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

2.7.3 臨床的有効性

持田製薬株式会社

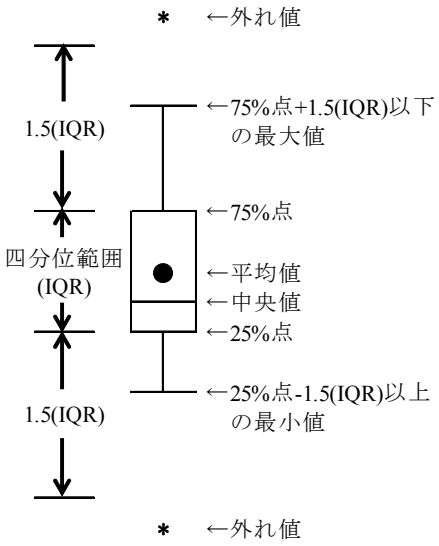
目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性を評価する試験の一覧 4
2.7.3.1.2 試験デザイン 4
2.7.3.1.3 選択・除外基準 7
2.7.3.1.4 有効性の評価指標 9
2.7.3.1.5 有効性解析対象集団 13
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1 MJR3511A21 試験 15
2.7.3.2.2 MJR3511A22 試験 15
2.7.3.2.3 MJR3511A31 試験 21
2.7.3.2.4 MJR3511A41 試験 25
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
2.7.3.3.1 試験対象集団 27
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 54
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 63
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 73
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 77
2.7.3.6 付録 78

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）
CMH	コクラン・マンテル・ヘンツェル（Cochran-Mantel-Haenszel）
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）
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）
OC	欠測値を他の値で補うことなく実測の値のみを用いて解析を行うこと（Observed Cases）
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団（Pre Protocol Set）
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）

ボックスプロットの凡例



2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性を評価する試験の一覧

MJR-35 の子宮腺筋症患者に対する有効性は、持田製薬株式会社が国内で実施した前期第 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）（以下、4 試験とする）の成績を用いて評価した（表 2.7.3.1-1）。

表 2.7.3.1-1 臨床試験一覧

試験名 試験番号	実施期間	試験デザイン	用量・用法	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	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	(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	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	(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	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	(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	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	(FAS) 2 mg/日群：130 例	評価資料

2.7.3.1.2 試験デザイン

4 試験の試験デザインを以下に示した。

（1）MJR3511A21 試験

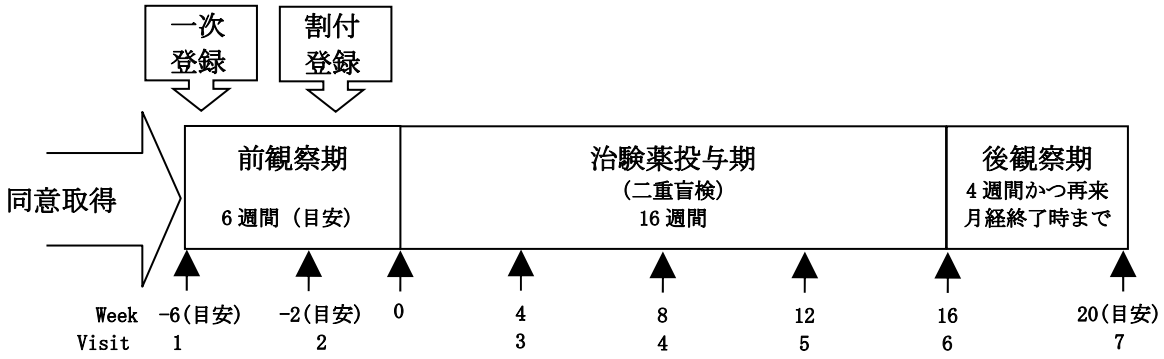
MJR3511A21 試験は、多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較試験とした。同意取得した被験者の適格性を前観察期に確認し、MJR-35 1 mg/日群、2 mg/日群または 4 mg/日群のいずれかにランダムに割り付けた。二重盲検の治験薬投与期を 16 週間とし、治験薬投与終了後は後観察期を設け、再来月経終了時まで被験者の安全性を確認した。試験参加期間の概略を図 2.7.3.1-1 に示した。

試験の目的は、子宮腺筋症患者における MJR-35（1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日）の有効性および安全性を探索的に検討することとした。なお、本剤は、子宮内膜症の適応での市販後に、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、その多く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。）」を設定している。子宮腺筋症患者を対象とした初めての試験である本試験においては、不正子宮出血による安全性上のリスクに配慮し、MJR-35 の有効性および安全性を探索的に検討する試験とした。

対象患者は、20 歳以上で疼痛スコア 3 点以上の子宮腺筋症患者とした（詳細は、2.7.3.1.3 選択・除外基準を参照）。

用法・用量は、MJR-35 1 mg/日、2 mg/日または 4 mg/日を 1 日 2 回に分け、月経周期第 2～5 日目より 16 週間経口投与とした。

目標症例数は、割付登録例として 45 例（1 群 15 例）とした。



（資料番号 5.3.5.1.1 図 9.1-1 を引用）

図 2.7.3.1-1 試験参加期間の概略（MJR3511A21）

（2）MJR3511A22 試験

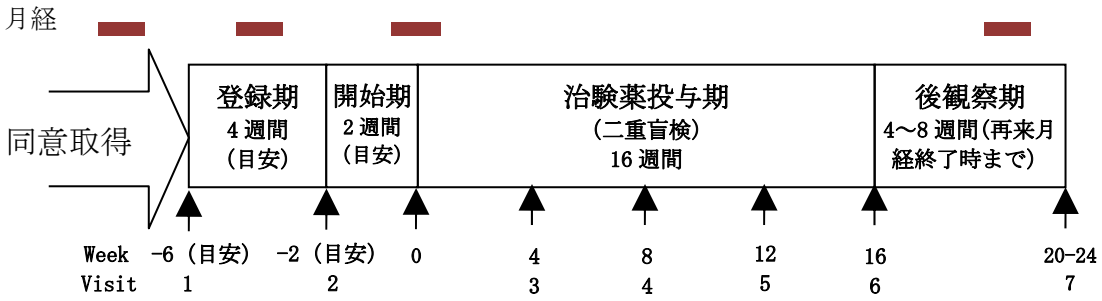
MJR3511A22 試験は、多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験とした。同意取得した被験者の適格性を登録期に確認し、プラセボ群、MJR-35 1 mg/日群または 2 mg /日群のいずれかにランダムに割り付けた。割付登録後、治験薬投与開始までを開始期とし、二重盲検の治験薬投与期を 16 週間とした。治験薬投与終了後は後観察期を設け、再来月経終了時まで被験者の安全性を確認した。試験参加期間の概略を図 2.7.3.1-2 に示した。

試験の目的は、子宮腺筋症患者における MJR-35（1 mg/日および 2 mg/日）の有効性および安全性の検討ならびに MJR-35 の臨床推奨用量の検討とした。

対象患者は、20 歳以上で月経周期（周期日数 38 日以内）を有し、疼痛スコア 3 点以上の子宮腺筋症患者とした（詳細は、2.7.3.1.3 選択・除外基準を参照）。

用法・用量は、プラセボ、MJR-35 1 mg/日または 2 mg /日を 1 日 2 回に分け、月経周期第 2～5 日目より 16 週間投与とした。

目標症例数は、割付登録例として 150 例（1 群 50 例）とした。



(資料番号 5.3.5.1.2 図 9.1-1 を引用)

図 2.7.3.1-2 試験参加期間の概略 (MJR3511A22)

(3) MJR3511A31 試験

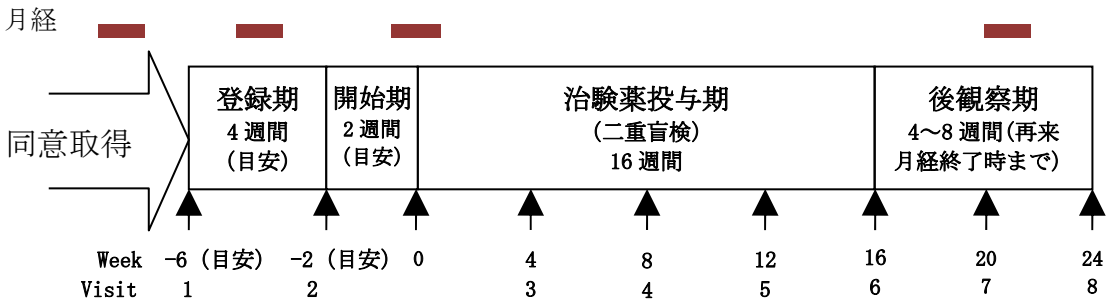
MJR3511A31 試験は、多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験とした。同意取得した被験者の適格性を登録期に確認し、プラセボ群または MJR-35 2 mg /日群のいずれかにランダムに割り付けた。割付登録後、治験薬投与開始までを開始期とし、二重盲検の治験薬投与期を 16 週間とした。治験薬投与終了後は後観察期を設け、再来月経終了時まで被験者の安全性を確認した。試験参加期間の概略を図 2.7.3.1-3 に示した。

試験の目的は、子宮腺筋症患者における MJR-35 (2 mg/日) の有効性の検証および安全性の検討とした。

対象患者は、20 歳以上で月経周期 (周期日数 38 日以内) を有し、疼痛スコア 3 点以上の子宮腺筋症患者とした (詳細は、2.7.3.1.3 選択・除外基準を参照)。

用法・用量は、プラセボまたは MJR-35 2 mg /日を 1 日 2 回に分け、月経周期第 2～5 日目より 16 週間投与とした。

目標症例数は、割付登録例として 60 例 (1 群 30 例) とした。



(資料番号 5.3.5.1.3 図 9.1-1 を引用)

図 2.7.3.1-3 試験参加期間の概略 (MJR3511A31)

（4）MJR3511A41 試験

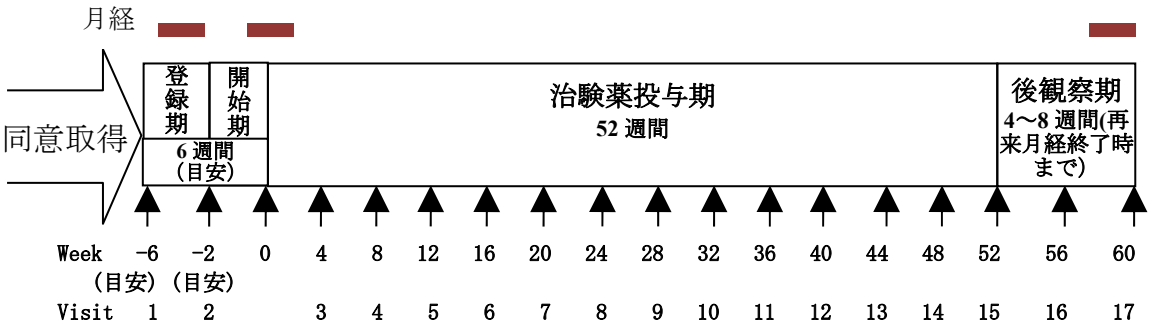
MJR3511A41 試験は、多施設共同非盲検試験とした。同意取得した被験者の適格性を登録期に確認し、二次登録した。二次登録後、治験薬投与開始までを開始期とし、治験薬投与期を 52 週間とした。治験薬投与終了後は後観察期を設け、再来月経終了時まで被験者の安全性を確認した。試験参加期間の概略を図 2.7.3.1-4 に示した。

試験の目的は、子宮腺筋症患者における MJR-35（2 mg/日）の長期投与による安全性および有効性の検討とした。

対象患者は、20 歳以上で疼痛スコア 3 点以上の子宮腺筋症患者とした（詳細は、2.7.3.1.3 選択・除外基準を参照）。

用法・用量は、MJR-35 2 mg /日を 1 日 2 回に分け、月経周期第 2～5 日目より 52 週間投与とした。

目標症例数は、二次登録例として 135 例とした。



（資料番号 5.3.5.2.2 図 9.1-1 を引用）

図 2.7.3.1-4 試験参加期間の概略（MJR3511A41）

2.7.3.1.3 選択・除外基準

主な選択・除外基準について、以下に示した。

（1）選択基準

1）子宮腺筋症の診断

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[1)]。本症は、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、報告によりかなりの差が見られるものの、関連疾患のうち子宮筋腫との合併率は 38.4～58.0%、子宮内膜症との合併率は 3.7～53.8%、子宮内膜増殖症との合併率は 1.8～36.3%と報告されている[1)]。このため、本症の臨床症状を有する場合であって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。一方、近年の画像診断技術の著しい進歩により、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。経膣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%）および特異度（87%および 88%）ともに両者で同等と報告されている[3)]。また、両者を組合せた診断精度は 96%であったとの報告も見られる[4)]。したがって、被験者の組み入れに際しては、確定診断を必須とはせず、臨床症状を有し、経膣超音波断層法検査および磁気共鳴法検査により子宮腺筋症と診断されれば対象として選択可能とした。

2）月経周期日数

子宮腺筋症はエストロゲン依存性の疾患であることから、閉経に至っていないことが推察されかつ安定した月経周期を有する患者を対象とした。さらに、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験では、16 週間の治験薬投与期間を設け、投与 16 週時におけるプラセボ群と MJR-35 群との疼痛スコア変化量を比較することから、月経周期の幅は投与後 16 週の評価時期に月経周期が入る可能性が高まるよう、正常月経の周期（25～38 日）の上限である 38 日以内とした。

3）疼痛スコア

子宮腺筋症の最も重要かつほぼ必発の症状は、月経時の疼痛とされている[2)]。後述のとおり、有効性の主要エンドポイントを疼痛スコア変化量とすることから、例外的に疼痛症状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、子宮腺筋症に起因すると考えられる疼痛（下腹痛または腰痛）が、疼痛スコア（表 2.7.3.1-2）で 3 点以上の患者を選択した。

表 2.7.3.1-2 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）除外基準

1）子宮内膜症および子宮筋腫の合併

16 週間投与試験である MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験（以下、16 週間投与 3 試験とする）では、子宮内膜症または子宮筋腫を有する患者を除外した。

前述（(1) 選択基準）のとおり、それらの合併症に起因して子宮腺筋症と類似した症状が見られる可能性があり、MJR-35 の有効性評価に影響を及ぼすことが懸念されるためである。一方、MJR3511A41 試験においては、これらの合併症が子宮腺筋症患者に高頻度に見られることを踏まえ、合併例における安全性を確認する必要性があると考え、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。

2）ジエノゲストの服薬経験

過去の服薬経験が、MJR-35 の有効性および安全性の評価に影響を及ぼす可能性を排除するため除外した。

3）前治療歴（同意取得日前 12 週以内（MJR3511A21 試験では 16 週以内））

以下の薬剤は子宮腺筋症および性ホルモンの分泌に影響を及ぼすことが知られており、MJR-35 の有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため除外した。

(a) Gn-RH アナログ、テストステロン誘導体
(b) 黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤
(c) 卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤

4）性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤

レセルピン、メチルドパ、ベラパミル、オピオイド、クロルプロマジン、ハロペリドール、アミトリプチリン、スルピリド、シメチジンおよびその誘導体は、高プロラクチン血症を来すことが知られており、高プロラクチン血症がエストロゲン分泌に影響を与え、MJR-35 の有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため、治験期間中に投与を予定している患者（MJR3511A21 試験では投与を受けている患者）を除外した。

2.7.3.1.4 有効性の評価指標

（1）主要エンドポイント（疼痛スコア変化量）の設定理由

疼痛スコア（表 2.7.3.1-2）は、Harada ら（2008）[5]により考案され、子宮内膜症に伴う月経困難症を有する患者を対象とした国内第 III 相試験において、月経困難症の痛みを伴う症状（下腹痛、腰痛等）を評価する主要エンドポイントに用いられた。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 相試験において、月経時の疼痛を評価する主要エンドポイントに用いた[6]。いずれの報告においても、疼痛スコア変化量の大きさは、実薬群で-2 点程度、対照としたプラセボ群で-1 点程度であった。疼痛スコアは、それを構成する「疼痛の程度」および「鎮痛剤の使用状況」をそれぞれ 0～3 点の 4 段階に評価し、両スコアを合計したものであるため、上記は、「疼痛の程度」および「鎮痛剤の使用状況」のいずれかのカテゴリにおいて、プラセボ群より 1 段階改善する程度のスコアの差が得られたことを示している。疼痛スコアでの 1 点の差は、臨床的に意義のある差と考えられている[7]。

一方、子宮腺筋症による疼痛の評価指標としては、これまでの臨床研究報告の多くで VAS が用いられているものの [8-14]、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状況を併せて一元的に評価する方法を構築する必要があると考えられる。

また、これまで、子宮腺筋症患者においてプラセボ比較試験は実施されておらず、適応を有する薬剤もないことから、従来、子宮腺筋症患者において用いられてきた疼痛の評価指標における薬剤効果の感度は不明である。

子宮腺筋症患者では、下腹痛や腰痛を伴う月経時の疼痛が最も典型的かつ最も重要な治療目的とされる症状であることから、本剤の開発においては、子宮腺筋症患者の疼痛を評価するため、前述の疼痛スコアが有用と考えられた。そこで、検証的試験である MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験により、疼痛スコアの適切性を検討した。

（2）「疼痛スコア」による評価方法の概要

表 2.7.3.1-2 の基準に従って、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それぞれスコア化して合計し、疼痛スコアとした。

前観察期あるいは登録期における月経を含む 4 週間で最も程度の重い疼痛による疼痛スコアを投与前値とした。投与開始後においては、MJR-35 の 1 mg/日以上の用量では、大半の被験者において排卵が抑制され、通常の月経周期が認められなくなることから、4 週ごとに設定した調査期間中の最も程度の重い疼痛を評価した。

各評価時期における疼痛スコアの投与前値に対する変化量（各評価時期の疼痛スコアー投与前の疼痛スコア）を算出し、疼痛スコア変化量とした。

（3）各試験における疼痛スコア変化量の主要な解析方法

1）MJR3511A21 試験

各評価時期（投与 4 週、8 週、12 週および 16 週、投与終了時および再来月経終了時）の疼痛スコアおよび疼痛スコア変化量の要約統計量を投与群ごとに算出した。

2）MJR3511A22 試験

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し、閉検定手順により主要な解析の多重性を調整した。重回帰分析を用いた傾向性検定を行い、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の用量反応関係を検証した。用量反応関係が検証された場合に限り、疼痛スコア変化量に関し共分散分析を行い、プラセボ群と 2mg/日群との対比較を行うこととした。プラセボ群と 2mg/日群との対比較において 2 mg/日群の優越性が検証された場合に限り、引き続きプラセボ群と 1mg/日群との対比較を実施することとした。

3）MJR3511A31 試験

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し、共分散分析により、プラセボ群と 2 mg/日群の比較を行った。

4）MJR3511A41 試験

MJR3511A41 試験では、有効性評価指標を副次エンドポイントとした。

各評価時期（投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週、28 週、32 週、36 週、40 週、44 週、48 週、52 週、投与中止時および再来月経終了時）における疼痛スコア変化量の要約統計量および平均値の両側 95%信頼区間を算出した。

（4）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

子宮腺筋症患者では、下腹痛や腰痛を伴う月経時の疼痛が最も典型的かつ最も重要な治療目的とされる症状であることから、検証的試験である MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験成績により、疼痛スコアについて疼痛の評価指標としての適切性を検討した。

MJR3511A22 試験において、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し、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 m/日群および 1 mg/日群の優越性が認められたことから、MJR-35 の 1 mg/日群および 2 mg/日群ともに、疼痛改善作用が検証された（表 2.7.3.2-1）。

