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）

2.7 臨床概要

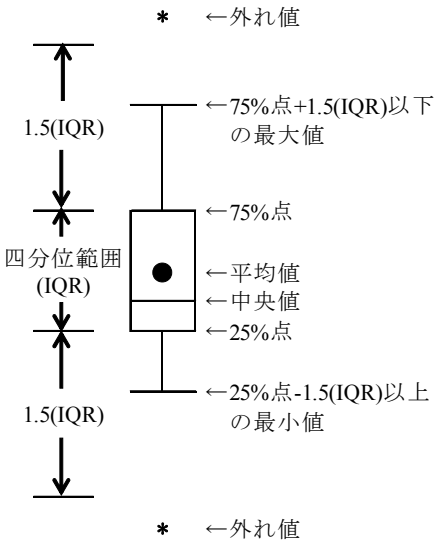
2.7.2 臨床薬理試験

持田製薬株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.2.4 特別な試験 10

ボックスプロットの凡例



2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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」）。

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、子宮腺筋症細胞においてプロゲステロン受容体の発現が見られることから [1)]、子宮内膜症と同様に、子宮腺筋症に対する治療効果が期待される。

今回、子宮腺筋症患者を対象とした前期第 II 相試験（MJR3511A21 試験）、後期第 II 相試験（MJR3511A22 試験）、第 III 相試験（MJR3511A31 試験）および長期投与試験（MJR3511A41 試験）において、MJR-35 の卵巣機能抑制作用を検討するため、血清エストラジオール濃度について検討した。検討に際し、血清エストラジオール濃度の個別推移の評価については、子宮内膜症患者について検討を行ったときと同様に、血清エストラジオール濃度が卵胞期前期の基準値（20～85 pg/mL）[2)]を超える値（卵巣機能の抑制が弱い）と、卵胞期前期の基準値の上限以下の値（卵巣機能が抑制されている）とを区別して記載した（初回申請資料第 2 部「2.7.2 臨床薬理の概要」）。

なお、今回の申請における MJR-35 の用法・用量は、子宮内膜症の適応での用法・用量と同一であることから、新たな薬物動態試験は実施していない。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

（1）MJR3511A21 試験

子宮腺筋症患者 47 例に、MJR-35 1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日を 1 日 2 回に分け 16 週間投与したときの血清エストラジオール濃度推移を検討した。

血清エストラジオール濃度の個別推移では、1 mg/日群および 2 mg/日群において、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、その他は治験薬投与期間中、基準値の上限以下の値で推移した。4 mg/日群においては、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、1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日の用量に依存して基準値上限より低値で推移する傾向が認められた（図 2.7.2.2-1）。

投与前、投与 4 週、8 週、12 週、16 週および投与終了時の各時点における血清エストラジオール濃度の平均値±標準偏差（中央値）（pg/mL）は、1 mg/日群で、それぞれ 109.3±96.6（94.0）、73.5±166.2（25.0）、39.8±21.9（35.0）、40.6±40.8（22.5）、29.6±18.1（20.5）および 33.1±22.1（21.0）、2 mg/日群で、それぞれ 95.1±56.3（90.0）、32.3±24.8（24.5）、32.6±25.9（26.5）、24.0±6.7（22.5）、38.6±27.4（30.5）および 38.6±27.4（30.5）、4 mg/日群で、それぞれ 49.9±23.1（39.0）、23.1±13.8（18.0）、19.9±6.8（18.0）、22.6±18.6（18.0）、22.2±11.9（19.0）および 22.2±11.9（19.0）

であった（2.7.6.1.1　表 2.7.6.1.1-20）。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平均値および中央値は、1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日の用量に依存して低値で推移する傾向が認められた。

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について、統計学的に有意な差が認められた（対数変換値による経時測定分散分析、p=0.0032）（表 2.7.2.2-1）。さらに、対比係数（1, 0, -1）を用いて用量反応性を確認したところ、1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日での用量反応関係が認められた（対比係数を用いた対数変換値による経時測定分散分析、p=0.0019）（表 2.7.2.2-1）。

