

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

GnRH アンタゴニスト
リンザゴリクスコリン錠イセルティ®錠100mg
yselty® Tablets 100mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意—医師等の処方箋により使用すること。
規格・含量	1 錠中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）
一般名	和名：リンザゴリクスコリン（JAN） 洋名：Linzagolix Choline（JAN）、linzagolix（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025 年 12 月 22 日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：—
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：キッセイ薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル：0120-007-622 受付時間：土日祝日、当社休日を除く月～金 9:00～17:40 医療関係者向けホームページ https://med.kissei.co.jp/

本 IF は 2025 年 12 月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

右の GS1 バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日

病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	38
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	38
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	39
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	39
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	40
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	40
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	40
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	40
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	40
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	40
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	42
5. 化学名(命名法)又は本質	3	8. 副作用	43
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	45
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	45
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	45
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	46
IV. 製剤に関する項目	5	1. 薬理試験	46
1. 剤形	5	2. 毒性試験	46
2. 製剤の組成	5	X. 管理的事項に関する項目	51
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	1. 規制区分	51
4. 力価	5	2. 有効期間	51
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	3. 包装状態での貯法	51
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	4. 取扱い上の注意	51
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	5. 患者向け資材	51
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	6. 同一成分・同効薬	51
9. 溶出性	6	7. 国際誕生年月日	51
10. 容器・包装	6	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	51
11. 別途提供される資材類	7	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	51
12. その他	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	51
V. 治療に関する項目	8	11. 再審査期間	52
1. 効能又は効果	8	12. 投薬期間制限に関する情報	52
2. 効能又は効果に関連する注意	8	13. 各種コード	52
3. 用法及び用量	8	14. 保険給付上の注意	52
4. 用法及び用量に関連する注意	9	XI. 文献	53
5. 臨床成績	10	1. 引用文献	53
VI. 薬効薬理に関する項目	30	2. その他の参考文献	54
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	30	XII. 参考資料	55
2. 薬理作用	30	1. 主な外国での発売状況	55
VII. 薬物動態に関する項目	33	2. 海外における臨床支援情報	57
1. 血中濃度の推移	33	XIII. 備考	59
2. 薬物速度論的パラメータ	34	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	59
3. 母集団(ポピュレーション)解析	35	2. その他の関連資料	59
4. 吸収	35		
5. 分布	35		
6. 代謝	36		
7. 排泄	38		

略 語 表

略語	略語内容
[¹⁴ C]	炭素 14 標識 (Carbon 14 labeled)
[³ H]	トリチウム標識 (Tritium labeled)
ABT	アドバック療法 (Add-back therapy)
AUC _{0-∞}	0～無限大時間までの濃度-時間曲線下面積 (Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity)
AUC _{0-t/last}	投与後 0 時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積 (Area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration)
BCRP	乳がん耐性蛋白質 (Breast cancer resistance protein)
BSEP	胆汁酸塩排出ポンプ (Bile salt export pump)
Caco-2 細胞	ヒト結腸がん由来の細胞株 (Human colon adenocarcinoma cell lines)
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (Chinese hamster ovary cells)
CL/F	経口クリアランス (Apparent total clearance of the drug from plasma after oral administration)
C _{max}	最大 (最高) 血漿中濃度 (Maximum (maximal) plasma concentration)
CV	変動係数 (Coefficient of variation)
CYP	シトクロム P450 (Cytochrome P450)
DXA	二重エネルギー X 線吸収測定法 (Dual-energy X-ray absorptiometry)
E2	エストラジオール (Estradiol)
FSH	卵胞刺激ホルモン (Follicle stimulating hormone)
GnRH	ゴナドトロピン放出ホルモン (Gonadotropin-releasing hormone)
hCaV1.2	ヒトカルシウムチャネル 1.2 (Human Cav1.2 calcium channel)
HEK293 細胞	ヒト胎児腎臓由来 293 細胞 (Human embryonic kidney cells 293)
hERG	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル関連遺伝子 (Human ether-à-go-gorelated gene)
hKCNQ1/E1	ヒト KCNQ1/E1 カリウムチャネル (Human KCNQ1/E1 potassium channel)
hKir2.1	ヒト Kir2.1 カリウムチャネル (Human Kir2.1 potassium channel)
hKv1.5	ヒト Kv1.5 カリウムチャネル (Human Kv1.5 potassium channel)
hKv4.3	ヒト Kv4.3 カリウムチャネル (Human Kv4.3 potassium channel)
hNav1.5	ヒトナトリウムチャネル 1.5 (Human sodium channel 1.5)
HRQL	健康関連 QOL (Health-related quality of life)
IC ₅₀	50%阻害濃度 (50% inhibitory concentration)
Ki	結合阻害定数 (Inhibition constant)
LE	Long Evans
LH	黄体形成ホルモン (Luteinizing hormone)
LHRH	黄体形成ホルモン放出ホルモン (Luteinizing hormone-releasing hormone)
MATE	多剤及び毒素排出 (Multidrug and toxin extrusion)
MRI	磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging)
NRS	Numerical Rating Scale
NZW	New Zealand White
OAT	有機アニオントランスポーター (Organic anion transporter)
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド (Organic anion transporting polypeptide)
OCT	有機カチオントランスポーター (Organic cation transporter)
P _{A/B}	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数 (Apparent permeability of apical side to basolateral side)
P _{B/A}	側底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数 (Apparent permeability of basolateral side to apical side)

略語	略語内容
PBAC	Pictorial Blood Loss Assessment Chart
PGIC	Patient Global Impression of Change
P-gp	P-糖蛋白質 (P-glycoprotein)
PIF	光刺激性ファクター (Photoirritancy factor)
Q1, Q3	第1四分位数、第3四分位数
QTc	補正 QT 間隔 (Corrected QT interval)
QTcF	Fridericia 補正法を用いて補正された QT 間隔 (QT interval corrected by Fridericia's method)
QOL	生活の質 (Quality of Life)
SD	Sprague-Dawley
SLC	Solute carrier
$t_{1/2}$	半減期 (Half-life)
Tg-rasH2 マウス	ヒト型 c-Ha-ras 遺伝子導入マウス (Hemizygous transgenic mouse carrying human c-Ha-ras oncogene)
T_{max}	最大血漿中濃度到達時間 (Time of maximum drug concentration)
UFS-QOL	Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life
UVA	紫外線 A 波 (Ultraviolet A)
UVR	紫外線 (Ultraviolet rays)
V_d/F	見かけの分布容積 (Apparent volume of distribution)
V_z/F	経口投与時の終末相における見かけの分布容積 (Apparent volume of distribution during terminal phase after oral administration)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イセルティ（一般名：リンザゴリクスコリン、以下本剤）は、キッセイ薬品工業株式会社が創製した経口投与可能な非ペプチド性の GnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン）アンタゴニストである。

GnRH アナログ（GnRH アゴニスト及び GnRH アンタゴニスト）は、子宮筋腫の内分泌療法として過多月経や下腹痛等の諸症状の改善を目的として用いられている。また、筋腫核の縮小効果を有するため、手術時のリスクや侵襲性の軽減、閉経までの手術回避を目的とした投与が行われている¹⁾⁻³⁾。

本剤は GnRH 受容体拮抗作用によるゴナドトロピンの分泌抑制を介して、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、性ホルモン依存性疾患である子宮筋腫の症状を改善する。

また、本剤は経口投与可能な薬剤であり、食事の影響に関する服用規定がないことなどから新たな子宮筋腫治療薬の選択肢になることが期待されて、臨床試験を開始した。

本剤は欧州にて 2022 年 6 月に子宮筋腫を適応症として承認を取得し、2024 年 11 月に子宮内膜症の適応^{注)}を追加した。

国内では、2022 年より子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（KLH2301 及び KLH2302 試験）を実施し、その結果、過多月経の改善についてリュープロレリン酢酸塩に対する非劣性、過多月経及び疼痛症状の改善についてプラセボに対する優越性が検証された。

これらの検証試験により本剤の子宮筋腫における有効性及び安全性が確認されたことから 2025 年 2 月にイセルティ錠 100mg として製造販売承認申請を行い、2025 年 12 月に「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」を効能又は効果として承認を取得した。

注) 国内未承認

2. 製品の治療学的特性

- 1) 過多月経を伴う子宮筋腫患者に対する有効性（過多月経の改善）*¹を評価する臨床試験において、リュープロレリン酢酸塩に対する非劣性（ $p < 0.001$ 、群間差 -0.9% [両側 95%信頼区間： $-8.6, 6.9$]、Farrington-Manning 法）が検証された【主要評価項目】。また、PBAC スコアの合計点が 10 点未満となる症例の割合が 50%になる期間は 6 日、75%になる期間は 19 日であった【副次評価項目】。

*¹：治験薬投与 6 週後から 12 週後までの Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PBAC) スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合 [国内第Ⅲ相臨床試験（KLH2301 試験）：主要評価項目]

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

- 2) 同試験*²において、血中ヘモグロビン値(平均値)はベースライン時 11.94g/dL であり、投与 4 週時 12.67g/dL、投与 8 週時 13.00g/dL、投与 12 週時 13.03g/dL、投与 24 週時 13.21g/dL であった【副次評価項目】。

*²：国内第Ⅲ相臨床試験（KLH2301 試験）

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

- 3) 本剤の血中濃度は食事の影響を受けないため、食前食後を問わず生活スタイルに合わせたタイミングで服用可能である。

（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

- 4) 重大な副作用として、うつ状態があらわれることがある。

主な副作用（5%以上の発現）として、ほてり、多汗症、頭痛、不正出血、関節痛、手指等のこわばり、生化学的骨代謝マーカー上昇、倦怠感が報告されている。

詳細は、電子添文の副作用及び各臨床成績の安全性の結果を参照すること。

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

キッセイ薬品工業が創薬した、1日1回経口投与^{*1}のGnRHアンタゴニスト製剤である。（「I.1. 開発の経緯」の項参照）

*1：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。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I.6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「I.6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

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 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 QT 間隔延長	なし
有効性に関する検討事項		
なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
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
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
なし		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イセルティ錠 100 mg

(2) 洋名

Yseltly Tablets 100 mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リンザゴリクスコリン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Linzagolix Choline（JAN）

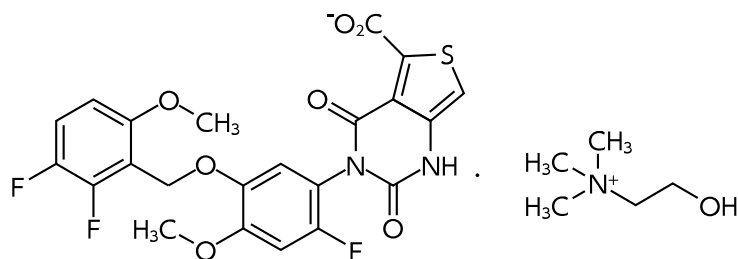
linzagolix（INN）

(3) ステム

性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）拮抗薬：-golix

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₁₄F₃N₂O₇S・C₅H₁₄N₁O

分子量：611.59

5. 化学名（命名法）又は本質

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（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：KLH-2109 Choline、KLH-2109

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けにくく、エタノール（99.5）又は酢酸（100）に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

25℃/90% RH まで吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：202℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：3.03

(6) 分配係数

Log₁₀P_{OW}：-0.378（pH 7.0±0.1）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名		温度 (℃)	湿度 (%RH)	光	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験※1		25	60	暗所	60 ヶ月	低密度ポリエチレン二重袋/ファイバードラム	規格内
加速試験※2		40	75	暗所	6 ヶ月	低密度ポリエチレン二重袋/ファイバードラム	規格内
苛酷 試験※3	熱	60	成り行き	遮光	3 ヶ月	ガラスシャーレ	規格内
	湿度	25	90	遮光	3 ヶ月	ガラスシャーレ	規格内
	光	成り行き	成り行き	曝光	総照度 120 万 lx・hr 以上※4	シャーレ	規格内

※1：測定項目：性状、類縁物質、水分、結晶形、微生物限度、コリン含量、含量、粒子径

※2：測定項目：性状、類縁物質、水分、結晶形、コリン含量、含量、粒子径

※3：測定項目：性状、類縁物質、水分、結晶形、コリン含量、含量

※4：総近紫外放射エネルギー：200 W・h/m² 以上

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

赤外吸収スペクトル：赤外吸収スペクトル法

コリン塩：HPLC/RI 法

定量法：

液体クロマトグラフィー


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

色調	淡黄色
外形	
大きさ	直径：10 mm 厚さ：約 4.8 mm
質量	約 416 mg

(3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：錠剤表面にⓀ、裏面に 100 と表示

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

有効成分	1 錠中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）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、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、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

1) イセルティ錠 100 mg の各種条件下における安定性

試験名	温度 (℃)	湿度 (%RH)	光	保存期間	保存形態		結果
長期保存試験※1	25	60	遮光	36 ヶ月	PTP 包装品		規格内
	30	75					
加速試験※2	40	75	遮光	6 ヶ月	PTP 包装品		規格内
光※3	25	成り行き	白色蛍光ランプ 及び近紫外蛍光 ランプ	総照度 120 万 lx・hr 以上※4	PTP 包装品	遮光	規格内
						曝光	
					無包装	遮光	
						曝光	

※1：測定項目：性状、類縁物質、含量、溶出性、水分、微生物限度

※2：測定項目：性状、類縁物質、含量、溶出性、水分

※3：測定項目：性状、類縁物質、含量

※4：総近紫外放射エネルギー：200 W・h/m²以上

2) イセルティ錠 100 mg の無包装の安定性

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）（日本病院薬剤師会）（平成 11 年 8 月 20 日付）」
の評価方法に準じた安定性情報を以下に示す。

試験名	温度 (℃)	湿度 (%RH)	光	保存期間	保存形態	結果
湿度	25	75	遮光	3 ヶ月	開放	規格内
光	25	成り行き	D65 ランプ	総照度 124 万 lx・hr※1	開放	規格内

測定項目：性状（外観）、確認試験、含量、溶出性、類縁物質（参考情報）、水分（参考情報）

※1：総近紫外放射エネルギー：200 W・h/m²以上

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

30 分間の溶出率は 80%以上であった（日局溶出試験 パドル法）。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

(解説)

- ・子宮筋腫は、性ホルモン（エストロゲン及びプロゲステロン）に依存して初経から閉経の間に発症する、婦人科腫瘍の中で最も発生頻度が高い良性腫瘍であり、過多月経及びそれに伴う貧血、月経困難症、下腹部痛、圧迫症状、並びに不妊などを来す。子宮筋腫の治療は症状の有無及び挙児希望・子宮温存希望の有無等により外科的治療法や薬物療法が選択される。薬物療法としては、対症療法として鉄剤、非ステロイド性鎮痛薬、漢方薬が用いられ、内分泌療法として GnRH アナログ（GnRH アゴニスト及び GnRH アンタゴニスト）が用いられている。
- ・本剤は非ペプチド性の GnRH アンタゴニストであり、GnRH 受容体拮抗作用を介して LH 分泌を抑制し、エストロゲン分泌を抑制することにより、病巣の増殖抑制又は縮小を通じて子宮筋腫を改善する。
- ・本剤は、過多月経を有する子宮筋腫患者を対象としてリュープロレリン酢酸塩に対する非劣性を検証した国内第Ⅲ相臨床試験（KLH2301 試験）、過多月経及び疼痛症状を有する子宮筋腫患者を対象としてプラセボに対する優越性を検証した国内第Ⅲ相臨床試験（KLH2302 試験）の 2 つの検証試験を実施した。その結果、過多月経の改善についてリュープロレリン酢酸塩に対する非劣性、過多月経及び疼痛症状の改善についてプラセボに対する優越性が検証された。また、血中ヘモグロビンの上昇及び筋腫核体積の縮小効果が認められた。

以上より、本剤は子宮筋腫患者の諸症状に対する有効性が確認されたことから、効能又は効果を「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」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は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。

(解説)

本剤の臨床的位置づけは既存の GnRH アナログと同様であることから、産婦人科診療ガイドラインで推奨されている GnRH アナログの使用法に従い設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

- ・用法について、海外第Ⅰ相臨床試験（KLH1101 試験）で、日本人及び白人の健康女性に本剤 100、200 又は 400 mg を経口投与した結果、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られた。また、国内第Ⅲ相臨床試験（KLH2301 及び KLH2302 試験）で子宮筋腫患者に本剤 200 mg を 1 日 1 回 24 週間又は 12 週間経口投与した結果、治験薬投与後速やかに E2 濃度は閉経レベルである 20 pg/mL 未満まで低下し、投与期間を通じ維持された。
- 海外第Ⅰ相臨床試験（16-0BE2109-005 試験）で健康女性に本剤 200 mg を空腹時及び食後に投与した結果、本剤の薬物動態（AUC）に与える食事の影響は認められなかった。

- ・用量について、KLH1101 試験で日本人及び白人の健康女性に本剤 100、200 又は 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、本剤 100 mg を投与した被験者では 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 を投与した被験者では閉経レベルまで低下し、E2 抑制作用の程度に大きな違いは認められなかった。また、本剤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剤 200 mg を臨床推奨用量とすることが適切であると判断した。KLH2301 及び KLH2302 試験で子宮筋腫患者に本剤 200 mg を投与した結果、各試験の主要評価項目とした PBAC スコア及び NRS スコアの評価でそれぞれ過多月経及び疼痛症状の改善が認められた。また、本剤 200 mg の良好な忍容性が確認された。
- ・初回投与時期について、本剤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ることから、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。このため、卵胞の発育に伴いエストロゲンの産生・分泌が増加し始める前の月経 1～5 日目を本剤の投与開始時期として設定した。また、生殖発生毒性試験の結果、薬理作用に起因すると考えられる胚・胎児発生に対する影響が認められ、本剤の妊婦に対する投与は禁忌としていることから、確実に妊娠していないことが判断可能な月経を認めてから投与を開始することとした。

以上より、本剤の用法及び用量を「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。」とし、用法及び用量に関連する注意として 6 ヶ月を超える投与は原則として行わないことを設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1～5 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。[2.1、9.5 参照]
- 7.2 エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6 ヶ月を超える投与は原則として行わないこと。6 ヶ月を超える投与の安全性は確立していない。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

(解説)

7.1

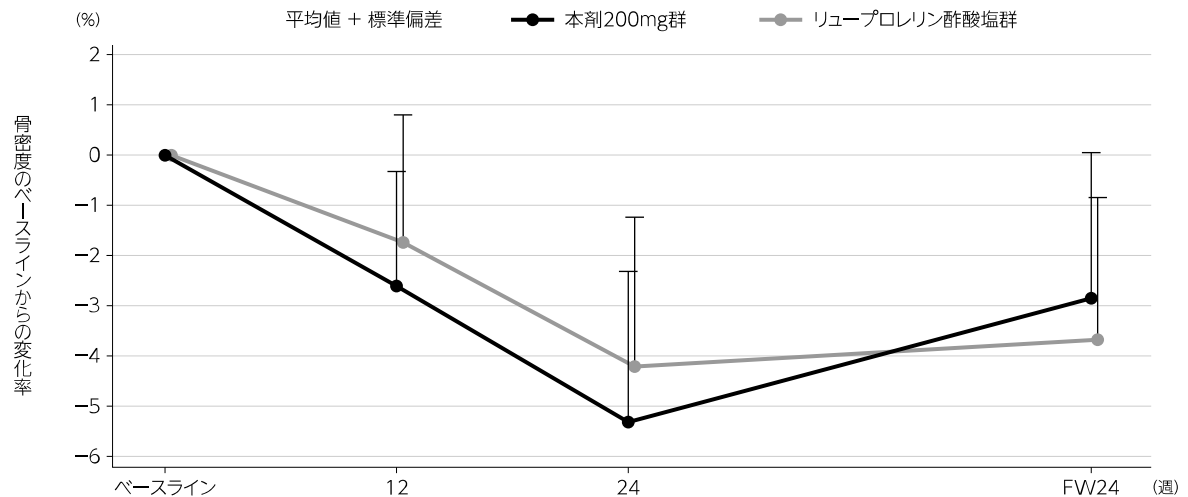
本剤の妊婦への投与は禁忌であること、また速やかな効果発現のため、エストロゲンの産生・分泌が増加し始める前の月経 1～5 日目を投与開始時期として設定した。また、本剤はホルモン性の避妊薬により効果が減弱するおそれがあることから非ホルモン性の避妊を設定した。

7.2

臨床試験成績より、本剤のエストロゲン低下作用による骨塩量の低下が確認された。また、本剤の臨床試験では本剤 200 mg を 6 ヶ月以上投与したときの安全性は確認していないことから設定した。

国内第Ⅲ相臨床試験 (KLH2301 試験) では、子宮筋腫患者に対して本剤 200 mg を投与したときリュープロレリン酢酸塩群と同様に骨密度は経時的に減少したが、投与終了後にリュープロレリン酢酸塩群よりも本剤 200 mg 群で速やかな回復傾向が認められた。

骨密度のベースラインからの変化率



症例数	時間 (週)	12	24	FW24
本剤 200 mg 群		137	129	125
リュープロレリン酢酸塩群		138	132	131

FW24 : 後観察期 24 週時

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料：子宮筋腫

相 試験番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象 (例数)	投与量 投与方法	投与期間	備考
第 I 相 KLH1101	海外 1 施設	二重盲検 プラセボ対照	閉経前・閉経後健康女性 単回投与パート： 49 例 反復投与パート： 45 例（日本人 20 例）	単回投与パート： 本剤 12.5、25、50、100、 200、400 mg 又はプラセボ 単回経口投与 反復投与パート： 本剤 100、200、400 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	単回投与パート： 単回投与 反復投与パート： 単回投与+7 日間	臨床薬 理試験
第 I 相 17-OBE2109 -001	海外 1 施設	パート 1： 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 パート 2： 無作為化 二重盲検 モキシフロキサシン 陽性対照 4期クロスオーバー	閉経前健康女性 パート 1 8 例 パート 2 48 例	パート 1： 本剤 700 mg 又はプラセボ 単回経口投与 パート 2： 本剤 200、700 mg、モキシ フロキサシン 400 mg 又はプラセボ 単回経口投与	単回投与	QT/QTc 評価試 験
第 III 相 KLH2301	国内 38 施設	無作為化 二重盲検 並行群間 リュープロレリン 酢酸塩対照	過多月経を有する子宮 筋腫患者（287 例）	本剤 200 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与 リュープロレリン酢酸塩 1.88、3.75mg 又はプラセボ 4 週に 1 回皮下投与	24 週間	有効性 安全性
第 III 相 KLH2302	国内 21 施設	無作為化 二重盲検 並行群間 プラセボ対照	過多月経及び疼痛症状 を有する子宮筋腫患者 （89 例）	本剤 200 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	12 週間	有効性 安全性