MJR3511A31 試験において、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し、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められ、疼痛スコア変化量を指標とした疼痛改善作用の再現性が確認された。さらに、各群の投与 16 週時の疼痛スコア変化量は、MJR3511A22 試験と MJR3511A31 試験とで近似した結果が得られたことから（表 2.7.3.2-1 および表 2.7.3.2-6）、子宮腺筋症に伴う疼痛症状の評価指標として有用と考えられた。

さらに、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、MJR3511A22 試験と MJR3511A31 試験のいずれにおいても 2 点前後であった。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、各構成要素を合計して得られた疼痛スコアで表される疼痛症状の重症度のほぼ 2 段階の改善に相当するものと考えられた。これらのことから、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。

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。

（5）有効性評価項目の定義

4 試験における有効性評価に係る副次エンドポイントおよびその他のエンドポイントの定義を表 2.7.3.1-3 に示した。

表 2.7.3.1-3 有効性評価に係るエンドポイントの定義

有効性評価項目	定義
疼痛スコア変化量（各評価時期）	各評価時期の疼痛スコア変化量（各評価時期の疼痛スコアー投与前の疼痛スコア）
疼痛スコア改善率	疼痛スコア変化量が-2 以上を臨床的意義のある疼痛改善作用と考え改善例とし、その症例の割合
治験薬投与期最終 2 周期の疼痛スコア変化量（MJR3511A22 試験のみ実施）	投与 12 週および投与 16 週のうち、より程度の重い疼痛スコアから投与前の疼痛スコアを引いたもの
1 日当たりの疼痛スコア（MJR3511A22 試験のみ実施）	投与開始時月経終了日の翌日から投与終了日までの疼痛の程度と鎮痛剤の使用日数の総和を算出し、投与開始時月経終了日の翌日から投与終了日までの期間で除したもの
疼痛スコア完全消失率	疼痛スコアが 0 となった症例の割合
VAS（下腹痛・腰痛）変化量	各評価時期の VAS 値の変化量（各評価時期の VAS 値－投与前の VAS 値）
子宮サイズ縮小率・縮小度	子宮の最大径を含む 3 方向の径より子宮サイズを算出し、投与前と各評価時期の子宮サイズを比較し、縮小率を算出した。また、縮小率を表 2.7.3.1-4 の基準に従って分類し、子宮サイズ縮小度とし、「著明縮小」または「縮小」を「改善」と定義した
子宮筋層最大厚減少率･減少度	子宮筋層最大厚における投与前と各評価時期を比較し、減少率を算出した。また、減少率を表 2.7.3.1-5 の基準に従って分類し、子宮筋層最大厚減少度とし、「著明減少」または「減少」を「改善」と定義した
子宮腺筋症病巣サイズ縮小率・縮小度（MJR3511A21 試験および MJR3511A22 試験で実施）	計測可能な子宮腺筋症病巣を有する被験者のみ、3 方向の径より子宮腺筋症病巣サイズを算出し、投与前と各評価時期の子宮腺筋症病巣サイズを比較し、縮小率を算出した。また、縮小率を表 2.7.3.1-6 の基準に従って分類し、子宮腺筋症病巣サイズ縮小度とし、「著明縮小」または「縮小」を「改善」と定義した
疼痛の程度のスコア変化量	各評価時期の疼痛の程度のスコア変化量（各評価時期の疼痛の程度のスコアー投与前の疼痛の程度のスコア）
鎮痛剤の使用状況のスコア変化量	各評価時期の鎮痛剤の使用状況のスコア変化量（各評価時期の鎮痛剤の使用状況のスコアー投与前の鎮痛剤の使用状況のスコア）
血清 CA125 濃度変化量	各評価時期の血清 CA125 濃度変化量（各評価時期の血清 CA125 濃度－投与前の血清 CA125 濃度）
投与中止率	治験薬投与期に投与中止となった症例の割合
SF-36 QOL 変化量（MJR3511A22 試験、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験で実施）	生活の質を評価する SF-36 QOL の 8 つの下位尺度のそれぞれについて、スコア変化量を算出した（投与終了時（MJR3511A41 試験では投与 24 週、52 週および投与終了時）のスコアー投与前のスコア）
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

表 2.7.3.1-4 子宮サイズの縮小度分類基準

子宮サイズ縮小度	1. 著明縮小：投与前よりサイズが 50%以上縮小 2. 縮 小：投与前よりサイズが 25%以上 50%未満の縮小 3. やや縮小：投与前よりサイズが 10%以上 25%未満の縮小 4. 不 変：投与前に比べてサイズが 10%未満の変動 5. 増 大：投与前よりサイズが 10%以上の増大 9. 評価不能[a]：投与前あるいは評価時期のいずれかが計測値欠落

a： MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験では設定しなかった

表 2.7.3.1-5 子宮筋層最大厚の減少度分類基準

子宮筋層最大厚減少度	1. 著明減少：投与前より厚みが 30%以上減少 2. 減 少：投与前より厚みが 10%以上 30%未満の減少 3. 不 変：投与前に比べて厚みが 10%未満の変動 4. 増 加：投与前より厚みが 10%以上の増加 9. 評価不能[a]：投与前あるいは評価時期のいずれかが計測値欠落

a： MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験では設定しなかった

表 2.7.3.1-6 子宮腺筋症病巣サイズの縮小度分類基準[a]

子宮腺筋症病巣サイズ縮小度	1. 著明縮小：投与前よりサイズが 50%以上縮小 2. 縮 小：投与前よりサイズが 25%以上 50%未満の縮小 3. やや縮小：投与前よりサイズが 10%以上 25%未満の縮小 4. 不 変：投与前に比べてサイズが 10%未満の変動 5. 増 大：投与前よりサイズが 10%以上の増大 9. 評価不能：投与前あるいは評価時期のいずれかが計測値欠落

a： MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験では設定しなかった

2.7.3.1.5 有効性解析対象集団

解析対象集団を以下のとおり定義し、有効性の解析に用いる主要な解析対象集団を、MJR3511A21 試験は PPS とし、MJR3511A22 試験、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験は FAS とした。

（1）FAS

1）治験薬を投与された被験者

2）治験薬投与後、疼痛スコアが得られた被験者

（2）PPS

FAS に含まれる被験者のうち以下の項目をすべて満たす被験者の集団とした。

1）選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者

2）登録期および開始期（MJR3511A21 試験では前観察期）および治験薬投与期に、「併用を禁止する治療法」[a]に規定する治療を受けていない被験者

a：1）本試験以外の治験薬、2）GnRH アナログ、テストステロン誘導体、3）黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤、4）卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤、5）性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤およびその誘導体、6）子宮腺筋症に対する外科治療

3）治験薬投与日数（治験薬投与開始日から投与終了日（または投与中止日）まで）が 56 日（MJR3511A21 試験では 28 日）以上でかつその期間を通じての服薬率が 75%以上の被験者

4）治験薬の未服薬がある場合は、その期間が連続する 14 回以内の被験者（MJR3511A21 試験では休薬期間が連続する 7 日未満の被験者）

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

4 試験の結果について以下に要約した。

2.7.3.2.1 MJR3511A21 試験

割付登録例は 47 例（1 mg/日群：16 例、2 mg/日群：16 例および 4 mg/日群：15 例）であり、全例に治験薬を投与した。有効性の主要な解析対象集団（PPS）は、44 例（1 mg/日群：15 例、2 mg/日群：14 例および 4 mg/日群：15 例）であった。

各評価時期の疼痛スコア変化量は、投与 8 週時以降、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群で同程度の値で推移し、各投与群とも投与 8 週、12 週および 16 週時において著明に減少した（2.7.6.1.1 前期第 II 相試験）。投与終了時の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-2.7±1.9、-4.4±1.4 および-3.2±1.5 であり、いずれの投与群も同程度の有効性が示唆された。

以上より、疼痛スコア変化量の大きさはどの用量でも同程度であったことから、2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析に後述するとおり、本剤の疼痛改善作用において、子宮内膜症の承認用量である 2 mg/日を上回る 4 mg/日まで増量する臨床上のメリットは無いと判断し、MJR3511A22 試験では、1 mg/日群および 2 mg/日群をプラセボ群と比較することにより、臨床推奨用量を検討することとした。

2.7.3.2.2 MJR3511A22 試験

割付登録例は 158 例（プラセボ群：53 例、1 mg/日群：54 例および 2 mg/日群：51 例）であり、全例に治験薬を投与した。有効性の主要な解析対象集団（FAS）は、158 例（プラセボ群：53 例、1 mg/日群：54 例および 2 mg/日群：51 例）であった。

（1）主要エンドポイント：投与 16 週時の疼痛スコア変化量

投与前の疼痛スコア（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 4.7±1.1、4.7±1.0 および 4.6±1.0 であった。

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。重回帰分析の結果、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（$p<0.001$）。また、共分散分析に基づいた投与 16 週時の疼痛スコア変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ-1.3942±0.2559 および-3.1394±0.2608 であり、2 mg/日群とプラセボ群の最小二乗平均値の差およびその 95%信頼区間（下限値、上限値）は、-1.7452（-2.4707、-1.0198）であった。また、プラセボ群および 1 mg/日群では、それぞれ-1.4237±0.2492 および-3.2693±0.2469 であり、1 mg/日群とプラセボ群の最小二乗平均値の差およびその 95%信頼区間（下限値、上限値）は、-1.8456（-2.5413、-1.1500）で、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（いずれも $p<0.001$）（表 2.7.3.2-1）。

表 2.7.3.2-1 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%）
（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-1～表 11.4-3 を改変）

（2）副次エンドポイント

有効性の副次エンドポイントについては以下の成績であった（表 2.7.3.2-2）。

表 2.7.3.2-2 有効性の副次エンドポイントの評価項目（MJR3511A22）

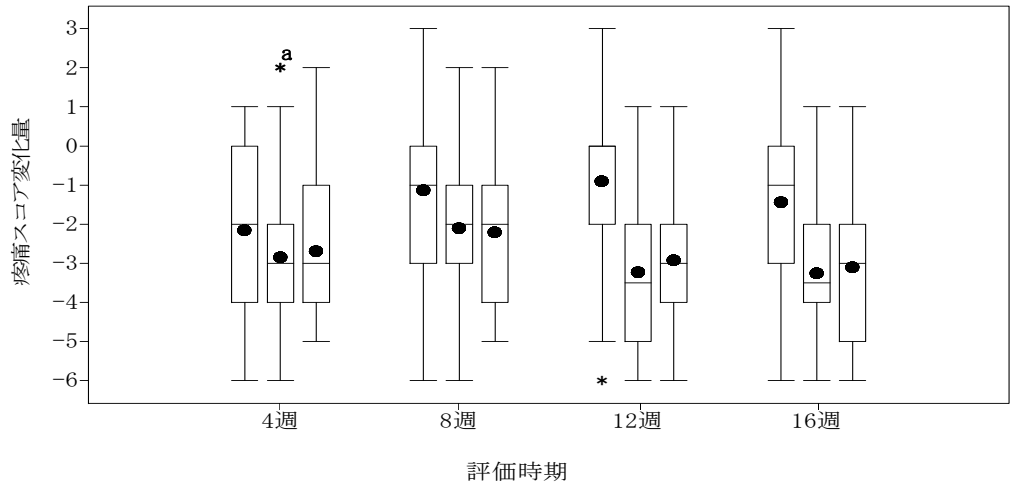
解析対象：FAS

有効性評価項目	評価時期[a]	用量反応関係	プラセボ群との対比較	
			1 mg/日群	2 mg/日群
治験薬投与期最終 2 周期の疼痛スコア変化量	*1	p<0.001[b]	p<0.001[c]	p<0.001[c]
疼痛スコア変化量（投与 12 週時）	*2	p<0.001[b]	p<0.001[c]	p<0.001[c]
疼痛スコア改善率	*3	p=0.002[d]	p<0.001[e]	p<0.001[e]
1 日当たりの疼痛スコア	*4	p=0.238[f]	p=0.079[g]	p=0.269[g]
VAS 変化量	*3	p<0.001[b]	p<0.001[c]	p<0.001[c]
子宮サイズの縮小率	*5	p<0.001[b]	p=0.005[c]	p<0.001[c]
子宮サイズの縮小度	*5	p=0.007[d]	p=0.006[e]	p=0.001[e]
子宮筋層最大厚の減少率	*5	p<0.001[b]	p=0.103[c]	p<0.001[c]
子宮筋層最大厚の減少度	*5	p=0.163[d]	p=0.774[e]	p=0.135[e]

a：評価時期；*1 治験薬投与期最終 2 周期, *2 投与 12 週時（LOCF）, *3 投与 16 週時（LOCF）, *4 治験薬投与中, *5 投与終了時
b：投与前の疼痛スコアまたは測定値で調整した重回帰分析
c：投与前の疼痛スコアまたは測定値で調整した共分散分析
d：順位スコアに基づく CMH 検定（相関統計量）（投与前の疼痛スコアまたは測定値で調整）
e：順位スコアに基づく CMH 検定（一般関連統計量）（投与前の疼痛スコアまたは測定値で調整）
f：単回帰分析
g：分散分析
（資料番号 5.3.5.1.2 表 14.2-4～表 14.2-9、表 11.4-5、表 11.4-7、表 14.2-12～表 14.2-14、表 14.2-17～表 14.2-20 および表 14.2-23～表 14.2-26 を改変）

治験薬投与期最終 2 周期の疼痛スコア変化量、疼痛スコア変化量（投与 12 週時）および疼痛スコア改善率（投与 16 週時）において、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 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性が認められた。各評価時期の疼痛スコア変化量は、1 mg/日群では、投与 4 週および 8 週時のプラセボ群との差は明確でなかったものの、投与 12 週および 16 週時の平均値の両側 95%信頼区間の上限値はプラセボ群の平均値の両側 95%信頼区間の下限値を下回った。2 mg/日群では、投与 4 週時のプラセボ群との差は明確でなかったものの、投与 8 週、12 週および 16 週時の平均値の両側 95%信頼区間の上限値はプラセボ群の平均値の両側 95%信頼区間の下限値を下回った。いずれの評価時期においても、1 mg/日群および 2 mg/日群は、同程度の変化量で推移した（図 2.7.3.2-1）。なお、疼痛スコア変化量（投与 4 週および 8 週時）については、薬効が十分発現するまでの途中経過の時点であることから、要約統計量の算出のみ行い群間比較等の検定は行わなかった。

解析対象：FAS
補完方法：LOCF



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)
a：2例を重複して表示

（資料番号 5.3.5.3.1 図 1 を引用）

図 2.7.3.2-1 疼痛スコア変化量の推移（MJR3511A22）

1 日当たりの疼痛スコアは、統計学的に有意な用量反応関係が認められず、1 mg/日群および 2 mg/日群ともに、プラセボ群に対する優越性は認められなかった。

また、VAS 変化量（投与 16 週時）には、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 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性が認められた。

子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標の面から有効性を評価するため、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。投与終了時における子宮サイズ縮小率・縮小度において、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。投与終了時における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/日群の優越性は認められたものの、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は、用量反応関係が認められず、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。子宮腺筋症病巣サイズ縮小率・縮小度については、計測可能な子宮腺筋症病巣を有する被験者が少なかったため（子宮腺筋症では境界不明瞭なびまん性病巣が多いため[2)]）、要約統計量の算出のみ行い群間比較等の検定は行わなかった。

（3）その他のエンドポイント

その他の評価項目として、疼痛スコアの構成要素である疼痛の程度のスコア変化量（平均値および中央値）は、1 mg/日群および 2 mg/日群とも、投与 4 週時を除く投与期間中、プラセボ群を下回る値で推移した。また、鎮痛剤の使用状況のスコア変化量（平均値および中央値）は、1 mg/日群および 2 mg/日群とも、投与期間を通じ、プラセボ群を下回る値で推移した。

血清 CA125 濃度は、1 mg/日群および 2 mg/日群とも、基準値内への減少例が認められたものの、投与前に基準値上限以上であった被験者は全体の 5 分の 1 程度であった。

投与中止率は、いずれの群も低値であった。（表 2.7.3.2-3）

表 2.7.3.2-3 有効性のその他の評価項目（MJR3511A22）

解析対象：FAS

その他の評価項目	投与群	点推定値（平均値、中止率）	両側 95%信頼区間	
			下限値	上限値
疼痛の程度のスコア変化量 [a]	プラセボ群	-0.5	-0.8	-0.2
	1 mg/日群	-1.6	-1.9	-1.4
	2 mg/日群	-1.4	-1.7	-1.2
鎮痛剤の使用状況のスコア変化量 [a]	プラセボ群	-0.9	-1.3	-0.5
	1 mg/日群	-1.6	-1.9	-1.3
	2 mg/日群	-1.7	-2.0	-1.3
血清 CA125 濃度変化量 [a]（U/mL）	プラセボ群	3.09	-5.01	11.20
	1 mg/日群	-17.54	-25.27	-9.81
	2 mg/日群	-9.49	-15.45	-3.54
投与中止率（%）	プラセボ群	11.3	4.3	23.0
	1 mg/日群	5.6	1.2	15.4
	2 mg/日群	2.0	0.0	10.4

a：評価時期；投与 16 週時（LOCF）または投与終了時、平均値の両側 95%信頼区間

（資料番号 5.3.5.1.2 表 14.2-29～表 14.2-31 および表 11.4-13 を改変）

SF-36 QOL の 8 つの下位尺度のうち、「日常役割機能(身体)」スコア変化量（投与終了時）ならびに疼痛に関連するその他の評価項目である「身体の痛み」スコア変化量（投与終了時）においては、プラセボ群に対するそれぞれの群の優越性が認められ、1 mg/日群および 2 mg/日群で同程度の改善が認められた（表 2.7.3.2-4）。その他の下位尺度（身体機能、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）および心の健康）の投与前後のスコア変化量の平均値にはプラセボ群に対する有意な改善は認められなかった。

表 2.7.3.2-4 その他の評価項目（SF-36 QOL）（MJR3511A22）

解析対象：FAS

SF-36 QOL 下位尺度 [a]	プラセボ群との対比較 [b]	
	1 mg/日群	2 mg/日群
身体機能	p=0.519	p=0.981
日常役割機能(身体)	p=0.045	p=0.030
身体の痛み	p<0.001	p<0.001
全体的健康感	p=0.894	p=0.660
活力	p=0.945	p=0.758
社会生活機能	p=0.347	p=0.517
日常役割機能(精神)	p=0.415	p=0.518
心の健康	p=0.786	p=0.646

a：評価時期；投与終了時
b：投与前のスコアで調整した共分散分析
（資料番号 5.3.5.1.2 表 14.2-33～表 14.2-48 を改変）

また、疼痛スコア完全消失率（投与 16 週時）においても、統計学的に有意な用量反応関係およびプラセボ群に対するそれぞれの群の優越性が認められた（表 2.7.3.2-5）。

表 2.7.3.2-5 その他の評価項目（疼痛スコア完全消失率）（MJR3511A22）

解析対象：FAS

有効性評価項目 [a]	用量反応関係 [b]	プラセボ群との対比較 [c]	
		1 mg/日群	2 mg/日群
疼痛スコア完全消失率	p=0.003	p=0.002	p=0.001

a：評価時期；投与 16 週時（LOCF）
b：順位スコアに基づく CMH 検定（相関統計量）（疼痛スコア（投与前）で調整）
c：順位スコアに基づく CMH 検定（一般関連統計量）（疼痛スコア（投与前）で調整）
（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-6 を改変）

以上より、子宮腺筋症患者において、MJR-35 の 1 mg/日および 2 mg/日投与による有効性が検証された。なお、子宮サイズの縮小率において、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%と、投与量の増加に従い縮小率が大きくなったこと、子宮筋層最大厚の減少率においては、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が、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/日群でやや大きいと考えられた。

