

審議結果報告書

令和 7 年 12 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] イセルティ錠100mg
[一 般 名] リンザゴリクスコリン
[申 請 者 名] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 2 月 26 日

[審 議 結 果]

令和 7 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、薬事審議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。

令和7年11月20日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販 売 名] イセルティ錠 100 mg
[一 般 名] リンザゴリクスコリン
[申 請 者] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和7年2月26日

令和7年11月11日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
4*	12	削除	なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

*審査報告 (1)

以上

審査報告書

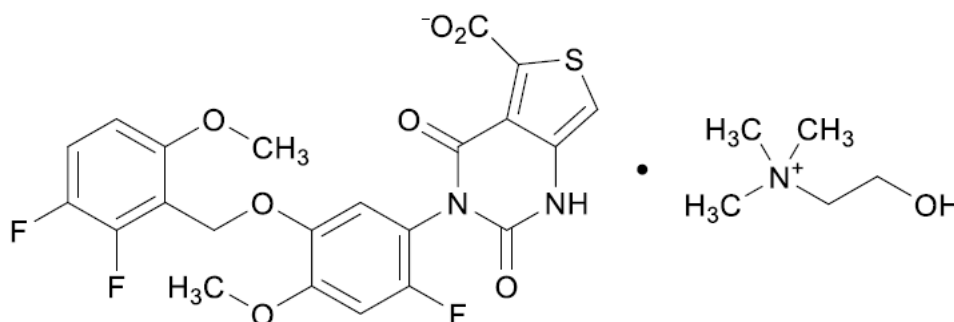
令和7年11月11日

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] イセルティ錠 100 mg
[一般名] リンザゴリクスコリン
[申請者] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和7年2月26日
[剤形・含量] 1錠中にリンザゴリクスコリン 120.3 mg (リンザゴリクスとして 100 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： $C_{22}H_{14}F_3N_2O_7S \cdot C_5H_{14}NO$

分子量： 611.59

化学名：

(日本名) 3-{5-[(2,3-ジフルオロ-6-メトキシフェニル)メトキシ]-2-フルオロ-4-メトキシフェニル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4-*d*]ピリミジン-5-カルボン酸2-ヒドロキシ-*N,N,N*-トリメチルエタンアミニウム

(英名) 2-Hydroxy-*N,N,N*-trimethylethanaminium 3-{5-[(2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)methoxy]-2-fluoro-4-methoxyphenyl}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[3,4-*d*]pyrimidine-5-carboxylate

[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、以下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。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、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、成人にはリンザゴリクスとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。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。

審査報告 (1)

令和7年9月30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] イセルティ錠 100 mg
[一般名] リンザゴリクスコリン
[申請者] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和7年2月26日
[剤形・含量] 1錠中にリンザゴリクスコリン 120.3 mg (リンザゴリクスとして 100 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはリンザゴリクスとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。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	11
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	19
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.....	29
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.....	49
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	49

[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、申請者により創製された非ペプチド性の GnRH アンタゴニストである。本薬は、GnRH 受容体拮抗作用により LH 及び FSH の分泌を阻害し、エストロゲン及びプロゲステロンの血中濃度を低下させることで、子宮筋腫に伴う過多月経、疼痛等の臨床症状を改善することが期待される。

本薬の臨床開発は 20 年 から申請者により開始され、今般、国内の臨床試験成績等に基づき、「過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善」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、本薬は、2022 年 6 月に欧州及び英国において子宮筋腫に係る効能・効果で承認されて以降、2025 年 9 月現在、子宮筋腫に係る効能・効果で 30 以上の国又は地域において承認されている。

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

原薬は白色の粉末であり、性状、融点、溶解度、吸湿性、熱分析、結晶多形、分配係数、解離定数、透過性について検討されている。原薬には、3 種類の結晶形（ 、 及び ）が認められているが、実生産における製造方法では のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、NMR (^1H -、 ^{13}C -、 ^{19}F -NMR)、MS、IR、UV/VIS、元素分析及び粉末 X 線回折により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は

を出発物質として合成される。

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 の特定
- CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
変異原性不純物	製造方法、規格及び試験方法
N-ニトロソアミン	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法
粒子径	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、 、 及び が設定され、 及び に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、 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（外観）、確認試験（IR、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、XXXXXXXXXX、粒子径及び定量法（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 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の主な安定性試験

試験	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	25℃	60%RH	二重の LDPE 袋+ファイバードラム	■ カ月
加速試験	5 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の LDPE 袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、■ カ月と設定された。

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 120.3 mg（リンザゴリクスとして 100 mg）を含有するフィルムコーティング錠であり、乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びXXXXXXXXXXが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、整粒、混合・滑沢混合、XXXXXXXXXX、コーティング及び試験・保管工程により製造される。なお、XXXXXXXXXXが重要工程とされ、当該工程及びXXXXXXXXXX工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

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 の特定
- CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、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（外観）、確認試験（HPLC、UV/VIS）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性（質量偏差）、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 のとおりであり、結果は安定であった。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	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	25℃	60%RH	PTP ^a 包装品	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a：ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデンフィルム及びアルミニウム箔

以上より、製剤の有効期間は、ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデンフィルム及びアルミニウム箔で PTP 包装し、室温で保存するとき 36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、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

In vivo 試験ではいずれも 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液が溶媒として用いられた。また、本薬の投与量及び濃度はリンザゴリクス（フリー体）量として記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 GnRH 受容体に対する阻害活性（CTD 4.2.1.1.1～3）

ヒト、サル又はラット GnRH 受容体を発現する細胞膜画分を用いて、本薬の各 GnRH 受容体に対する阻害活性が検討された。その結果、本薬は GnRH の GnRH 受容体への結合を競合的に阻害し、ヒト、サル及びラット GnRH 受容体に対する K_i 値（平均値±標準誤差）はそれぞれ 27.4 ± 4.12 、 75.2 ± 16.1 及び 274 ± 40.9 nmol/L であった。

3.1.1.2 GnRH 受容体に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.4）

ヒト GnRH 受容体を発現させたヒト胎児腎臓由来の HEK293 細胞株を用い、細胞内のカルシウム濃度の上昇¹⁾を指標として、GnRH の GnRH 受容体への結合に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は細胞内カルシウム濃度上昇を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値（平均値±標準誤差）は 36.7 ± 1.10 nmol/L であった。

¹⁾ GnRH 受容体は Gαq/11 とカップリングしており、GnRH 刺激により活性化すると細胞内に Ca^{2+} が流入する。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 ラットにおける LH 分泌抑制作用 (CTD 4.2.1.1.5)

雄性ラット (各群 8 例) に本薬 (10、30、100 mg/kg) 又は溶媒が単回経口投与された後にリュープロレリン (200 ng/kg) が静脈内投与され、血漿中 LH 濃度に基づき、本薬による LH 分泌抑制作用が検討された。その結果、いずれの用量においても溶媒対照群と比較して本薬群で血漿中 LH 濃度の有意な低下が認められ、リュープロレリンによる LH 分泌は本薬により用量依存的に抑制された。

3.1.2.2 ラットにおける E₂ 分泌抑制作用 (CTD 4.2.1.1.6)

発情前期雌性ラット (各群 8 例) に本薬 (25、50、100 mg/kg) 又は溶媒が単回経口投与され、血清中 E₂ 濃度に基づき、本薬による E₂ 分泌抑制作用が検討された。その結果、いずれの用量においても溶媒対照群と比較して本薬群で血清中 E₂ 濃度の有意な低下が認められ、E₂ 分泌は本薬により用量依存的に抑制された。

3.1.2.3 卵巣摘出カニクイザルにおける LH 分泌抑制作用 (CTD 4.2.1.1.7 (参考資料))

卵巣摘出カニクイザル²⁾ (各群 3 例) に本薬 (0.3、1、3、10、25、50 及び 100 mg/kg) 又は溶媒が単回経口投与され、血清中 LH 濃度に基づき、本薬による LH 分泌抑制作用が検討された。その結果、本薬群では LH 分泌が用量依存的に抑制され、本薬 25～100 mg/kg 群では投与 8 時間後に血清中 LH 濃度が約 80% 低下し、投与 24 時間後まで血清中 LH 濃度の低値が維持された。

3.1.2.4 カニクイザルにおける E₂ 及び LH 分泌抑制作用並びに月経周期延長作用 (CTD 4.2.1.1.7 (参考資料))

雌性カニクイザル (各群 3～5 例³⁾) に本薬 (10、25 及び 50 mg/kg) 又は溶媒が 1 日 2 回、各個体の月経周期に応じて 60～99 日間連日経口投与され、血清中 E₂ 及び LH 濃度並びに月経周期が測定された。溶媒対照群では月経周期に変化はなく、月経周期に伴い血清中 E₂ 及び LH 濃度の上昇が認められた一方、本薬 10 mg/kg 群 1 例、25 mg/kg 群 3 例及び 50 mg/kg 群 4 例では、投与期間中に月経周期に伴う血清中 E₂ 及び LH 濃度の上昇が抑制されるとともに、月経周期の停止又は延長が認められた。月経周期の停止又は延長が認められた本薬群のすべての個体で、投与期間終了後に月経周期に伴う血清中 E₂ 及び LH 濃度の上昇、並びに月経周期の回復が認められた。

3.1.2.5 子宮内膜症モデルラットにおける嚢胞体積縮小作用 (CTD 4.2.1.1.8)

雌性ラットから一側の子宮を摘出し、子宮内膜組織から単離した切片を左側腎臓被膜下に移植し嚢胞を形成させた子宮内膜症モデルラット (各群 14 例) において、移植 1 週間後から本薬 (50、100 及び 200 mg/kg) 又は溶媒が 1 日 2 回 14 日間経口投与され、最終投与の翌日に嚢胞体積が測定された。その結果、いずれの本薬群でも溶媒対照群と比較して嚢胞体積の有意な低下が認められた。

²⁾ 雌性カニクイザルから卵巣を摘出しエストロゲンが減少することで、GnRH 分泌に対する負のフィードバック機構が欠如し、LH の恒常的な上昇がみられる (Clin Exp Pharmacol Physiol 2022; 49: 1082-93)

³⁾ 本薬 10 mg/kg 群 5 例、本薬 25 及び 50 mg/kg 群各 4 例、溶媒対照群 3 例

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 GnRH 受容体以外の各種受容体、チャネル及びトランスポーターへの影響(CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2)

75 種類の受容体、チャネル及びトランスポーターに対する本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された結果、いずれの標的に対しても本薬は 50%以上の阻害作用を示さなかった。

3.2.2 代謝物の薬理作用 (CTD 4.2.1.1.9)

In vitro において、ヒトにおける本薬の主要代謝物である KP017⁴⁾ のヒト GnRH 受容体に対する阻害活性を検討した結果、 K_i 値 (平均値 \pm 標準誤差) は $121 \pm 22.6 \text{ nmol/L}$ であり、本薬未変化体 (K_i 値 : $27.4 \pm 4.12 \text{ nmol/L}$) と比較して阻害活性は低かった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 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	ラット (SD) (雌 1 群 6 例)	Irwin 変法	0、20、200、 2000 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3.1
心血管系	hERG 遺伝子導入 HEK293 細胞	hERG 電流	0 ^a 、1、10、100 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.3
	Hartley 系モルモット 摘出乳頭筋	心筋活動電位パラメータ (RMP、APA、APD ₃₀ 、 APD ₉₀ 、APD ₃₀₋₉₀ 、V _{max})	0 ^b 、1、10、100 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.4
	各種ヒト心臓イオン チャネル安定発現 CHO 細胞及び HEK293 細胞 ^c	各種イオンチャネル電流	0 ^d 、0.3、1.0、3.0、10、 30、100 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.5 4.2.1.3.6
	カニクイザル (雌 4 例)	血圧、心拍数、心電図 (テレメトリー法)	0、10、100、 1000 mg/kg 単回投与 ^e	経口	影響なし	4.2.1.3.2
呼吸系		呼吸数			影響なし	

a : 0.2% (v/v) DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩液

b : 0.2% (v/v) DMSO 含有 Tyrode 溶液

c : hNaV1.5 (peak 及び late 電流)、hCaV1.2 (L-type)、hKv4.3 (Ito)、hKir2.1、hKCNQ1/E1 (Iks) 及び hKv1.5 を遺伝子導入した CHO 細胞又は HEK293 細胞

d : HEPES 緩衝生理食塩液

e : 7 日間の休薬期間を設けた 4 群 4 期のクロスオーバー試験として実施された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の子宮筋腫に対する薬理作用について

申請者は、本薬の子宮筋腫に対する薬理作用について、以下のように説明した。子宮筋腫は子宮筋層を構成する平滑筋に発現し、エストロゲン等の性ホルモン依存的に増殖する良性腫瘍である (Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16043)。効力を裏付ける試験の結果から、本薬は GnRH アンタゴニストとして GnRH 受容体を阻害すること、血中 E₂ 濃度を低下させること等が示されていることから、本薬の投与により、子宮筋腫に基づく臨床症状を改善することが期待できると考える。

⁴⁾ リンザゴリクスの O-脱メチル化体

機構は、申請者の説明を了承した。

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

リンザゴリクスの血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限はマウス、ラット、イヌ及びサルにおいてそれぞれ 20、10~20、200 及び 10~200 ng/mL であった。本薬の ^{14}C -標識体投与後の放射能は、液体シンチレーションカウンターにより測定された。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。また、本薬の投与量及び濃度はリンザゴリクス（フリー体）量として記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 ラット (CTD 4.2.2.2.2)

雌雄ラットに本薬を単回静脈内又は経口投与したときのリンザゴリクスの PK パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 ラットに本薬を単回投与したときのリンザゴリクスの PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	投与タイミング	性別	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	BA ^b (%)	V _{ss} (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
静脈内	3	絶食	雄	4	—	—	112350±23983	9.8±2.0	—	272±23	27.5±4.9
			雌	4	—	—	130571±23691	11.6±2.4	—	305±61	23.6±4.6
経口	1	絶食	雌	4	3680.79±1441.21	0.65	38083±17734	9.9±5.0	—	—	—
	3	絶食	雄	4	11951.53±2642.41	1.0	124832±60654	12.8±4.9	111	—	—
			雌	4	12501.31±1063.87	0.65	156832±18094	14.3±2.5	120	—	—
	10	絶食	雌	4	5860.79±1269.79	1.5	106758±21799	10.8±1.5	—	—	—
				4	52817.46±5673.67	0.3	411181±75598	11.1±1.1	—	—	—
	30	絶食	雌	4	102635.94±8008.75	1.0	1608325±428384	14.0±3.4	—	—	—

—：算出せず、a：中央値、b：静脈内投与時に対する AUC_{0-∞}の割合として算出

4.1.1.2 サル (CTD 4.2.2.2.3)

雌性サルに本薬の ^{14}C -標識体を単回静脈内又は経口投与したときのリンザゴリクスの PK パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7 サルに本薬の ^{14}C -標識体を単回投与したときのリンザゴリクスの PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	BA ^b (%)	V _{ss} (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
静脈内	3	3	—	—	163800±38351	8.6±1.8	—	109±17	19.0±4.0
経口	3	3	14249.07±6371.11	2.0	142486±60025	7.4±0.9	86.0±25.1	—	—

—：算出せず、a：中央値、b：静脈内投与時に対する AUC_{0-∞}の割合として算出

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 マウス (CTD 4.2.3.2.8)

雌雄マウスに本薬を1日1回13週間反復経口投与したときのリンザゴリクスのPKパラメータは、表8のとおりであった。

表8 マウスに本薬を反復経口投与したときのリンザゴリクスのPKパラメータ

投与量 (mg/kg/日)	評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
40	1日目	3/時点	117000	110000	1190000	1650000
	13週目	3/時点	131000	216000	1320000	2090000
750	1日目	3/時点	305000	310000	3570000	3420000
	13週目	3/時点	338000	447000	5910000	6370000
1500	1日目	3/時点	317000	356000	4250000	4860000
	13週目	3/時点	451000	496000	7260000	8060000

4.1.2.2 ラット (CTD 4.2.3.2.4)

雌雄ラットに本薬を1日1回26週間反復経口投与したときのリンザゴリクスのPKパラメータは、表9のとおりであった。

表9 ラットに本薬を反復経口投与したときのリンザゴリクスのPKパラメータ

投与量 (mg/kg/日)	評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
50	1日目	3/時点	137000	162000	1940000	2160000
	26週目	3/時点	80200	136000	983000	1730000
200	1日目	3/時点	228000	278000	2750000	3100000
	26週目	3/時点	110000	174000	1670000	2700000
1000	1日目	3/時点	298000	445000	4030000	5590000
	26週目	3/時点	173000	259000	2580000	3920000

4.1.2.3 イヌ (CTD 4.2.3.2.10)

雌雄イヌに本薬を1日1回4週間反復経口投与したときのリンザゴリクスのPKパラメータは、表10のとおりであった。

表10 イヌに本薬を反復経口投与したときのリンザゴリクスのPKパラメータ

投与量 (mg/kg/日)	評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
10	1日目	3	55500±2840	45700±8900	686000±41000	641000±120000
	4週目	3	70500±7560	62400±8490	1010000±205000	888000±205000
100	1日目	3	132000±2650	156000±19100	1930000±190000	2110000±116000
	4週目	3	141000±13700	137000±21200	1930000±206000	2200000±517000
1000	1日目	5	215000±67600	178000±50600	3600000±704000	2950000±551000
	4週目	5	167000±21200	170000±22200	2370000±274000	2480000±435000

4.1.2.4 サル (CTD 4.2.3.2.7)

雌雄サルに本薬を1日1回39週間反復経口投与したときのリンザゴリクスのPKパラメータは、表11のとおりであった。

表11 サルに本薬を反復経口投与したときのリンザゴリクスのPKパラメータ

投与量 (mg/kg/日)	評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
10	1日目	4	16700±2440	21800±5320	225000±13800	222000±12800
	39週目	4	25200±7010	26200±3310	310000±91400	310000±67200
100	1日目	4	127000±16900	123000±22900	1870000±358000	1490000±69500
	39週目	4	115000±7090	133000±20500	1650000±301000	1640000±257000
1000	1日目	雄7/雌6	228000±43300	217000±32300	3620000±658000	2920000±681000
	39週目	6	208000±45100	222000±37800	2840000±432000	2910000±491000