参考資料：子宮筋腫

相 試験番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象 (例数)	投与量 投与方法	投与期間	備考
第Ⅰ相 KLH1103	海外 1 施設	非盲検	健康成人 女性 (6 例)	[¹⁴ C]KLH-2109 液剤 70 ml ([¹⁴ C]KLH-2109 200 mg を含む) 単回経口投与	単回投与	マスのバランス 試験
第Ⅰ相 18-OBE2109 -009	海外 2 施設	非盲検	肝機能 低下者 (24 例)	本剤 200 mg 単回経口投与	単回投与	肝機能低下者 試験
第Ⅰ相 18-OBE2109 -010	海外 2 施設	非盲検	腎機能 低下者 (33 例)	本剤 200 mg 単回経口投与	単回投与	腎機能低下者 試験
第Ⅰ相 16-OBE2109 -005	海外 1 施設	非盲検 単一シーケンス クロスオーバー	健康成人 女性 (24 例)	ステージ 1：ミダゾラム 2 mg 空腹時単回経口投与 (Day 1) 本剤 200 mg 食後単回経口投与 (Day 2) ステージ 2： 本剤 200 mg を空腹時反復経口投与 (Day 6～12) ステージ 3：ミダゾラム 2 mg を空腹 時単回経口投与 + 本剤 200 mg を空腹 時経口投与 (Day 13)	単回投与 + 8 日間 反復投与	薬物相互作用 (CYP3A4 基質) 及 び食事の影響試験
第Ⅰ相 17-OBE2109 -006	海外 1 施設	非盲検 単一シーケンス	健康成人 女性 (12 例)	第Ⅰ期： 本剤 200 mg 単回経口投与 第Ⅱ期： 本剤 200 mg 及びリファンピシリン 600 mg 単回経口投与	単回投与	薬物相互作用試験 (OATP1B1/1B3 阻害薬)
第Ⅰ相 18-OBE2109 -006	海外 1 施設	非盲検 単一シーケンス	健康成人 女性 (18 例)	本剤 200 mg 1 日 1 回反復経口投与 (Day 3～8) レパグリニド 0.5 mg 単回経口投与 (Day 1 及び 8)	6 日間 反復投与	薬物相互作用試験 (CYP2C8 基質)
第Ⅰ相 18-OBE2109 -007	海外 1 施設	非盲検 単一シーケンス	健康成人 女性 (15 例)	本剤 200 mg 単回経口投与 (Day 3) ベンジルペニシリン 600 mg 単回筋肉内投与 (Day 1 及び 3)	単回投与	薬物相互作用試験 (OAT3 基質)
第Ⅰ相 22-OBE2109 -001	海外 1 施設	非盲検 単一シーケンス	健康成人 女性 (26 例)	第Ⅰ期：ピタバスタチン 1 mg 単回経口投与 (Day 1) 第Ⅱ期：ピタバスタチン 1 mg と 本剤 200 mg 単回併用投与 (Day 1)	単回投与	薬物相互作用試験 (OATP1B1 基質)
第Ⅰ相 17-OBE2109 -004	海外 1 施設	無作為化 非盲検 2期クロスオーバー	健康成人 女性 (20 例)	本剤 200 mg を含む 2 種類の製剤 単回経口投与	単回投与	生物学的同等性 試験
第Ⅲ相 16-OBE2109 -008	海外 124 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	子宮筋腫 患者 (574 例)	本剤 100 mg、100 mg+ABT*、200 mg、 200 mg+ABT*又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	52 週間	海外第Ⅲ相試験 (PRIMROSE 1)
第Ⅲ相 16-OBE2109 -009	海外 95 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	子宮筋腫 患者 (535 例)	本剤 100 mg、100 mg+ABT*、200 mg、 200 mg+ABT*又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	52 週間	海外第Ⅲ相試験 (PRIMROSE 2)

*ABT：エストラジオール 1 mg + 酢酸ノルエチステロン 0.5 mg

参考資料：子宮内膜症

相 試験番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象 (例数)	投与量 投与方法	投与期間	備考
前期第Ⅱ相 KLH1201	国内 8 施設	無作為化 非盲検	子宮内膜 症患者 (25 例)	本剤 50 又は 200 mg 1 日 1 回経口投与	8 週間	国内子宮内膜症 前期第Ⅱ相試験 ①
前期第Ⅱ相 KLH1202	国内 20 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	子宮内膜 症患者 (109 例)	本剤 50、100、200 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	12 週間	国内子宮内膜症 前期第Ⅱ相試験 ②
前期第Ⅱ相 KLH1203	国内 6 施設	無作為化 非盲検	子宮内膜 症患者 (22 例)	本剤 75 又は 150 mg 1 日 1 回経口投与	8 週間	国内子宮内膜症 前期第Ⅱ相試験 ③

後期第Ⅱ相 KLH1204	国内 95 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 (第Ⅰ期) リユープロレリン 酢酸塩参照 (非盲検下)	子宮内膜 症患者 (455 例)	第Ⅰ期： 本剤 25、50、75、100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与 第Ⅱ期： 本剤 25、50、75 又は 100 mg 1 日 1 回経口投与 第Ⅰ期、第Ⅱ期： リユープロレリン酢酸塩 1.88 又は 3.75 mg 4 週に 1 回皮下投与	第Ⅰ期： 12 週間 第Ⅱ期： 12 週間	国内子宮内膜症 後期第Ⅱ相試験
第Ⅱ相 15-OBE2109 -001	海外 62 施設	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 (Part A)	子宮内膜 症患者 (328 例)	Part A： 本剤 50、75、100、200 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与 Part B： 本剤 50、75、100 又は 200 mg 1 日 1 回経口投与 Extension Phase： 本剤 50、75 又は 100 mg 1 日 1 回経口投与	Part A： 12 週間 Part B： 12 週間 Extension Phase： 28 週間	海外子宮内膜症 第Ⅱ相試験 (EDELWEISS)

(2) 臨床薬理試験

1) 健康成人女性を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験 (KLH1101 試験、日本人及び外国人データ) ⁴⁾

白人閉経後女性 (42 例) 及び白人閉経前女性 (7 例) に本剤 12.5 mg、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg 及び 400 mg 又はプラセボを単回投与した結果、LH 及び FSH は用量依存的に低下し、200 mg で抑制作用は最大となった。

白人閉経前女性 (24 例) 及び日本人閉経前女性 (20 例) に本剤 100 mg、200 mg 及び 400 mg 又はプラセボを 1 日目 (空腹時) に単回経口投与し、3 日目から 8 日目まで (低脂肪食摂取後) 及び 9 日目 (空腹時) に 1 日 1 回反復経口投与した結果、LH 及び FSH は用量依存的に低下した。E2 も用量依存的に低下し、1 日目の初回投与後 12～24 時間で抑制作用は最大となった。E2 の低下は投与後 24 時間以上維持された。反復経口投与により、治療期間の終了時 (9 日目) まで E2 が継続的に抑制された。本剤 200 mg 及び 400 mg 投与したとき、E2 は閉経レベルまで低下した。薬力学的効果に人種間で顕著な差は認められず、明らかな食事の影響も認められなかった。

また、本剤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剤 200 mg を臨床推奨用量とすることが適切であると判断した。

2) QT/QTc 試験 (17-OBE2109-001 試験、外国人データ) ⁵⁾

健康成人女性 (48 例) を対象として、本剤 200 mg、本剤 700 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回経口投与したときの QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。

本剤 200 mg 又は 700 mg を投与したとき、QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値は、投与後 3 時間においてそれぞれ 8.34 msec (90%信頼区間の上限 10.23 msec) 及び 9.92 msec (90%信頼区間の上限 11.81 msec) であった。本剤 200 mg 及び 700 mg は QT 間隔を延長する可能性が示唆された。

カテゴリカル解析の結果、本剤 200 mg 及び 700 mg のいずれも、投与後の QTcF 間隔はすべての時点で 480 msec 以下であり、ベースラインからの変化量はすべての時点で 30 msec 以下であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<国内第Ⅲ相臨床試験 (KLH2301 試験) (実薬対照試験) ^{6), 7)}>

目的	過多月経を有する子宮筋腫患者を対象として、本剤 200 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与したときの過多月経に対する有効性について、リユープロレリン酢酸塩に対する非劣性を二重盲検法により検証する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、実薬対照試験
対象	20 歳以上の閉経前、子宮筋腫患者：287 例 本剤群：143 例、リユープロレリン酢酸塩群：144 例

主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">・同意取得時までに、経腔超音波、腹部超音波、MRI、CT、腹腔鏡検査のいずれかによって子宮筋腫と診断されている患者・スクリーニング期開始時及び治療期開始時の経腔超音波検査で、以下の条件をすべて満たす筋腫核を1つ以上有していると確認された患者 最長径が3 cm以上、石灰化を伴っていない、外科的治療を受けていない・治療期開始直前の月経周期1回分のPBACスコアの合計点が120点以上で、過多月経と診断された患者・スクリーニング期開始直前、前観察期開始直前、治療期開始直前に正常な月経周期（25～38日）が認められており、かつ3日以上以上の連続的な出血を伴う月経が当該月経周期中に確認されている患者															
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・血液系疾患（サラセミア、鎌状赤血球貧血症、葉酸欠乏症、凝固障害など）の合併又は既往歴を有する患者（鉄欠乏性貧血、潜在性鉄欠乏性貧血を除く）・生理用品に対して重度の過敏症又は重度のアレルギーの既往歴を有する患者・過敏性腸症候群による下腹部痛又は重度の間質性膀胱炎による下腹部痛を有する患者・不規則月経を伴う甲状腺機能障害の合併を有する患者、又は甲状腺機能障害のため不規則月経になる可能性があるとして治験責任医師又は治験分担医師によって判断された患者・前観察期開始前16週間以内に、GnRH アゴニスト、GnRH アンタゴニスト、ジエノゲスト、ダナゾール、アロマターゼ阻害剤を使用した患者・スクリーニング期開始時にQT/QTc間隔を延長する薬剤を使用している患者・スクリーニング期開始時、前観察期開始時、治療期開始時のいずれかの12誘導心電図において、臨床的に問題となる異常なECG所見を有する、又はQTc間隔が470 msecを超える患者・骨粗鬆症、骨減少症又はその他の代謝性骨疾患の合併又は既往歴を有する患者 等															
投与方法・投与量及び投与期間	<p>スクリーニング期、単盲検下でプラセボを投与する前観察期、二重盲検下で治験薬を投与する治療期24週間及び後観察期24週間で構成された。</p> <p>本剤群：本剤200 mg（1日1回経口投与）＋リュープロレリン酢酸塩プラセボ（4週に1回皮下投与）を24週間投与した。</p> <p>リュープロレリン群：リュープロレリン酢酸塩1.88 mg又は3.75 mg（4週に1回皮下投与）＋本剤プラセボ（1日1回経口投与）を24週間投与した。</p> <div><table><tr><th></th><th>スクリーニング期</th><th>前観察期¹⁾</th><th>治療期²⁾ (24週間)</th><th>後観察期 (24週間)</th></tr><tr><td>visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3 4 5 6 7 8 9 10 11</td><td>12</td></tr><tr><td>投与後週数</td><td></td><td></td><td>0 2 4 8 12 16 20 24 28</td><td>48</td></tr></table><div><div><div>本剤群</div><div><div>本剤 プラセボ 1日1回経口投与</div><div>リュープロレリン酢酸塩 プラセボ 4週に1回皮下投与</div></div></div><div><div>リュープロレリン 酢酸塩群</div><div><div>本剤 プラセボ 1日1回経口投与</div><div>リュープロレリン酢酸塩 1.88mgまたは3.75mg 4週に1回皮下投与</div></div></div></div></div>		スクリーニング期	前観察期 ¹⁾	治療期 ²⁾ (24週間)	後観察期 (24週間)	visit	1	2	3 4 5 6 7 8 9 10 11	12	投与後週数			0 2 4 8 12 16 20 24 28	48
	スクリーニング期	前観察期 ¹⁾	治療期 ²⁾ (24週間)	後観察期 (24週間)												
visit	1	2	3 4 5 6 7 8 9 10 11	12												
投与後週数			0 2 4 8 12 16 20 24 28	48												
<p>1) スクリーニング期開始後1回目の月経開始1～5日目の来院を前観察期開始時とする。</p> <p>2) スクリーニング期開始後2回目の月経開始1～5日目の来院を治療期開始時とする。</p>																

<p>評価項目</p>	<p><有効性評価項目></p> <p>主要評価項目</p> <p>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 点未満である症例の割合</p> <p>*PBAC スコア：</p> <p>子宮筋腫患者を対象とした臨床試験で汎用されている経血量の評価方法であり、過多月経の改善を評価するために設定した⁷⁾。被験者が使用済みの生理用品の外観を確認し、出血の有無、生理用品への月経血の付着の程度、凝血塊の大きさと数及び生理用品からの月経血の漏れを 1 日 1 回評価した。PBAC スコアの合計点は、各評価期間で得られた点数の合計を算出した。なお、過多月経とは月経時の出血量が 80 mL を超える場合を指し、PBAC スコアの合計点では 100 点以上に相当することが報告されている⁷⁾。</p> <table border="1" data-bbox="437 510 1426 680"> <thead> <tr> <th>項目</th><th>点数</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ナプキンに吸収された月経血の量</td><td>少量：1 点、中等量：5 点、多量：20 点</td></tr> <tr> <td>タンポンに吸収された月経血の量</td><td>少量：1 点、中等量：5 点、多量：10 点</td></tr> <tr> <td>凝血塊</td><td>小 (2cm)：1 点、大 (3cm)：5 点</td></tr> <tr> <td>ナプキン又はタンポンからの月経血の漏れ</td><td>5 点</td></tr> </tbody> </table> <p>本試験及び KLH2302 試験では本剤と同じゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) アンタゴニストである子宮筋腫治療薬 (レルゴリクス錠) を参考に、過多月経の状態から出血量がごくわずかになるまで改善したと判断できる点数として、PBAC スコア合計点のカットオフ値を 10 点と設定した。</p> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与 2 週後～6 週後、18 週後～24 週後、投与終了前 6 週間の PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合 ・ PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間 ・ 治験薬投与 2 週後～6 週後、6 週後～12 週後、18 週後～24 週後、投与終了前 6 週間の無月経状態 (PBAC スコアの合計点が 0 点) である症例の割合 ・ 28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合^{*1} ・ 評価時点ごとの血中ヘモグロビンのベースラインからの変化量 ・ 評価時点ごとの筋腫核体積のベースラインからの変化率 ・ 評価時点ごとの子宮体積のベースラインからの変化率 ・ 評価時点ごとの UFS-QOL^{*2}スコアのベースラインからの変化量 ・ 治療期最終評価時の PGIC^{*3}の全般的症状の割合 ・ 評価時点ごとの E2 のベースラインからの変化量 等 <p>*1:ベースライン時に疼痛症状 (NRS スコア最大値が 4 以上かつ NRS スコア 1 以上が 2 日以上) を有する被験者を対象として評価した。</p> <p>*2:被験者が質問票を用いて Symptom Severity 及び HRQL Total を評価した。Symptom Severity はスコアが高いほど症状の重症度が大きいことを示し、HRQL Total はスコアが低いほど健康に関する QOL が低いことを示す。</p> <p>*3:被験者が質問票を用いて前観察期開始前と比較した子宮筋腫の全般的症状を「非常に良くなった」、「良くなった」、「少し良くなった」、「変わらなかった」、「少し悪くなった」、「悪くなった」及び「非常に悪くなった」の 7 段階で評価した。</p> <p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象及び副作用 ・ 評価時点ごとの骨密度 (DXA 法) のベースラインからの変化率 ・ 治験薬最終投与から月経回復までの期間 等 	項目	点数	ナプキンに吸収された月経血の量	少量：1 点、中等量：5 点、多量：20 点	タンポンに吸収された月経血の量	少量：1 点、中等量：5 点、多量：10 点	凝血塊	小 (2cm)：1 点、大 (3cm)：5 点	ナプキン又はタンポンからの月経血の漏れ	5 点
項目	点数										
ナプキンに吸収された月経血の量	少量：1 点、中等量：5 点、多量：20 点										
タンポンに吸収された月経血の量	少量：1 点、中等量：5 点、多量：10 点										
凝血塊	小 (2cm)：1 点、大 (3cm)：5 点										
ナプキン又はタンポンからの月経血の漏れ	5 点										
<p>解析計画</p>	<p><有効性評価項目></p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 点未満である症例の割合について、群ごとに改善例の割合とその両側 95%信頼区間を示し、改善例の割合を図示した。本剤 200 mg 群とリュープロレリン酢酸塩群の群間差 (本剤 200 mg 群-リュープロレリン酢酸塩群) の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示した。 ・ 有意水準を片側 2.5%、非劣性マージンを-15%とし、Farrington-Manning 法を用いて本剤 200 mg 群とリュープロレリン酢酸塩群の非劣性検定を行った。両側 95%信頼区間の下限が非劣性マージン (-15%) 以上であった場合に、リュープロレリン酢酸塩群に対する本剤 200 mg 群の非劣性が検証されたものとした。 										

	<p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> • PBAC スコア <ul style="list-style-type: none"> -PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合について、改善例の割合とその両側 95% 信頼区間を示し、改善例の割合を図示した。本剤 200 mg 群とリュープロレリン酢酸塩群の群間差（本剤 200 mg 群-リュープロレリン酢酸塩群）の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示した。 -PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間について、イベント発生までの時間のパーセント点（50%点及び 75%点）の Kaplan-Meier 推定値及びその 95%信頼区間（Brookmeyer and Crowley）を示した。 -無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合について、PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合と同様の解析を行った。 • NRS スコア <ul style="list-style-type: none"> ベースライン時に疼痛症状（NRS スコア最大値が 4 以上かつ NRS スコア 1 以上が 2 日以上）を有する被験者を対象に解析を行った。 -NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合について、改善例の例数及び割合とその両側 95%信頼区間を示した。 • 血中ヘモグロビン <ul style="list-style-type: none"> -ベースラインからの変化量について、要約統計量を示し、平均値及び標準偏差を図示した。 -血中ヘモグロビンの頻度集計について、対象評価時点ごとに血中ヘモグロビンを 12g/dL 未満、12g/dL 以上の評価区分に分類し、割合とその両側 95%信頼区間を示した。 • 筋腫核体積及び子宮体積 <ul style="list-style-type: none"> ベースラインからの変化率について、要約統計量を示し、平均値及び標準偏差を図示した。 • UFS-QOL スコア <ul style="list-style-type: none"> UFS-QOL スコア及びベースラインからの変化量について、要約統計量を示した。 • PGIC <ul style="list-style-type: none"> PGIC について、全般的症状の例数及び割合を示した。 • エストラジオール（E2）濃度 <ul style="list-style-type: none"> 薬力学的検査のベースラインからの変化量の要約統計量を示した。 																																																																																														
結果	<p>患者背景</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>本剤 200 mg 群 (N=143)</th><th>リュープロレリン 酢酸塩群 (N=144)</th><th>全体 (N=287)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">年齢（歳）</td></tr> <tr> <td>平均値±標準偏差</td><td>43.7±5.2</td><td>43.7±5.2</td><td>43.7±5.2</td></tr> <tr> <td colspan="4">体重（kg）</td></tr> <tr> <td>平均値±標準偏差</td><td>58.90±9.77</td><td>60.13±10.13</td><td>59.52±9.95</td></tr> <tr> <td colspan="4">BMI（kg/m²）</td></tr> <tr> <td>平均値±標準偏差</td><td>23.28±3.62</td><td>23.63±3.78</td><td>23.46±3.70</td></tr> <tr> <td colspan="4">子宮筋腫の種類 n(%)</td></tr> <tr> <td>漿膜下筋腫</td><td>59 (41.3)</td><td>50 (34.7)</td><td>109 (38.0)</td></tr> <tr> <td>筋層内筋腫</td><td>125 (87.4)</td><td>122 (84.7)</td><td>247 (86.1)</td></tr> <tr> <td>粘膜下筋腫</td><td>24 (16.8)</td><td>33 (22.9)</td><td>57 (19.9)</td></tr> <tr> <td>子宮頸部筋腫</td><td>3 (2.1)</td><td>3 (2.1)</td><td>6 (2.1)</td></tr> <tr> <td colspan="4">子宮筋腫既往期間（年）</td></tr> <tr> <td>平均値±標準偏差</td><td>6.75±6.50</td><td>6.85±6.86</td><td>6.80±6.67</td></tr> <tr> <td colspan="4">出産経験 n(%)</td></tr> <tr> <td>なし</td><td>72 (50.3)</td><td>70 (48.6)</td><td>142 (49.5)</td></tr> <tr> <td>あり</td><td>71 (49.7)</td><td>74 (51.4)</td><td>145 (50.5)</td></tr> <tr> <td colspan="4">子宮筋腫に対する薬物治療歴 n(%)</td></tr> <tr> <td>なし</td><td>102 (71.3)</td><td>93 (64.6)</td><td>195 (67.9)</td></tr> <tr> <td>あり</td><td>41 (28.7)</td><td>51 (35.4)</td><td>92 (32.1)</td></tr> <tr> <td colspan="4">子宮筋腫に対する手術歴 n(%)</td></tr> <tr> <td>なし</td><td>122 (85.3)</td><td>124 (86.1)</td><td>246 (85.7)</td></tr> <tr> <td>あり</td><td>21 (14.7)</td><td>20 (13.9)</td><td>41 (14.3)</td></tr> </tbody> </table>				本剤 200 mg 群 (N=143)	リュープロレリン 酢酸塩群 (N=144)	全体 (N=287)	年齢（歳）				平均値±標準偏差	43.7±5.2	43.7±5.2	43.7±5.2	体重（kg）				平均値±標準偏差	58.90±9.77	60.13±10.13	59.52±9.95	BMI（kg/m ² ）				平均値±標準偏差	23.28±3.62	23.63±3.78	23.46±3.70	子宮筋腫の種類 n(%)				漿膜下筋腫	59 (41.3)	50 (34.7)	109 (38.0)	筋層内筋腫	125 (87.4)	122 (84.7)	247 (86.1)	粘膜下筋腫	24 (16.8)	33 (22.9)	57 (19.9)	子宮頸部筋腫	3 (2.1)	3 (2.1)	6 (2.1)	子宮筋腫既往期間（年）				平均値±標準偏差	6.75±6.50	6.85±6.86	6.80±6.67	出産経験 n(%)				なし	72 (50.3)	70 (48.6)	142 (49.5)	あり	71 (49.7)	74 (51.4)	145 (50.5)	子宮筋腫に対する薬物治療歴 n(%)				なし	102 (71.3)	93 (64.6)	195 (67.9)	あり	41 (28.7)	51 (35.4)	92 (32.1)	子宮筋腫に対する手術歴 n(%)				なし	122 (85.3)	124 (86.1)	246 (85.7)	あり	21 (14.7)	20 (13.9)	41 (14.3)
	本剤 200 mg 群 (N=143)	リュープロレリン 酢酸塩群 (N=144)	全体 (N=287)																																																																																												
年齢（歳）																																																																																															
平均値±標準偏差	43.7±5.2	43.7±5.2	43.7±5.2																																																																																												
体重（kg）																																																																																															
平均値±標準偏差	58.90±9.77	60.13±10.13	59.52±9.95																																																																																												
BMI（kg/m ² ）																																																																																															
平均値±標準偏差	23.28±3.62	23.63±3.78	23.46±3.70																																																																																												
子宮筋腫の種類 n(%)																																																																																															
漿膜下筋腫	59 (41.3)	50 (34.7)	109 (38.0)																																																																																												
筋層内筋腫	125 (87.4)	122 (84.7)	247 (86.1)																																																																																												
粘膜下筋腫	24 (16.8)	33 (22.9)	57 (19.9)																																																																																												
子宮頸部筋腫	3 (2.1)	3 (2.1)	6 (2.1)																																																																																												
子宮筋腫既往期間（年）																																																																																															
平均値±標準偏差	6.75±6.50	6.85±6.86	6.80±6.67																																																																																												
出産経験 n(%)																																																																																															
なし	72 (50.3)	70 (48.6)	142 (49.5)																																																																																												
あり	71 (49.7)	74 (51.4)	145 (50.5)																																																																																												
子宮筋腫に対する薬物治療歴 n(%)																																																																																															
なし	102 (71.3)	93 (64.6)	195 (67.9)																																																																																												
あり	41 (28.7)	51 (35.4)	92 (32.1)																																																																																												
子宮筋腫に対する手術歴 n(%)																																																																																															
なし	122 (85.3)	124 (86.1)	246 (85.7)																																																																																												
あり	21 (14.7)	20 (13.9)	41 (14.3)																																																																																												