2.7.3.2.3 MJR3511A31 試験

割付登録例は 68 例（プラセボ群：33 例および 2 mg/日群：35 例）であり、治験薬を投与された被験者は、67 例（プラセボ群：33 例、2 mg/日群：34 例）であった。有効性の主要な解析対象集団（FAS）は、67 例（プラセボ群：33 例および 2 mg/日群：34 例）であった。

（1）主要エンドポイント：投与 16 週時の疼痛スコア変化量

投与前の疼痛スコア（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 4.8±1.0、および 4.6±1.1 であった。

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、共分散分析に基づいた投与 16 週時の疼痛スコア変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ-1.2731±0.2871 および-3.9408±0.2828 であり、2 mg/日群とプラセボ群の最小二乗平均値の差およびその 95%信頼区間（下限値、上限値）は、-2.6676（-3.4764、-1.8588）で、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が検証された（p<0.001）（表 2.7.3.2-6）。

表 2.7.3.2-6 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

（資料番号 5.3.5.1.3 表 11.4-1 を引用）

（2）副次エンドポイント

有効性の副次エンドポイントについては以下の成績であった（表 2.7.3.2-7）。

表 2.7.3.2-7 有効性の副次エンドポイントの評価項目（MJR3511A31）

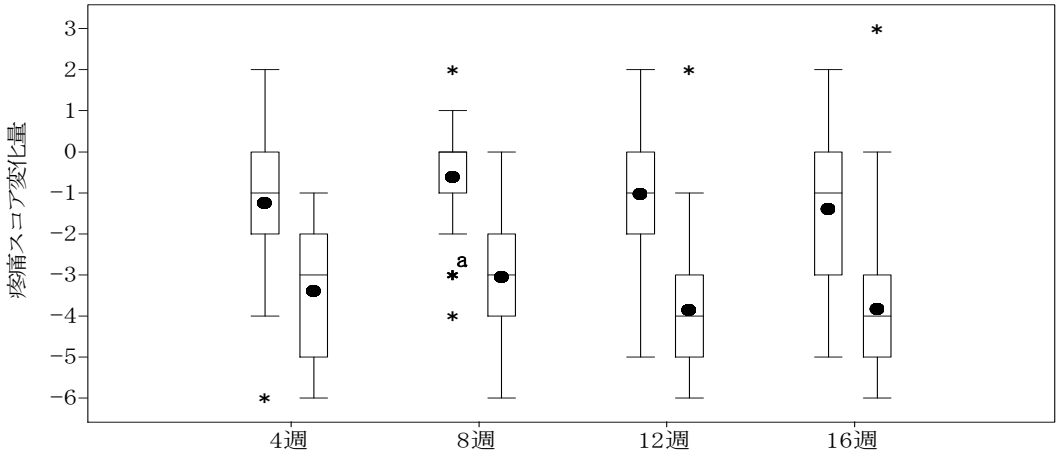
解析対象：FAS

有効性評価項目	プラセボ群との比較
	2 mg/日群
疼痛スコア変化量（投与 12 週時）	p<0.001 [b]
疼痛スコア改善率 [a]	p<0.001 [c]
疼痛スコア完全消失率 [a]	p<0.001 [c]
VAS 変化量 [a]	p<0.001 [b]
子宮サイズの縮小率 [a]	p=0.103 [b]
子宮サイズの縮小度 [a]	p=0.002 [c]
子宮筋層最大厚の減少率 [a]	p=0.401 [b]
子宮筋層最大厚の減少度 [a]	p=0.233 [c]

a：評価時期；投与 16 週時（LOCF）または投与終了時
b：投与前の疼痛スコアまたは測定値で調整した共分散分析
c：順位スコアに基づく CMH 検定（一般関連統計量）（投与前の疼痛スコアまたは測定値で調整）
（資料番号 5.3.5.1.3 表 14.2-2、表 11.4-3、表 11.4-4、表 14.2-5、表 14.2-8、表 14.2-9、表 14.2-12 および表 14.2-13 を改変）

疼痛スコア変化量（投与 12 週時）、疼痛スコア改善率（投与 16 週時）、疼痛スコア完全消失率（投与 16 週時）において、主要エンドポイントと同様に、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められた。また、各評価時期の疼痛スコア変化量において、2 mg/日群の平均値の両側 95%信頼区間の上限値は、プラセボ群の平均値の両側 95%信頼区間の下限値を下回った。（図 2.7.3.2-2）。

解析対象：FAS
補完方法：LOCF



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)
a：4例を重複して表示

（資料番号 5.3.5.3.1　図 2 を引用）

図 2.7.3.2-2　疼痛スコア変化量の推移（MJR3511A31）

VAS 変化量（投与 16 週時）においても、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められた。

子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標の面から有効性を評価するため、子宮サイズおよび子宮筋層最大厚について検討した。投与終了時における子宮サイズ縮小率では、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が、子宮サイズ縮小度では、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められた。投与終了時における子宮筋層最大厚減少率・減少度では、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。

（3）その他のエンドポイント

その他の評価項目として、疼痛スコアの構成要素である疼痛の程度のスコア変化量および鎮痛剤の使用状況のスコア変化量（平均値および中央値）は、いずれも 2 mg/日群で、投与期間を通じプラセボ群を下回る値で推移した。

血清 CA125 濃度は、2 mg/日群で、基準値内への減少例が認められたものの、投与前に基準値上限以上であった被験者は全体の 8 分の 1 程度であった。

投与中止率は、いずれの群も低値であった。（表 2.7.3.2-8）。

表 2.7.3.2-8 有効性のその他の評価項目（MJR3511A31）

解析対象：FAS

その他の評価項目	投与群	点推定値（平均値、中止率）	両側 95%信頼区間	
			下限値	上限値
疼痛の程度のスコア変化量 [a]	プラセボ群	-0.6	-0.8	-0.3
	2 mg/日群	-1.9	-2.3	-1.6
鎮痛剤の使用状況のスコア変化量 [a]	プラセボ群	-0.8	-1.3	-0.4
	2 mg/日群	-1.9	-2.3	-1.5
血清 CA125 濃度変化量 [a]（U/mL）	プラセボ群	16.12	1.57	30.66
	2 mg/日群	-7.09	-13.53	-0.66
投与中止率（%）	プラセボ群	9.1	1.9	24.3
	2 mg/日群	5.9	0.7	19.7

a：評価時期；投与 16 週時（LOCF）または投与終了時、平均値の両側 95%信頼区間
（資料番号 5.3.5.1.3 表 14.2-14～表 14.2-16 および表 11.4-9 を改変）

SF-36 QOL の 8 つの下位尺度のうち、「日常役割機能(身体)」スコア変化量（投与終了時）ならびに疼痛に関連するその他の評価項目である「身体の痛み」スコア変化量（投与終了時）においては、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められた（表 2.7.3.2-9）。その他の下位尺度（身体機能、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）および心の健康）の投与前後のスコア変化量の平均値には、プラセボ群に対する有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2-9 その他の評価項目（SF-36 QOL）（MJR3511A31）

解析対象：FAS

SF-36 QOL 下位尺度 [a]	プラセボ群との比較 [b]
	2 mg/日群
身体機能	p=0.085
日常役割機能(身体)	p=0.038
身体の痛み	p<0.001
全体的健康感	p=0.351
活力	p=0.234
社会生活機能	p=0.094
日常役割機能(精神)	p=0.275
心の健康	p=0.214

a：評価時期；投与終了時
b：投与前のスコアで調整した共分散分析
（資料番号 5.3.5.1.3 表 14.2-18～表 14.2-25 を改変）

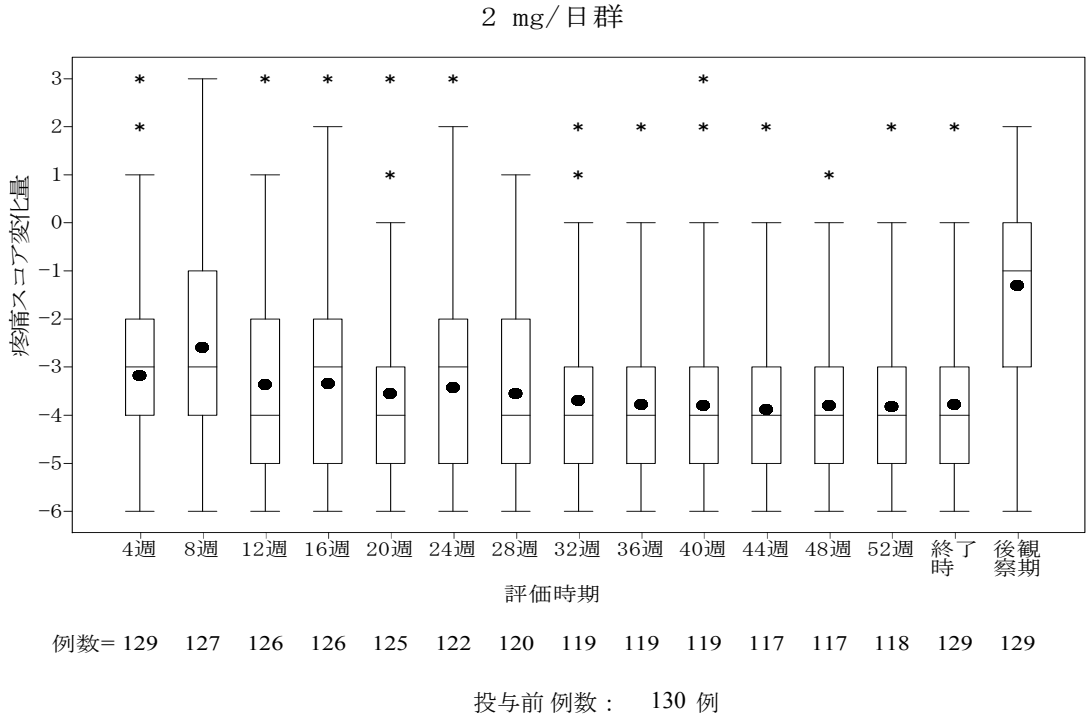
以上より、子宮腺筋症患者において、MJR-35 の 2 mg/日投与による有効性が検証され、MJR3511A22 試験において認められた疼痛改善作用の再現性が確認された。

2.7.3.2.4 MJR3511A41 試験

二次登録例は 132 例であり、治験薬を投与された被験者および有効性の解析対象集団（FAS）は、いずれも 130 例であった。治験完了例数（治験薬投与期および後観察期を完了した被験者数）は 117 例であった。

投与前の疼痛スコア（平均値±標準偏差）は、4.6±1.1 であり、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、平均値が-2 点以上であり、疼痛スコアの改善が認められた。後観察期の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差）は、-1.3±1.8 であった。

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)



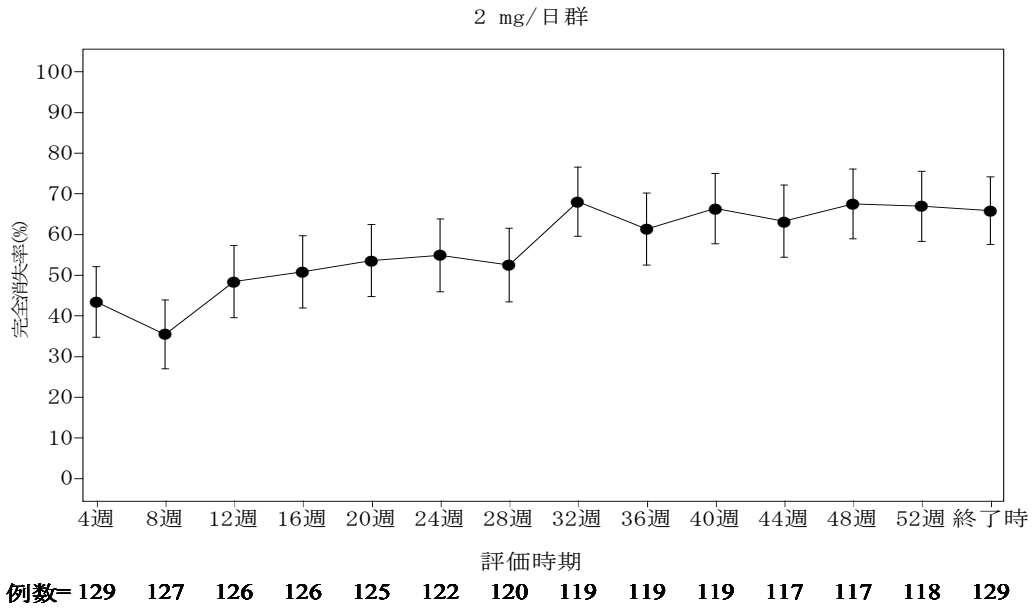
（資料番号 5.3.5.2.2 図 12.4-1 を引用）

図 2.7.3.2-3 疼痛スコア変化量の推移（MJR3511A41）

疼痛スコア改善率は、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週および 52 週時では、それぞれ 85.3%（110/129 例）、72.4%（92/127 例）、87.3%（110/126 例）、87.3%（110/126 例）、87.2%（109/125 例）、86.1%（105/122 例）および 90.7%（107/118 例）であり、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 70%を超え、高い改善率を示した。さらに、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 週時では、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）であり、投与 16 週時以降で 50%を超え、半数以上の被験者の疼痛が完全に消失した。（図 2.7.3.2-4）。

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)
推定値±両側95%信頼区間表示



投与前 例数： 130 例

（資料番号 5.3.5.2.2 図 12.4-2 を引用）

図 2.7.3.2-4 疼痛スコア完全消失率の推移（MJR3511A41）

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

（1）人口統計学的およびその他の因子

16 週間投与 3 試験（MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験）は、子宮内膜症および子宮筋腫を合併していない子宮腺筋症患者を対象としているのに対し、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に、粘膜下筋腫以外の子宮筋腫および子宮内膜症の合併を許容した。粘膜下筋腫はその大きさに関わらず、過多月経および不正子宮出血の量が多いため、慢性的な貧血を呈する場合が多く、子宮腺筋症患者における本剤の不正子宮出血リスクを評価することが難しいと考えられるため、MJR3511A41 試験においても除外した。

また、その他の主な選択除外基準については、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験では、月経周期日数が 38 日以内の患者と設定しているのに対し、MJR3511A21 試験および MJR3511A41 試験では、月経周期を有する患者とし、日数の制限を設けなかった。その他はほぼ同じであった。

4 試験の人口統計学的変数およびその他の因子を表 2.7.3.3-1～表 2.7.3.3-4 に示した。

各試験における人口統計学的変数およびその他の因子の平均値（中央値）（以下、同様）は、MJR3511A21 試験における投与群全体では、年齢 35.1 歳（36.0 歳）、身長 157.48 cm（159.00 cm）、体重（投与前）51.78 kg（52.20 kg）、BMI（投与前）20.86 kg/m^2（20.26 kg/m^2）、罹病期間 1.73 年（0.20 年）、妊娠回数 0.8 回（0.0 回）、分娩回数 0.4 回（0.0 回）、月経周期日数 28.9 日（28.0 日）、月経の日数（投与前）7.1 日間（7.0 日間）、ヘモグロビン値（一次登録時）12.62 g/dL（13.00 g/dL）であった。

MJR3511A22 試験における投与群全体では、年齢 37.3 歳（39.0 歳）、身長 159.30 cm（159.35 cm）、体重（投与前）56.29 kg（53.90 kg）、BMI（投与前）22.16 kg/m^2（21.38 kg/m^2）、罹病期間 7.95 年（5.24 年）、妊娠回数 1.6 回（1.0 回）、分娩回数 1.1 回（1.0 回）、月経周期日数 28.8 日（28.0 日）、月経の日数（投与前）6.7 日（6.0 日）、ヘモグロビン値（同意取得時）12.40 g/dL（12.55 g/dL）、合併症のある被験者は 80.4%、貧血の合併のある被験者は 29.7%であった。

MJR3511A31 試験における投与群全体では、年齢 37.3 歳（39.0 歳）、身長 159.77 cm（160.00 cm）、体重（投与前）55.55 kg（54.00 kg）、BMI（投与前）21.76 kg/m^2（21.03 kg/m^2）、罹病期間 6.09 年（3.79 年）、妊娠回数 1.9 回（2.0 回）、分娩回数 1.2 回（1.0 回）、月経周期日数 28.2 日（28.0 日）、月経の日数（投与前）6.9 日（7.0 日）、ヘモグロビン値（同意取得時）12.55 g/dL（12.90 g/dL）、合併症のある被験者は 94.0%、貧血の合併のある被験者は 41.8%であった。

MJR3511A41 試験においては、年齢 39.2 歳（40.0 歳）、身長 159.87 cm（160.00 cm）、体重（投与前）57.27 kg（56.20 kg）、BMI（投与前）22.42 kg/m^2（21.83 kg/m^2）、罹病期間 7.12 年（5.43 年）、妊娠回数 1.6 回（2.0 回）、分娩回数 1.2 回（1.0 回）、月経周期日数 29.1 日（28.0 日）、月経の日数（投与前）6.6 日（6.0 日）、ヘモグロビン値（同意取得時）12.64 g/dL（12.75 g/dL）、合併症のある被験者は 95.4%、貧血の合併のある被験者は 23.8%、子宮内膜症の合併のある被験者は 18.5%、子宮筋腫の合併のある被験者は 18.5%であった。

4 試験に組み入れられ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 歳未満が最も多かった。罹病期間の平均値（中央値）は、MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験で、それぞれ 1.73 年（0.20 年）、7.95 年（5.24 年）、6.09 年（3.79 年）および 7.12 年（5.43 年）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。その他の人口統計学的変数およびその他の因子については、試験間で大きく異なる項目はなかった。

人口統計学的変数およびその他の因子について、試験毎に投与群間の不均衡を検討した結果（有意水準：両側 15%）、MJR3511A31 試験で、体重（投与前）、月経の日数（投与前）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。その他の項目においては、統計学的に有意な不均衡は認められなかった。