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3.4)

雌性有色ラット(1例/時点)に本薬の¹⁴C-標識体3mg/kgを単回経口投与し、投与2、8、24、72、168、336及び672時間後における組織中の放射能濃度を定量的全身オートラジオグラフィにより測定した。各組織における放射能濃度は、投与2又は8時間後に最高値を示した。最高放射能濃度が高値を示した主な組織は、血液(9299.8ng eq./g)、肝臓(7844.8ng eq./g)、肺(5860.4ng eq./g)及び腎髄質(4872.5ng eq./g)であった。メラニン含有組織である有色皮膚及びブドウ膜の最高放射能濃度は2840.8及び1687.9ng eq./gであり、血液中よりも低かった。放射能濃度は、いずれの組織においても、投与672時間後までに定量下限(54.0ng eq./g)未満となった。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3.5)

マウス、ラット、ウサギ及びサルの血漿に本薬の¹⁴C-標識体5~100µg/mLを添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ98.6~99.3%、99.3~99.7%、95.4~95.9%及び97.4~98.0%であった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3.9)

マウス、ラット、ウサギ及びサルの血液に本薬の¹⁴C-標識体5~100µg/mLを添加したとき、放射能濃度の血液/血漿比はそれぞれ0.56~0.60、0.56~0.59、0.57~0.61及び0.63~0.64、血球移行率はそれぞれ0.0~5.1%、0.0~1.1%、0.2~6.0%及び10.1~11.5%であった。

4.2.4 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3.8)

妊娠17日目のラット(3例/時点)に本薬の¹⁴C-標識体3mg/kgを単回経口投与し、投与2、8、24、48及び72時間後における組織中の放射能濃度を測定した。各測定時点における放射能濃度の胎児血液/母体血漿比は、それぞれ0.02、0.14、0.93、2.41及び3.45であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4.4)

マウス、ラット及びサル肝細胞に本薬の ^{14}C -標識体 100 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、代謝物として、KP017⁴⁾、KP018⁵⁾、KP048⁶⁾、KP050⁷⁾ 等が検出された。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.4.2、4.2.2.4.3)

雌雄マウス (雌雄各 5 例/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8 時間後における血漿中のリンザゴリクスの割合 (血漿中総放射能に占める割合、以下同様) は 85.5~88.5% であった。また、投与 2 又は 8 時間後の血漿中には、代謝物として KP017 (3.5~6.4%)、KP018 (1.8~6.0%)、KP046⁸⁾ (0.7~2.3%) 及び KP050 (1.4~1.8%) が検出された。

雌雄ラット (雌雄各 6 例/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8 時間後における血漿中のリンザゴリクスの割合は 53.1~60.7% であった。また、投与 2 又は 8 時間後の血漿中には、代謝物として KP017 (0.3~0.9%)、KP018 (6.3~16.5%)、KP046 (0.8~3.2%)、KP048 (3.7~19.9%) 及び KP049⁹⁾ (0.2~4.0%) が検出された。

雌性サル (3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8 時間後における血漿中のリンザゴリクスの割合は 97.3% であった。また、投与 2 又は 8 時間後の血漿中には、代謝物として KP017 (0.4%)、KP018 (0.6~0.8%) 及び KP046 (0.2~1.1%) が検出された。

4.3.2.2 尿中、糞中及び胆汁中代謝物 (CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.4.2、4.2.2.4.3)

雌雄マウス (雌雄各 5 例) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中のリンザゴリクスの割合 (試料中総放射能に占める割合、以下同様) は 4.5~14.7% であり、主な尿中代謝物として KP017 (18.9~31.6%) 及び KP018 (10.5~22.2%) が認められた。投与 24 時間後までの糞中のリンザゴリクスの割合は 53.2~57.2% であり、主な糞中代謝物として KP017 (10.8~15.9%) が認められた。投与 8 時間後における胆汁中のリンザゴリクスの割合は 31.8~32.7% であり、主な胆汁中代謝物として KP048 (11.5~17.2%) が認められた。

雌雄ラット (雌雄各 3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24~48 時間後における尿中のリンザゴリクスの割合は 0.9~16.7% であり、主な尿中代謝物として KP018 (57.7~71.5%) が認められた。投与 24~48 時間後における糞中のリンザゴリクスの割合は 22.1~44.1% であり、主な糞中代謝物として KP018 (21.2~25.0%) が認められた。投与 8 時間後までの胆汁中のリンザゴリクスの割合は 65.4~88.0% であり、主な胆汁中代謝物として KP048 (4.9~11.7%) が認められた。

雌性サル (3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8~24 時間後における尿中のリンザゴリクスの割合は 93.5% であり、主な尿中代謝物として KP018 (2.6%) が認められた。投与 24~48 時間後における糞中のリンザゴリクスの割合は 59.2% であり、主な糞中代謝物として KP018 (10.2%) が認められた。

⁵⁾ リンザゴリクスの *O*-脱アルキル化体

⁶⁾ リンザゴリクスの *O*-脱メチル化体の硫酸抱合体

⁷⁾ リンザゴリクスの *O*-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体

⁸⁾ リンザゴリクスの *O*-脱メチル化体

⁹⁾ リンザゴリクスの *O*-脱アルキル化体の硫酸抱合体

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2.3、4.2.2.5.1)

雌雄ラット（雌雄各 3 例）に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 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、以下同様）は、雄性ラットでそれぞれ $13.9 \pm 1.0\%$ 及び $73.0 \pm 4.1\%$ 、雌性ラットでそれぞれ $17.7 \pm 2.1\%$ 及び $72.3 \pm 2.8\%$ であった。

胆管カニューレを留置した雌性ラット（3 例）に本薬の ^{14}C -標識体 3 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、糞中及び胆汁中排泄率は、それぞれ $3.8 \pm 1.4\%$ 、 $9.5 \pm 4.1\%$ 及び $58.2 \pm 9.4\%$ であった。

雌性サル（3 例）に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ $27.0 \pm 3.1\%$ 及び $72.9 \pm 3.0\%$ であった。

4.4.2 乳汁移行性 (CTD 4.2.2.5.3)

授乳ラット（3 例）に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能の $\text{AUC}_{0-\infty}$ の乳汁/血漿比は約 0.2 であった。申請者は、哺乳中の児において推定されるリンザゴリクス曝露量を踏まえると、リンザゴリクスが乳汁を介して児に曝露された場合、薬理作用による影響が懸念されることから、本薬の投与期間中は授乳を避けさせる旨を添付文書で注意喚起する旨説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

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毒性試験（光毒性試験、機序検討試験、不純物の毒性試験）が実施された。特記しない限り、本薬を用いた毒性試験では溶媒として 0.5% メチルセルロース水溶液が用いられた。また、本薬の投与量及び濃度はリンザゴリクス（フリー体）量として記載する。

5.1 単回投与毒性試験

ラット、サル及びイヌを用いた単回投与毒性試験が実施され、概略の致死量はラット及び雌サルで 2000 mg/kg 超、雌イヌで 1000 mg/kg 超と判断された（表 12）。

表 12：単回投与毒性試験成績の概略

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	1000、2000	特記所見なし	>2000	4.2.3.1.1
雌 カニクイザル	経口	1000、2000	特記所見なし	>2000	4.2.3.1.2
雌イヌ (ビーグル)	経口	10、100、1000	特記所見なし	>1000	参考 4.2.3.1.3

5.2 反復投与毒性試験

マウス（13週間）、ラット（最長26週間）、カニクイザル（最長39週間）及びイヌ（4週間）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表13）。主な所見として、本薬の薬理作用に起因する生殖器に対する影響が認められた。ラットを用いた26週間反復投与毒性試験の無毒性量（50 mg/kg/日（雄）及び200 mg/kg/日（雌））における曝露量（AUC_{0-24h}）は983000 ng・h/mL（雄）及び2700000 ng・h/mL（雌）、並びにカニクイザルを用いた39週間反復投与毒性試験の無毒性量（10 mg/kg/日）における曝露量（AUC_{0-24h}）は雌雄いずれも310000 ng h/mLであり、それぞれヒト臨床用量におけるAUC_τ（412144.6 ng・h/mL）の2.4倍及び6.6倍、並びに0.8倍であった。

表13：反復投与毒性試験成績の概略

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 (ICR)	経口	13週間 (1回/日)	0、40、750、1500	死亡：1500（雌雄各1/12例） ≥40：体重増加量の低値（雄）、腎臓（雄）・精嚢重量の低値、卵巣萎縮・間質腺増加（1500を除く） ≥750：一過性の体重低値（雄）、体重増加量の高値（雌）、摂餌量の低値、胸腺・脾臓・肝臓重量の高値、卵管・子宮・膣・乳腺（雌）の萎縮、精巣・精巣上体・前立腺・精嚢・凝固腺・下顎腺顆粒管（雄）の萎縮、小葉中心性肝細胞肥大、胆嚢内の胆砂、腎臓尿細管好塩基性変化・間質線維化、脾臓髄外造血の亢進・色素沈着（雄） 1500：被毛粗剛（雄）、一過性の体重低値（雌）、腎臓重量の高値（雌）、下垂体重量低値（雌）、脾臓色素沈着（雌）、骨髓赤血球造血亢進、腎臓尿細管拡張・単核細胞浸潤・尿細管円柱（雄）	40 ^a	4.2.3.2.8
雌雄ラット (SD)	経口	4週間 (1回/日) + 4週間休薬	0、20、200、2000	≥20：大型卵胞の減少及び大型閉鎖卵胞の増加を伴う卵巣の萎縮 ≥200：総コレステロール・総タンパク・アルブミン・カルシウムの高値、卵巣黄体減少・間質腺増加 2000：体重増加量の低値（雄）・高値（雌）、末梢網状赤血球及び骨髓多染性赤芽球の高値を伴う赤血球数の低値、末梢リンパ球数の高値、中性脂肪の低値（雄）、血清クレアチニンの高値、尿量・尿中ナトリウム・尿中クロールの高値、脾臓・胸腺重量の高値、腎臓髄質尿細管単細胞壊死・尿細管の拡張及び好塩基性変化、脾臓赤脾髄のうっ血、脾臓動脈周囲リンパ鞘のリンパ球密度の増加、子宮・膣上皮の萎縮、精巣・精巣上体・前立腺・精嚢・乳腺（雄）の萎縮、副腎束状帯細胞過形成（雄） 回復性：あり	200 ^a	4.2.3.2.1
雌雄ラット (Wistar)	経口	13週間 (1回/日)	0、50、150、500、1500	≥50：大型閉鎖卵胞の増加・黄体減少・間質腺の増加等を伴う卵巣萎縮 ≥150：総コレステロールの高値 ≥500：末梢網状赤血球の高値を伴う赤血球数の低値（雄）、血小板数の高値（雌）、総タンパクの高値（雄）、子宮萎縮、精巣・精巣上体・前立腺・精嚢・乳腺（雄）の萎縮、副腎皮質褐色色素食マクロファージ増加（雄）、甲状腺濾胞拡張（雄） 1500：体重増加量の低値（雄）・高値（雌）、末梢リンパ球数の高値（雌）、中性脂肪の低値、血小板数の高値（雄）、尿量の高値、胸腺重量の高値（雄）、下垂体重量の低値、膣上皮及び乳腺（雌）の萎縮、腎臓尿細管拡張（雄）・好塩基	150（雄） ^a 500（雌） ^a	4.2.3.2.3

				性変化、副腎皮質褐色色素食マクロファージ増加（雌）、甲状腺濾胞拡張（雌）		
雌雄 ラット (Wistar)	経口	26 週間 (1 回/日) + 10 週間休薬	0、50、 200、1000	<p>≥50: 総コレステロールの高値(雌)、下垂体重量の高値(雌、1000 を除く)、大型閉鎖卵胞の増加・黄体減少・間質腺の増加及び未破裂卵胞の増加を伴う卵巣萎縮</p> <p>≥200: 中性脂肪の低値(雄)、副腎重量の高値(雄)、卵巣の大型卵胞の減少、前立腺・精囊・乳腺(雄)の萎縮、甲状腺濾胞拡張(雄)</p> <p>1000: 体重増加量の低値(雄)・高値(雌)、総コレステロールの高値(雄)、胸腺重量の高値(雄)、卵管・子宮・膈上皮・乳腺(雌)の萎縮、精巣・精巣上体の萎縮、甲状腺濾胞拡張(雌)</p> <p>回復性: あり</p>	50 (雄) ^a 200 (雌) ^a	4.2.3.2.4
雌雄 カニクイ ザル	経口	4 週間 (1 回/日) + 4 週間休薬	0、10、 100、1000	<p>≥100: ALT 高値、卵巣・子宮重量の低値、子宮頸部・膈上皮の萎縮を伴う子宮内膜の萎縮</p> <p>1000: 体重の低値(雄)、GLDH の高値、月経周期の延長、精巣・前立腺・精囊・精巣上体重量の低値、精細管上皮の萎縮・精巣上体上皮の萎縮を伴う精子減少、前立腺・精囊萎縮</p> <p>回復性: あり</p>	100 ^a	4.2.3.2.5
雌雄 カニクイ ザル	経口	13 週間 (1 回/日)	0、10、 100、1000	<p>≥100: ALT・GLDH の高値、肝臓重量の高値(雌)、月経周期の延長、卵巣の新生黄体欠如</p> <p>1000: 一過性の体重の低値(雄)、肝臓(雄)・脾臓(雌)重量の高値、卵巣・子宮重量の低値、精巣・前立腺・精囊・精巣上体重量の低値、子宮内膜・子宮頸部上皮・膈上皮の萎縮、精細管萎縮・精上皮変性及び被膜の線維化、精巣上体の精子減少・線維化・管萎縮、前立腺の萎縮、精囊の萎縮</p>	10	4.2.3.2.6
雌雄 カニクイ ザル	経口	39 週間 (1 回/日) + 20 週間休薬	0、10、 100、1000	<p>≥100: ALT・GLDH の高値、月経周期の延長、卵巣重量の低値、精巣容積・重量の低値、卵巣の新生黄体欠如、子宮内膜・子宮頸部上皮・膈上皮の萎縮</p> <p>1000: 軽度な体重低値(雄)、肝臓重量の高値、子宮重量の低値、精細管萎縮・精上皮変性・被膜の線維化、精巣上体の精子減少、前立腺・精囊萎縮</p> <p>回復性: あり</p>	10	4.2.3.2.7
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	4 週間 (1 回/日) + 4 週間休薬	0、10、 100、1000	<p>≥10: 子宮の菲薄化、精巣・前立腺・精巣上体の小型化</p> <p>≥100: 体重増加量の低値(雌)、総コレステロール・中性脂肪の高値</p> <p>1000: 淡色便、体重増加量の低値(雄)、ALP・GLDH の高値、肝臓重量の高値、肝臓肥大、胆嚢内の暗色顆粒</p> <p>回復性: あり</p>	100 ^a	4.2.3.2.10

a: 各試験の無毒性量以下の群で認められた所見は、本薬の薬理作用に起因した所見であること、及び関連する病理組織学的所見を伴わないこと等から毒性学的意義は低いと判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及びラットを用いた骨髄小核試験が実施された(表 14)。染色体異常試験の細胞増殖抑制が認められた用量において染色体異常誘発性が認められたが、いずれの *in vivo* 試験においても陰性であったことから、申請者は、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと説明している。

表 14 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は mg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i> /pKM101	S9-	0 ^a 、39、78、156、313、625、1250、2500、 5000	陰性	4.2.3.3.1.1
			S9+			
	ほ乳類培養細胞 を用いた染色体 異常試験	CHL/TU 細胞	S9+ (6時間)	0 ^a 、0.2、0.4、0.8	陽性 (0.8) ^b	4.2.3.3.1.2
			S9- (6時間)			
			S9- (24時間)	0 ^a 、0.125、0.25、0.5	陽性 (0.5) ^b	
	<i>in vivo</i>	ラットを用いた 不定期DNA合成 試験	ラット (SD) 肝細胞	/	0、1000、2000 (経口、単回)	陰性
げっ歯類を用いた 小核試験		雄ラット (SD) 骨髄	/	0、500、1000、2000 (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2.2

a : DMSO

b : 陽性となった用量群 (S9+ (6時間) 及び S9- (6時間) の 0.8 mg/mL 群、S9- (24時間) の 0.5 mg/mL 群) の細胞増殖率はそれぞれ 24%、48% 及び 38% であった。

5.4 がん原性試験

ラット及び Tg-rasH2 マウスを用いたがん原性試験が実施された (表 15)。ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、子宮内膜腺癌及び乳腺腺癌が認められた。一方、Tg-rasH2 マウスを用いたがん原性試験において、本薬投与に起因した腫瘍性病変は認められなかった。ラットの非発がん量 (500 mg/kg/日) における曝露量 (AUC_{0-24h}) は 2440000 ng·h/ml (雄) 及び 3850000 ng·h/ml (雌)、並びに Tg-rasH2 マウスの非発がん量 (250 mg/kg/日 (雄) 及び 500 mg/kg/日 (雌)) における曝露量 (AUC_{0-24h}) は 2480000 ng·h/ml (雄) 及び 5290000 ng·h/ml (雌) であり、それぞれヒト臨床用量における AUC_T (412144.6 ng·h/mL) の 5.9 倍及び 9.3 倍、並びに 6.0 倍及び 12.8 倍であった。