筋腫核体積 (cm ³)				
平均値±標準偏差	121.94±148.56	113.76±140.48	117.84±144.36	
子宮体積 (cm ³)				
平均値±標準偏差	291.14±234.63	284.70±205.23	287.91±220.01	
総 PBAC スコア (点)				
平均値±標準偏差	271.8±154.2	297.5±187.2	284.7±171.7	
疼痛症状* ¹				
なし	75 (52.4)	75 (52.1)	150 (52.3)	
あり	68 (47.6)	69 (47.9)	137 (47.7)	
血中ヘモグロビン値 (g/dL) n(%)				
10 未満	14 (9.8)	16 (11.1)	30 (10.5)	
10 以上 12 未満	53 (37.1)	44 (30.6)	97 (33.8)	
12 以上	76 (53.1)	84 (58.3)	160 (55.7)	
リュープロレリン酢酸塩* ² 投与量 n(%)				
1.88 mg	114 (79.7)	117 (81.3)	231 (80.5)	
3.75 mg	29 (20.3)	27 (18.8)	56 (19.5)	

*1：ベースライン時に NRS スコア最大値が 4 以上かつ NRS スコア 1 以上が 2 日以上

*2：本剤 200 mg 群に投与したリュープロレリン酢酸塩はプラセボ

①主要評価項目

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 点未満である症例の割合

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 点未満である症例の割合 [95% 信頼区間] は、本剤 200 mg 群 89.9%[83.7, 94.4] 及びリュープロレリン酢酸塩群 90.8%[84.7, 95.0] で、投与群間差及び両側 95%信頼区間は -0.9%[-8.6, 6.9] であり、両側 95%信頼区間の下限が非劣性マージンである -15%以上であることから、本剤のリュープロレリン酢酸塩に対する非劣性が検証された (非劣性検定、p<0.001)。

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 点未満である症例の割合

投与群	N	PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合		投与群間差 %[95%信頼区間]	P 値 ^{b)}
		n	%[95%信頼区間]		
本剤 200 mg 群	139	125	89.9[83.7, 94.4]	-0.9[-8.6, 6.9]	p<0.001
リュープロレリン酢酸塩群 ^{a)}	141	128	90.8[84.7, 95.0]		

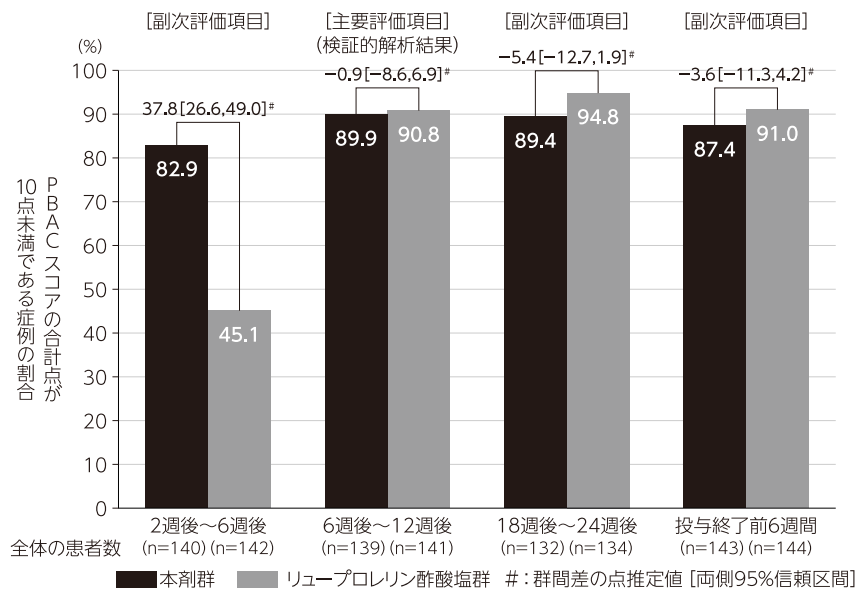
a) 4 週に 1 回 1.88 mg を投与 (体重の重い患者、子宮腫大が高度な患者では 3.75 mg を投与)

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

②副次評価項目

a. PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合

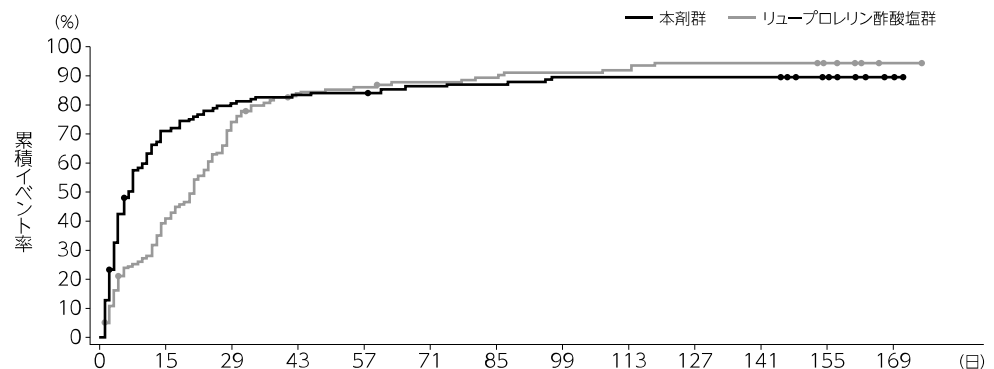
時期別の PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合 [95%信頼区間] は、治験薬投与 2 週後から 6 週後までで本剤 200 mg 群 82.9%[75.6, 88.7] 及びリュープロレリン酢酸塩群 45.1%[36.7, 53.6] (以下同順)、18 週後から 24 週後までで 89.4%[82.8, 94.1] 及び 94.8%[89.5, 97.9]、治験薬投与終了前 6 週間で 87.4%[80.8, 92.4] 及び 91.0%[85.1, 95.1] であった。



b. PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間

PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間の 50%点及び 75%点の Kaplan-Meier 推定値[95%信頼区間]は、本剤 200 mg 群 6.0 日 [4.0, 8.0] 及び 19.0 日 [13.0, 33.0]、リュープロレリン酢酸塩群 20.0 日 [15.0, 23.0] 及び 29.0 日 [27.0, 37.0] であった。

PBAC スコアの合計点が 10 点未満となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線

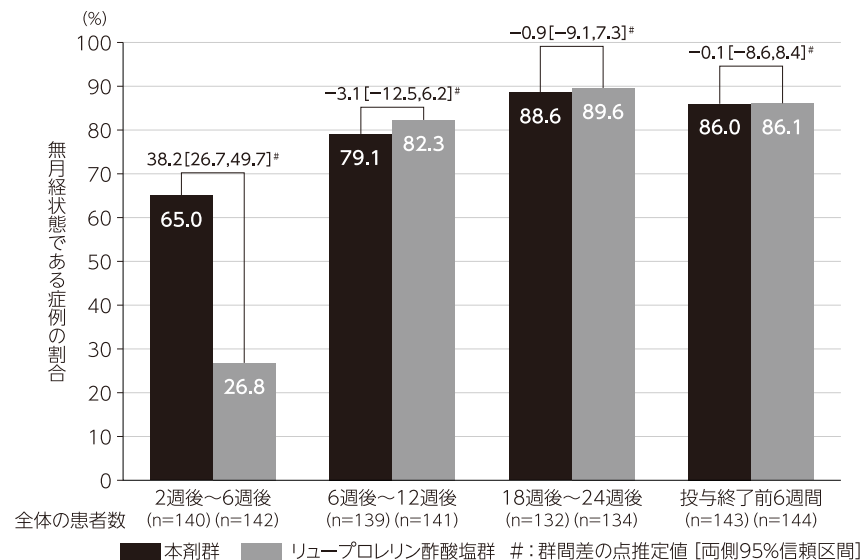


症例数

時間(日)	0	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169
本剤 200 mg 群	143	40	27	23	21	18	17	14	14	14	14	10	2
リュープロレリン酢酸塩群	144	84	36	21	18	15	13	11	10	7	7	5	1

c. 無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合

時期別の無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点）である症例の割合[95%信頼区間]は、治験薬投与 2 週間から 6 週間までで本剤 200 mg 群 65.0% [56.5, 72.9] 及びリュープロレリン酢酸塩 26.8% [19.7, 34.8]（以下同順）、6 週間から 12 週間までで 79.1% [71.4, 85.6] 及び 82.3% [74.9, 88.2]、18 週間から 24 週間までで 88.6% [82.0, 93.5] 及び 89.6% [83.1, 94.2]、治験薬投与終了前 6 週間で 86.0% [79.2, 91.2] 及び 86.1% [79.4, 91.3] であった。



d. 28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合

NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合[95%信頼区間]は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで本剤 200 mg 群 22.1%[12.9, 33.8]及びリユープロレリン酢酸塩群 20.3%[11.6, 31.7] (以下同順)、29 日目から 56 日目までで 66.7%[54.0, 77.8]及び 70.6%[58.3, 81.0]、57 日目から 84 日目までで 73.4%[60.9, 83.7]及び 80.9%[69.5, 89.4]、治験薬投与 12 週前 28 日間で 72.1%[59.9, 82.3]及び 79.7%[68.3, 88.4]、治験薬投与終了前 28 日間で 77.9%[66.2, 87.1]及び 84.1%[73.3, 91.8]であった。

e. 血中ヘモグロビンの推移

血中ヘモグロビン (平均値±標準偏差) は、ベースラインで本剤 200 mg 群 11.94±1.39 g/dL 及びリユープロレリン酢酸塩群 11.90±1.45 g/dL (以下同順)、4 週時で 12.67±1.28 及び 12.67±1.28 g/dL、12 週時で 13.03±1.11 及び 13.09±1.09 g/dL、24 週時で 13.21±0.99 及び 13.30±0.86 g/dL、治療期最終評価時で 13.13±1.12 及び 13.20±1.03 g/dL であった。

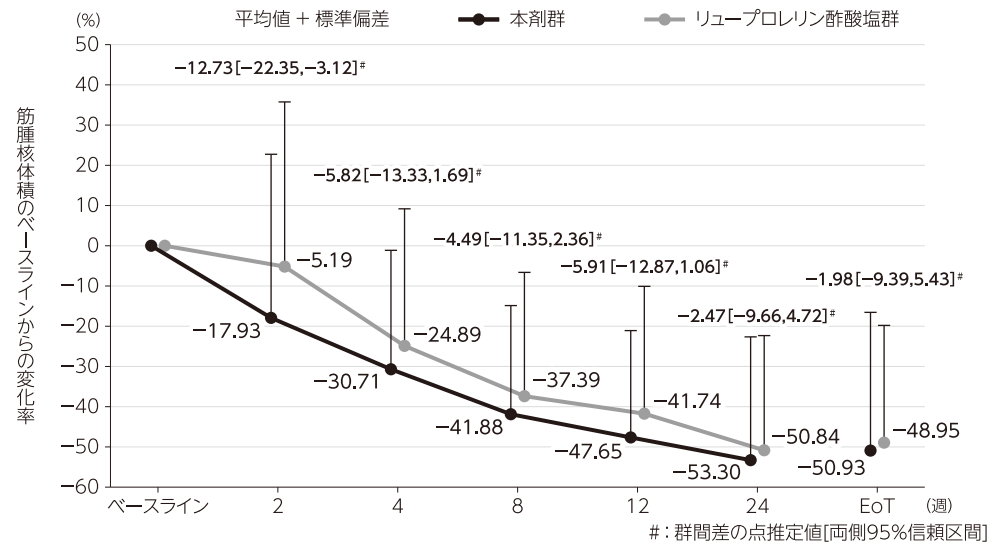
f. 血中ヘモグロビンが 12g/dL 以上であった症例の割合

血中ヘモグロビンが 12 g/dL 以上であった症例の割合[95%信頼区間]は、ベースラインで本剤 200 mg 群 53.1%[44.6, 61.5]及びリユープロレリン酢酸塩群 58.3%[49.8, 66.5] (以下同順)、4 週時で 73.6%[65.5, 80.7]及び 75.0%[67.0, 81.9]、12 週時で 81.5%[73.9, 87.6]及び 86.9%[80.0, 92.0]、24 週時 93.2%[87.5, 96.8]及び 91.6%[85.5, 95.7]、治療期最終評価時で 92.3%[86.6, 96.1]及び 89.6%[83.4, 94.1]であった。

g. 筋腫核体積のベースラインからの変化率

筋腫核体積のベースラインからの変化率 (平均値±標準偏差) は、2 週時で本剤 200 mg 群 -17.93±40.67%及びリユープロレリン酢酸塩群 -5.19±40.94% (以下同順)、4 週時で -30.71±29.57%及び -24.89±34.07%、12 週時で -47.65±26.56%及び -41.74±31.65%、24 週時で -53.30±30.65% 及び -50.84±28.51%、治療期最終評価時で -50.93±34.36% 及び -48.95±29.14%であった。

筋腫核体積のベースラインからの変化率



症例数

時間 (週)	2	4	8	12	24	EoT
本剤 200 mg 群	139	140	137	136	132	142
リュープロレリン酢酸塩群	140	140	140	137	131	144

EoT : 治療期最終評価時

h. 子宮体積のベースラインからの変化率

子宮体積のベースラインからの変化率 (平均値±標準偏差) は、2 週時で本剤 200 mg 群 $-22.97 \pm 19.09\%$ 及びリュープロレリン酢酸塩群 $-4.98 \pm 32.57\%$ (以下同順)、4 週時で $-27.58 \pm 26.15\%$ 及び $-24.78 \pm 26.18\%$ 、12 週時で $-41.85 \pm 22.01\%$ 及び $-39.84 \pm 27.66\%$ 、24 週時で $-45.58 \pm 26.61\%$ 及び $-43.71 \pm 31.78\%$ 、治療期最終評価時で $-44.35 \pm 26.62\%$ 及び $-42.66 \pm 31.18\%$ であった。

i. UFS-QOL スコア

UFS-QOL スコア (Symptom Severity) (平均値±標準偏差) は、ベースラインで本剤 200 mg 群 32.32 ± 14.96 及びリュープロレリン酢酸塩群 31.92 ± 15.45 (以下同順)、12 週時で 7.86 ± 9.50 及び 6.23 ± 7.33 、24 週時で 8.07 ± 12.06 及び 5.27 ± 7.05 、治療期最終評価時で 8.47 ± 12.09 及び 6.40 ± 9.28 であった。UFS-QOL スコア (Symptom Severity) のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、12 週時で -24.89 ± 15.32 及び -25.30 ± 15.03 、24 週時で -24.60 ± 15.55 及び -26.05 ± 14.57 、治療期最終評価時で -23.97 ± 16.31 及び -25.52 ± 15.67 であった。

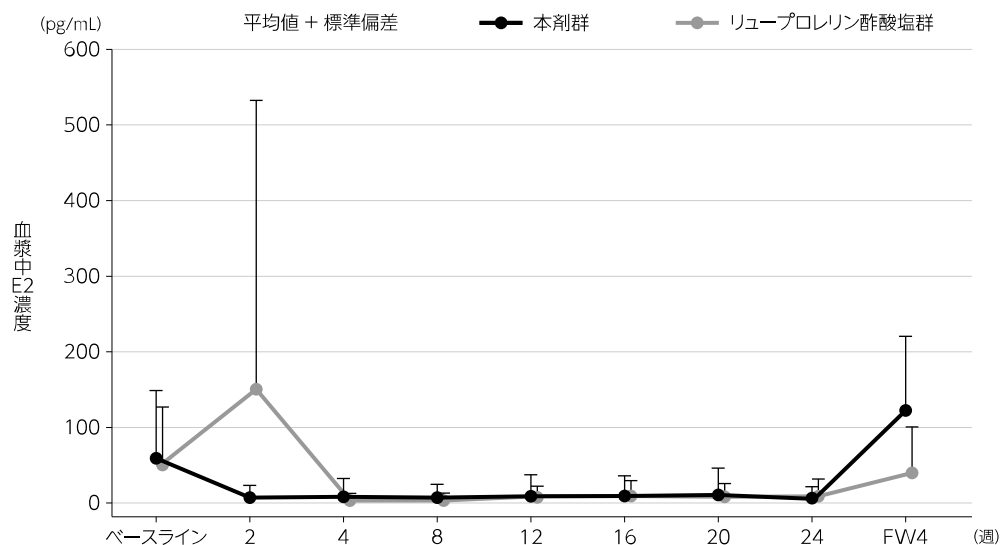
j. PGIC

全般的症状が「非常に良くなった」又は「良くなった」であった被験者の割合は、4 週時では本剤 200 mg 群 29.3% 及びリュープロレリン酢酸塩群 22.1% (以下同順)、12 週時では 69.9% 及び 64.2%、24 週時では 77.3% 及び 69.5%、治療期最終評価時には 74.6% 及び 67.4% であった。

k. エストラジオール (E2) 濃度

本剤 200 mg 群の血漿中 E2 濃度 (平均値) は、治療期 2 週時に速やかに 8.858 pg/mL まで低下し、治療期 24 週時までの投与期間を通じて閉経レベル ($8.068 \sim 12.349 \text{ pg/mL}$) で推移し、後観察期 4 週時に 123.202 pg/mL まで上昇した。リュープロレリン酢酸塩群の血漿中 E2 濃度は、治療期開始時、治療期終了時及び後観察期 4 週時でそれぞれ 52.264 pg/mL 、 12.330 pg/mL 及び 40.461 pg/mL であった。リュープロレリン酢酸塩群と比較して、本剤群では投与初期に血漿中 E2 濃度が一過性に増加するフレアアップは認められず、投与終了後 E2 濃度は速やかに回復した。

E2 濃度の推移



症例数

時間 (週)	ベースライン	2	4	8	12	16	20	24	FW4
本剤 200 mg 群	143	139	140	137	136	135	131	132	116
リュープロレリン酢酸塩群	144	140	140	140	137	136	133	131	130

FW4 : 後観察期 4 週時

③安全性

a. 副作用

副作用の発現割合は、本剤 200 mg 群 83.9% (120/143 例) 及びリュープロレリン酢酸塩群 91.0% (131/144 例) であった。いずれかの投与群で 10%以上に認められた主な副作用は、ほてり (本剤群 53.8%及びリュープロレリン酢酸塩群 53.5%)、月経中間期出血 (37.1%及び 53.5%) 及び多汗症 (13.3%及び 11.8%) であった。