表 2.7.3.3-1 人口統計学的変数およびその他の因子（MJR3511A21）

解析対象:PPS

項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	Kruskal-Wallis 検定[a]
年齢(歳)[b]	投与群全体	44	35.1	7.8	20	36.0	47	--
	1 mg/日群	15	35.5	6.7	24	36.0	46	p=0.284
	2 mg/日群	14	32.7	8.4	21	34.0	47	
	4 mg/日群	15	36.9	8.3	20	39.0	47	
身長(cm)	投与群全体	44	157.48	6.31	128.0	159.00	165.5	--
	1 mg/日群	15	156.33	9.92	128.0	159.00	165.5	p=0.511
	2 mg/日群	14	158.84	3.19	152.2	159.90	163.0	
	4 mg/日群	15	157.37	3.35	150.0	158.00	162.0	
体重(kg)[c]	投与群全体	44	51.78	8.00	37.6	52.20	74.0	--
	1 mg/日群	15	50.86	8.27	37.6	51.20	71.0	p=0.567
	2 mg/日群	14	51.34	7.36	43.2	50.45	71.4	
	4 mg/日群	15	53.11	8.67	39.4	52.70	74.0	
BMI(kg/m^2)[d]	投与群全体	44	20.86	2.90	16.9	20.26	29.5	--
	1 mg/日群	15	20.78	2.49	17.2	20.15	25.9	p=0.765
	2 mg/日群	14	20.31	2.49	17.0	20.21	26.9	
	4 mg/日群	15	21.47	3.64	16.9	20.57	29.5	
罹病期間(年)[e]	投与群全体	44	1.73	2.64	0.0	0.20	10.5	--
	1 mg/日群	15	1.18	2.19	0.0	0.17	7.7	p=0.403
	2 mg/日群	14	1.53	2.55	0.0	0.26	9.1	
	4 mg/日群	15	2.46	3.10	0.0	1.28	10.5	
妊娠回数(回)	投与群全体	44	0.8	1.1	0	0.0	3	--
	1 mg/日群	15	0.7	1.1	0	0.0	3	p=0.525
	2 mg/日群	14	1.1	1.3	0	0.5	3	
	4 mg/日群	15	0.7	0.7	0	1.0	2	
分娩回数(回)	投与群全体	44	0.4	0.7	0	0.0	2	--
	1 mg/日群	15	0.2	0.6	0	0.0	2	p=0.543
	2 mg/日群	14	0.5	0.9	0	0.0	2	
	4 mg/日群	15	0.4	0.7	0	0.0	2	
月経周期日数(日)	投与群全体	44	28.9	2.6	24	28.0	36	--
	1 mg/日群	15	29.3	3.0	24	29.0	36	p=0.628
	2 mg/日群	14	28.6	2.8	24	29.0	35	
	4 mg/日群	15	28.7	2.0	26	28.0	35	
治験薬投与開始前の月経の日数(日間)[f]	投与群全体	44	7.1	1.6	4	7.0	12	--
	1 mg/日群	15	7.1	1.9	4	7.0	12	p=0.993
	2 mg/日群	14	7.1	1.4	5	7.0	10	
	4 mg/日群	15	7.1	1.6	5	7.0	10	
一次登録時のヘモグロビン値(g/dL)	投与群全体	44	12.62	1.24	8.9	13.00	14.9	--
	1 mg/日群	15	12.67	1.51	8.9	13.00	14.9	p=0.891
	2 mg/日群	14	12.59	1.12	10.9	12.75	14.0	
	4 mg/日群	15	12.60	1.14	10.3	13.00	14.3	

a：投与群間(1 mg/日群、2 mg/日群、4 mg/日群)の不均衡の確認

b：文書同意取得日時点の満年齢。なお、35歳未満、35歳以上45歳未満および45歳以上の被験者数は、投与群全体でそれぞれ18例(40.9%)、20例(45.5%)および6例(13.6%)であった

c：投与前の体重

d：BMI(kg/m^2)=(体重(kg)(投与前))/(身長(cm)/100)^2

e：罹病期間(年)=(文書同意取得日-発症年月[*])/365.25

[*] 発症年月の定義
- 発症年月がXX年XX月の場合:XX年XX月1日
- 発症年月がXX年の場合:XX年1月1日

f：治験薬投与開始前の月経の日数(日間)=月経終了年月日(Week-2(Visit2))-月経開始年月日(Week-2(Visit2))+1

(資料番号 5.3.5.1.1 表 11.2-1、表 11.2-2 および 5.3.7.1.1 表 16.2.4-1 を改変)

表 2.7.3.3-2 人口統計学的変数およびその他の因子（MJR3511A22）（1/3）

解析対象：FAS

項目	分類	投与群全体 (158例)	プラセボ群 (53例)	1 mg/日群 (54例)	2 mg/日群 (51例)	p値
年齢(歳)						
例数		158	53	54	51	p=0.743 [a]
平均値		37.3	36.8	37.4	37.6	
標準偏差		7.5	7.9	6.7	7.9	
最大値		50	50	48	48	
75%点		44.0	43.0	43.0	45.0	
中央値		39.0	39.0	39.0	39.0	
25%点		32.0	30.0	34.0	31.0	
最小値		20	20	22	21	
例数(%)	35歳未満	52 (32.9)	18 (34.0)	17 (31.5)	17 (33.3)	p=0.350 [b]
	35歳以上45歳未満	76 (48.1)	26 (49.1)	30 (55.6)	20 (39.2)	
	45歳以上	30 (19.0)	9 (17.0)	7 (13.0)	14 (27.5)	
身長(cm)						
例数		158	53	54	51	p=0.316 [a]
平均値		159.30	160.12	158.91	158.87	
標準偏差		5.48	6.05	5.00	5.36	
最大値		173.2	171.0	171.3	173.2	
75%点		162.80	164.30	162.00	162.00	
中央値		159.35	160.20	158.80	159.00	
25%点		155.30	155.50	155.40	154.00	
最小値		144.2	144.2	151.0	149.7	
体重(投与前)(kg)						
例数		158	53	54	51	p=0.187 [a]
平均値		56.29	57.66	56.20	54.96	
標準偏差		10.59	10.40	11.08	10.28	
最大値		103.8	103.8	92.0	99.0	
75%点		60.40	60.10	62.00	58.30	
中央値		53.90	54.30	54.05	52.90	
25%点		50.00	52.30	48.20	48.70	
最小値		39.1	43.7	39.1	41.9	
例数(%)	50 kg未満	39 (24.7)	7 (13.2)	17 (31.5)	15 (29.4)	p=0.048 [b]
	50 kg以上60 kg未満	76 (48.1)	32 (60.4)	19 (35.2)	25 (49.0)	
	60 kg以上	43 (27.2)	14 (26.4)	18 (33.3)	11 (21.6)	
BMI(投与前)(kg/m^2)						
例数		158	53	54	51	p=0.210 [a]
平均値		22.16	22.50	22.21	21.76	
標準偏差		3.90	3.96	4.00	3.78	
最大値		43.2	43.2	33.4	34.5	
75%点		23.88	23.44	24.45	23.14	
中央値		21.38	21.95	21.40	20.41	
25%点		19.46	20.18	19.36	19.17	
最小値		16.3	17.6	16.3	17.7	
例数(%)	25 kg/m^2未満	130 (82.3)	45 (84.9)	42 (77.8)	43 (84.3)	p=0.610 [b]
	25 kg/m^2以上	28 (17.7)	8 (15.1)	12 (22.2)	8 (15.7)	

表 2.7.3.3-2 人口統計学的変数およびその他の因子（MJR3511A22）（2/3）

解析対象：FAS

項目	分類	投与群全体 (158例)	プラセボ群 (53例)	1 mg/日群 (54例)	2 mg/日群 (51例)	p値
罹病期間(年)						
例数		158	53	54	51	p=0.853 [a]
平均値		7.95	7.18	7.23	9.51	
標準偏差		7.92	6.94	6.58	9.86	
最大値		34.2	30.1	30.1	34.2	
75%点		10.31	10.31	9.21	18.12	
中央値		5.24	4.25	5.69	5.31	
25%点		2.25	2.72	2.99	1.28	
最小値		0.1	0.1	0.1	0.1	
例数(%)	1年未満	28 (17.7)	9 (17.0)	9 (16.7)	10 (19.6)	p=0.932 [b]
	1年以上	130 (82.3)	44 (83.0)	45 (83.3)	41 (80.4)	
妊娠の有無						
例数(%)	なし	53 (33.5)	19 (35.8)	17 (31.5)	17 (33.3)	p=0.891 [b]
	あり	105 (66.5)	34 (64.2)	37 (68.5)	34 (66.7)	
妊娠回数(回)						
例数		158	53	54	51	p=0.972 [a]
平均値		1.6	1.6	1.6	1.6	
標準偏差		1.5	1.5	1.5	1.5	
最大値		6	6	5	6	
75%点		3.0	3.0	3.0	3.0	
中央値		1.0	1.0	1.0	2.0	
25%点		0.0	0.0	0.0	0.0	
最小値		0	0	0	0	
分娩の有無						
例数(%)	なし	70 (44.3)	23 (43.4)	24 (44.4)	23 (45.1)	p=1.000 [b]
	あり	88 (55.7)	30 (56.6)	30 (55.6)	28 (54.9)	
分娩回数(回)						
例数		158	53	54	51	p=0.985 [a]
平均値		1.1	1.1	1.1	1.1	
標準偏差		1.1	1.1	1.2	1.1	
最大値		4	3	3	4	
75%点		2.0	2.0	2.0	2.0	
中央値		1.0	1.0	1.0	1.0	
25%点		0.0	0.0	0.0	0.0	
最小値		0	0	0	0	
月経周期日数(日)						
例数		158	53	54	51	p=0.214 [a]
平均値		28.8	29.0	29.3	28.1	
標準偏差		3.8	3.3	4.2	3.9	
最大値		38	36	38	37	
75%点		31.0	31.0	33.0	30.0	
中央値		28.0	28.0	28.0	28.0	
25%点		26.0	27.0	26.0	25.0	
最小値		20	20	21	23	

表 2.7.3.3-2 人口統計学的変数およびその他の因子（MJR3511A22）（3/3）

解析対象：FAS

項目	分類	投与群全体 (158例)	プラセボ群 (53例)	1 mg/日群 (54例)	2 mg/日群 (51例)	p値
月経の日数(投与前)(日)						
例数		158	53	54	51	p=0.392 [a]
平均値		6.7	6.7	6.5	6.8	
標準偏差		1.8	1.5	1.7	2.2	
最大値		14	10	13	14	
75%点		7.0	7.0	7.0	8.0	
中央値		6.0	7.0	6.0	6.0	
25%点		6.0	6.0	6.0	5.0	
最小値		4	4	4	4	
ヘモグロビン値(同意取得時)(g/dL)						
例数		158	53	54	51	p=0.315 [a]
平均値		12.40	12.22	12.46	12.53	
標準偏差		1.33	1.26	1.46	1.26	
最大値		15.2	14.4	14.5	15.2	
75%点		13.30	13.10	13.50	13.30	
中央値		12.55	12.40	12.70	12.80	
25%点		11.70	11.70	11.70	11.80	
最小値		8.0	9.2	8.3	8.0	
例数(%)	8.0 g/dL以上9.5 g/dL未満	5 (3.2)	2 (3.8)	2 (3.7)	1 (2.0)	p=0.869 [b]
	9.5 g/dL以上11.0 g/dL未満	16 (10.1)	7 (13.2)	5 (9.3)	4 (7.8)	
	11.0 g/dL以上	137 (86.7)	44 (83.0)	47 (87.0)	46 (90.2)	
合併症の有無						
例数(%)	なし	31 (19.6)	10 (18.9)	12 (22.2)	9 (17.6)	p=0.878 [b]
	あり	127 (80.4)	43 (81.1)	42 (77.8)	42 (82.4)	
貧血の合併の有無						
例数(%)	なし	111 (70.3)	36 (67.9)	40 (74.1)	35 (68.6)	p=0.782 [b]
	あり	47 (29.7)	17 (32.1)	14 (25.9)	16 (31.4)	

a：Kruskal-Wallis検定

b：Fisherの正確検定

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.2-1 および表 11.2-2 を引用）

表 2.7.3.3-3 人口統計学的変数およびその他の因子（MJR3511A31）（1/3）

解析対象：FAS

項目	分類	投与群全体 (67例)	プラセボ群 (33例)	2 mg/日群 (34例)	p値
年齢(歳)					
例数		67	33	34	p=0.816 [a]
平均値		37.3	37.4	37.3	
標準偏差		7.2	6.6	7.9	
最大値		50	50	49	
75%点		43.0	42.0	43.0	
中央値		39.0	38.0	40.5	
25%点		32.0	32.0	31.0	
最小値		23	26	23	
例数(%)	35歳未満	21 (31.3)	11 (33.3)	10 (29.4)	p=0.943 [b]
	35歳以上45歳未満	36 (53.7)	17 (51.5)	19 (55.9)	
	45歳以上	10 (14.9)	5 (15.2)	5 (14.7)	
身長(cm)					
例数		67	33	34	p=0.380 [a]
平均値		159.77	159.18	160.35	
標準偏差		4.48	4.43	4.51	
最大値		169.0	167.5	169.0	
75%点		162.70	162.00	163.00	
中央値		160.00	159.50	160.05	
25%点		156.30	156.00	157.50	
最小値		150.0	150.0	151.6	
体重(投与前)(kg)					
例数		67	33	34	p=0.132 [a]
平均値		55.55	54.20	56.86	
標準偏差		7.50	7.12	7.72	
最大値		74.4	74.4	73.8	
75%点		58.70	57.40	60.10	
中央値		54.00	52.40	55.30	
25%点		49.90	49.80	51.50	
最小値		39.1	39.1	44.6	
例数(%)	50 kg未満	17 (25.4)	11 (33.3)	6 (17.6)	p=0.327 [b]
	50 kg以上60 kg未満	35 (52.2)	16 (48.5)	19 (55.9)	
	60 kg以上	15 (22.4)	6 (18.2)	9 (26.5)	
BMI(投与前)(kg/m^2)					
例数		67	33	34	p=0.415 [a]
平均値		21.76	21.37	22.15	
標準偏差		2.85	2.42	3.20	
最大値		30.7	26.5	30.7	
75%点		23.16	22.96	23.26	
中央値		21.03	20.77	21.07	
25%点		19.93	19.66	20.47	
最小値		16.7	16.7	17.2	
例数(%)	$25\ kg/m^2$未満	59 (88.1)	30 (90.9)	29 (85.3)	p=0.709 [b]
	$25\ kg/m^2$以上	8 (11.9)	3 (9.1)	5 (14.7)	

表 2.7.3.3-3 人口統計学的変数およびその他の因子（MJR3511A31）（2/3）

解析対象：FAS

項目	分類	投与群全体 (67例)	プラセボ群 (33例)	2 mg/日群 (34例)	p値
罹病期間(年)					
例数		67	33	34	p=0.463 [a]
平均値		6.09	5.67	6.50	
標準偏差		6.94	5.20	8.35	
最大値		31.8	25.8	31.8	
75%点		7.67	7.63	7.68	
中央値		3.79	3.82	2.79	
25%点		1.80	2.55	1.58	
最小値		0.1	0.1	0.1	
例数(%)	1年未満	9 (13.4)	4 (12.1)	5 (14.7)	p=1.000 [b]
	1年以上	58 (86.6)	29 (87.9)	29 (85.3)	
妊娠の有無					
例数(%)	なし	20 (29.9)	9 (27.3)	11 (32.4)	p=0.791 [b]
	あり	47 (70.1)	24 (72.7)	23 (67.6)	
妊娠回数(回)					
例数		67	33	34	p=0.440 [a]
平均値		1.9	2.0	1.7	
標準偏差		1.6	1.6	1.5	
最大値		5	5	5	
75%点		3.0	3.0	3.0	
中央値		2.0	2.0	2.0	
25%点		0.0	0.0	0.0	
最小値		0	0	0	
分娩の有無					
例数(%)	なし	25 (37.3)	12 (36.4)	13 (38.2)	p=1.000 [b]
	あり	42 (62.7)	21 (63.6)	21 (61.8)	
分娩回数(回)					
例数		67	33	34	p=0.845 [a]
平均値		1.2	1.2	1.2	
標準偏差		1.2	1.1	1.2	
最大値		4	3	4	
75%点		2.0	2.0	2.0	
中央値		1.0	1.0	1.0	
25%点		0.0	0.0	0.0	
最小値		0	0	0	
月経周期日数(日)					
例数		67	33	34	p=0.835 [a]
平均値		28.2	28.1	28.4	
標準偏差		4.4	4.7	4.1	
最大値		38	36	38	
75%点		31.0	31.0	32.0	
中央値		28.0	28.0	28.0	
25%点		26.0	26.0	26.0	
最小値		16	16	18	

表 2.7.3.3-3 人口統計学的変数およびその他の因子（MJR3511A31）（3/3）

解析対象：FAS

項目	分類	投与群全体 (67例)	プラセボ群 (33例)	2 mg/日群 (34例)	p値
月経の日数(投与前)(日)					
例数		67	33	34	p=0.112 [a]
平均値		6.9	7.2	6.7	
標準偏差		1.8	1.6	2.0	
最大値		12	12	12	
75%点		8.0	8.0	7.0	
中央値		7.0	7.0	6.0	
25%点		6.0	6.0	5.0	
最小値		4	4	4	
ヘモグロビン値(同意取得時)(g/dL)					
例数		67	33	34	p=0.177 [a]
平均値		12.55	12.29	12.79	
標準偏差		1.46	1.56	1.32	
最大値		15.4	15.1	15.4	
75%点		13.60	13.40	13.70	
中央値		12.90	12.80	13.00	
25%点		11.50	10.80	12.00	
最小値		8.3	9.3	8.3	
例数(%)	8.0 g/dL以上9.5 g/dL未満	2 (3.0)	1 (3.0)	1 (2.9)	p=0.004 [b]
	9.5 g/dL以上11.0 g/dL未満	8 (11.9)	8 (24.2)	0 (0.0)	
	11.0 g/dL以上	57 (85.1)	24 (72.7)	33 (97.1)	
合併症の有無					
例数(%)	なし	4 (6.0)	2 (6.1)	2 (5.9)	p=1.000 [b]
	あり	63 (94.0)	31 (93.9)	32 (94.1)	
貧血の合併の有無					
例数(%)	なし	39 (58.2)	15 (45.5)	24 (70.6)	p=0.049 [b]
	あり	28 (41.8)	18 (54.5)	10 (29.4)	

a：Wilcoxon2標本検定

b：Fisherの正確検定

（資料番号 5.3.5.1.3 表 11.2-1 および表 11.2-2 を引用）

表 2.7.3.3-4 人口統計学的変数およびその他の因子（MJR3511A41）（1/3）

解析対象:FAS

項目	分類	全体 (130例)
年齢(歳)		
例数		130
平均値		39.2
標準偏差		6.3
最大値		53
75%点		44.0
中央値		40.0
25%点		36.0
最小値		25
例数(%)	35歳未満	27 (20.8)
	35歳以上45歳未満	76 (58.5)
	45歳以上	27 (20.8)
身長(cm)		
例数		130
平均値		159.87
標準偏差		5.21
最大値		170.5
75%点		163.60
中央値		160.00
25%点		156.60
最小値		145.3
体重(投与前)(kg)		
例数		130
平均値		57.27
標準偏差		8.72
最大値		86.1
75%点		62.40
中央値		56.20
25%点		51.20
最小値		39.4
例数(%)	50 kg未満	24 (18.5)
	50 kg以上60 kg未満	60 (46.2)
	60 kg以上	46 (35.4)
BMI(投与前)(kg/m^2)		
例数		130
平均値		22.42
標準偏差		3.41
最大値		36.4
75%点		24.04
中央値		21.83
25%点		20.06
最小値		15.6
例数(%)	25 kg/m^2未満	106 (81.5)
	25 kg/m^2以上	24 (18.5)

表 2.7.3.3-4 人口統計学的変数およびその他の因子（MJR3511A41）(2/3)

解析対象:FAS

項目	分類	全体 (130例)
罹病期間(年)		
例数		130
平均値		7.12
標準偏差		6.56
最大値		30.6
75%点		10.54
中央値		5.43
25%点		2.02
最小値		0.0
例数(%)	1年未満	19 (14.6)
	1年以上	111 (85.4)
妊娠の有無		
例数(%)	なし	36 (27.7)
	あり	94 (72.3)
妊娠回数(回)		
例数		130
平均値		1.6
標準偏差		1.3
最大値		5
75%点		3.0
中央値		2.0
25%点		0.0
最小値		0
分娩の有無		
例数(%)	なし	47 (36.2)
	あり	83 (63.8)
分娩回数(回)		
例数		130
平均値		1.2
標準偏差		1.0
最大値		4
75%点		2.0
中央値		1.0
25%点		0.0
最小値		0
月経周期日数(日)		
例数		130
平均値		29.1
標準偏差		6.0
最大値		74
75%点		31.0
中央値		28.0
25%点		26.0
最小値		22