解析対象:PPS　欠測値の補完:補完なし(OC)

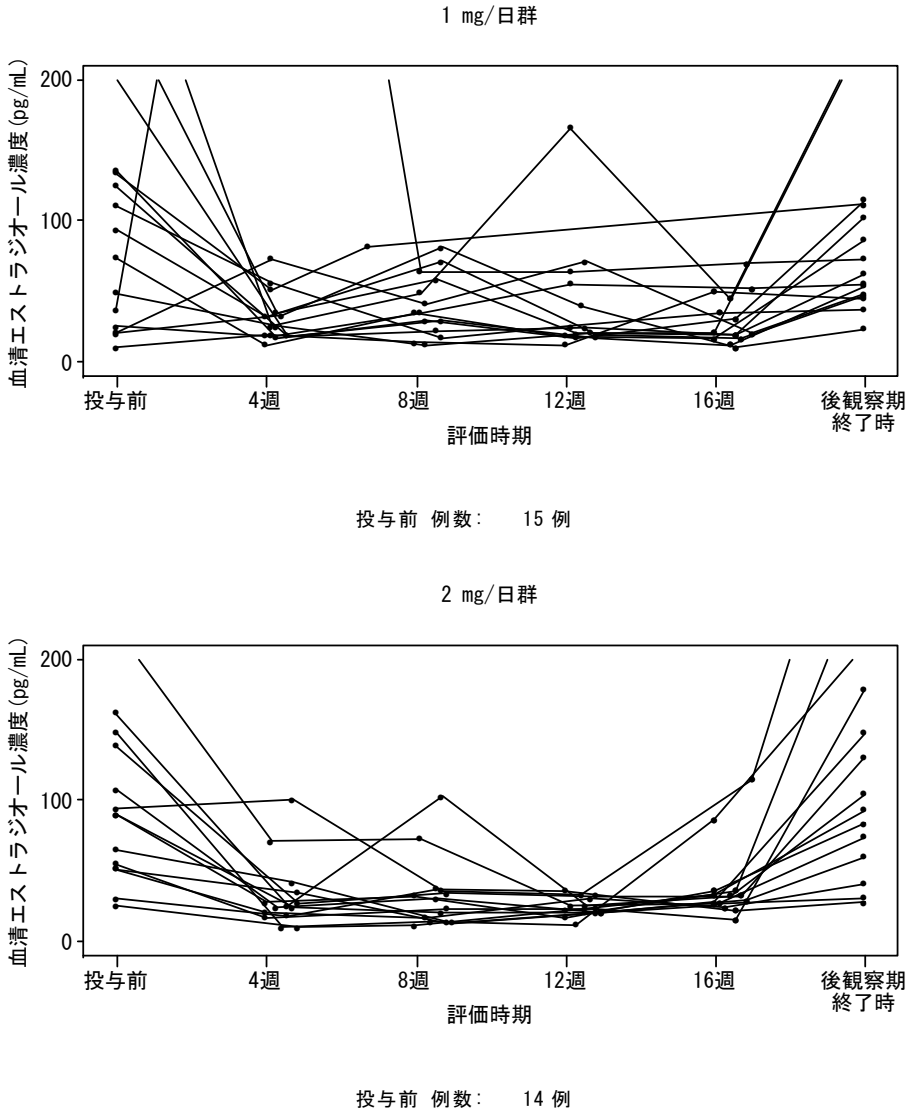
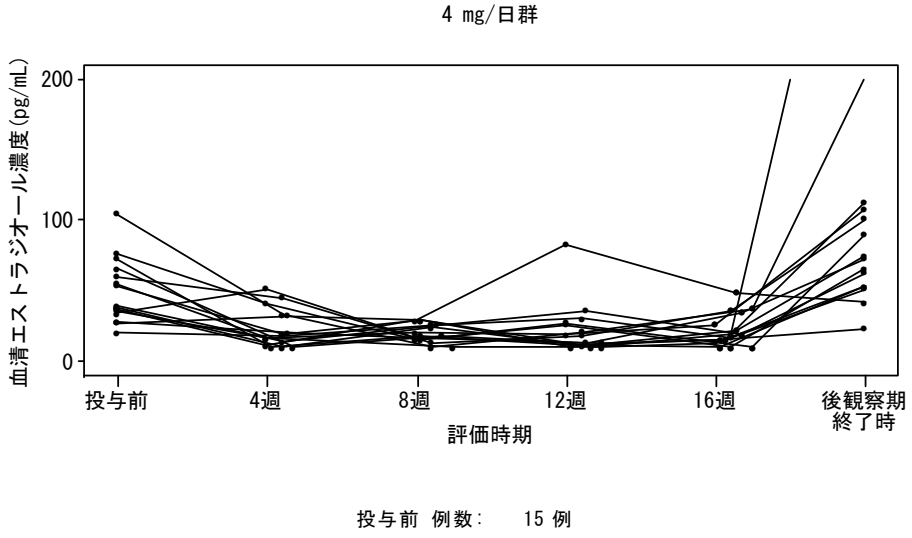


