ディナゲスト錠 1mg
ディナゲスト OD 錠 1mg

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

持田製薬株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 開発の目的 4
2.5.1.2 子宮腺筋症の現状 4
2.5.1.3 MJR-35 を子宮腺筋症治療の目的で開発する理由 7
2.5.1.4 開発の経緯 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1 子宮腺筋症患者における卵巣機能抑制作用 15
2.5.3.2 子宮腺筋症に対する MJR-35 の作用機序 16
2.5.4 有効性の概括評価 17
2.5.4.1 有効性を評価する試験 17
2.5.4.2 有効性評価における主要エンドポイント 17
2.5.4.3 有効性解析対象集団の特性 19
2.5.4.4 有効性に関する結果 20
2.5.4.5 有効性に影響を及ぼす因子の検討 27
2.5.4.6 用法・用量に関する考察 30
2.5.5 安全性の概括評価 34
2.5.5.1 総括的安全性評価計画 34
2.5.5.2 全般的な曝露状況 36
2.5.5.3 安全性評価対象集団の特性 37
2.5.5.4 安全性の成績 37
2.5.5.5 臨床検査値の評価 59
2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 60
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 62
2.5.5.8 市販後データ 63
2.5.5.9 安全性の結論 64
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 67
2.5.6.1 ベネフィット 67
2.5.6.2 リスク 68
2.5.6.3 本剤の臨床的位置づけ 69
2.5.7 参考文献 71

略号一覧

略号	定義
BMI	ボディマス指数（Body Mass Index）
CA125	卵巣癌・子宮内膜症等診断のための糖鎖抗原マーカー（Cancer Antigen 125）
DXA	二重 X 線吸収法（Dual-energy X-ray Absorptiometry）
FAS	最大の解析対象集団（Full Analysis Set）
Gn-RH	ゴナドトロピン放出ホルモン（Gonadotropin releasing hormone）
LEP 製剤	低用量エストロゲン･プロゲスチン配合剤（Low dose estrogen- progestin）
LOCF	欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと（Last Observation Carried Forward）
MedDRA/J	ICH（日米欧州連合医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J）
NSAID	非ステロイド系消炎鎮痛剤（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug）
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団（Pre Protocol Set）
PT	ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の 5 階層構造の一つである基本語（Preferred Term）
SF-36 QOL	健康関連 QOL（HRQOL: Health-Related Quality of Life）を測定する尺度（MOS 36-item Short Form Health Survey）
VAS	視覚アナログ尺度（Visual Analogue Scale）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 開発の目的

申請医薬品の目標疾患は「子宮腺筋症」であり、効能・効果は「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」である。

2.5.1.2 子宮腺筋症の現状

（1）疾患の定義、子宮内膜症との違い

子宮腺筋症は、子宮内膜あるいはその類似組織（組織学的および生物学的に子宮内膜の特徴を備えた組織）が、子宮体部筋層内に発育する疾患を表す。一方、子宮内膜症は、子宮内膜あるいはその類似組織が、子宮体部内膜層および子宮体部筋層以外の骨盤内臓器で増殖する疾患とされる[1)]。両者の間に異所性子宮内膜組織という組織学的類似性が存在し、ホルモン反応性（エストロゲン依存性）を有する点で共通することから、過去に、子宮腺筋症を内性子宮内膜症と呼称し、子宮内膜症の一部と考えられた時期があった[2)]。

しかしながら、子宮腺筋症と子宮内膜症は、以下の 1）に示す発生機序が異なるとの観点から、1993 年に日本産科婦人科学会より刊行された子宮内膜症取扱い規約において両者は別疾患とされた。

現在、両疾患の違いは以下の 1）～3）の観点から説明されている。

1）発生機序が異なること

子宮腺筋症では子宮内膜腺と間質が子宮筋層内に観察され、腺筋症組織と正常子宮内膜組織との接合部が認められることもあることから[2)]、子宮腺筋症の発生機序は、子宮内膜直接侵入説（子宮内膜の基底層と筋層間の境界が破綻し子宮内膜が直接筋層内に侵入・発育することで発症したとする説）が有力と考えられている[3)]。一方、子宮内膜症の発生機序は、子宮内膜移植説（逆流月経血中に含まれる子宮内膜細胞が骨盤腹膜に生着したとする説）や、体腔上皮化生説（骨盤内臓器を被覆している腹膜中皮が子宮内膜様組織に形態学的に変化したとする説）が有力と考えられている[4)]。

2）臨床像が異なること

子宮腺筋症と子宮内膜症の間には、前述の発症部位および発生機序の違いに加え、症状、所見に差異が認められている。

子宮腺筋症は子宮内膜の子宮筋層内での発育、増大と周囲を取り巻く子宮筋の肥厚から成っており、60～80%の患者で子宮の肥大を示す[5)]。子宮腺筋症の一般的な症状は、月経時の疼痛、過多月経およびそれに起因する貧血である。その中で下腹痛や腰痛を伴う月経時の疼痛（月経困難症）が最も典型的な症状であり、70%に認められる。子宮腺筋症による月経時の疼痛は続発性で、月経発来の 1～2 日前から月経の間持続する激しい骨盤痛であり、日常生活が著しく障害される。通常は下腹部・腰部に限定するが、時に背部や大腿部に放散する。

痛みは年齢とともに増悪傾向を示し、経産婦においても同様の傾向を示す。過多月経は腫大した子宮と子宮収縮不全により 40%に認められる [2)]。

子宮内膜症は、子宮内膜に類似した組織が子宮外の組織や臓器に、異所性に存在し増生するために生じる病態をいう [4)]。子宮内膜症の症状においても好発部位である卵巣や腹膜の病巣に起因する月経時の疼痛が特徴的であるが、腹膜病巣の範囲や癒着の進行に応じて、月経時以外にも下腹痛、腰痛、性交痛や排便痛を発生するようになる [4)]。

不妊症や流産との関連性は、子宮腺筋症患者の不妊率は 4.2%、未産率 10.2%であり、子宮内膜症患者の不妊率 47.5%、未産率 61.2%に比較して不妊との関連は少ないとされている [6)]。

3）子宮腺筋症と子宮内膜症の発症の好発年齢が異なること

子宮腺筋症は、子宮内膜症と同様、エストロゲンにより発育、増大すると考えられているが、子宮内膜症が比較的若年層に発生し、不妊症を高率に合併する。一方、子宮腺筋症は性成熟期から更年期にかけ好発し、発症年齢は 40 歳代にそのピークを有し、閉経周辺期女性の 15～20%に本症が存在するとされ、多くは経産婦である [2)]。また、子宮腺筋症の傷病名で受療中の年代別患者数を調査した、日本医療データセンターの P-market データベース（2014）においても同様の成績が得られている（表 2.5.1.2-1）。子宮腺筋症患者における近年の疫学調査においても同様の成績が得られており [7)]、これらのこともまた、両疾患の発生機序や促進因子が異なることの根拠の一つと考えられている [2)]。

表 2.5.1.2-1　子宮腺筋症の傷病名で受療中の年代別患者数

年齢階層別	推計実患者数	比率
15-19歳	91	0.16%
20-24歳	1093	1.94%
25-29歳	3405	6.04%
30-34歳	5155	9.14%
35-39歳	8151	14.45%
40-44歳	15774	27.96%
45-49歳	15082	26.73%
50-54歳	6059	10.74%
55-59歳	1210	2.14%
60-64歳	397	0.70%
計	56417	100%

（日本医療データセンターP-market データベース（2014）より改変）

（2）子宮腺筋症の鑑別

子宮腺筋症は、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮内膜増殖症など子宮体部でエストロゲン依存性に進行する関連疾患と症候学的に共通点が多いため、これらの疾患との合併が臨床の場でたびたび問題になる。本症と関連疾患との合併率は、子宮筋腫は 38.4～58.0%、子宮内膜症は 3.7～53.8%、子宮内膜増殖症は 1.8～36.3%と報告されている [1)]。このため、何らかの症状

が発現した場合でも同時に存在する子宮内膜症や子宮筋腫の症状が含まれていることが考えられる。

子宮腺筋症の確定診断は、組織学的に子宮筋層内に異所性子宮内膜を確認することであるが[1)]、摘出子宮の病理学的検査で初めて診断されることも少なくなく[2)]、子宮生検は侵襲による患者の負担が大きい。また、子宮腺筋症と同様に子宮体部筋層に発症する子宮筋腫と異なって子宮腺筋症病巣の核出は困難と考えられることから、子宮筋腫とは治療方針が異なり、両者を非侵襲的に鑑別する意義は高い。近年、画像診断技術の著しい進歩により、子宮腺筋症と類似疾患である子宮筋腫との画像診断による鑑別や子宮腺筋症病巣に特徴的な画像の描出が可能となり、患者に大きな負担を強いることなく子宮腺筋症の鑑別診断が可能となっている[2)]。経腟超音波断層法検査および磁気共鳴法検査の診断精度は、感度（それぞれ 74%および 78%）、特異度（87%および 88%）とも両者で同等と報告されている[8)]。また、経腟超音波断層法検査および磁気共鳴法検査を組合せた結果、96%の症例において子宮腺筋症の鑑別が可能であったとの報告も見られる[9)]。

（3）子宮腺筋症の治療法と問題点

子宮腺筋症の治療には、外科的方法（手術療法）と内科的方法（ホルモン療法）がある[1)]。新女性医学大系「子宮内膜症, 子宮腺筋症」には、治療法の選択は、治療目的を明確にすることが重要とされ、患者の年齢と、妊孕能の温存が必要かによって大きく以下の 1）～3）の場合に分かれると記載されている（図 2.5.1.2-1）[2)]。子宮腺筋症患者の典型的な臨床症状は月経時の疼痛であり、日常生活を障害するほど強い疼痛を訴える患者が多いことから、疼痛を改善するための治療が優先されている[10)]。

1） 挙児希望のある患者の妊孕能温存を目的とする場合は、妊娠に至るまでの間の臨床症状の改善を目的としてホルモン療法が選択されている。効果がない場合は子宮温存縮小術（手術療法）も試みられている。
2） 妊孕能温存を目的とせず、臨床症状の改善のみを目的とする場合は、子宮摘出術が最も確実な根治療法であるが、手術を望まない場合はホルモン療法による長期間の保存的治療が選択されている。
3） さらに、手術療法を行う場合に病巣の縮小を目的とした術前の補助療法としてホルモン療法が行われることもある。

とりわけ、近年、出産年齢の高齢化に伴い、妊孕能温存を必要とする患者が増加しており、1）によるホルモン療法の必要性が高まっている[10)]。

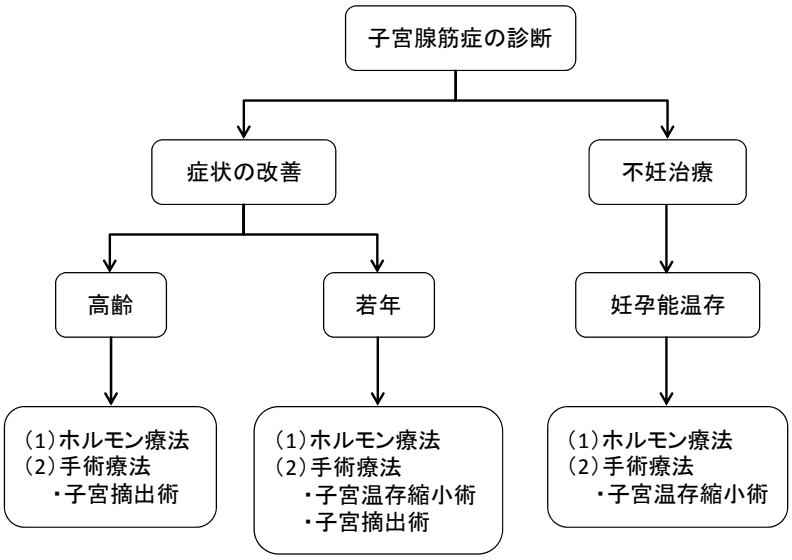


図 2.5.1.2-1 子宮腺筋症治療法の選択

手術療法では、通常、子宮全摘術が行われ、根治療法とされるが、侵襲が大きく妊孕性も損なうため、挙児希望がない重症例に限定される。子宮温存を目的として子宮腺筋症病巣を切除する手術療法が試みられているが、子宮筋腫核のように偽皮膜による正常筋層部分との境界が明瞭ではなく、病巣範囲の特定が困難なことから手術の有効性と安全性は確立していない[8)]。

ホルモン療法は、月経を停止させることにより、月経に随伴する疼痛や過多月経を改善できると考えられることから、1）月経時の疼痛、過多月経および貧血の改善など臨床症状の改善と、2）病巣縮小を目的とした術前の補助療法の目的で実施される[2)]。子宮腺筋症による疼痛は、NSAID などの鎮痛剤でコントロールすることが困難で、ホルモン療法に頼らざるを得ない場合が多い[11)]。ホルモン療法には、子宮腺筋症がエストロゲン依存性疾患でホルモン反応性が子宮内膜症と類似していることから、子宮内膜症のホルモン療法に準じて Gn-RH アゴニスト、ダナゾール、LEP 製剤あるいはプロゲスチンが用いられている[8)]。しかしながら、いずれの薬剤も子宮腺筋症に対する治療効果は明確に検証されておらず、国内および国外のいずれにおいても子宮腺筋症の適応を有していないものの、他に適切な治療薬がないことから、国内および国外において子宮腺筋症に対して使われる理由の一つとなっている[2, 12)]。これらの薬剤は、子宮内膜症と同様に、重症度や患者の希望に応じて、鎮痛剤の無効例に対して用いられている[11)]。しかしながら、Gn-RH アゴニストやダナゾールによる治療は、副作用による投与期間の制限があり、治療後の症状の再発も早いことから[2, 10)]、治療を継続するために、患者ごとに年齢や副作用を考慮しながらホルモン療法薬の選択に苦慮している実態がある。

例として、中熊ら[13)]はホルモン療法について、「子宮腺筋症の疼痛に対する薬物療法には、さまざまなものがあるが、その効果の不安定さ（長期投与において治療抵抗性となる場合が

あること）や薬理作用から来る副作用により、長期にわたり安定した投与を行うことは容易ではない。」と報告している。

甲賀ら[14]は、「将来的な挙児希望があり子宮温存を望む子宮腺筋症症例に対して積極的に、低用量ピル、Gn-RH アゴニスト、ダナゾールなどの薬物治療を行い、子宮全摘術を回避してきた。しかし、低用量ピル無効例、および低用量ピルが慎重投与となる 40 代以降の症例では、Gn-RH アゴニストの長期投与が余儀なくされることが多かった。その場合は、低用量のホルモン補充を併用するアドバック療法、投与間隔を広げるインターミッテント療法などを試みてきたが、それでも副作用や、保険診療上の制約から経済的負担が高いなどの理由により、患者のコンプライアンスは必ずしも高くはなかった。」と報告している。

以上のように、妊孕能温存治療が必要な子宮腺筋症患者に対して長期に安全に使用できる薬物療法が国内および国外のいずれにおいても現在確立していないことが問題とされている。

2.5.1.3 MJR-35 を子宮腺筋症治療の目的で開発する理由

MJR-35 の有効成分であるジエノゲスト（JAN：ジエノゲスト、INN：dienogest）は、イエナファーム社（現 Bayer Pharma AG 社のグループ会社）にて合成された新規の 19-ノルテストステロン誘導体である。子宮内膜症治療剤ディナゲスト錠 1 mg として 2008 年に国内で発売された。MJR-35 は長期投与が可能で、選択的プロゲステロン受容体アゴニスト作用に基づく卵巣機能抑制作用および子宮内膜増殖抑制作用を有する。

ディナゲスト錠 1 mg 既承認時の臨床試験成績より、以下の作用が認められている（初回申請資料第 2 部「2.4 非臨床試験概括評価」、「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」および「2.7.2 臨床薬理の概要」）

（1） MJR-35 2 mg/日の 21 日間投与により、健康成人女性において、通常の月経周期にみられる血清エストラジオールおよびプロゲステロン濃度の上昇の抑制、血清黄体形成ホルモンおよび卵胞刺激ホルモン濃度の一過性の上昇の消失が認められた。

（2） MJR-35 1～4 mg/日の 16～24 週間投与により、子宮内膜症患者において、血清エストラジオール濃度は用量の増量に伴い低値を示した。また、MJR-35 1～4 mg/日の全例で、血清プロゲステロン濃度は卵胞期の基準値以下であり、排卵抑制が示唆された。

（3） MJR-35 2 mg/日の 16 週間投与により、子宮内膜症患者において、本剤のプロゲステロン作用による子宮内膜の偽脱落膜化が認められた。また、ヒト子宮内膜間質細胞を用いた in vitro 試験で、細胞増殖の抑制が認められた。

子宮腺筋症は子宮内膜症と同様、エストロゲン依存性の疾患とされ[2]、子宮腺筋症と子宮内膜症のいずれの病巣においても子宮内膜類似の組織が認められる。また、子宮腺筋症細胞においてもプロゲステロン受容体の発現が見られることから[15]、MJR-35 2 mg/日の卵巣機能

抑制作用および子宮内膜細胞に対するプロゲステロン作用により、子宮腺筋症に対しても有効性が期待される。

安全性の面において、MJR-35 の最も発現頻度の高い副作用は不正子宮出血（ディナゲスト錠 1mg およびディナゲスト OD 錠 1mg 添付文書における「不正出血」と同義）である。この発現機序は、プロゲスチン投与により偽脱落膜化した子宮内膜からの破綻出血と同様に考えられている [16]。子宮内膜症患者を対象とした前期第 II 相試験（MJR35-11EMS21 試験）、後期第 II 相試験（MJR35-11EMS24 試験）、非劣性試験（MJR35-11EMS31 試験）および臨床薬理試験（MJR35-11EMS52 試験）の 4 試験を併合した成績において、子宮筋腫または子宮腺筋症合併のある子宮内膜症患者では、合併のない患者に比べ、不正子宮出血による貧血の発現頻度が高い傾向がみられた。

市販後に、重度の貧血を伴う重篤な不正子宮出血の副作用例が報告され、そのいずれもが子宮筋腫または子宮腺筋症の合併例であったことから、添付文書の「慎重投与」の項に「子宮筋腫又は子宮腺筋症のある患者（出血症状の増悪のおそれがある。）」を設定し、「重大な副作用」の項に「不正出血、貧血」を追加記載した（2009 年 1 月）。

その後、市販後の副作用報告において、大量出血を発現し、輸血を要した症例が認められたことから、再度添付文書の改訂を行った。大量出血を発現した症例は、いずれも子宮腺筋症または子宮筋腫を有する患者であったことから、「慎重投与」の項に子宮腺筋症又は子宮筋腫のある患者において、「まれに大量出血を起こすおそれがある」旨を追加記載し、「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に、「大量の出血」の発現および発現時の処置として「輸血」を追加記載した（2013 年 5 月）。

このため、MJR-35 は子宮内膜症の適応を有するものの、子宮腺筋症を合併する患者では慎重投与のため、不正子宮出血に配慮した使用法に苦慮している。しかも、子宮腺筋症と子宮内膜症の合併頻度は高いことが知られている [1]。また、MJR-35 は子宮腺筋症単独例に対しても効果を期待されて使用されているが、子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験が実施されていないため、適切な使用法は明らかでない。

これらのことから、子宮腺筋症患者における適切な用法・用量、使用上の注意、治療対象とすべき患者集団等を明確にすることは、MJR-35 の適正使用の観点から有用であると考え、子宮腺筋症に対する MJR-35 の有効性および安全性の検討を開始した（2.5.4.6 用法・用量に関する考察および 2.5.5.4.2 （3）不正子宮出血および貧血のリスクと安全性に配慮した実施基準との関連性）。

2.5.1.4 開発の経緯

（1）非臨床試験の経緯

MJR-35 の非臨床試験成績は、子宮内膜症の初回申請時に報告済みである。MJR-35 は選択的プロゲステロン受容体アゴニスト作用に基づく卵巣機能抑制作用（排卵および月経を抑制する作用ならびに血中エストラジオール濃度の上昇を抑制する作用）および子宮内膜増殖抑

制作用を有し、子宮内膜症と同様の薬理作用により、子宮腺筋症に対しても有効性を示すと考えられること、また、本申請における用法・用量（通常、成人にはジエノゲストとして 1 日 2 mg を 2 回に分け、月経周期 2~5 日目より経口投与する）は、既承認の子宮内膜症における用法・用量と同じであることから、新たに追加すべき試験項目はないと判断した。

（2）臨床開発の経緯

臨床試験の開始に先立ち 20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]について、「医薬品[redacted]相談」を実施した。

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した MJR3511A21 試験において、子宮腺筋症患者に MJR-35 1 mg/日、2 mg/日または 4 mg/日を 1 日 2 回に分け 16 週間経口投与し、MJR-35 の有効性および安全性を探索的に検討した。

20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]について、「医薬品[redacted]相談[redacted]」を実施した。

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した MJR3511A22 試験において、子宮腺筋症患者に MJR-35 1 mg/日、2 mg/日またはプラセボを 1 日 2 回に分け 16 週間経口投与し、MJR-35 の有効性および安全性を検討ならびに臨床推奨用量を検討した。

20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]について、「医薬品[redacted]相談[redacted]」を実施した。

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した第 III 相試験（MJR3511A31 試験）において、子宮腺筋症患者に MJR-35 2 mg/日またはプラセボを 1 日 2 回に分け 16 週間経口投与し、MJR-35 の有効性および安全性を検討した。

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した MJR3511A41 試験において、子宮腺筋症患者に MJR-35 2 mg/日を 1 日 2 回に分け 52 週間経口投与し、MJR-35 の安全性および有効性を検討した。

以上の臨床試験の成績をふまえ、2016 年 1 月に製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

（3）治験相談

以下に、これまで実施した MJR-35 の子宮腺筋症に関する治験相談において、医薬品医療機器総合機構より得た助言の要約を記載した。なお、治験相談議事録は 1.13.2 治験相談記録（写）に添付した。

1）医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted] 号）

【相談事項 1 】[redacted] について

[redacted]

【相談事項 2】[redacted]について

[redacted]

上記助言を踏まえ、[redacted]を設定した。[redacted]および[redacted]であった患者のうち、[redacted]を追加した。

2）医薬品[redacted]相談[redacted]（薬機審長発第[redacted]号）

【相談事項 1】[redacted]について

[redacted]

【相談事項 2】[redacted]について

[redacted]

[redacted]

【相談事項 3】[redacted]について

[redacted]