表 2.7.3.3-4 人口統計学的変数およびその他の因子（MJR3511A41）（3/3）

解析対象:FAS

項目	分類	全体 (130例)
月経の日数(投与前)(日)		
例数		130
平均値		6.6
標準偏差		1.4
最大値		13
75%点		7.0
中央値		6.0
25%点		6.0
最小値		4
ヘモグロビン値(同意取得時)(g/dL)		
例数		130
平均値		12.64
標準偏差		1.20
最大値		15.5
75%点		13.50
中央値		12.75
25%点		11.90
最小値		8.9
例数(%)	8.0 g/dL以上9.5 g/dL未満	1 (0.8)
	9.5 g/dL以上11.0 g/dL未満	12 (9.2)
	11.0 g/dL以上	117 (90.0)
合併症の有無		
例数(%)	なし	6 (4.6)
	あり	124 (95.4)
貧血の合併の有無		
例数(%)	なし	99 (76.2)
	あり	31 (23.8)
子宮内膜症および子宮筋腫の合併の有無		
例数(%)	いずれもなし	67 (51.5)
	子宮内膜症合併	24 (18.5)
	子宮筋腫合併	24 (18.5)
	いずれも合併	15 (11.5)

（資料番号 5.3.5.2.2 表 11.1-1 および表 11.1-2 を改変）

（2）有効性評価指標のベースライン

4 試験の有効性評価指標のベースラインを表 2.7.3.3-5～表 2.7.3.3-8 に示した。

各試験の投与前における有効性評価指標のベースラインの平均値（中央値）（以下、同様）は、MJR3511A21 試験における投与群全体では、疼痛スコア 4.4（5.0）、疼痛の程度スコア 2.2（2.0）、鎮痛剤の使用状況スコア 2.2（2.0）、VAS 66.26 mm（70.00 mm）、子宮サイズ 102.05 cm^3（87.40 cm^3）、子宮筋層最大厚 2.78 cm（2.70 cm）、子宮腺筋症病巣サイズ 19.96 cm^3（15.05 cm^3）、

子宮最大径 6.94 cm（7.00 cm）、血清 CA125 濃度 42.72 U/mL（20.20 U/mL）、血清エストラジオール濃度 84.5 pg/mL（62.5 pg/mL）であった。

MJR3511A22 試験における投与群全体では、疼痛スコア 4.7（5.0）、疼痛の程度スコア 2.3（2.0）、鎮痛剤の使用状況スコア 2.3（3.0）、VAS 66.04 mm（69.00 mm）、子宮サイズ 98.33 cm^3（87.65 cm^3）、子宮筋層最大厚 2.64 cm（2.50 cm）、子宮腺筋症病巣サイズ 13.16 cm^3（8.25 cm^3）、子宮最大径 6.78 cm（6.65 cm）、血清 CA125 濃度 28.85 U/mL（15.55 U/mL）、血清エストラジオール濃度 76.1 pg/mL（56.5 pg/mL）であった。

MJR3511A31 試験における投与群全体では、疼痛スコア 4.7（5.0）、疼痛の程度スコア 2.5（2.0）、鎮痛剤の使用状況スコア 2.2（3.0）、VAS 67.63 mm（71.00 mm）、子宮サイズ 94.93 cm^3（80.40 cm^3）、子宮筋層最大厚 2.51 cm（2.40 cm）、子宮最大径 6.62 cm（6.56 cm）、血清 CA125 濃度 20.89 U/mL（11.60 U/mL）、血清エストラジオール濃度 141.27 pg/mL（106.00 pg/mL）であった。

MJR3511A41 試験においては、疼痛スコア 4.6（5.0）、疼痛の程度スコア 2.4（2.0）、鎮痛剤の使用状況スコア 2.2（2.0）、VAS 65.92 mm（70.00 mm）、子宮サイズ 105.38 cm^3（89.45 cm^3）、子宮筋層最大厚 2.72 cm（2.62 cm）、子宮腺筋症病巣サイズ 15.97 cm^3（12.10 cm^3）、卵巣チョコレート嚢胞サイズ 15.25 cm^3（11.10 cm^3）、子宮筋腫核サイズ 7.57 cm^3（4.50 cm^3）、子宮最大径 6.57 cm（6.37 cm）、血清 CA125 濃度 34.23 U/mL（16.45 U/mL）、血清エストラジオール濃度 131.0 pg/mL（104.0 pg/mL）であった。

4 試験に組み入れられた被験者の疼痛スコアは、いずれの試験においても、平均値が 4.4～4.7（疼痛の程度スコア 2.2～2.5、鎮痛剤の使用状況スコア 2.2～2.3）であり、試験間でほぼ同程度であった。血清エストラジオール濃度の平均値（中央値）は、MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験で、それぞれ 84.5 pg/mL（62.5 pg/mL）、76.1 pg/mL（56.5 pg/mL）、141.27 pg/mL（106.00 pg/mL）および 131.0 pg/mL（104.0 pg/mL）であり、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）[15)]の範囲内であり、大きな違いとは考えられなかった。その他の有効性評価指標のベースラインついては、試験間で大きく異なる項目はなかった。

有効性評価指標のベースラインについて、試験毎に投与群間の不均衡について検討した結果（有意水準：両側 15%）、MJR3511A21 試験では、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に統計学的に有意な不均衡が認められた。MJR3511A22 試験では、VAS および子宮腺筋症病巣サイズにおいて、統計学的に有意な不均衡が認められた。MJR3511A31 試験では、血清 CA125 濃度において、統計学的に有意な不均衡が認められた。その他の項目においては、統計学的に有意な不均衡は認められなかった。

表 2.7.3.3-5 有効性評価指標のベースライン（MJR3511A21）

解析対象:PPS

項目	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	Kruskal-Wallis検定[a]
投与前の疼痛スコア	投与群全体	44	4.4	1.0	3	5.0	6	--
	1 mg/日群	15	4.1	0.9	3	4.0	5	p=0.195
	2 mg/日群	14	4.8	1.1	3	5.0	6	
	4 mg/日群	15	4.3	1.0	3	4.0	6	
投与前の疼痛の程度(スコア)	投与群全体	44	2.2	0.5	1	2.0	3	--
	1 mg/日群	15	1.9	0.5	1	2.0	3	p=0.091
	2 mg/日群	14	2.4	0.5	2	2.0	3	
	4 mg/日群	15	2.2	0.6	1	2.0	3	
投与前の鎮痛剤の使用状況(スコア)	投与群全体	44	2.2	0.8	1	2.0	3	--
	1 mg/日群	15	2.2	0.8	1	2.0	3	p=0.374
	2 mg/日群	14	2.4	0.9	1	3.0	3	
	4 mg/日群	15	2.1	0.8	1	2.0	3	
投与前のVAS(mm)	投与群全体	44	66.26	13.28	28.0	70.00	88.0	--
	1 mg/日群	15	62.97	14.60	28.0	70.00	80.0	p=0.235
	2 mg/日群	14	70.82	12.40	38.0	74.00	88.0	
	4 mg/日群	15	65.30	12.35	39.0	68.50	83.0	
投与前の子宮サイズ(cm^3)[b]	投与群全体	44	102.05	57.82	18.6	87.40	250.5	--
	1 mg/日群	15	103.71	53.91	40.0	118.80	172.8	p=0.180
	2 mg/日群	14	79.98	45.98	18.6	70.70	148.6	
	4 mg/日群	15	120.99	67.26	45.9	95.50	250.5	
投与前の子宮筋層最大厚(cm)	投与群全体	44	2.78	0.82	1.4	2.70	3.9	--
	1 mg/日群	15	2.65	0.78	1.6	2.40	3.8	p=0.096
	2 mg/日群	14	2.54	0.84	1.4	2.35	3.9	
	4 mg/日群	15	3.13	0.77	1.7	3.40	3.9	
投与前の子宮腺筋症病巣サイズ(cm^3)[c]	投与群全体	14	19.96	14.75	1.9	15.05	53.2	--
	1 mg/日群	3	8.40	7.30	1.9	7.00	16.3	--
	2 mg/日群	4	24.10	20.42	8.6	17.30	53.2	
	4 mg/日群	7	22.56	12.60	8.7	16.10	36.8	
投与前の子宮最大径(cm)[d]	投与群全体	44	6.94	1.42	4.7	7.00	9.7	--
	1 mg/日群	15	7.04	1.54	4.9	7.40	9.5	p=0.237
	2 mg/日群	14	6.46	1.43	4.7	6.20	9.7	
	4 mg/日群	15	7.29	1.23	5.2	7.60	9.4	
投与前の血清CA125濃度(U/mL)[e]	投与群全体	44	42.72	57.26	4.1	20.20	346.0	--
	1 mg/日群	15	45.77	86.31	4.7	16.40	346.0	p=0.341
	2 mg/日群	14	29.41	19.16	8.7	24.40	65.2	
	4 mg/日群	15	52.07	44.69	4.1	36.70	144.0	
投与前の血清エストラジオール濃度(pg/mL)[f]	投与群全体	44	84.5	69.6	10	62.5	343	--
	1 mg/日群	15	109.3	96.6	10	94.0	343	p=0.089
	2 mg/日群	14	95.1	56.3	25	90.0	222	
	4 mg/日群	15	49.9	23.1	20	39.0	105	

a：投与群間(1 mg/日群、2 mg/日群、4 mg/日群)の不均衡の確認
b：子宮は回転楕円体とみなす。ただし、子宮の大きさを2方向で算出する場合は、なす型とみなし、
下記の通り短いほうの径を3方向目として算出する。
・3方向計測:D1×D2×D3×1/2
・2方向計測:D1×D2×D(D1、D2の中、短い方の径)×1/2
c：限局性病巣を有する被験者(「子宮腺筋症の病型」にて、「限局性」、「(びまん型と限局性の)両型の混在」
が選択された被験者)のみ対象となる。
病巣は回転楕円体とみなす。ただし、病巣の大きさを2方向で算出する場合は、なす型とみなし、
下記の通り短いほうの径を3方向目として算出する。
・3方向計測:D1×D2×D3×1/2
・2方向計測:D1×D2×D(D1、D2の中、短い方の径)×1/2
d：3方向計測の場合は、D1、D2、D3の中で最大の径、2方向計測の場合は、D1、D2の中で長い方の径とする。
e：定量限界未満(2.0未満)の場合は、「2.0(U/mL)」として扱う。
f：定量限界未満(10未満)の場合は、「10(pg/mL)」として扱う。

（資料番号 5.3.5.1.1 表 11.2-3 を改変）

表 2.7.3.3-6 有効性評価指標のベースライン（MJR3511A22）（1/3）

解析対象：FAS

項目	分類	投与群全体 (158例)	プラセボ群 (53例)	1 mg/日群 (54例)	2 mg/日群 (51例)	p値
疼痛スコア(投与前)						
例数		158	53	54	51	p=0.782 [a]
平均値		4.7	4.7	4.7	4.6	
標準偏差		1.1	1.1	1.0	1.0	
最大値		6	6	6	6	
75%点		6.0	6.0	5.0	5.0	
中央値		5.0	5.0	5.0	5.0	
25%点		4.0	4.0	4.0	4.0	
最小値		3	3	3	3	
例数(%)	3点	28 (17.7)	9 (17.0)	10 (18.5)	9 (17.6)	p=0.671 [b]
	4点	38 (24.1)	14 (26.4)	10 (18.5)	14 (27.5)	
	5点	51 (32.3)	13 (24.5)	21 (38.9)	17 (33.3)	
	6点	41 (25.9)	17 (32.1)	13 (24.1)	11 (21.6)	
	3～4点	66 (41.8)	23 (43.4)	20 (37.0)	23 (45.1)	p=0.697 [b]
	5～6点	92 (58.2)	30 (56.6)	34 (63.0)	28 (54.9)	
疼痛の程度(投与前)						
例数		158	53	54	51	p=0.811 [a]
平均値		2.3	2.3	2.4	2.3	
標準偏差		0.6	0.6	0.5	0.6	
最大値		3	3	3	3	
75%点		3.0	3.0	3.0	3.0	
中央値		2.0	2.0	2.0	2.0	
25%点		2.0	2.0	2.0	2.0	
最小値		1	1	2	1	
例数(%)	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p=0.247 [b]
	軽度	8 (5.1)	4 (7.5)	0 (0.0)	4 (7.8)	
	中等度	88 (55.7)	27 (50.9)	33 (61.1)	28 (54.9)	
	重度	62 (39.2)	22 (41.5)	21 (38.9)	19 (37.3)	
鎮痛剤の使用状況(投与前)						
例数		158	53	54	51	p=0.849 [a]
平均値		2.3	2.4	2.3	2.3	
標準偏差		0.8	0.8	0.9	0.8	
最大値		3	3	3	3	
75%点		3.0	3.0	3.0	3.0	
中央値		3.0	3.0	3.0	2.0	
25%点		2.0	2.0	2.0	2.0	
最小値		0	0	0	0	
例数(%)	なし	4 (2.5)	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (2.0)	p=0.972 [b]
	軽度	24 (15.2)	7 (13.2)	9 (16.7)	8 (15.7)	
	中等度	47 (29.7)	16 (30.2)	14 (25.9)	17 (33.3)	
	重度	83 (52.5)	29 (54.7)	29 (53.7)	25 (49.0)	
VAS(投与前)(mm)						
例数		158	53	54	51	p=0.099 [a]
平均値		66.04	68.37	66.87	62.74	
標準偏差		18.65	18.35	18.78	18.73	
最大値		100.0	97.0	100.0	100.0	
75%点		80.00	82.00	78.50	76.50	
中央値		69.00	73.80	69.70	63.20	
25%点		54.50	56.50	61.00	52.00	
最小値		12.0	18.0	12.0	17.0	

表 2.7.3.3-6 有効性評価指標のベースライン（MJR3511A22）（2/3）

解析対象：FAS

項目	分類	投与群全体 (158例)	プラセボ群 (53例)	1 mg/日群 (54例)	2 mg/日群 (51例)	p値
子宮サイズ(投与前)(cm^3)						
例数		158	53	54	51	p=0.599 [a]
平均値		98.33	95.28	97.62	102.24	
標準偏差		53.43	57.42	44.44	58.46	
最大値		310.5	289.6	236.6	310.5	
75%点		122.00	115.20	117.20	129.60	
中央値		87.65	81.10	92.40	91.50	
25%点		65.60	65.60	68.80	56.90	
最小値		15.9	16.0	30.3	15.9	
例数(%)	80 cm^3未満	66 (41.8)	26 (49.1)	20 (37.0)	20 (39.2)	p=0.566 [b]
	80 cm^3以上160 cm^3未満	77 (48.7)	21 (39.6)	30 (55.6)	26 (51.0)	
	160 cm^3以上	15 (9.5)	6 (11.3)	4 (7.4)	5 (9.8)	
子宮筋層最大厚(投与前)(cm)						
例数		158	53	54	51	p=0.300 [a]
平均値		2.64	2.53	2.74	2.65	
標準偏差		0.68	0.68	0.70	0.64	
最大値		3.9	3.9	3.9	3.9	
75%点		3.20	3.00	3.40	3.10	
中央値		2.50	2.50	2.55	2.40	
25%点		2.10	2.00	2.20	2.20	
最小値		1.3	1.4	1.5	1.3	
例数(%)	2 cm未満	23 (14.6)	12 (22.6)	6 (11.1)	5 (9.8)	p=0.240 [b]
	2 cm以上3 cm未満	84 (53.2)	24 (45.3)	28 (51.9)	32 (62.7)	
	3 cm以上	51 (32.3)	17 (32.1)	20 (37.0)	14 (27.5)	
子宮腺筋症病巣サイズ(投与前)(cm^3)						
例数		44	12	20	12	
平均値		13.16	10.68	13.12	15.71	
標準偏差		12.65	10.79	10.08	17.87	
最大値		62.2	33.3	35.4	62.2	
75%点		21.35	18.90	19.15	24.15	
中央値		8.25	5.60	8.45	8.40	
25%点		3.70	2.30	6.40	2.30	
最小値		0.7	0.7	1.9	1.1	
例数(%)	計測可能な病巣なし	114 (72.2)	41 (77.4)	34 (63.0)	39 (76.5)	p=0.012 [b]
	4 cm^3未満	11 (7.0)	6 (11.3)	1 (1.9)	4 (7.8)	
	4 cm^3以上	33 (20.9)	6 (11.3)	19 (35.2)	8 (15.7)	
子宮最大径(投与前)(cm)						
例数		158	53	54	51	p=0.497 [a]
平均値		6.78	6.67	6.85	6.83	
標準偏差		1.10	1.15	0.99	1.17	
最大値		9.9	9.9	8.8	9.7	
75%点		7.50	7.40	7.70	7.50	
中央値		6.65	6.40	6.90	6.70	
25%点		6.00	5.90	6.00	5.90	
最小値		3.7	4.3	4.8	3.7	
例数(%)	6 cm未満	38 (24.1)	14 (26.4)	11 (20.4)	13 (25.5)	p=0.755 [b]
	6 cm以上	120 (75.9)	39 (73.6)	43 (79.6)	38 (74.5)	

表 2.7.3.3-6 有効性評価指標のベースライン（MJR3511A22）（3/3）

解析対象：FAS

項目	分類	投与群全体 (158例)	プラセボ群 (53例)	1 mg/日群 (54例)	2 mg/日群 (51例)	p値
血清CA125濃度(投与前)(U/mL)						
例数		158	53	54	51	p=0.343 [a]
平均値		28.85	27.92	34.28	24.06	
標準偏差		33.80	33.14	38.36	28.80	
最大値		172.0	172.0	159.0	152.0	
75%点		33.10	33.80	34.70	20.40	
中央値		15.55	14.40	19.20	14.80	
25%点		9.40	9.40	9.50	9.40	
最小値		3.2	3.2	4.8	4.7	
例数(%)	35.0 U/mL未満	128 (81.0)	42 (79.2)	41 (75.9)	45 (88.2)	p=0.243 [b]
	35.0 U/mL以上	30 (19.0)	11 (20.8)	13 (24.1)	6 (11.8)	
血清エストラジオール濃度(投与前)(pg/mL)						
例数		158	53	54	51	p=0.157 [a]
平均値		76.1	85.8	75.2	66.9	
標準偏差		60.9	73.4	49.4	57.1	
最大値		416	416	276	262	
75%点		96.0	115.0	98.0	83.0	
中央値		56.5	64.0	69.0	48.0	
25%点		37.0	41.0	37.0	33.0	
最小値		10	17	14	10	

a：Kruskal-Wallis検定

b：Fisherの正確検定

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.2-3 を引用）

表 2.7.3.3-7 有効性評価指標のベースライン（MJR3511A31）（1/3）

解析対象：FAS

項目	分類	投与群全体 (67例)	プラセボ群 (33例)	2 mg/日群 (34例)	p値
疼痛スコア(投与前)					
例数		67	33	34	p=0.298 [a]
平均値		4.7	4.8	4.6	
標準偏差		1.1	1.0	1.1	
最大値		6	6	6	
75%点		6.0	6.0	6.0	
中央値		5.0	5.0	5.0	
25%点		4.0	4.0	4.0	
最小値		3	3	3	
例数(%)	3点	11 (16.4)	3 (9.1)	8 (23.5)	p=0.501 [b]
	4点	18 (26.9)	10 (30.3)	8 (23.5)	
	5点	18 (26.9)	9 (27.3)	9 (26.5)	
	6点	20 (29.9)	11 (33.3)	9 (26.5)	
	3～4点	29 (43.3)	13 (39.4)	16 (47.1)	p=0.624 [b]
	5～6点	38 (56.7)	20 (60.6)	18 (52.9)	
疼痛の程度(投与前)					
例数		67	33	34	p=0.397 [a]
平均値		2.5	2.5	2.4	
標準偏差		0.5	0.5	0.5	
最大値		3	3	3	
75%点		3.0	3.0	3.0	
中央値		2.0	3.0	2.0	
25%点		2.0	2.0	2.0	
最小値		2	2	2	
例数(%)	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p=0.467 [b]
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	中等度	34 (50.7)	15 (45.5)	19 (55.9)	
	重度	33 (49.3)	18 (54.5)	15 (44.1)	
鎮痛剤の使用状況(投与前)					
例数		67	33	34	p=0.470 [a]
平均値		2.2	2.3	2.1	
標準偏差		0.9	0.8	1.0	
最大値		3	3	3	
75%点		3.0	3.0	3.0	
中央値		3.0	3.0	2.0	
25%点		1.0	2.0	1.0	
最小値		0	1	0	
例数(%)	なし	2 (3.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	p=0.700 [b]
	軽度	16 (23.9)	8 (24.2)	8 (23.5)	
	中等度	15 (22.4)	7 (21.2)	8 (23.5)	
	重度	34 (50.7)	18 (54.5)	16 (47.1)	
VAS(投与前)(mm)					
例数		67	33	34	p=0.518 [a]
平均値		67.63	68.98	66.32	
標準偏差		19.73	20.60	19.06	
最大値		100.0	100.0	100.0	
75%点		83.00	83.50	81.50	
中央値		71.00	73.00	70.25	
25%点		54.00	57.50	53.00	
最小値		20.5	20.5	27.0	