死亡例は認められなかった。重篤な副作用の発現割合は、本剤 200 mg 群 0.7% (1/143 例) 及びリュープロレリン酢酸塩群 0.7% (1/144 例) であった。本剤群の 1 例はくも膜下出血、リュープロレリン酢酸塩群の 1 例は異常子宮出血であった。

投与中止に至った副作用の発現割合は、本剤 200 mg 群 5.6% (8/143 例) 及びリュープロレリン酢酸塩群 4.2% (6/144 例) であった。2 例以上に認められた投与中止に至った副作用は、本剤群にはなくリュープロレリン酢酸塩群で閉経期症状 (2 例) であった。

いずれかの群で 5%以上に認められた副作用の発現状況


基本語 n (%)	本剤 200 mg 群 (N=143)	リュープロレリン酢酸塩群 (N=144)
副作用発現例数	120 (83.9)	131 (91.0)
ほてり	77 (53.8)	77 (53.5)
月経中間期出血	53 (37.1)	77 (53.5)
多汗症	19 (13.3)	17 (11.8)
関節痛	13 (9.1)	13 (9.0)
生化学的骨代謝マーカー上昇	10 (7.0)	6 (4.2)
筋骨格硬直	10 (7.0)	3 (2.1)
頭痛	9 (6.3)	10 (6.9)
倦怠感	8 (5.6)	8 (5.6)
閉経期症状	8 (5.6)	4 (2.8)
骨密度減少	8 (5.6)	4 (2.8)
酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ増加	7 (4.9)	9 (6.3)
異常子宮出血	6 (4.2)	12 (8.3)

MedDRA/J version 25.1

	<p>b. 骨密度 投与12週時、24週時及び後観察期24週時の骨密度のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、本剤200 mg群-2.60±2.26%、-5.31±3.00%及び-2.85±2.90%、リュープロレリン酢酸塩群-1.73±2.51%、-4.21±2.98%及び-3.67±2.82%であった。</p> <p>c. 治験薬最終投与から月経回復までの期間 治験薬最終投与から月経回復までの期間の中央値（Q1, Q3）は、本剤200 mg群では30（27, 32）日、リュープロレリン酢酸塩群では89（79, 106）日であった。</p>
--	---

<国内第Ⅲ相臨床試験（KLH2302 試験）（プラセボ対照試験）^{8),9)}>

目的	過多月経及び疼痛症状を有する子宮筋腫患者を対象として、本剤 200 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの過多月経及び疼痛症状に対する有効性について、プラセボに対する優越性を二重盲検法により検証する。																																					
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験																																					
対象	20 歳以上の閉経前、子宮筋腫患者：89 例 本剤群：48 例、プラセボ群：41 例																																					
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">同意取得時までに、経腔超音波、腹部超音波、MRI、CT、腹腔鏡検査のいずれかによって子宮筋腫と診断されている患者スクリーニング期開始時及び治療期開始時の経腔超音波検査で、以下の条件をすべて満たす筋腫核を 1 つ以上有していると確認された患者 最長径が 3 cm 以上、石灰化を伴っていない、外科的治療を受けていない治療期開始直前の月経周期 1 回分の PBAC スコアの合計点が 120 点以上で、過多月経と診断された患者スクリーニング期開始直前、前観察期開始直前、治療期開始直前に正常な月経周期（25～38 日）が認められており、かつ 3 日以上以上の連続的な出血を伴う月経が当該月経周期中に確認されている患者治療期開始直前の月経周期 1 回分の子宮筋腫の疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 4 以上である患者治療期開始直前の月経周期 1 回分の期間に、子宮筋腫の疼痛症状に対する NRS スコア 1 以上が 2 日以上ある患者																																					
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">血液系疾患（サラセミア、鎌状赤血球貧血症、葉酸欠乏症、凝固障害など）の合併又は既往歴を有する患者（鉄欠乏性貧血、潜在性鉄欠乏性貧血を除く）生理用品に対して重度の過敏症又は重度のアレルギーの既往歴を有する患者過敏性腸症候群による下腹部痛又は重度の間質性膀胱炎による下腹部痛を有する患者不規則月経を伴う甲状腺機能障害の合併を有する患者、又は甲状腺機能障害のため不規則月経になる可能性があると治験責任医師又は治験分担医師によって判断された患者前観察期開始前 16 週間以内に、GnRH アゴニスト、GnRH アンタゴニスト、ジエノゲスト、ダナゾール、アロマターゼ阻害剤を使用した患者スクリーニング期開始時に QT/QTc 間隔を延長する薬剤を使用している患者スクリーニング期開始時、前観察期開始時、治療期開始時のいずれかの 12 誘導心電図において、臨床的に問題となる異常な ECG 所見を有する、又は QTc 間隔が 470 msec を超える患者 等																																					
投与方法・投与量及び投与期間	<p>スクリーニング期、単盲検下でプラセボを投与する前観察期、二重盲検下で治験薬を投与する治療期 12 週間及び後観察期 4 週間から構成された。</p> <p>本剤群：本剤 200 mg（1 日 1 回投与）を 12 週間投与した。</p> <p>プラセボ群：プラセボ（1 日 1 回投与）を 12 週間投与した。</p> <table><tr><th></th><th>スクリーニング期</th><th>前観察期¹⁾</th><th>治療期²⁾ (12週間)</th><th>後観察期 (4週間)</th></tr><tr><td>visit</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr><tr><td>投与後週数</td><td></td><td></td><td>0</td><td>4</td><td>8</td><td>12</td><td>16</td></tr><tr><td>本剤群</td><td></td><td>本剤 プラセボ 1日1回経口投与</td><td colspan="4">本剤200mg 1日1回経口投与</td><td></td></tr><tr><td>プラセボ群</td><td></td><td>本剤 プラセボ 1日1回経口投与</td><td colspan="4">本剤 プラセボ 1日1回経口投与</td><td></td></tr></table> <p>1) スクリーニング期開始後 1 回目の月経開始 1～5 日目の来院を前観察期開始時とする。</p> <p>2) スクリーニング期開始後 2 回目の月経開始 1～5 日目の来院を治療期開始時とする。</p>		スクリーニング期	前観察期 ¹⁾	治療期 ²⁾ (12週間)	後観察期 (4週間)	visit	1	2	3	4	5	6	7	投与後週数			0	4	8	12	16	本剤群		本剤 プラセボ 1日1回経口投与	本剤200mg 1日1回経口投与					プラセボ群		本剤 プラセボ 1日1回経口投与	本剤 プラセボ 1日1回経口投与				
	スクリーニング期	前観察期 ¹⁾	治療期 ²⁾ (12週間)	後観察期 (4週間)																																		
visit	1	2	3	4	5	6	7																															
投与後週数			0	4	8	12	16																															
本剤群		本剤 プラセボ 1日1回経口投与	本剤200mg 1日1回経口投与																																			
プラセボ群		本剤 プラセボ 1日1回経口投与	本剤 プラセボ 1日1回経口投与																																			

評価項目	<p><有効性評価項目></p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none">・ 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 点未満である症例の割合・ 治験薬投与終了前 28 日間における疼痛症状に対する NRS* スコア最大値が 1 以下である症例の割合 <p>*NRS スコア：</p> <p>疼痛領域において広く使用されている尺度であり、疼痛症状の改善を評価するために設定した⁹⁾。24 時間を振り返り子宮筋腫に伴う疼痛症状に対する NRS スコアを被験者自身で評価し、1 日 1 回記録した。1 日の中で最も強く感じた子宮筋腫に伴う疼痛に対して、「痛みなし」をスコア 0、「考えられる最大の痛み」をスコア 10 として、0～10 までの整数で記録した。</p> <div><p>痛みなし</p><p>考えられる最大の痛み</p></div> <p>本試験の主要評価項目では、本剤と同じゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニストである子宮筋腫治療薬（レルゴリクス錠）を参考に、NRS 最大値を指標として疼痛症状の消失が達成された被験者の割合を評価した。疼痛症状がほぼ消失したと判断でき、臨床的意義のある変化である NRS スコア最大値 1 をカットオフ値として設定した。</p> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none">・ 28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合・ 28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 0 である症例の割合 <p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none">・ 有害事象及び副作用・ 治験薬最終投与から月経回復までの期間 等																				
解析計画	<p><有効性評価項目></p> <p>主要評価項目</p> <p>過多月経及び疼痛症状に関する主要評価項目がいずれも検証された場合のみ試験の主要目的が達成されるものとした。</p> <p>-PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例を改善例とし、群ごとに改善例の割合とその両側 95%信頼区間を示し、改善例の割合を図示した。本剤 200 mg 群とプラセボ群の群間差（本剤 200 mg 群-プラセボ群）の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示し、Fisher の正確検定を用いてプラセボ群に対する本剤群の優越性を検証した。</p> <p>-NRS スコア最大値が 1 以下である症例を改善例とし、群ごとに改善例の割合とその両側 95%信頼区間を示し、改善例の割合を図示した。本剤 200 mg 群とプラセボ群の群間差（本剤 200 mg 群-プラセボ群）の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示し、Fisher の正確検定を用いてプラセボ群に対する本剤群の優越性を検証した。</p> <p>副次評価項目</p> <p>NRS スコア</p> <p>-28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合について、改善例の割合とその両側 95%信頼区間を示し、改善例の割合を図示した。本剤 200 mg 群とプラセボ群の群間差（本剤 200 mg 群-プラセボ群）の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示した。</p> <p>-28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 0 である症例の割合について、改善例の割合とその両側 95%信頼区間を示した。</p> <p>-NRS スコア最大値について、要約統計量を示し、平均値及び標準偏差を図示した。</p> <p>-NRS スコア最大値のベースラインからの変化量について、要約統計量を示し、平均値及び標準偏差を図示した。本剤 200 mg 群とプラセボ群の群間差の点推定値及びその両側 95%信頼区間を示した。</p>																				
結果	<p>患者背景</p> <table><tr><td></td><td>本剤 200 mg 群 (N=48)</td><td>プラセボ群 (N=41)</td><td>全体 (N=89)</td></tr><tr><td>年齢（歳）</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>平均値±標準偏差</td><td>41.8±5.4</td><td>44.4±6.0</td><td>43.0±5.8</td></tr><tr><td>体重（kg）</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>平均値±標準偏差</td><td>60.53±14.49</td><td>62.20±11.60</td><td>61.30±13.19</td></tr></table>		本剤 200 mg 群 (N=48)	プラセボ群 (N=41)	全体 (N=89)	年齢（歳）				平均値±標準偏差	41.8±5.4	44.4±6.0	43.0±5.8	体重（kg）				平均値±標準偏差	60.53±14.49	62.20±11.60	61.30±13.19
	本剤 200 mg 群 (N=48)	プラセボ群 (N=41)	全体 (N=89)																		
年齢（歳）																					
平均値±標準偏差	41.8±5.4	44.4±6.0	43.0±5.8																		
体重（kg）																					
平均値±標準偏差	60.53±14.49	62.20±11.60	61.30±13.19																		

BMI (kg/m ²)			
平均値±標準偏差	23.56±4.64	24.42±3.92	23.96±4.32
子宮筋腫の種類 n(%)			
漿膜下筋腫	17 (35.4)	16 (39.0)	33 (37.1)
筋層内筋腫	42 (87.5)	38 (92.7)	80 (89.9)
粘膜下筋腫	4 (8.3)	2 (4.9)	6 (6.7)
子宮頸部筋腫	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.1)
子宮筋腫既往期間 (年)			
平均値±標準偏差	7.56±6.68	7.27±6.56	7.43±6.59
出産経験 n(%)			
なし	22 (45.8)	20 (48.8)	42 (47.2)
あり	26 (54.2)	21 (51.2)	47 (52.8)
子宮筋腫に対する薬物治療歴 n(%)			
なし	31 (64.6)	28 (68.3)	59 (66.3)
あり	17 (35.4)	13 (31.7)	30 (33.7)
子宮筋腫に対する手術歴 n(%)			
なし	40 (83.3)	39 (95.1)	79 (88.8)
あり	8 (16.7)	2 (4.9)	10 (11.2)
筋腫核体積 (cm ³)			
平均値±標準偏差	66.74±73.27	76.18±156.41	71.09±118.36
子宮体積 (cm ³)			
平均値±標準偏差	204.07±122.11	200.41±200.29	202.38±161.87
総 PBAC スコア (点)			
平均値±標準偏差	261.1±154.1	348.6±235.7	301.4±199.7
最大 NRS スコア			
平均値±標準偏差	6.8±1.9	6.2±1.3	6.5±1.7
ヘモグロビン値 (g/dL) n(%)			
10 未満	3 (6.3)	1 (2.4)	4 (4.5)
10 以上 12 未満	23 (47.9)	17 (41.5)	40 (44.9)
12 以上	22 (45.8)	23 (56.1)	45 (50.6)

①主要評価項目

- a. 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 点未満である症例の割合
 投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合 [95%信頼区間] は、本剤 200 mg 群 91.5% [79.6, 97.6] 及びプラセボ群 2.5% [0.1, 13.2] であり、プラセボ群と比較して本剤 200 mg 群で有意に高かった (Fisher の正確検定、 $p < 0.001$)。

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 点未満である症例の割合

投与群	N	PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合		投与群間差 % [95%信頼区間]	P 値 ^{a)}
		n	% [95%信頼区間]		
本剤 200 mg 群	47	43	91.5 [79.6, 97.6]	89.0 [76.0, 96.2]	$p < 0.001$
プラセボ群	40	1	2.5 [0.1, 13.2]		

a) 有意水準を両側 5% とした Fisher の正確検定

- b. 治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合
 治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合 [95%信頼区間] は、本剤 200 mg 群 70.8% [55.9, 83.0] 及びプラセボ群 9.8% [2.7, 23.1] であり、プラセボ群と比較して本剤 200 mg 群で有意に高かった (Fisher の正確検定、 $p < 0.001$)。
 2 つの主要評価項目をいずれも達成し、過多月経及び疼痛症状に対する有効性について、本剤 200 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

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

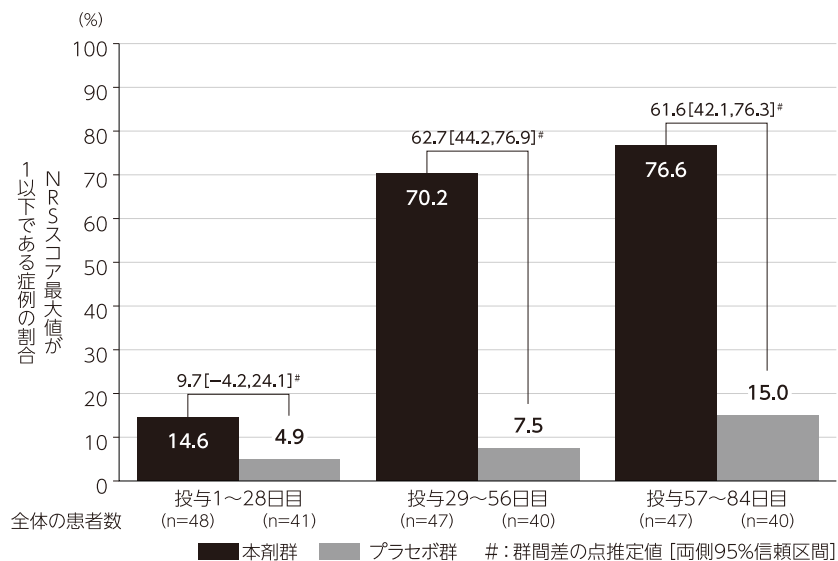
投与群	N	NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合		投与群間差 %[95%信頼区間]	P 値 ^{a)}
		n	%[95%信頼区間]		
本剤 200 mg 群	48	34	70.8[55.9, 83.0]	61.1[42.1, 75.8]	p<0.001
プラセボ群	41	4	9.8[2.7, 23.1]		

a) 有意水準を両側 5%とした Fisher の正確検定

②副次評価項目

a. 28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合

28 日間ごとの NRS スコア最大値が 1 以下である症例の割合[95%信頼区間]は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで本剤 200 mg 群 14.6%[6.1, 27.8]及びプラセボ群 4.9%[0.6, 16.5] (以下同順)、29 日目から 56 日目までで 70.2%[55.1, 82.7]及び 7.5%[1.6, 20.4]、57 日目から 84 日目までで 76.6%[62.0, 87.7]及び 15.0%[5.7, 29.8]であった。



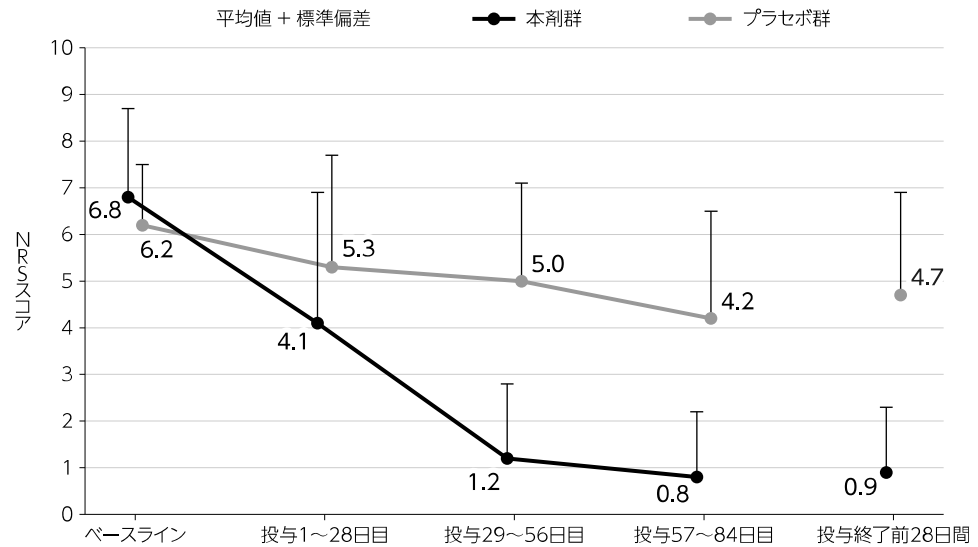
b. 28 日間ごとの疼痛症状に対する NRS スコア最大値が 0 である症例の割合

28 日間ごとの NRS スコア最大値が 0 である症例の割合[95%信頼区間]は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで本剤 200 mg 群 12.5%[4.7, 25.2]及びプラセボ群 2.4%[0.1, 12.9] (以下同順)、29 日目から 56 日目までで 51.1%[36.1, 65.9]及び 0.0%[0.0, 8.8]、57 日目から 84 日目までで 70.2%[55.1, 82.7]及び 10.0%[2.8, 23.7]であった。

c. NRS スコア最大値

NRS スコア最大値 (平均値±標準偏差) は、ベースラインで本剤 200 mg 群 6.8±1.9 及びプラセボ群 6.2±1.3 (以下同順)、治験薬投与終了前 28 日間で 0.9±1.4 及び 4.7±2.2 であった。治験薬終了前 28 日間の NRS スコア最大値のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は-5.9±2.4 及び-1.5±2.1、投与群間差[95%信頼区間]は-4.4[-5.3, -3.4]であった。各時点の NRS スコア最大値のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで-2.7±2.4 及び-1.0±2.2、29 日目から 56 日目までで-5.7±2.4 及び-1.3±1.8、57 日目から 84 日目までで-6.1±2.2 及び-2.1±2.3 であった。

NRS スコア最大値



症例数

時間	ベースライン	投与 1～ 28 日目	投与 29～ 56 日目	投与 57～ 84 日目	投与終了前 28 日間
本剤 200 mg 群	48	48	47	47	48
プラセボ群	41	41	40	40	41

③安全性

a. 副作用

副作用の発現割合は、本剤 200 mg 群 81.3% (39/48 例) 及びプラセボ群 41.5% (17/41 例) であった。いずれかの投与群で 10%以上に認められた副作用は、ほてり (本剤群 47.9%及びプラセボ群 0.0%)、月経中間期出血 (41.7%及び 31.7%) 及び多汗症 (12.5%及び 2.4%) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った副作用の発現割合は、本剤 200 mg 群 2.1% (1/48 例) で、肝機能異常であった。プラセボ群では認められなかった。

いずれかの群で 5%以上に認められた副作用の発現状況

基本語 n (%)	本剤 200 mg 群 (N=48)	プラセボ群 (N=41)
副作用発現例数	39 (81.3)	17 (41.5)
ほてり	23 (47.9)	0 (0.0)
月経中間期出血	20 (41.7)	13 (31.7)
多汗症	6 (12.5)	1 (2.4)
異常子宮出血	4 (8.3)	0 (0.0)
頭痛	3 (6.3)	0 (0.0)

MedDRA/J version 25.1

b. 治験薬最終投与から月経回復までの期間

治験薬最終投与から月経回復までの期間の中央値 (Q1, Q3) は、本剤 200 mg 群 29 (28, 32) 日及びプラセボ群 17 (8, 23) 日であった。

<海外第Ⅲ相臨床試験 (PRIMROSE 1) (16-OBE2109-008 試験、外国人データ) (参考資料) ¹⁰⁾>

目的	閉経前女性を対象に、本剤を単独投与及び ABT 併用投与したときの子宮筋腫に伴う重度月経出血への有効性についてプラセボに対する優越性を検証する。
試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	子宮筋腫に伴う重度月経出血を有する閉経前女性