図 2.7.2.2-1　血清エストラジオール濃度の個別の推移（MJR3511A21）（1/2）

解析対象:PPS　欠測値の補完:補完なし(OC)



(2.7.6.1.1　図 2.7.6.1.1-12 を引用)

図 2.7.2.2-1　血清エストラジオール濃度の個別の推移（MJR3511A21）(2/2)

表 2.7.2.2-1　血清エストラジオール濃度の経時測定分散分析（MJR3511A21）

解析対象：PPS
試験：MJR3511A21

因子	固定効果の検定			
	分子の自由度	分母の自由度	F値	p値
投与群	2	40.6	6.62	0.0032
測定時点	3	42.5	0.39	0.7626

対比係数	対比			
	分子の自由度	分母の自由度	F値	p値
1　0　-1	1	40.8	11.02	0.0019

統計モデル：ln(血清エストラジオール濃度)=β_0(切片)+β_1(投与群)+β_2(測定時点)+誤差{正規分布}
誤差は無構造を仮定(Unstructured)

(2.7.6.1.1　付録表 2.7.6.1.1-38 を引用)

(2) MJR3511A22 試験

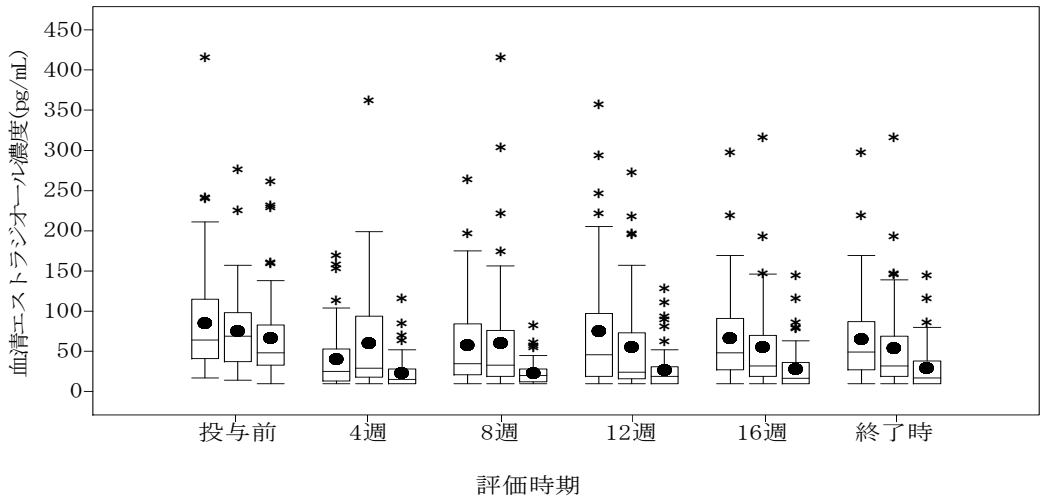
子宮腺筋症患者 158 例に、MJR-35 1 mg/日および 2 mg/日またはプラセボを 1 日 2 回に分け 16 週間投与したときの血清エストラジオール濃度推移を検討した。