表 2.7.3.3-7 有効性評価指標のベースライン（MJR3511A31）（2/3）

解析対象：FAS

項目	分類	投与群全体 (67例)	プラセボ群 (33例)	2 mg/日群 (34例)	p値
子宮サイズ(投与前)(cm^3)					
例数		67	33	34	p=0.749 [a]
平均値		94.93	93.34	96.48	
標準偏差		63.85	68.27	60.25	
最大値		429.9	429.9	326.4	
75%点		108.10	107.10	109.70	
中央値		80.40	92.40	79.65	
25%点		59.10	59.90	56.90	
最小値		25.4	25.4	41.7	
例数(%)	80 cm^3未満	33 (49.3)	16 (48.5)	17 (50.0)	p=0.685 [b]
	80 cm^3以上160 cm^3未満	30 (44.8)	16 (48.5)	14 (41.2)	
	160 cm^3以上	4 (6.0)	1 (3.0)	3 (8.8)	
子宮筋層最大厚(投与前)(cm)					
例数		67	33	34	p=0.383 [a]
平均値		2.51	2.45	2.57	
標準偏差		0.66	0.65	0.68	
最大値		4.0	4.0	4.0	
75%点		2.96	2.88	3.00	
中央値		2.40	2.37	2.51	
25%点		2.02	2.01	2.04	
最小値		1.2	1.4	1.2	
例数(%)	2 cm未満	13 (19.4)	8 (24.2)	5 (14.7)	p=0.636 [b]
	2 cm以上3 cm未満	38 (56.7)	18 (54.5)	20 (58.8)	
	3 cm以上	16 (23.9)	7 (21.2)	9 (26.5)	
子宮最大径(投与前)(cm)					
例数		67	33	34	p=0.880 [a]
平均値		6.62	6.58	6.65	
標準偏差		1.18	1.09	1.27	
最大値		9.9	9.9	9.9	
75%点		7.13	6.95	7.18	
中央値		6.56	6.55	6.61	
25%点		5.83	5.92	5.74	
最小値		4.8	4.8	4.8	
例数(%)	6 cm未満	21 (31.3)	10 (30.3)	11 (32.4)	p=1.000 [b]
	6 cm以上	46 (68.7)	23 (69.7)	23 (67.6)	
血清CA125濃度(投与前)(U/mL)					
例数		67	33	34	p=0.110 [a]
平均値		20.89	22.79	19.04	
標準偏差		25.59	26.59	24.83	
最大値		144.0	144.0	111.0	
75%点		21.20	24.50	15.40	
中央値		11.60	12.40	9.70	
25%点		8.90	9.50	8.20	
最小値		3.7	3.7	5.9	
例数(%)	35.0 U/mL未満	59 (88.1)	28 (84.8)	31 (91.2)	p=0.476 [b]
	35.0 U/mL以上	8 (11.9)	5 (15.2)	3 (8.8)	

表 2.7.3.3-7 有効性評価指標のベースライン（MJR3511A31）（3/3）

解析対象：FAS

項目	分類	投与群全体 (67例)	プラセボ群 (33例)	2 mg/日群 (34例)	p値
血清エストラジオール濃度(投与前)(pg/mL)					
	例数	67	33	34	p=0.190 [a]
	平均値	141.27	158.24	124.79	
	標準偏差	112.28	119.56	103.84	
	最大値	489.0	489.0	479.0	
	75%点	156.00	193.00	145.00	
	中央値	106.00	113.00	99.50	
	25%点	57.00	78.00	56.00	
	最小値	10.0	42.0	10.0	

a：Wilcoxon2標本検定

b：Fisherの正確検定

（資料番号 5.3.5.1.3 表 11.2-3 を引用）

表 2.7.3.3-8 有効性評価指標のベースライン（MJR3511A41）（1/3）

解析対象:FAS

項目	分類	全体 (130例)
疼痛スコア(投与前)		
例数		130
平均値		4.6
標準偏差		1.1
最大値		6
75%点		6.0
中央値		5.0
25%点		4.0
最小値		3
例数(%)	3点	30 (23.1)
	4点	32 (24.6)
	5点	34 (26.2)
	6点	34 (26.2)
	3～4点	62 (47.7)
	5～6点	68 (52.3)
疼痛の程度(投与前)		
例数		130
平均値		2.4
標準偏差		0.6
最大値		3
75%点		3.0
中央値		2.0
25%点		2.0
最小値		1
例数(%)	なし	0 (0.0)
	軽度	5 (3.8)
	中等度	71 (54.6)
	重度	54 (41.5)
鎮痛剤の使用状況(投与前)		
例数		130
平均値		2.2
標準偏差		0.9
最大値		3
75%点		3.0
中央値		2.0
25%点		2.0
最小値		0
例数(%)	なし	8 (6.2)
	軽度	23 (17.7)
	中等度	37 (28.5)
	重度	62 (47.7)
VAS(投与前)(mm)		
例数		130
平均値		65.92
標準偏差		20.29
最大値		100.0
75%点		80.50
中央値		70.00
25%点		55.00
最小値		19.0

表 2.7.3.3-8 有効性評価指標のベースライン（MJR3511A41）（2/3）

解析対象:FAS

項目	分類	全体 (130例)
子宮サイズ(投与前)(cm^3)		
例数		130
平均値		105.38
標準偏差		62.71
最大値		371.2
75%点		129.90
中央値		89.45
25%点		64.80
最小値		17.7
例数(%)	80 cm^3未満	49 (37.7)
	80 cm^3以上160 cm^3未満	61 (46.9)
	160 cm^3以上	20 (15.4)
子宮筋層最大厚(投与前)(cm)		
例数		130
平均値		2.72
標準偏差		0.71
最大値		4.0
75%点		3.40
中央値		2.62
25%点		2.15
最小値		1.4
例数(%)	2 cm未満	24 (18.5)
	2 cm以上3 cm未満	60 (46.2)
	3 cm以上	46 (35.4)
子宮腺筋症病巣サイズ(投与前)(cm^3)		
例数		29
平均値		15.97
標準偏差		12.86
最大値		56.9
75%点		19.10
中央値		12.10
25%点		6.30
最小値		0.2
例数(%)	計測可能な病巣なし	101 (77.7)
	4 cm^3未満	3 (2.3)
	4 cm^3以上	26 (20.0)
卵巣チョコレート嚢胞サイズ(投与前)(cm^3)		
例数		14
平均値		15.25
標準偏差		15.09
最大値		51.0
75%点		25.60
中央値		11.10
25%点		2.90
最小値		0.2

表 2.7.3.3-8 有効性評価指標のベースライン（MJR3511A41）（3/3）

解析対象:FAS

項目	分類	全体 (130例)
子宮筋腫核サイズ(投与前)(cm^3)		
例数		27
平均値		7.57
標準偏差		8.58
最大値		31.0
75%点		9.80
中央値		4.50
25%点		0.90
最小値		0.2
子宮最大径(投与前)(cm)		
例数		130
平均値		6.57
標準偏差		1.15
最大値		9.7
75%点		7.32
中央値		6.37
25%点		5.72
最小値		4.4
例数(%)	6 cm未満	46 (35.4)
	6 cm以上	84 (64.6)
血清CA125濃度(投与前)(U/mL)		
例数		130
平均値		34.23
標準偏差		41.59
最大値		263.0
75%点		40.10
中央値		16.45
25%点		8.70
最小値		3.1
例数(%)	35.0 U/mL未満	93 (71.5)
	35.0 U/mL以上	37 (28.5)
血清エストラジオール濃度(投与前)(pg/mL)		
例数		130
平均値		131.0
標準偏差		97.7
最大値		561
75%点		164.0
中央値		104.0
25%点		63.0
最小値		10

（資料番号 5.3.5.2.2 表 11.1-3 を改変）

（3）被験者および中止理由の内訳

4 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-9 に、中止理由の内訳を表 2.7.3.3-10～表 2.7.3.3-13 に示した。各試験の治験薬投与期における中止率は、MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験で、それぞれ 3/47 例（6.4%）、10/158 例（6.3%）、5/67 例（7.5%）および 12/130 例（9.2%）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。

表 2.7.3.3-9 被験者の内訳

項目	MJR3511A21 試験	MJR3511A22 試験			MJR3511A31 試験		MJR3511A41 試験
	投与群全体	プラセボ群	1 mg/日群	2 mg/日群	プラセボ群	2 mg/日群	2 mg/日群
割付（二次）登録例数	47	53	54	51	33	35	132
治験薬投与例数	47	53	54	51	33	34	130
治験完了例数 [a]	43	47	51	50	29	32	117
治験中止例数 [b]	4	6	3	1	4	2	13
有効性解析対象例数 [c]	44	53	54	51	33	34	130
安全性解析対象例数	47	53	54	51	33	34	130

a：治験薬投与期および後観察期を完了した被験者数
b：治験薬投与期または後観察期を中止した被験者数
c：MJR3511A21 試験は PPS、MJR3511A22 試験、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験は FAS
（資料番号 5.3.5.1.1 図 10.1-1、図 11.1-1、図 12.1-1、資料番号 5.3.5.1.2 図 10.1-1、図 11.1-1、図 12.1-1、資料番号 5.3.5.1.3 図 10.1-1、図 11.1-1、図 12.1-1、資料番号 5.3.5.2.2 図 10.1-1、図 11.1-1、図 12.1-1 を改変）

表 2.7.3.3-10 中止症例の内訳（時期別・中止理由別）（MJR3511A21）

解析対象:一次登録例

		投与群	前観察期	治験薬投与期[a]					後観察期
				～4週	～8週	～12週	12週以降	全体	
中止した被験者数		投与群全体	11	0	1	2	0	3	3
		1 mg/日群	--	0	1	1	0	2	2
		2 mg/日群	--	0	0	1	0	1	0
		4 mg/日群	--	0	0	0	0	0	1
中止理由[b]	(1) 選択基準から逸脱または除外基準に抵触することが判明した場合	投与群全体	11	0	0	0	0	0	--
		1 mg/日群	--	0	0	0	0	0	--
		2 mg/日群	--	0	0	0	0	0	--
		4 mg/日群	--	0	0	0	0	0	--
	(2) 有害事象が発現し、治験継続が困難と治験責任(分担)医師が判断した、または被験者が治験の中止を希望した場合	投与群全体	0	0	1	1	0	2	--
		1 mg/日群	--	0	1	0	0	1	--
		2 mg/日群	--	0	0	1	0	1	--
		4 mg/日群	--	0	0	0	0	0	--
	(3) 被験者の都合により、治験継続が困難である場合	投与群全体	0	0	0	1	0	1	1
		1 mg/日群	--	0	0	1	0	1	1
		2 mg/日群	--	0	0	0	0	0	0
		4 mg/日群	--	0	0	0	0	0	0
	(4) 併用を禁止する治療法に抵触した場合	投与群全体	0	0	0	0	0	0	0
		1 mg/日群	--	0	0	0	0	0	0
		2 mg/日群	--	0	0	0	0	0	0
		4 mg/日群	--	0	0	0	0	0	0
	(5) 治験薬の投与が月経周期第2～5日目以外の日から開始された場合	投与群全体	--	0	0	0	0	0	--
		1 mg/日群	--	0	0	0	0	0	--
		2 mg/日群	--	0	0	0	0	0	--
		4 mg/日群	--	0	0	0	0	0	--
	(6) その他、治験責任(分担)医師が治験を中止すべきであると判断した場合	投与群全体	0	0	0	0	0	0	2
		1 mg/日群	--	0	0	0	0	0	1
		2 mg/日群	--	0	0	0	0	0	0
		4 mg/日群	--	0	0	0	0	0	1

a：中止時期は中止までの日数(中止日(中止を判断した日)-治験薬投与開始日+1)に基づいて下記の通りに定義
～4週 ：1≦中止までの日数≦ 28
～8週 :29≦中止までの日数≦ 56
～12週 :57≦中止までの日数≦ 84
12週以降:85≦中止までの日数

b：中止理由ごとの数値は件数を示す(中止理由は複数選択可)

（資料番号 5.3.5.1.1 表 10.1-1 を改変）

表 2.7.3.3-11 中止症例の内訳（時期別・中止理由別）（MJR3511A22）

解析対象：同意取得例

		投与群	登録期	開始期	治験薬投与期					後観察期
					～4週	～8週	～12週	12週以降	全体	
中止した被験者数		投与群全体	40	0	3	3	2	2	10	1
		プラセボ群		0	1	3	2	0	6	1
		1 mg/日群		0	1	0	0	2	3	0
		2 mg/日群		0	1	0	0	0	1	0
中止理由[a]	(1) 選択・除外基準	投与群全体	39	0	0	0	0	0	0	
		プラセボ群		0	0	0	0	0	0	
		1 mg/日群		0	0	0	0	0	0	
		2 mg/日群		0	0	0	0	0	0	
	(2) 有害事象	投与群全体	0	0	2	0	0	1	3	
		プラセボ群		0	0	0	0	0	0	
		1 mg/日群		0	1	0	0	1	2	
		2 mg/日群		0	1	0	0	0	1	
	(3) 被験者都合	投与群全体	0	0	0	3	1	0	4	0
		プラセボ群		0	0	3	1	0	4	0
		1 mg/日群		0	0	0	0	0	0	0
		2 mg/日群		0	0	0	0	0	0	0
	(4) 併用禁止療法	投与群全体	0	0	0	0	1	0	1	
		プラセボ群		0	0	0	1	0	1	
		1 mg/日群		0	0	0	0	0	0	
		2 mg/日群		0	0	0	0	0	0	
	(5) 服薬開始日不遵守	投与群全体		0	0	0	0	0	0	
		プラセボ群		0	0	0	0	0	0	
		1 mg/日群		0	0	0	0	0	0	
		2 mg/日群		0	0	0	0	0	0	
	(6) 連続15回以上未服薬	投与群全体			0	0	0	0	0	
		プラセボ群			0	0	0	0	0	
		1 mg/日群			0	0	0	0	0	
		2 mg/日群			0	0	0	0	0	
	(7) その他	投与群全体	1	0	1	0	0	1	2	1
		プラセボ群		0	1	0	0	0	1	1
		1 mg/日群		0	0	0	0	1	1	0
		2 mg/日群		0	0	0	0	0	0	0

a：中止理由ごとの数値は件数を示す(中止理由は複数選択可)

（資料番号 5.3.5.1.2 表 10.1-1 を改変）

表 2.7.3.3-12 中止症例の内訳（時期別・中止理由別）（MJR3511A31）

解析対象：同意取得例

		投与群	登録期	開始期	治験薬投与期					後観察期
					～4週	～8週	～12週	12週以降	全体	
中止した被験者数(例数)		投与群全体	19	1	1	1	2	1	5	2
		プラセボ群		0	0	1	2	0	3	2
		2 mg/日群		1	1	0	0	1	2	0
中止理由（件数）[a]	(1) 選択・除外基準	投与群全体	16	0	0	0	0	0	0	
		プラセボ群		0	0	0	0	0	0	
		2 mg/日群		0	0	0	0	0	0	
	(2) 有害事象	投与群全体	0	0	0	1	0	1	2	
		プラセボ群		0	0	1	0	0	1	
		2 mg/日群		0	0	0	0	1	1	
	(3) 被験者都合	投与群全体	1	1	0	0	2	1	3	0
		プラセボ群		0	0	0	2	0	2	0
		2 mg/日群		1	0	0	0	1	1	0
	(4) 併用禁止療法	投与群全体	0	0	0	0	0	0	0	
		プラセボ群		0	0	0	0	0	0	
		2 mg/日群		0	0	0	0	0	0	
	(5) 服薬開始日不遵守	投与群全体		0	0	0	0	0	0	
		プラセボ群		0	0	0	0	0	0	
		2 mg/日群		0	0	0	0	0	0	
	(6) 連続15回以上未服薬	投与群全体			0	0	1	0	1	
		プラセボ群			0	0	1	0	1	
		2 mg/日群			0	0	0	0	0	
	(7) その他	投与群全体	2	0	1	0	0	0	1	2
		プラセボ群		0	0	0	0	0	0	2
		2 mg/日群		0	1	0	0	0	1	0

a：中止理由は複数選択可

（資料番号 5.3.5.1.3 表 10.1-1 を改変）

表 2.7.3.3-13 中止症例の内訳（時期別・中止理由別）（MJR3511A41）

解析対象：同意取得例

		登録期	開始期	治験薬投与期								後観察期
				～4週	～8週	～12週	～16週	～24週	～36週	～48週	48週以降	全体	
中止した被験者数(例数)		18	2	1	2	1	1	4	2	1	0	12	2
中止理由（件数）[a]	(1) 選択・除外基準	16	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
	(2) 有害事象	0	1	1	1	0	0	2	1	1	0	6	
	(3) 被験者都合	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	3	1
	(4) 併用禁止療法	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
	(5) 服薬開始日不遵守		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	(6) 連続15回以上未服薬			0	1	0	0	0	0	0	0	1	
	(7) その他	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

a：中止理由は複数選択可

（資料番号 5.3.5.2.2 表 10.1-1 を引用）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、4 試験で共通に評価が行われた「疼痛スコア」、「VAS（下腹痛・腰痛）」、「子宮サイズ」および「子宮筋層最大厚」ならびに MJR3511A22 試験、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験で評価が行われた「SF-36 QOL」について、申請用法である MJR-35 2 mg/日の結果を比較検討した。また、血清エストラジオール濃度と有効性評価指標との関連性についても比較検討した。

（1）疼痛スコア

疼痛スコアについて、以下の観点で評価した。

1）疼痛スコア変化量（投与 16 週時）

16 週間投与 3 試験の 2 mg/日群における疼痛スコア変化量を表 2.7.3.3-14 に示した。

投与 16 週時の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差）は、MJR3511A22 試験で-3.1±1.7、MJR3511A31 試験で-3.8±1.9 であり、検証的試験である 2 試験でほぼ同様の成績であった。いずれの試験においてもプラセボ群に比し 2 mg/日群の優越性が検証され、2 mg/日群における疼痛改善作用の再現性が確認された。

また、MJR3511A21 試験においても、探索的ではあるものの、2 mg/日群における疼痛改善作用が認められた。

表 2.7.3.3-14 試験ごとの疼痛スコア変化量（投与 16 週時）

試験名 / 疼痛スコア（平均値±標準偏差）	MJR3511A21 試験 [a]	MJR3511A22 試験 [b]	MJR3511A31 試験 [b]
	2 mg/日群（n=14）	2 mg/日群（n=51）	2 mg/日群（n=34）
投与前	4.8±1.1	4.6±1.0	4.6±1.1
変化量 [c]	-4.4±1.4	-3.1±1.7	-3.8±1.9

a：解析対象；PPS
b：解析対象；FAS
c：MJR3511A21 試験では投与終了時、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験では投与 16 週時（LOCF）
（資料番号 5.3.5.1.1 表 14.2-1、資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-1、資料番号 5.3.5.1.3 表 11.4-1 を改変）