上記助言を踏まえ、[redacted]とし、[redacted]とした。また、[redacted]に設定した。

3）医薬品[redacted]相談[redacted]（薬機審長発第[redacted]号）

【相談事項 1】[redacted]について

[redacted]

【相談事項 2】[redacted]について

[redacted]

上記助言を踏まえ、[redacted]試験を新たに計画した。

（4）今回の承認申請に用いる臨床試験データパッケージ

本申請資料として提出する国内臨床試験を表 2.5.1.4-1 に示した。子宮腺筋症患者における MJR-35 の有効性および安全性は、表 2.5.1.4-1 に示した全ての国内臨床試験の成績を評価資料とした。

表 2.5.1.4-1 国内臨床試験一覧（評価資料）

試験名 試験番号	実施 期間	試験デザイン	用法・用量 投与期間	対象 割付または二次登録 被験者数 （投与被験者数）	治験実施 医療機関
前期第 II 相試験 MJR3511A21	20[redacted] ～ 20[redacted]	ランダム化 二重盲検 並行群間比較	MJR-35：1 mg/日、 2 mg/日、4 mg/日 1 日 2 回経口投与 16 週間	20 歳以上で 疼痛スコア 3 点以上の 子宮腺筋症患者 47 例（47 例）	16 医療機関
後期第 II 相試験 MJR3511A22	20[redacted] ～ 20[redacted]	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	プラセボ MJR-35：1 mg/日、 2 mg/日 1 日 2 回経口投与 16 週間	20 歳以上で 疼痛スコア 3 点以上の 子宮腺筋症患者 158 例（158 例）	48 医療機関
第 III 相試験 MJR3511A31	20[redacted] ～ 20[redacted]	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	プラセボ MJR-35：2 mg/日 1 日 2 回経口投与 16 週間	20 歳以上で 疼痛スコア 3 点以上の 子宮腺筋症患者 68 例（67 例）	20 医療機関
長期投与試験 MJR3511A41	20[redacted] ～ 20[redacted]	非ランダム化 非盲検	MJR-35：2 mg/日 1 日 2 回経口投与 52 週間	20 歳以上で 疼痛スコア 3 点以上の 子宮腺筋症患者 132 例（130 例）	29 医療機関

（5）外国での開発

海外ではジエノゲスト単剤が子宮内膜症の効能で承認されているが、子宮腺筋症に対する開発は実施されていない。

（6）医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）の遵守

本申請に関わる臨床試験の実施に際しては、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」（厚生省令第 28 号、平成 9 年 3 月 27 日）を遵守した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

新たな生物薬剤学に関する試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

MJR-35 の臨床薬理試験については、子宮内膜症を適応症とした初回承認申請時に、健康成人女性および子宮内膜症患者を対象とした試験成績を提出している（初回申請資料第 2 部「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」および「2.7.2 臨床薬理の概要」）。

2.5.3.1 子宮腺筋症患者における卵巣機能抑制作用

MJR-35 は、選択的プロゲステロン受容体アゴニスト作用に基づく卵巣機能抑制作用（排卵および月経を抑制する作用ならびに血清エストラジオール濃度の上昇を抑制する作用）および子宮内膜増殖抑制作用を有し、子宮内膜症に対する治療効果を示す。子宮腺筋症は子宮内膜症とともに、エストロゲン依存性の疾患とされ、子宮内膜症の場合と同様の薬理作用による治療効果が期待されることから、子宮腺筋症患者における MJR-35 の卵巣機能抑制作用の指標として、MJR-35 1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日またはプラセボを 16 週間または MJR-35 2 mg/日を 52 週間投与したときの血清エストラジオール濃度を検討した。血清エストラジオール濃度の個別推移における評価は、子宮内膜症患者について検討を行ったときと同様に、卵胞期前期の基準値を卵巣機能抑制作用の指標とした（2.7.2.1 背景及び概観および 2.7.2.2 個々の試験結果の要約）。

MJR3511A21 試験（1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群）における血清エストラジオール濃度の個別推移は、1 mg/日群および 2 mg/日群では、治験薬投与期に散発的に卵胞期前期の基準値を超える値を示す症例が認められたが、4 mg/日群では、すべての症例が治験薬投与期間中、卵胞期前期の基準値の上限以下の値で推移した。卵胞期前期の基準値上限より低値で推移する症例は、1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日の用量に依存して増加する傾向が認められた（図 2.7.2.2-1）。

MJR3511A22 試験（プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群）の治験薬投与期における 4 週ごとの各時点の血清エストラジオール濃度の平均値および中央値は、1 mg/日群では、プラセボ群に比し、やや低値で推移したものの、明らかな差は認められなかった。2 mg/日群では、プラセボ群および 1 mg/日群に比し、治験薬投与期の各時点において低値で推移した（図 2.7.2.2-2）。

血清エストラジオール濃度抑制作用の用量反応関係について検討したところ、治験薬投与期において経時的に測定された血清エストラジオール濃度の対数変換値による経時測定分散分析により、MJR3511A21 試験および MJR3511A22 試験のいずれにおいても、統計学的に有意な差が認められた（それぞれ表 2.7.2.2-1 および表 2.7.2.2-2）。また、対比係数を用いた用量反応パターンの検討から、MJR-35 の血清エストラジオール濃度抑制作用は、1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日の用量に依存して直線的な用量反応パターンを示す（表 2.7.2.2-1）、または 2 mg/日群で明確な抑制作用が認められる用量反応パターンを示すと考えられた（表 2.7.2.2-2）。さらに、MJR3511A31 試験（プラセボ群および 2 mg/日群）において、プラセボ群に比し、2 mg/日群で統計学的に有意な血清エストラジオール濃度抑制作用が認められた（表 2.7.2.2-3）。

健康成人女性または子宮内膜症患者に MJR-35 1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日を 1 日 2 回に分け反復投与したとき、通常の月経周期に伴う血清エストラジオール濃度上昇、血清黄体形成ホルモンおよび卵胞刺激ホルモン濃度の一過性上昇ならびに血清プロゲステロン濃度上昇が、いずれも抑制され、MJR-35 の卵巣機能抑制作用が示されている。また、子宮内膜症患者における MJR-35 の血清エストラジオール濃度抑制作用が、1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日の範囲では用量依存的であることが示されている（初回申請資料第 2 部「2.7.2 臨床薬理の概要」）[17]。

子宮腺筋症患者を対象とした MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験において得られた、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群における血清エストラジオール濃度の個別推移、用量反応性ならびに群間差に関する成績は、子宮内膜症患者において認められた成績と類似し、両疾患患者で得られた成績の間に大きな違いは認められなかった。

子宮腺筋症患者 130 例に MJR-35 2 mg/日を長期投与したときの血清エストラジオール濃度は、治験薬投与期を通じて、投与前に比し低値で推移したことから、子宮内膜症患者を対象とした長期投与試験の場合と同様（初回申請資料第 2 部「2.7.2 臨床薬理の概要」）、子宮腺筋症患者においても持続的な血清エストラジオール濃度抑制作用が認められていると考えられた。

これらのことから、MJR-35 は子宮腺筋症患者において卵巣機能抑制作用を有し、本作用は、子宮内膜症患者において認められている作用と同程度と考えられた。

2.5.3.2 子宮腺筋症に対する MJR-35 の作用機序

MJR-35 は、選択的プロゲステロン受容体アゴニスト作用に基づく卵巣機能抑制作用（排卵および月経を抑制する作用ならびに血清エストラジオール濃度の上昇を抑制する作用）および子宮内膜増殖抑制作用を有する。ディナゲスト錠 1 mg の作用については、2.5.1.3 MJR-35 を子宮腺筋症治療の目的で開発する理由の通りであり、子宮腺筋症患者における MJR-35 の卵巣機能抑制作用については、2.5.3.1 子宮腺筋症患者における卵巣機能抑制作用より、子宮内膜症患者において認められている作用と同程度と考えられた。

子宮腺筋症は子宮内膜症と同様、エストロゲン依存性の疾患とされ[2]、子宮腺筋症細胞においてもプロゲステロン受容体の発現が見られることから[15]、MJR-35 は、卵巣機能抑制作用および子宮内膜細胞に対するプロゲステロン作用により、子宮腺筋症に対しても有効性を示すと考えられる。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を評価する試験

MJR-35 の子宮腺筋症患者に対する有効性は、国内で実施した MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験の成績を中心に評価した。その他の試験として、国内で実施した MJR3511A21 試験および MJR3511A41 試験の成績を示した（表 2.5.4.1-1）。

表 2.5.4.1-1 臨床試験一覧

試験名 試験番号	試験デザイン	用法・用量	投与期間	有効性解析対象例数	資料区分
前期第 II 相試験 MJR3511A21	ランダム化 二重盲検 並行群間比較	MJR-35：1 mg/日、 2 mg/日、4 mg/日 1 日 2 回経口投与	16 週間	（PPS） 1 mg/日群：15 例 2 mg/日群：14 例 4 mg/日群：15 例	評価資料
後期第 II 相試験 MJR3511A22	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	プラセボ MJR-35：1 mg/日、 2 mg/日 1 日 2 回経口投与	16 週間	（FAS） プラセボ群：53 例 1 mg/日群：54 例 2 mg/日群：51 例	評価資料
第 III 相試験 MJR3511A31	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	プラセボ MJR-35：2 mg/日 1 日 2 回経口投与	16 週間	（FAS） プラセボ群：33 例 2 mg/日群：34 例	評価資料
長期投与試験 MJR3511A41	非ランダム化 非盲検	MJR-35：2 mg/日 1 日 2 回経口投与	52 週間	（FAS） 2 mg/日群：130 例	評価資料

2.5.4.2 有効性評価における主要エンドポイント

子宮腺筋症患者における有効性評価における主要エンドポイントの考え方を以下に示す。

子宮腺筋症治療の真のエンドポイントは、子宮腺筋症組織の完全消失と考えられる。評価には、子宮腺筋症病巣を組織学的に確認し、治療後の再発を含めて多数例を長期間調査する試験が必要であるが、摘出子宮の病理学的検査では経時的な検討ができず、繰り返しの子宮生検は侵襲による患者の負担が大きく、いずれも困難である。

子宮腺筋症治療の真のエンドポイントに関連するエンドポイントとしては、子宮腺筋症病巣の大きさを子宮全体の大きさで推定する他覚的所見と、子宮腺筋症の進展に伴って高頻度に認められる臨床症状があげられる。

他覚的所見では、子宮腺筋症患者の 60～80%で子宮の肥大が認められる[5]。しかしながら、子宮腺筋症では異所性子宮内膜が子宮筋層内にびまん性に広がることから[2]、子宮体積が病巣の大きさを必ずしも反映せず、子宮腺筋症病巣の体積測定が可能なケースは一部の限局性病変に限られている。子宮腺筋症においては子宮体積の増大が見られるものの、異所性子宮内膜の膨張性増殖によるためでなく、むしろそれを取り囲む子宮平滑筋が増殖・肥大するためと考えられており[18]、治療効果の判定基準となる病巣の変化を表す指標は未だ定まったものがない。

一方、子宮腺筋症の臨床症状と組織学的進行度との関連が検討されている。子宮腺筋症のほぼ必発の症状は月経時の疼痛であり、子宮腺筋症患者の 70%に認められる [2)]。疼痛の強さや出現頻度は子宮腺筋症病変の広がりとの関連が示唆されている [19)]。また、子宮腺筋症の組織学的進行度を病巣の深達度（子宮内膜基底層から子宮筋層内への病巣の深さ）と侵襲度（一定面積の筋層割面に認められる病巣の個数）に分け、主な臨床症状である月経時の疼痛および過多月経との関連を検討した結果、過多月経は侵襲度とのみの関連であったが、月経時の疼痛は深達度および侵襲度の両者との関連が示唆されている [20)]。さらに、子宮腺筋症の治療における治療指針において、妊孕能を温存する必要のある場合には、子宮腺筋症による月経時の疼痛が最も重要な治療対象である [2)]。月経時の疼痛が NSAID などの鎮痛剤でコントロールできない場合にホルモン療法による疼痛の改善を優先している [11)]。これらを勘案すると、子宮腺筋症治療効果の評価には、ホルモン療法の目的でもある疼痛の改善が、サロゲートエンドポイントとなり得ると考えられる。

子宮腺筋症による疼痛の評価指標には、これまで臨床研究においては VAS が多く用いられている [14, 21-23)] 。しかし、VAS は疼痛に影響を及ぼす鎮痛剤の使用量を考慮していないため、疼痛評価時の鎮痛剤使用量を併せて評価することができない。一方、月経時の疼痛の評価指標として、Harada ら（2008）は、月経時の疼痛の程度および鎮痛剤の使用量を考慮した疼痛スコアを考案した。子宮内膜症による月経困難症を有する患者を対象とした国内第 III 相臨床試験において疼痛スコアを主要エンドポイントに設定し、LEP 製剤の疼痛改善効果を報告している [24)]。また、百枝ら（2010）は、機能性および器質性月経困難症を有する患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験において、主要エンドポイントである疼痛スコアにより LEP 製剤の疼痛改善効果を報告している [25)]。

前述のとおり、子宮腺筋症のほぼ必発の症状は、月経時の疼痛であり、子宮腺筋症による月経時の疼痛が最も重要な治療対象となることから、子宮腺筋症患者を対象とした MJR-35 の臨床試験において、前述の疼痛スコアが有効性評価指標になり得ると考えられた。すなわち、子宮腺筋症に起因すると考えられる最も重い疼痛の程度およびその疼痛時における鎮痛剤の使用状況を表 2.5.4.2-1 の基準でスコア化して合計し、MJR-35 投与後の疼痛スコアを投与前の疼痛スコアと比較して得られた「疼痛スコア変化量」を主要エンドポイントとした。

MJR-35 1 mg/日以上の用量では、投与期間中の排卵が抑制され、通常の月経周期が認められなくなることから、疼痛スコアを用いた評価では、投与開始前の月経を含む 4 週間で最も程度の重い疼痛およびその疼痛時における鎮痛剤の使用状況を投与前値とし、投与開始後は 4 週ごとに区切った期間中の最も程度の重い疼痛およびその疼痛時における鎮痛剤の使用状況を評価した。

子宮腺筋症患者の組み入れに際しては、例外的に疼痛を有しない患者や普段から鎮痛剤が不要あるいは鎮痛剤のみでコントロールできる軽症例（疼痛スコア 2 点以下）は対象として不適切と判断し、疼痛スコアが 3 点以上の患者を対象とした。なお、前述の子宮内膜症による月経困難症を有する患者を対象とした LEP 製剤の国内第 III 相臨床試験および機能性および器質性月経困難症を有する患者を対象とした LEP 製剤の国内第 II/III 相臨床試験において

も、疼痛スコアが 3 点以上の患者を対象とし、有効性が確認されている。

表 2.5.4.2-1 疼痛スコアの基準

項目	程度	内容	スコア
疼痛の程度	なし	痛みなし	0
	軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
	重度	1 日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
鎮痛剤の使用状況	なし	なし	0
	軽度	調査期間中の最も程度の重い疼痛の発現期間中に鎮痛剤を 1 日使用した	1
	中等度	調査期間中の最も程度の重い疼痛の発現期間中に鎮痛剤を 2 日使用した	2
	重度	調査期間中の最も程度の重い疼痛の発現期間中に鎮痛剤を 3 日以上使用した	3

2.5.4.3 有効性解析対象集団の特性

（1）被験者の内訳

MJR3511A21 試験は、割付登録例が 47 例（1 mg/日群 : 16 例、2 mg/日群 : 16 例および 4 mg/日群 : 15 例）、有効性の主要な解析対象集団（PPS）が 44 例（1 mg/日群 : 15 例、2 mg/日群 : 14 例および 4 mg/日群 : 15 例）、治験薬投与期の中止例が 3 例（1 mg/日群 : 2 例、2 mg/日群 : 1 例および 4 mg/日群 : 0 例）であった。MJR3511A22 試験は、割付登録例および有効性の主要な解析対象集団（FAS）が、いずれも 158 例（プラセボ群 : 53 例、1 mg/日群 : 54 例および 2 mg/日群 : 51 例）、治験薬投与期の中止例が 10 例（プラセボ群 : 6 例、1 mg/日群 : 3 例および 2 mg/日群 : 1 例）であった。MJR3511A31 試験は、割付登録例が 68 例（プラセボ群 : 33 例および 2 mg/日群 : 35 例）、有効性の主要な解析対象集団（FAS）が 67 例（プラセボ群 : 33 例および 2 mg/日群 : 34 例）、治験薬投与期の中止例が 5 例（プラセボ群 : 3 例および 2 mg/日群 : 2 例）であった。MJR3511A41 試験は、二次登録例が 132 例、有効性解析対象集団（FAS）が 130 例、治験薬投与期の中止例が 12 例であった。主な中止理由は、いずれの試験も有害事象および被験者都合であった。

（2）人口統計学的変数およびその他の因子

年齢（平均値±標準偏差、歳）は、MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験で、それぞれ 35.1±7.8、37.3±7.5、37.3±7.2 および 39.2±6.3 であり、ほぼ同程度であった。また、被験者の年齢分布は、いずれの試験においても、35 歳以上 45 歳未満が最も多く、子宮腺筋症の発症年齢は 30 歳代後半から増加する [1)] との報告と符合すると考えられた。試験間で違いが認められた項目は、罹病期間および合併症であった。罹病期間（平均値±標準偏差、年）は、MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験で、それぞれ 1.73±2.64、7.95±7.92、6.09±6.94 および 7.12±6.56 であり、MJR3511A21 試験の罹病期間が他の試験に比し短い傾向が認められた。理由の一つとして、罹病期間の起算時点を、MJR3511A21 試験では子宮腺筋症の発症年月としていたが、MJR3511A22 試験以降は、子宮腺筋症に起因すると考えられる疼痛の発症年月に変更した影響が考えられた。また、合併症は、MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験および MJR3511A31

試験では、子宮腺筋症に伴う疼痛に対する MJR-35 の有効性を検討する目的のため、子宮腺筋症と類似の疼痛を有する可能性がある子宮内膜症および子宮筋腫の合併がない患者を対象とした。これらの合併症は子宮腺筋症に高頻度に見られるため[2)]、MJR3511A41 試験においては、実臨床を踏まえる目的で、子宮腺筋症によると考えられる月経時の疼痛が主訴として認められる患者であれば、子宮内膜症および子宮筋腫の合併例も登録可能とした。この結果、MJR3511A41 試験において、子宮内膜症および子宮筋腫のいずれか合併を有する被験者の割合は、48.5%であった。その他については、試験間で大きく異なる項目はなかった（表 2.7.3.3-1～表 2.7.3.3-4）。

また、MJR3511A41 試験を除く各試験における投与群間の不均衡を検討した結果、人口統計学的変数およびその他の因子のうち、MJR3511A31 試験の体重、月経の日数および貧血の合併の有無に、統計学的に有意な不均衡が認められた（表 2.7.3.3-1～表 2.7.3.3-3）。

（3）ベースライン（投与前）

疼痛スコア（平均値±標準偏差）は、MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験で、それぞれ 4.4±1.0、4.7±1.1、4.7±1.1 および 4.6±1.1 であり、ほぼ同程度であった。血清エストラジオール濃度（平均値±標準偏差、pg/mL）は、MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験で、それぞれ 84.5±69.6、76.1±60.9、141.27±112.28 および 131.0±97.7 であった。MJR3511A21 試験および MJR3511A22 試験に比し、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験で高値となる傾向が認められたものの、いずれも卵胞期後期の基準値（25～350 pg/mL）[26)]の範囲内であり、大きな違いとは考えられなかった。その他のベースラインについては、試験間で大きく異なる項目はなかった（表 2.7.3.3-5～表 2.7.3.3-8）。

また、MJR3511A41 試験を除く各試験における投与群間の不均衡を検討した結果、ベースラインのうち、MJR3511A21 試験の疼痛の程度、子宮筋層最大厚および血清エストラジオール濃度、MJR3511A22 試験の VAS および子宮腺筋症病巣サイズならびに MJR3511A31 試験の血清 CA125 濃度に統計学的に有意な不均衡が認められた（表 2.7.3.3-5～表 2.7.3.3-7）。

2.5.4.4 有効性に関する結果

（1）疼痛スコア

1）疼痛スコア変化量

MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験では、MJR-35 を 16 週間投与し、投与 16 週時の疼痛スコア変化量を主要エンドポイントとするプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験のデザインとした。MJR3511A22 試験の成績を表 2.5.4.4-1 に、MJR3511A31 試験の成績を表 2.5.4.4-2 に示した。

MJR3511A22 試験において、投与 16 週時の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ-1.4±2.2、-3.3±1.7 および-3.1±1.7 であり、1 mg/日群および 2 mg/日群のいずれにも同程度の疼痛スコアの改善が認められた。投与 16 週

時の疼痛スコア変化量における 1 mg/日群および 2 mg/日群とプラセボ群の差（平均値±標準偏差）は、それぞれ-1.8±1.9 および-1.7±2.0 であった。プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、統計学的に有意な用量反応関係が検証された。また、プラセボ群に対する 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性が検証された。

MJR3511A31 試験において、投与 16 週時の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ-1.4±1.8 および-3.8±1.9 であり、投与 16 週時の疼痛スコア変化量における 2 mg/日群とプラセボ群の差（平均値±標準偏差）は-2.4±1.9 であった。プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が検証された。

これらの結果より、子宮腺筋症患者の疼痛に対する、MJR-35 1 mg/日および 2 mg/日の疼痛改善作用が検証され、2 mg/日における疼痛改善作用の再現性が確認された。

なお、MJR3511A41 試験において、投与 24 週および 52 週時の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-3.4±1.8 および-3.8±1.5 であった（2.7.3.2.4　MJR3511A41 試験）。

MJR3511A21 試験において、投与終了時の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差）は、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群で、それぞれ-2.7±1.9、-4.4±1.4 および-3.2±1.5 であった（資料番号 5.3.5.1.1　表 14.2-1）。

表 2.5.4.4-1　投与 16 週時の疼痛スコア変化量（MJR3511A22）

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

疼痛スコア	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
										下限値	上限値
変化量	プラセボ群	53	-1.4	2.2	-6	-3.0	-1.0	0.0	3	-2.0	-0.8
	1 mg/日群	54	-3.3	1.7	-6	-4.0	-3.5	-2.0	1	-3.7	-2.8
	2 mg/日群	51	-3.1	1.7	-6	-5.0	-3.0	-2.0	1	-3.6	-2.6
投与前	プラセボ群	53	4.7	1.1	3	4.0	5.0	6.0	6		
	1 mg/日群	54	4.7	1.0	3	4.0	5.0	5.0	6		
	2 mg/日群	51	4.6	1.0	3	4.0	5.0	5.0	6		
16週	プラセボ群	53	3.3	2.0	0	2.0	3.0	5.0	6		
	1 mg/日群	54	1.4	1.7	0	0.0	1.0	2.0	6		
	2 mg/日群	51	1.5	1.8	0	0.0	1.0	3.0	6		