投与方法	<p>本剤 100 mg、本剤 100 mg + ABT（エストラジオール 1 mg／酢酸ノルエチステロン 0.5 mg）、本剤 200 mg、本剤 200 mg + ABT 又はプラセボを各群 100 例に 52 週間投与する計画とした。24 週以降は、プラセボ群の半数は本剤 200 mg + ABT 投与に切り替えられ、残りの半数はプラセボ投与を継続した。24 週時に、本剤 200 mg 群は本剤 200 mg + ABT 投与に切り替えられた。すべての被験者に対して投与終了後 24 週間のフォローアップを実施した。</p>
評価項目	<p><主要評価項目> 24 週時前 28 日間の経血量が減少した被験者の割合</p> <p><順位付け副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・24 週時までの経血量が減少するまでの期間 ・24 週時の無月経率 ・24 週時までの無月経になるまでの期間 ・24 週時前 28 日間の子宮出血日数 ・貧血を有する被験者の 24 週時の Hb 値 <p><その他の副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・52 週時までの無月経率、28 日間ごとの子宮出血日数、貧血を有する被験者の Hb 値、28 日間ごとの経血量、28 日間ごとの経血量が減少した被験者の割合 ・疼痛 NRS スコア ・UFS-QOL で評価した症状の重症度スコア及び HRQL 合計スコア ・筋腫核体積及び子宮体積 <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・大腿骨近位部及び腰椎の骨密度（DXA 法） ・有害事象の発現頻度及び重症度
解析計画	<p>各本剤群は個別にプラセボ群と比較した。多重性を考慮し、主要評価項目の有意水準を 0.0125 とした。全体の第一種の過誤を制御するため、主要評価項目及び順位付け副次評価項目の各本剤群とプラセボ群との比較に閉検定手順を用いた。</p> <p><主要評価項目> 合計経血量に基づき 24 週時前 28 日間の経血量の減少をカテゴリカル変数（改善／非改善）として解析した。 経血量が減少した被験者の割合を各本剤群とプラセボ群で比較したとき治療効果がないという帰無仮説を立て、層別因子である人種で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を実施した。</p> <p><順位付け副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・経血量が減少するまでの期間及び無月経になるまでの期間を以下のとおり解析した。 Kaplan-Meier 法を用いて、経血量減少／無月経が認められた被験者の発現割合を推定し、累積発現曲線を投与群別に表示した。 層別 log-rank 検定（人種により層別）を用いて各本剤群とプラセボ群を比較した。 ・24 週時の無月経率は、主要評価項目と同じ方法で解析した。 ・24 週時前 28 日間の子宮出血日数は、ベースラインの値及び人種を共変量とする負の二項モデル及びゼロ過剰負の二項モデルを用いて解析した。 ・24 週時までの Hb 値は、事前に規定した部分集団である貧血を有する被験者（ベースラインの Hb 値が 12 g/dL 未満）を対象に、ベースラインを共変量、人種（層別因子）、投与群及び時点を固定効果とした反復測定混合効果モデルにより、各本剤群とプラセボ群を比較した。 <p><その他の副次評価項目> 時点及び投与群ごとに実測値とベースラインからの変化量を要約した。 ベースラインから 24 週時までの貧血及び疼痛 NRS スコアの改善を認めた被験者の割合について、CMH 検定を実施した。 疼痛 NRS スコア、経血量、UFS-QOL、筋腫核体積及び子宮体積のベースラインからの変化について、ベースラインを共変量、人種（層別因子）、投与群及び時間（時点又は 28 日間隔のいずれか）を固定効果とした反復測定混合効果モデルにより、各本剤群とプラセボ群を比較した。 経血量の実測値について、ベースラインを共変量、群及び人種（層別因子）を固定効果とした一般線形モデルにより、各本剤群とプラセボ群を比較した。 ベースラインと比較した各時点の経血量が減少した被験者の割合は、主要評価項目と同様に人種（層別因子）で調整した CMH 検定により解析した。</p>

	<p><安全性></p> <p>骨密度はベースラインの骨密度及び人種（層別因子）を共変量とした共分散分析を用いて、24 週時の骨密度のベースラインからの変化率を各本剤群とプラセボ群で比較した。</p> <p>有害事象、臨床検査等の安全性データは記述的に要約した。</p>
結果	<p>本剤 100 mg 及び 200 mg は、24 週間の単独投与及び ABT 併用投与で、重度月経出血及びその他の子宮筋腫に伴う重要な症状をプラセボと比較して有意に改善した。</p> <p>24 週時前 28 日間に経血量が減少した被験者の割合 [95%信頼区間] は本剤 200 mg+ABT 群及び本剤 200 mg 群が最も高く、それぞれ 75.5% [66.0, 83.5] 及び 71.4% [61.8, 79.8] であった（プラセボ群との比較でいずれも $p<0.001$、CMH 検定）。また、本剤 100 mg+ABT 群 66.4% [56.6, 75.2]、本剤 100 mg 群 56.4% [45.8, 66.6] 及びプラセボ群 35.0% [25.8, 45.0] であった（それぞれ $p<0.001$ 及び $p=0.003$、CMH 検定）。</p> <p>24 週時までの経血量が減少するまでの期間は、プラセボ群と比較してすべての本剤群で有意に短かった（$p\leq 0.002$、層別 log-rank 検定）。24 週時の無月経率は、プラセボ群と比較してすべての本剤群で有意に高かった（$p\leq 0.009$、CMH 検定）。24 週時までの無月経になるまでの期間は、プラセボ群と比較してすべての本剤群で短かった（$p\leq 0.007$、層別 log-rank 検定）。24 週時前 28 日間の子宮出血日数は、プラセボ群と比較してすべての本剤群で有意に減少した（$p\leq 0.001$、尤度比検定）。24 週時の貧血を有する被験者の Hb 値は、プラセボ群と比較して本剤 100 mg 群（$p=0.019$）を除くすべての本剤群で有意に高かった（$p<0.001$、反復測定混合効果モデル）。</p> <p>本剤の忍容性は良好であった。副作用は本剤の作用機序と一貫しており、ABT 併用投与によって軽減した。骨密度の減少も ABT 併用投与によって軽減された。本剤 200 mg+ABT 群は、24 週間の投与で骨密度の減少を抑制しつつ重度月経出血が減少した被験者の割合が最も高かった。ABT が禁忌の患者又は ABT の投与を希望しない患者に対しては、骨密度の減少を抑えつつ、経血量を減少させた 100 mg の投与が有効である。200 mg 群は筋腫核体積及び子宮体積を最も減少させた用量であり、子宮肥大に伴う圧迫症状及び出血を速やかに緩和することを目的とした短期投与（最大 6 ヶ月）に適していると考えられる。</p> <p>本剤 100 mg 及び 200 mg は、52 週間の単独投与及び ABT 併用投与で子宮筋腫患者の重度月経出血を改善した。また、高い無月経率を示し、ベースラインの Hb 値が 12 g/dL 未満の貧血を有する被験者の Hb 値を改善した。本剤 100 mg 及び 200 mg は ABT 併用有無に関わらず、プラセボ群と比較して子宮筋腫に伴う疼痛を改善し、子宮筋腫に伴う諸症状（UFS-QOL で評価した症状の重症度スコア）及び HRQL（UFS-QOL で評価した HRQL 合計スコア）を改善した。これらの有効性は、いずれの用量でも 52 週まで維持された。本剤 100 mg 及び 200 mg は ABT 併用投与の有無に関わらず、52 週間の投与において良好な忍容性を示した。E2 濃度の低下に関連する副作用は本剤の作用機序と一貫しており、ABT 併用投与によって軽減した。本剤投与によって骨密度が用量依存的に減少し、ABT 併用投与によって軽減された。</p>

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

<海外第Ⅲ相臨床試験（PRIMROSE 2）（16-OBE2109-009 試験、外国人データ）（参考資料）¹¹⁾>

目的	閉経前女性を対象に、本剤を単独投与及び ABT 併用投与したときの子宮筋腫に伴う重度月経出血への有効性についてプラセボに対する優越性を検証する。
試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	子宮筋腫に伴う重度月経出血を有する閉経前女性
投与方法・投与量及び投与期間	本剤 100 mg、本剤 100 mg + ABT（エストラジオール 1 mg/酢酸ノルエチステロン 0.5 mg）、本剤 200 mg、本剤 200 mg + ABT 又はプラセボを各群 100 例に 52 週間投与する計画とした。24 週以降は、プラセボ群は本剤 200 mg + ABT 投与に、本剤 200 mg 群は本剤 200 mg + ABT 投与に切り替えられた。その後、すべての被験者は 28 週間（52 週時まで）投与を継続し、投与終了後 24 週間のフォローアップを実施した。
評価項目	<p><主要評価項目></p> <p>24 週時前 28 日間の経血量が減少した被験者の割合</p>

	<p><順位付け副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・24 週時までの経血量が減少するまでの期間 ・24 週時の無月経率 ・24 週時までの無月経になるまでの期間 ・24 週時前 28 日間の子宮出血日数 ・貧血を有する被験者の 24 週時の Hb 値 <p><その他の副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・52 週時までの無月経率、28 日間ごとの子宮出血日数、貧血を有する被験者の Hb 値、28 日間ごとの経血量、28 日間ごとの経血量が減少した被験者の割合 ・疼痛 NRS スコア ・UFS-QOL で評価した症状の重症度スコア及び HRQL 合計スコア ・筋腫核体積及び子宮体積 <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・腰椎及び大腿骨近位部の骨密度（DXA 法） ・有害事象の発現頻度及び重症度
解析計画	<p>各本剤群は個別にプラセボ群と比較した。多重性を考慮し、主要評価項目の有意水準を 0.0125 とした。全体の第一種の過誤を制御するため、主要評価項目及び順位付け副次評価項目の各本剤群とプラセボ群との比較に閉検定手順を用いた。</p> <p><主要評価項目></p> <p>合計経血量に基づき 24 週時前 28 日間の経血量の減少をカテゴリカル変数（改善／非改善）として解析した。</p> <p>経血量が減少した被験者の割合を各本剤群とプラセボ群で比較したとき治療効果がないという帰無仮説を立て、層別因子である人種で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を実施した。</p> <p><順位付け副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・経血量が減少するまでの期間及び無月経になるまでの期間を以下のとおり解析した。Kaplan-Meier 法を用いて、経血量減少／無月経が認められた被験者の発現割合を推定し、累積発現曲線を投与群別に表示した。 ・層別 log-rank 検定（人種により層別）を用いて各本剤群とプラセボ群を比較した。 ・24 週時の無月経率は、主要評価項目と同じ方法で解析した。 ・24 週時前 28 日間の子宮出血日数は、ベースラインの値及び人種を共変量とする負の二項モデル及びゼロ過剰負の二項モデルを用いて解析した。 ・24 週時までの Hb 値は、貧血を有する被験者（ベースラインの Hb 値が 12 g/dL 未満）を対象に、ベースラインを共変量、人種（層別因子）、投与群及び時点を固定効果とした反復測定混合効果モデルにより、各本剤群とプラセボ群を比較した。 <p><その他の副次評価項目></p> <p>24 週時以降の時点については要約統計量のみを示した。</p> <p><安全性></p> <p>骨密度はベースラインの骨密度及び人種（層別因子）を共変量とした共分散分析を用いて、24 週時の骨密度のベースラインからの変化率を各本剤群とプラセボ群で比較した。</p> <p>有害事象、臨床検査等の安全性データは記述的に要約した。</p>
結果	<p>本剤 100 mg 及び 200 mg は、ABT 併用投与の有無に関わらず、子宮筋腫を有する女性の重度月経出血を有意かつ速やかに減少させた。</p> <p>24 週時前 28 日間に経血量が減少した被験者の割合 [95%信頼区間] は、本剤 100 mg 群 56.7% [46.3, 66.7]、本剤 100 mg+ABT 群 77.2% [67.8, 85.0]、本剤 200 mg 群 77.7% [68.4, 85.3]、本剤 200 mg+ABT 群 93.9% [87.1, 97.7] 及びプラセボ群 29.4% [20.8, 39.3] であった（プラセボ群との比較でいずれも $p < 0.001$、CMH 検定）。</p> <p>また、高い無月経率及びベースラインの Hb 値が 12 g/dL 未満であった被験者の Hb 値の改善が示された。本剤 100 mg 及び 200 mg は、ABT 併用投与の有無に関わらず、子宮筋腫に伴う疼痛を減少させ、その他の子宮筋腫に伴う症状（UFS-QOL で評価した症状の重症度スコア）及び HRQL（UFS-QOL で評価した HRQL 合計スコア）をプラセボと比較して改善した。これらの評価項目における有効性は、100 mg 及び 200 mg とともに 52 週の投与期間で維持された。</p>

	<p>本剤 100 mg 及び 200 mg は ABT 併用投与の有無に関わらず、最長 52 週間の治験薬投与において良好な忍容性を示した。ホルモン関連の副作用は本剤の作用機序と一貫しており、ABT 併用投与によって軽減した。作用機序から予想されるとおり、本剤投与によって用量に応じた骨密度の減少が認められた。200 mg 群での骨密度の変化は GnRH アゴニストでの変化に相当し、骨保護のために ABT が併用投与されない限り、本剤 200 mg の 6 ヶ月を超える投与は推奨されないことを示唆している。</p> <p>200 mg + ABT 群は、52 週時まで骨密度への影響を抑制しつつ、重度月経出血を改善することが示された。100 mg 群では、経血量が減少すると同時に、24 週時の骨密度への影響が抑制され、24 週時以降すべての解剖学的部位で骨密度の減少の速度が緩やかであった。このことから ABT が禁忌の患者又は ABT 投与を希望しない患者に対しては本剤 100 mg の投与が有効である。200 mg 群は 24 週時の骨密度に顕著な影響を与えたが、一方で子宮体積及び筋腫核体積（副次評価項目）を減少した唯一の用量であり、圧迫症状の緩和とともに重度月経出血の速やかな減少が望まれる短期投与（6 ヶ月未満）に適していると考えられる。</p>
--	---

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニスト

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

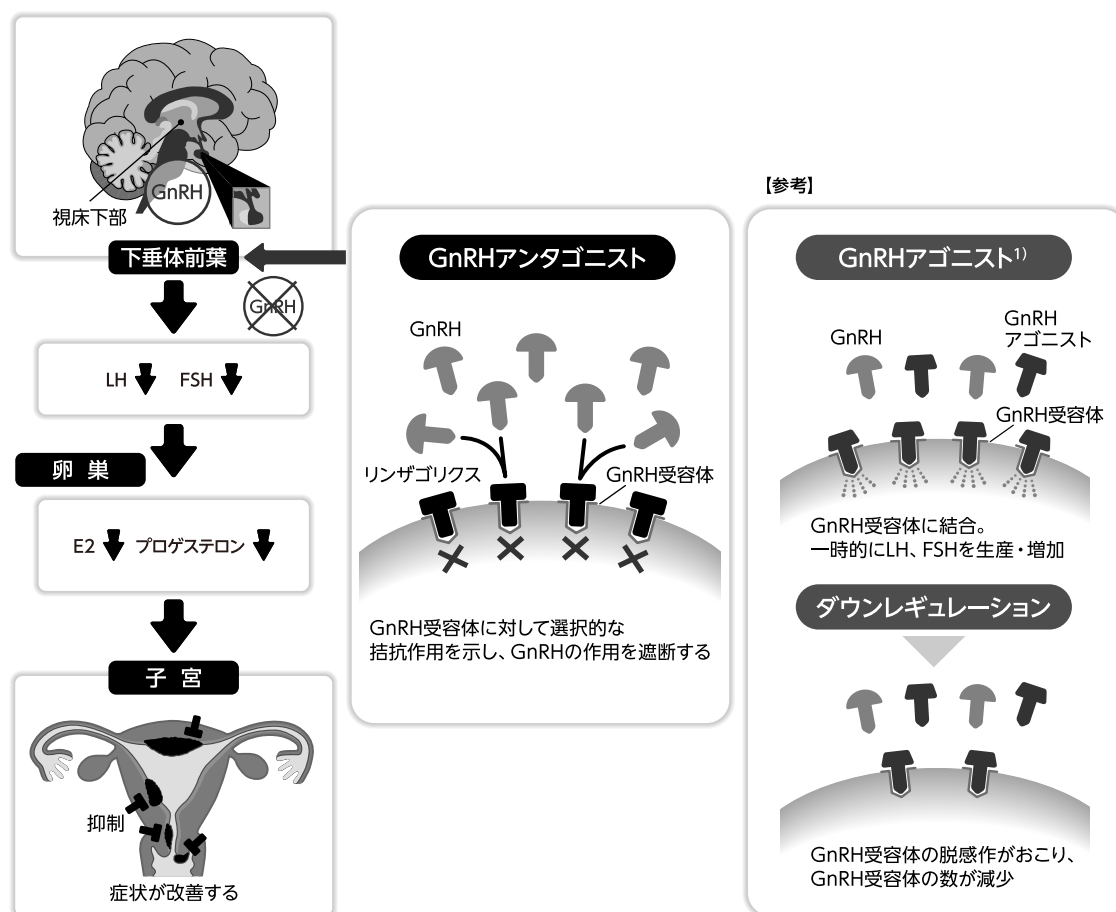
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

リンザゴリクスは下垂体前葉に発現している GnRH 受容体に対して選択的な拮抗作用を示し、GnRH の作用を遮断する。それにより、下垂体からの性腺刺激ホルモン（LH 及び FSH）分泌を阻害し、卵巣からの性ホルモン（E2、プロゲステロン等）分泌を阻害する^{4), 12), 13)}。

リンザゴリクスは卵巣における E2 の一時的な産生増加（フレアアップ）を起こすことなく、子宮筋腫の症状を改善すると考えられる¹³⁾。

リンザゴリクスの作用機序^{14), 15)}



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト GnRH 受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)¹⁶⁾

ヒト GnRH 受容体を発現させた細胞膜画分を用いて、 $[^{125}\text{I}]\text{-[D-Trp6]-LHRH}$ を放射性リガンドとした受容体結合試験において、リンザゴリクスの阻害作用を評価し、結合親和性を K_i 値として算出した。

リンザゴリクスはリガンドのヒト GnRH 受容体への結合を濃度依存的に阻害し、GnRH 受容体に対する K_i 値は 27.4 nmol/L であった。

2) ヒト GnRH 受容体に対する拮抗作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

ヒト GnRH 受容体を発現させた HEK293 細胞を用いて、GnRH 刺激による細胞内カルシウム濃度上昇に対するリンザゴリクスの IC₅₀ 値を算出した。

リンザゴリクスは GnRH 刺激による細胞内カルシウム濃度の上昇を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ 値は 36.7 nmol/L であった。

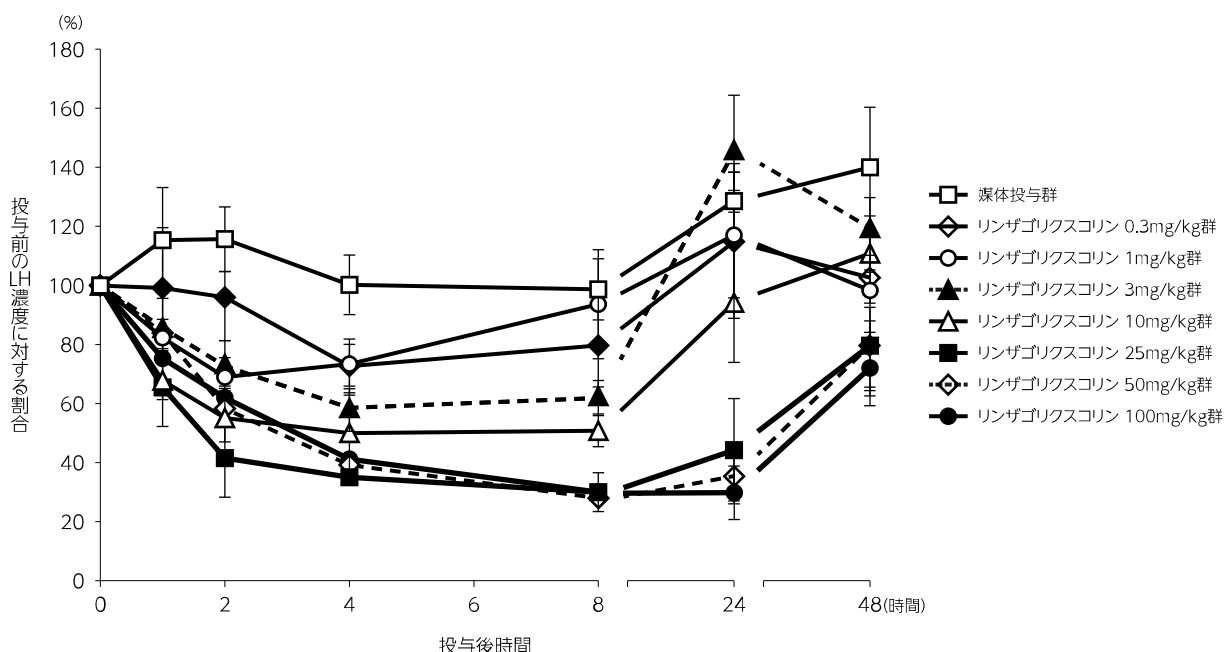
3) 視床下部-下垂体-性腺軸に対する作用

①カニクイザルにおける LH 分泌に対する作用 (*in vivo*)¹⁸⁾

卵巣摘出した雌カニクイザルにおいて、卵巣摘出による LH 濃度の上昇が確認された動物を選択し、リンザゴリクスコリン (0.3、1、3、10、25、50 及び 100 mg/kg) を経口投与し、血清中 LH 濃度を経時的に測定した。

リンザゴリクスコリンは LH 分泌を用量依存的に抑制し、最大抑制作用は投与 8～24 時間後に認められ、25～100 mg/kg 投与群において約 80%の抑制作用を示した。

