | | |
|-------------------|--|--|
| LH | Luteinizing hormone | 黄体形成ホルモン |
| LLT | Lowest level term | 下層語 |
| MATE | Multidrug and toxin extrusion | — |
| MedDRA | Medical dictionary for regulatory activities | — |
| mRNA | Messenger ribonucleic acid | メッセンジャー リボ核酸 |
| MS | Mass spectrum | 質量スペクトル |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| NMR | Nuclear magnetic resonance spectrum | 核磁気共鳴スペクトル |
| OAT | Organic anion transporter | 有機アニオントランスポーター |
| OATP | Organic anion transporting polypeptide | 有機アニオン輸送ポリペプチド |
| OCT | Organic cation transporter | 有機カチオントランスポーター |
| P _{app} | Apparent permeability coefficient | 見かけの膜透過係数 |
| PBAC | pictorial blood loss assessment chart | — |
| P-gp | P-glycoprotein | P-糖タンパク |
| PLD | Phospholipidosis | リン脂質症 |
| PT | Preferred term | 基本語 |
| PTP | Press through packaging | — |
| QbD | Quality by Design | クオリティ・バイ・デザイン |
| Q/F | — | コンパートメント間の見かけのクリアランス |
| SD ラット | Sprague-Dawley rat | — |
| SMQ | Standardised MedDRA queries | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | System organ class | 器官別大分類 |
| t _{max} | Time to reach the maximum concentration | 最高濃度到達時間 |
| t _{1/2} | Half-life | 半減期 |
| UDS | unscheduled DNA synthesis | 不定期 DNA 合成 |
| UV/VIS | Ultraviolet-visible spectrum | 紫外可視吸収スペクトル |
| V _c /F | — | 中心コンパートメントの見かけの分布容積 |
| V _p /F | — | 末梢コンパートメントの見かけの分布容積 |
| V _z /F | — | 終末相における見かけの分布容積 |
| リュープロレリン | — | リュープロレリン酢酸塩 |
| 含量違い BE ガイドライン | — | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号) 別紙 2 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 |
| 機構 | — | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 産婦人科診療ガイドライン | — | 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2017. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編 |
| 処方変更 BE ガイドライン | — | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号) 別紙 3 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 |
| 本剤 | — | レルミナ錠 40 mg |
| 本薬 | — | レルゴリクス |