投与 16 週時の疼痛スコア変化量	p 値 [a]
用量反応関係 [b]	p<0.001
プラセボ群 vs 2 mg/日群 [c]	p<0.001
プラセボ群 vs 1 mg/日群 [c]	p<0.001

a：閉検定手順により検定の多重性を調整（用量反応関係の検定で統計学的に有意であった場合に、プラセボ群と 2 mg/日群の検定を実施し、本検定で統計学的に有意であった場合に、プラセボ群と 1 mg/日群の検定を実施することとした）
b：投与前の疼痛スコアで調整した重回帰分析（有意水準両側 5%）
c：投与前の疼痛スコアで調整した共分散分析（有意水準両側 5%）

（表 2.7.3.2-1 を引用）

表 2.5.4.4-2 投与 16 週時の疼痛スコア変化量（MJR3511A31）

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

疼痛スコア	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
										下限値	上限値
変化量	プラセボ群	33	-1.4	1.8	-5	-3.0	-1.0	0.0	2	-2.0	-0.7
	2 mg/日群	34	-3.8	1.9	-6	-5.0	-4.0	-3.0	3	-4.5	-3.2
投与前	プラセボ群	33	4.8	1.0	3	4.0	5.0	6.0	6		
	2 mg/日群	34	4.6	1.1	3	4.0	5.0	6.0	6		
16週	プラセボ群	33	3.5	1.9	0	2.0	4.0	5.0	6		
	2 mg/日群	34	0.7	1.4	0	0.0	0.0	1.0	6		

目的変数	説明変数	共分散分析				
		自由度	平方和	平均平方	F値	p値
疼痛スコア変化量(16週)	疼痛スコア(投与前)	1	50.39	50.39	18.70	<0.001
	投与群	1	116.97	116.97	43.41	<0.001
	誤差	64	172.43	2.69		

主要な結果：共分散分析の投与群β_2に対する検定結果(p値)
統計モデル：疼痛スコア変化量=β_0(切片)+β_1(疼痛スコア(投与前))+β_2(投与群)+誤差{正規分布}
投与群：プラセボ群、2 mg/日群
（表 2.7.3.2-6 を引用）

2）子宮腺筋症患者における疼痛評価指標としての疼痛スコアの適切性

前項に示したように、疼痛スコアを有効性評価指標とすることにより、統計学的に有意な疼痛改善作用が認められた。プラセボ群および 2 mg/日群の間での投与 16 週時の疼痛スコア変化量の平均値の差は、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験で、いずれも 2 点前後と同程度であり、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が一貫して認められたことから、月経時の疼痛の評価指標として考案された疼痛スコアは、子宮腺筋症に伴う疼痛の評価指標としても有用と考えられた。また、2 mg/日群の投与 16 週時の疼痛スコア変化量は、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験で、いずれも-3 点以上であったことから、疼痛スコアが 3 点以上の患者を組み入れ基準としたことについても、妥当であると考えられた。

疼痛スコアの構成要素について検討すると、投与 16 週時におけるプラセボ群および 2 mg/日群の疼痛の程度のスコア変化量（平均値±標準偏差）は、MJR3511A22 試験において、それぞれ-0.5±1.0 および-1.4±0.9、MJR3511A31 試験において、それぞれ-0.6±0.8 および-1.9±1.0 であった。同様に、鎮痛剤の使用状況のスコア変化量（平均値±標準偏差）は、MJR3511A22 試験において、それぞれ-0.9±1.4 および-1.7±1.2、MJR3511A31 試験において、それぞれ-0.8±1.3 および-1.9±1.2 であった。これらの変化量における両群の平均値の差の大きさから、いずれの試験においても、疼痛スコアを構成する疼痛の程度スコアおよび鎮痛剤の使用状況スコアの両方で、プラセボ群に比し、ほぼ 1 段階ずつの重症度に相当する改善が認められたと考えられた。これらの結果から、子宮腺筋症による疼痛が仕事（学業・家事）に及ぼす影響およ

び疼痛に対する鎮痛剤の使用日数が臨床的に識別できる大きさで改善されたと考えられ、疼痛スコアによって検出された疼痛改善作用の大きさは、臨床的に意義のあるものと考えられた。

以上より、疼痛スコアは子宮腺筋症に伴う疼痛の評価指標として適切と考えられた。

3）疼痛スコアによるその他の検討

（a）疼痛スコアの経時的推移

MJR3511A22 試験において、プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-2.2±2.2、-1.1±1.8、-0.9±1.9 および-1.4±2.2 であった。1 mg/日群では、それぞれ-2.8±2.0、-2.1±1.9、-3.2±1.8 および-3.3±1.7 であり、2 mg/日群では、それぞれ-2.7±1.8、-2.2±1.8、-2.9±1.7 および-3.1±1.7 であった（図 2.7.3.2-1）。

同様に、MJR3511A31 試験において、プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-1.2±1.8、-0.6±1.4、-1.0±1.5 および-1.4±1.8 であり、2 mg/日群では、それぞれ-3.4±1.5、-3.0±1.7、-3.9±1.9 および-3.8±1.9 であった（図 2.7.3.2-2）。

MJR3511A41 試験において、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週および 52 週時の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-3.2±1.7、-2.6±1.9、-3.4±1.7、-3.3±1.8、-3.5±1.7、-3.4±1.8 および-3.8±1.5 であった（図 2.7.3.2-3）。投与 4 週時以降 52 週時までのいずれの評価時期においても、投与前値に比し、平均値で-2 点以上の疼痛スコア変化量が認められ、投与 52 週時の疼痛スコア変化量は、投与 16 週時の成績とほぼ同程度であったことから、投与 52 週時においても疼痛改善作用は維持された。

なお、MJR3511A21 試験において、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群の疼痛スコア変化量の経時推移を検討したが、疼痛スコア変化量の大きさはいずれの用量においても同程度であった（図 2.7.6.1.1-4）。

（b）疼痛スコア完全消失率

MJR3511A22 試験において、投与 16 週時の疼痛スコア完全消失率は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ 13.2%（7/53 例）、40.7%（22/54 例）および 43.1%（22/51 例）であり、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。また、プラセボ群に対する 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性も認められた（表 2.7.3.2-5）。

MJR3511A31 試験において、投与 16 週時の疼痛スコア完全消失率は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ 6.1%（2/33 例）および 61.8%（21/34 例）であり、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められた（表 2.7.3.2-7）。

MJR3511A41 試験において、疼痛スコア完全消失率は、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週および 52 週時で、それぞれ 43.4%（56/129 例）、35.4%（45/127 例）、48.4%（61/126 例）、50.8%（64/126 例）、53.6%（67/125 例）、54.9%（67/122 例）および 66.9%（79/118 例）

であった。（図 2.7.3.2-4）。

（2）疼痛スコア以外の疼痛評価指標による検討

疼痛を評価し得る疼痛スコア以外の疼痛評価指標として、VAS および SF-36 QOL「身体の痛み」スコアについて検討した。

1）VAS（下腹痛・腰痛）

MJR3511A22 試験において、投与 16 週時の VAS 変化量（平均値±標準偏差、mm）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ-22.97±32.08、-54.80±22.14 および -48.22±24.43 であり、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。また、プラセボ群に対する 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性が認められた（表 2.7.3.2-2）。

MJR3511A31 試験において、投与 16 週時の VAS 変化量（平均値±標準偏差、mm）は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ-20.63±23.63 および-58.38±23.63 であり、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められた（表 2.7.3.2-7）。

MJR3511A41 試験において、投与 24 週および 52 週時の VAS 変化量（平均値±標準偏差、mm）は、それぞれ-52.70±25.66 および-56.73±24.24 であり、投与 52 週時においても VAS を指標とする疼痛改善作用が認められた（図 2.7.6.2.1-8）。

なお、MJR3511A21 試験において、投与終了時の VAS 変化量（平均値±標準偏差、mm）は、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群で、それぞれ-46.03±35.79、-65.68±18.12 および -49.23±26.36 であった（表 2.7.6.1.1-12）。

2）SF-36 QOL「身体の痛み」スコア

生活の質を評価する SF-36 QOL の 8 つの下位尺度のうち、「身体の痛み」スコアにより、疼痛について評価した。

MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験の年齢の平均値（中央値）は、いずれも 37.3 歳（39.0 歳）であったことから、30～39 歳日本人女性の「身体の痛み」スコアの標準値[27)]（平均値±標準偏差）76.1±21.3 との比較を行った。

MJR3511A22 試験において、投与前の「身体の痛み」スコア（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ 36.92±15.43、40.76±15.36 および 36.02±20.23 であり、子宮腺筋症患者における身体の痛みの面からの QOL の低下が示唆された。投与終了時の「身体の痛み」スコア（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ 49.36±23.12、73.26±23.45 および 70.10±25.19 であり、1 mg/日群および 2 mg/日群の終了時のスコアは、30～39 歳日本人女性の標準値[27)]に近づいた。投与終了時の「身体の痛み」スコア変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ 12.43±23.73、32.50±22.18 および 34.08±32.09 であり、プラセボ群に比し、1 mg/日群および 2 mg/日群のいずれにも、統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.2-4）。

MJR3511A31 試験において、投与前の「身体の痛み」スコア（平均値±標準偏差）は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ 35.21±17.83 および 35.79±19.86 であり、MJR3511A22 試験と同様に、身体の痛みの面からの QOL の低下が示唆された。投与終了時の「身体の痛み」スコア（平均値±標準偏差）は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ 46.91±24.22 および 73.91±24.58 であり、2 mg/日群の終了時のスコアは、30～39 歳日本人女性の標準値 [27] に近づいた。投与終了時の「身体の痛み」スコア変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ 11.70±31.57 および 38.12±29.69 であり、プラセボ群に比し 2 mg/日群の統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.2-9）。

MJR3511A41 試験において、「身体の痛み」スコア（平均値±標準偏差）は、投与前、投与 24 週および 52 週時で、それぞれ 36.51±17.50、71.46±24.81 および 79.58±23.50 であり、30～39 歳日本人女性の標準値 [27]に近づいた。投与 24 週および 52 週時の「身体の痛み」スコア変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ 35.10±26.65 および 43.03±26.70 であった（表 2.7.6.2.1-37）。

以上より、疼痛スコアにおいて認められた疼痛改善作用が、VAS および SF-36 QOL「身体の痛み」スコアによっても同様に確認された。

（3）子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標

子宮腺筋症病巣に関連する計測可能な他覚的評価指標として、子宮サイズ、子宮筋層最大厚および子宮腺筋症病巣サイズについて検討した。

1）子宮サイズ

MJR3511A22 試験において、投与終了時の子宮サイズ縮小率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ-1.78±27.38%、13.97±29.52%および 19.72±27.63%であり、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。また、プラセボ群に対する 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性が認められた。投与終了時の子宮サイズ縮小率を「著明縮小」～「増大」の 5 カテゴリーの縮小度に分類したときの、「著明縮小」または「縮小」に分類された被験者の割合（以下、改善率）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ 17.0%（9/53 例）、42.6%（23/54 例）および 47.1%（24/51 例）であり、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。また、プラセボ群に対する 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性が認められた（表 2.7.3.2-2）。

MJR3511A31 試験において、投与終了時の子宮サイズ縮小率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ 9.56±22.96%および 20.00±28.81%であり、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性は認められなかった。また、投与終了時の子宮サイズ縮小度における改善率は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ 21.2%（7/33 例）および 58.8%（20/34 例）であり、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められた（表 2.7.3.2-7）。

2 mg/日群の子宮サイズ縮小率は、MJR3511A22 試験と MJR3511A31 試験で同程度であったが、プラセボ群の子宮サイズ縮小率が両試験で 10%程度異なったことが、MJR3511A31 試験でプラセボ群に対する優越性が認められなかった理由の一つと考えられたが、詳細は特定できなかった。

MJR3511A41 試験において、投与 24 週および 52 週時の子宮サイズ縮小率（平均値±標準偏差）は、それぞれ 20.55±30.25%および 25.97±27.94%であり、投与 52 週時においても子宮サイズの縮小が認められた。また、投与 24 週および 52 週時の子宮サイズ縮小度における改善率は、それぞれ 50.4%（61/121 例）および 63.6%（75/118 例）であった（表 2.7.6.2.1-24 および表 2.7.6.2.1-25）。

なお、MJR3511A21 試験において、投与終了時の子宮サイズ縮小率（平均値±標準偏差）は、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群で、それぞれ 11.49±26.05%、26.73±22.17%および 19.89±30.36%あった（表 2.7.6.1.1-14）。

2）子宮筋層最大厚

MJR3511A22 試験において、投与終了時の子宮筋層最大厚減少率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ-2.97±23.91%、5.64±19.32%および 11.87±16.29%であり、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。また、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性は認められたが、プラセボ群に対する 1 mg/日群の優越性は認められなかった。投与終了時の子宮筋層最大厚減少率を「著明減少」～「増加」の 4 カテゴリーの減少度に分類したときの、「著明減少」または「減少」に分類された被験者の割合（以下、改善率）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ 35.8%（19/53 例）、40.7%（22/54 例）および 54.9%（28/51 例）であり、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、用量反応関係は認められなかった。また、プラセボ群に対する 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性も認められなかった（表 2.7.3.2-2）。

MJR3511A31 試験において、投与終了時の子宮筋層最大厚減少率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ 6.20±19.26%および 10.08±16.07%であり、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性は認められなかった。また、投与終了時の子宮筋層最大厚減少度における改善率は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ 42.4%（14/33 例）および 58.8%（20/34 例）であり、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性は認められなかった（表 2.7.3.2-7）。

MJR3511A41 試験において、投与 24 週および 52 週時の子宮筋層最大厚減少率（平均値±標準偏差）は、それぞれ 6.40±22.72%および 9.85±24.81%であった。また、投与 24 週および 52 週時の子宮筋層最大厚減少度における改善率は、それぞれ 43.8%（53/121 例）および 57.6%（68/118 例）であった（表 2.7.6.2.1-26 および表 2.7.6.2.1-27）。

なお、MJR3511A21 試験において、投与終了時の子宮筋層最大厚減少率（平均値±標準偏差）は、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群で、それぞれ 2.42±15.92%、10.28±16.30%および 7.70±16.23%あった（表 2.7.6.1.1-16）。

3）子宮腺筋症病巣サイズ

MJR3511A22 試験において、投与終了時の子宮腺筋症病巣サイズ縮小率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ-11.06±110.53%、25.58±39.78%および-1.83±79.18%であった。評価例数がいずれの群も 9～20 例と少数であったことから、縮小率および縮小度に関する詳細な分析は困難であった（表 2.7.6.1.2-19）。このため、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験では、有効性の評価項目とはしなかった。

なお、MJR3511A21 試験において、投与終了時の子宮腺筋症病巣サイズ縮小率（平均値±標準偏差）は、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群で、それぞれ 30.01±77.09%、58.75±24.78%および 22.91±28.92%であり、評価例数はいずれの群も 3～7 例と少数であった（表 2.7.6.1.1-18）。

以上より、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験において、2 mg/日群における子宮サイズの 20%程度の縮小が認められ、子宮サイズ縮小度においてプラセボ群に対する優越性が一貫して認められたことから、MJR-35 は子宮サイズ縮小作用を有すると考えられた。子宮筋層最大厚の減少については、一貫した作用を検出することができなかった。

2.5.4.5 有効性に影響を及ぼす因子の検討

（1）背景因子別（人口統計学的変数およびその他の因子）

MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験において、年齢、体重（投与前）、BMI（投与前）、罹病期間、妊娠の有無、分娩の有無および貧血の合併の有無により、それぞれの部分集団に区分し、部分集団別に各投与群の投与 16 週時の疼痛スコア変化量を比較した。

MJR3511A22 試験の年齢（45 歳以上）の区分において、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-2.7±2.7、-2.6±1.3 および-3.4±1.7 であり、全例で得られた有効性の結果との違いが認められた。しかし、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の評価例数は、それぞれ 9 例、7 例および 14 例と少数であり、詳細な検討は困難であった。その他の背景因子については、いずれの試験においても、全例で得られた有効性の結果と大きく異なる項目はなかった（表 2.7.3.3-22 および表 2.7.3.3-23）。

MJR3511A41 試験において、上記に加え子宮内膜症および子宮筋腫の合併の有無についても部分集団とし、投与 52 週時の疼痛スコア変化量を比較した。いずれの部分集団においても、投与前値に比し、平均値で-2 点以上の改善が認められ、全例で得られた有効性の結果と大きく異なる項目はなかった（表 2.7.3.3-24）。

（2）ベースライン別

MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験において、疼痛スコア（投与前）、疼痛の程度

（投与前）、鎮痛剤の使用状況（投与前）、子宮サイズ（投与前）、子宮筋層最大厚（投与前）、子宮腺筋症病巣サイズ（投与前）（MJR3511A22 試験のみ）、子宮最大径（投与前）および血清 CA125 濃度（投与前）により、それぞれの部分集団に区分し、部分集団別に各投与群の投与 16 週時の疼痛スコア変化量を比較した。

MJR3511A22 試験の子宮サイズ（160 cm^3 以上）の区分において、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-2.3±3.1、-2.3±1.9 および-3.4±2.3 であり、全例で得られた有効性の結果との違いが認められた。しかし、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の評価例数は、それぞれ 6 例、4 例および 5 例と少数であり、詳細な検討は困難であった。その他のベースラインについては、いずれの試験においても、全例で得られた有効性の結果と大きく異なる項目はなかった（表 2.7.3.3-25 および表 2.7.3.3-26）。

MJR3511A41 試験において、MJR3511A22 試験と同一の部分集団について、投与 52 週時の疼痛スコア変化量を比較した。いずれの部分集団においても、投与前値に比し、平均値で-2 点以上の改善が認められ、全例で得られた有効性の結果と大きく異なる項目はなかった（表 2.7.3.3-27）。

また、主要エンドポイントに影響を及ぼす因子の検討のため、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験における投与 16 週時の疼痛スコア変化量について、背景因子およびベースラインの各項目による調整解析を行った。

MJR3511A22 試験では、投与群間で不均衡が認められた VAS（投与前）を含め、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の用量反応関係ならびにプラセボ群に対する 1 mg/日群または 2 mg/日群の優越性のいずれにも、結果に影響を及ぼす項目は認められなかった（資料番号 5.3.5.1.2　表 14.2-77～表 14.2-79）。

MJR3511A31 試験では、投与群間で不均衡が認められた体重（投与前）および貧血の合併の有無を含め、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性の結果に影響を及ぼす項目は認められなかった（資料番号 5.3.5.1.3　表 14.2-47）。

（3）血清エストラジオール濃度

治験薬投与期のすべての血清エストラジオール濃度の平均値を被験者ごとに算出し、平均血清エストラジオール濃度とした。

MJR3511A22 試験の平均血清エストラジオール濃度（平均値±標準偏差（中央値）、pg/mL）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ 59.2±39.2（44.8）、57.7±43.0（43.9）および 26.4±16.8（21.0）であった（資料番号 5.3.5.1.2　表 14.2-80）。MJR3511A31 試験の平均血清エストラジオール濃度（平均値±標準偏差（中央値）、pg/mL）は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ 95.3±61.4（69.5）および 55.0±64.7（30.5）であった（資料番号 5.3.5.1.3 表 14.2-48）。

平均血清エストラジオール濃度を 30 pg/mL 未満、30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満および 50

pg/mL 以上の 3 区分とし、各区分における各投与群の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差（例数））を検討した。

MJR3511A22 試験において、プラセボ群では、それぞれの区分で-0.2±1.5（13 例）、-1.6±2.4（15 例）および-2.0±2.1（25 例）、1 mg/日群では、それぞれ-3.8±1.5（20 例）、-3.9±1.6（8 例）および-2.7±1.7（26 例）、2 mg/日群では、それぞれ-3.4±1.7（37 例）、-2.9±1.7（9 例）および-1.6±1.7（5 例）であった。2 mg/日群では、30 pg/mL 未満に 51 例中 37 例が分布し、平均血清エストラジオール濃度の低下に伴い疼痛スコア変化量が大きくなる傾向が認められたが、30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満および 50 pg/mL 以上の被験者数が、それぞれ 9 例および 5 例と少数であり、詳細な検討は困難であった。また、1 mg/日群では、50 pg/mL 以上に比し、30 pg/mL 未満および 30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満の疼痛スコア変化量がやや大きかったものの、30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満の被験者数が 8 例と少数であり、詳細な検討は困難であった（表 2.7.3.3-25）。

同様に、MJR3511A31 試験において、プラセボ群では、それぞれ-1.0（1 例）、-0.3±1.0（7 例）および-1.7±1.9（25 例）、2 mg/日群では、それぞれ-4.0±1.5（17 例）、-4.3±1.6（8 例）および-3.1±2.7（9 例）であった。2 mg/日群では、平均血清エストラジオール濃度のいずれの区分においても、プラセボ群に比し疼痛スコア変化量が大きかった。また、2 mg/日群では、50 pg/mL 以上に比し、30 pg/mL 未満および 30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満の疼痛スコア変化量がやや大きかったものの、30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満および 50 pg/mL 以上の被験者数が、それぞれ 8 例および 9 例と少数であり、詳細な検討は困難であった（表 2.7.3.3-26）。

なお、MJR3511A22 試験の全投与群における疼痛スコア完全消失例 51 例について、平均血清エストラジオール濃度の各区分における分布を検討したところ、30 pg/mL 未満、30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満および 50 pg/mL 以上で、それぞれ 27 例、12 例および 12 例であった。2 mg/日群の完全消失例 22 例の分布においても、30 pg/mL 未満、30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満および 50 pg/mL 以上で、それぞれ 18 例、3 例および 1 例であった（表 2.7.3.3-20）。

同様に、MJR3511A31 試験の全投与群における疼痛スコア完全消失例 23 例の分布は、30 pg/mL 未満、30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満および 50 pg/mL 以上で、それぞれ 13 例、4 例および 6 例であり、2 mg/日群の完全消失例 21 例の分布は、それぞれ 13 例、4 例および 4 例であった（表 2.7.3.3-21）。