血清中 LH 濃度に対するリンザゴリクスコリンの作用



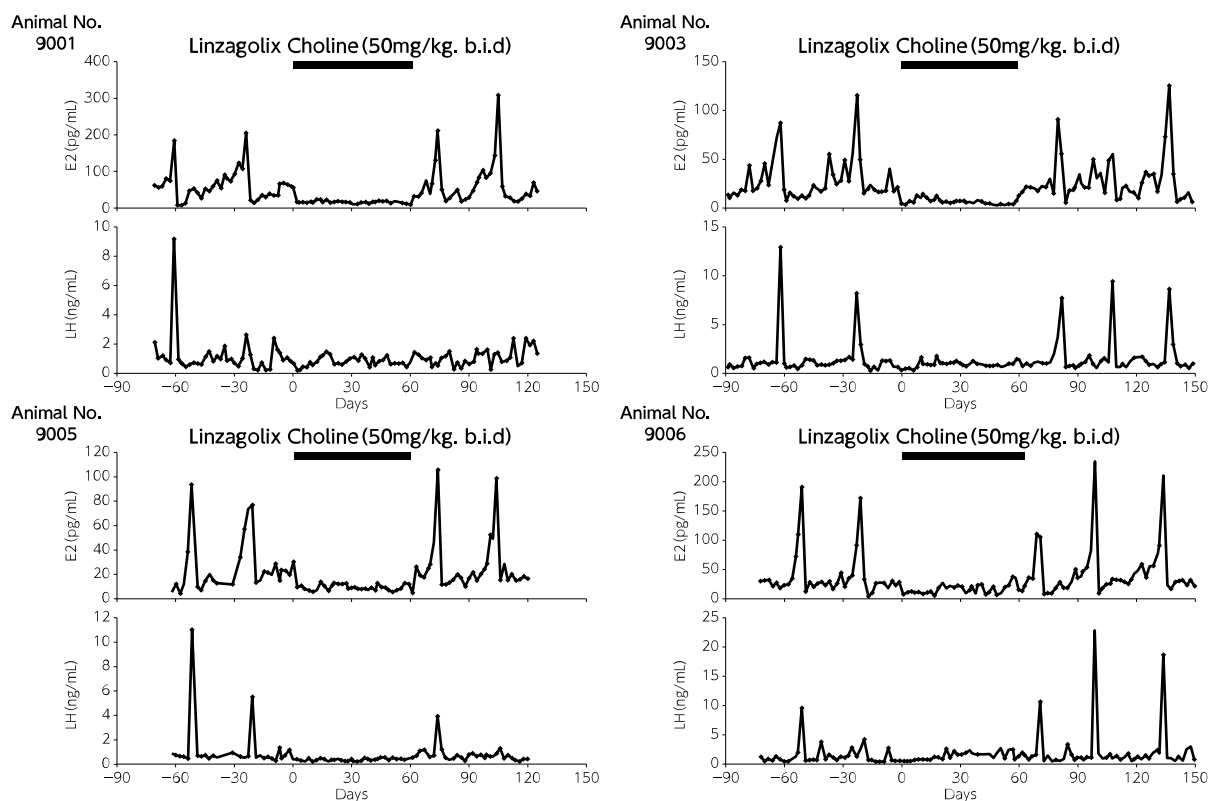
図中の各点は 3 例の平均値±標準誤差を示す。

②カニクイザルにおけるホルモン動態及び月経周期に対する作用¹⁹⁾

性成熟した雌カニクイザルを用い、月経周期を確認した後、リンザゴリクスコリン (10、25 及び 50 mg/kg) を 1 日 2 回、反復経口投与した (投与期間は各個体の月経周期に応じて 60～99 日間)。試験期間中、月経周期のモニタリング (月経血の確認) 及び血清中 E2 及び LH 濃度を測定した。

リンザゴリクスコリン投与群では、10 mg/kg において 5 例中 1 例、25 mg/kg において 4 例中 3 例、50 mg/kg において 4 例中 4 例で血清中 E2 及び LH 濃度の上昇が抑制され、月経周期の停止又は延長が観察された。

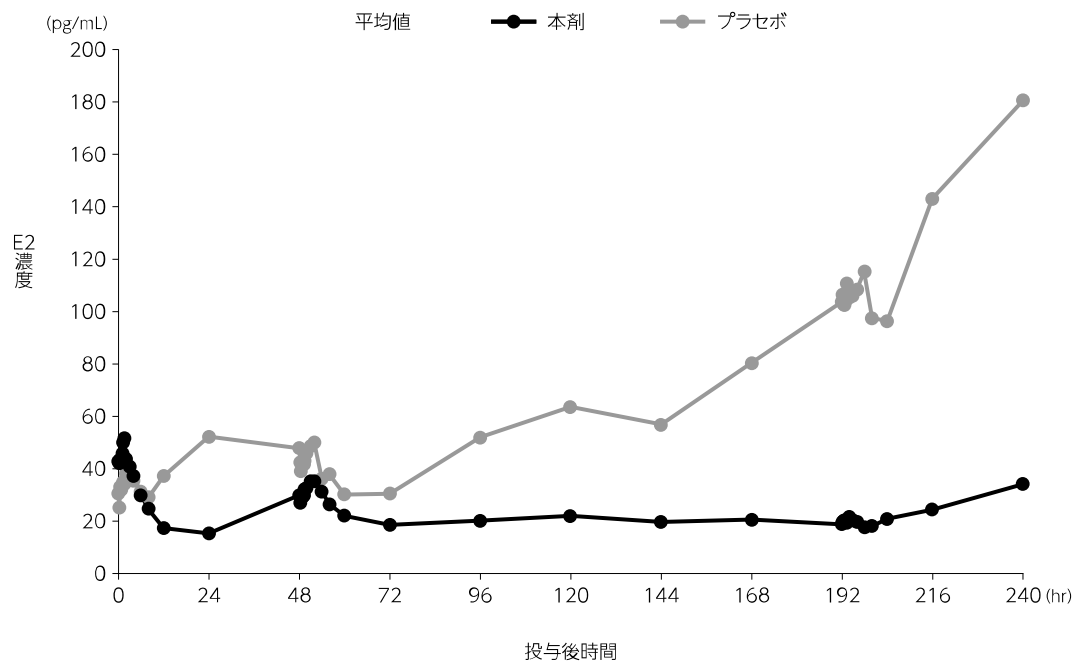
カニクイザルにおけるリンザゴリクスコリン（50 mg/kg）投与前、投与期間中及び投与期間終了後の血清中 E2 濃度及び LH 濃度推移



データは各個体（4 例）の血清中 E2 濃度及び LH 濃度推移を示す。
図中の黒線（■）は被験物質投与期間を示す。

4) ヒトでの LH、FSH、E2 濃度抑制作用⁴⁾

閉経前健康女性（5 例）に本剤 200 mg を単回経口投与（1 日目）し、その後 1 日 1 回反復経口投与（3～8 日目）したとき、LH（黄体形成ホルモン）、FSH（卵胞刺激ホルモン）、E2 は投与 1 日以内に低下した。また、E2 は反復投与期間を通じて低く推移した。E2 の濃度推移は以下のとおりであった。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

測定法：血漿中リンザゴリクス濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析法(LC-MS/MS)を用いて測定した。

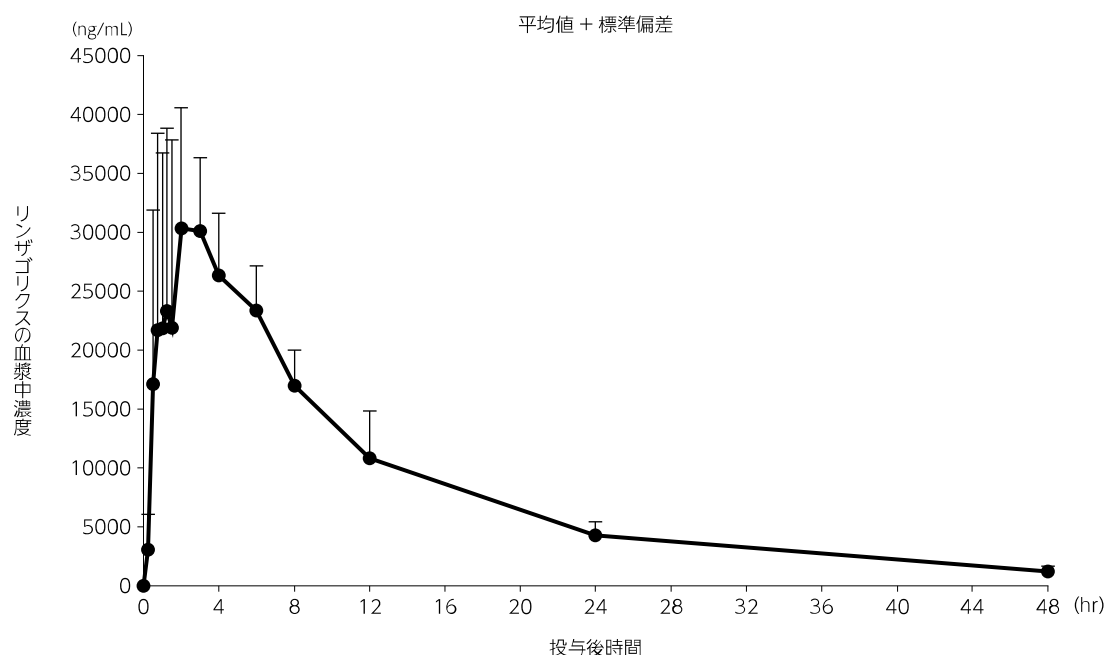
1) 単回投与での検討 (KLH1101 試験) ⁴⁾

閉経前健康女性を対象に本剤 200 mg を空腹時に単回経口投与したときのリンザゴリクスの薬物動態学的パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。

例数	C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} ^{a)} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
5	35415.7 (14.5)	2.00 (1.25, 6.05)	398692.2 (17.0)	11.438 (22.1)

幾何平均値 (幾何 CV%)

a) 中央値 (最小値, 最大値)



2) 反復投与での検討 (KLH1101 試験) ⁴⁾

閉経前健康女性を対象に本剤 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、反復投与 7 日目のリンザゴリクスの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。リンザゴリクスの血漿中濃度は、反復投与 7 日目には定常状態に到達し、反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。

例数	C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} ^{a)} (hr)	AUC_{0-24} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
5	41880.5 (11.6)	2.00 (1.25, 6.00)	412144.6 (12.1)	14.473 (7.2)

幾何平均値 (幾何 CV%)

a) 中央値 (最小値, 最大値)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (16-OBE2109-005 試験、外国人データ) ²⁰⁾

閉経前健康女性 (22 例) を対象に本剤 200 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して本剤の C_{max} は 0.82 倍であり、 $AUC_{0-\infty}$ は 1.00 倍であった。 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の範囲内であった。

パラメータ n=22	幾何平均値		幾何平均値の比 (%) ^{a)} (90%信頼区間)
	食後投与	空腹時投与	
C_{max} (ng/mL)	25984.9	31825.0	81.65 (76.45; 87.20)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	328574.9	339013.3	99.51 (96.79; 102.31)

a) 食後投与／空腹時投与

2) 薬物相互作用

①CYP2C8 基質 (レパグリニド) (18-OBE2109-006 試験、外国人データ) ²¹⁾

閉経前健康女性 (18 例) を対象に、本剤 200 mg (1 日 1 回 6 日間反復経口) とレパグリニド 0.5 mg (単回経口) を併用投与したとき、レパグリニド単独投与時と比較して、レパグリニドの C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均比 (90%信頼区間) は、それぞれ 1.278 (1.093-1.494) 及び 1.949 (1.811-2.097) であった。 (「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

②CYP3A4 基質 (ミダゾラム) (16-OBE2109-005 試験、外国人データ) ²⁰⁾

閉経前健康女性 (22 例) を対象に本剤 200 mg (1 日 1 回 7 日間反復経口) とミダゾラム 2 mg (単回経口) を併用投与したとき、ミダゾラム単独投与時と比較して、ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (両側 90%信頼区間) は、それぞれ 0.993 (0.926-1.064) 及び 1.023 (0.964-1.085) であり、1-ヒドロキシミダゾラム (主要代謝物) の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (両側 90%信頼区間) は、それぞれ 1.094 (0.989-1.210) 及び 1.085 (1.035-1.138) であった。

③OAT3 基質 (ベンジルペニシリン) (18-OBE2109-007 試験、外国人データ) ²²⁾

閉経前健康女性 (15 例) を対象に、本剤 200 mg 単回経口投与及びベンジルペニシリン 600 mg 単回筋肉内投与したとき、ベンジルペニシリン単独投与と比較して、ベンジルペニシリンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比 (90%信頼区間) は、それぞれ 0.962 (0.842-1.099) 及び 1.043 (1.013-1.074) であった。

④OATP1B1 基質 (ピタバスタチン) (22-OBE2109-001 試験、外国人データ) ²³⁾

健康女性 (23 例) を対象に、本剤 200 mg (単回経口) とピタバスタチン 1 mg (単回経口) を併用投与したとき、ピタバスタチン単独投与と比較して、ピタバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比 (90%信頼区間) は、それぞれ 1.212 (1.014-1.448) 及び 1.094 (1.037-1.154) であった。

⑤OATP1B1/1B3 阻害剤 (リファンピシン) (17-OBE2109-006 試験、外国人データ) ²⁴⁾

閉経前健康女性 (12 例) を対象に、本剤 200 mg (単回経口) とリファンピシン 600 mg (単回経口) を併用投与したとき、本剤単独投与と比較して、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比 (90%信頼区間) は、それぞれ 1.139 (1.029-1.260) 及び 1.192 (1.125-1.262) であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

個々の臨床試験における薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス ⁴⁾

日本人閉経前健康女性に本剤 200 mg を単回経口投与したときのクリアランス (CL/F) (幾何平均値) は、0.502 L/hr (幾何 CV 17.0%) であった。

(5) 分布容積⁴⁾

日本人閉経前健康女性に本剤 200 mg を単回経口投与したときの分布容積 (V_d/F) (幾何平均値) は、8.278 L (幾何 CV 18.0%) であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収²⁵⁾⁻²⁷⁾

白人及び日本人閉経前健康女性に本剤を単回経口投与したとき、リンザゴリクスは消化管から速やかに吸収され、 T_{max} の中央値 (範囲) は 1.38~3.00 時間 (1.00~6.05 時間) であった (日本人及び外国人データ)。

<参考>

吸収部位 (ラット)

絶食した雌ラットの消化管ループ (胃、十二指腸、空腸、回腸及び大腸) に麻酔下で [^{14}C] リンザゴリクスコリン (3 mg/kg) を注入し、注入後の血漿中放射能濃度及び放射能の残存率を測定した結果、吸収部位は消化管の広範囲にわたっていることが示唆され、特に十二指腸及び空腸からの吸収が他の部位に比べ良好であると考えられた。

腸肝循環 (ラット)

絶食の胆管カニューレ処置した (BDC) 雌ラットに [^{14}C] リンザゴリクスコリン (3 mg/kg) を単回経口投与し投与後 8 時間までに得られた胆汁を、別の BDC 雌ラットの十二指腸内に注入し放射能の排泄を評価した結果、リンザゴリクスは腸肝循環すると考えられ、再吸収率は約 80% と算出された。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液-胎盤関門通過性²⁸⁾

該当資料なし

<参考> (ラット)

妊娠 13 日目及び 17 日目の絶食した妊娠ラットに [^{14}C] リンザゴリクスコリン (3 mg/kg) を単回経口投与したとき、母動物の多くの組織中放射能濃度は投与後 2 時間に最高値を示し、血漿中放射能濃度と同様に低下した。妊娠 13 日目のラットでは、投与後 8 時間から胎児組織中に放射能が検出され、投与後 72 時間及び 168 時間に最高濃度に達した。妊娠 17 日目のラットでは、投与後 2 時間から胎児の血液、脳、肝臓、腎臓及び全身の放射能濃度が上昇し、投与後 48 時間又は 72 時間に最高濃度に達した。投与後 2~24 時間の胎児組織中放射能濃度は、母動物の血漿中濃度よりも低かった。投与後 72 時間においては、胎児の血液、腎臓及び全身の放射能濃度は母動物の血漿よりも高かった。胎児 1 匹あたりに分布した放射能は、いずれの時点においても投与量の 1%未満であった。胎児組織中の放射能は母動物に比べ緩やかに上昇したことから、リンザゴリクス及びその代謝物は胎盤を通過し、緩やかに胎児に分布すると考えられた。

(3) 乳汁への移行性²⁹⁾

該当資料なし

<参考> (ラット)

哺育ラット(分娩後8~9日目)に^[14C]リンザゴリクスコリン(3 mg/kg)を単回経口投与し、母動物の血漿及び乳汁中放射能濃度を測定した。

乳汁中放射能濃度は投与後13.3時間に C_{max} (1315.66 ng eq./mL)に達し、22.8時間の $t_{1/2}$ で低下した。乳汁中放射能濃度はいずれの時点においても血漿中放射能濃度より低く(<0.3倍)、乳汁中放射能の $AUC_{0-\infty}$ は血漿の約0.2倍であった。リンザゴリクス及びその代謝物は乳汁中に緩やかに移行したが、移行性は低いと考えられた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性³⁰⁾⁻³²⁾

血球移行性

マスバランス試験(KLH1103試験、外国人データ)

閉経後健康女性を対象に、^[14C]リンザゴリクスを単回経口投与したときの血液及び血漿中の総放射能濃度は血漿と比較して全血で約50%低く、赤血球への薬物関連物質の分布が限られていることが示された。

(*in vitro*)

^[14C]リンザゴリクス(5、20及び100 µg/mL)の血液/血漿中濃度比(R_b 値)は0.59~0.60であり、濃度に依存した変化は認められなかった。また、血球移行率は低く、1.9~3.7%であった。

<参考> (ラット)

ラットに^[14C]リンザゴリクスコリン(3 mg/kg)を単回経口投与したとき、ほぼすべての組織において投与後2時間に最高濃度に達し、広範に組織へ分布した。組織中放射能濃度は血漿より低く、血漿に対する脳及び小脳放射能濃度比は0.01であった。投与後24時間以降では、肝臓、腎臓、子宮、気管、皮膚、卵巣、膀胱及び肺において、他の組織に比べて高い放射能濃度が認められた。ラット組織への異常な分布や残留性は認められず、ほとんどの組織中放射能濃度は血漿又は血液よりも低く、特に中枢神経系への分布は低かった。

(6) 血漿蛋白結合率³³⁾⁻³⁵⁾

肝機能低下者試験及び腎機能低下者試験(18-OBE2109-009及び18-OBE2109-010試験、外国人データ)

リンザゴリクスの血漿中非結合形分率は、18-OBE2109-009試験における肝機能正常者では0.099%(CV:23%)、18-OBE2109-010試験における腎機能正常者では0.075%(CV:8%)~0.081%(CV:5%)であった。

(*in vitro*)

リンザゴリクスのヒト血漿蛋白結合率を、限外ろ過法により評価した。

リンザゴリクス(5、20及び100 µg/mL)のヒト血漿蛋白結合率は99.0~99.4%であった。

^[14C]リンザゴリクス(5、20及び100 µg/mL)の精製ヒト血漿蛋白質との結合率は、アルブミンでは92.4~94.7%、γグロブリンでは15.0~16.8%であった。

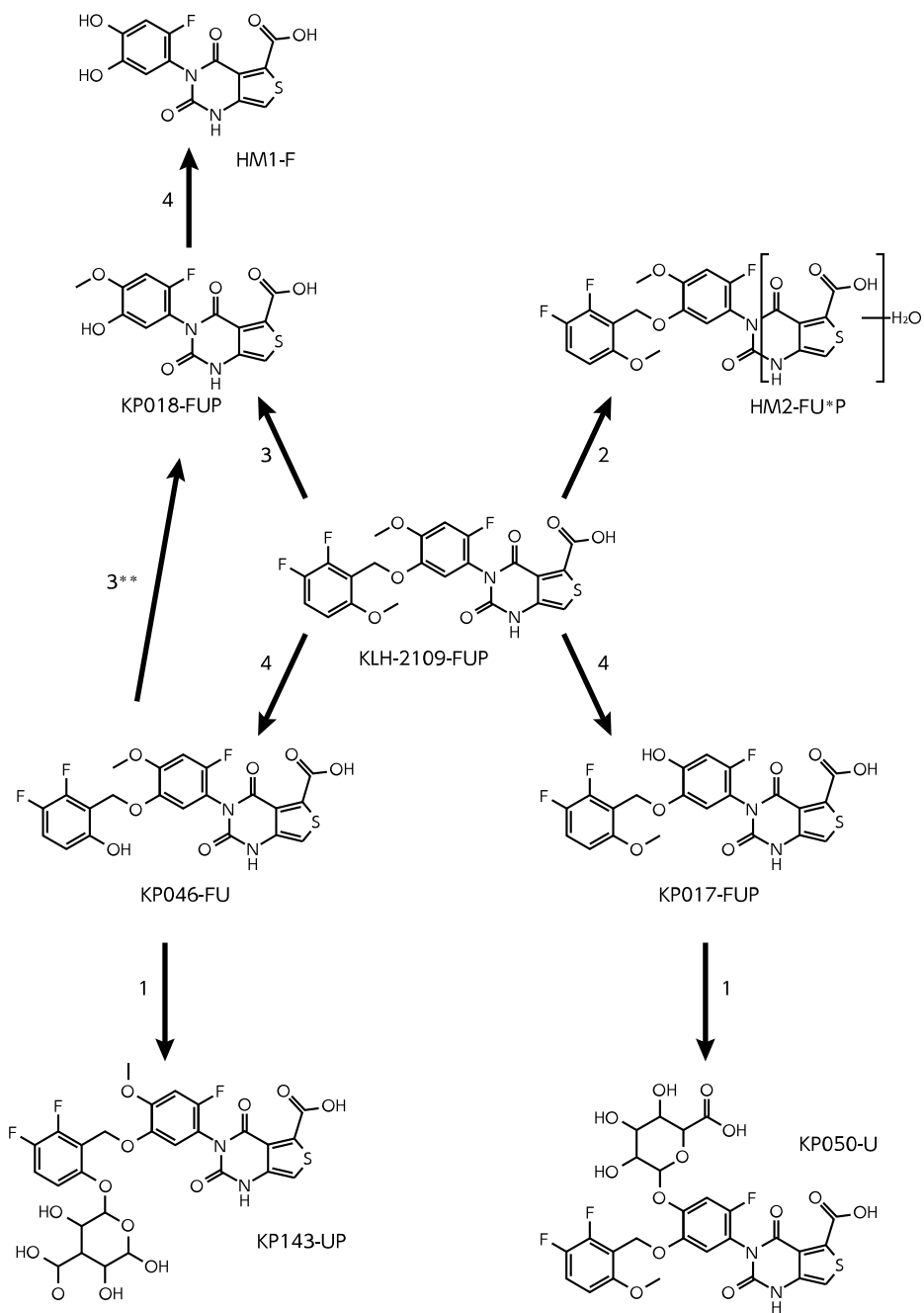
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{30), 36)}