表 15 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	匹	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD	
					0 ^a	0	5	50	500			
					雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60			
雌雄 ラット (Wistar)	経口	104 週 (1回/日)	腫瘍性病変							500	4.2.3.4.1.1	
			子宮：内膜間質肉腫	雄	/	/	/	/	/			
				雌	0	1	0	1	0			
			子宮：内膜腺癌	雄	/	/	/	/	/			
				雌	0	4	0	4	10			
			乳腺：線維腺腫	雄	0	0	1	0	0			
				雌	21	19	15	13	11			
			乳腺：腺癌	雄	0	1	1	0	0			
				雌	6	7	12	17	1			
			非腫瘍性病変									
			子宮：内膜腺過形成	雄	/	/	/	/	/			
				雌	1	1	0	2	1			
			子宮：内膜上皮びまん性過形成	雄	/	/	/	/	/			
				雌	0	1	0	1	0			
			子宮：内膜上皮嚢胞状過形成	雄	/	/	/	/	/			
				雌	1	2	2	2	2			
乳腺：小葉胞状過形成	雄	0	2	0	0	0						
	雌	51	48	47	32	19						
乳腺：異型過形成	雄	0	0	0	0	0						
	雌	0	0	0	0	0						
その他の非腫瘍性病変	卵巣間質細胞空胞化・黄体欠如、乳腺変性 (雌)											
雌雄 マウス (Tg-rasH2)	経口	26 週 (1回/日)	主な病変		用量 (mg/kg/日)					雄：250 雌：500	4.2.3.4.2.2	
				匹	0 ^a	0	15	50	250			500
					雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25	雄 25			雌 25
腫瘍性病変	なし											
非腫瘍性病変	卵巣間質腺細胞の肥大、卵巣の黄体減少、子宮萎縮											

a：注射用水

5.5 生殖発生毒性試験

雌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 16)。

胚・胎児発生に関する試験において、ラットでは全胚死亡、ウサギでは妊娠動物数の低値が認められた。これらの試験の無毒性量 (ラット：100 mg/kg/日、ウサギ：3 mg/kg/日) における曝露量 (AUC_{0-24h}) は 2384012 ng・h/mL 及び 1499.9 ng・h/mL であり、それぞれヒト臨床用量における AUC_t (412144.6 ng・h/mL) の 5.8 倍及び 0.004 倍であった。このことから申請者は、本薬投与に際しては妊娠していないことを確認し月経周期 1～5 日目より投与を開始すること、投与期間中は非ホルモン性の避妊を行うこと、及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことを添付文書で注意喚起する旨を説明した。

表 16 生殖発生毒性試験成績の概略

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	雌ラット (SD)	経口	交配前 4 週間～交尾成立前日 (1回/日)	0、0.16、0.8、4、20、100	≥20：性周期回数の低値、異常性周期 (周期なし又は不規則)、着床数の低値、着床率・生存胚数の低値傾向、卵巣大型閉鎖卵胞・大型卵胞の減少・黄体数の減少 100：平均性周期日数の延長、交尾所要日数の短縮・受胎率の低値	一般毒性：100 生殖能及び初期胚発生：4	4.2.3.5.1.2
	雌ラット (SD)	経口	妊娠 0～7 日 (1回/日)	0、100、300、1000	≥100：体重増加量の低値 1000：摂餌量の低値、受胎産物の小型化	一般毒性：<100 生殖能及び初期胚発生：300	4.2.3.5.1.4
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日 (1回/日)	0、30、100、300	母動物： 特記所見なし 胚・胎児： 300：全胚死亡、着床後胚・胎児死亡率の高値傾向、生存胎児数の低値傾向	母動物 (一般毒性)：300 胚・胎児発生：100	4.2.3.5.2.2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6～18 日 (1回/日)	0、0.3、3、30	母動物： 30：妊娠動物数の低値 胚・胎児： 特記所見なし	母動物 (一般毒性)：30 胚・胎児発生：3	4.2.3.5.2.4
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	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～授乳 20 日 (1回/日)	0、30、100、300	母動物： 300：全胚死亡、出産率の低値傾向 F1 出生児： 特記所見なし	母動物 (一般毒性)：300 F1 出生児：300	4.2.3.5.3.3

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験

BALB/c 3T3 線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込みアッセイにおいて、紫外線 A 波の照射及び非照射の条件下で本薬 400 mg/L の濃度まで評価され、本薬は光毒性物質と判定されたことから (CTD 4.2.3.7.7.1)、有色ラットを用いた光毒性試験が実施された (表 17)。その結果、眼及び皮膚に対して本薬投与による異常所見は認められず、光毒性は陰性と判断された。

表 17 光毒性試験成績の概略

	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	雌有色ラット (Long-Evans)	0、10、100、1000 mg/kg を単回経口投与したのち、投与 8 時間後に眼及び皮膚に UVR を 30 分間照射した。	なし	4.2.3.7.7.2

5.6.2 機序検討試験

マウス 13 週間反復投与毒性試験及びイヌ 4 週間反復投与毒性試験で、それぞれ胆嚢内に胆砂及び暗色顆粒が認められた (5.2 項、表 13 参照) 機序を検討するための試験が実施された (表 18)。その結果、マウス及びイヌにおける胆汁中本薬濃度は胆汁中の本薬の飽和溶解度を上回っていることが確認されたことから (CTD 4.2.3.7.3.1、2、4)、当該胆嚢所見は本薬の析出に起因すると推測された。臨床曝露量に

おけるヒト胆汁中の本薬濃度の推定値は 172～1032 $\mu\text{g/mL}$ ¹⁰⁾ であり、ヒト胆汁中の飽和溶解度 (5850 $\mu\text{g/mL}$) の 3.2～17.6%であったこと (CTD 4.2.3.7.3.3) 等から、申請者は同様の所見がヒトで生じる可能性は低いと考察している。

表 18 胆嚢所見の発現機序に関する試験成績の概略

試験の種類	試験方法	結果	添付資料 CTD
イヌ及びサルの胆汁等における成分の解析	胆管カニューレを設置した雌イヌ (ビーグル) 及びカニクイザルに 10、100、1000 mg/kg を 1 日 1 回 1 週間反復経口投与し、血漿・胆汁中等の本薬及び代謝物濃度を測定した。	イヌ及びサルにおいて本薬は胆汁及び血漿中の主要成分であり、胆汁中及び血中において代謝物濃度は本薬と比べて低かった。また、イヌ 1 例から回収した胆石の主要な薬物成分は本薬であった。	参考 4.2.3.7.3.1
マウスの胆汁等における成分の解析	雌マウス (ICR) に 40、200、750 mg/kg を 1 日 1 回 1 週間反復経口投与し、血漿・胆汁等の本薬及び代謝物濃度を測定した。	マウスにおいて本薬は胆汁及び血漿中の主要成分であり、代謝物濃度は本薬と比べて低かった。	参考 4.2.3.7.3.2
ヒト胆汁中の本薬飽和溶解度	ヒト胆汁中の本薬飽和溶解度を LC-MS/MS 法により測定した。	ヒト胆汁中の本薬の飽和溶解度は平均 5850 $\mu\text{g/mL}$ であった。	参考 4.2.3.7.3.3
イヌ及びマウス胆汁中の本薬の飽和溶解度	イヌ及びマウス胆汁中の本薬の飽和溶解度を LC-MS/MS 法により測定した。	イヌ及びマウス胆汁中における本薬の飽和溶解度はそれぞれ 5850 及び 6330 $\mu\text{g/mL}$ であった。	参考 4.2.3.7.3.4

また、ラットを用いた 2 年間がん原性試験で認められた子宮内膜腺癌 (5.4 項、表 15 参照) の発現機序に関する試験が実施された (表 19)。その結果、本薬投与に起因してプロゲステロンに対するエストロゲン優位の状態を示唆する所見は認められなかった。

¹⁰⁾ 第 I 相試験 (KLH1101 試験) における健康閉経前女性に本薬 200 mg/日を反復経口投与したときの C_{max} に、イヌ、マウス又はサルにおける胆汁中濃度と血漿中濃度の比を乗じて算出された。

表 19 子宮内膜腺癌の発現機序に関する試験成績の概略

試験の種類	試験方法	結果	添付資料 CTD
性成熟及び加齢雌ラットの視床下部ドパミン濃度の測定	性成熟 (10~13 週齢) 及び加齢 (25~31 週齢) 雌ラット (Wistar) に 500 mg/kg を単回経口投与し、視床下部ドパミン濃度を投与後 12 時間まで測定した。	性成熟雌ラット及び正常な性周期を有する加齢雌ラットではドパミン濃度の変化は認められなかった一方で、異常な性周期 ^a を有する加齢雌ラットではドパミン濃度の増加が認められた。	参考 4.2.3.7.3.5
性成熟雌ラットの性ホルモン濃度の測定	性成熟 (10 週齢) 雌ラット (Wistar) に 5、50、500、2000 mg/kg を単回経口投与し、投与 6 時間後に血漿中 PRL・E ₂ ・P ₄ 濃度及び E ₂ /P ₄ 比を測定した。	本薬投与による性ホルモンへの影響は認められなかった。	参考 4.2.3.7.3.6
性成熟雌ラットの性ホルモン濃度の測定及び性周期の検査	性成熟 (10 週齢) 雌ラット (Wistar) に 5、50、500、2000 mg/kg を 1 日 1 回 2 週間経口投与し、血漿中 PRL・E ₂ ・P ₄ 濃度及び E ₂ /P ₄ 比測定、性周期検査、卵巣・子宮・膣・乳腺・下垂体の病理組織学的検査を実施した。	50 : E ₂ 濃度・E ₂ /P ₄ 比の高値 ≥ 50 : 卵巣重量の低値、大型閉鎖卵胞・未破裂卵胞数の高値、黄体数の低値 50、500 : 性周期の延長、異常な性周期 (持続休止期・持続発情期) 2000 : 性周期の停止、E ₂ ・P ₄ 濃度の低値、E ₂ /P ₄ 比の低値、下垂体重量・生殖器重量の低値及び萎縮性変化	参考 4.2.3.7.3.7
加齢雌ラットの性ホルモン濃度の測定及び性周期の検査	加齢 (7~8 カ月齢) 雌ラット (Wistar) に 5、50、500、2000 mg/kg を 1 日 1 回 2 週間経口投与し、血漿中 PRL・E ₂ ・P ₄ 濃度及び E ₂ /P ₄ 比測定、性周期検査、卵巣・子宮・膣・乳腺・下垂体の病理組織学的検査を実施した。	≥ 50 : E ₂ 濃度の低値 ≥ 500 : P ₄ 濃度の低値 2000 : 投与中における性周期の持続休止期から持続発情期への転換	参考 4.2.3.7.3.8

a : 発情期又は発情休止期を 3 日以上連続して示した場合、異常な性周期と判断された。

P₄ : プロゲステロン

5.6.3 不純物に関する毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6.1~7)

本薬の潜在的な不純物に関する細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、不純物A*¹¹⁾、不純物B*¹²⁾、不純物C*¹³⁾について復帰突然変異原性が認められた。リンザゴリクス 不純物D*¹⁴⁾ 不純物E*¹⁵⁾ 及び不純物F*¹⁶⁾ については、復帰突然変異原性は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 ラットを用いた 2 年間がん原性試験で認められた腫瘍性病変について

申請者は、ラットを用いた 2 年間がん原性試験において認められた子宮内膜腺癌及び乳腺腺癌と本薬投与との関連について、以下のように説明した。

子宮内膜腺癌について、下記の点から本薬投与との関連性は低く、偶発的所見であると考える。

- 本薬 50 及び 500 mg/kg/日群における子宮内膜腺癌の発生頻度は水対照群と比較して高い傾向が認められたものの、溶媒対照群との明確な差異は認められず、概ね Wistar 系ラットがん原性試験における子宮内膜腺癌の自然発生頻度 (~14%) (Historical Control Data on Neoplastic Findings in Wistar Rats from 2-Year Bioassays (Planned Sacrifice Schedule:> 103 Weeks). ██████████、Neoplastic and Non-Neoplastic

11) ██████████

12) ██████████

13) ██████████

14) ██████████

15) ██████████

16) ██████████

Lesions in the [redacted] Wistar Hannover [redacted] Rat. [redacted] 2011) の範囲内であったこと

- ラットにおいて、子宮内膜腺癌の発現にエストロゲン優位の状態が寄与することが知られているが (Regul Toxicol Pharmacol 2016; 74: S44-56)、ラットを用いた2年間がん原性試験及び子宮内膜腺癌の発現機序に関する試験において、本薬の用量依存的な子宮内膜過形成所見の増加等、本薬投与によりエストロゲン優位の状態が生じたことを示唆する所見は認められていないこと
- 遺伝毒性試験の結果から、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと考えること (5.3 項参照)
- Tg-rasH2 マウスを用いた6カ月間がん原性試験において腫瘍性病変は認められていないこと (5.4 項参照)

また、乳腺腺癌については、下記の点から本薬投与との関連性は低く、偶発的所見であると考えられる。

- 本薬 50 mg/kg/日群で対照群と比較して乳腺腺癌の発生頻度が高い傾向が認められたものの、500 mg/kg/日群の発生頻度は対照群と同様であり、用量依存的な増加傾向は認められていないこと
- ラットを用いた一連の毒性試験において、乳腺における前がん病変と考えられている小葉胞状過形成及び乳腺異形過形成 (Booeman's Pathology of the Rat. 2nd ed. Academic Press; 2018. p369-88、Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. 4th ed. Elsevier B. V; 2012. p69-97) の発生頻度に、対照群と本薬群で明確な違いは認められていないこと

機構は、申請者の説明を了承した。

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、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。また、本薬の投与量及び濃度はリンザゴリクス (フリー体) 量として記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅲ相試験 (KLH2301 試験及び KLH2302 試験) では、市販予定製剤である [redacted] 製剤の 100 mg 錠が使用された。また、食事の影響試験 (16-OBE2109-005 試験) で使用された [redacted] 製剤の 100 mg 錠は、BE 試験により [redacted] 製剤の 100 mg 錠との BE が示されている (6.1.1 項参照)。

リンザゴリクス及び非結合リンザゴリクスの血漿中濃度は、LC-MS/MS 法により測定され、定量下限はそれぞれ 10 及び 1 ng/mL であった。本薬の ¹⁴C-標識体投与後の放射能は、液体シンチレーションカウンターにより測定された。

6.1.1 BE 試験 (17-OBE2109-004 試験、CTD 5.3.1.2.1 (参考資料)、実施期間 20 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 月)

外国人健康成人女性 20 例を対象に、[redacted] 製剤の 100 mg 錠 (2 錠) 又は [redacted] 製剤の 100 mg 錠 (2 錠) を単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 7 日間)。

[redacted] 製剤に対する [redacted] 製剤投与時のリンザゴリクスの C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.917 [0.872, 0.964]、0.985 [0.961, 1.010] 及び 0.986 [0.961, 1.011] であった。

6.1.2 食事の影響試験 (16-OBE2109-005 試験、CTD 5.3.3.4.1 (参考資料)、実施期間 20 年 月)

外国人健康成人女性 24 例を対象に、本薬 200 mg を空腹時又は高脂肪食後に経口投与し、リンザゴリクスの PK に対する食事の影響を評価した¹⁷⁾。

空腹時投与に対する食後投与のリンザゴリクスの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、0.8165 [0.7645, 0.8720] 及び 0.9951 [0.9679, 1.0231] であった。また、リンザゴリクスの t_{max} (中央値) は、空腹時投与で 2.0 時間、食後投与で 4.75 時間であった。

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 (CTD 4.2.2.3.5)

ヒトの血漿に本薬の ¹⁴C-標識体 5~100 µg/mL を添加したとき、血漿タンパク結合率は 99.1~99.4% であった。

6.2.1.2 血球移行性 (CTD 4.2.2.3.10)

ヒトの血液に本薬の ¹⁴C-標識体 5~100 µg/mL を添加したとき、放射能濃度の血液/血漿比は 0.59~0.60、血球移行率は 1.9~3.7% であった。

6.2.1.3 *In vitro* 代謝

6.2.1.3.1 リンザゴリクスの代謝 (CTD 4.2.2.4.4、4.2.2.4.5)

ヒトの肝ミクロソームに本薬の ¹⁴C-標識体 30 µmol/L を添加したとき、主要な代謝物として、KP017⁴⁾、KP018⁵⁾ 及び KP046⁸⁾ が検出された。

ヒトの肝細胞に本薬の ¹⁴C-標識体 100 µmol/L を添加したとき、代謝物として、KP017 及び KP050⁷⁾ が検出された。

6.2.1.3.2 リンザゴリクスの代謝に関与する CYP 分子種の同定 (CTD 4.2.2.4.6)

ヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 又は CYP3A5) の発現系に本薬 30 µmol/L を添加したとき、KP017 の生成活性は CYP2C9 の発現系で高く、KP018 の生成活性は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 の発現系で高く、KP046 の生成活性は CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2E1 及び CYP3A4 の発現系で高かった。

ヒト肝ミクロソームに本薬 30 µmol/L を添加し、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 又は CYP3A4/5) の阻害剤¹⁸⁾ の存在下又は非存在下で、本薬の代謝に対する CYP 阻害剤の影響を検討した。KP017 の生成は CYP2C9 阻害剤の存在下で阻害され (阻害剤非存在下に対する生成率: 12.2%、以下同様)、KP018 及び KP046 の生成は CYP2C8 阻害剤 (72.8

¹⁷⁾ 投与 1 日目にミダゾラム 2 mg、投与 2 日目の高脂肪食後に本薬 200 mg、投与 6~12 日目の空腹時に本薬 200 mg を 1 日 1 回、投与 13 日目の空腹時にミダゾラム 2 mg 及び本薬 200 mg を経口投与し、投与 2 日目及び 6 日目の PK パラメータを食事の影響の評価に用いた。

¹⁸⁾ 各 CYP 分子種に対する阻害剤として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2: α-ナフトフラボン (1 µmol/L)、CYP2A6: トラニルシプロミン (0.5 µmol/L)、CYP2B6: チオテパ (50 µmol/L)、CYP2C8: モンテルカスト (3 µmol/L)、CYP2C9: スルファフェナゾール (10 µmol/L)、CYP2C19: ベンジルニルパノール (1 µmol/L)、CYP2D6: キニジン (0.5 µmol/L)、CYP2E1: 4-メチルピラゾール (20 µmol/L)、CYP3A4/5: ケトコナゾール (1 µmol/L)

及び 77.1%)、CYP2C9 阻害剤 (84.8 及び 72.7%) 及び CYP3A4/5 阻害剤 (55.0 及び 83.9%) の存在下で阻害された。

6.2.1.4 酵素阻害 (CTD 4.2.2.6.5、4.2.2.6.6)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 又は CYP3A4/5) の基質¹⁹⁾ を用いて、各 CYP 分子種に対する本薬 30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。本薬は CYP2C8 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 2.89 $\mu\text{mol/L}$ であり、時間依存的阻害作用を示した。その他の CYP 分子種に対しては阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 100 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