MJR3511A41 試験における平均血清エストラジオール濃度（平均値±標準偏差（中央値）、pg/mL）は、53.7±39.5（40.9）であった（資料番号 5.3.5.2.2　表 14.3-11）。平均血清エストラジオール濃度の各区分における投与 52 週時の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差（例数））は、30 pg/mL 未満、30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満および 50 pg/mL 以上で、それぞれ-3.9±1.3（29 例）、-4.1±1.6（52 例）および-3.4±1.6（37 例）であった（表 2.7.6.2.1-28）。また、平均血清エストラジオール濃度の各区分における投与終了時の疼痛スコア完全消失例 85 例の分布は、30 pg/mL 未満、30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満および 50 pg/mL 以上で、それぞれ 20 例、40 例および 25 例であり、各区分の完全消失率は、それぞれ 66.7%、75.5%および 54.3%であった（表 2.7.6.2.1-29）。

2.5.4.6 用法・用量に関する考察

子宮腺筋症はエストロゲン依存性の疾患とされ[2)]、MJR-35 2 mg/日での卵巣機能抑制作用および子宮内膜細胞に対するプロゲステロン作用により、子宮腺筋症に対しても有効性が期待される。このため、MJR3511A21 試験では、2 mg/日を中心に 1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日の用量にて 16 週間投与し、有効性および安全性を探索的に検討した。有効性の面からは、主要エンドポイントである疼痛スコアおよび疼痛スコア変化量の大きさは、いずれの用量においても同程度であった（2.5.4.4（1）3）(a) 疼痛スコアの経時的推移および 2.7.6.1.1 前期第 II 相試験）。また、他覚的所見では、1 mg/日群よりも 2 mg/日群および 4 mg/日群で、子宮サイズの縮小または子宮筋層最大厚の減少傾向が認められたものの、2 mg/日群および 4 mg/日群では、ほぼ同程度であった（2.5.4.4（3） 子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標）。安全性の面からは、有害事象および副作用の種類、発現率に用量間の大きな違いは認められなかった（2.7.6.1.1 前期第 II 相試験）。

少数例での探索的試験であったが、MJR-35 4 mg/日への増量による有効性の著しい向上が認められなかったことから、以後の検証的試験における臨床推奨用量の検討において 4 mg/日まで増量するメリットはないと判断し、1 mg/日群および 2 mg/日群をプラセボ群と比較することが妥当と考えた。

（1）臨床薬理の観点から

MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験における血清エストラジオール濃度を指標に、MJR-35 の卵巣機能抑制作用を検討した。

治験薬投与期における各時点の血清エストラジオール濃度の推移を検討したところ、MJR3511A22 試験では、投与 12 週時以降において、1 mg/日群の血清エストラジオール濃度の平均値および中央値が、プラセボ群に比し、やや低値で推移したものの、明らかな差は認められなかった。2 mg/日群では、投与期間中を通じて、血清エストラジオール濃度の平均値および中央値が、プラセボ群および 1 mg/日群に比し、低値で推移した（図 2.7.2.2-2）。

同様に、MJR3511A31 試験では、投与 8 週時以降において、2 mg/日群の血清エストラジオール濃度の平均値および中央値が、プラセボ群に比し、低値で推移した（図 2.7.2.2-3）。

血清エストラジオール濃度抑制作用の用量反応関係について検討したところ、MJR3511A22 試験では、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の治験薬投与期において経時的に測定された血清エストラジオール濃度に、統計学的に有意な差が認められた。また、対比係数を用いた用量反応パターンの検討から、2 mg/日群で明確な血清エストラジオール濃度抑制作用が認められる用量反応パターンを示すと考えられ、2 mg/日群の血清エストラジオール濃度抑制作用が認められた（表 2.7.2.2-2）。

さらに、MJR3511A31 試験では、治験薬投与期に経時的に測定された血清エストラジオール濃度において、プラセボ群に比し、2 mg/日群で統計学的に有意な血清エストラジオール濃度抑制作用が認められた（表 2.7.2.2-3）。

（2）有効性の観点から

1）疼痛改善作用

MJR3511A22 試験において、主要エンドポイントである投与 16 週時の疼痛スコア変化量は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、統計学的に有意な用量反応関係が認められ、プラセボ群に対するそれぞれの群の優越性が検証された（表 2.5.4.4-1）。

副次エンドポイントのうち、疼痛を評価し得る他の指標である VAS 変化量（投与 16 週時）、疼痛スコア改善率（投与 16 週時）および疼痛スコア完全消失率（投与 16 週時）においても、主要エンドポイントと同様に統計学的に有意な用量反応関係が認められ、プラセボ群に対する 1 mg/日群および 2 mg/日群の優越性が認められた。また、SF-36 QOL の下位尺度である「身体の痛み」スコア変化量（投与終了時）においても、プラセボ群に対する 1 mg/日群および 2 mg/日群の優越性が認められた（2.5.4.4 有効性に関する結果および表 2.7.3.2-2）。

これらのことから、1 mg/日群および 2 mg/日群のいずれにも疼痛改善作用が認められた。また、1 mg/日群および 2 mg/日群の疼痛改善作用は、疼痛スコア変化量、VAS 変化量、疼痛スコア改善率、疼痛スコア完全消失率および「身体の痛み」スコア変化量のいずれにおいても、ほぼ同程度であった。

MJR3511A31 試験において、2 mg/日の用量を推定臨床推奨用量とし、主要エンドポイントである投与 16 週時の疼痛スコア変化量をプラセボ群と比較したところ、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められ、有効性の再現性が検証された（表 2.5.4.4-2）。また、MJR3511A22 試験と同様に、疼痛を評価し得る他の副次エンドポイントについても検討したところ、主要エンドポイントと同様に、2 mg/日群の優越性が確認された（2.5.4.4 有効性に関する結果および表 2.7.3.2-7）。

2）他覚的評価指標

子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標の面から有効性を評価するため、副次エンドポイントとして子宮サイズおよび子宮筋層最大厚を検討した。

MJR3511A22 試験において、投与終了時の子宮サイズ縮小率・縮小度に、統計学的に有意な用量反応関係が認められ、プラセボ群に対する 1 mg/日群および 2 mg/日群の優越性が認められた。また、MJR-35 の投与量の増加に伴い子宮サイズ縮小率の平均値および中央値とも大きくなった。投与終了時の子宮筋層最大厚減少率においては、用量反応関係およびプラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められたものの、プラセボ群に対する 1 mg/日群の優越性は認められなかった。子宮筋層最大厚減少度においては、用量反応関係が認められず、プラセボ群に対する 1 mg/日群および 2 mg/日群の優越性も認められなかった（2.5.4.4（3）子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標および表 2.7.6.1.2-15）。

MJR3511A31 試験において、投与終了時における 2 mg/日群の子宮サイズ縮小率・縮小度および子宮筋層最大厚減少率・減少度は、MJR3511A22 試験と同程度であったものの、子宮サイズ縮小率におけるプラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性は認められず、子宮サイズ縮小度において、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められた。投与終了時の子宮筋層

最大厚減少率・減少度においては、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性は認められなかった（2.5.4.4（3）子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標）。

これらのことから、子宮腺筋症患者の他覚的評価指標において、MJR-35 1 mg/日および 2 mg/日投与による有効性が示されたが、子宮サイズの縮小率において、投与量の増加に伴い縮小率が大きくなったこと、2 mg/日で一貫して子宮サイズ縮小度の改善が認められたこと、ならびに、子宮筋層最大厚の減少率において、用量反応関係およびプラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められたことから、子宮サイズ縮小作用や子宮筋層最大厚減少作用が子宮腺筋症患者における子宮腫大の改善に寄与する可能性は、1 mg/日群に比し、2 mg/日群で大きいと考えられた。

以上より、有効性の観点から、MJR-35 の子宮腺筋症患者における疼痛改善作用は、1 mg/日および 2 mg/日で同程度と考えられたものの、子宮サイズの縮小および子宮筋層最大厚の減少による子宮腫大の改善の可能性は、1 mg/日に比し 2 mg/日で大きいと考えられた。

（3）安全性の観点から

2.5.5.9 安全性の結論に後述するとおり、MJR-35 1 mg/日および 2 mg/日において、有害事象および副作用の種類、発現率および重症度に用量間の大きな違いは認められなかった。

（4）まとめ（推奨用法・用量）

少数例での探索的試験であったが、MJR-35 4 mg/日への増量による有効性の著しい向上が認められなかったことから、以後の検証的試験における臨床推奨用量の検討において 4 mg/日まで増量するメリットはないと判断し、1 mg/日群および 2 mg/日群をプラセボ群と比較した。

臨床薬理の結果から、1 mg/日群の血清エストラジオール濃度抑制作用は不明確であるものの、2 mg/日の血清エストラジオール濃度抑制作用が認められ、エストロゲン依存性疾患とされる子宮腺筋症への適用を考える上で、2 mg/日がより好都合と考えられた。有効性の結果から、MJR-35 の 1 mg/日および 2 mg/日での疼痛改善作用は同程度と考えられたものの、子宮サイズの縮小および子宮筋層最大厚の減少による子宮腫大の改善の可能性は、1 mg/日に比し、2 mg/日でより大きいと考えられた。また、安全性の結果から、各用量における忍容性は同程度と考えられた。

以上より、MJR-35 2 mg/日が、子宮腺筋症患者における臨床推奨用量として適切と考えられた。なお、子宮内膜症との合併率が高い子宮腺筋症患者において、子宮内膜症の承認用量と同じ用量を臨床推奨用量に設定することは、臨床現場においても受け入れやすいと考えられた。

用法については、各試験とも子宮内膜症に対する承認用法と同様であった。

したがって、子宮腺筋症に伴う疼痛の改善における MJR-35 の推奨用法・用量は、子宮内膜症に対する承認用法・用量と同様、「通常、成人にはジエノゲストとして 1 日 2 mg を 2 回

に分け、月経周期 2～5 日目より経口投与する。」と設定した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 総括的安全性評価計画

2.5.5.1.1 MJR-35 の副作用と安全性評価の計画

MJR-35 は、選択的プロゲステロン受容体アゴニスト作用に基づく卵巣機能抑制作用（排卵および月経を抑制する作用ならびに血清エストラジオール濃度の上昇を抑制する作用）および子宮内膜増殖抑制作用を有する。

MJR-35 の最も発現頻度の高い副作用は不正子宮出血（ディナゲスト錠 1mg およびディナゲスト OD 錠 1mg 添付文書における「不正出血」と同義）である。この発現機序は、プロゲスチン投与により偽脱落膜化した子宮内膜からの破綻出血と同様に考えられている[16)]。子宮内膜症患者を対象とした MJR35-11EMS21 試験、MJR35-11EMS24 試験、MJR35-11EMS31 試験および MJR35-11EMS52 試験の 4 試験を併合した成績において、不正子宮出血のほとんどは軽度または中等度で、投与日数の延長とともに出血の程度および日数が漸減した。しかし、子宮筋腫または子宮腺筋症合併のある子宮内膜症患者では、合併のない患者に比べ、不正子宮出血による貧血の発現頻度が高い傾向がみられた。このため、子宮内膜症承認時には、ディナゲスト錠 1mg の添付文書の「重要な基本的注意」の項に、「貧血の発現率は、子宮筋腫又は子宮腺筋症のある患者では、ない患者に比べ高い傾向が認められている」旨を記載した。

市販後に、重度の貧血を伴う重篤な不正子宮出血の副作用例が報告され、そのいずれもが子宮筋腫または子宮腺筋症の合併例であったことから、添付文書の「慎重投与」の項に「子宮筋腫又は子宮腺筋症のある患者（出血症状の増悪のおそれがある。）」を設定し、「重大な副作用」の項に「不正出血、貧血」を追加記載した（2009 年 1 月）。

その後、市販後の副作用報告において、大量出血を発現し、輸血を要した症例が認められたことから、再度添付文書の改訂を行った。大量出血を発現した症例は、いずれも子宮腺筋症または子宮筋腫を有する患者であったことから、「慎重投与」の項に、子宮腺筋症又は子宮筋腫のある患者において、「まれに大量出血を起こすおそれがある」旨を追加記載し、「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に、「大量の出血」の発現および発現時の処置として「輸血」を追加記載した（2013 年 5 月）。

このため、子宮腺筋症患者を対象とした MJR-35 のすべての臨床試験においては、不正子宮出血により重度の貧血に至るリスクに配慮するため、以下の安全性基準を計画に盛り込んだ。

（1） 除外基準：程度の重い月経や不正子宮出血を起こしやすい器質的要因を有すると考えられ、本剤による不正子宮出血が継続することで重度の貧血の発現あるいは増悪のリスクが高いと考えられることから以下の患者を除外した。

- 重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）の合併あるいは既往を有する患者
- 著しい子宮腫大（最大径 10 cm 以上あるいは子宮筋層最大厚 4 cm 以上）を有する患者

- 不正子宮出血を発現し易い疾患の合併（診断のつかない異常性器出血、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、長期投与試験（MJR3511A41 試験）のみ粘膜下筋腫）を有する患者

(2) 投与開始前に貧血を治療する実施基準：ヘモグロビン値が 8.0 g/dL をわずかに上回る被験者は、除外基準（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）に該当しないものの、本剤服用後に不正子宮出血により貧血が悪化した場合、直ちに治験継続が困難となる可能性が考えられた。そこで、被験者の安全性を確保する観点から、同意取得後の初回検査時にヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上、11.0 g/dL 未満の被験者は、登録期の間に貧血に対する治療を行い、11.0 g/dL 以上に改善した場合に試験に組入れた。本基準は、太田ら（2009）が、本剤と同様のプロゲスチン製剤であるレボノルゲストレル子宮内徐放剤 52 mg を子宮腺筋症患者に対して 6 ヵ月間持続投与する際、「挿入前に鉄剤などで血中ヘモグロビン濃度を 11～12 g/dL に改善しておけば、挿入後の不正子宮出血によっても貧血が進行することはほとんどない」と報告したこと [28]を参考に設定した。

(3) 投与期間中の被験者のフォロー：治験薬投与期間中に程度の重い不正子宮出血の継続により、貧血の新たな発現および増悪が見られる可能性が考えられるため、治験責任（分担）医師が以下の手順により投与期間中に被験者のフォローを行うよう設定した。

- 治験薬投与期間中は、被験者の性器出血の程度の推移に注意を払うことができるよう、「くすりと健康の日記」に被験者の性器出血の程度を毎日記録させる。
- 程度の重い性器出血が継続している場合（月経程度以上の出血が 3 日間以上連続して認められる場合）は、直ちに治験責任（分担）医師あるいは治験協力者に連絡し、来院するよう指導する。
- 来院時に「くすりと健康の日記」の確認、問診および血液学的検査により被験者の状態を確認する。

(4) 休薬基準、中止基準：本剤投与により発現する不正子宮出血は、本剤のプロゲステロン作用により偽脱落膜化した子宮内膜からの破綻出血と考えられており、休薬して消退出血を招来させ、消退出血の 5 日目あるいは 7 日目から投与開始する方法が知られている [29, 30]。この方法によると、数日間に渡る消退出血が終了した後、次の不正子宮出血が発現するまで一定の無出血期間を得ることができるため、破綻出血を制御しつつ治療を継続することが可能とされている。

この方法を参考に、本試験においても、程度の重い性器出血が継続し重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）に至ることが懸念される場合あるいは至った場合は、治験薬の休薬あるいは投与中止が、重度の貧血に至るリスクを回避する選択肢の一つであると規定した。また、治験薬を休薬する場合は、MJR3511A22 試験、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験では、上記方法を参考に 1 日 2 回の投与を連続 14 回以内で休薬することと規定した。

2.5.5.1.2 安全性を評価する試験

MJR-35 の子宮腺筋症患者に対する安全性は、国内で実施した MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験の成績に基づいて評価した（表 2.5.5.1-1）。以下、MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験を 16 週間投与 3 試験とし、16 週間投与 3 試験を併合した成績を 16 週間投与 3 試験併合成績とした。

安全性評価指標は、有害事象、一般臨床検査、体重、標準 12 誘導心電図、性器出血の程度および日数、月経の程度および再来月経発来までの日数ならびに骨密度（MJR3511A21 試験のみ）とした。

市販後の安全性は、国内において子宮内膜症の適応での発売以降 2015 年 2 月までに集積された市販後安全性定期報告（第 1 回～第 9 回）および Bayer 社が子宮内膜症の適応での発売以降 2015 年 2 月までに Bayer 社から持田製薬に報告された「SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT」（CIOMS フォーム）の重篤な副作用に基づいて検討した。

表 2.5.5.1-1 臨床試験一覧

試験名 試験番号	試験デザイン	用法・用量	投与期間	安全性解析対象例数	資料区分
前期第 II 相試験 MJR3511A21	ランダム化 二重盲検 並行群間比較	MJR-35：1 mg/日、 2 mg/日、4 mg/日 1 日 2 回経口投与	16 週間	1 mg/日群：16 例 2 mg/日群：16 例 4 mg/日群：15 例	評価資料
後期第 II 相試験 MJR3511A22	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	プラセボ MJR-35：1 mg/日、 2 mg/日 1 日 2 回経口投与	16 週間	プラセボ群：53 例 1 mg/日群：54 例 2 mg/日群：51 例	評価資料
第 III 相試験 MJR3511A31	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	プラセボ MJR-35：2 mg/日 1 日 2 回経口投与	16 週間	プラセボ群：33 例 2 mg/日群：34 例	評価資料
長期投与試験 MJR3511A41	非ランダム化 非盲検	MJR-35：2 mg/日 1 日 2 回経口投与	52 週間	2 mg/日群：130 例	評価資料

2.5.5.2 全般的な曝露状況

16 週間投与 3 試験で少なくとも 1 回以上治験薬が投与された被験者は、合計 272 例であり、MJR-35 1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日が投与された被験者は、合計 186 例であった。用量別では、1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日で、それぞれ 70 例、101 例および 15 例であった。

MJR-35 2 mg/日を 52 週間投与する MJR3511A41 試験では 130 例に投与された。

治験薬の総曝露量の中央値（最小値-最大値）は、MJR3511A21 試験の 1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群で、それぞれ 113.75 mg（31.0-118.5 mg）、225.00 mg（97.0-239.0 mg）および 456.00 mg（436.0-478.0 mg）、MJR3511A22 試験の 1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ 113.000 mg（11.50-119.00 mg）および 227.000 mg（49.00-237.00 mg）、MJR3511A31 試験の 2 mg/日群で 230.500 mg（23.00-239.00 mg）であった。また、MJR3511A41 試験における総曝露量の中央値（最小値-最大値）は、732.000 mg（8.00-757.00 mg）であった（表 2.7.4.1-9）。

いずれの試験においても、それぞれの治験実施計画書で規定した用量に応じた総曝露量であった。

2.5.5.3 安全性評価対象集団の特性

16 週間投与 3 試験併合成績の安全性解析対象 272 例における MJR-35 群 186 例の人口統計学的変数およびその他の因子の分布を表 2.7.4.1-10 に、MJR3511A41 試験の安全性解析対象 130 例における人口統計学的変数およびその他の因子の分布を表 2.7.4.1-11 に示した。また、ベースライン（いずれも投与前値）の分布を、それぞれ表 2.7.4.1-12 および表 2.7.4.1-13 に示した。

16 週間投与 3 試験併合成績では、MJR-35 群に組み入れられた症例の年齢分布は、35 歳以上 45 歳未満が 48.4%（90/186 例）で最も多く、MJR3511A41 試験においても同様であった。子宮腺筋症の発症年齢は 30 歳代後半から増加する [1)]との報告と符合すると考えられた。

16 週間投与 3 試験併合成績において、ヘモグロビン値（同意取得時）の平均値は MJR-35 群に比しプラセボ群で低値であり、貧血の合併のある被験者の割合は MJR-35 群に比しプラセボ群で高値であったが、その他の人口統計学的変数およびその他の因子に関しては、投与群間で大きな違いは認められなかった（表 2.7.4.1-10）。また、16 週間投与 3 試験併合成績と MJR3511A41 試験を比較すると、MJR3511A41 試験の方が合併症のある被験者の割合がやや高かった。この違いは、MJR3511A41 試験では、実臨床を踏まえる目的で、子宮腺筋症によると考えられる月経時の疼痛が主訴として認められる患者であれば、子宮内膜症および子宮筋腫の合併例も組み入れ可能としたことが理由の一つと考えられた。MJR3511A41 試験に組み入れられた子宮内膜症および子宮筋腫のいずれかの合併を有する被験者の割合は 48.5%であった（表 2.7.4.1-11）。なお、貧血の合併のある被験者は、16 週間投与 3 試験併合成績と MJR3511A41 試験でほぼ同程度であり、その他の項目に大きな違いは認められなかった。

2.5.5.4 安全性の成績

2.5.5.4.1 有害事象

（1）有害事象の要約

16 週間投与 3 試験併合の MJR-35 群 186 例において認められた有害事象の要約を表 2.5.5.4-1 に示した。

有害事象は 100%（186/186 例、480 件）に認められ、副作用は 98.9%（184/186 例、326 件）に認められた。

重度の有害事象が 1 例（1 mg/日群：腎盂腎炎）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3.2%（6/186 例、10 件）に認められた。中止に至った有害事象は、不正子宮出血（2 件）、気分動揺、肝機能検査異常、脱毛症、そう痒症、頭痛、抑うつ症状、ほてりおよび閉経期症状（各 1 件）であり、いずれも副作用と判断された。こ

のうち、肝機能検査異常を除き、後観察期に回復した（表 2.7.4.2-22～表 2.7.4.2-24）。

MJR-35 群で発現率 2%以上の有害事象を表 2.5.5.4-2 に、副作用を表 2.5.5.4-3 に示した。主な有害事象（発現率 5%以上）は、不正子宮出血 96.8%（180/186 例）、鼻咽頭炎 23.7%（44/186 例）、頭痛およびほてり各 5.9%（各 11/186 例）であった。主な副作用（発現率 5%以上）は、不正子宮出血 96.8%（180/186 例）、頭痛およびほてり各 5.4%（各 10/186 例）であった。

表 2.5.5.4-1　有害事象の要約（3 試験併合）

解析対象：安全性解析対象集団
試験：MJR3511A21, MJR3511A22, MJR3511A31

	MJR-35投与群 (186例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	186	(100.0)	480
副作用	184	(98.9)	326
重度の有害事象	1	(0.5)	1
重度の副作用	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象	0	(0.0)	0
その他の重篤な副作用	0	(0.0)	0
投与中止に至った有害事象	6	(3.2)	10
投与中止に至った副作用	6	(3.2)	10