2）疼痛スコア変化量（経時的推移）

16 週間投与 3 試験の 2 mg/日群における疼痛スコア変化量の経時的推移を表 2.7.3.3-15 に示した。

MJR3511A22 試験における疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差）の経時的推移は、プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時で、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。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 であり、投与 4 週時のプラセボ群との差は明確でなかったものの、投与 8 週、12 週および 16 週時の平均値の両側 95%信頼区間の上限値はプラセボ群の平均値の両側 95%信頼区間の下限値を下回った。

また、MJR3511A31 試験におけるプラセボ群の投与 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 であった。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 であり、投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の平均値の両側 95%信頼区間の上限値は、プラセボ群の平均値の両側 95%信頼区間の下限値を下回った。

なお、MJR3511A21 試験においても、投与 8 週、12 週および 16 週時において疼痛スコアが著明に減少した。

表 2.7.3.3-15 試験ごとの疼痛スコア変化量（経時的推移）

試験名 / 疼痛スコア（平均値±標準偏差）	MJR3511A21 試験 [a]	MJR3511A22 試験 [b]		MJR3511A31 試験 [b]	
	2 mg/日群 (n=14)	プラセボ群 (n=53)	2 mg/日群 (n=51)	プラセボ群 (n=33)	2 mg/日群 (n=34)
投与前	4.8±1.1	4.7±1.1	4.6±1.0	4.8±1.0	4.6±1.1
投与 4 週（変化量）[c]	-1.2±1.4	-2.2±2.2	-2.7±1.8	-1.2±1.8	-3.4±1.5
投与 8 週（変化量）[c]	-3.4±1.9	-1.1±1.8	-2.2±1.8	-0.6±1.4	-3.0±1.7
投与 12 週（変化量）[c]	-4.0±2.0	-0.9±1.9	-2.9±1.7	-1.0±1.5	-3.9±1.9
投与 16 週（変化量）[d]	-4.4±1.4	-1.4±2.2	-3.1±1.7	-1.4±1.8	-3.8±1.9

a：解析対象；PPS
b：解析対象；FAS
c：MJR3511A21 試験では各時点の OC、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験では各時点の LOCF
d：MJR3511A21 試験では投与終了時、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験では投与 16 週時（LOCF）
（資料番号 5.3.5.1.1 表 14.2-1、資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-4、資料番号 5.3.5.1.3 表 11.4-2 を改変）

MJR3511A41 試験における疼痛スコア変化量の経時的推移を図 2.7.3.2-3 に示した。

MJR3511A41 試験の投与 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 であり、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験の投与 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が維持された。

3）疼痛スコア改善率

投与 16 週時の 2 mg/日群における疼痛スコア改善率は、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験で、それぞれ 80.4%（41/51 例）および 94.1%（32/34 例）であり、検証的試験である 2 試験のいずれにおいても高い割合を示した。プラセボ群における疼痛スコア改善率は、それぞれ 41.5%（22/53 例）および 39.4%（13/33 例）であり、いずれの試験においてもプラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められた。

4）疼痛スコア完全消失率

投与 16 週時の 2 mg/日群における疼痛スコア完全消失率は、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験で、それぞれ 43.1%（22/51 例）および 61.8%（21/34 例）であり、検証的試験である 2 試験のいずれにおいても高い割合を示した。プラセボ群における疼痛スコア完全消失率は、それぞれ 13.2%（7/53 例）および 6.1%（2/33 例）であり、いずれの試験におい

てもプラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められた。

また、MJR3511A21 試験の 2 mg/日群における投与終了時の疼痛スコア完全消失率は、78.6%（11/14 例）であった。

MJR3511A41 試験における各評価時期の疼痛スコア完全消失率は、投与 16 週時以降 50%を超え、投与 24 週および 52 週時に、それぞれ 54.9%（67/122 例）および 66.9%（79/118 例）であった。

（2）VAS（下腹痛・腰痛）

4 試験の VAS 変化量を表 2.7.3.3-16 に示した。

投与 16 週時の 2 mg/日群における VAS 変化量（平均値±標準偏差）は、MJR3511A22 試験で-48.22±24.43、MJR3511A31 試験で-58.38±23.63 であり、検証的試験である 2 試験で大きく異ならず、いずれの試験においてもプラセボ群に対する優越性が認められた。また、MJR3511A21 試験においても、2 試験の変化量と大きく異ならなかった。

MJR3511A41 試験の投与 24 週および 52 週時の VAS 変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-52.70±25.66 および-56.73±24.24 であり、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験の投与 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が維持された。

表 2.7.3.3-16 試験ごとの VAS 変化量

試験名 [a] / VAS（平均値±標準偏差）	MJR3511A21 試験	MJR3511A22 試験		MJR3511A31 試験		MJR3511A41 試験
	2 mg/日群（n=14）	プラセボ群（n=53）	2 mg/日群（n=51）	プラセボ群（n=33）	2 mg/日群（n=34）	2 mg/日群（n=130）[b]
投与前	70.82±12.40	68.37±18.35	62.74±18.73	68.98±20.60	66.32±19.06	65.92±20.29
変化量 [c]	-65.68±18.12	-22.97±32.08	-48.22±24.43	-20.63±23.63	-58.38±23.63	-56.73±24.24

a：解析対象；MJR3511A21 試験は PPS、その他 3 試験は FAS
b：有効性解析対象例数（投与 52 週時の例数は 118 例）
c：MJR3511A21 試験では投与終了時、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験では投与 16 週時（LOCF）、MJR3511A41 試験では、投与 52 週時（OC）
（2.7.6.1.1 表 2.7.6.1.1-12、資料番号 5.3.5.1.2 表 14.2-11、資料番号 5.3.5.1.3 表 14.2-4、資料番号 5.3.5.2.2 表 14.3-4 を改変）

（3）SF-36 QOL「身体の痛み」スコア

SF-36 QOL の 8 つの下位尺度のうち、疼痛に関連するその他の評価項目として、「身体の痛み」スコア変化量について、MJR3511A22 試験、MJR3511A31 試験および MJR3511A41 試験の結果を表 2.7.3.3-17 に示した。

投与前の 2 mg/日群における「身体の痛み」スコア（平均値±標準偏差）は、MJR3511A22 試験で 36.02±20.23、MJR3511A31 試験で 35.79±19.86 および MJR3511A41 試験で 36.51±17.50 であり、30～39 歳日本人女性の標準値[16]（平均値±標準偏差）76.1±21.3 を大きく下回り、いずれの試験においても QOL の低下が示唆された。

投与終了時の 2 mg/日群における「身体の痛み」スコア変化量（平均値±標準偏差）は、MJR3511A22 試験で 34.08±32.09、MJR3511A31 試験で 38.12±29.69 であり、検証的試験である 2 試験で大きく異ならず、いずれの試験においてもプラセボ群に比し統計学的に有意な改善が認められた。また、30～39 歳日本人女性の標準値 [16]（平均値±標準偏差）に近づいた。

MJR3511A41 試験の投与 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 であり、16 週間投与試験である MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験の投与終了時とほぼ同程度の改善が認められた。

表 2.7.3.3-17 試験ごとの SF-36 QOL「身体の痛み」スコア変化量

試験名 [a] / 身体の痛みスコア（平均値±標準偏差）	MJR3511A22 試験		MJR3511A31 試験		MJR3511A41 試験
	プラセボ群（n=53）	2 mg/日群（n=51）	プラセボ群（n=33）	2 mg/日群（n=34）	2 mg/日群（n=130）[b]
投与前	36.92±15.43	36.02±20.23	35.21±17.83	35.79±19.86	36.51±17.50
変化量 [c]	12.43±23.73	34.08±32.09	11.70±31.57	38.12±29.69	43.03±26.70

a：解析対象；FAS
b：有効性解析対象例数（投与 52 週時の例数は 118 例）
c：MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験では投与終了時、MJR3511A41 試験では、投与 52 週時（OC）
（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-14、資料番号 5.3.5.1.3 表 11.4-10、資料番号 5.3.5.2.2 表 12.4-13 を改変）

（4）子宮サイズ

4 試験の子宮サイズ縮小率・縮小度を表 2.7.3.3-18 に示した。子宮サイズ縮小度は、「著明縮小」または「縮小」を「改善」と定義したときの改善の割合（改善率）とした。

投与終了時の 2 mg/日群における子宮サイズ縮小率（平均値±標準偏差）は、MJR3511A22 試験で 19.72±27.63%、MJR3511A31 試験で 20.00±28.81%であり、検証的試験である 2 試験で大きく異ならなかった。2 mg/日群における子宮サイズ縮小率は、MJR3511A22 試験ではプラセボ群に比し統計学的な有意差が認められたものの、MJR3511A31 試験では認められなかった。

投与終了時の 2 mg/日群における子宮サイズ縮小度の改善率は、MJR3511A22 試験で 47.1%、MJR3511A31 試験で 58.8%であり、検証的試験である 2 試験で大きく異ならなかった。2 mg/日群における改善率は、いずれの試験においてもプラセボ群に対する優越性が認められた。

MJR3511A21 試験においても、2 試験の縮小率および改善率と大きく異ならなかった。

MJR3511A41 試験の投与 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、子宮サイズ縮小度の改善率は、それぞれ 50.4%および 63.6%であった。16 週間投与試験である MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験の投与終了時とほぼ同程度の縮小が認められた。

表 2.7.3.3-18 試験ごとの子宮サイズ

試験名 [a] / 子宮サイズ	MJR3511A21 試験	MJR3511A22 試験		MJR3511A31 試験		MJR3511A41 試験
	2 mg/日群 (n=14)	プラセボ群 (n=53)	2 mg/日群 (n=51)	プラセボ群 (n=33)	2 mg/日群 (n=34)	2 mg/日群 (n=130) [b]
投与前 [c] (cm^3)	79.98±45.98	95.28±57.42	102.24±58.46	93.34±68.27	96.48±60.25	105.38±62.71
縮小率 [c,d] (%)	26.73±22.17	-1.78±27.38	19.72±27.63	9.56±22.96	20.00±28.81	25.97±27.94
縮小度 [d] (改善率、%)	64.3	17.0	47.1	21.2	58.8	63.6

a：解析集団；MJR3511A21 試験は PPS、その他 3 試験は FAS
b：有効性解析対象例数（投与 52 週時の例数は 118 例）
c：平均値±標準偏差
d：MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験では投与終了時、MJR3511A41 試験では、投与 52 週時（OC）
（2.7.6.1.1 付録表 2.7.6.1.1-43、表 2.7.6.1.1-14、付録表 2.7.6.1.1-44、資料番号 5.3.5.1.2 表 14.2-15、表 11.4-8、表 11.4-9、資料番号 5.3.5.1.3 表 14.2-6、表 11.4-5、表 11.4-6、資料番号 5.3.5.2.2 表 14.3-5、表 12.4-2、表 12.4-3 を改変）

（5）子宮筋層最大厚

4 試験の子宮筋層最大厚減少率・減少度を表 2.7.3.3-19 に示した。子宮筋層最大厚減少度は、「著明減少」または「減少」を「改善」と定義したときの改善の割合（改善率）とした。

投与終了時の 2 mg/日群における子宮筋層最大厚減少率（平均値±標準偏差）は、MJR3511A22 試験で 11.87±16.29%、MJR3511A31 試験で 10.08±16.07%であり、検証的試験である 2 試験で大きく異ならなかった。2 mg/日群における子宮筋層最大厚減少率は、MJR3511A22 試験ではプラセボ群に比し統計学的な有意差が認められたものの、MJR3511A31 試験では認められなかった。

投与終了時の 2 mg/日群における子宮筋層最大厚減少度の改善率は、MJR3511A22 試験で 54.9%、MJR3511A31 試験で 58.8%であり、検証的試験である 2 試験で大きく異ならなかった。2 mg/日群における改善率は、いずれの試験においてもプラセボ群に比し統計学的な有意差は認められなかった。

MJR3511A21 試験においても、2 試験の減少率および改善率と大きく異ならなかった。

MJR3511A41 試験の投与 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%であり、子宮筋層最大厚減少度の改善率は、それぞれ 43.8%および 57.6%であった。

表 2.7.3.3-19 試験ごとの子宮筋層最大厚

試験名 [a] / 子宮筋層最大厚	MJR3511A21 試験	MJR3511A22 試験		MJR3511A31 試験		MJR3511A41 試験
	2 mg/日群（n=14）	プラセボ群（n=53）	2 mg/日群（n=51）	プラセボ群（n=33）	2 mg/日群（n=34）	2 mg/日群（n=130）[b]
投与前[c]（cm）	2.54±0.84	2.53±0.68	2.65±0.64	2.45±0.65	2.57±0.68	2.72±0.71
減少率[c,d]（%）	10.28±16.30	-2.97±23.91	11.87±16.29	6.20±19.26	10.08±16.07	9.85±24.81
減少度[d]（改善率、%）	64.3	35.8	54.9	42.4	58.8	57.6

a：解析集団；MJR3511A21 試験は PPS、その他 3 試験は FAS
b：有効性解析対象例数（投与 52 週時の例数は 118 例）
c：平均値±標準偏差
d：MJR3511A21 試験、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験では投与終了時、MJR3511A41 試験では、投与 52 週時（OC）
（2.7.6.1.1 付録表 2.7.6.1.1-45、表 2.7.6.1.1-16、付録表 2.7.6.1.1-46、資料番号 5.3.5.1.2 表 14.2-21、表 11.4-10、表 11.4-11、資料番号 5.3.5.1.3 表 14.2-10、表 11.4-7、表 11.4-8、資料番号 5.3.5.2.2 表 14.3-6、表 12.4-4、表 12.4-5 を改変）

（6）血清エストラジオールと有効性指標との関連性

血清エストラジオール濃度と有効性指標との関連性については、検証的試験である MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験の成績を中心に検討した。

1）血清エストラジオール濃度と疼痛スコア変化量の関連性

子宮腺筋症はエストロゲン依存性疾患であることから、治験薬投与期を通じた血清エストラジオール濃度と疼痛スコア変化量との関連性について検討した。投与 4 週、8 週、12 週、16 週および投与終了時データとして採用された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た値を、平均血清エストラジオール濃度とした。また、有効性の主要エンドポイントの評価時期は投与 16 週時であることから、投与終了時の血清エストラジオール濃度との関連性についても検討した。

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、統計学的に有意な群間差が認められた。また、対比係数を用いた用量反応パターンの当てはまりを検討した結果、対比係数（1、1、-2）への当てはまりが最も良く、次いで（1、0、-1）への当てはまりが良かったことから、プラセボに対する 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、プラセボ群および 1 mg/日群に対する 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。平均血清エストラジオール濃度（pg/mL）の平均値（中央値）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群において、それぞれ 59.2（44.8）、57.7（43.9）および 26.4（21.0）であり、投与終了時の血清エストラジオール濃度（pg/mL）は、それぞれ 65.6（49.0）、54.4（32.0）および 29.7（17.0）であった（図 2.7.2.2-2）。

また、MJR3511A31 試験においても、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、プラセボ群および 2 mg/日群の間に統計学的に有意な差が認められている。平均血清エストラジオール濃度（pg/mL）の平均値（中央値）は、プラセボ群および 2 mg/日群において、それぞれ 95.3（69.5）および 55.0（30.5）であり、投与終了時の

血清エストラジオール濃度（pg/mL）は、それぞれ 107.3（65.0）および 42.1（24.0）であった（図 2.7.2.2-3）。

平均血清エストラジオール濃度を 3 区分し、投与 16 週時における疼痛スコアの完全消失例の分布を検討した。

MJR3511A22 試験では、疼痛スコアの完全消失例は投与群全体で 51 例であった。その分布は、平均血清エストラジオール濃度 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 例であり、30 pg/mL 未満に多かった。また、30 pg/mL 未満における完全消失例 27 例の内訳は、プラセボ群で 0 例、1 mg/日群で 9 例、2 mg/日群で 18 例であり、2 mg/日群に多かった。投与終了時の血清エストラジオール濃度について同様に検討したところ、平均血清エストラジオール濃度と同様の関連性が認められた（表 2.7.3.3-20）。

MJR3511A31 試験では、疼痛スコアの完全消失例は投与群全体で 23 例であった。その分布は、平均血清エストラジオール濃度 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、30 pg/mL 未満に多かった。また、30 pg/mL 未満における完全消失例 13 例の内訳は、プラセボ群で 0 例、2 mg/日群で 13 例であり、全例が 2 mg/日群であった。投与終了時の血清エストラジオール濃度について同様に検討したところ、平均血清エストラジオール濃度と同様の関連性が認められた（表 2.7.3.3-21）。

なお、MJR3511A21 試験についても同様に検討したところ、投与終了時における疼痛スコアの完全消失例は、MJR-35 群（1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日）44 例中 25 例であり、その分布は、平均血清エストラジオール濃度 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、5 例および 2 例であり、30 pg/mL 未満に多かったことから、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験と同様の成績と考えられた。

MJR3511A41 試験では、投与終了時における疼痛スコアの完全消失例は 85 例であり、その分布は、平均血清エストラジオール濃度 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 例であった。完全消失率は、それぞれ 66.7%、75.5%および 54.3%であった。

表 2.7.3.3-20 血清エストラジオール濃度と疼痛スコアの完全消失（例数）（MJR3511A22）

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

項目	分類	投与群	疼痛スコア(16週)				
			例数	完全消失例数	完全消失率(%)	完全消失率の両側95%信頼区間	
						下限値	上限値
平均血清エストラジオール濃度	30 pg/mL未満	プラセボ群	13	0	0.0	0.0	24.7
		1 mg/日群	20	9	45.0	23.1	68.5
		2 mg/日群	37	18	48.6	31.9	65.6
	30 pg/mL以上	プラセボ群	15	3	20.0	4.3	48.1
	50 pg/mL未満	1 mg/日群	8	6	75.0	34.9	96.8
		2 mg/日群	9	3	33.3	7.5	70.1
	50 pg/mL以上	プラセボ群	25	4	16.0	4.5	36.1
		1 mg/日群	26	7	26.9	11.6	47.8
		2 mg/日群	5	1	20.0	0.5	71.6
血清エストラジオール濃度(終了時)	30 pg/mL未満	プラセボ群	16	0	0.0	0.0	20.6
		1 mg/日群	26	15	57.7	36.9	76.6
		2 mg/日群	36	20	55.6	38.1	72.1
	30 pg/mL以上	プラセボ群	11	0	0.0	0.0	28.5
	50 pg/mL未満	1 mg/日群	9	0	0.0	0.0	33.6
		2 mg/日群	8	1	12.5	0.3	52.7
	50 pg/mL以上	プラセボ群	26	7	26.9	11.6	47.8
		1 mg/日群	19	7	36.8	16.3	61.6
		2 mg/日群	7	1	14.3	0.4	57.9

疼痛スコアの完全消失：疼痛スコアが0

（資料番号 5.3.5.3.1 表 13 を引用）

表 2.7.3.3-21 血清エストラジオール濃度と疼痛スコアの完全消失（例数）（MJR3511A31）

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

項目	分類	投与群	疼痛スコア(16週)				
			例数	完全消失例数	完全消失率(%)	完全消失率の両側95%信頼区間	
						下限値	上限値
平均血清エストラジオール濃度	30 pg/mL未満	プラセボ群	1	0	0.0	0.0	97.5
		2 mg/日群	17	13	76.5	50.1	93.2
	30 pg/mL以上 50 pg/mL未満	プラセボ群	7	0	0.0	0.0	41.0
		2 mg/日群	8	4	50.0	15.7	84.3
	50 pg/mL以上	プラセボ群	25	2	8.0	1.0	26.0
		2 mg/日群	9	4	44.4	13.7	78.8
血清エストラジオール濃度(終了時)	30 pg/mL未満	プラセボ群	6	1	16.7	0.4	64.1
		2 mg/日群	19	13	68.4	43.4	87.4
	30 pg/mL以上 50 pg/mL未満	プラセボ群	5	0	0.0	0.0	52.2
		2 mg/日群	8	6	75.0	34.9	96.8
	50 pg/mL以上	プラセボ群	22	1	4.5	0.1	22.8
		2 mg/日群	7	2	28.6	3.7	71.0