ヒト肝ミクロソーム及び CYP2C8 の基質²⁰⁾ を用いて、CYP2C8 に対する本薬 5~40 $\mu\text{mol/L}$ の時間依存的阻害作用について K_i 値及び k_{inact} 値を算出した結果、それぞれ 3.34 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.00639 min^{-1} であった。

6.2.1.5 酵素誘導 (CTD 4.2.2.6.4)

ヒト初代培養肝細胞 (3 例) に本薬 6~150 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対する誘導作用を検討した。本薬 150 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときのフェナセチン *O*-脱エチル化 (CYP1A2) 活性、ブプロピオン水酸化 (CYP2B6) 活性及びテストステロン 6 β -水酸化 (CYP3A4) 活性は、溶媒を添加した場合のそれぞれ 0.7~0.9 倍、0.7~1.6 倍及び 3.2~28.0 倍であり、陽性対照 (CYP1A2: オメプラゾール 50 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2B6: フェノバルビタール 1000 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP3A4: リファンピシン 10 $\mu\text{mol/L}$) を添加した場合のそれぞれ 0% 未満、-2.9~4.7% 及び 23.0~50.3% であった。

6.2.1.6 トランスポーターに関する検討

6.2.1.6.1 トランスポーターによるリンザゴリクスの輸送 (CTD 4.2.2.6.10)

P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞に本薬 10~300 $\mu\text{g/mL}$ を添加したときの排出比 ($P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}/P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$) はコントロール細胞の 1.53~2.13 倍であった。また、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの排出比は、P-gp 阻害剤 (ベラパミル、30 $\mu\text{mol/L}$) の非存在下及び存在下で、それぞれコントロール細胞の 1.92 倍及び 1.52 倍であった。

BCRP を発現させた MDCK 細胞に本薬 10~300 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの排出比 ($P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}/P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$) はコントロール細胞の 1.45~4.08 倍であった。また、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの排出比は、BCRP 阻害剤 (Ko143、0.1 $\mu\text{mol/L}$) の非存在下及び存在下で、それぞれコントロール細胞の 2.30 倍及び 1.52 倍であった。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞に本薬 10~30 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの細胞内取込み量は、コントロール細胞と比較して、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 の発現細胞ではそれぞれ 4.60~8.04 倍、11.5~18.3 倍及び 1.11~2.75 倍であったが、その他のトランスポーターの発現細胞では 2 倍未満であった。また、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの細胞内取込み量は、OATP1B1 又は OATP1B3 の発現細胞において、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害

¹⁹⁾ 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2: フェナセチン (50 又は 250 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2A6: クマリン (1 又は 5 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2B6: ブプロピオン (100 又は 500 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C8: パクリタキセル (10 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C9: トルブタミド (200 又は 1000 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C19: S-メフェニトイン (50 又は 250 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2D6: デキストロメトルファン (5 又は 25 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2E1: クロルゾキサゾン (100 又は 500 $\mu\text{mol/L}$)、CYP3A4/5: ミダゾラム (5 又は 25 $\mu\text{mol/L}$) 及びテストステロン (100 $\mu\text{mol/L}$)

²⁰⁾ パクリタキセル (10 $\mu\text{mol/L}$)

剤（リファンピシン、10 $\mu\text{mol/L}$ ）の存在下で非存在下の2.4～11.0%、OAT3の発現細胞において、OAT3阻害剤（プロベネシド、100 $\mu\text{mol/L}$ ）の存在下で非存在下の19.8～40.0%であった。

6.2.1.6.2 トランスポーターに対する阻害作用（CTD 4.2.2.6.7、4.2.2.6.8、4.2.2.6.9、4.2.2.6.10）

Caco-2細胞、BSEPを発現する膜ベシクル、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1又はMATE2-Kを発現させたHEK293細胞、並びに各トランスポーターの基質²¹⁾を用いて、各トランスポーターに対する本薬の阻害作用を検討した結果は、表20のとおりであった。

表20 トランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	検討された本薬濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)
P-gp	30～300	>300
BCRP	3～300	>300
BSEP	0.34～250	195.1
OAT1	1～100	99.9
OAT3	0.1～10	0.964
OCT2	1～100	>100
OATP1B1	1～100	11.2
OATP1B3	1～100	32.7
MATE1	1～100	>100
MATE2-K	1～100	>100

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 海外第I相試験（KLH1101試験、CTD 5.3.3.1.1、実施期間20■年■月～20■年■月）

外国人の閉経前又は閉経後健康成人女性に、本薬12.5～400 mgを単回経口投与したときのリンザゴリクスのPK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リンザゴリクスのPKパラメータ

対象	投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
閉経後	12.5	6	2221.7±511.8	2.50	20070.1±4160.9	15.756±2.589
	25	6	4546.7±304.1	1.75	47072.5±6083.1	15.265±0.671
	50	6	7696.7±1099.8	3.00	85480.7±14173.1	16.956±1.713
	100	6	17150.0±3699.1	3.00	202476.3±35629.5	15.816±1.129
	200	6	34316.7±5211.3	1.38	413303.7±59651.0	16.109±0.998
	400	6	58950.0±26814.5	2.00	805673.0±196459.2	17.676±0.770
閉経前	100	6	17683.3±4067.1	1.38	202301.5±78369.3	15.591±1.871

a：中央値

²¹⁾ 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp：ジゴキシンの³H-標識体（1 mmol/L）、BCRP：エストロン-3-サルフェートの³H-標識体（0.1 $\mu\text{mol/L}$ ）、BSEP：タウロコール酸の³H-標識体（0.2 $\mu\text{mol/L}$ ）、OATP1B1及びOATP1B3：エストラジオール17 β -D-グルクロニドの³H-標識体（0.05 $\mu\text{mol/L}$ ）、OAT1：*p*-アミノ馬尿酸の³H-標識体（1 $\mu\text{mol/L}$ ）、OAT3：エストロン3-サルフェートの³H-標識体（0.01 $\mu\text{mol/L}$ ）、OCT2及びMATE2-K：メトホルミンの¹⁴C-標識体（5 $\mu\text{mol/L}$ ）、MATE1：メトホルミンの¹⁴C-標識体（20 $\mu\text{mol/L}$ ）

日本人及び外国人の閉経前健康成人女性に、本薬 100～400 mg を投与 1 日目に単回経口投与、及び投与 3～9 日目に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与²²⁾したときのリンザゴリクスの PK パラメータは表 22、E₂、LH 及び FSH の血清中濃度の推移は表 23～表 25 のとおりであった。

表 22 本薬を反復経口投与したときのリンザゴリクスの PK パラメータ

対象	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)	t _{1/2} (h)
日本人	100	6	1	19716.7±3360.6	2.00	163645.3±15146.9	9.581±0.608
		6	9	21233.3±3441.9	2.00	206593.9±15686.1	13.893±1.305
	200	5	1	35700.0±4827.0	2.00	325274.2±38186.2	11.674±2.804
		5	9	42100.0±4719.6	2.00	414467.9±47169.1	14.503±1.047
	400	5	1	70640.0±6838.7	1.25	617275.6±82318.6	12.773±1.324
		5	9	78540.0±5558.1	1.25	881296.9±134827.1	17.192±1.453
外国人	100	6	1	17816.7±4612.8	1.50	156593.8±32121.2	10.324±1.491
		6	9	19616.7±3454.5	1.38	194526.3±37782.8	14.701±0.837
	200	6	1	32700.0±2273.3	1.63	307813.4±34070.8	10.708±1.021
		6	9	38566.7±5142.2	1.75	405192.2±66700.1	15.568±1.032
	400	5	1	64340.0±5917.6	2.00	586679.5±103945.7	12.159±0.795
		5	9	81380.0±5115.4	2.00	855228.9±32044.6	16.973±1.538

a : 中央値

表 23 血清中 E₂ 濃度の推移 (pg/mL)

投与量 (mg)	測定時点				
	投与 1 日目 (投与前)	投与 1 日目 (投与 6 時間後)	投与 1 日目 (投与 12 時間後)	投与 1 日目 (投与 24 時間後)	投与 9 日目 (投与前)
100	39.8±18.8 (12)	29.1±11.8 (12)	24.0±8.0 (12)	22.0±6.8 (12)	23.9±10.9 (12)
200	46.1±11.1 (11)	31.2±7.9 (11)	21.0±5.0 (11)	18.0±5.7 (11)	18.8±8.0 (11)
400	37.5±19.2 (10)	28.7±13.4 (10)	18.6±7.7 (9)	14.7±2.3 (9)	14.8±3.1 (10)

平均値±標準偏差 (例数)

表 24 血清中 LH 濃度の推移 (IU/L)

投与量 (mg)	測定時点				
	投与 1 日目 (投与前)	投与 1 日目 (投与 6 時間後)	投与 1 日目 (投与 12 時間後)	投与 1 日目 (投与 24 時間後)	投与 9 日目 (投与前)
100	5.33±0.92 (12)	1.11±0.37 (12)	2.06±1.02 (12)	4.01±1.71 (12)	4.87±2.14 (12)
200	5.02±1.98 (11)	0.83±0.39 (11)	0.95±0.47 (11)	2.36±1.55 (11)	2.13±1.49 (11)
400	4.89±1.06 (10)	0.93±0.51 (10)	0.73±0.35 (9)	1.04±0.54 (9)	0.37±0.42 (10)

平均値±標準偏差 (例数)

²²⁾ 投与 1 日目及び 9 日目は空腹時、投与 3～8 日目は食後に投与した。

表 25 血清中 FSH 濃度の推移 (IU/L)

投与量 (mg)	測定時点				
	投与 1 日目 (投与前)	投与 1 日目 (投与 6 時間後)	投与 1 日目 (投与 12 時間後)	投与 1 日目 (投与 24 時間後)	投与 9 日目 (投与前)
100	6.09±2.53 (12)	4.65±1.73 (12)	4.53±1.66 (12)	5.13±1.58 (12)	6.05±1.86 (12)
200	6.35±1.27 (11)	4.45±0.98 (11)	4.07±0.72 (11)	4.55±0.94 (11)	5.01±1.66 (11)
400	5.48±1.49 (10)	4.22±1.01 (10)	3.54±0.93 (9)	3.11±0.79 (9)	2.18±0.76 (10)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.2.2 マスバランス試験 (KLH1103 試験、CTD 5.3.3.1.2 (参考資料)、実施期間 20■■年■■月～■■月)

外国人健康成人女性 6 例に、本薬の ¹⁴C-標識体 200 mg を単回経口投与したとき、投与 240 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、以下同様) はそれぞれ 51.5%及び 38.4%であった。投与 72 時間後までの尿中には主にリンザゴリクス (20.55%)、KP017 (11.01%) が排泄され、投与 168 時間後までの糞中には主に KP018 (13.62%)、KP017 (11.16%) が排泄された。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 国内第Ⅲ相試験 (KLH2301 試験、CTD 5.3.5.2.1、実施期間 2022 年 10 月～2024 年 8 月)

過多月経を有する日本人子宮筋腫患者を対象に、本薬 200 mg を 1 日 1 回 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 を 4 週に 1 回 24 週間反復皮下投与したとき、リンザゴリクスの血漿中濃度は表 26、E₂、プロゲステロン、LH 及び FSH の血清中濃度の推移は表 27～表 30 のとおりであった。

表 26 本薬を反復経口投与したときの血漿中リンザゴリクス濃度 (ng/mL)

測定時点	例数	血漿中リンザゴリクス濃度
投与 2 週目 (投与前)	139	9434.95±3873.15
投与 4 週目 (投与前)	140	9980.29±3758.17
投与 12 週目 (投与前)	136	10590.66±4485.20
投与 24 週目 (投与後 ^a)	132	10612.65±5274.22

a: 治験薬投与終了 4.4～35.6 時間後

表 27 血清中 E₂ 濃度の推移 (pg/mL)

投与群	測定時点					
	ベースライン	投与 2 週目	投与 4 週目	投与 12 週目	投与 24 週目	後観察期 ^a
本薬群	59.604±89.572 (143)	8.858±17.270 (139)	8.790±25.618 (140)	10.509±29.216 (136)	8.262±15.012 (132)	123.202±98.524 (116)
リュープロレリン群	52.264±74.983 (144)	150.720±381.133 (140)	5.577±8.432 (140)	9.092±15.048 (137)	9.930±24.713 (131)	40.461±62.154 (130)

平均値±標準偏差 (例数)

a: 治験薬投与終了 4 週後

表 28 血清中プロゲステロン濃度の推移 (ng/mL)

投与群	測定時点					
	ベースライン	投与 2 週目	投与 4 週目	投与 12 週目	投与 24 週目	後観察期 ^a
本薬群	0.27±0.39 (143)	0.15±0.38 (139)	0.12±0.08 (140)	0.15±0.31 (136)	0.12±0.11 (132)	5.23±7.22 (116)
リュープロレリン群	0.32±0.65 (144)	0.35±1.27 (140)	0.12±0.11 (140)	0.19±0.93 (137)	0.11±0.04 (131)	0.74±3.22 (130)

平均値±標準偏差 (例数)

a : 治験薬投与終了 4 週後

表 29 血清中 LH 濃度の推移 (IU/L)

投与群	測定時点					
	ベースライン	投与 2 週目	投与 4 週目	投与 12 週目	投与 24 週目	後観察期 ^a
本薬群	3.649±3.243 (143)	0.991±1.098 (139)	1.391±2.645 (140)	2.048±4.073 (136)	1.921±2.035 (132)	6.023±13.263 (116)
リュープロレリン群	4.111±3.735 (144)	2.204±1.474 (140)	0.604±0.410 (140)	0.282±0.418 (137)	0.226±0.343 (131)	1.283±2.214 (130)

平均値±標準偏差 (例数)

a : 治験薬投与終了 4 週後

表 30 血清中 FSH 濃度の推移 (IU/L)

投与群	測定時点					
	ベースライン	投与 2 週目	投与 4 週目	投与 12 週目	投与 24 週目	後観察期 ^a
本薬群	9.501±7.475 (143)	5.220±2.941 (139)	4.765±3.426 (140)	4.589±3.153 (136)	4.767±3.273 (132)	7.408±9.153 (116)
リュープロレリン群	10.792±9.275 (144)	2.953±2.238 (140)	3.384±1.873 (140)	5.084±2.101 (137)	5.300±2.108 (131)	6.807±3.564 (130)

平均値±標準偏差 (例数)

a : 治験薬投与終了 4 週後

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 肝機能の影響 (18-OBE2109-009 試験、CTD 5.3.3.3.1 (参考資料)、実施期間 2019 年 5 月～11 月)

外国人女性で、正常な肝機能を有する被験者、並びに軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 及び重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者を対象に、本薬 200 mg を単回経口投与したときのリンザゴリクスの PK パラメータは、表 31 のとおりであった。肝機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者におけるリンザゴリクスの $C_{max}^{23)}$ はそれぞれ 0.85 倍、0.85 倍及び 0.93 倍、 $AUC_{0-\infty}^{23)}$ はそれぞれ 0.89 倍、0.82 倍及び 1.21 倍であり、非結合形リンザゴリクスの $C_{max,u}^{23)}$ はそれぞれ 0.83 倍、0.98 倍及び 2.22 倍、 $AUC_{0-\infty,u}^{23)}$ はそれぞれ 0.87 倍、0.94 倍及び 2.88 倍であった。

²³⁾ 幾何平均値

表 31 本薬を単回経口投与したときのリンザゴリクスの PK パラメータ

対象	例数	総濃度	非結合形	t_{max}^a (h)	総濃度	非結合形	$t_{1/2}$ (h)	f_u^b
		C_{max} (ng/mL)	$C_{max, u}$ (ng/mL)		$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty, u}$ (ng·h/mL)		
肝機能正常被験者	6	32100 ±5541.8	31.05 ±5.6419	2.500	418200 ±73899	420.9 ±150.84	24.057 ±3.9426	0.0009891 ±0.00022424
軽度の肝機能障害患者	6	27320 ±5367.8	26.10 ±6.6540	2.000	376400 ±74571	367.7 ±129.80	22.728 ±2.0735	0.0009672 ±0.00023222
中等度の肝機能障害患者	6	27220 ±4850.3	31.04 ±8.6186	1.500	347200 ±88867	392.1 ±114.17	21.890 ±2.8925	0.001130 ±0.00021057
重度の肝機能障害患者	6	30120 ±7339.6	72.54 ±33.054	1.500	514000 ±135820	1371 ±1027.0	22.057 ±4.1612	0.002497 ±0.0012030

a : 中央値

b : 投与 2、8 及び 24 時間後の f_u の平均値

6.2.4.2 腎機能の影響 (18-OBE2109-010 試験、CTD 5.3.3.3.2 (参考資料)、実施期間 2019 年 5 月～2020 年 1 月)

外国人女性で、正常な腎機能を有する被験者、軽度 (eGFR : 60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満)、中等度 (eGFR : 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満) 及び重度 (eGFR : 30 mL/min/1.73 m² 未満) の腎機能障害を有する患者、並びに血液透析を受けている末期腎不全患者を対象に、本薬 200 mg を単回経口投与したときのリンザゴリクスの PK パラメータは、表 32 のとおりであった。腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者、並びに末期腎不全患者におけるリンザゴリクスの $C_{max}^{23)}$ はそれぞれ 1.03 倍、1.04 倍、1.00 倍及び 0.83 倍、 $AUC_{0-\infty}^{23)}$ はそれぞれ 1.10 倍、1.19 倍、1.46 倍及び 1.22 倍であり、非結合形リンザゴリクスの $C_{max,u}^{23)}$ はそれぞれ 1.13 倍、1.42 倍、1.39 倍及び 1.41 倍、 $AUC_{0-\infty,u}^{23)}$ はそれぞれ 1.21 倍、1.62 倍、2.03 倍及び 2.10 倍であった。