（表 2.7.4.2-1 を引用）

表 2.5.5.4-2 有害事象（発現率 2%以上、3 試験併合）

解析対象：安全性解析対象集団
試験：MJR3511A21, MJR3511A22, MJR3511A31

PT(基本語)	有害事象	
	MJR-35投与群 (186例)	
	全体	
	発現例数	発現率 (%)
全体	186	(100.0)
不正子宮出血	180	(96.8)
鼻咽頭炎	44	(23.7)
頭痛	11	(5.9)
ほてり	11	(5.9)
倦怠感	9	(4.8)
貧血	7	(3.8)
咽頭炎	7	(3.8)
上腹部痛	6	(3.2)
血中ビリルビン増加	6	(3.2)
下痢	6	(3.2)
悪心	6	(3.2)
インフルエンザ	5	(2.7)
浮腫	5	(2.7)
外陰部腟カンジダ症	5	(2.7)
便秘	4	(2.2)
不眠症	4	(2.2)
月経過多	4	(2.2)

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

（表 2.7.4.2-2 を引用）

表 2.5.5.4-3 副作用（発現率 2%以上、3 試験併合）

解析対象：安全性解析対象集団
試験：MJR3511A21, MJR3511A22, MJR3511A31

PT(基本語)	副作用	
	MJR-35投与群 (186例)	
	全体	
	発現例数	発現率 (%)
全体	184	(98.9)
不正子宮出血	180	(96.8)
頭痛	10	(5.4)
ほてり	10	(5.4)
倦怠感	8	(4.3)
貧血	7	(3.8)
血中ビリルビン増加	6	(3.2)
浮腫	5	(2.7)
不眠症	4	(2.2)
月経過多	4	(2.2)
悪心	4	(2.2)

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

（表 2.7.4.2-3 を引用）

（2）用量別の副作用

16 週間投与 3 試験併合成績で発現率 2%以上の副作用について、MJR-35 の用量別に発現頻度を検討した（表 2.5.5.4-4）。

16 週間投与 3 試験併合成績において、1 mg/日群と 2 mg/日群との間に副作用の種類および発現率に大きな違いは認められなかった。なお、16 週間投与 3 試験併合成績では、4 mg/日群は 15 例と少数であり、他の用量との比較は困難であったが、1 mg/日群（16 例）、2 mg/日群（16 例）および 4 mg/日群（15 例）を比較した MJR3511A21 試験においては、用量による副作用の種類および発現率に大きな違いはないと考えられた（表 2.7.4.7-9）。

以上、MJR-35 を 16 週間投与したとき、不正子宮出血が高頻度に認められたが、重篤・重度の不正子宮出血は認められなかった。また、不正子宮出血による治験薬の投与中止は 186 例中 2 例であったが、いずれも治験薬の投与中止後、回復した。その他の有害事象の発現率は、いずれも低値であった。

表 2.5.5.4-4 用量別の副作用（MJR-35 群で発現率 2%以上、3 試験併合）

解析対象：安全性解析対象集団
試験：MJR3511A21, MJR3511A22, MJR3511A31

PT(基本語)	副作用														
	MJR-35投与群 (186例)			1 mg/日投与群 (70例)			2 mg/日投与群 (101例)			4 mg/日投与群 (15例)			プラセボ投与群 (86例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	184	(98.9)	326	69	(98.6)	120	100	(99.0)	169	15	(100.0)	37	33	(38.4)	51
不正子宮出血	180	(96.8)	195	67	(95.7)	74	98	(97.0)	99	15	(100.0)	22	26	(30.2)	26
頭痛	10	(5.4)	10	3	(4.3)	3	5	(5.0)	5	2	(13.3)	2	4	(4.7)	4
ほてり	10	(5.4)	10	3	(4.3)	3	6	(5.9)	6	1	(6.7)	1	0		
倦怠感	8	(4.3)	8	4	(5.7)	4	3	(3.0)	3	1	(6.7)	1	0		
貧血	7	(3.8)	7	4	(5.7)	4	3	(3.0)	3	0			2	(2.3)	2
血中ビリルビン増加	6	(3.2)	6	2	(2.9)	2	4	(4.0)	4	0			0		
浮腫	5	(2.7)	5	1	(1.4)	1	4	(4.0)	4	0			0		
不眠症	4	(2.2)	4	1	(1.4)	1	3	(3.0)	3	0			0		
月経過多	4	(2.2)	4	1	(1.4)	1	2	(2.0)	2	1	(6.7)	1	1	(1.2)	1
悪心	4	(2.2)	4	1	(1.4)	1	2	(2.0)	2	1	(6.7)	1	4	(4.7)	4

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

（表 2.7.4.2-4 を引用）

（3）MJR3511A41 試験

有害事象の要約を表 2.5.5.4-5 に示した。

有害事象は 99.2%（129/130 例、530 件）に認められ、副作用は 97.7%（127/130 例、229 件）に認められた。

重度の有害事象が 1 例（貧血）に認められ、副作用と判断された。治験薬の休薬および併用薬剤の処置により治験薬投与期中に回復した。

死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、4.6%（6/130 例）に 6 件認められた。中止に至った有害事象は、不正子宮出血（3 件）、子宮ポリープ、バセドウ病および閉経期症状（各 1 件）であり、いずれも副作用と判断された。

表 2.5.5.4-5 有害事象の要約（MJR3511A41）

解析対象：安全性解析対象集団

	全体 (130例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	129	(99.2)	530
副作用	127	(97.7)	229
重度の有害事象	1	(0.8)	1
重度の副作用	1	(0.8)	1
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象	0	(0.0)	0
その他の重篤な副作用	0	(0.0)	0
投与中止に至った有害事象	6	(4.6)	6
投与中止に至った副作用	6	(4.6)	6

（表 2.7.4.2-5 を引用）

主な有害事象（発現率 5%以上）は、不正子宮出血 96.9%（126/130 例）、鼻咽頭炎 46.2%（60/130 例）、ほてり 8.5%（11/130 例）、蕁麻疹および外陰部腟カンジダ症各 6.2%（各 8/130 例）、湿疹および悪心各 5.4%（各 7/130 例）であった。主な副作用（発現率 5%以上）は、不正子宮出血 96.9%（126/130 例）およびほてり 7.7%（10/130 例）であった。有害事象および副作用の種類および発現率とも、16 週間投与 3 試験併合成績と同様の成績と考えられ、投与期間の延長に伴う特記すべき違いは認められなかった。

3 ヵ月ごとの有害事象の発現時期別発現率において、投与 12 週以内に発現率 5%以上であった有害事象は、不正子宮出血（93.8%）、鼻咽頭炎（23.1%）およびほてり（6.2%）であった。このうち副作用は、不正子宮出血（93.8%）およびほてり（6.2%）であった。なお、繰り返し発現した事象においては、初発事象のみを集計した。投与 12 週以降では、主な副作用のいずれの発現率も投与 12 週以内より低値であり、投与期間の延長に伴い新たに発現する有害事象の発現率の増加傾向は認められなかった。

（4）MJR-35 の既承認適応である子宮内膜症との比較

子宮腺筋症は、子宮内膜症とは発生機序や臨床像が異なるものの、子宮内膜症と組織学的類似性を有する疾患とされ、子宮内膜症と同様の薬理作用により、本剤は子宮腺筋症に関しても有効性が期待される。一方、子宮内膜症治療剤「ディナゲスト錠 1mg」および「ディナゲスト OD 錠 1mg」の添付文書において、子宮腺筋症を有する患者は慎重投与とされていることから、子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験と子宮内膜症承認時成績における安全性を比較検討した。

なお、子宮腺筋症患者を対象とした 16 週間投与 3 試験併合成績（以下、子宮腺筋症患者対

象 3 試験）を子宮内膜症患者を対象とした MJR35-11EMS21 試験（MJR-35 1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日、24 週間投与）、MJR35-11EMS24 試験（MJR-35 1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日、24 週間投与）、MJR35-11EMS31 試験（MJR-35 2 mg/日、24 週間投与）および MJR35-11EMS52 試験（MJR-35 2 mg/日、16 週間投与）の 4 試験の併合成績（以下、子宮内膜症患者対象 4 試験）と比較することとした。また、子宮腺筋症患者を対象とした MJR3511A41 試験の成績を子宮内膜症患者を対象とした長期投与試験（MJR35-11EMS51 試験、MJR-35 2 mg/日、52 週間投与）と比較することとした（初回申請資料第 2 部「2.7.4　臨床的安全性の概要」）。

1）子宮腺筋症患者対象 3 試験および子宮内膜症患者対象 4 試験

子宮腺筋症患者対象 3 試験における 16 週間投与 186 例の発現率 2%以上の有害事象を表 2.5.5.4-2 に、副作用を表 2.5.5.4-3 に示し、子宮内膜症患者対象 4 試験における 16 週間または 24 週間投与 393 例の発現率 2%以上の有害事象を表 2.5.5.4-6 に、副作用を表 2.5.5.4-7 に示した。

有害事象の発現率は、子宮腺筋症患者対象 3 試験および子宮内膜症患者対象 4 試験で、それぞれ 100%および 80.4%、副作用の発現率は、それぞれ 98.9%および 73.5%であった。

主な有害事象（発現率 5%以上）は、子宮腺筋症患者対象 3 試験では、不正子宮出血（96.8%）、鼻咽頭炎（23.7%）、頭痛およびほてり（各 5.9%）であり、子宮内膜症患者対象 4 試験では、不正子宮出血（57.0%）、鼻咽頭炎（20.9%）、ほてり（19.1%）、頭痛（16.8%）、上腹部痛および悪心（各 6.4%）であった。主な副作用は、子宮腺筋症患者対象 3 試験では、不正子宮出血（96.8%）、頭痛およびほてり（各 5.4%）であり、子宮内膜症患者対象 4 試験では、不正子宮出血（56.7%）、ほてり（18.8%）、頭痛（12.0%）および悪心（5.6%）であった。

重篤・重度の副作用は、子宮腺筋症患者対象 3 試験では認められず、子宮内膜症患者対象 4 試験では、重篤な副作用が 2 例に 2 件（子宮内膜増殖症および腹膜炎各 1 件）認められ、重度の副作用が 5 例に 5 件（不正子宮出血 3 件、うつ病および腹膜炎各 1 件）認められた。

子宮腺筋症患者対象 3 試験および子宮内膜症患者対象 4 試験のいずれにおいても不正子宮出血が最も高頻度に認められ、不正子宮出血の有害事象発現率は、それぞれ 96.8%および 57.0%であった。

不正子宮出血の投与開始日から初発までの日数の中央値（最小値-最大値）は、子宮腺筋症患者対象 3 試験では、16.0 日（2-75 日）、子宮内膜症患者対象 4 試験で 17.0 日（4-169 日）であり、発現時期は類似していた。

表 2.5.5.4-6　子宮内膜症（4 試験併合）における有害事象（発現率 2%以上）

安全性評価例数	393		
有害事象発現例数	316		
有害事象発現率(%)	80.4		
有害事象発現件数	1115		
基本語（PT）	発現例数	発現率(%)	発現件数
不正子宮出血	224	57.0	238
鼻咽頭炎	82	20.9	87
ほてり	75	19.1	75
頭痛	66	16.8	69
上腹部痛	25	6.4	26
悪心	25	6.4	26
乳房不快感	19	4.8	19
背部痛	18	4.6	18
下痢	17	4.3	18
胃不快感	17	4.3	17
ヘモグロビン減少	17	4.3	17
浮動性めまい	14	3.6	14
倦怠感	14	3.6	14
体重増加	13	3.3	13
便秘	12	3.1	12
下腹部痛	12	3.1	12
ヘマトクリット減少	12	3.1	12
ざ瘡	11	2.8	11
白血球数増加	10	2.5	10
赤血球数減少	10	2.5	10
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	10	2.5	10
糖鎖抗原１２５増加	9	2.3	9
体重減少	8	2.0	8
傾眠	8	2.0	8

MedDRA/J ver.8.1
（表 2.7.4.2-11 を引用）

表 2.5.5.4-7　子宮内膜症（4 試験併合）における副作用（発現率 2%以上）

安全性評価例数	393		
有害事象発現例数	289		
有害事象発現率(%)	73.5		
有害事象発現件数	785		
基本語（PT）	発現例数	発現率(%)	発現件数
不正子宮出血	223	56.7	237
ほてり	74	18.8	74
頭痛	47	12.0	49
悪心	22	5.6	23
乳房不快感	17	4.3	17
ヘモグロビン減少	16	4.1	16
浮動性めまい	13	3.3	13
上腹部痛	12	3.1	13
背部痛	12	3.1	12
倦怠感	12	3.1	12
体重増加	12	3.1	12
ヘマトクリット減少	12	3.1	12
胃不快感	11	2.8	11
ざ瘡	11	2.8	11
赤血球数減少	10	2.5	10
下腹部痛	9	2.3	9
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	8	2.0	8
糖鎖抗原１２５増加	8	2.0	8

MedDRA/J ver.8.1
（表 2.7.4.2-12 を引用）

2）長期投与試験

子宮腺筋症患者を対象としたMJR3511A41試験130例における主な有害事象（発現率5%以上）は、不正子宮出血（96.9%）、鼻咽頭炎（46.2%）、ほてり（8.5%）、蕁麻疹および外陰部腟カンジダ症（各6.2%）、湿疹および悪心（各5.4%）であった。主な副作用（発現率5%以上）は、不正子宮出血（96.9%）およびほてり（7.7%）であった（表2.7.4.2-6）。重篤な副作用は認められず、重度の副作用が1例に1件（貧血）認められた。

最も高頻度に認められた副作用である不正子宮出血の初発の発現時期別の発現率は、投与4週以内は68.5%、投与4～8週では25.8%、投与8～12週では0%、投与12～16週では0.8%であり、16週間投与3試験併合成績と同様に、投与初期（投与4週以内）に高頻度に認められ、8週以降は1%未満であった。

また、子宮内膜症患者を対象としたMJR35-11EMS51試験135例における主な有害事象（発現率5%以上）は、鼻咽頭炎（76.3%）、不正子宮出血（71.9%）、頭痛（30.4%）、下痢（19.3%）、悪心（17.0%）、上腹部痛および便秘（各12.6%）、背部痛（11.9%）、体重増加（11.1%）、浮動性めまいおよびほてり（各9.6%）、胃不快感および月経過多（各8.9%）、倦怠感（8.1%）、嘔吐および腹痛（各7.4%）、腟カンジダ症、動悸、蕁麻疹および骨密度減少（各6.7%）、胃腸炎、膀胱炎、下腹部痛、接触性皮膚炎および乳房不快感（各5.9%）、インフルエンザ、咽喉頭疼痛、ざ瘡、湿疹、筋骨格硬直、体重減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加および挫傷（各5.2%）であった（表 2.7.4.2-14）。主な副作用（発現率5%以上）は、不正子宮出血（71.9%）、頭痛（18.5%）、便秘（10.4%）、悪心（9.6%）、ほてりおよび月経過多（各8.9%）、体重増加（8.1%）、浮動性めまい、乳房不快感、倦怠感、骨密度減少（各5.9%）、動悸および接触性皮膚炎（各5.2%）であった（表2.7.4.2-15）。重篤な副作用は認められず、重度の副作用が1例に1件（寝汗）認められた。不正子宮出血の発現時期は、投与24週以内が69.6%、24週超が3.7%であった（初回申請資料第2部 「2.7.4.2.1 有害事象の解析」）。

以上より、子宮腺筋症患者対象としたMJR3511A41試験において、最も高頻度に認められた不正子宮出血は、子宮内膜症患者対象としたMJR35-11EMS51試験においても認められ、不正子宮出血の有害事象発現率は、それぞれ96.9%および71.9%であった。また、子宮内膜症患者対象としたMJR35-11EMS51試験において、最も高頻度で認められた有害事象は鼻咽頭炎であったが、その重症度は軽度または中等度であり、全例、治験薬との因果関係はないと判断された。その他の有害事象および副作用については、長期投与に伴う子宮腺筋症患者特有の事象はないと考えられ、いずれの試験においても、投与期間の延長に伴う発現率の増加傾向は認められなかった。

3）性器出血の日数およびその程度

上記1）および2）において、子宮腺筋症患者および子宮内膜症患者のいずれにおいても、不正子宮出血の副作用発現率が最も高かったことから、同一用量における性器出血の発現状況に違いがないか検討するため、子宮腺筋症患者を対象としたMJR3511A22試験および子宮内膜症患者を対象としたMJR35-11EMS24試験の2 mg/日群における投与期間中の性器出血日

数の推移および性器出血の程度の推移（図 2.7.4.2-1 および図 2.7.4.2-2）ならびに子宮腺筋症患者を対象とした MJR3511A41 試験および子宮内膜症患者を対象とした MJR35-11EMS51 試験における性器出血日数の推移および性器出血の程度の推移を比較した（図 2.7.4.2-3 および図 2.7.4.2-4）。

この結果、いずれの試験においても投与期間中の性器出血日数は、投与 8 週時に最も増加し、以降は減少する傾向を示した。また、性器出血の程度は、投与期間中に「通常の月経程度」以上の性器出血を発現した被験者の割合が減少し、「通常の月経より少ない」以下の性器出血を発現した被験者の割合が増加したことから、両試験でほぼ同様の推移を示した。

2.5.5.4.2 注目すべき有害事象

子宮内膜症の添付文書において、子宮腺筋症または子宮筋腫のある患者に対しては、重度の貧血に至る重篤な不正子宮出血が注意喚起されていることから、MJR-35 の子宮腺筋症の開発においては、MJR-35 の不正子宮出血による安全性上のリスクに特に注目すべきと考え、治験薬投与中の不正子宮出血および貧血関連の有害事象について、重症度、用量、発現時期、処置、部分集団の観点から検討するとともに、子宮内膜症承認時成績と比較した。

不正子宮出血は、子宮腺筋症患者を対象とした 16 週間投与 3 試験および MJR3511A41 試験のいずれにおいても最も高頻度で認められた。また、不正子宮出血に伴う貧血関連の有害事象の発現が一部に認められた。不正子宮出血および貧血関連の有害事象は、いずれも副作用と判断された。なお、本項では不正子宮出血に関連する有害事象は、不正子宮出血および不規則月経であり、貧血関連の有害事象は、貧血、ヘモグロビン減少および鉄欠乏性貧血であった。

（1）不正子宮出血

1）重症度

子宮腺筋症患者を対象とした 16 週間投与 3 試験併合の MJR-35 群 186 例において、重度の不正子宮出血は認められず、軽度および中等度の不正子宮出血の発現率は、それぞれ 89.8%（167/186 例）および 7.0%（13/186 例）であった。また、軽度の不規則月経が 0.5%（1/186 例）に認められた（表 2.5.5.4-8）。中等度の不正子宮出血 13 例の用量別の内訳は、1 mg/日群で 10.0%（7/70 例）、2 mg/日群で 2.0%（2/100 例）および 4 mg/日群で 26.7%（4/15 例）であった。

子宮腺筋症患者を対象とした MJR3511A41 試験 130 例において、重度の不正子宮出血は認められず、軽度および中等度の不正子宮出血の発現率は、それぞれ 94.6%（123/130 例）および 1.5%（2/130 例）であった（表 2.5.5.4-8）。中等度の不正子宮出血が認められた 2 例の背景について、1 例は子宮内膜症の単独合併例であり、他の 1 例は子宮内膜症および子宮筋腫のどちらも合併していない症例であった。

子宮内膜症患者を対象とした 4 試験併合の 393 例において認められた不正子宮出血（副作用）の重症度別発現率は、軽度が 43.0%（169/393 例）、中等度が 13.7%（54/393 例）および

重度が 0.8%（3/393 例）であり、子宮内膜症患者を対象とした MJR35-11EMS51 試験 135 例においては、それぞれ 61.5%（83/135 例）、11.1%（15/135 例）および 0%であった（表 2.5.5.4-8）。

表 2.5.5.4-8　不正子宮出血（副作用）の重症度別発現率

【子宮腺筋症患者対象 16 週間投与 3 試験併合と子宮内膜症患者対象 4 試験併合の比較】

副作用 [1]	子宮腺筋症（n=186）			子宮内膜症（n=393）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	例数（%）			例数（%）		
不正子宮出血	167（89.8）	13（ 7.0）	0	169（43.0）	54（13.7）	3（ 0.8）
不規則月経	1（ 0.5）	0	0	1（ 0.3）	0	0

1：子宮腺筋症患者対象 MedDRA/J Ver.18.0、子宮内膜症患者対象試験 MedDRA/J Ver.8.1
（表 2.7.4.2-16、付録表 2.7.4.7-21 を改変）

【子宮腺筋症患者対象 MJR3511A41 試験と子宮内膜症患者対象 MJR35-11EMS51 試験の比較】

副作用 [1]	子宮腺筋症（n=130）			子宮内膜症（n=135）		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	例数（%）			例数（%）		
不正子宮出血	123（94.6）	2（ 1.5）	0	83（61.5）	15（11.1）	0

1：子宮腺筋症患者対象 MedDRA/J Ver.18.0、子宮内膜症患者対象試験 MedDRA/J Ver.8.1
（表 2.7.4.2-17、付録表 2.7.4.7-23 を改変）

2）用量別の発現率

子宮腺筋症患者を対象とした 16 週間投与 3 試験併合の MJR-35 群 186 例における不正子宮出血は、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群で、それぞれ 95.7%（67/70 例）、97.0%（98/101 例）および 100%（15/15 例）と高頻度に認められ、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群での発現率は同程度であった（表 2.5.5.4-4）。

子宮内膜症患者を対象とした MJR35-11EMS21 試験および MJR35-11EMS24 試験の MJR-35 群 255 例における不正子宮出血（副作用）の用量別の発現率は、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群で、それぞれ 34.1%（28/82 例）、40.0%（34/85 例）および 39.8%（35/88 例）であり、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群での発現率は同程度であった（初回申請資料第2 部 「2.7.4.2 有害事象」）。子宮腺筋症患者を対象とした試験では、子宮内膜症患者を対象とした試験と比べ、1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日のいずれの用量においても、不正子宮出血の発現率が高かった。

3）発現時期

子宮腺筋症患者を対象とした 16 週間投与 3 試験および MJR3511A41 試験における不正子宮出血および不規則月経発現例（それぞれ 181 例および 125 例）の投与開始日から発現までの日数の中央値（最小値-最大値）は、それぞれ 16.0 日（2-75 日）および 19.0 日（5-232 日）であり、投与 4 週以内の投与初期の発現例が多かった（それぞれ表 2.7.4.2-18 および表 2.7.4.2-20）。

子宮内膜症患者を対象とした 4 試験における不正子宮出血発現例 223 例の投与開始日から発現までの日数の中央値（最小値-最大値）は 17.0 日（4-169 日）であった（初回申請資料第 2 部 表 2.7.4.2-21）。