投与前、投与 4 週、8 週、12 週、16 週および投与終了時の各時点における血清エストラジオール濃度の平均値±標準偏差(中央値)(pg/mL)は、プラセボ群で、それぞれ 85.8±73.4 (64.0)、41.3±39.6 (25.0)、58.5±56.2 (35.0)、75.3±80.1 (46.0)、67.3±59.1 (48.0) および 65.6±56.5 (49.0)、1 mg/日群で、それぞれ 75.2±49.4 (69.0)、60.8±64.8 (29.0)、60.7±75.9 (33.0)、55.9±61.0

（24.0）、55.8±58.1（32.0）および 54.4±57.0（32.0）、2 mg/日群で、それぞれ 66.9±57.1（48.0）、23.4±21.1（15.0）、22.9±15.3（20.0）、27.9±27.7（19.0）、29.0±28.4（16.5）および 29.7±28.6（17.0）であった（図 2.7.2.2-2）。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は、投与 12 週および 16 週時に、プラセボ群に比しやや低値であったものの、明らかな差は認められなかった。2 mg/日群では、治験薬投与期を通じて、プラセボ群および 1 mg/日群に比し低値で推移した。

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について、統計学的に有意な差が認められた（対数変換値による経時測定分散分析、p<0.001）（表 2.7.2.2-2）。3 通りの対比係数（1、0、-1）、（2、-1、-1）および（1、1、-2）を用いて、用量反応パターンの当てはまりを検討した結果、対比係数（1、1、-2）に対応する検定統計量（F 値）が最も大きかったことから（F 値 39.68、p<0.001）、MJR-35 の血清エストラジオール濃度抑制作用は、2 mg/日群で効果が立ち上がる用量反応パターンが認められた（表 2.7.2.2-2）。

解析対象：FAS



左から順にプラセボ群、1 mg/日群、2 mg/日群

●：平均値

プラセボ群(投与前　53 例)
1 mg/日群(投与前　54 例)
2 mg/日群(投与前　51 例)

（資料番号 5.3.5.1.2　図 11.4-5 を引用）

図 2.7.2.2-2　血清エストラジオール濃度の推移（MJR3511A22）

表 2.7.2.2-2 血清エストラジオール濃度の経時測定分散分析（MJR3511A22）

解析対象：FAS

因子	固定効果の検定			
	分子の自由度	分母の自由度	F値	p値
投与群	2	153.0	20.00	<0.001
測定時点	3	149.1	2.86	0.039
投与群×測定時点	6	149.1	1.87	0.089

対比係数	対比			
	分子の自由度	分母の自由度	F値	p値
1 0 -1	1	153.7	33.16	<0.001
2 -1 -1	1	154.9	13.82	<0.001
1 1 -2	1	151.8	39.68	<0.001

統計モデル：$\ln$(血清エストラジオール濃度)=β_0(切片)+β_1(投与群)+β_2(測定時点)
+β_3(投与群と測定時点の交互作用)+誤差{正規分布}

誤差は無構造を仮定(Unstructured)