表 32 本薬を単回経口投与したときのリンザゴリクスの PK パラメータ

対象	例数	総濃度	非結合形	t_{max}^a (h)	総濃度	非結合形	$t_{1/2}$ (h)	f_u^b
		C_{max} (ng/mL)	$C_{max, u}$ (ng/mL)		$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty, u}$ (ng·h/mL)		
腎機能正常被験者 ^c	6	28670 ±3947.0	23.23 ±5.1256	2.000	397700 ±79796	326.8 ±105.54	19.588 ±1.8237	0.0008063 ±0.00012063
軽度の腎機能障害患者	6	29450 ±3696.3	26.36 ±6.4764	1.750	445200 ±124240	405.8 ±159.65	22.831 ±3.8537	0.0008901 ±0.00014941
腎機能正常被験者 ^d	6	27920 ±7048.8	22.77 ±6.2212	2.750	396500 ±120760	323.9 ±105.99	20.496 ±2.2376	0.0008124 ±0.000041650
中等度の腎機能障害患者	6	28150 ±2891.2	33.29 ±13.923	2.000	465400 ±128890	560.1 ±286.03	24.065 ±3.5501	0.001159 ±0.00037357
腎機能正常被験者 ^e	4	26630 ±7962.6	20.73 ±6.0697	2.750	341000 ±133360	265.6 ±102.32	20.331 ±2.4029	0.0007803 ±0.000079474
重度の腎機能障害患者	4	25830 ±4035.2	28.07 ±4.7675	1.500	477900 ±87099	518.8 ±96.452	27.271 ±2.0737	0.001107 ±0.00025888
腎機能正常被験者 ^f	6	26380 ±6643.3	19.82 ±5.2521	2.000	341800 ±103720	257.2 ±83.633	19.961 ±1.9412	0.0007520 ±0.000060270
末期腎不全患者	6	21420 ±3802.8	27.19 ±3.0049	3.000	411100 ±91743	536.3 ±144.30	23.506 ±4.5752	0.001309 ±0.00030926

a : 中央値

b : 投与 2、8 及び 24 時間後の f_u の平均値

c : 軽度の腎機能障害患者と被験者背景 (年齢及び BMI) が同様の被験者

d : 中等度の腎機能障害患者と被験者背景が同様の被験者

e : 重度の腎機能障害患者と被験者背景が同様の被験者

f : 末期腎不全患者と被験者背景が同様の被験者

6.2.5 薬物相互作用の検討

6.2.5.1 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (16-OBE2109-005 試験、CTD 5.3.3.4.1 (参考資料)、実施期間 20■■年■■月)

外国人健康成人女性 24 例を対象に、投与 1 日目にミダゾラム 2 mg、投与 6～12 日目に本薬 200 mg を 1 日 1 回、投与 13 日目にミダゾラム 2 mg 及び本薬 200 mg を経口投与した。ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.9927 [0.9261, 1.0641] 及び 1.0226 [0.9635, 1.0853] であった。

6.2.5.2 リファンピシンとの薬物相互作用試験 (17-OBE2109-006 試験、CTD 5.3.3.4.2 (参考資料)、実施期間 20■■年■■月～■■月)

外国人健康成人女性 12 例を対象に、第 1 期に本薬 200 mg、第 2 期に本薬 200 mg 及びリファンピシン 600 mg を単回経口投与した (休薬期間：7 日間)。本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のリンザゴリクスの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.139 [1.029, 1.260] 及び 1.192 [1.125, 1.262] であった。

6.2.5.3 レパグリニドとの薬物相互作用試験 (18-OBE2109-006 試験、CTD 5.3.3.4.3 (参考資料)、実施期間 20■■年■■月～■■月)

外国人健康成人女性 18 例を対象に、投与 1 日目にレパグリニド 0.5 mg、投与 3～7 日目に本薬 200 mg を 1 日 1 回、投与 8 日目にレパグリニド 0.5 mg 及び本薬 200 mg を経口投与した。レパグリニド単独投与時に対する本薬併用投与時のレパグリニドの C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.278 [1.093, 1.494] 及び 1.949 [1.811, 2.097] であった。

6.2.5.4 ベンジルペニシリンとの薬物相互作用試験 (18-OBE2109-007 試験、CTD 5.3.3.4.4 (参考資料)、実施期間 20■■年■■月～■■月)

外国人健康成人女性 15 例を対象に、投与 1 日目にベンジルペニシリン 600 mg を筋肉内投与、投与 3 日目にベンジルペニシリン 600 mg を筋肉内投与、及び本薬 200 mg を経口投与した。ベンジルペニシリン単独投与時に対する本薬併用投与時のベンジルペニシリンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.962 [0.842, 1.099] 及び 1.043 [1.013, 1.074] であった。

6.2.5.5 ピタバスタチンとの薬物相互作用試験 (22-OBE2109-001 試験、CTD 5.3.3.4.5 (参考資料)、実施期間 20■■年■■月～■■月)

外国人健康成人女性 26 例を対象に、第 1 期にピタバスタチン 1 mg、第 2 期にピタバスタチン 1 mg 及び本薬 200 mg を単回経口投与した (休薬期間：7 日間以上)。ピタバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時のピタバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.212 [1.014, 1.448] 及び 1.094 [1.037, 1.154] であった。

6.2.6 QT/QTc 評価試験 (17-OBE2109-001 試験、CTD 5.3.4.1.1、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月)

外国人健康成人女性 48 例を対象に、本薬 200 若しくは 700 mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：7 日間以上)。本薬

200 及び 700 mg 群における QTcF 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 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) [90%CI] は、いずれも投与 3 時間後に最大となり、それぞれ 8.34 [6.44, 10.23] 及び 9.92 [8.03, 11.81] ms であり、90%CI の上限値は投与 3 時間後の 1 時点において 10 ms を上回った。なお、モキシフロキサシン群における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ [97.5%CI] は最大で 16.59 [14.01, 19.17] ms であり、97.5%CI の下限値は、投与 1~4 時間後において 5 ms を超えていた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 重度の肝機能障害患者に対する投与について

申請者は、重度の肝機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明した。18-OBE2109-009 試験 (6.2.4.1 項参照) において、重度の肝機能障害患者では、非結合形リンザゴリクスの $C_{\max,u}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty,u}$ は肝機能正常被験者の約 2.2 倍及び 2.9 倍であったことから、当該患者に本薬 200 mg を反復投与したときの非結合形リンザゴリクスの曝露量は、第 I 相試験 (KLH1101 試験) で安全性及び忍容性が確認されている本薬 400 mg を反復投与したときの曝露量を超え、本薬の副作用が増強する可能性がある。したがって、重度の肝機能障害患者に対しては、本薬の減量を考慮する旨を注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。18-OBE2109-009 試験の結果を踏まえると、重度の肝機能障害患者に本薬 200 mg を投与したときの非結合形リンザゴリクスの曝露量は、臨床試験で反復投与時の安全性及び忍容性が確認されている曝露量を大きく超える可能性があることから、当該患者に対しては本薬を減量する必要がある旨を添付文書上で注意喚起する必要があると判断する。

6.R.2 中等度及び重度の腎機能障害患者、並びに末期腎不全患者に対する投与について

申請者は、中等度及び重度の腎機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明した。

18-OBE2109-010 試験 (6.2.4.2 項参照) において、中等度の腎機能障害患者では、非結合形リンザゴリクスの $C_{\max,u}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty,u}$ は腎機能正常被験者の約 1.4 倍及び 1.6 倍であったことから、当該患者に本薬 200 mg を反復投与したときの非結合形リンザゴリクスの曝露量が、第 I 相試験 (KLH1101 試験) で安全性及び忍容性が確認されている本薬 400 mg を反復投与したときの曝露量を超える可能性は低い。また、国内第 III 相試験 (KLH2301 試験及び KLH2302 試験) には、eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の中等度の腎機能障害患者も組み入れられ、当該患者のうち本薬群の 4 例で認められた本薬との因果関係が否定されない有害事象 (ほてり、月経中間期出血各 2 例、子宮出血、不規則月経各 1 例) は、いずれも軽度であり、本薬の中止及び休薬には至らなかった。以上の結果から、中等度の腎機能障害患者に本薬 200 mg を反復投与したときの曝露量の増加は臨床的に問題となるものではなく、当該患者に対して、添付文書上での注意喚起等は不要と考える。

一方、重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者では、非結合形リンザゴリクスの $C_{\max,u}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty,u}$ は腎機能正常被験者の約 1.4 倍及び 2.0~2.1 倍であったことから、当該患者に本薬 200 mg を反復投与したときの非結合形リンザゴリクスの $\text{AUC}_{0-\infty,u}$ は、安全性及び忍容性が確認されている 400 mg を反復投与したときの $\text{AUC}_{0-\infty,u}$ を超え、本薬の副作用が増強する可能性がある。したがって、重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者に対しては、本薬の減量を考慮する旨を注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。中等度の腎機能障害患者のうち、国内第Ⅲ相試験（KLH2301 試験及び KLH2302 試験）に組み入れられなかった eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者に本薬を反復投与したときの安全性は確認されていない。したがって、当該患者において非結合形リンザゴリクスの曝露量が増加することにより、本薬の副作用が増強する可能性がある旨を、添付文書上で注意喚起する必要がある。また、重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者への投与について、申請者の説明は妥当と判断する。

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 33 に示す 3 試験が提出された。いずれの試験においても本薬の投与量はリンザゴリクス（フリー体）量として記載する。

表 33 主な臨床試験の概略

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	海外	KLH1101	I	健康成人女性	単回投与： 49 例 反復投与： 45 例	単回投与パート： 本薬 12.5、25、50、100、200 若しくは 400 mg 又はプラセボを単回経口投与 反復投与パート： 本薬 100、200 若しくは 400 mg 又はプラセボを、投与 1 日目に単回経口投与後、投与 3～9 日目に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与	安全性 PK PD
	国内	KLH2301	Ⅲ	過多月経を有する子宮筋腫患者	287 例	本薬 200 mg を 1 日 1 回 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 を 4 週に 1 回、24 週間（計 6 回）反復皮下投与	有効性 安全性
	国内	KLH2302	Ⅲ	過多月経及び疼痛症状を有する子宮筋腫患者	89 例	本薬 200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与	有効性 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験（KLH1101 試験、CTD 5.3.3.1.1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

白人の閉経前及び閉経後の健康成人女性、並びに日本人の閉経前健康成人女性を対象に、本薬の安全性、PK 及び PD を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照試験が海外 1 施設で実施された〔目標被験者数：93 例（単回投与パート 49 例、反復投与パート 44 例）〕。

主な選択基準は、50 歳以上 64 歳以下の閉経後の健康な女性、又は月経周期が 26～30 日の 20 歳以上 40 歳以下の閉経前の健康な女性とされた。

本試験は、単回投与パート及び反復投与パートから構成され、各パートにおける被験者、目標被験者数及び用法・用量は表 34 のとおりであった。

表 34 各パートにおける被験者、目標被験者数及び用法・用量

パート	コホート	被験者	目標被験者数	用法・用量
単回投与	1～6	白人閉経後女性	各コホート 7 例 (本薬 6 例、プラセボ 1 例)	本薬 12.5、25、50、100、200 若しくは 400 mg 又はプラセボを単回経口投与
	7	白人閉経前女性	7 例 (本薬 6 例、プラセボ 1 例)	本薬 100 mg 又はプラセボを単回経口投与
反復投与	1	日本人及び白人の	16 例	

	閉経前女性	[日本人 8 例、白人 8 例 (いずれも本薬 6 例、プラセボ 2 例)]	本薬 100、200 若しくは 400 mg 又はプラセボを、投与 1 日目に単回経口投与後、投与 3～9 日目に 1 日 1 回 7 日間経口投与
2 及び 3	日本人及び白人の閉経前女性	各コホート 14 例 [日本人 6 例 (本薬 5 例、プラセボ 1 例)、白人 8 例 (本薬 6 例、プラセボ 2 例)]	

無作為化された 94 例 (単回投与パート 49 例、反復投与パート 45 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、白人閉経後女性のプラセボ群 50.0% (3/6 例)、本薬 12.5 mg 群 16.7% (1/6 例)、本薬 25 mg 群 33.3% (2/6 例)、本薬 50 mg 群 33.3% (2/6 例)、本薬 100 mg 群 50.0% (3/6 例)、本薬 200 mg 群 33.3% (2/6 例)、本薬 400 mg 群 66.7% (4/6 例)、白人閉経前女性のプラセボ群 100% (1/1 例)、本薬 100 mg 群 66.7% (4/6 例) であった。

2 例以上で認められた有害事象は、便秘 3 例 (白人閉経後女性の本薬 100 mg 群 2 例及びプラセボ群 1 例)、頭痛 2 例 (白人閉経後女性の本薬 12.5 mg 群及び本薬 100 mg 群各 1 例)、腹痛 2 例 (白人閉経後女性の本薬 400 mg 群及び白人閉経前女性の本薬 100 mg 群各 1 例)、倦怠感 2 例 (白人閉経後女性の本薬 400 mg 群 2 例)、及び過多月経 2 例 (白人閉経前女性の本薬 100 mg 群及びプラセボ群各 1 例) であった。死亡及び重篤な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表 35 のとおりであった。

表 35 反復投与パートにおける有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群		本薬 100 mg 群		本薬 200 mg 群		本薬 400 mg 群	
	白人 (6 例)	日本人 (4 例)	白人 (6 例)	日本人 (6 例)	白人 (7 例)	日本人 (5 例)	白人 (6 例)	日本人 (5 例)
すべての有害事象	66.7 (4)	50 (2)	83.3 (5)	50.0 (3)	100.0 (7)	80.0 (4)	66.7 (4)	60.0 (3)
主な有害事象 ^a								
頭痛	50.0 (3)	0 (0)	16.7 (1)	16.7 (1)	71.4 (5)	20.0 (1)	16.7 (1)	0 (0)
浮動性めまい	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	28.6 (2)	0 (0)	0 (0)	60.0 (3)
ほてり	16.7 (1)	25.0 (1)	16.7 (1)	0 (0)	57.1 (4)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)
悪心	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	28.6 (2)	0 (0)	16.7 (1)	20.0 (1)
傾眠	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)	40.0 (2)
発疹	0 (0)	25.0 (1)	33.3 (2)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)
不正出血	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (1)	0 (0)	33.3 (2)	20.0 (1)
腹痛	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	42.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)
下痢	16.7 (1)	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a: いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

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 400 mg 群の 1 例 (血管迷走神経反射性失神) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.2 第Ⅲ相試験

7.3.1 国内第Ⅲ相試験 (KLH2301 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2022 年 10 月～2024 年 8 月)

過多月経を有する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 38 施設で実施された [目標被験者数：264 例 (本薬群 132 例、リュープロレリン群 132 例)²⁴⁾]。

本試験は、スクリーニング期、約 1 月経周期 (21～42 日間) の前観察期、24 週間の治療期及び 24 週間の後観察期から構成された。

主な選択基準は、25～38 日を 1 周期とする月経 (3 日以上連続的な出血を「月経」と定義) が継続して認められており、治療期開始直前の月経周期の PBAC スコア (表 36) の合計点が 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。

表 36 PBAC スコア^a

項目	スコア
ナプキンへの月経血の付着	少量：1 点、中等量：5 点、多量：20 点
タンポンへの月経血の付着	少量：1 点、中等量：5 点、多量：10 点
凝血塊	小 (2 cm)：1 点、大 (3 cm)：5 点
ナプキン又はタンポンからの月経血の漏れ	5 点

a：被験者は、出血が認められた場合、生理用品 (治験依頼者から提供されたナプキン又はタンポン) を交換するたびに、生理用品への月経血の付着の程度、凝血塊の大きさ及び数、並びに生理用品からの月経血の漏れの有無を症状日誌に記録することとされた。

本試験に組み入れられた被験者は、治療期開始直前の月経周期における子宮筋腫に伴う疼痛症状の有無²⁵⁾ を割付因子とした最小化法により、本薬群又はリュープロレリン群に 1:1 の比で無作為に割り付けられた。

用法・用量について、前観察期には、月経開始 1～5 日目から単盲検下でプラセボを投与することとされ、治療期には、月経開始 1～5 日目 (前観察期終了の翌日) から、二重盲検下で本薬 200 mg を 1 日 1 回 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 mg²⁶⁾ を 4 週に 1 回 24 週間 (計 6 回) 反復皮下投与することとされた。

無作為化された 287 例 (本薬群 143 例、リュープロレリン群 144 例) 全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、主要評価項目とされた「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満であった被験者の割合」は表 37 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 (-8.6%) は事前に設定された非劣性限界値 (-15%²⁷⁾) を上回り、本薬群のリュー

²⁴⁾ 本薬及びレルゴリクス[®]の海外第Ⅲ相試験並びにレルゴリクス[®]の国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の成績を参考に、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 スコアの合計点が 10 点未満であった被験者の割合」について、本薬群とリュープロレリン群のいずれも 83%と仮定した。非劣性マージン-15%、検出力 90%、有意水準 0.025 (片側) とした場合、本薬群のリュープロレリン群に対する非劣性を検証するために必要な被験者数は 264 例 (各群 132 例) であった。

²⁵⁾ NRS スコア (脚注 30 参照) の最大値が 4 点以上かつ NRS スコア 1 点以上が 2 日以上認められた場合、疼痛症状ありとされた。

²⁶⁾ 本邦での承認用法・用量のとおり、通常 1.88 mg とされ、体重の重い被験者、子宮腫大が高度な被験者では 3.75 mg とされた。

²⁷⁾ レルゴリクス[®]の国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の結果を参考に、本試験の主要評価項目におけるリュープロレリンの効果 (プラセボとの群間差) の最小値は 73.4%と推定された。本試験における非劣性マージンは、レルゴリクス[®]の

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 濃度は表 38 のとおりであった。

表 37 治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満であった被験者の割合 (FAS)

	本薬群 (139 例 ^a)	リユープロレリン群 (141 例 ^b)
被験者の割合 (%) (例数)	89.9 (125)	90.8 (128)
リユープロレリン群との差 (%) [両側 95%CI] ^c	-0.9 [-8.6, 6.9]	-

a : 治験薬投与 6 週後よりも早期に中止され、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 4 例 (有害事象の発現 3 例、中止基準に該当 1 例) は除外された。

b : 治験薬投与 6 週後よりも早期に中止され、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 (有害事象の発現 2 例、中止基準に該当 1 例) は除外された。

c : Farrington-Manning 法

表 38 血中 Hb 濃度 (g/dL) の変化量 (FAS)