4）不正子宮出血の処置

子宮腺筋症患者を対象とした 16 週間投与 3 試験で治験薬投与中に発現した不正子宮出血および不規則月経 181 例 193 件のうち、処置なしは 173 件、処置ありは 20 件であった。処置の内訳は、治験薬以外の処置（併用薬剤/併用療法）が 11 件と多く、次いで治験薬の休薬 8 件、治験薬の投与中止（再投与なし）2 件であった（付録表 2.7.4.7-24～表 2.7.4.7-26）。治験薬以外の処置の内訳は、止血剤投与が 8 件、漢方製剤が 6 件（重複あり）であった。

子宮腺筋症患者を対象とした MJR3511A41 試験で治験薬投与中に発現した不正子宮出血 125 例 125 件のうち、処置なしは 100 件、処置ありは 25 件であった。処置の内訳は、治験薬以外の処置（併用薬剤/併用療法）が 15 件と多く、次いで治験薬の休薬 14 件、治験薬の投与中止（再投与なし）3 件であった（付録表 2.7.4.7-27）。治験薬以外の処置の内訳は、止血剤投与が 10 件、漢方製剤が 7 件、鉄剤が 2 件、ビタミン剤が 1 件、膣洗浄 4 件（重複あり）であった。

子宮内膜症患者を対象とした MJR35-11EMS31 試験の MJR-35 群および MJR35-11EMS51 試験において不正子宮出血の副作用が認められた 219 例のうち、不正子宮出血により治験薬の投与中止、治験薬の休薬、止血剤投与のいずれかの処置を行った被験者は 36 例であった（初回申請資料第 2 部 「2.7.4.4.4 性器出血」）。その内訳は、MJR35-11EMS31 試験では治験薬の休薬が 2 例、止血剤投与が 18 例、MJR35-11EM51 試験では治験薬の投与中止が 2 例、治験薬の休薬が 11 例、止血剤投与が 13 例であった（重複あり）ことから、処置を要した場合の処置の内容は、子宮腺筋症患者と子宮内膜症患者とで類似しており、特別な処置はなかった。

休薬処置の有用性については、2.5.5.4.2（3）不正子宮出血および貧血のリスクと安全性に配慮した実施基準との関連性において分析する。

5）不正子宮出血の発現に及ぼす部分集団における検討

16 週間投与 3 試験および MJR3511A41 試験における不正子宮出血について、背景因子およびベースラインの部分集団別の発現率を検討したが、不正子宮出血の発現率はいずれの試験においても高値であったことから、不正子宮出血の発現に特定の部分集団との関連性は見出せなかった（付録表 2.7.4.7-28～付録表 2.7.4.7-31）。

MJR3511A41 試験では、より実臨床に近い患者集団の安全性情報を収集するため、子宮内膜症および子宮筋腫（粘膜下筋腫を除く）を合併する患者についても組み入れ可能としたが、これらの合併症の有無との関連性も見出せなかった（付録表 2.7.4.7-31）。

なお、重度の貧血を有する患者、著しい子宮腫大を有する患者、不正子宮出血を発現し易い疾患の合併（診断のつかない異常性器出血等）を有する患者は、被験者の安全性の観点から除外しており、すべての試験で組み入れていない。

（2）貧血関連の有害事象

貧血関連の有害事象を表 2.5.5.4-9 に示した。子宮腺筋症患者を対象とした 16 週間投与 3 試験併合の MJR-35 群 186 例において、貧血関連の有害事象が 5.4%（10/186 例）に認められ、その内訳は、貧血 3.8%（7/186 例）、ヘモグロビン減少 1.1%（2/186 例）および鉄欠乏性貧血 0.5%（1/186 例）であった。

子宮腺筋症患者を対象とした MJR3511A41 試験における貧血関連の有害事象として、貧血 2.3%（3/130 例）が認められた。いずれも不正子宮出血に伴って発現した事象であった。

表 2.5.5.4-9 貧血関連の有害事象（16 週間投与 3 試験併合成績および MJR3511A41 試験）

症例番号/投与群	年齢(歳)	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)	発現までの日数(日)	重篤度/重要/重症度	処置 治験薬	処置 治験薬以外	処置の内容(治験薬に対する処置の内容、併用薬剤[1]・併用療法)	消失までの日数(日)	投与終了から消失までの日数(日)	転帰	治験薬との因果関係
MJR3511A21試験											
1030 2 mg/日群	47	鉄欠乏性貧血の悪化 鉄欠乏性貧血	42	. 重要 中等度	休薬	あり	治験薬:(8/8～8/13) 併用薬剤:(含糖酸化鉄)	37	.	回復	否定できない
1037 1 mg/日群	36	ヘモグロビン値の低下 ヘモグロビン減少	114	. . 軽度	.	なし	.	62	62	回復	否定できない
MJR3511A22試験											
2026 1 mg/日群	32	貧血 貧血	31	非重篤 重要 中等度	休薬	あり	治験薬:(3/4の夜分から3/10まで休薬) 併用薬剤:(クエン酸第一鉄ナトリウム)	28	.	回復	否定できない
2038 1 mg/日群	38	貧血 貧血	60	非重篤 . 軽度	不変	あり	併用薬剤:(フマル酸第一鉄、含糖酸化鉄)	56	0	回復	否定できない
2045 1 mg/日群	29	貧血 貧血	61	非重篤 . 軽度	不変	あり	併用薬剤:(クエン酸第一鉄ナトリウム)	56	0	回復	否定できない
2093 2 mg/日群	47	貧血 貧血	29	非重篤 . 中等度	不変	あり	併用薬剤:(フマル酸第一鉄、含糖酸化鉄)	13	.	回復	否定できない
2105 2 mg/日群	44	ヘモグロビン減少 ヘモグロビン減少	102	非重篤 . 軽度	不変	あり	併用薬剤:(クエン酸第一鉄ナトリウム)	14	0	回復	否定できない
2115 1 mg/日群	42	貧血の悪化 貧血	34	非重篤 重要 軽度	休薬	なし	治験薬:(20[redacted]年6月14日夕～同年6月19日朝まで休薬)	52	.	回復	否定できない
2137 2 mg/日群	47	貧血 貧血	97	非重篤 . 軽度	不変	あり	併用薬剤:(クエン酸第一鉄ナトリウム)	16	0	回復	否定できない
MJR3511A31試験											
3055 2 mg/日群	46	貧血 貧血	28	非重篤 . 軽度	不変	あり	併用薬剤:(クエン酸第一鉄ナトリウム)	29	.	回復	否定できない
MJR3511A41試験											
4099	46	貧血 貧血	255	非重篤 . 軽度	不変	あり	併用薬剤:(クエン酸第一鉄ナトリウム)	28	.	回復	否定できない
4100	43	貧血 貧血	341	非重篤 . 軽度	不変	あり	併用薬剤:(フマル酸第一鉄、含糖酸化鉄)	28	0	回復	否定できない
4102	44	貧血の悪化 貧血	90	非重篤 重要 重度	休薬	あり	治験薬:(20[redacted]/12/4の1回目～同年12/10の2回目まで休薬) 併用薬剤:(溶性ピロリン酸第二鉄、クエン酸第一鉄ナトリウム、含糖酸化鉄)	30	.	回復	否定できない

1：併用薬剤の場合、一般名または製品名を表示
用語辞書：前期第II相試験:MedDRA/J Ver.13.1、後期第II相試験:MedDRA/J Ver.16.1、第III相試験および長期投与試験:MedDRA/J Ver.18.0

（資料番号 5.3.7.2.1 表 16.2.7-2、資料番号 5.3.7.2.2 表 16.2.7-2、資料番号 5.3.7.2.3 表 16.2.7-2、資料番号 5.3.7.2.5 表 16.2.7-2 を改変）

※一部変更承認情報提供時に置き換え（症例番号2115および4102の休薬終了年を「同年」とした）

1）重症度

子宮腺筋症患者を対象とした 16 週間投与 3 試験併合の MJR-35 群 186 例において、重度の貧血関連の有害事象は認められなかった。軽度および中等度の発現率は、それぞれ 3.8%（7/186 例）および 1.6%（3/186 例）であった。各有害事象の重症度別の発現率は、貧血が軽度 2.7%（5/186 例）および中等度 1.1%（2/186 例）、ヘモグロビン減少が軽度 1.1%（2/186 例）および鉄欠乏性貧血が中等度 0.5%（1/186 例）であった（表 2.5.5.4-9）。中等度の貧血関連の有害事象の用量別の内訳は、1 mg/日群で 1.4%（1/70 例）および 2 mg/日群で 2.0%（2/101 例）であり、4 mg/日群では認められなかった（表 2.5.5.4-9）。貧血関連の有害事象が認められた被験者のうち、3 例（1 mg/日群：2 例、2 mg/日群：1 例）が治験薬を休薬した。休薬例の重症度は、軽度 1 例および中等度 2 例であった。中等度の 2 例は併用薬剤処置により、軽度の 1 例は処置なしで、いずれも投与期間中に回復した。治験薬の投与中止はなかった（表 2.5.5.4-9）。

子宮腺筋症患者を対象とした MJR3511A41 試験 130 例においては、貧血関連の有害事象として、軽度の貧血が 2 例および重度の貧血が 1 例認められた。重度の 1 例は、貧血の合併があるものの、子宮内膜症および子宮筋腫のどちらも合併していない症例であり、治験薬の投与開始から 20 日目に中等度の不正子宮出血を発現した。その後、投与開始から 90 日目に重度の貧血を発現した。治験薬の休薬および併用薬剤の処置により、投与期間中に回復した。軽度の 2 例は、併用薬剤の処置により、いずれも投与期間中に回復した（表 2.5.5.4-9）。

子宮内膜症患者を対象とした 4 試験併合 393 例において、貧血関連の有害事象（副作用）は 17 例 42 件に認められ、貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少および赤血球数減少が該当した。重症度判定された 29 件のうち、重篤・重度のものは認められず、2 件が中等度、その他はいずれも軽度であった（初回申請資料第 2 部 「2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象」）。MJR35-11EMS51 試験 135 例において認められた貧血関連の有害事象（副作用）4 例 9 件の重症度別発現率は、軽度が 2.2%（3/135 例）、中等度が 0.7%（1/135 例）および重度が 0%であった（初回申請資料第 2 部 表 2.7.4.7-21）。

2）用量別の発現率

子宮腺筋症患者を対象とした 16 週間投与 3 試験併合の MJR-35 群 186 例における貧血関連の有害事象は、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群で、それぞれ 7.1%（5/70 例）、5.0%（5/101 例）および 0%といずれの群においても低頻度で認められた（表 2.5.5.4-9）。

子宮内膜症患者を対象とした 4 試験併合 393 例において認められた貧血関連の有害事象の用量別の発現率は、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群で、それぞれ 0.8%（3/393 例）、3.1%（12/393 例）および 0.5%（2/393 例）であったことから（初回申請資料第 2 部 表 2.7.4.7-21）、貧血関連の有害事象は、いずれの投与群においても低頻度であり、その発現率は同程度であった。したがって、子宮腺筋症患者における用量別の不正子宮出血の発現率は、子宮内膜症患者の場合と同様と考えられた。

3）発現時期

子宮腺筋症患者を対象とした16週間投与3試験併合のMJR-35群186例において認められた貧血関連の有害事象の投与開始日から発現までの日数は、28～114日であった（表2.5.5.4-9）。

子宮腺筋症患者を対象としたMJR3511A41試験 130例のうち3例に認められた貧血関連の有害事象の投与開始日から発現までの日数は、90～341日であった（表 2.5.5.4-9）。

子宮内膜症患者を対象としたMJR35-11EMS51試験135例において、貧血関連の有害事象は、4例9件に認められ、このうち投与24週以内に発現したものは6件、投与24週超えに新たに発現したものは3件であり（初回申請資料第2部 「2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象」）、投与期間の延長に伴う発現率の増加傾向は認められなかった。

4）貧血関連の有害事象の処置

子宮腺筋症患者を対象とした16週間投与3試験で投与期間中に発現した貧血関連の有害事象10例10件のうち、処置なしは1件、処置ありは9件であった。処置の内訳は、治験薬以外の処置（併用薬剤/併用療法）が8件と多く、次いで治験薬の休薬3件、治験薬の投与中止（再投与なし）0件であった。治験薬以外の処置の内訳は、いずれも鉄剤の経口投与もしくは注射であった。1件は後観察期後に回復したが、他は治験薬投与期中に回復した（表2.5.5.4-9）。

子宮腺筋症患者を対象としたMJR3511A41試験で投与期間中に発現した貧血関連の有害事象3例3件は、いずれも処置を要し、処置の内訳は、治験薬の休薬1件および治験薬以外の処置（併用薬剤/併用療法）3件であった。治験薬以外の処置の内訳は、鉄剤の経口投与もしくは注射（重複あり）であり、いずれの症例も治験薬投与期中に回復した（表 2.5.5.4-9）。

子宮内膜症患者を対象としたMJR35-11EMS31試験のMJR-35群およびMJR35-11EMS51試験において貧血関連の副作用は12例に認められ、このうち6例に鉄剤が投与されたことから（初回申請資料第2部 「2.7.4.4.4 性器出血」）、処置を要した場合の処置の内容は、子宮腺筋症患者と子宮内膜症患者とで類似していた。

休薬処置の有用性については、2.5.5.4.2（3）不正子宮出血および貧血のリスクと安全性に配慮した実施基準との関連性において分析する。

5）貧血関連の有害事象の発現に及ぼす部分集団における検討

16週間投与3試験およびMJR3511A41試験における貧血関連の有害事象について、背景因子およびベースラインの部分集団別の発現率を検討したが、貧血関連の有害事象は少数例にしか認められなかったことから、特定の部分集団との関連性を見出すことはできなかった。

（3）不正子宮出血および貧血のリスクと安全性に配慮した実施基準との関連性

子宮腺筋症患者を対象とした試験において、安全性に配慮した実施基準を設けたことから、これらの基準が被験者の安全性に及ぼした影響について以下に検討し、実臨床において子宮

腺筋症患者に本剤を使用する際の安全対策として使用上の注意に反映することが有用と考えられる事項をまとめた。

1）除外基準

重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）の合併あるいは既往を有する患者、著しい子宮腫大（最大径 10 cm 以上あるいは子宮筋層最大厚 4 cm 以上）を有する患者および不正子宮出血を発現し易い疾患の合併（診断のつかない異常性器出血、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、MJR3511A41 試験のみ粘膜下筋腫）を有する患者は、程度の重い月経や不正子宮出血を起こしやすい器質的要因を有すると考えられ、重度の貧血の発現あるいは増悪のリスクが高いと考えられることから除外した。

その結果、子宮腺筋症患者を対象とした 16 週間投与 3 試験および MJR3511A41 試験における MJR-35 群 316 例においては、重篤・重度の不正子宮出血発現例は認められず、重度の貧血が 1 例であった。一方、部分集団における検討においては、ヘモグロビン値（同意取得時)、貧血の合併の有無、子宮サイズ（投与前)、子宮筋層最大厚（投与前)、子宮腺筋症病巣サイズ（投与前、MJR3511A21 試験および MJR3511A22 試験で評価）および子宮最大径（投与前）について、いずれの試験においても不正子宮出血の発現率は高値であったことから、特定の部分集団との関連性を見出すことはできなかった。また、貧血関連の有害事象は少数例にしか認められなかったことから、特定の部分集団との関連性を見出すことはできなかった。

さらに、子宮内膜症患者を対象とした試験において、子宮サイズの情報が得られた 273 例のうち、子宮腺筋症を合併し、子宮最大径が 10 cm を超えた 11 例について、不正子宮出血および貧血関連の有害事象の発現について検討したところ、7 例に中等度または軽度の不正子宮出血が発現し、このうち 1 例で軽度の貧血関連の有害事象が認められたものの、いずれも治験薬の投与中止・休薬することなく治験薬投与を継続された。他の 4 例では不正子宮出血および貧血関連の有害事象の発現は認められなかった。また、子宮腺筋症を合併し、投与前のヘモグロビン値が 8.0 g/dL 未満であった 1 例においては、不正子宮出血および貧血関連の有害事象は認められなかった。

これらのことから、子宮腺筋症患者を対象とする試験および子宮内膜症患者を対象とする試験から、著しい子宮腫大や重度の貧血の合併による重篤・重度の不正子宮出血および貧血の発現あるいは増悪のリスクがあるとは明確には示せなかったが、市販後の重篤な不正子宮出血および貧血の発現例の多くで著しい子宮腫大や重度の貧血の合併が認められていることから､これらの背景因子については引き続き重要なリスク要因ととらえるべきと考えられた。

2）投与開始前に貧血を治療する実施基準

本試験において、ヘモグロビン値が 8.0 g/dL をわずかに上回る被験者は、除外基準（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）に該当しないものの、本剤服用後に不正子宮出血により貧血が悪化した場合、治験継続が困難になる可能性が考えられた。そこで、被験者の安全性を確保す

る観点から、ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上、11.0 g/dL 未満の被験者は、11.0 g/dL 以上を目標に貧血に対する治療を行い、11.0 g/dL 以上に改善していることを確認して試験に組入れた。

その結果、16 週間投与 3 試験および MJR3511A41 試験における MJR-35 群 316 例において、同意取得時のヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上、11.0 g/dL 未満であり、貧血に対する治療を行った被験者 31 例のうち 30 例において不正子宮出血が発現したものの、貧血関連の有害事象を発現した被験者は、軽度のヘモグロビン減少 1 例であった。これらのことから、本剤投与前に貧血に対する治療を行うことは、貧血関連の有害事象の発現を軽減させる上で有用である可能性が考えられた。

3）投与期間中の被験者のフォロー

治験責任（分担）医師は、治験薬投与期間中は、被験者の性器出血の程度の推移に注意を払うことができるよう、「くすりと健康の日記」に被験者の性器出血の程度を毎日記録させ、程度の重い性器出血が継続している場合（月経程度以上の出血が 3 日間以上連続して認められる場合）は、直ちに治験責任（分担）医師あるいは治験協力者に連絡し、来院するよう指導し、来院時に「くすりと健康の日記」の確認、問診および血液学的検査により被験者の状態を確認した。

その結果、16 週間投与 3 試験および MJR3511A41 試験における MJR-35 群 316 例において、重篤・重度の不正子宮出血発現例は認められなかった。中等度の不正子宮出血を発現した 15 例について検討したところ、通常の月経より多い性器出血（過多月経程度）の継続が認められた 9 例のうち 6 例において、投与期間中に規定外の来院があった。このうち MJR3511A21 試験の 2 例（症例番号 1015 および 1052）は治験薬投与を中止したが、1 例（症例番号 1030）は、不正子宮出血に伴って発現した中等度の鉄欠乏性貧血により治験薬の休薬および鉄剤投与が行われた。中等度の鉄欠乏性貧血が認められた本症例は、治験薬投与期間中に回復し、服薬再開後投与 16 週時まで治験継続可能であった。このことから、被験者のフォローにおいて、日々の出血や出血の程度推移に十分注意を払うことが、貧血の増悪を防止し、治験の継続に寄与した可能性が考えられた。

4-1）休薬基準

本剤投与により発現する不正子宮出血は、本剤のプロゲステロン作用により偽脱落膜化した子宮内膜からの破綻出血と考えられており、休薬して消退出血を招来させ、消退出血の 5 日目あるいは 7 日目から投与開始する方法が知られている[29, 30]。この方法によると、数日間に渡る消退出血が終了した後、次の不正子宮出血が発現するまで一定の無出血期間を得ることができるため、破綻出血を制御しつつ治療を継続することが可能とされている。

この方法を参考に、本試験においても、程度の重い性器出血が継続し重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）に至ることが懸念される場合あるいは至った場合は、治験薬の休薬あるいは投与中止することとと規定し、重度の貧血に至るリスクを回避する選択肢の一つであることを治験実施計画書に記載した。また、治験薬を休薬する場合は、MJR3511A22 試験、

MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験では、上記方法を参考に 1 日 2 回の投与を連続 14 回以内で休薬することと規定した。

その結果、16 週間投与 3 試験および MJR3511A41 試験における MJR-35 群 316 例において、治験薬投与中に不正子宮出血および貧血関連の有害事象を発現した 306 例のうち、不正子宮出血または貧血関連の有害事象を理由に治験薬を休薬した被験者数およびのべ休薬回数は 22 例 39 回であった（付録表 2.7.4.7-39）。

治験薬を休薬した 22 例のうち、4 例 4 回においては、不正子宮出血とともに貧血関連の有害事象が認められた。また、不正子宮出血が長期間継続することに対する被験者の訴えに配慮した休薬も認められた。いずれの場合においても、休薬期間中または服薬再開後、不正子宮出血は一旦消失し、次の不正子宮出血発現まで 5～47 日の無出血期間が得られ、治験を中止することなく継続することが可能であった。また、治験薬の休薬期間は、1 日 2 回の用法に対し、連続 5～14 回であった（付録表 2.7.4.7-39）。

4-2）中止基準

16 週間投与 3 試験および MJR3511A41 試験における MJR-35 群 316 例において、治験薬投与中に不正子宮出血および貧血関連の有害事象を発現した 306 例のうち、不正子宮出血および貧血関連の有害事象を理由に治験薬投与を中止した被験者数は 5 例であった（付録表 2.7.4.7-39）。

症例番号 1052 は、不正子宮出血に伴う貧血の発現の懸念はなかったものの、不正子宮出血が継続することに対する被験者の中止希望によるものであった。症例番号 4044、4117 および 4146 は、いずれも有害事象である不正子宮出血による中止であった。他の 1 例（症例番号 1015）は、不正子宮出血に加え中等度の肝機能検査異常が発現し、肝機能検査異常の原因として不正子宮出血発現時のロキソニン内服が疑われたため治験薬およびロキソニンを休薬したが、肝機能検査異常は回復せず、治験責任医師により中止判断された。なお、治験薬を投与中止したいずれの症例においても、不正子宮出血は投与中止後に回復が確認された。

5）まとめ

子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験では、重篤な不正子宮出血および貧血の発生を防ぐ目的で治験実施計画書に前述の 1）～4）の基準を設定した。臨床試験では不正子宮出血は高頻度で発現したものの、これらの基準を設けたことが重篤な不正子宮出血の発現防止につながった可能性があると考えている。市販後においては、治験で組み入れられなかったリスクが高い子宮腺筋症患者にも本剤が適応されるケースもあると考えられることから、以下に示す添付文書の改訂を考えている。