（資料番号 5.3.5.1.2 表 14.2-81 を改変）

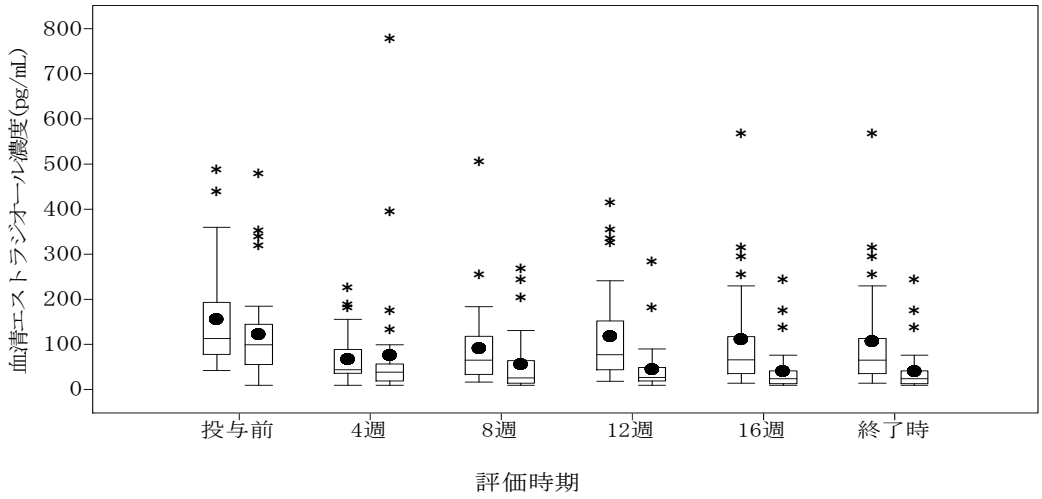
（3）MJR3511A31 試験

子宮腺筋症患者 67 例に、MJR-35 2 mg/日またはプラセボを 1 日 2 回に分け 16 週間投与したときの血清エストラジオール濃度推移を検討した。

投与前、投与 4 週、8 週、12 週、16 週および投与終了時の各時点のおける血清エストラジオール濃度の平均値±標準偏差（中央値）（pg/mL）は、プラセボ群で、それぞれ 158.2±119.6（113.0）、67.7±55.8（44.0）、92.5±96.0（65.0）、119.5±106.7（77.0）、112.7±118.8（66.0）および 107.3±114.6（65.0）、2 mg/日群で、それぞれ 124.8±103.8（99.5）、76.4±142.1（38.5）、56.5±67.9（26.0）、47.1±54.8（27.0）、42.8±51.3（24.0）および 42.1±50.7（24.0）であった（図 2.7.2.2-3）。2 mg/日群の血清エストラジオール濃度の中央値は、治験薬投与期を通じて、プラセボ群に比し低値で推移した。

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ついて、統計学的に有意な差が認められた（対数変換値による経時測定分散分析、p<0.001）（表 2.7.2.2-3）。

解析対象：FAS



左から順にプラセボ群、2 mg/日群
●：平均値

プラセボ群(投与前 33 例)
2 mg/日群(投与前 34 例)

（資料番号 5.3.5.1.3 図 11.4-5 を引用）

図 2.7.2.2-3 血清エストラジオール濃度の推移（MJR3511A31）

表 2.7.2.2-3 血清エストラジオール濃度の経時測定分散分析（MJR3511A31）

解析対象：FAS

因子	固定効果の検定			
	分子の自由度	分母の自由度	F値	p値
投与群	1	65.1	20.11	<0.001
測定時点	3	63.3	0.66	0.583
投与群×測定時点	3	63.3	5.50	0.002

統計モデル：$\ln$(血清エストラジオール濃度)=β_0(切片)+β_1(投与群)+β_2(測定時点)
+β_3(投与群と測定時点の交互作用)+誤差{正規分布}

誤差は無構造を仮定(Unstructured)