マスバランス試験(KLH1103試験、外国人データ)

閉経後健康女性(6例)を対象に、^[14C]リンザゴリクスを単回経口投与したとき、血漿中には主に未変化体であるリンザゴリクスとして存在し(77.42%)、リンザゴリクスの代謝物はいずれも薬物関連物質の総曝露量に対して10%未満であった。

推定代謝経路



1 グルクロン酸抱合

2 水和

3 脱アルキル化

4 脱メチル化

F 糞便中に認められた代謝物

U 尿中に認められた代謝物

P 血漿中に認められた代謝物

* ラジオクロマトグラム上では検出されなかったが、質量分析では検出された代謝物

** 非臨床試験で認められた経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率³⁷⁾⁻³⁹⁾

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現ミクロソームを用いた試験において、リンザゴリクスは主に CYP2C9、CYP2C8 及び CYP3A4 により代謝された (*in vitro*)。

<参考> (*in vitro*)

- ・ CYP 誘導作用

リンザゴリクスはヒト肝細胞において CYP1A2 及び 2B6 を誘導しないこと、並びに 150 $\mu\text{mol/L}$ では CYP3A4/5 に対する誘導能を有することが示唆された。

- ・ CYP 阻害作用

リンザゴリクスは、CYP2C8 活性に対して可逆的阻害作用 (IC_{50} : 2.89 $\mu\text{mol/L}$) 及び時間依存的阻害作用 (K_i : 3.34 $\mu\text{mol/L}$, k_{inact} : 0.00639 min^{-1}) を示した。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率⁴⁰⁾

ヒトにおける主要代謝物である KP017 のヒト GnRH 受容体に対する結合親和性を示した (K_i 値 : 121 nmol/L) が、その程度はリンザゴリクスの結合親和性 (K_i 値 : 27.4 nmol/L) の 1/4.4 であった (*in vitro*)。

7. 排泄³⁰⁾

マスバランス試験 (KLH1103 試験、外国人データ)

閉経後健康女性 6 例に [^{14}C] リンザゴリクス 200 mg を単回経口投与したとき、放射能の尿中及び糞中への排泄率は、それぞれ投与量の 51.5%及び 38.4%であった。リンザゴリクス (未変化体) の尿中及び糞中への排泄率は、それぞれ投与量の 20.6%及び 4.9%であった。

8. トランスポーターに関する情報^{41), 42)}

「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照

<参考> (*in vitro*)

- ・ P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に関して基質となるか検討した結果、リンザゴリクスは OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 の基質であることが示唆された。
- ・ P-gp、BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の典型基質輸送に及ぼす影響を検討した結果、リンザゴリクスは BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 を介した基質輸送を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 195.1、11.2、32.7、99.9 及び 0.964 $\mu\text{mol/L}$ であった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害患者での検討（18-0BE2109-010 試験、外国人データ）⁴³⁾

軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者、血液透析を要する末期腎不全患者、並びに腎機能正常被験者に本剤 200 mg を単回経口投与したとき、腎機能障害の程度がリンザゴリクスの薬物動態に及ぼす影響は以下のとおりであった。（「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

	軽度腎機能障害 ^{a)} (n=6)	中等度腎機能障害 ^{b)} (n=6)	重度腎機能障害 ^{c)} (n=4)	末期腎不全 (n=6)
総リンザゴリクス				
C_{\max}	1.03 [0.90, 1.18]	1.04 [0.82, 1.31]	1.00 [0.69, 1.44]	0.83 [0.64, 1.06]
$AUC_{0-\infty}$	1.10 [0.85, 1.42]	1.19 [0.86, 1.64]	1.46 [0.98, 2.18]	1.22 [0.93, 1.60]
非結合形リンザゴリクス				
C_{\max}	1.13 [0.89, 1.45]	1.42 [0.97, 2.07]	1.39 [0.97, 2.00]	1.41 [1.12, 1.77]
$AUC_{0-\infty}$	1.21 [0.82, 1.79]	1.62 [1.01, 2.61]	2.03 [1.37, 3.01]	2.10 [1.55, 2.84]

腎機能正常被験者に対する腎機能障害患者の幾何平均値の比 [90%信頼区間]

a) eGFR : 60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満

b) eGFR : 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満

c) eGFR : 30 mL/min/1.73 m² 未満

2) 肝機能障害患者での検討（18-0BE2109-009 試験、外国人データ）⁴⁴⁾

軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者並びに肝機能正常被験者に本剤 200 mg を単回経口投与したとき、肝機能障害の程度がリンザゴリクスの薬物動態に及ぼす影響は以下のとおりであった。（「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

	軽度肝機能障害 ^{a)} (n=6)	中等度肝機能障害 ^{b)} (n=6)	重度肝機能障害 ^{c)} (n=6)
総リンザゴリクス			
C_{\max}	0.85 [0.70, 1.03]	0.85 [0.71, 1.02]	0.93 [0.76, 1.14]
$AUC_{0-\infty}$	0.89 [0.73, 1.09]	0.82 [0.68, 0.99]	1.21 [0.97, 1.51]
非結合形リンザゴリクス			
C_{\max}	0.83 [0.66, 1.04]	0.98 [0.76, 1.26]	2.22 [1.67, 2.95]
$AUC_{0-\infty}$	0.87 [0.61, 1.24]	0.94 [0.68, 1.31]	2.88 [1.76, 4.71]

肝機能正常被験者に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比 [90%信頼区間]

a) Child-Pugh 分類 A

b) Child-Pugh 分類 B

c) Child-Pugh 分類 C

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

- 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔7.1、9.5 参照〕
- 2.2 診断のつかない異常性器出血の患者〔悪性疾患の可能性ある。〕〔8. 参照〕
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1

非臨床試験より、ラットで全胚死亡が、ウサギで不妊が認められていること、また、ラットで胎盤通過性が認められていることから設定した。（「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

2.2

悪性腫瘍等による出血の可能性があり、本剤の投与により診断が遅れ悪化するおそれがあるため設定した。

2.3

医薬品の一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により過敏症が再発する可能性が高いと考えられるため、過敏症の既往が判明した患者には、本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

投与に際して、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。〔2.2 参照〕

（解説）

本剤の投与中に腫瘍が増大した場合や症状の改善がみられない場合は、悪性腫瘍等の類似疾患を有している可能性があることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT 間隔延長が起こるおそれがある。〔17.3.1 参照〕

9.1.2 粘膜下筋腫のある患者

観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、一度に大量の出血が認められた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう患者を指導すること。筋腫分娩、重度の不正出血があらわれることがある。

(解説)

9.1.1

臨床試験成績より、本剤の投与により QT 間隔が延長する可能性が示唆された。国内第Ⅲ相臨床試験 (KLH2301 及び KLH2302 試験) では以下の除外基準を設定しており、当該患者に対する安全性は確認していないことから設定した。

- ・ 臨床的に問題となる心血管疾患 (スクリーニング期開始前 24 週間以内に発現した心筋梗塞、不安定な狭心症など) の合併を有する患者
- ・ Torsades de pointes に対する危険因子の既往歴を有する患者 (たとえば、心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴)

(「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照)

9.1.2

類薬で粘膜下筋腫患者における筋腫分娩、不正出血が認められており、電子添文で注意喚起されていることから同様に設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害のある患者及び末期腎不全患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。非結合形リンザゴリクスの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16. 6. 1 参照]

9.2.2 中等度の腎障害のある患者

非結合形リンザゴリクスの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16. 6. 1 参照]

(解説)

臨床試験成績より、重度及び終末期の腎機能低下者で腎機能正常者と比較して非結合形リンザゴリクスの血中濃度が増加したことから、患者の安全性を確保するために設定した。(「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝障害のある患者

本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。非結合形リンザゴリクスの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16. 6. 2 参照]

(解説)

臨床試験成績より、重度の肝機能低下者で肝機能正常者と比較して非結合形リンザゴリクスの血中濃度が増加したことから、患者の安全性を確保するために設定した。(「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。動物試験で全胚死亡 (ラット) 及び不妊 (ウサギ) が認められている。また、動物試験 (ラット) でリンザゴリクスの胎盤通過性が認められている。[2. 1、7. 1 参照]

(解説)

非臨床試験成績より、ラットで全胚死亡が、ウサギで不妊が認められていること、また、ラットで胎盤通過性が認められていることから設定した。(「VII. 5. (2) 血液-胎盤関門通過性」及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物試験（ラット）でリンザゴリクスの乳汁移行が認められており、性腺刺激ホルモンの分泌抑制作用により乳児の生殖機能等の成熟に影響を及ぼすおそれがある。

（解説）

非臨床試験成績より、ラットで本剤の乳汁移行が認められていることから設定した。（「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は CYP2C8 に対する弱い阻害作用を有する。[16. 7. 1 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
性ホルモン剤（エストラジオール誘導体、エストリオール誘導体、結合型エストロゲン製剤、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤、両性混合ホルモン剤等）	本剤の効果が減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱させる可能性がある。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 アジスロマイシン クラリスロマイシン レボフロキサシン等 [17. 3. 1 参照]	QT 間隔延長があらわれるおそれがある。	併用により QT 間隔延長作用が増強するおそれがある。
CYP2C8 の基質となる薬剤 レバグリニド ピオグリタゾン モンテルカスト等 [16. 7. 1 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性がある。	本剤の CYP2C8 阻害作用による。

（解説）

- 性ホルモン剤
本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示すため、性ホルモン剤の投与により本剤の治療効果が減弱する可能性があることから設定した。（「Ⅵ. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤
臨床試験成績より、本剤の投与により QT 間隔の延長が起こる可能性が示唆された。QT 間隔延長作用を有する薬剤との併用により QT 間隔延長作用が増強するおそれがあることから設定した。（「Ⅴ. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）
- CYP2C8 の基質となる薬剤
レバグリニドとの薬物相互作用試験の結果、本剤は CYP2C8 の弱い阻害薬であると考えられた。本剤との併用により CYP2C8 の基質となる薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。（「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 うつ状態（1%未満）

エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。

（解説）

臨床試験成績より、エストロゲンの低下作用に基づく更年期様症状が認められている。うつに関連する重篤な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類薬と同様に設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
低エストロゲン症状	ほてり（52.4%）、多汗症、頭痛	閉経期症状、めまい	
女性生殖器及び乳房障害	不正出血（38.2%）	月経異常	乳房不快感
筋・骨格系障害	関節痛、手指等のこわばり、生化学的骨代謝マーカー上昇	骨密度減少	
皮膚障害		脱毛症	
精神・神経系障害		傾眠、不眠	易刺激性
肝障害		AST、ALT、 γ -GTPの上昇、肝機能異常	
胃腸障害		悪心、便秘	
代謝及び栄養障害		血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加、脂質異常症	食欲減退
その他	倦怠感	動悸、浮腫	

（解説）

国内第Ⅲ相臨床試験（KLH2301 及び KLH2302 試験）で認められた副作用に基づき設定した。

◆項目別副作用発現頻度一覧

	国内第Ⅲ相 臨床試験 (KLH2301)	国内第Ⅲ相 臨床試験 (KLH2302)
対象症例数	143	48
副作用発現例数	120	39
副作用発現割合	83.9%	81.3%

副作用の種類 ^{注1}	国内第Ⅲ相 臨床試験 (KLH2301)	国内第Ⅲ相 臨床試験 (KLH2302)
	例数 (%)	例数 (%)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	0 (0.0)
膣感染	1 (0.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	5 (3.5)	1 (2.1)
脂質異常症	5 (3.5)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	1 (2.1)

副作用の種類 ^{注1}	国内第Ⅲ相 臨床試験 (KLH2301)	国内第Ⅲ相 臨床試験 (KLH2302)
	例数 (%)	例数 (%)
精神障害	7 (4.9)	1 (2.1)
不眠症	3 (2.1)	0 (0.0)
易刺激性	1 (0.7)	0 (0.0)
うつ病	1 (0.7)	0 (0.0)
中期不眠症	1 (0.7)	1 (2.1)
睡眠障害	1 (0.7)	0 (0.0)

副作用の種類 ^{注1}	国内第Ⅲ相 臨床試験 (KLH2301)	国内第Ⅲ相 臨床試験 (KLH2302)
	例数 (%)	例数 (%)
神経系障害	17 (11.9)	5 (10.4)
頭痛	9 (6.3)	3 (6.3)
浮動性めまい	4 (2.8)	2 (4.2)
傾眠	3 (2.1)	1 (2.1)
くも膜下出血	1 (0.7)	0 (0.0)
記憶障害	1 (0.7)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (1.4)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (0.7)	0 (0.0)
耳不快感	1 (0.7)	0 (0.0)
心臓障害	7 (4.9)	0 (0.0)
動悸	7 (4.9)	0 (0.0)
血管障害	77 (53.8)	23 (47.9)
ほてり	77 (53.8)	23 (47.9)
高血圧	1 (0.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦 隔障害	3 (2.1)	0 (0.0)
咽喉絞扼感	2 (1.4)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.7)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (4.2)	3 (6.3)
悪心	2 (1.4)	1 (2.1)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (2.1)
便秘	2 (1.4)	1 (2.1)
下痢	1 (0.7)	0 (0.0)
腹痛	1 (0.7)	0 (0.0)
肝胆道系障害	4 (2.8)	1 (2.1)
肝機能異常	4 (2.8)	1 (2.1)
脂肪肝	1 (0.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障 害	24 (16.8)	6 (12.5)
多汗症	19 (13.3)	6 (12.5)
脱毛症	4 (2.8)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.7)	0 (0.0)
冷汗	1 (0.7)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.7)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組 織障害	25 (17.5)	0 (0.0)
関節痛	13 (9.1)	0 (0.0)
筋骨格硬直	10 (7.0)	0 (0.0)
背部痛	2 (1.4)	0 (0.0)
骨吸収亢進	2 (1.4)	0 (0.0)
腱鞘炎	2 (1.4)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.7)	0 (0.0)
筋痙攣	1 (0.7)	0 (0.0)

副作用の種類 ^{注1}	国内第Ⅲ相 臨床試験 (KLH2301)	国内第Ⅲ相 臨床試験 (KLH2302)
	例数 (%)	例数 (%)
腎および尿路障害	1 (0.7)	0 (0.0)
夜間頻尿	1 (0.7)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	74 (51.7)	25 (52.1)
月経中間期出血	53 (37.1)	20 (41.7)
重度月経出血	6 (4.2)	0 (0.0)
閉経期症状	8 (5.6)	0 (0.0)
異常子宮出血	6 (4.2)	4 (8.3)
膣出血	1 (0.7)	0 (0.0)
子宮出血	6 (4.2)	0 (0.0)
膣分泌物	1 (0.7)	0 (0.0)
不規則月経	3 (2.1)	0 (0.0)
乳房不快感	1 (0.7)	0 (0.0)
性器出血	1 (0.7)	1 (2.1)
一般・全身障害および 投与部位の状態	12 (8.4)	2 (4.2)
倦怠感	8 (5.6)	1 (2.1)
疲労	1 (0.7)	0 (0.0)
浮腫	3 (2.1)	0 (0.0)
異常感	1 (0.7)	0 (0.0)
熱感	0 (0.0)	1 (2.1)
臨床検査	35 (24.5)	3 (6.3)
アラニンアミノトラ ンスフェラーゼ増加	7 (4.9)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	4 (2.8)	0 (0.0)
γ-グルタミルトラ ンスフェラーゼ増加	5 (3.5)	1 (2.1)
血中コレステロール 増加	4 (2.8)	2 (4.2)
骨密度減少	8 (5.6)	0 (0.0)
低比重リポ蛋白増加	2 (1.4)	2 (4.2)
生化学的骨代謝マー カー上昇	10 (7.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド 増加	3 (2.1)	0 (0.0)
酒石酸抵抗性酸ホス ファターゼ増加	7 (4.9)	0 (0.0)
活性化部分トロンボ プラスチン時間延長	1 (0.7)	0 (0.0)
血中アルカリホス ファターゼ増加	1 (0.7)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	2 (1.4)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (0.7)	0 (0.0)
心電図Q T延長	1 (0.7)	0 (0.0)

注1：事象名は ICH 国際医薬品用語集 日本語版 (MedDRA/J version 25.1) を用いて表示

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

(解説)

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。「PTP の誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号)及び「PTP の誤飲対策について(改訂)」(平成 8 年 4 月 18 日付日薬連発第 304 号)に従い設定した。

誤飲の要因として、外出のため慌てて服用、会話をしながら服用など、服用の際の注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている。また、PTP シートの誤飲により食道穿孔等の非常に重篤な合併症状を呈するケースが報告されている。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁵⁾

試験項目		動物種（系統）、動物数/群	投与量又は濃度 /投与経路	結果
中枢神経系	Irwin 変法	SD 系雌ラット、雌 6 例	20、200、2000 mg/kg /経口	投与後 6 時間までの行動学的及び生理学的パラメータに影響は認められなかった。
心血管系	テレメトリー試験	覚醒雌カニクイザル、雌 4 例	10、100、1000 mg/kg /経口	投与に関連した一般症状及び体重変化は認められなかった。 大動脈血圧（収縮期、拡張期及び平均血圧）、心拍数、心電図パラメータ（RR、QRS、PR、QT 及び QTcF 間隔）及び胸腔内圧に影響は認められなかった。
	hERG 電流	hERG チャネル発現 HEK293 細胞	1、10、100 μ mol/L / <i>in vitro</i>	hERG tail 電流に影響は認められなかった。
	モルモットの摘出乳頭筋の活動電位パラメータ	Hartley 系雄モルモットの摘出乳頭筋	1、10、100 μ mol/L / <i>in vitro</i>	活動電位パラメータ（RMP、APA、APD ₃₀ 、APD ₉₀ 、APD ₃₀₋₉₀ 及び V _{max} ）に影響は認められなかった。
	心血管イオンチャンネル	hNaV1.5、hCaV1.2、hKv4.3、hKir2.1、hKCNQ1/E1 及び hKv1.5 を遺伝子導入した CHO 細胞株又は HEK293 細胞株	100 μ mol/L まで / <i>in vitro</i>	検討した心血管イオンチャンネルに影響は認められなかった。
呼吸器系	テレメトリー試験	覚醒雌カニクイザル、雌 4 例	10、100、1000 mg/kg /経口	呼吸数及び体温に影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

各種受容体、イオンチャンネル及びトランスポーターに対して結合親和性はほとんど認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁶⁾

動物種/系統	性別、動物数/群	投与量（mg/kg） /投与経路	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見
ラット/SD 系	雌雄各 5 例	1000、2000/経口	雌雄＞2000	なし
サル/カニクイ	雌 2 例	1000、2000/経口	雌＞2000	なし
イヌ/ビーグル	雌 2 例	10、100、1000/経口	雌＞1000	なし

(2) 反復投与毒性試験⁴⁷⁾

動物種 /系統 (性別、動物数 /群)	投与期間	投与量 (mg/kg/日) /投与経路 /投与方法	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット /SD 系 (雌雄各 15 例)	4 週間 (回復期間 4 週間)	20、200、2000 /経口 /1 日 1 回	雌雄：200	死亡例及び投与に関連する一般症状は認められなかった。薬理作用による生殖器系臓器・組織の萎縮（2000 mg/kg/日の雄及び 20 mg/kg/日以上 of 雌）、体重増加抑制（2000 mg/kg/日の雄）、体重増加亢進（2000 mg/kg/日の雌）、赤血球数の低値及び腎尿管壊死（2000 mg/kg/日）が認められた。投与期間末期に認められた毒性は、4 週間の回復期間後に回復した。これらの所見のうち、体重、赤血球及び尿管への影響が毒性学的に意味ある所見と考えられた。
ラット /Wistar 系 (雌雄各 10 例)	13 週間	50、150、500、 1500 /経口 /1 日 1 回	雄：150 雌：500	本薬投与に関連する死亡例及び一般症状は認められなかった。薬理作用による生殖器系臓器・組織の萎縮（500 mg/kg/日以上 of 雄及び 50 mg/kg/日以上 of 雌）及び下垂体重量の低値（1500 mg/kg/日）、体重増加抑制（1500 mg/kg/日の雄）、体重増加亢進（1500 mg/kg/日の雌）、赤血球数の低値（500 mg/kg/日以上 of 雄）、甲状腺濾胞の拡張（500 mg/kg/日以上 of 雄及び 1500 mg/kg/日の雌）、尿管における変化（1500 mg/kg/日）が認められた。これらの所見のうち、体重、赤血球、甲状腺及び腎臓の影響が毒性学的に意味ある所見と考えられた。
ラット /Wistar 系 (雌雄各 20 例)	26 週間 (回復期間 10 週間)	50、200、1000 /経口 /1 日 1 回	雄：50 雌：200	本薬投与に関連する死亡例及び一般症状は認められなかった。薬理作用による生殖器系臓器・組織の萎縮（200 mg/kg/日以上 of 雄及び 50 mg/kg/日以上 of 雌）、体重増加抑制（1000 mg/kg/日の雄）、体重増加亢進（1000 mg/kg/日の雌）、甲状腺濾胞の拡張（200 mg/kg/日以上 of 雄及び 1000 mg/kg/日の雌）が認められた。これらの所見のうち、体重及び甲状腺への影響が毒性学的に意味ある所見と考えられた。
サル /カニクイ (雌雄各 3 又は 5 例)	4 週間 (回復期間 4 週間)	10、100、1000 /経口 /1 日 1 回	雌雄：100	死亡例及び投与に関連する一般症状は認められなかった。薬理作用による生殖器系臓器・組織の萎縮（1000 mg/kg/日の雄及び 100 mg/kg/日以上 of 雌）、体重の軽度減少（1000 mg/kg/日の雄）、血清肝逸脱酵素（ALT 及び GLDH）の上昇（1000 mg/kg/日）が認められた。精細管上皮の萎縮及び精巣上体での精子減少が 4 週間の回復期間後にも 1000 mg/kg/日で認められた。これらの所見のうち、体重の軽度減少及び肝逸脱酵素の上昇が毒性学的に意味ある所見と考えられた。
サル /カニクイ (雌雄各 4 例)	13 週間	10、100、1000 /経口 /1 日 1 回	雌雄：10	本薬投与に関連する死亡例及び一般症状は認められなかった。薬理作用による生殖器系臓器・組織の萎縮（1000 mg/kg/日の雄及び 100 mg/kg/日以上 of 雌）、体重の軽度減少（1000 mg/kg/日の雄）、血清肝逸脱酵素（ALT 及び GLDH）の上昇（100 mg/kg/日以上）、肝臓重量の高値（1000 mg/kg/日の雄及び 100 mg/kg/日以上 of 雌）が認められた。これらの所見のうち、体重減少及び肝逸脱酵素の上昇が毒性学的に意味ある所見と考えられた。
サル /カニクイ (雌雄各 4 又は 6 例)	39 週間 (回復期間 20 週間)	10、100、1000 /経口 /1 日 1 回	雌雄：10	本薬投与に関連する死亡例及び一般症状は認められなかった。薬理作用による生殖器系臓器・組織の萎縮（100 mg/kg/日以上）、体重の軽度減少（1000 mg/kg/日の雄）、血清肝逸脱酵素（ALT 及び GLDH）の上昇（100 mg/kg/日以上）、肝臓重量の高値（1000 mg/kg/日）が認められた。これらの所見のうち、体重減少及び肝逸脱酵素の上昇が毒性学的に意味ある所見と考えられた。