（a）投与前の患者選択と貧血治療

a）患者選択

臨床試験においては重度の貧血の既往・合併のある患者、著しい子宮腫大あるいは不正子

宮出血を発現しやすい疾患のある患者をリスクが高い症例として対象から除外したことも本剤を安全に投与できた一つの理由と考えている。今後は「子宮腺筋症」患者が適応になるため、子宮腺筋症患者における注意喚起事項は添付文書の「重要な基本的注意」の項にまとめて記載することとし、その中でもより注意が必要な患者群と考えられる著しい子宮腫大あるいは重度の貧血の既往・合併のある子宮腺筋症患者について明記することで明確な情報提供を行う必要があると考えた。そこで、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「本剤投与後に出血症状が増悪し、まれに大量出血を起こすおそれがある。大量出血を起こした症例の中で、高度の子宮腫大、あるいは重度の貧血の既往・合併のある子宮腺筋症患者が認められているため、本剤のリスクとベネフィットを十分考慮した上で適応患者の選択を行うこと。」と記載し、臨床試験で除外した患者集団においては、より慎重に患者選択を行うよう注意喚起する予定である。

b）貧血治療

臨床試験においては、ヘモグロビン値が 8.0 g/dL を下回った経験がある重度の貧血既往・合併患者をリスクが高い症例として対象から除外した。さらに、同意取得時のヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満の貧血を有する被験者であっても、本剤投与前に鉄剤等により治療を行い、11.0 g/dL 以上に回復させてから本剤の投与を開始した。これは、本剤投与による不正子宮出血によりヘモグロビン値が低下しても、即座に重篤なレベルに低下しないように配慮したものであった。臨床試験では、同意取得時のヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上、11.0 g/dL 未満であり、貧血に対する治療を行った被験者 31 例のうち 30 例において不正子宮出血が発現したものの、副作用としての軽度のヘモグロビン減少が認められた症例は 1 例のみであった。その一方で、同意取得時のヘモグロビン値が 11.0 g/dL 以上であった被験者であっても、不正子宮出血が継続し、これに伴い合併症の貧血の悪化または貧血の新規発現が 12 例に認められ、なかには重度の貧血の発現も 1 例に認められたことから、投与前のヘモグロビン値の数値に明確な閾値を設けることは適切ではないと考えた。よって、添付文書の「重要な基本的注意」の項で「貧血のある患者では、必要に応じて本剤投与前に貧血の治療を行うこと。」と注意喚起する予定である。

（b）投与中のコミュニケーションおよび処置

現在の添付文書の「重要な基本的注意」の項には「患者にはあらかじめ十分に説明し、出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、医師へ相談するよう指導すること。」と記載されている。臨床試験においても本剤投与により程度の重い不正子宮出血が継続し、貧血の新たな発現および増悪が見られる可能性が考えられたため、添付文書の記載を参考に、被験者には予想される副作用に関して同意説明文書を用いてあらかじめ十分に説明してから同意取得した。また、治験中は性器出血の程度を毎日日記に記載するように指導し、治験責任（分担）医師が規定来院時に性器出血の推移を問診とともに日記上で確認することで、個々の被験者の不正子宮出血の状況を把握し、被験者と出血状況に関す

るコミュニケーションを密にとっていた。さらに、日記を毎日記載させることで被験者自身にも出血の程度を自覚させ、程度の重い性器出血が 3 日以上継続している場合は、担当医師に速やかに連絡し、来院するように指導していた。これらの対策を治験実施計画書に規定したことも、不正子宮出血や貧血が重症化する前の段階で食い止めることができた一つの要因と考えている。よって、子宮腺筋症患者に対しても現在の添付文書の注意喚起は有用であり、出血量や持続日数を患者自身や担当医師が把握可能な日記などのツールを使用するなどコミュニケーションを密に取ることが有用であると考えられる。このことから、現在の添付文書の記載を踏襲する予定である。

また、臨床試験では患者の来院時には必要に応じて貧血に関する検査を行い、治験薬の休薬・中止および併用薬剤による治療など適切な処置をタイミング良く行った。そこで、添付文書の「重要な基本的注意」の項を「不正出血が認められた場合には必要に応じて血液検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止、休薬、輸血等の適切な処置を行うこと。」として、これまで記載のなかった休薬に関する記載を追記して具体的な対策として記載する予定である。

2.5.5.4.3 死亡

16 週間投与 3 試験および MJR3511A41 試験について、死亡例は認められなかった。

2.5.5.4.4 その他の重篤な有害事象

16 週間投与 3 試験および MJR3511A41 試験について、死亡に至った有害事象を除くその他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.4.5 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は、いずれの試験においても治験薬の投与中止に至った有害事象および休薬に至った有害事象が該当した。

（1）16 週間投与 3 試験（MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験）

1）MJR3511A21 試験

重要な有害事象は、1 mg/日群で 1 例 2 件、2 mg/日群で 2 例 4 件および 4 mg/日群で 1 例 2 件に認められた。1 mg/日群では、不正子宮出血および気分動揺が各 1 件であった。2 mg/日群では、不正子宮出血が 2 件、肝機能検査異常および鉄欠乏性貧血が各 1 件であった。4 mg/日群では、倦怠感および不正子宮出血が各 1 件であった（表 2.7.4.2-22）。いずれも副作用と判断された。

重要な有害事象のうち治験薬の投与中止に至った副作用は、1 mg/日群の不正子宮出血および気分動揺（症例番号 1052）、2 mg/日群の不正子宮出血および肝機能検査異常（症例番号 1015）であり、肝機能検査異常を除き、治験薬の投与中止以外の処置なしで回復した。

未回復であった肝機能検査異常について、治験薬投与終了後に長期薬剤投与がない状態にもかかわらず肝機能検査値上昇が継続したことから、治験責任医師は「薬剤性によるものではなく合併症脂肪肝の悪化とも思われる」と判断した。追跡調査を実施しても回復または発現前の状態に復さなかったが、治験責任医師は「肝機能検査値が横ばいであることから合併症脂肪肝の変動範囲内であり、合併症脂肪肝のフォローを行うことで問題はない」と判断し、追跡調査を終了した。

2）MJR3511A22 試験

重要な有害事象は、プラセボ群で 0 例、1 mg/日群で 6 例 9 件および 2 mg/日群で 3 例 3 件に認められた。1 mg/日群では、不正子宮出血が 4 件、貧血が 2 件、脱毛症、そう痒症および頭痛が各 1 件であった。2 mg/日群では、胃腸炎、不正子宮出血および抑うつ症状が各 1 件であった（表 2.7.4.2-23）。いずれも副作用と判断された。

重要な有害事象のうち治験薬の投与中止に至った副作用は、1 mg/日群の脱毛症およびそう痒症（症例番号 2094）、頭痛（症例番号 2125）、2 mg/日群の抑うつ症状（症例番号 2175）であり、1 mg/日群の脱毛症およびそう痒症は、治験薬の投与中止以外の処置なしで回復した。その他の副作用は、経口剤の内服により回復した。

3）MJR3511A31 試験

重要な有害事象は、プラセボ群で 2 例 3 件および 2 mg/日群で 2 例 3 件に認められた。プラセボ群では、末梢性浮腫、ほてりおよび不正子宮出血が各 1 件であった。2 mg/日群では、ほてり、閉経期症状および不正子宮出血が各 1 件であった（表 2.7.4.2-24）。このうちプラセボ群の末梢性浮腫およびほてりを除き、副作用と判断された。

重要な有害事象のうち治験薬の投与中止に至った副作用は、プラセボ群の不正子宮出血（症例番号 3005）、2 mg/日群のほてりおよび閉経期症状（症例番号 3030）であり、いずれも治験薬の投与中止以外の処置なしで回復した。

（2）MJR3511A41 試験

重要な有害事象は、21 例 22 件に認められ、その事象は、不正子宮出血が 17 件、顔面浮腫、子宮ポリープ、バセドウ病、閉経期症状および貧血が各 1 件であった（表 2.7.4.2-25）。顔面浮腫を除き、副作用と判断された。

重要な有害事象のうち治験薬の投与中止に至った副作用は、子宮ポリープ（症例番号 4031）、不正子宮出血（症例番号 4044、4117 および 4146）、バセドウ病（症例番号 4054）および閉経期症状（症例番号 4095）であった。子宮ポリープは治験薬の投与中止および子宮内膜掻爬術により、バセドウ病は治験薬の投与中止および経口剤の内服により、追跡調査中に回復した。不正子宮出血は治験薬の投与中止以外の処置なしまたは経口剤の内服により回復した。閉経期症状は、治験薬の投与中止および経口剤の内服により回復した。

以上 4 試験を通じ、MJR-35 群 316 例において不正子宮出血 27 例 27 件および貧血関連の有害事象 4 例 4 件が重要な有害事象とされた。これらに関する分析は 2.5.5.4.2　注目すべき有害事象に示した。

2.5.5.5　臨床検査値の評価

治験期間を通じての血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査（定量）および尿検査（定性）における臨床検査値の要約統計量および基準値逸脱例数の推移について、MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験のいずれにおいても、医学的に問題となる変化は認められなかった。

個々の被験者の臨床的に重要な臨床検査異常では、MJR3511A21 試験において有害事象と判断された臨床検査値異常は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1 件）、ヘモグロビン減少（1 件）および肝機能検査異常（1 件）であった（表 2.7.4.3-1）。いずれも軽度または中等度であり、ヘモグロビン減少および肝機能検査異常は副作用と判断された。

MJR3511A22 試験で有害事象と判断された臨床検査値異常は、プラセボ群では、貧血、血中ビリルビン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加および急性腎盂腎炎（各 1 件）であった。1 mg/日群では、貧血（3 件）、血中ビリルビン増加（2 件）、肝機能検査異常および尿中蛋白陽性（各 1 件）であり、2 mg/日群では、血中ビリルビン増加（2 件）、貧血、炎症およびγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 1 件）であった（表 2.7.4.3-2）。いずれも軽度または中等度の有害事象であり、血中ビリルビン増加、急性腎盂腎炎、尿中蛋白陽性、炎症およびγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 1 件）を除き、副作用と判断された。治験薬の投与中止に至ったものはなかったが、休薬の原因となった有害事象は、貧血（2 件）であった。いずれも重要な有害事象（副作用）と判断され、治験薬投与期間中に回復した。

MJR3511A31 試験で有害事象と判断された臨床検査値異常は、プラセボ群でヘモグロビン増加（1 件）および糖鎖抗原 125 増加（1 件）であった（表 2.7.4.3-3）。いずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。2 mg/日群では該当する有害事象は認められなかった。

MJR3511A41 試験で有害事象と判断された臨床検査値異常は、肝機能検査異常（2 件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 件）、血中カリウム増加（1 件）、バセドウ病（バセドウ病再燃による尿糖陽性所見、1 件）、尿糖ブドウ糖陽性（1 件）および貧血（1 件）であった（表 2.7.4.3-4）。重篤な有害事象に該当する臨床検査値異常はなかったが、重度の有害事象として貧血（1 件）が認められ、重要な有害事象（副作用）と判断された。本事象は中等度の不正子宮出血に伴って発現し、治験薬投与の休薬および鉄剤投与により治験薬投与期間中に回復した。

2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.6.1 体重

16 週間投与 3 試験において、体重に関する有害事象は、体重減少（プラセボ群 1 例および 1 mg/日群各 1 例）、体重増加（2 mg/日群 1 例）であった。このうち体重増加（1 例）が軽度の副作用と判断されたものの、処置を必要とせず治験薬投与終了 61 日後に回復した。

MJR3511A41 試験において、体重に関する有害事象は、体重増加 1 例 1 件であった。本事象は、軽度の副作用と判断され、治験薬投与終了 58 日後に回復した。

2.5.5.6.2 標準 12 誘導心電図

16 週間投与 3 試験において、心電図異常の有害事象は認められなかった。

MJR3511A41 試験において、有害事象「心電図 QT 延長」が投与 24 週時に 1 例 1 件認められた。本症例は、同意取得前より健康診断等で QT 延長を複数回指摘されていたことから、治験責任医師は合併症「QT 延長」と判断したが、QTc が投与前 470 ms から投与 24 週に 523 ms まで延長したため、有害事象と判断した。また、QT 延長の所見が出やすい体質だが、胸痛、動悸および失神等の自覚症状は認められないことから、治験責任医師は治験薬との因果関係を否定し、治験の継続に問題ないと判断した。投与 24 週時以降においても QT 延長の程度に変化はなく、自覚症状も認められなかったことから、治験責任医師は、後観察期終了時の転帰は「未回復」だが、通常診療でのフォローで問題ないと判断した。

2.5.5.6.3 性器出血

16 週間投与 3 試験の 1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群における性器出血の程度は、いずれの試験においても、投与前あるいはプラセボ群に比し、投与 8 週以降は、「通常の月経程度」または「通常の月経より多い」の性器出血を発現した被験者の割合が減少し、「通常の月経より少ない」または「ごく少量」の性器出血を発現した被験者の割合が増加した（表 2.7.4.4-1、図 2.7.4.4-1 および図 2.7.4.4-2）。また、28 日毎の性器出血の日数の平均値は、MJR-35 各投与群とも、投与 8 週または 12 週に性器出血の日数が最も増加し、以降は減少する傾向が認められた（表 2.7.4.4-2、表 2.7.4.4-3 および表 2.7.4.4-4）。

MJR3511A41 試験における性器出血の程度は、16 週間投与試験と同様、投与前に比し、治験薬投与期間中に「通常の月経程度」または「通常の月経より多い」の性器出血を発現した被験者の割合が減少し、「通常の月経より少ない」または「ごく少量」の性器出血を発現した被験者の割合が増加した。「出血なし」の被験者の割合も、16 週間投与試験と同様、投与前に比し、治験薬投与期間中に増加した（図 2.7.4.4-3）。また、28 日毎の性器出血の日数の平均値は、投与 8 週に最も増加し、以降は減少する傾向が認められた（表 2.7.4.4-5）。

子宮腺筋症患者において認められた上記の性器出血の程度および日数の推移は、子宮内膜症患者において認められた推移とほぼ同様の成績であった（2.5.5.4.1 （4）3）性器出血の日数およびその程度）。

2.5.5.6.4 月経の程度および再来月経発来までの日数

MJR3511A21 試験で再来月経を評価可能であった 44 例のうち、後観察期の月経の程度が投与開始前より重くなった症例は、投与群全体で 10 例（1 mg/日群：4 例、2 mg/日群：0 例、4 mg/日群：6 例）であった。また、投与終了日（または中止日）から再来月経発来までの日数（平均値±標準偏差（例数））は、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群で、それぞれ 27.6±7.7 日（14 例）、32.4±7.7 日（16 例）および 28.6±8.6 日（14 例）であった。

MJR3511A22 試験で再来月経を評価可能であった 154 例のうち、後観察期の月経の程度が投与開始前より重くなった症例は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ 3 例、8 例および 9 例であった。また、投与終了日（または中止日）から再来月経発来までの日数（平均値±標準偏差（例数））は、それぞれ 16.0±10.4 日（52 例）、27.7±7.8 日（53 例）および 26.7±6.7 日（49 例）であった。

MJR3511A31 試験で再来月経を評価可能であった 65 例のうち、後観察期の月経の程度が投与開始前より重くなった症例は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ 2 例および 5 例であった。また、投与終了日（または中止日）から再来月経発来までの日数（平均値±標準偏差（例数））は、18.5±6.5 日（31 例）および 28.3±9.3 日（34 例）であった。

これらのことから、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群の再来月経発来までの日数は各試験で同程度と考えられた。

MJR3511A41 試験で再来月経を評価可能であった 120 例のうち、後観察期の月経の程度が投与開始前より重くなった症例は、12 例であった。また、投与終了日（または中止日）から再来月経発来までの日数（平均値±標準偏差（例数））は、28.5±7.3 日（120 例））であった。

なお、子宮内膜症承認時の MJR-35 の 24 週間以内の試験（3 試験併合成績）317 例における再来月経発来までの日数（平均値±標準偏差）は、投与群全体で 30.2±11.8 日、MJR-35 2 mg/日を 52 週間投与した MJR35-11EMS51 試験 132 例における再来月経発来までの日数（平均値±標準偏差）は、29.9±11.8 日であり、子宮腺筋症患者との大きな違いは認められなかった（初回申請資料第 2 部 「2.7.4.4.3 再来月経」）。

2.5.5.6.5 骨密度

子宮腺筋症患者を対象とした MJR3511A21 試験において、DXA 法により腰椎（L2～L4）の骨密度を測定した。

投与終了時における骨密度変化率の平均値±標準偏差は、1 mg/日群（15 例）、2 mg/日群（14 例）および 4 mg/日群（15 例）で、それぞれ-0.21±2.65%、-0.29±2.19%および-1.10±1.65%であった（表 2.7.4.4-16）。

子宮内膜症患者を対象とした MJR35-11EMS31 試験において骨密度評価対象例における MJR-35 2 mg/日、投与 24 週の腰椎 DXA 法による骨密度変化率の平均値は-1.0%（41 例）で、対照薬とした酢酸ブセレリン 900 μg/日群の-2.6%（45 例）に比し有意に小さく、また、MJR-35 2 mg/日を 52 週間投与した MJR35-11EMS51 試験では腰椎 DXA 法骨密度変化率の平均値は、投与 24 週で-1.5%（34 例）および 52 週で-1.7%（34 例）で、骨密度の累積的な減少は認めら

れなかったことから、MJR-35 の骨代謝に及ぼす影響は軽微であると考えられる。

今回、子宮腺筋症患者において得られたいずれの投与群の骨密度変化率の平均値も、子宮内膜症承認時の MJR-35 の 2 mg/日群で認められた変動の範囲内であったことから、子宮腺筋症患者の骨密度に及ぼす MJR-35 の影響は軽微と考えられた。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1 内因性要因

（1）有害事象の発現に影響を及ぼす因子の探索

16 週間投与 3 試験および MJR3511A41 試験のいずれにおいても、最も高頻度で認められた不正子宮出血、ならびに不正子宮出血に伴って一部に発現が認められた貧血関連の有害事象について、背景因子およびベースラインの部分集団別の発現率を検討したが、不正子宮出血の発現率はいずれの試験においても高値であったことから、特定の部分集団との関連性を見出すことはできなかった。また、貧血関連の有害事象は少数例にしか認められなかったことから、特定の部分集団との関連性を見出すことはできなかった。さらに、MJR3511A41 試験では、より実臨床に近い患者集団の安全性情報を収集するため、子宮内膜症および子宮筋腫（粘膜下筋腫を除く）を合併する患者についても組み入れ可能としたが、これらの合併症の有無との関連性も認められなかった。

いずれの試験においても、重度の貧血を有する患者および著しい子宮腫大を有する患者を、被験者の安全性に配慮し除外基準に設定したため、これらの背景因子に関する部分集団での検討は行わなかった。

重篤・重度の不正子宮出血は認められなかったものの、重度の貧血が MJR3511A41 試験において 1 例に認められた。本症例の重度の貧血の発現にかかわる背景因子を検討したところ、子宮内膜症および子宮筋腫の合併はなく、貧血の合併を有していた。同意取得時のヘモグロビン値は 11.4 g/dL であった。また、子宮腫大については、子宮最大径が 9.4 cm であり、MJR3511A41 試験に組み入れられた被験者の中では腫大の程度が比較的著しいと考えられた。

（2）腎障害を有する患者における安全性

本申請において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていない。

（3）肝障害を有する患者における安全性

本申請において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていない。

（4）高齢者における安全性

閉経後には、子宮腺筋症患者のほとんどが無症候となることから[28)]、高齢者に投与される可能性はほとんどないと考えられ、高齢者における安全性の検討は行っていない。

2.5.5.7.2 外因性要因

該当するデータはない。

2.5.5.7.3 薬物相互作用

本申請において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていない。

2.5.5.7.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠および授乳時における安全性は、すべての試験において妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者を除外基準に設定しており、また、MJR-35 投与中における妊娠例はなかったため、評価していない。

2.5.5.7.5 過量投与

MJR-35 の過量投与の経験はない。なお、海外では子宮内膜症患者において高用量の 20 mg（最大 30 mg）/日（1 日 2 回投与）を 24 週間連続投与し、安全性が確認されている。これ以上の投与経験はない。

2.5.5.7.6 薬物乱用

本申請において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていない。

2.5.5.7.7 離脱症状及び反跳現象

本申請において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていない。

2.5.5.7.8 自動車運転および機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本申請において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていない。

2.5.5.8 市販後データ

（1）国内の市販後データ

MJR-35 は、国内において子宮内膜症の適応症で 2007 年 10 月に「ディナゲスト錠 1mg」および 2014 年 8 月に「ディナゲスト OD 錠 1mg」として持田製薬が承認を取得し、それぞれ 2008 年 1 月および 2015 年 1 月より発売している。

国内市販後における累積患者数は、発売以降 2015 年 11 月 30 日までに、26.3 万人が投与を受けた。

発売以降 2015 年 2 月までに入手した「ディナゲスト錠 1mg」による重篤な副作用のうち、最も多く報告された重篤な副作用は不正子宮出血（64 件）であり、患者情報として子宮筋腫のある患者が 26 例、子宮腺筋症のある患者が 53 例であった。

市販後の重篤な副作用を踏まえた「使用上の注意」改訂は以下の通りである。

2009 年 1 月：市販後において、重篤な不正子宮出血の副作用が 2008 年 11 月末までに 8 例集積され、患者背景として子宮筋腫（子宮粘膜下筋腫）のある患者が 2 例、子宮腺筋症のある患者が 7 例認められたことより、「慎重投与」の項に「子宮腺筋症又は子宮筋腫のある患者」を追加記載した。この改訂は、子宮内膜症承認時に「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に、「貧血の発現率は、子宮筋腫又は子宮腺筋症のある患者では、ない患者に比べ高い傾向が認められている。」旨を記載して注意喚起を行っていたが、上記の重篤な副作用の集積により、より一層の注意喚起が必要と判断したことによる。

2010 年 8 月：市販後において、重篤なアナフィラキシー様症状の副作用が 2 例集積されたため、「重大な副作用」の項に追加記載し、併せて「禁忌」の項に『本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者』を追加記載した。

2013 年 5 月：市販後において、大量出血を発現し、輸血を要した症例が集積されたことから、再度添付文書を改訂した。大量出血を発現した症例は、いずれも子宮腺筋症または子宮筋腫を有する患者であったことから、「慎重投与」の項に、子宮腺筋症又は子宮筋腫のある患者において「まれに大量出血を起こすおそれがある」旨を追加記載し、「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に「大量出血」の発現および発現時の処置として「輸血」を追加記載した。