	本薬群	リユープロレリン群
ベースライン ^a	11.94 ± 1.39 (143)	11.90 ± 1.45 (144)
治験薬投与 12 週後	13.03 ± 1.11 (135)	13.09 ± 1.09 (137)
ベースラインからの変化量	1.06 ± 1.12	1.13 ± 1.12
治験薬投与 24 週後	13.21 ± 0.99 (132)	13.30 ± 0.86 (131)
ベースラインからの変化量	1.24 ± 1.29	1.33 ± 1.22

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a : 治療期開始時点

安全性について、有害事象²⁸⁾ の発現割合は表 39 のとおりであった。

国内第Ⅲ相試験で設定された非劣性マージンの値 (-15%) も参考に、リユープロレリンとプラセボの群間差よりも十分に小さく臨床的に意味のある差ではないと見なすことのできる値として -15% とされた。

²⁸⁾ 治療期開始から後観察期 4 週時までに発現した事象が集計対象とされた。

表 39 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本薬群 (143 例)	リユープロレリン群 (144 例)
すべての有害事象	97.2 (139)	96.5 (139)
主な有害事象 ^a		
ほてり	53.8 (77)	53.5 (77)
月経中間期出血	39.9 (57)	55.6 (80)
上咽頭炎	23.1 (33)	20.1 (29)
多汗症	13.3 (19)	11.8 (17)
関節痛	12.6 (18)	9.7 (14)
頭痛	10.5 (15)	10.4 (15)
背部痛	9.1 (13)	4.9 (7)
倦怠感	7.7 (11)	6.3 (9)
筋骨格硬直	7.7 (11)	3.5 (5)
生化学的骨代謝マーカー上昇	7.0 (10)	4.2 (6)
骨密度減少	6.3 (9)	2.8 (4)
ALT 増加	6.3 (9)	1.4 (2)
閉経期症状	5.6 (8)	2.8 (4)
COVID-19	4.9 (7)	7.6 (11)
酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ増加	4.9 (7)	6.3 (9)
異常子宮出血	4.2 (6)	8.3 (12)
コロナウイルス感染	1.4 (2)	5.6 (8)

% (例数)

a : いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群 2 例（くも膜下出血、腹痛各 1 例）及びリユープロレリン群 2 例（前庭神経炎、異常子宮出血各 1 例）に認められた。本薬群のくも膜下出血及びリユープロレリン群の異常子宮出血については治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群 8 例（うつ病、頭痛・ほてり、くも膜下出血、肝機能異常、脱毛症、多汗症、筋骨格硬直、閉経期症状各 1 例）及びリユープロレリン群 7 例（閉経期症状 2 例、脱水・浮腫・蕁麻疹、うつ病、抑うつ気分、浮動性めまい、脱毛症各 1 例）に認められ、リユープロレリン群で認められた脱水・浮腫・蕁麻疹を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国内第Ⅲ相試験（KLH2302 試験、CTD5.3.5.1.2、実施期間 2022 年 10 月～2024 年 2 月）

過多月経及び疼痛症状を有する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、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 21 施設で実施された [目標被験者数 : 78 例 (本薬群 39 例、プラセボ群 39 例)²⁹⁾]。

本試験は、スクリーニング期、約 1 月経周期 (21～42 日間) の前観察期、12 週間の治療期及び 4 週間の後観察期から構成された。

²⁹⁾ 本薬及びレルゴリクスの海外第Ⅲ相試験並びにレルゴリクスの国内第Ⅱ相試験の成績を参考に、主要評価項目の一つである「治験薬投与 6 週間後から 12 週間までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満であった被験者の割合」について、本薬群 83%、プラセボ群 5%と仮定した。検出力 90%、有意水準 0.05 (両側)とした場合、本薬群のプラセボ群に対する優越性を検証するために必要な被験者数は 20 例 (各群 10 例)であった。また、本薬の海外第Ⅲ相試験の成績を参考に、他の主要評価項目である「治験薬投与終了時の前 28 日間における NRS スコアの最大値が 1 点以下であった被験者の割合」について、本薬群 44%、プラセボ群 10%と仮定した。検出力 90%、有意水準 0.05 (両側)とした場合、本薬群のプラセボ群に対する優越性を検証するために必要な被験者数は 78 例 (各群 39 例)であった。2つの主要評価項目において必要な被験者数を踏まえ、目標被験者数は 78 例 (各群 39 例)とされた。なお、本試験では 2つの主要評価項目でいずれも優越性が認められた場合に本試験の主要目的が達成されたものと判断することとされた。

主な選択基準は、25～38日を1周期とする月経（3日以上連続的な出血を「月経」と定義）が継続して認められており、治療期開始直前の月経周期のPBACスコア（表36）の合計点が120点以上で過多月経と診断され、かつ、治療期開始直前の月経周期のNRSスコア³⁰⁾の最大値が4点以上であった20歳以上の子宮筋腫患者とされた。

本試験に組み入れられた被験者は、本薬群又はプラセボ群に1:1の比で無作為に割り付けられた。

用法・用量について、前観察期には、月経開始1～5日目から単盲検下でプラセボを投与することとされ、治療期には、月経開始1～5日目（前観察期終了の翌日）から、二重盲検下で本薬200mg又はプラセボを1日1回12週間反復経口投与することとされた。

前観察期及び治療期において、子宮筋腫に伴う重度の疼痛を有する場合又は有害事象に対する治療が必要な場合には、鎮痛薬の使用が可能とされ、前者の場合には鎮痛薬の種類及び用法・用量は可能な限り変更しないこととされた。

無作為化された89例（本薬群48例、プラセボ群41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、主要評価項目とされた「治験薬投与6週後から12週後までのPBACスコアの合計点が10点未満である被験者の割合」及び「治験薬投与終了時の前28日間におけるNRSスコアの最大値が1点以下であった被験者の割合」は表40及び表41のとおりであり、いずれの主要評価項目についても本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表40 治験薬投与6週後から12週後までのPBACスコアの合計点が10点未満であった被験者の割合 (FAS)

	本薬群 (47例 ^{a)})	プラセボ群 (40例 ^{b)})
被験者の割合 (%) (例数)	91.5 (43)	2.5 (1)
プラセボ群との差 (%) [両側95%CI] ^c	89.0 [76.0, 96.2]	—
p値 ^d	<0.001	—

a: 治験薬投与6週後よりも早期に中止され、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（有害事象の発現）は除外された。

b: 治験薬投与6週後よりも早期に中止され、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（避妊の失敗）は除外された。

c: Chan and Zhangの方法 (Biometrics. 1999; 55: 1202-9)

d: Fisher's exact検定、有意水準0.05 (両側)

表41 治験薬投与終了時の前28日間におけるNRSスコアの最大値が1点以下であった被験者の割合 (FAS)

	本薬群 (48例)	プラセボ群 (41例)
被験者の割合 (%) (例数)	70.8 (34)	9.8 (4)
プラセボ群との差 [両側95%CI] ^a	61.1 [42.1, 75.8]	—
p値 ^b	<0.001	—

a: Chan and Zhangの方法 (Biometrics. 1999; 55: 1202-9)

b: Fisher's exact検定、有意水準0.05 (両側)

³⁰⁾ 被験者は、1日1回、1日の中で最も強く感じた子宮筋腫に伴う疼痛を、0（痛みなし）から10（考えられる最大の痛み）までの整数で症状日誌に記録することとされた。鎮痛薬を使用した場合には、鎮痛薬を使用する前までの痛みを考慮して評価することとされた。

安全性について、有害事象²⁸⁾の発現割合は表 42 のとおりであった。

表 42 有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (48 例)	プラセボ群 (41 例)
すべての有害事象	91.7 (44)	75.6 (31)
主な有害事象 ^a		
ほてり	47.9 (23)	0 (0)
月経中間期出血	41.7 (20)	31.7 (13)
多汗症	12.5 (6)	2.4 (1)
COVID-19	10.4 (5)	4.9 (2)
上咽頭炎	8.3 (4)	12.2 (5)
異常子宮出血	8.3 (4)	0 (0)
頭痛	6.3 (3)	2.4 (1)

% (例数)

a: いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

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 (肝機能異常) に認められ、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

本薬の有効性は、過多月経を有する日本人子宮筋腫患者を対象とした実薬対照の KLH2301 試験、並びに過多月経及び疼痛症状を有する日本人子宮筋腫患者を対象としたプラセボ対照の KLH2302 試験の結果に基づき評価された。機構は、以下の項に示す検討の結果、子宮筋腫に伴う過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血に対する本薬の有効性は示されたと判断する。

7.R.1.1 過多月経に対する有効性について

申請者は、子宮筋腫に伴う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。過多月経を有する子宮筋腫患者において、PBAC スコアの合計点が 10 点未満になれば、性器出血がごくわずかになるまで改善したと判断できることから、国内第Ⅲ相試験 (KLH2301 試験及び KLH2302 試験) の過多月経に対する有効性の主要評価項目は PBAC スコアの合計点が 10 点未満であった被験者の割合とし、投与期間は想定される最大投与期間である 24 週間とした。また、KLH2301 試験の対照薬は、既承認薬のうち実臨床においても広く使用されているリュープロレリンとし、非劣性マージンは -15%²⁷⁾ とした。KLH2301 試験及び KLH2302 試験の主要評価項目とされた、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満であった被験者の割合について、本薬のリュープロレリンに対する非劣性、及び本薬のプラセボに対する優越性がそれぞれ示された (表 37 及び表 40)。また、KLH2301 試験及び KLH2302 試験における PBAC スコアの合計点が 10 点未満であった被験者の割合の推移は表 43 のとおりであり、投与期間を通じて本薬の有効性が維持された。

表 43 KLH2301 試験及び KLH2302 試験における PBAC スコアの合計点が 10 点未満であった
被験者の割合の推移 (FAS)

	KLH2301 試験		KLH2302 試験	
	本薬群	リュープロレリン群	本薬群	プラセボ群
ベースライン ^a	0 (0/143)	0 (0/144)	0 (0/48)	0 (0/41)
治験薬投与 2 週間後から 6 週間後まで	82.9 (116/140)	45.1 (64/142)	83.3 (40/48)	2.5 (1/40)
治験薬投与 6 週間後から 12 週間後まで	89.9 (125/139)	90.8 (128/141)	91.5 (43/47)	2.5 (1/40)
治験薬投与 18 週間後から 24 週間後まで	89.4 (118/132)	94.8 (127/134)		

% (達成例数/評価例数)

a : 治療期開始直前の月経周期

以上より、子宮筋腫に伴う過多月経に対する本薬の有効性が示されたと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 下腹痛及び腰痛に対する有効性について

申請者は、子宮筋腫に伴う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。疼痛症状を有する子宮筋腫患者において、NRS スコアの最大値が 1 点以下になれば疼痛症状がほぼ消失したと判断できることから、国内第Ⅲ相試験 (KLH2302 試験) の疼痛に対する有効性の主要評価項目は、治験薬投与終了時の前 28 日間における NRS スコアの最大値が 1 点以下であった被験者の割合とした。また、KLH2302 試験はプラセボ対照試験とし、子宮筋腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (16-OBE2109-008 試験及び 16-OBE2109-009 試験) において本薬の疼痛症状に対する有効性が投与 12 週間までに最大化したことから、投与期間は 12 週間とした。結果は表 41 のとおりであり、本薬のプラセボに対する優越性が示された。また、KLH2301 試験及び KLH2302 試験における NRS スコアの最大値が 1 点以下であった被験者の割合の推移は表 44 のとおりであり、治験薬投与期間を通じて本薬の有効性が維持された。

表 44 KLH2301 試験及び KLH2302 試験における NRS スコアの最大値が 1 点以下であった
被験者の割合の推移 (FAS)

	KLH2301 試験 ^a		KLH2302 試験	
	本薬群	リュープロレリン群	本薬群	プラセボ群
ベースライン ^b	0 (0/68)	0 (0/69)	0 (0/48)	0 (0/41)
治験薬投与 4 週間後 ^c	22.1 (15/68)	20.3 (14/69)	14.6 (7/48)	4.9 (2/41)
治験薬投与 8 週間後 ^c	66.7 (44/66)	70.6 (48/68)	70.2 (33/47)	7.5 (3/40)
治験薬投与 12 週間後 ^c	73.4 (47/64)	80.9 (55/68)	76.6 (36/47)	15.0 (6/40)
治験薬投与 24 週間後 ^c	79.4 (50/63)	84.4 (54/64)		

% (達成例数/評価例数)

a : ベースライン時に子宮筋腫に伴う疼痛症状を有する (NRS スコアの最大値が 4 点以上かつ NRS スコア 1 点以上が 2 日以上) 被験者が評価対象とされた。

b : 治療期開始直前の月経周期

c : 各時点の前 28 日間

鎮痛薬の使用状況について、KLH2301 試験及び KLH2302 試験におけるベースライン及び治験薬投与終了時の前 28 日間の鎮痛薬を使用した日数の割合は表 45 のとおりであり、本薬群において、リュープロレリン群と同様に鎮痛薬の使用日数の減少傾向が認められた。

表 45 KLH2301 試験及び KLH2302 試験における鎮痛薬を使用した日数の割合 (FAS)

	KLH2301 試験 ^a		KLH2302 試験	
	本薬群 (68 例)	リュープロレリン群 (69 例)	本薬群 (48 例)	プラセボ群 (41 例)
ベースライン ^b	6.32±8.79	6.03±7.28	10.61±15.78	9.16±11.95
治験薬投与終了時 ^c	1.51±5.56	0.11±0.93	2.31±14.45	9.09±12.31

平均値±標準偏差 (%)

a : 治療期開始直前の月経周期に子宮筋腫に伴う疼痛症状 (NRS スコアの最大値が 4 点以上かつ NRS スコア 1 点以上が 2 日以上) を有する被験者が評価対象とされた。

b : 治療期開始直前の月経周期

c : 治験薬投与終了時点の前 28 日間

以上より、子宮筋腫に伴う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、申請者の説明を了承した。

7.R.1.3 貧血の改善効果について

申請者は、本薬による貧血の改善効果について、以下のように説明した。子宮筋腫における貧血は過多月経に起因し、過多月経の改善が貧血の改善につながると考えられるため、貧血の改善効果については、過多月経に対する本薬の有効性の検討等を目的とした国内第Ⅲ相試験 (KLH2301 試験) において副次評価項目として評価することとした。KLH2301 試験における血中 Hb 濃度のベースラインからの変化量は表 38 のとおりであり、本薬群とリュープロレリン群で同程度の増加傾向が認められた。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 濃度の結果を支持する結果であった。

KLH2301 試験において、ベースライン時点で貧血 (血中 Hb 濃度 12.0 g/dL 未満) を伴っていた患者集団の割合は 44.3% (127/287 例)、当該集団における鉄剤投与の有無別の治験薬投与 12 及び 24 週後の血中 Hb 濃度の推移は表 46 のとおりであり、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 濃度の増加傾向が認められた。また、血中ヘマトクリット、血清鉄及び血清フェリチンの推移も、鉄剤投与の有無によらず、血中 Hb 濃度の結果を支持する結果であった。

表 46 KLH2301 試験における血中 Hb 濃度の推移^a (FAS)

	鉄剤投与あり		鉄剤投与なし	
	本薬群	リュープロレリン群	本薬群	リュープロレリン群
ベースライン ^b	10.64±1.31 (28)	10.26±1.13 (24)	10.92±0.82 (39)	10.72±1.00 (36)
治験薬投与 12 週後	13.03±1.13 (26)	12.99±1.35 (23)	11.98±0.90 (36)	12.05±0.90 (32)
ベースラインからの変化量	2.18±1.20	2.62±1.52	1.13±0.87	1.27±0.65
治験薬投与 24 週後	12.98±0.86 (26)	13.15±0.67 (22)	12.71±0.78 (35)	12.72±0.92 (31)
ベースラインからの変化量	2.13±1.18	2.72±1.16	1.86±0.96	1.92±1.11

平均値±標準偏差 (例数)

a : ベースライン時点で血中 Hb 濃度 12 g/dL 未満の被験者が評価対象とされた。

b : 治療期開始時点

以上より、本薬について、子宮筋腫に伴う貧血の改善効果が確認されたと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の項に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は骨密度減少、うつを含む更年期様症状、肝機能障害、粘膜下筋腫患者における筋腫分娩・重度の不正出血及び QT 間隔延長であり、本薬投与にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考えるが、既承認の GnRH アゴニスト及びアンタゴニストと比較して新たに注意すべき安全性上の懸念は認められず、子宮筋腫患者における本薬の安全性は許容可能と判断する。

以下では、国内第Ⅲ相試験 (KLH2301 試験及び KLH2302 試験) の成績に加え、当該 2 試験、並びに参考資料とされた子宮筋腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 2 試験 (16-OBE2109-008 試験及び 16-OBE2109-009 試験) 及び子宮内膜症患者を対象とした国内外の 5 試験 (KLH1201 試験、KLH1202 試験、KLH1203 試験、KLH1204 試験及び 15-OBE2109-001 試験) の統合解析³¹⁾ の 24 週時までの結果に基づき、作用機序や類薬のリスク等から懸念される事象について検討した。

7.R.2.1 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³²⁾ の発現について、以下のように説明した。子宮出血に関連する有害事象は、E₂ 低下作用を有する既承認の GnRH アゴニスト及びアンタゴニストで認められており、本薬の薬理作用からも想定される事象である。国内第Ⅲ相試験 (KLH2301 試験及び KLH2302 試験) で認められた主な子宮出血に関連する有害事象は、月経中間期出血 (KLH2301 試験：本薬群 39.9%、リュープロレリン群 55.6%、KLH2302 試験：本薬群 41.7%、プラセボ群 31.7%) 及び異常子宮出血 (KLH2301 試験：本薬群 4.2%、リュープロレリン群 8.3%、KLH2302 試験：本薬群 8.3%、プラセボ群 0%) であった。

統合解析における子宮出血に関連する有害事象の発現割合は表 47 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群及びリュープロレリン群で高い傾向が認められた。