動物種 /系統 (性別、動物数 /群)	投与期間	投与量 (mg/kg/日) /投与経路 /投与方法	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
マウス /ICR 系 (雌雄各 12 例)	13 週間	40、750、1500 /経口 /1 日 1 回	雌雄：40	本薬投与に関連する死亡が 1500 mg/kg/日の雌雄各 1 例で認められた。薬理作用による生殖器系臓器・組織の萎縮（40 mg/kg/日以上）及び下垂体重量の低値（1500 mg/kg/日の雌）、体重増加抑制（40 mg/kg/日以上の雄）、体重増加亢進（750 mg/kg/日以上の雌）、胸腺重量の高値、脾臓における髄外造血の亢進、小葉中心性肝細胞の肥大、胆嚢内胆砂及び尿細管における変化（750 mg/kg/日以上）、骨髓における赤血球造血の亢進（1500 mg/kg/日）が認められた。 これらの所見のうち、胆嚢及び腎臓への影響が毒性学的に意味ある所見と考えられた。
イヌ /ビーグル (雌雄各 3 又は 5 例)	4 週間 (回復期間 4 週間)	10、100、1000 /経口 /1 日 1 回	雌雄：100	死亡例は認められなかった。子宮菲薄化（10 mg/kg/日以上）の雌）、精巣、前立腺及び精巣上体の小型化（10 mg/kg/日以上）の雄）が認められた。肝逸脱酵素（GLDH 及び ALP）の高値、胆嚢内暗色顆粒（1000 mg/kg/日）が認められた。 これらの所見のうち肝逸脱酵素の上昇及び胆嚢内暗色顆粒が毒性学的に意味のある所見と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験⁴⁸⁾

試験	試験系	濃度・投与量	試験方法	試験結果
復帰突然 変異試験	サルモネラ・チフス菌 TA100、TA98、TA1535、 TA1537 大腸菌 WP2uvrA/pKM101	313～ 5000 µg/プレート	プレインキュベーション法 S9mix（－） S9mix（＋）	陰性 陰性
染色体異常 試験	CHL/IU 細胞	0.125～0.5 mg/mL 0.2～0.8 mg/mL	連続処理法 S9mix（－） 短時間処理法 S9mix（－） S9mix（＋）	0.5 mg/mL 陽性 0.8 mg/mL 陽性 0.8 mg/mL 陽性
不定期 DNA 合成試験	ラット/SD 系 (雄 6 例/群)	1000、2000 mg/kg	単回経口投与後の肝細胞における 正味核粒及び修復細胞出現頻度	陰性
小核試験	ラット/SD 系 (雄 12 例/群)	500、1000、 2000 mg/kg	単回経口投与後の小核を有する多 染性赤血球の出現頻度	陰性

(4) がん原性試験⁴⁹⁾

動物種 /系統 (性別、動物数/群)	投与期間	投与量 (mg/kg/日) /投与経路 /投与方法	試験結果 (最大耐 量又は無 毒性量)	特記すべき所見
ラット /Wistar 系 (雌雄各 60 例)	104 週間	5、50、500 /経口 /1 日 1 回	陰性	生存率、一般症状、触診及び眼科検査において、投与に関連する変化は認められなかった。 子宮内膜腺癌（50 及び 500 mg/kg/日群の雌）及び乳腺腺癌（50 mg/kg/日群の雌）の発生頻度の増加が認められたが偶発的であり投与に関連した腫瘍とは判断されなかった。 非腫瘍性病変として、卵巣における間質細胞空胞化の発生頻度の増加（全用量の雌）、卵巣における黄体欠如の発生頻度の増加及び乳腺における変性の発生頻度の増加（50 及び 500 mg/kg/日の雌）が認められたが薬理作用に関連したものと考えられた。
マウス /Tg-rasH2 (雌雄各 25 例)	26 週間	雄 15、50、250 雌 15、50、500 /経口 /1 日 1 回	陰性	生存率、一般症状、触診、体重、摂餌量、血液検査及び剖検において、投与に関連する変化は認められなかった。 腫瘍性病変は認められなかった。 非腫瘍性病変として、卵巣における間質腺肥大の増加（15 mg/kg/日以上）、卵巣における黄体減少（50 mg/kg/日以上）、子宮における萎縮の増加（500 mg/kg/日）が認められたが薬理作用に関連したものと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験⁵⁰⁾

試験	動物種 /系統 (性別、 動物数 /群)	投与期間	投与量 (mg/kg/日) /投与経路 /投与方法	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
受胎能及び着床 までの初期胚発 生に関する試験 (妊娠前投与)	ラット /SD 系 (雌 20 例)	交配前約 4 週間～ 交配期間 中～交尾 成立前日 まで	0.16、0.8、4、 20、100 /経口 /1 日 1 回	親動物 (一般毒性) 雌：100 親動物 (生殖機能) 雌：4 初期胚発生：4	死亡及び投与に関連する一般症 状は認められなかった。体重、 摂餌量及び剖検において本薬投 与に関連する変化は認められな かった。20 及び 100 mg/kg/日 で性周期及び着床数への影響が認 められた。
受胎能及び着床 までの初期胚発 生に関する試験 (妊娠初期投与)	ラット /SD 系 (雌 20 例)	妊娠 0～7 日	100、300、 1000 /経口 /1 日 1 回	親動物 (一般毒性) 雌：100 未満 親動物 (生殖機能) 雌：300 初期胚発生：300	死亡及び投与に関連する一般症 状は認められなかった。100 mg/kg/日以上で母動物の体重増 加量抑制が認められた。 1000 mg/kg/日で受胎産物の小 型化が認められた
胚・胎児発生に関 する試験	ラット /SD 系 (雌 25 例)	妊娠 6～17 日	30、100、300 /経口 /1 日 1 回	母動物 (一般毒 性)：300 母動物 (生殖機 能)：100 胚・胎児発生：100	死亡及び投与に関連する一般症 状は認められなかった。体重増 加量、摂餌量及び剖検に特記す べき変化は認められなかった。 300 mg/kg/日で 24 例中 3 例の 母動物に全胚死亡が認められ、 同群で着床後胚・胎児死亡率の 高値傾向及び生存胎児数の低値 傾向が認められた。催奇形作用 は認められなかった。
	ウサギ /NZW 系 (雌 22 例)	妊娠 6～18 日	0.3、3、30 /経口 /1 日 1 回	母動物 (一般毒 性)：30 母動物 (生殖機 能)：3 胚・胎児発生：3	死亡及び投与に関連する一般症 状は認められなかった。体重増 加量、摂餌量及び剖検に特記す べき変化は認められなかった。 30 mg/kg/日の 22 例中 15 例が 妊娠しなかった。 30 mg/kg/日において評価に用 いた腹数は 7 例であり、胚・胎 児発生に対する影響を評価する うえで不十分と判断した。催奇 形作用は認められなかった。
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	ラット /SD 系 (雌 22 例)	妊娠 6～ 哺育 20 日	30、100、300 /経口 /1 日 1 回	母動物 (一般毒 性)：300 母動物 (生殖機 能)：100 出生児の発育・生 殖機能：300	母動物に関して、死亡及び投与 に関連する一般症状は認められ なかった。体重、摂餌量及び剖 検に特記すべき変化は認められ なかった。300 mg/kg/日で 22 例 中 3 例の母動物に全胚死亡が認 められ、出産率の低値傾向が認 められた。出生児に関して、一 般症状、体重、発育分化、感覚機 能、学習及び行動並びに生殖機 能に影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性⁵¹⁾

試験	試験系	濃度・投与量	試験方法	試験結果
ニュートラルレッド 取り込み光毒性試験	Balb/c マウス 3T3 線維芽細胞	7.0～ 400.0 mg/L	紫外線 A 波 (UVA) 照射下と非 照射下における細胞生存率 (細胞へのニュートラルレッ ドの取り込み) から PIF を算 出。	陽性 (PIF>5)
有色ラットを用いた 単回投与光毒性試験	ラット/LE 系 (雌 5 例/群)	10、100、 1000 mg/kg	単回経口投与後、眼及び皮膚 に紫外線を照射。	陰性 (皮膚又は眼に対す る光毒性を示唆する 眼科学的及び病理組 織学的変化なし。)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること。

有効成分：リンザゴリクス 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり（準備中）

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

2022 年 6 月 14 日（EU）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
イセルティ錠 100mg	2025 年 12 月 22 日	30700AMX00270000	薬価基準未収載	—

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

再審査期間 8 年 : 2025 年 12 月 22 日～2033 年 12 月 21 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して 1 年を経過するまで、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
イセルティ錠 100mg				

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

	ID	PMID
1) 平松 祐司. 子宮筋腫の臨床 (第 1 版). 2008 : p. 12-18, 74-91, 株式会社メジカルビュー社		
2) 百枝 幹雄. 子宮筋腫・子宮内膜症・子宮腺筋症 診療マニュアル (初版). 2013 : p. 18-27, 38-49, 株式会社診断と治療社		
3) 公益社団法人 日本産婦人科学会／公益社団法人日本産婦人科医会 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2023 (初版). 2023 : p. 70-73		
4) 社内資料: 第 I 相臨床試験 (KLH1101) (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 7. 6. 2)		
5) 社内資料: QT/QTc 試験 (17-OBE2109-001) (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 7. 6. 11)		
6) 社内資料: 国内第 III 相臨床試験 (KLH2301) (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 7. 6. 12)		
7) Higham JM, et al. : Br J Obstet Gynaecol. 1990 ; 97 (8) : 734-739		2400752
8) 社内資料: 国内第 III 相臨床試験 (KLH2302) (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 7. 6. 13)		
9) Dworkin RH, et al. : Pain. 2005 ; 113 (1-2) : 9-19		15621359
10) 社内資料: 海外第 III 相臨床試験 (PRIMROSE 1) (16-OBE2109-008) (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 7. 6. 14)		
11) 社内資料: 海外第 III 相臨床試験 (PRIMROSE 2) (16-OBE2109-009) (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 7. 6. 15)		
12) 社内資料: 薬理試験 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 6. 2. 2)		
13) Tezuka M, et al. : Clin Exp Pharmacol Physiol. 2022 ; 49 (10) : 1082-1093		35690889
14) Donnez J, et al. : J Clin Med. 2021 ; 10 (5) : 1085		33807739
15) Rzewuska AM, et al. : J Clin Med. 2023 ; 12 (3) : 1008		36769656
16) 社内資料: ヒト GnRH 受容体に対する結合親和性 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1)		
17) 社内資料: ヒト GnRH 受容体に対する拮抗作用 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2)		
18) 社内資料: カニクイザルにおける LH 分泌に対する作用 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 5)		
19) 社内資料: カニクイザルにおけるホルモン動態及び月経周期に対する作用 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 6)		
20) 社内資料: 薬物相互作用 (CYP3A4 基質) 及び食事の影響試験 (16-OBE2109-005) (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 7. 6. 6)		
21) 社内資料: 薬物相互作用試験 (CYP2C8 基質) (18-OBE2109-006) (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 7. 6. 8)		
22) 社内資料: 薬物相互作用試験 (OAT3 基質) (18-OBE2109-007) (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 7. 6. 9)		
23) 社内資料: 薬物相互作用試験 (OATP1B1 基質) (22-OBE2109-001) (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 7. 6. 10)		
24) 社内資料: 薬物相互作用試験 (OATP1B1/1B3 阻害薬) (17-OBE2109-006) (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 7. 6. 7)		
25) 社内資料: 吸収 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 1)		
26) 社内資料: その他吸収試験 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 6. 4. 3. 3)		
27) 社内資料: ラットにおける [¹⁴ C] リンザゴリクスコリン塩の腸肝循環 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 6. 4. 6. 1. 3)		
28) 社内資料: 胎盤通過試験 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 6. 4. 4. 4)		
29) 社内資料: 乳汁移行試験 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2. 6. 4. 6. 2)		

- 30) 社内資料：マスバランス試験 (KLH1103) (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.7.6.3)
- 31) 社内資料：[¹⁴C]リンザゴリクスの血球移行性 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.1.1.4)
- 32) 社内資料：組織分布試験 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 33) 社内資料：リンザゴリクスの血漿蛋白結合 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.1.1.2)
- 34) 社内資料：[¹⁴C]リンザゴリクスの血漿蛋白結合 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1)
- 35) 社内資料：分布 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.7.2.3.2)
- 36) 社内資料：代謝及び排泄 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.7.2.3.3)
- 37) 社内資料：薬物動態試験 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.6.4)
- 38) 社内資料：代謝 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.1.2)
- 39) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.1.3)
- 40) 社内資料：ヒト主要代謝物の GnRH 受容体に対する結合親和性 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.4.2.1.9)
- 41) 社内資料：薬物トランスポーターに対する相互作用 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.6.4.7.6)
- 42) 社内資料：外因性要因及び薬物相互作用 (2025x 年 12 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 43) 社内資料：腎機能低下者試験 (18-OBE2109-010) (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.7.6.5)
- 44) 社内資料：肝機能低下者試験 (18-OBE2109-009) (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.7.6.4)
- 45) 社内資料：安全性薬理試験 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.6.2.4、2.6.3.4)
- 46) 社内資料：単回投与毒性試験 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.6.6.2)
- 47) 社内資料：反復投与毒性試験 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.6.6.3、2.6.7)
- 48) 社内資料：遺伝毒性試験 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.6.6.4、2.6.7)
- 49) 社内資料：がん原性試験 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.4.4.4、2.6.6.5)
- 50) 社内資料：生殖発生毒性試験 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.6.6.6、2.6.7)
- 51) 社内資料：その他の毒性試験 (2025 年 12 月 22 日承認、CTD2.6.6.9、2.6.7)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<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

<効能又は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。

<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。

<用法及び用量に関連する注意>

- 7.1 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 1～5 日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。[2.1、9.5 参照]
- 7.2 エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6 ヶ月を超える投与は原則として行わないこと。6 ヶ月を超える投与の安全性は確立していない。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

海外での承認状況（2025 年 11 月時点）

<EU（2025 年 3 月改訂）>

会社名	Theramex Ireland Limited
販売名	Yselyt 100 mg film-coated tablets Yselyt 200 mg film-coated tablets
剤形	Film-coated tablet (tablet). <u>Yselyt 100 mg film-coated tablets</u> Round, pale yellow, film-coated tablets of 10 mm diameter, debossed “100” on one side and plain-faced on the other side. <u>Yselyt 200 mg film-coated tablets</u> Oblong, pale yellow, film-coated tablets of 19 mm by 9 mm, debossed “200” on one side and plain-faced on the other side.
含量	<u>Yselyt 100 mg film-coated tablets</u> Each film-coated tablet contains 100 mg of linzagolix (as choline salt). <i>Excipient(s) with known effect</i> Each film-coated tablet contains 119.4 mg lactose. <u>Yselyt 200 mg film-coated tablets</u> Each film-coated tablet contains 200 mg of linzagolix (as choline salt). <i>Excipient(s) with known effect</i> Each film-coated tablet contains 238.8 mg lactose. For the full list of excipients, see section 6.1.
承認年月	Date of first authorisation: 14 June 2022
効能又は効果	4.1 Therapeutic indications Yselyt is indicated in adult women of reproductive age for: - treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids, - symptomatic treatment of endometriosis in women with a history of previous medical or surgical treatment for their endometriosis (see section 5.1).

用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p>Yselty treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the diagnosis and treatment of uterine fibroids and/or endometriosis.</p> <p>The recommended dose of Yselty is:</p> <p><i>For Uterine Fibroids:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · 100 mg or, if needed, 200 mg once daily with concomitant hormonal add-back therapy (ABT, estradiol 1 mg and norethisterone acetate 0.5 mg tablet once daily), see section 5.1. · 100 mg once daily for women in whom ABT is not recommended or who prefer to avoid hormonal therapy (see section 5.1) · 200 mg once daily for short-term use (< 6 months) in clinical situations when reduction of uterine and fibroid volume is desired (see section 5.1). Fibroid size may increase when the treatment is stopped. Due to the risk of bone mineral density (BMD) decrease with prolonged use, the 200 mg dose without concomitant ABT should not be prescribed for longer than 6 months. <p><i>For Endometriosis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · 200mg once daily with concomitant hormonal add-back therapy <p>Pregnancy must be ruled out prior to initiating treatment with Yselty.</p> <p>Yselty should preferably be started in the first week of the menstrual cycle and should be taken continuously once daily.</p> <p>In patients with risk factors for osteoporosis or bone loss, a dual X-ray absorptiometry (DXA) scan is recommended prior to starting Yselty treatment (see section 4.4).</p> <p>Yselty can be taken without interruption. A DXA scan is recommended after 1 year of treatment for all women, and there is a need for continued BMD monitoring thereafter (see section 4.4).</p> <p><i>Missed dose</i></p> <p>If a dose is missed, treatment must be taken as soon as possible and then continued the next day at the usual time.</p> <p><i>Special populations</i></p> <p><u>Hepatic impairment</u></p> <p>No dose adjustment is necessary in women with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or B). Yselty should be avoided in women with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see sections 4.4 and 5.2).</p> <p><u>Renal impairment</u></p> <p>Prescribers are recommended to monitor for adverse reactions in women who have mild renal impairment (eGFR = 60–89 mL/min; see section 4.4 and 5.2) although no dose adjustment is required. Yselty should be avoided in women with moderate (eGFR = 30–59 mL/min), severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min) or end-stage renal disease (see sections 4.4 and 5.2).</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>There is no relevant use of Yselty in children aged under 18 years for the indication of treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids. The safety and efficacy of Yselty in children aged under 18 years for the indication of treatment of endometriosis has not been established.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Oral use.</p> <p>Yselty can be taken with or without food (see section 5.2).</p> <p>The 200 mg dose can be taken as either one 200 mg tablet or two times a 100 mg tablet.</p>
--------	--

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、EU (SmPC) とは異なる。なお、オーストラリア分類の情報はない。

<本邦における使用上の注意>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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。動物試験で全胚死亡(ラット)及び不妊(ウサギ)が認められている。また、動物試験(ラット)でリンザゴリクスの胎盤通過性が認められている。[2. 1、7. 1 参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物試験(ラット)でリンザゴリクスの乳汁移行が認められており、性腺刺激ホルモンの分泌抑制作用により乳児の生殖機能等の成熟に影響を及ぼすおそれがある。

<EU (SmPC の記載) (2025 年 3 月改訂) >

4.3 Contraindications

・ Pregnancy or breast-feeding (see section 4.6)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Linzagolix with or without ABT has not been demonstrated to provide contraception. Women of childbearing potential at risk of pregnancy have to use effective non-hormonal contraception while on treatment with Yselty.

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of linzagolix in pregnant women.

Studies in animals have shown that exposure to linzagolix early in pregnancy may increase the risk of early pregnancy loss (see section 5.3). Based on the pharmacological effects, an adverse effect on pregnancy cannot be excluded.

Yselty is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). Treatment should be discontinued if pregnancy is confirmed.

Breast-feeding

Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of linzagolix in milk (for details see 5.3).

It is unknown whether linzagolix/metabolites are excreted in human milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded.

Yselty is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3).

5.3 Preclinical safety data

Reproductive and developmental toxicity

Due to its mechanism of action, linzagolix prevented conception and reduced implantation in rat fertility studies and resulted in embryo-foetal mortality, total litter loss or abolished pregnancy in rat and rabbit embryo-foetal studies.

No teratogenic effects and no adverse effect on the pre- and postnatal development were observed in a rat study.

Dose levels of 100 mg/kg and 3 mg/kg linzagolix were shown to be the No observed adverse effect level (NOAEL) for reproductive function and embryo-foetal development in the main embryo-development studies in rat and rabbit, respectively (corresponding to respectively 5.9 and 0.004 times the maximum recommended human dose based on AUC).

Lactation

Linzagolix was shown to be excreted in milk of rats. Up to 96 h after administration, the radioactivity concentration was lower in milk than in plasma (less than 0.3 times).

2) 小児等に関する記載

日本の電子添文では、「9.7 小児等」の項は設定されていない。

<EU (SmPC の記載) (2025 年 3 月改訂) >

4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

There is no relevant use of Yselty in children aged under 18 years for the indication of treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