（資料番号 5.3.5.1.3 表 14.2-49 を改変）

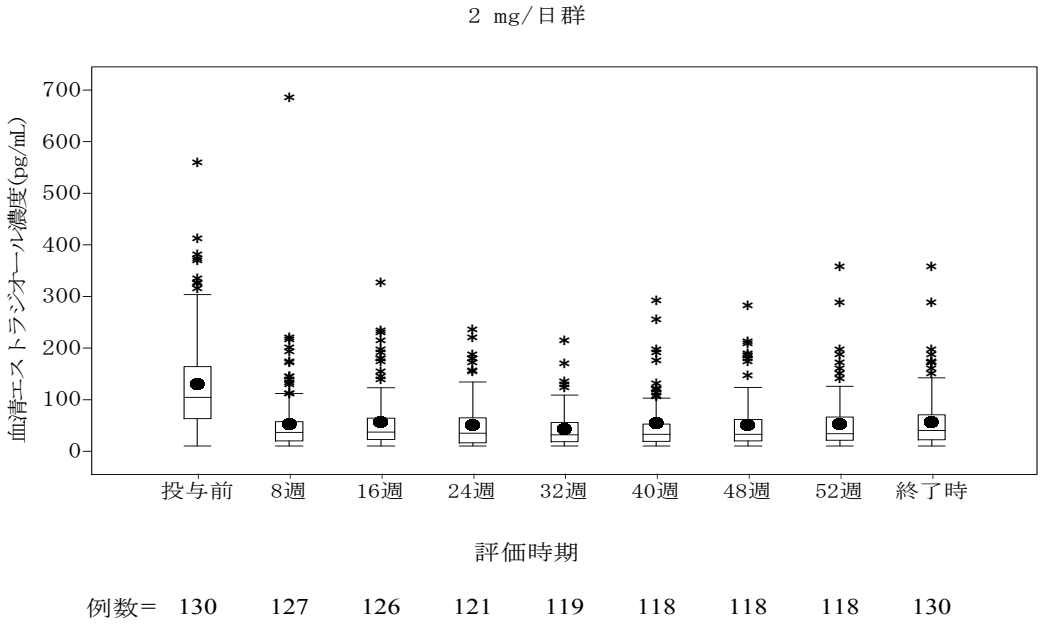
（4）MJR3511A41 試験

子宮腺筋症患者 130 例に、MJR-35 2 mg/日を 1 日 2 回に分け 52 週間投与したときの血清エストラジオール濃度推移を検討した。

投与前、投与 8 週、16 週、24 週および 52 週時の各時点における血清エストラジオール濃度の平均値±標準偏差（中央値）（pg/mL）は、それぞれ 131.0±97.7（104.0）、53.5±72.2（36.0）、56.7±55.5（37.0）、50.5±47.7（35.0）および 53.2±53.2（34.0）であった（図 2.7.2.2-4）。投与 8

週、16 週、24 週および 52 週のいずれの値も、投与前に比し低値で推移し、各時点での血清エストラジオール濃度抑制作用は同程度と考えられた。

解析対象：FAS



グラフの表示範囲外の測定値

項目名	症例番号	評価時期	測定値	単位
血清エストラジオール濃度	4113	40週	907	pg/mL

（資料番号 5.3.5.2.2 図 12.4-5 を引用）

図 2.7.2.2-4 血清エストラジオール濃度の推移（MJR3511A41）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

子宮腺筋症患者 272 例に、MJR-35 1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日またはプラセボを 1 日 2 回に分け 16 週間投与したときの血清エストラジオール濃度推移を検討した。

血清エストラジオール濃度の個別推移において、1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日の用量に依存して卵胞期前期の基準値上限より低値で推移する傾向が認められた。

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平均値および中央値は、MJR3511A21 試験（MJR-35 1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群）において、1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日の用量に依存して低値で推移する傾向が認められた。また、MJR3511A22 試験（プラセボ群、MJR-35 1 mg/日群および 2 mg/日群）において、1 mg/日群では、プラセボ群に比し、投与 12 週時以降、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。

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。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、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。さらに、MJR3511A31 試験（プラセボ群および MJR-35 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。

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（LH）および卵胞刺激ホルモン（FSH）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」）。さらに、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経時測定分散分析により、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群の間で、統計学的に有意な差が認められている（対数変換値による経時測定分散分析、$p<0.001$）[3)]。

今回、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、MJR-35 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、前述の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。

また、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」）、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。

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験は実施していない。