³¹⁾ 各群の内訳は以下のとおり。

本薬 200 mg 群：KLH1201 試験、KLH1202 試験、15-OBE2109-001 試験 (Part A 及び Part B)、KLH2301 試験、KLH2302 試験、16-OBE2109-008 試験及び 16-OBE2109-009 試験の本薬 200 mg 投与例

本薬全用量群：KLH1201 試験、KLH1202 試験、KLH1203 試験、KLH1204 試験、15-OBE2109-001 試験、KLH2301 試験、KLH2302 試験、16-OBE2109-008 試験及び 16-OBE2109-009 試験の本薬 25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg 及び 200 mg 投与例

リュープロレリン群：KLH1204 試験及び KLH2301 試験のリュープロレリン投与例

プラセボ群：KLH1202 試験、KLH1204 試験、15-OBE2109-001 試験、KLH2302 試験、16-OBE2109-008 試験及び 16-OBE2109-009 試験のプラセボ投与例

³²⁾ PT 「異常子宮出血」、「過長過多不規則月経」、「希発月経」、「月経障害」、「月経遅延」、「月経中間期出血」、「子宮出血」、「重度月経出血」、「性器出血」、「頻発月経」、「不規則月経」、「膣出血」

表 47 子宮出血に関連する有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	本薬 200mg 群 (498 例)	本薬全用量群 (1452 例)	リュープロレリン群 (187 例)	プラセボ群 (415 例)
すべての子宮出血関連事象	26.7 (133)	21.5 (312)	72.7 (136)	8.9 (37)
月経中間期出血	19.9 (99)	17.0 (247)	56.7 (106)	6.0 (25)
重度月経出血	2.8 (14)	4.2 (61)	4.8 (9)	1.4 (6)
異常子宮出血	2.0 (10)	0.7 (10)	6.4 (12)	0 (0)
膣出血	1.2 (6)	0.6 (9)	1.1 (2)	1.0 (4)
子宮出血	1.2 (6)	0.5 (7)	3.2 (6)	0 (0)
性器出血	0.6 (3)	0.2 (3)	1.1 (2)	0 (0)
不規則月経	0.6 (3)	0.2 (3)	0.5 (1)	0.5 (2)
月経障害	0 (0)	0.1 (2)	0.5 (1)	0 (0)
月経遅延	0.2 (1)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
過長過多不規則月経	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
希発月経	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

子宮出血に関連する重篤な有害事象は、本薬群の 2 例 (月経中間期出血・重度月経出血、重度月経出血各 1 例) 及びリュープロレリン群の 1 例 (異常子宮出血) に認められ、そのうち重度月経出血 (子宮内膜症を対象とした国内第 II 相試験 (KLH1204 試験) の本薬 25 mg 群) 及び異常子宮出血 (KLH2301 試験のリュープロレリン群) は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれの事象も処置により回復した。ほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の中止又は休薬に至った事象はなかった。いずれの投与群でも最も発現割合が高かった事象は月経中間期出血であり、本薬 200 mg 群及びリュープロレリン群 (以下同順) の発現時期別の発現割合は、投与 1~28 日目で 17.5%及び 52.4%、投与 29~56 日目で 2.9%及び 8.6%、投与 169 日以降で 1.3%及び 1.1%と多くが投与早期に発現し投与期間とともに減少した。

以上より、本薬による子宮出血は臨床的に問題となるものではないと考える。

なお、子宮出血に関連する有害事象の発現割合を子宮筋腫の発生部位別 (漿膜下・筋層内・粘膜下・子宮頸部) に検討した結果、特定の部位で発現割合が高い傾向は認められず、筋腫分娩に関連する重篤な有害事象も認められなかったが、既承認の GnRH アゴニスト及びアンタゴニストの添付文書では、粘膜下筋腫のある患者における筋腫分娩及び重度の不正出血に対する注意喚起が行われており、薬理作用から本薬でも発現が予測されることから、本薬の添付文書においても同様の注意喚起を行うこととする。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 骨密度減少について

申請者は、本薬投与時の骨密度の減少に関連する有害事象³³⁾の発現について、以下のように説明した。骨密度の減少は、E₂ 低下作用を有する既承認の GnRH アゴニスト及びアンタゴニストで認められており、本薬の薬理作用からも想定される事象である。国内第 III 相試験 (KLH2301 試験) で認められた主な骨密度の減少に関連する有害事象は、骨密度減少 (本薬群 6.3%、リュープロレリン群 2.8%) 及び生化学的骨代謝マーカー上昇 (本薬群 7.0%、リュープロレリン群 4.2%) であった³⁴⁾。KLH2301 試験における

³³⁾ SMQ 「骨粗鬆症/骨減少症」 broad (SMQ code 20000178)

³⁴⁾ KLH2302 試験では骨密度及び骨代謝マーカーは測定されていない。

骨密度の推移は表 48 のとおりであり、本薬群及びリュープロレリン群で投与開始後より経時的な骨密度の減少が認められたが、いずれの群でも後観察期 24 週時には回復傾向が認められた。

表 48 KLH2301 試験における骨密度の変化率の推移 (安全性解析対象集団)

	本薬 200 mg 群	リュープロレリン群
ベースライン ^a (g/cm ²)	1.1359±0.1721 (143)	1.1425±0.1587 (144)
治験薬投与 12 週後 (g/cm ²)	1.1114±0.1733 (137)	1.1243±0.1633 (138)
ベースラインからの変化率 (%)	-2.60±2.26	-1.73±2.51
治験薬投与 24 週後 (g/cm ²)	1.0831±0.1758 (129)	1.0987±0.1571 (132)
ベースラインからの変化率 (%)	-5.31±3.00	-4.21±2.98
後観察期 24 週時 (g/cm ²)	1.1109±0.1732 (125)	1.1065±0.1616 (131)
ベースラインからの変化率 (%)	-2.85±2.90	-3.67±2.82

平均値±標準偏差 (例数)

a : 前観察期開始時点

統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表 49 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群及びリュープロレリン群で高い傾向が認められた。

表 49 骨密度の減少に関連する有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	本薬 200 mg 群 (498 例)	本薬全用量群 (1452 例)	リュープロレリン群 (187 例)	プラセボ群 (415 例)
すべての骨密度減少関連事象	5.0 (25)	2.5 (37)	6.4 (12)	0.5 (2)
骨密度減少	2.6 (13)	1.5 (22)	2.1 (4)	0.2 (1)
生化学的骨代謝マーカー上昇	2.0 (10)	0.7 (10)	3.2 (6)	0 (0)
骨吸収亢進	0.4 (2)	0.1 (2)	0.5 (1)	0 (0)
骨喪失	0.2 (1)	0.1 (2)	0 (0)	0 (0)
肋骨骨折	0.2 (1)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
骨減少症	0 (0)	0.1 (1)	0.5 (1)	0.2 (1)
骨粗鬆症	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
橈骨骨折	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

本薬群で認められた骨密度の減少に関連する有害事象はいずれも非重篤かつ軽度又は中等度であり、ほとんどの有害事象は治験薬の中止又は休薬を必要としなかった。また、KLH2301 試験の本薬 200 mg 群及び子宮内膜症患者を対象とした海外第 II 相試験 (15-OBE2109-001 試験) の本薬 75 mg titration 群³⁵⁾で、それぞれ肋骨骨折及び橈骨骨折が 1 例に認められ、いずれの被験者においても本薬投与後に骨密度減少が認められていたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

本薬の投与期間は原則 6 カ月までであり、後観察期 24 週時に骨密度の回復傾向が認められていることから、本薬による骨密度の減少は臨床的に問題となるものではないと考えるが、E₂ 低下作用より骨密度の減少リスクがあること、及び 6 カ月以上投与した場合の安全性は不明であることを踏まえ、既承認の GnRH アンタゴニスト及びアゴニストと同様に、投与期間及び骨塩量低下に関する注意喚起を行う (7.R.4 項参照)。

³⁵⁾ 本薬 75 mg を 12 週間投与し、その後は血清 E₂ 濃度に応じて 50 mg に減量、75mg で維持又は 100 mg に増量されるデザインであった。

機構は、KLH2301 試験において 24 週間の本薬投与終了後に血清中 E₂ 濃度 (6.2.3.1 項参照) 及び骨密度の回復傾向が認められたことを踏まえ、申請者の説明を了承した。

7.R.2.3 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に関連する有害事象³⁶⁾の発現について、以下のように説明した。更年期様症状は、E₂ 低下作用を有する既承認の GnRH アゴニスト及びアンタゴニストで認められており、本薬の薬理作用からも想定される事象である。国内第Ⅲ相試験 (KLH2301 試験及び KLH2302 試験) で認められた主な更年期様症状に関連する有害事象は、ほてり (KLH2301 試験: 本薬群 53.8%、リユープロレリン群 53.5%、KLH2302 試験: 本薬群 47.9%、プラセボ群 0%)、多汗症 (KLH2301 試験: 本薬群 13.3%、リユープロレリン群 11.8%、KLH2302 試験: 本薬群 12.5%、プラセボ群 2.4%)、関節痛 (KLH2301 試験: 本薬群 12.6%、リユープロレリン群 9.7%、KLH2302 試験: 本薬群 0%、プラセボ群 2.4%)、頭痛 (KLH2301 試験: 本薬群 10.5%、リユープロレリン群 10.4%、KLH2302 試験: 本薬群 6.3%、プラセボ群 2.4%)、倦怠感 (KLH2301 試験: 本薬群 7.7%、リユープロレリン群 6.3%、KLH2302 試験: 本薬群 4.2%、プラセボ群 2.4%)、筋骨格硬直 (KLH2301 試験: 本薬群 7.7%、リユープロレリン群 3.5%、KLH2302 試験: 本薬群 0%、プラセボ群 0%) 及び閉経期症状 (KLH2301 試験: 本薬群 5.6%、リユープロレリン群 2.8%、KLH2302 試験: 本薬群 0%、プラセボ群 0%) であった。

統合解析における更年期様症状に関連する有害事象の発現割合は表 50 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群及びリユープロレリン群で高い傾向が認められた。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³⁷⁾の発現割合は表 51 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。

表 50 更年期様症状に関連する有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団) ^a

	本薬 200 mg 群 (498 例)	本薬全用量群 (1452 例)	リユープロレリン群 (187 例)	プラセボ群 (415 例)
すべての更年期様症状関連事象	58.6 (292)	40.9 (594)	72.2 (135)	20.2 (84)
ほてり	44.2 (220)	25.1 (365)	55.1 (103)	5.1 (21)
頭痛	13.5 (67)	11.8 (172)	11.8 (22)	7.2 (30)
多汗症	7.2 (36)	3.3 (48)	11.8 (22)	0.5 (2)
関節痛	6.6 (33)	3.6 (52)	8.6 (16)	2.2 (9)
倦怠感	3.6 (18)	1.7 (25)	5.9 (11)	0.7 (3)

% (例数)

a: 個別の有害事象については、いずれかの群で 5% 以上に認められた事象を示す。

³⁶⁾ PT「うつ病」、「ほてり」、「リビドー減退」、「リビドー消失」、「易刺激性」、「萎縮性外陰腔炎」、「円形脱毛症」、「回転性めまい」、「外陰部湿疹」、「外陰腔そう痒症」、「外陰腔乾燥」、「外陰腔灼熱感」、「外陰腔痛」、「外陰腔不快感」、「感情不安定」、「関節腫脹」、「関節痛」、「関節不安定」、「気分の落ち込み」、「気分動揺」、「気分変化」、「筋緊張」、「筋骨格硬直」、「筋骨格痛」、「筋肉痛」、「筋痙縮」、「傾眠」、「頸部痛」、「倦怠感」、「錯感覚」、「四肢痛」、「耳鳴」、「手根管症候群」、「情動障害」、「食欲減退」、「寝汗」、「神経過敏」、「睡眠の質低下」、「睡眠障害」、「多汗症」、「体位性めまい」、「脱毛症」、「弾発指」、「中期不眠症」、「注意欠如・多動性障害」、「潮紅」、「頭痛」、「動悸」、「乳房圧痛」、「乳房痛」、「乳房不快感」、「熱感」、「疲労」、「不安」、「不安障害」、「不眠症」、「浮動性めまい」、「平衡障害」、「閉経期症状」、「片頭痛」、「無力症」、「霧視」、「抑うつ気分」、「抑うつ気分を伴う適応障害」、「抑うつ症状」、「落ち着きのなさ」、「冷感」、「腱炎」、「腱鞘炎」

³⁷⁾ SMQ「自殺/自傷」narrow (SMQ code 20000037)、SMQ「うつ病 (自殺/自傷を除く)」broad (SMQ code 20000167)

表 51 うつに関連する有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	本薬 200 mg 群 (498 例)	本薬全用量群 (1452 例)	リュープロレリン群 (187 例)	プラセボ群 (415 例)
すべてのうつ関連事象	3.4 (17)	3.2 (46)	4.3 (8)	2.2 (9)
気分動揺	1.0 (5)	1.3 (19)	0 (0)	1.9 (8)
感情不安定	0.6 (3)	0.6 (9)	1.1 (2)	0 (0)
うつ病	0.6 (3)	0.5 (7)	0.5 (1)	0.2 (1)
中期不眠症	0.4 (2)	0.1 (2)	0.5 (1)	0 (0)
気分変化	0 (0)	0.1 (2)	0 (0)	0 (0)
睡眠の質低下	0.2 (1)	0.1 (1)	0 (0)	0.2 (1)
抑うつ気分	0 (0)	0.1 (1)	1.1 (2)	0 (0)
抑うつ気分を伴う適応障害	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
薬物乱用	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
抑うつ症状	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)
気分の落ち込み	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)
記憶障害	0.6 (3)	0.2 (3)	0 (0)	0 (0)
泣き	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

本薬群で認められた更年期様症状に関連する有害事象は、いずれも非重篤であり、ほとんどが軽度又は中等度で、治験薬の中止又は休薬を必要としなかった。一方、重度の有害事象として本薬群で3例(薬物乱用、気分動揺及びうつ病各1例)認められ、そのうち気分動揺及びうつ病は治験薬との因果関係が否定されなかった。気分動揺を認めた被験者(子宮内膜症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(15-OBE2109-001 試験)、本薬 100 mg 群)は、処置なく回復した。うつ病を認めた被験者(海外第Ⅲ相試験(16-OBE2109-008 試験)、本薬 200 mg 群)は、治験薬投与開始 25 日目にうつ病、不安、悪心及びほてりを認め、治験薬の投与を中止し、転帰は未回復であった。

以上より、本薬による更年期様症状は臨床的に問題となるものではないと考える。

ただし、うつに関連した自殺未遂、自殺念慮や自傷等の有害事象は認められなかったものの、うつは重症化した場合に重大な転帰につながるおそれがあることから、既承認の GnRH アゴニスト及びアンタゴニストと同様に、添付文書の重大な副作用の項において更年期障害様のうつ状態が発現する可能性がある旨、注意喚起を行うこととする。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.4 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関連する有害事象³⁸⁾の発現について、以下のように説明した。肝機能障害は、既承認の GnRH アゴニスト及びアンタゴニストで認められており、本薬の薬理作用からも想定される事象である。国内第Ⅲ相試験(KLH2301 試験及び KLH2302 試験)で認められた主な肝機能障害に関連する有害事象は、ALT 増加(KLH2301 試験:本薬群 6.3%、リュープロレリン群 1.4%、KLH2302 試験:本薬群 0%、プラセボ群 0%)であった。

統合解析における肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は表 52 のとおりであり、プラセボ群及びリュープロレリン群と比較して本薬群で高い傾向が認められたものの、本薬群で認められた事象はい

³⁸⁾ SMQ「薬剤に関連する肝障害」broad (SMQ code 20000006)

いずれも非重篤かつ軽度又は中等度であり、ほとんどの有害事象は治験薬の中止又は休薬を必要としなかった。

表 52 肝機能障害に関連する有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	本薬 200mg 群 (498 例)	本薬全用量群 (1452 例)	リユープロレリン群 (187 例)	プラセボ群 (415 例)
すべての肝機能障害関連事象	10.2 (51)	7.8 (113)	5.3 (10)	4.1 (17)
ALT 増加	4.8 (24)	4.1 (59)	1.1 (2)	1.0 (4)
γ-GTP 増加	3.4 (17)	2.7 (39)	2.7 (5)	1.4 (6)
AST 増加	3.0 (15)	3.2 (46)	0 (0)	1.0 (4)
グアナーゼ増加	1.2 (6)	1.0 (14)	0 (0)	0 (0)
肝機能異常	1.2 (6)	0.4 (6)	0.5 (1)	0 (0)
肝機能検査値上昇	0.6 (3)	0.2 (3)	0.5 (1)	0.2 (1)
血中 ALP 増加	0.4 (2)	0.3 (4)	1.6 (3)	0.2 (1)
肝酵素上昇	0.4 (2)	0.3 (4)	0 (0)	0.2 (1)
血中ビリルビン増加	0.2 (1)	0.6 (8)	0 (0)	0.5 (2)
脂肪肝	0.2 (1)	0.2 (3)	0 (0)	0 (0)
非アルコール性脂肪肝	0.2 (1)	0.1 (1)	0 (0)	0.2 (1)
高トランスアミナーゼ血症	0.2 (1)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
トランスアミナーゼ上昇	0.2 (1)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
肝腫大	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
肝臓血管腫	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
国際標準比増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
プロトロンビン時間延長	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)

% (例数)

国内第Ⅲ相試験 (KLH2301 試験) の本薬群及びリユープロレリン群 (以下同順) における AST、ALT 及び γ-GTP の投与期間中のベースラインからの変化量の平均値について、AST は 4.3~7.3 U/L 及び 1.8~3.9 U/L、ALT は 8.0~13.7 U/L 及び 3.6~7.2 U/L、γ-GTP は 5.8~9.2 U/L 及び 2.4~8.2 U/L であった。いずれの肝機能検査値も本薬投与開始後概ね 8 週時まで上昇した後、投与終了時まで同程度で推移したが、投与終了 4 週間後にはベースラインと同程度まで回復した。