（2）海外の市販後データ

MJR-35 と同一有効成分である Visanne®が、2014 年 12 月時点で 98 ヵ国（本邦を除く）において承認されており、いずれも子宮内膜症の適応である。

2015 年 2 月までに外国提携企業である Bayer Pharma AG 社または文献から入手したジエノゲストの外国における臨床試験および市販後の重篤な副作用のうち、最も多く認められた事象は性器出血（95 件）であり、次いで腟出血（91 件）、腹痛（21 件）の順であった。

2.5.5.9 安全性の結論

（1）16 週間投与 3 試験併合成績

子宮腺筋症患者を対象とした 16 週間投与 3 試験併合の MJR-35 群 186 例において、有害事象および副作用の発現率は、それぞれ 100%（186/186 例、480 件）および 98.9%（184/186 例、326 件）であった。重篤な有害事象は認められず、重度の有害事象が 1 例（1 mg/日群：腎盂腎炎）に認められたものの、治験薬との因果関係は否定された。

用量別の副作用発現率は、1 mg/日群で 98.6%（69/70 例）、2 mg/日群で 99.0%（100/101 例）および 4 mg/日群で 100%（15/15 例）であり、本剤の用量に依存した増加は認められなかった。

最も高頻度に認められた副作用は、不正子宮出血（96.8%）であった。重篤・重度の不正子宮出血は認められず、軽度および中等度の不正子宮出血の発現率は、それぞれ 89.8%（167/186 例）および 7.0%（13/186 例）であった。中等度の不正子宮出血の用量別の内訳は、

1 mg/日群で 10.0%（7/70 例）、2 mg/日群で 2.0%（2/100 例）および 4 mg/日群で 26.7%（4/15 例）であった。

不正子宮出血が認められた被験者のうち、2 例（1 mg/日群：1 例、2 mg/日：1 例）が治験薬を投与中止し、いずれも中等度であり治験薬の投与中止後に回復した。また、8 例（1 mg/日群：4 例、2 mg/日群：3 例、4 mg/日群：1 例）が治験薬投与を連続 5～14 回休薬した。いずれの症例も服薬再開後、投与継続可能であった。

貧血関連の有害事象が 5.4%（10/186 例）に 10 件認められ、そのうち 8 件で鉄剤の経口投与もしくは注射の処置がされ、3 件で治験薬の休薬処置が行われたが、治験薬の投与中止例は認められなかった。1 件は後観察期後に回復したが、他は治験薬投与期中に回復した。

その他の副作用の発現率は、いずれも低値であった。

また、臨床検査値、体重、標準 12 誘導心電図、性器出血、月経の程度および再来月経発来までの日数ならびに骨密度に特筆すべき事項は認められなかった。

これらのことから、MJR-35 1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日の全ての投与群において、不正子宮出血が高頻度に認められたが、いずれの用量においても重篤・重度の不正子宮出血は認められなかった。その他の有害事象および副作用の種類、発現率および重症度に用量間の大きな違いは認められず、いずれの用量も良好な忍容性が認められた。

（2）MJR3511A41 試験

子宮腺筋症患者 130 例に MJR-35 2 mg/日を長期投与したとき、有害事象は 99.2%（129/130 例、530 件）に認められ、副作用は 97.7%（127/130 例、229 件）に認められた。投与 12 週以内に発現した主な副作用は、不正子宮出血（93.8%）およびほてり（6.2%）であった。投与 12 週以降では、いずれの主な副作用も発現率は投与 12 週までより低値であった。

重度の有害事象は、投与 12 週以内では認められず、投与 12 週～24 週で 1 例（貧血）に認められたものの、治験薬の休薬および併用薬剤の処置により、投与期間中に回復した。投与 24 週以降、重度の有害事象の発現は認められなかった。また、重篤な有害事象は認められなかった。

以上、MJR3511A41 試験においても不正子宮出血は比較的早期に高頻度に発現し、その他の有害事象については、MJR-35 の投与期間の延長に伴う副作用発現率の増加傾向は認められなかった。

（3）市販後データ

発売以降 2015 年 2 月までに入手した「ディナゲスト錠 1mg」による重篤な副作用のうち、最も多く報告された重篤な副作用は不正子宮出血（64 件）であり、患者情報として子宮筋腫のある患者が 26 例、子宮腺筋症のある患者が 53 例であった。

（4）子宮腺筋症患者および子宮内膜症患者における安全性の比較

子宮腺筋症患者対象 3 試験および子宮内膜症患者対象 4 試験のいずれにおいても不正子宮

出血が最も高頻度に認められた。

その他の有害事象および副作用についても、子宮腺筋症患者対象 3 試験で認められた事象の種類は、子宮内膜症患者対象 4 試験において認められた事象の範囲内であった。

子宮腺筋症患者を対象とした MJR3511A41 試験および子宮内膜症患者を対象とした MJR35-11EMS51 試験のいずれにおいても不正子宮出血の副作用が最も高頻度に認められ、投与期間の延長に伴う発現率の増加傾向は認められなかった。

これらのことから、子宮腺筋症患者において不正子宮出血および貧血は本剤の最も注意すべきリスクと考えるが、その他に新たにリスクと特定すべき事象は認められなかった。

以上より、子宮腺筋症患者を対象とした MJR-35 1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日の 16 週間投与試験ならびに MJR-35 2 mg/日の 52 週間長期投与試験において、いずれの試験においても不正子宮出血が高頻度に認められたが、重篤・重度の不正子宮出血は認められなかった。その他、MJR-35 の安全性プロファイルに影響を与える新たな事象は認められず、いずれの用量も良好な忍容性が認められた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

子宮腺筋症患者における本剤の有効性および安全性を検討した臨床試験の結果から、子宮腺筋症に伴う疼痛を有する患者に本剤 2 mg/日を 1 日 2 回に分け投与することにより、子宮腺筋症に伴う疼痛が改善されることが確認された。また、疼痛改善作用は、投与 52 週時においても維持された。本剤の安全性に大きな問題は認められず、投与 52 週時までの忍容性は良好であったものの、子宮内膜症の適応での市販後に、子宮腺筋症を有する患者において重度の貧血を伴う重篤な不正子宮出血の副作用例が報告されていることから、子宮腺筋症患者に使用する際には、不正子宮出血および貧血のリスクに対する注意喚起を明確に行う必要があると考えられた。子宮腺筋症患者における本剤の有用性について、有効性および安全性の成績に基づいて以下に概括評価した。

2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 有効性

子宮腺筋症に伴う疼痛を有する患者に本剤 2 mg/日を 1 日 2 回に分け 16 週間投与することにより、プラセボ群に比し、統計学的に有意な疼痛改善作用を有することが確認された。また、プラセボ群と 2 mg/日群の間での、投与 16 週時の疼痛スコア変化量の平均値の差は、後期第 II 相試験（MJR3511A22 試験）と第 III 相試験（MJR3511A31 試験）のいずれにおいても 2 点前後であり、疼痛スコアの構成要素である疼痛の程度スコアおよび鎮痛剤の使用状況スコアの両方で、プラセボ群に比し、ほぼ 1 段階ずつの重症度に相当する改善が認められたと考えられることから、疼痛スコアによって検出された疼痛改善作用の大きさは、臨床的に意義のあるものと考えられた。

本剤の疼痛改善作用において、試験に組み入れられた患者の背景因子（人口統計学的変数およびその他の因子）ならびにベースラインによる影響は認められなかった。

本剤 2 mg/日を投与した長期投与試験（MJR3511A41 試験）においては、投与 52 週時においても疼痛改善作用が維持され、投与 24 週および 52 週時においては、それぞれ 54.9%および 66.9%の被験者で疼痛の完全消失が認められた。

子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標では、MJR3511A22 試験において、プラセボ群に比し、統計学的に有意な子宮サイズの縮小が認められ、子宮腺筋症患者における子宮腫大の改善に寄与する可能性が考えられた。

2.5.6.1.2 安全性

本剤を子宮腺筋症患者に用いる場合、子宮腺筋症の適応はないが子宮内膜症のホルモン療法に準じて用いられる可能性が想定される他のホルモン療法薬に比し、以下のベネフィットが考えられる。

（1） 子宮内膜症患者を対象とした非劣性試験において、Gn-RH アゴニストに比し、MJR-35 は血清エストラジオール濃度を過度に低下させなかったことから、Gn-RH

アゴニストで問題となる低エストロゲン症状の副作用が少なく、骨代謝に及ぼす影響は軽微で、長期間の治療継続が可能と考えられている。子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験における血清エストラジオール濃度は、子宮内膜症患者において認められた成績と類似し、また、子宮腺筋症患者においても骨密度に及ぼす影響は軽微であったことから、子宮腺筋症患者においても上記と同様のベネフィットが考えられる。

(2) 子宮内膜症患者を対象とした非劣性試験において、MJR-35 は酢酸ブセレリン点鼻液に比し、投与終了後の卵巣機能の回復が早かった。子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験においても、投与終了後の再来月経発来までの日数に子宮内膜症患者との違いは認められなかった。このことから、MJR-35 は治療薬投与終了後早期の妊娠を望む患者に使いやすいと考えられる。

(3) Gn-RH アゴニストあるいはダナゾールの投与が副作用などにより困難な場合は、症例によっては LEP 製剤が有効とされているが、子宮腺筋症の発症頻度が高い 40 歳以降の患者では、LEP 製剤は心血管系障害の発生を助長する懸念から慎重投与とされている。これに対し、MJR-35 は 40 歳以降の患者にも投与制限はなく、有用と考えられる。

2.5.6.2 リスク

医薬品リスク管理計画では、MJR-35 の重要な特定されたリスクとして「不正子宮出血および貧血」を、重要な潜在的リスクとして「高度の子宮腫大あるいは重度の貧血の既往・合併のある子宮腺筋症患者への投与」をそれぞれ設定し、医薬品安全性監視活動とリスク最小化活動を実施していく必要があると考えている。子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験成績に基づき、それぞれのリスクについて評価した。なお、以下に記載したとおり、子宮腺筋症患者において不正子宮出血および貧血は本剤の最も注意すべきリスクと考えるが、上記以外に新たにリスクと特定すべき事象は認められなかった。

2.5.6.2.1 不正子宮出血および貧血

本剤投与により発現する不正子宮出血は、本剤のプロゲステロン作用により偽脱落膜化した子宮内膜からの破綻出血と考えられている[16)]。不正子宮出血の副作用発現率は、子宮内膜症患者対象 4 試験の併合成績および長期投与試験において、それぞれ 56.7%（223/393 例）および 71.9%（97/135 例）に認められ、いずれも高頻度であった。重篤な不正子宮出血は認められず、ほとんどが軽度または中等度であった。また、不正子宮出血に随伴したと考えられる貧血関連の副作用が、それぞれ 4.3%（17/393 例）および 3.0%（4/135 例）に認められ、このうち 2 例のヘモグロビン減少が重要な副作用（著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常）と判断された。また、国内市販後の製造販売後調査および自発報告等において、重度の貧血を伴う重篤な不正子宮出血の副作用例が報告されていることから、不正子宮出血および貧血を重要な特定されたリスクに設定している。

子宮腺筋症患者を対象とした16週間投与3試験およびMJR3511A41試験において、MJR-35 1 mg/日、2 mg/日および4 mg/日のすべての投与群で不正子宮出血が高頻度に認められたが、いずれの用量においても重篤・重度の不正子宮出血は認められず、良好な忍容性が認められた。

よって、2.5.5.4.2 （3）不正子宮出血および貧血のリスクと安全性に配慮した実施基準との関連性に記載したとおり、子宮腺筋症患者を対象とした試験において有用であると考えられた基準を添付文書の「使用上の注意」の項に反映し、引き続き不正子宮出血および貧血を重要な特定されたリスクとして注意する。

2.5.6.2.2 高度の子宮腫大あるいは重度の貧血の既往・合併のある子宮腺筋症患者への投与

高度の子宮腫大あるいは重度の貧血の既往・合併のある子宮腺筋症患者である場合、本剤による不正子宮出血が継続することで重度の貧血の発現あるいは増悪のリスクが懸念されたため、子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験は、これらの患者集団を除外して実施した。国内市販後の製造販売後調査および自発報告等において報告された重篤な不正子宮出血および貧血症例に高度の子宮腫大あるいは重度の貧血の既往・合併のある子宮腺筋症症例が認められていることから、重要な潜在的リスクとし、2.5.5.4.2 （3）不正子宮出血および貧血のリスクと安全性に配慮した実施基準との関連性に記載したとおり、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、臨床試験で除外した上記の患者集団においては、より慎重に患者選択を行うよう注意喚起する予定である。

2.5.6.3 本剤の臨床的位置づけ

子宮腺筋症患者の典型的な臨床症状は月経時の疼痛であり、日常生活を障害するほど強い疼痛を訴える患者が多いことから、妊孕能温存を必要とする患者では、疼痛を改善するための治療が優先されている。子宮腺筋症患者は、20歳代前半から年齢に伴って増加することから（表 2.5.1.2-1）、生殖年齢に達した子宮腺筋症患者において、出産年齢の高齢化に伴って、出産時まで妊孕能温存を図るためのホルモン療法の必要性が高まり、治療を継続する期間が延長する傾向にあると推定される。子宮腺筋症は子宮内膜症と同様、エストロゲン依存性疾患でホルモン反応性が子宮内膜症と類似していることから、子宮内膜症のホルモン療法に準じてGn-RHアゴニスト、ダナゾール、LEP製剤あるいはプロゲスチンが用いられている[8]。いずれの薬剤も子宮腺筋症に対する治療効果は明確に検証されておらず、国内および国外において子宮腺筋症の適応を有していないものの、他に適切な治療薬がないことも使われる理由の一つとなっている[12]。これらの薬剤は、子宮内膜症と同様に、重症度や患者の希望に応じて、鎮痛剤の無効例に対して用いられている[11]。しかしながら、Gn-RHアゴニストやダナゾールによる治療は、副作用による投与期間の制限があり、治療後の症状の再発も早いことから[2, 10]、治療を継続するために、患者ごとに年齢や副作用を考慮しながらホルモン療法薬の選択に苦慮している実態がある。このような背景から、妊孕能温存治療が必要な子宮腺筋

症患者に対して長期に安全に使用できる新たな薬物療法の選択肢に対する医療上のニーズは高いと考えられる。

MJR-35 2 mg/日を子宮腺筋症に伴う疼痛を有する患者に投与することにより、疼痛改善作用が認められることが検証され、本作用は MJR-35 の長期投与においても持続することが示された。また、2 mg/日の用量においては子宮腫大の改善の可能性が示されたことから、MJR-35 2 mg/日による薬物療法によって子宮腺筋症患者が得られるベネフィットは明らかと考えられた。

一方、本剤の重要なリスクは、本剤の薬理作用に起因すると考えられる不正子宮出血および貧血であり、市販後に報告された重度の貧血を伴う重篤な不正子宮出血例の多くが子宮腺筋症の合併例であったことから、子宮腺筋症を有する患者に対し慎重投与としている。今回、子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験に際しても、不正子宮出血および貧血のリスクに配慮した実施基準を設けた上で、本剤の安全性について検討した。その結果、不正子宮出血が高頻度に認められたものの、本剤の安全性に大きな問題は認められず、投与 52 週時までの忍容性は良好であった。このことから、実臨床においても、臨床試験において設定した種々の実施基準に配慮することで、リスクを大きく軽減できる可能性が推察される。

以上、本剤は、不正子宮出血および貧血に対する十分な配慮を行うことで、子宮腺筋症患者における治療上のベネフィットがリスクを大きく上回り、妊孕能温存あるいは子宮温存のためのホルモン療法薬の主たる選択肢の一つとなり得ると考えられた。

2.5.7 参考文献

1）D.子宮腺筋症. 武谷雄二, 青野敏博, 麻生武志, 中野仁雄, 野澤志朗 編. 新女性医学大系 39 産婦人科の良性腫瘍 子宮筋腫, 卵巣嚢腫, 乳房腫瘍. 東京: 中山書店; 1999. p. 201-22. 〈資料番号 5.4.5.1〉

2）子宮腺筋症. 武谷雄二, 青野敏博, 麻生武志, 中野仁雄, 野澤志朗 編. 新女性医学大系 19 子宮内膜症, 子宮腺筋症. 東京: 中山書店; 1999. p. 273-303. 〈資料番号 5.4.5.2〉

3）杉本修. 子宮腺筋症の発生、発育、病理. 子宮内膜症と子宮腺筋症 その謎解明の軌跡をたどる. 改訂版. 京都: 知人社; 2004. p. 307-24. 〈資料番号 5.4.5.3〉

4）片渕秀隆, 宮原陽, 岡村均. 子宮内膜症・子宮腺筋症入門. 総説: 子宮内膜症. 画像診断. 2005. 25: 128-36. 〈資料番号 5.4.5.4〉

5）Azziz R. Adenomyosis: Current perspective. Obset Gynecol Clin North Am. 1989; 16: 221-35. 〈資料番号 5.4.5.5〉

6）永田行博. Aging による子宮内膜症の治療方針. 坂元正一, 滝一郎, 室岡一, 川島吉良 編. 産婦人科 MOOK 26. 子宮内膜症. 東京: 金原出版; 1983. p. 181-9. 〈資料番号 5.4.5.6〉

7）Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. Hum Reprod. 2012; 27: 3432-9. 〈資料番号 5.4.5.7〉

8）CQ217 子宮腺筋症の診断と治療は？ 公益社団法人日本産科婦人科学会, 公益社団法人日本産婦人科医会 編集・監修. 産婦人科診療ガイドライン - 婦人科外来編 2014. 東京: 公益社団法人日本産科婦人科学会事務局; 2014. p. 82-4. 〈資料番号 5.4.5.8〉

9）Verma SK, Lev-Toaff AS, Baltarowich OH, Bergin D, Verma M, Mitchell DG. Adenomyosis: sonohysterography with MRI correlation. Am J Roentgenol. 2009; 192: 1112-6. 〈資料番号 5.4.5.9〉

10）浅田弘法, 古谷正敬, 内田浩, 木挽貢慈. 子宮腺筋症の治療. 医学のあゆみ. 2007; 223: 49-54. 〈資料番号 5.4.5.10〉

11）子宮腺筋症. 武谷雄二 編. EBM を考えた産婦人科ガイドライン Update. 改訂第 2 版. 東京. メジカルビュー. 2006. p. 50-1. 〈資料番号 5.4.5.11〉

12）Fedele L, Bianchi S, Frontino G. Hormonal treatments for adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008; 22: 333-9. 〈資料番号 5.4.5.12〉

13）中熊正仁, 土屋雄彦, 内出一郎, 森田峰人. 低用量ダナゾール療法による子宮腺筋症性疼痛に対する有用性の検討. エンドメトリオーシス研会誌. 2008; 29: 109-12. 〈資料番号 5.4.5.13〉

14）甲賀かをり, 大須賀穣, 武谷雄二. 子宮腺筋症 I. 薬物療法 4. ジエノゲスト. 産と婦. 2009; 12: 1531-7. 〈資料番号 5.4.5.14〉

15）Ueki K, Kumagai K, Yamashita H, Li ZL, Ueki M, Otsuki Y. Expression of apoptosis-related proteins in adenomyotic uteri treated with danazol and GnRH agonists. Int J Gynecol Pathol. 2004; 23: 248-58. 〈資料番号 5.4.5.15〉

16）Irahara M, Harada T, Momoeda M, Tamaki Y. Hormonal and histological study on irregular genital bleeding in patients with endometriosis during treatment with dienogest, a novel progestational therapeutic agent. Reprod Med Biol. 2007; 6: 223-8. 〈資料番号 5.4.5.16〉

17）百枝幹雄, 武谷雄二, 寺川直樹, 麻生武志, 津谷喜一郎. ジエノゲストの子宮内膜症患者における用量反応試験: ランダム化二重盲検多施設共同並行群間比較試験. 薬理と治療 2007; 35: 769-83. 〈資料番号 5.4.5.17〉

18）Hendrickson MR, Kempson RL. Non-neoplastic conditions of the myometrium and uterine serosa: adenomyosis. Haines and Taylor Obstetrical and Gynecological Pathology. 3rd ed. Edinburgh: churchill livingstone; 1987. p. 405-10. 〈資料番号 5.4.5.18〉

19）Benson RC, Sneeden VD. Adenomyosis: a reappraisal of symptomatology. Am J Obstet Gynecol. 1958; 76: 1044-61. 〈資料番号 5.4.5.19〉

20）Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus--revisited. Am J Obstet Gynecol. 1972; 112: 583-93. 〈資料番号 5.4.5.20〉

21）Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. Fertil Steril. 1997; 68: 426-9. 〈資料番号 5.4.5.21〉

22）Bragheto AM, Caserta N, Bahamondes L, Petta CA. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. Contraception. 2007; 76: 195-9. 〈資料番号 5.4.5.22〉

23）Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. Contraception. 2009; 79: 189-93. 〈資料番号 5.4.5.23〉

24）Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Fertil Steril. 2008; 90 : 1583-8. 〈資料番号 5.4.5.24〉

25）百枝幹雄, 水沼英樹, 武谷雄二. 機能性および器質性月経困難症の治療 - ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠の有効性と安全性. 産と婦. 2010; 77 : 977-88. 〈資料番号 5.4.5.25〉

26）エストラジオール(E_2). 黒川清, 春日雅人, 北村聖 編. 臨床検査データブック 2015-2016. 高久史麿 監修. 東京: 医学書院; 2015. p. 296-7. 〈資料番号 5.4.5.26〉

27）福原 俊一, 鈴鴨 よしみ, 尾藤 誠司, 黒川 清. SF-36 日本語版マニュアル(Ver. 1.2):(財)パブリックヘルスリサーチセンター, 東京, 2001, p. 59-79. 〈資料番号 5.4.5.27〉

28）太田郁子, 吉岡保. 子宮腺筋症 2. 子宮腺筋症へのレボノルゲストレル除放型 IUS（LNG-IUS）の応用. 産と婦. 2009; 12: 1514-20. 〈資料番号 5.4.5.28〉

29）高邑昌輔. 子宮内膜症のホルモン療法. 坂元正一, 滝一郎, 室岡一, 川島吉良 編. 産婦人科 MOOK 26. 子宮内膜症. 東京: 金原出版; 1983. p. 218-33. 〈資料番号 5.4.5.29〉

30）柳瀬徹. 生殖内分泌 Clinical Report 第 65 回 ジエノゲスト投与による不正性器出血の軽減についての検討. Hormone Frontier in Gynecology. 2009; 16 : 352-7. 〈資料番号 5.4.5.30〉