統合解析において、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍又は 5 倍を超えた被験者の割合はいずれの投与群においても低値であり (表 53)、該当した被験者の肝機能検査値は治験薬の中止又は休薬なく、投与期間中又は投与終了後に基準値の範囲内に回復した。

表 53 肝機能検査値のカテゴリカル解析 (安全性解析対象集団)

	本薬 200mg 群 (498 例)	本薬全用量群 (1452 例)	リユープロレリン群 (187 例)	プラセボ群 (415 例)
ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超	1.2 (6)	0.9 (13)	1.1 (2)	0.7 (3)
ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超	0.4 (2)	0.2 (3)	0 (0)	0.2 (1)
ALT 又は AST が基準値上限の 8 倍超	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

以上より、本薬による肝機能障害は臨床的に問題となるものではないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.5 QT 間隔延長について

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。QT/QTc 評価試験 (17-OBE2109-001 試験) において、本薬 200 及び 700 mg のいずれの群においても、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の 90%CI の上限値は 10 msec を超えていたことから (6.2.6 項参照)、本薬は臨床用量においても QT/QTc 間隔を延長する可能性が示唆された。一方で、カテゴリカル解析の結果、QTcF 間隔が 480 msec を超えた被験者及び QTcF 間隔の最大延長時間が 30 msec を超えた被験者は認められず、個々のデータからは臨床的に重大な QT/QTc 延長の懸念はないと考えられた。

統合解析における QTc 間隔の延長に関連する有害事象³⁹⁾ 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認められなかった。重篤な有害事象はいずれの群でも認められず、本薬群で認められた失神及び心電図 QT 延長はいずれも重症度は軽度であった。本薬群の心電図 QT 延長 (KLH1204 試験の本薬 50 mg 群) は治験薬の投与中止に至ったが、投与中止により回復した。その他の有害事象は治験薬の中止又は休薬を必要としなかった。

表 54 QTc 間隔の延長に関連する有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	本薬 200 mg 群 (498 例)	本薬全用量群 (1452 例)	リュープロレリン群 (187 例)	プラセボ群 (415 例)
すべての QTc 間隔延長関連事象	0.2 (1)	0.2 (3)	0.5 (1)	0 (0)
心電図 QT 延長	0.2 (1)	0.1 (2)	0.5 (1)	0 (0)
失神	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

以上より、本薬による QTc 間隔への影響は臨床的に問題となるものではないと考えるものの、QT/QTc 評価試験の成績を踏まえ、添付文書において、QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者に対して QT 間隔延長が起こる可能性があること、及び本薬と QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤との併用により QT 間隔延長作用が増強する可能性があることについて、注意喚起を行うこととする。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.6 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。E₂ が低下する閉経後の女性では心血管系疾患や糖尿病のリスクが増加する (エストロゲンと女性のヘルスケア. 株式会社メジカルビュー社; 2015. p107-19)。E₂ 低下作用を有する既承認の GnRH アゴニストでは血栓塞栓症、糖尿病等の事象が認められており、本薬の薬理作用からも想定される事象であることから、本薬の代謝及び心血管系への影響について検討した。

統合解析における代謝及び心血管系に関連する有害事象⁴⁰⁾ の発現割合は表 55 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群及びリュープロレリン群で高い傾向が認められた。本薬群では、重篤な有害事象が 5 例 (肺塞栓症及びくも膜下出血各 2 例、高血圧 1 例) に認められ、このうちくも膜下出血の 2 例

³⁹⁾ SMQ 「トルサード ド ポアント/QT 延長」 broad (SMQ code 20000001)

⁴⁰⁾ SMQ 「脂質異常症」 narrow (SMQ code 20000026)、SMQ 「塞栓および血栓」 broad (SMQ code 20000081)、SMQ 「中枢神経系血管障害」 broad (SMQ code 20000060)、SMQ 「心不全」 broad (SMQ code 20000004)、SMQ 「虚血性心疾患」 broad (SMQ code 20000043)、SMQ 「高血糖/糖尿病の発症」 broad (SMQ code 20000041)、SMQ 「高血圧」 broad (SMQ code 20000147)

(KLH2301 試験の本薬群及び KLH1204 試験の本薬 25 mg 群) 及び高血圧 (16-OBE2109-009 試験の本薬 100 mg 群) は治験薬との因果関係が否定されず、治験薬の投与中止に至ったが、いずれの事象も処置により回復した。その他の非重篤な事象のほとんどは軽度又は中等度であり、治験薬の中止又は休薬を必要としなかった。なお、くも膜下出血の 2 例について、それぞれ本薬投与 37 日目及び 77 日目に発現し、他に明確な要因がなかったことから本薬との因果関係は否定されなかったが、いずれの被験者においても本薬投与後にバイタルサイン、凝固系に関連する臨床検査値の大きな変動はなく、治験担当医師は本薬との関連性は低いと考察している。くも膜下出血は閉経後のエストロゲンの低下に起因する動脈硬化と関連することが示唆されているが (Behav Neurol. 2015; 2015: 720141、エストロゲンと女性のヘルスケア. 株式会社メジカルビュー社; 2015. p107-19)、上記の 2 例はいずれも発現までの投与期間が短く、本薬 25 mg を投与した 1 例では E₂ の低下が認められていないことを踏まえると、本薬の E₂ 低下作用によるものではなく、偶発的な事象である可能性が高いと考える。

表 55 代謝及び心血管系に関連する有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	本薬 200 mg 群 (498 例)	本薬全用量群 (1452 例)	リュープロレリン群 (187 例)	プラセボ群 (415 例)
すべての代謝及び心血管系関連事象	12.0 (60)	9.9 (144)	13.4 (25)	6.0 (25)
血中コレステロール増加	2.4 (12)	1.6 (23)	2.1 (4)	0.2 (1)
低比重リポ蛋白増加	2.0 (10)	1.2 (17)	2.1 (4)	0.2 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1.8 (9)	2.1 (31)	0 (0)	1.2 (5)
高血圧	1.8 (9)	1.0 (15)	1.6 (3)	1.0 (4)
血中トリグリセリド増加	1.0 (5)	0.7 (10)	3.2 (6)	0.5 (2)
脂質異常症	1.0 (5)	0.7 (10)	1.6 (3)	0 (0)
血圧上昇	0.8 (4)	0.8 (12)	0 (0)	0 (0)
浮腫	0.8 (4)	0.5 (7)	2.7 (5)	0 (0)
体重増加	0.6 (3)	1.0 (14)	0.5 (1)	0.2 (1)
体重減少	0.4 (2)	0.3 (5)	0 (0)	0 (0)
高比重リポ蛋白増加	0.2 (1)	0.3 (4)	0 (0)	0 (0)
末梢腫脹	0.2 (1)	0.2 (3)	0.5 (1)	0.5 (2)
尿中ケトン体陽性	0.2 (1)	0.2 (3)	0 (0)	0.5 (2)
食欲亢進	0.2 (1)	0.1 (2)	0 (0)	0 (0)
高脂血症	0.2 (1)	0.1 (2)	0 (0)	0 (0)
くも膜下出血	0.2 (1)	0.1 (2)	0 (0)	0 (0)
肺塞栓症	0.2 (1)	0.1 (2)	0 (0)	0 (0)
2 型糖尿病	0.2 (1)	0.1 (1)	0.5 (1)	0 (0)
構語障害	0.2 (1)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
血中ブドウ糖異常	0.2 (1)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
心電図 T 波逆転	0.2 (1)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
尿中ブドウ糖陽性	0.2 (1)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫	0 (0)	0.3 (4)	1.1 (2)	1.0 (4)
狭心症	0 (0)	0.2 (3)	0 (0)	0 (0)
脂質増加	0 (0)	0.1 (2)	0 (0)	0 (0)
高コレステロール血症	0 (0)	0.1 (2)	0 (0)	0.2 (1)
過食	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0.2 (1)
高トリグリセリド血症	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0.2 (1)
肥満	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
高血圧切迫症	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
肺うっ血	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
口渇	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
脱水	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)
糖尿病	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)
急性心筋梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
冠動脈疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
虚血性心筋症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
糖尿	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
空腹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
心電図異常 T 波	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)

例数 (%)

以上より、本薬による代謝及び心血管系への影響は臨床的に問題となるものではないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.7 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。国内第Ⅲ相試験（KLH2301 試験及び KLH2302 試験）における、治験薬投与終了又は中止から月経回復までの期間は表 56 のとおりであった。

表 56 治験薬投与終了又は中止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	月経再開までの日数 ^b
KLH2301 試験	本薬群	143	143	30 (11, 204)	34.9±20.7
	リュープロレリン群	144	135 ^c	89 (15, 225)	95.2±25.7
KLH2302 試験	本薬群	48	47 ^d	29 (22, 42)	30.0±3.9
	プラセボ群	41	41	17 (1, 50)	17.4±11.5

a：中央値（最小値，最大値）

b：平均値±標準偏差

c：子宮筋腫の手術（7 例）、ホルモン療法の開始（1 例）、閉経の可能性（1 例）のため、治験薬の投与終了後に月経の回復が認められなかった。

d：ホルモン療法の開始（1 例）のため、治験薬の投与終了後に月経の回復が認められなかった。

以上より、本薬による卵巣機能への不可逆的な影響は認められないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明した。本邦における子宮筋腫の治療は、主に外科的治療及び薬物療法に大別され、子宮温存を希望する症例では薬物療法が選択される（産婦人科診療ガイドライン 2023 年度版）。薬物療法のうち、GnRH アゴニスト及びアンタゴニストについては、過多月経や下腹部痛等の症状改善および筋腫核の縮小効果が認められており、手術までの保存的治療や、閉経への移行目的で用いられることがある（子宮筋腫の臨床 第 1 版. 株式会社メジカルビュー社; 2008. p12-8, 74-91、産婦人科診療ガイドライン 2023 年度版等）。GnRH アンタゴニストは、GnRH アゴニストで認められる投与初期のフレアアップ（症状の一過性増悪）は生じず、投与開始後の効果発現及び投与終了後の月経回復が速やかである（子宮筋腫の臨床 第 1 版. 株式会社メジカルビュー社; 2008. p12-8, 74-91）。本薬は、経口投与が可能な非ペプチド性 GnRH アンタゴニストであり、食事の影響を受けない製剤である点が既承認のレルゴリクスと異なる。

国内第Ⅲ相試験（KLH2301 試験及び KLH2302 試験）において子宮筋腫に伴う諸症状の改善に対する臨床的有用性が示されたことから（7.R.1 及び 7.R.2 項参照）、本薬の投与対象を子宮筋腫の患者とすることは妥当である。ただし、悪性腫瘍等に起因した性器出血が認められる患者に対し、本薬を投与することは適切ではないことから、既承認の GnRH アンタゴニスト及びアゴニストと同様に、診断のつかない異常性器出血の患者を禁忌に設定することとする。

以上の検討、及び本薬は既承認の GnRH アンタゴニストであるレルゴリクスと臨床的位置付けが同様であることを踏まえ、以下のとおり、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を設定することとする。

[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

[効能・効果に関連する注意]

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

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。投与間隔について、海外第 I 相試験 (KLH1101 試験) において、E₂ 濃度の低下が投与後 24 時間以上維持されたことから 1 日 1 回の投与が適切であると考えた。また、投与開始時期について、本薬は性ホルモンの分泌を抑制することで効果を発揮する薬剤であり、エストロゲン濃度が低下している時期に投与を開始することで速やかな効果発現が期待されること、及び生殖発生毒性試験の結果に基づき妊婦に対する本薬の投与は禁忌としており (5.5 項参照)、妊娠していないことが確実に判断可能な月経を認めてから投与開始することが適切であることを踏まえ、月経 1~5 日目とした。投与期間について、既承認の GnRH アゴニスト及びアンタゴニストは低エストロゲン状態をもたらす骨密度を低下させることから、一般的に 6 カ月を超える長期投与が認められておらず、本薬についても既承認薬と同様の最長 6 カ月とした。

用量について、KLH1101 試験で健康女性に本薬 100、200 又は 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、本薬 100 mg では E₂ 濃度は閉経レベルである 20 pg/mL 未満まで低下しなかったが、200 又は 400 mg では閉経レベルまで低下し、E₂ 分泌抑制作用の程度に大きな違いは認められなかった (6.2.2.1 項参照)。また、本薬のいずれの用量でも忍容性が示された。したがって、十分な E₂ 分泌抑制作用を得られる本薬 200 mg を臨床推奨用量とした。

以上を踏まえ、国内第 III 相試験 (KLH2301 及び KLH2302 試験) における用法・用量は、本薬 200 mg を月経開始 1~5 日目から 1 日 1 回経口投与し、最長 6 カ月の投与期間とすることとした。当該試験の結果、子宮筋腫に伴う過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血に対する本薬の臨床的有用性が示された (7.R.1 及び 7.R.2 項参照)。

したがって、本薬の用法・用量は以下のとおり設定することが妥当と考える。また、用法・用量に関連する注意は、既承認の GnRH アゴニスト及びアンタゴニストと同様に、以下のとおり設定する。

[用法・用量]

通常、成人にはリンザゴリクスとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1~5 日目に行う。

[用法・用量に関連する注意]

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

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

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、子宮筋腫患者を対象に、本薬で注意すべき事象である骨密度減少、うつを含む更年期様症状、肝機能障害及び粘膜下筋腫患者における筋腫分娩・重度の不正出血に関する情報を収集するための一般使用成績調査を実施する予定である旨説明した(調査期間: 4年間、目標症例数: 350例)。

機構は、以下の点を踏まえると、製造販売後調査で検討すべき事象は認められないことから、現時点では製造販売後調査を実施せず、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により本薬の安全性について情報収集し、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否を検討することで差し支えないと判断する。

- 子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛及び貧血に対して、GnRH アンタゴニスト及びアゴニストが既に承認されており、その使用実績から GnRH アンタゴニスト及びアゴニストの安全性プロファイルは明らかになっていること
- 本薬の安全性について、国内第Ⅲ相試験、統合解析等における有害事象の発現状況から、既承認の GnRH アンタゴニスト及びアゴニストと比較して新たな懸念は示唆されていないこと (7.R.2 項参照)

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適合性書面調査を実施した。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) に対してGCP実地調査を実施した。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。

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、下腹痛、腰痛及び貧血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。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目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、臨床的意義があると考えられる。

(修正反映版)

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)

令和 7 年 11 月 11 日

申請品目

[販 売 名] イセルティ錠 100 mg
 [一 般 名] リンザゴリクスコリン
 [申 請 者] キッセイ薬品工業株式会社
 [申請年月日] 令和 7 年 2 月 26 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。

専門協議において、審査報告 (1) に記載した有効性、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量並びに製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.1 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.5 項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 57 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 58 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 57 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
<ul style="list-style-type: none"> 骨密度減少 うつを含む更年期様症状 	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害 粘膜下筋腫患者における筋腫分塊、重度の不正出血 QT 間隔延長 	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表 58 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追加の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	・市販直後調査による情報提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下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。また、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、成人にはリンザゴリクスとして200 mgを1日1回経口投与する。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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _τ	—	投与間隔における AUC
AUC _{0-last}	—	投与後 0 時間から最終定量可能時間までの AUC
AUC _{0-24h}	—	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC _{0-∞}	—	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{0-∞, u}	—	非結合形 AUC _{0-∞}
APA	Action potential amplitude	活動電位振幅
APD ₃₀	Action potential duration 30	30%再分極までの活動電位持続時間
APD ₉₀	Action potential duration 90	90%再分極までの活動電位持続時間
APD ₃₀₋₉₀	Action potential duration 30-90	APD90 と APD30 間の差異
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
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CHL/IU 細胞	Chinese hamster Lung Cell/IU	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum drug concentration	最高血漿中濃度
C _{max, u}	—	非結合形 C _{max}
CRF	Corticotropin-releasing factor	副腎皮質刺激ホルモン放出因子
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
E ₂	Estradiol	エストラジオール
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
f _u	Fraction unbound	非結合形分率
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GLDH	Glutamate dehydrogenase	グルタミン酸脱水素酵素
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
hCaV1.2(Ltype)	Human L-type calcium channel 1.2	ヒト L 型カルシウムチャンネル 1.2
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎臓由来 293 細胞
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル関連遺伝子

hKv4.3	Human Kv4.3 potassium channel	ヒト Kv4.3 カリウムチャンネル
hKir2.1	Human Kir2.1 potassium channel	ヒト Kir2.1 カリウムチャンネル
hKCNQ1/E1	Human KCNQ1/E1 potassium channel	ヒト KCNQ1/E1 カリウムチャンネル
hKv1.5	Human Kv1.5 potassium channel	ヒト Kv1.5 カリウムチャンネル
hNaV1.5	Human sodium channel 1.5	ヒトナトリウムチャンネル 1.5
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Concentration causing a 50% inhibition	50%阻害濃度
Iks	Slow rectifier potassium channel	緩徐活性型遅延整流性カリウムチャンネル
Ito	Transient outward potassium channel	一過性外向きカリウムチャンネル
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
Ki	Inhibition constant	結合阻害定数
K _I	Inhibitor concentration producing half-maximal inactivation	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
k _{inact}	Maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatograph – mass/mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LDPE	Low-density polyethylene	低密度ポリエチレン
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤・毒素排出
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NRS	Numerical rating scale	数値的評価尺度
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
QTcF	QT interval corrected by the Fridericia correction formula	Fridericia の補正式で補正された QT 間隔
OVX	Ovariectomy	卵巣摘出
P _{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
P _{app A→B}	—	頂端膜側から基底膜側への P _{app}
P _{app B→A}	—	基底膜側から頂端膜側への P _{app}
PBAC	Pictorial blood loss assessment chart	—
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PRL	Prolactin	プロラクチン
PTP	Press through packaging	—
RH	Relative humidity	相対湿度
RMP	Resting membrane potential	静止膜電位
SD	Sprague-Dawley	—
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
UVR	Ultraviolet rays	紫外線
V _{max}	Maximal upstroke velocity	最大アップストローク速度

V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
リュープロレリン	—	リュープロレリン酢酸塩
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 2023 年度版	—	産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023. 公益社団法人 日本産科婦人科学会・日 本産婦人科医会; 2023.
本剤	—	イセルティ錠 100 mg
本薬	—	リンザゴリクスコリン