疼痛スコアの完全消失：疼痛スコアが0

（資料番号 5.3.5.1.3 表 11.4-16 を引用）

2）平均血清エストラジオール濃度と子宮サイズおよび子宮筋層最大厚の関係

平均血清エストラジオール濃度を 3 区分し、それぞれ部分集団としたときの投与終了時における子宮サイズおよび子宮筋層最大厚の関係を検討した。

MJR3511A22 試験において、子宮サイズ縮小率・縮小度および改善率と平均血清エストラジオール濃度との明確な関連性は認められなかった。また、子宮筋層最大厚減少率・減少度および改善率と平均血清エストラジオール濃度との明確な関連性は認められなかった。

MJR3511A31 試験においても、MJR3511A22 試験と同様に、明確な関連性は認められなかった。

なお、MJR3511A41 試験においては、子宮サイズ縮小率・縮小度および改善率と平均血清エストラジオール濃度との関連性が示唆された。また、子宮筋層最大厚減少率・減少度および改善率と平均血清エストラジオール濃度との明確な関連性は認められなかった（2.7.6.2.1 長期投与試験）。

以上より、16 週間投与 3 試験において、血清エストラジオール濃度の抑制と疼痛スコアの完全消失との関連性が示唆された。なお、MJR-35 の長期投与において、血清エストラジオール濃度の抑制が子宮サイズの縮小に寄与する可能性が示唆された。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

検証的試験である MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験について、以下の背景因子およびベースラインにより、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の部分集団解析を実施した。また、MJR3511A41 試験について、投与 52 週時の疼痛スコア変化量の部分集団解析を実施した。

【MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験の検討項目】

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、貧血の合併の有無、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）、血清 CA125 濃度（投与前）、平均血清エストラジオール濃度

【MJR3511A41 試験の検討項目】

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、貧血の合併の有無、子宮内膜症および子宮筋腫の合併の有無、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）、子宮最大径（投与前）、血清 CA125 濃度（投与前）、平均血清エストラジオール濃度

（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 試験における部分集団別の疼痛スコア変化量の要約統計量を、表 2.7.3.3-22 および表 2.7.3.3-23 に示した。

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、部分集団別の各投与群の疼痛スコア変化量が全体集団における疼痛スコア変化量と大きく異なる特筆すべき項目はなかった。

MJR3511A41 試験の投与 52 週時における部分集団別の疼痛スコア変化量の要約統計量を表 2.7.3.3-24 に示した。

疼痛スコア変化量は、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、全体集団における疼痛スコア変化量の改善と大きく異なる特筆すべき項目はなかった。関連疾患である子宮内膜症および子宮筋腫の合併の有無にかかわらず、疼痛スコア変化量は同程度の改善を示した。

表 2.7.3.3-22 疼痛スコア変化量の要約統計量（背景因子）（MJR3511A22）（1/2）

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

項目	分類	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
全体		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
年齢	35歳未満	プラセボ群	18	-1.0	2.2	-6	-3.0	0.0	0.0	3	-2.1	0.1
		1 mg/日群	17	-3.9	1.4	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-1	-4.6	-3.2
		2 mg/日群	17	-3.4	1.5	-6	-4.0	-3.0	-3.0	0	-4.2	-2.6
	35歳以上	プラセボ群	26	-1.3	1.8	-6	-3.0	-1.0	0.0	1	-2.1	-0.6
	45歳未満	1 mg/日群	30	-3.1	1.8	-6	-4.0	-3.5	-2.0	1	-3.7	-2.4
		2 mg/日群	20	-2.6	1.9	-6	-4.0	-3.0	-1.5	1	-3.5	-1.7
	45歳以上	プラセボ群	9	-2.7	2.7	-6	-5.0	-2.0	-1.0	1	-4.7	-0.6
		1 mg/日群	7	-2.6	1.3	-4	-4.0	-3.0	-1.0	-1	-3.7	-1.4
		2 mg/日群	14	-3.4	1.7	-5	-5.0	-4.0	-2.0	-1	-4.4	-2.4
体重	50 kg未満	プラセボ群	7	-0.9	1.7	-4	-2.0	0.0	0.0	1	-2.4	0.7
(投与前)		1 mg/日群	17	-3.6	1.5	-6	-4.0	-4.0	-3.0	0	-4.4	-2.9
		2 mg/日群	15	-3.8	1.4	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-1	-4.6	-3.0
	50 kg以上	プラセボ群	32	-1.6	2.3	-6	-3.5	-1.0	0.0	3	-2.4	-0.8
	60 kg未満	1 mg/日群	19	-3.1	1.8	-6	-4.0	-3.0	-2.0	1	-3.9	-2.2
		2 mg/日群	25	-2.8	1.7	-5	-4.0	-3.0	-2.0	1	-3.5	-2.1
	60 kg以上	プラセボ群	14	-1.4	2.1	-6	-2.0	-0.5	0.0	1	-2.6	-0.1
		1 mg/日群	18	-3.1	1.7	-6	-5.0	-3.0	-2.0	-1	-4.0	-2.2
		2 mg/日群	11	-2.8	2.0	-6	-5.0	-3.0	-1.0	0	-4.2	-1.4
BMI	25 kg/m^2未満	プラセボ群	45	-1.5	2.3	-6	-3.0	-1.0	0.0	3	-2.2	-0.8
(投与前)		1 mg/日群	42	-3.2	1.6	-6	-4.0	-3.5	-2.0	1	-3.7	-2.7
		2 mg/日群	43	-3.2	1.7	-6	-5.0	-3.0	-2.0	1	-3.7	-2.7
	25 kg/m^2以上	プラセボ群	8	-1.0	1.4	-3	-2.0	-1.0	0.0	1	-2.2	0.2
		1 mg/日群	12	-3.5	1.8	-6	-5.0	-3.5	-2.0	-1	-4.6	-2.4
		2 mg/日群	8	-2.5	2.1	-5	-4.5	-2.5	-0.5	0	-4.2	-0.8
罹病期間	1年未満	プラセボ群	9	-0.9	2.4	-6	0.0	0.0	0.0	1	-2.7	1.0
		1 mg/日群	9	-2.7	1.2	-5	-3.0	-2.0	-2.0	-1	-3.6	-1.7
		2 mg/日群	10	-3.6	1.2	-5	-5.0	-3.5	-3.0	-2	-4.4	-2.8
	1年以上	プラセボ群	44	-1.5	2.1	-6	-3.0	-1.0	0.0	3	-2.2	-0.9
		1 mg/日群	45	-3.4	1.7	-6	-5.0	-4.0	-2.0	1	-3.9	-2.9
		2 mg/日群	41	-3.0	1.8	-6	-4.0	-3.0	-2.0	1	-3.6	-2.4
妊娠の有無	なし	プラセボ群	19	-0.9	2.2	-6	-3.0	0.0	0.0	3	-2.0	0.1
		1 mg/日群	17	-3.9	1.3	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-1	-4.6	-3.2
		2 mg/日群	17	-3.2	1.6	-5	-4.0	-3.0	-3.0	1	-4.0	-2.3
	あり	プラセボ群	34	-1.7	2.1	-6	-3.0	-1.0	0.0	1	-2.5	-1.0
		1 mg/日群	37	-2.9	1.7	-6	-4.0	-3.0	-2.0	1	-3.5	-2.4
		2 mg/日群	34	-3.1	1.8	-6	-5.0	-3.0	-2.0	0	-3.7	-2.4
分娩の有無	なし	プラセボ群	23	-0.9	2.1	-6	-3.0	0.0	0.0	3	-1.8	0.0
		1 mg/日群	24	-3.8	1.5	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-1	-4.4	-3.1
		2 mg/日群	23	-3.1	1.8	-6	-4.0	-3.0	-3.0	1	-3.9	-2.4
	あり	プラセボ群	30	-1.9	2.2	-6	-4.0	-1.5	0.0	1	-2.7	-1.1
		1 mg/日群	30	-2.9	1.7	-6	-4.0	-3.0	-2.0	1	-3.5	-2.2
		2 mg/日群	28	-3.1	1.7	-6	-5.0	-3.0	-2.0	0	-3.7	-2.4

表 2.7.3.3-22 疼痛スコア変化量の要約統計量（背景因子）（MJR3511A22）（2/2）

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

項目	分類	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
貧血の合併の有無	なし	プラセボ群	36	-1.5	2.1	-6	-3.0	-1.0	0.0	1	-2.2	-0.8
		1 mg/日群	40	-3.2	1.7	-6	-4.0	-3.5	-2.0	1	-3.7	-2.6
		2 mg/日群	35	-3.2	1.8	-6	-5.0	-3.0	-2.0	1	-3.8	-2.6
	あり	プラセボ群	17	-1.2	2.4	-6	-2.0	-1.0	0.0	3	-2.5	0.0
		1 mg/日群	14	-3.5	1.7	-6	-5.0	-3.5	-2.0	-1	-4.5	-2.5
		2 mg/日群	16	-2.9	1.7	-6	-4.0	-3.0	-2.0	0	-3.9	-2.0

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-1、表 11.4-16 および表 11.4-17 を改変）

表 2.7.3.3-23 疼痛スコア変化量の要約統計量（背景因子）（MJR3511A31）

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

項目	分類	投与群	疼痛スコア変化量(16週)									
			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
全体		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
年齢	35歳未満	プラセボ群	11	-1.0	1.7	-4	-2.0	0.0	0.0	1	-2.1	0.1
		2 mg/日群	10	-4.1	1.4	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-2	-5.1	-3.1
	35歳以上	プラセボ群	17	-1.7	2.1	-5	-3.0	-1.0	0.0	2	-2.8	-0.6
	45歳未満	2 mg/日群	19	-3.6	2.1	-6	-5.0	-4.0	-3.0	3	-4.6	-2.6
	45歳以上	プラセボ群	5	-1.2	1.3	-3	-2.0	-1.0	0.0	0	-2.8	0.4
		2 mg/日群	5	-4.2	2.0	-6	-6.0	-5.0	-2.0	-2	-6.7	-1.7
体重	50 kg未満	プラセボ群	11	-1.1	1.6	-4	-2.0	-1.0	0.0	1	-2.2	0.0
(投与前)		2 mg/日群	6	-3.5	1.4	-6	-4.0	-3.0	-3.0	-2	-4.9	-2.1
	50 kg以上	プラセボ群	16	-1.9	1.9	-5	-3.5	-2.0	0.0	1	-3.0	-0.9
	60 kg未満	2 mg/日群	19	-4.4	1.3	-6	-5.0	-4.0	-4.0	-2	-5.0	-3.8
	60 kg以上	プラセボ群	6	-0.5	1.6	-3	-1.0	-0.5	0.0	2	-2.2	1.2
		2 mg/日群	9	-2.9	2.8	-6	-5.0	-4.0	-2.0	3	-5.1	-0.7
BMI	25 kg/m^{2}未満	プラセボ群	30	-1.6	1.8	-5	-3.0	-1.0	0.0	1	-2.2	-0.9
(投与前)		2 mg/日群	29	-4.1	1.5	-6	-5.0	-4.0	-3.0	0	-4.6	-3.5
	25 kg/m^{2}以上	プラセボ群	3	0.3	1.5	-1	-1.0	0.0	2.0	2	-3.5	4.1
		2 mg/日群	5	-2.4	3.2	-5	-4.0	-4.0	-2.0	3	-6.4	1.6
罹病期間	1年未満	プラセボ群	4	-2.3	1.0	-3	-3.0	-2.5	-1.5	-1	-3.8	-0.7
		2 mg/日群	5	-3.4	1.1	-5	-4.0	-3.0	-3.0	-2	-4.8	-2.0
	1年以上	プラセボ群	29	-1.3	1.9	-5	-2.0	-1.0	0.0	2	-2.0	-0.6
		2 mg/日群	29	-3.9	2.0	-6	-5.0	-4.0	-3.0	3	-4.7	-3.1
妊娠の有無	なし	プラセボ群	9	0.0	1.1	-2	0.0	0.0	0.0	2	-0.9	0.9
		2 mg/日群	11	-4.1	1.3	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-2	-5.0	-3.2
	あり	プラセボ群	24	-1.9	1.8	-5	-3.5	-1.5	-0.5	1	-2.7	-1.2
		2 mg/日群	23	-3.7	2.1	-6	-5.0	-4.0	-3.0	3	-4.6	-2.8
分娩の有無	なし	プラセボ群	12	-0.2	1.0	-2	-1.0	0.0	0.0	2	-0.8	0.5
		2 mg/日群	13	-4.2	1.2	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-2	-4.9	-3.4
	あり	プラセボ群	21	-2.1	1.8	-5	-4.0	-2.0	-1.0	1	-2.9	-1.3
		2 mg/日群	21	-3.6	2.2	-6	-5.0	-4.0	-3.0	3	-4.6	-2.6
貧血の合併の有無	なし	プラセボ群	15	-1.4	1.9	-5	-3.0	-1.0	0.0	2	-2.5	-0.3
		2 mg/日群	24	-3.8	2.0	-6	-5.0	-4.0	-3.0	3	-4.6	-2.9
	あり	プラセボ群	18	-1.4	1.8	-5	-3.0	-1.0	0.0	1	-2.3	-0.5
		2 mg/日群	10	-4.0	1.5	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-2	-5.1	-2.9

（資料番号 5.3.5.1.3 表 11.4-1、表 11.4-12 および表 11.4-13 を改変）

表 2.7.3.3-24 疼痛スコア変化量の要約統計量（背景因子）（MJR3511A41）

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

項目	分類	疼痛スコア変化量(52週)									
		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
全体		118	-3.8	1.5	-6	-5.0	-4.0	-3.0	2	-4.1	-3.5
年齢	35歳未満	25	-3.7	1.4	-6	-5.0	-3.0	-3.0	-1	-4.3	-3.2
	35歳以上45歳未満	68	-4.0	1.4	-6	-5.0	-4.0	-3.0	0	-4.3	-3.7
	45歳以上	25	-3.4	2.1	-6	-5.0	-4.0	-3.0	2	-4.3	-2.6
体重(投与前)	50 kg未満	21	-3.4	1.7	-6	-4.0	-3.0	-3.0	2	-4.2	-2.6
	50 kg以上60 kg未満	55	-4.0	1.4	-6	-5.0	-4.0	-3.0	0	-4.4	-3.6
	60 kg以上	42	-3.7	1.6	-6	-5.0	-4.0	-3.0	0	-4.2	-3.2
BMI(投与前)	25 kg/m^2未満	96	-3.8	1.5	-6	-5.0	-4.0	-3.0	2	-4.1	-3.5
	25 kg/m^2以上	22	-3.8	1.7	-6	-5.0	-4.0	-3.0	0	-4.5	-3.0
罹病期間	1年未満	17	-3.9	1.1	-6	-4.0	-4.0	-3.0	-3	-4.4	-3.3
	1年以上	101	-3.8	1.6	-6	-5.0	-4.0	-3.0	2	-4.1	-3.5
妊娠の有無	なし	33	-4.1	1.3	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-1	-4.6	-3.7
	あり	85	-3.7	1.6	-6	-5.0	-4.0	-3.0	2	-4.0	-3.3
分娩の有無	なし	43	-4.0	1.4	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-1	-4.4	-3.6
	あり	75	-3.7	1.6	-6	-5.0	-4.0	-3.0	2	-4.1	-3.3
貧血の合併の有無	なし	91	-3.8	1.6	-6	-5.0	-4.0	-3.0	2	-4.1	-3.5
	あり	27	-3.9	1.5	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-1	-4.5	-3.3
子宮内膜症および子宮筋腫の合併の有無	いずれもなし	64	-3.8	1.4	-6	-5.0	-3.0	-3.0	0	-4.1	-3.4
	子宮内膜症合併	21	-4.1	1.8	-6	-5.0	-4.0	-4.0	2	-4.9	-3.3
	子宮筋腫合併	20	-3.8	1.6	-6	-5.0	-4.0	-3.5	0	-4.5	-3.1
	いずれも合併	13	-3.5	1.9	-6	-5.0	-3.0	-2.0	-1	-4.7	-2.4

（資料番号 5.3.5.2.2 表 14.3-1 および表 14.3-18 を改変）

（2）ベースライン別

MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験の部分集団別の疼痛スコア変化量の要約統計量を表 2.7.3.3-25 および表 2.7.3.3-26 に示した。

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、部分集団別の各投与群の疼痛スコア変化量が全体集団における疼痛スコア変化量と大きく異なる特筆すべき項目はなかった。

MJR3511A41 試験の投与 52 週時における部分集団別の疼痛スコア変化量の要約統計量を表 2.7.3.3-27 に示した。

疼痛スコア変化量は、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、全体集団における疼痛スコア変化量の改善と大きく異なる特筆すべき項目はなかった。

表 2.7.3.3-25 疼痛スコア変化量の要約統計量（ベースライン）（MJR3511A22）（1/2）

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

項目	分類	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
全体		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
疼痛スコア(投与前)	3～4点	プラセボ群	23	-0.3	1.6	-4	-1.0	0.0	1.0	3	-1.0	0.4
		1 mg/日群	20	-2.8	1.1	-4	-4.0	-3.0	-2.0	0	-3.3	-2.2
		2 mg/日群	23	-2.6	1.4	-4	-3.0	-3.0	-2.0	1	-3.2	-2.0
	5～6点	プラセボ群	30	-2.3	2.2	-6	-4.0	-2.0	0.0	0	-3.1	-1.5
		1 mg/日群	34	-3.6	1.9	-6	-5.0	-4.0	-2.0	1	-4.2	-2.9
		2 mg/日群	28	-3.5	1.9	-6	-5.0	-4.0	-2.0	0	-4.3	-2.8
疼痛の程度(投与前)	なし	プラセボ群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1 mg/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2 mg/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	プラセボ群	4	0.5	2.5	-3	-1.0	1.0	2.0	3	-3.5	4.5
		1 mg/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2 mg/日群	4	-3.0	0.0	-3	-3.0	-3.0	-3.0	-3	-	-
	中等度	プラセボ群	27	-1.3	1.9	-5	-3.0	-1.0	0.0	1	-2.0	-0.6
		1 mg/日群	33	-3.0	1.5	-5	-4.0	-3.0	-2.0	1	-3.6	-2.5
		2 mg/日群	28	-3.1	1.7	-5	-4.5	-3.0	-2.0	0	-3.7	-2.4
	重度	プラセボ群	22	-2.0	2.3	-6	-4.0	-1.0	0.0	1	-3.0	-0.9
		1 mg/日群	21	-3.6	1.9	-6	-5.0	-4.0	-2.0	-1	-4.5	-2.8
		2 mg/日群	19	-3.2	2.0	-6	-5.0	-4.0	-2.0	1	-4.1	-2.2
鎮痛剤の使用状況(投与前)	なし	プラセボ群	1	0.0	-	0	0.0	0.0	0.0	0	-	-
		1 mg/日群	2	-2.5	0.7	-3	-3.0	-2.5	-2.0	-2	-8.9	3.9
		2 mg/日群	1	-2.0	-	-2	-2.0	-2.0	-2.0	-2	-	-
	軽度	プラセボ群	7	0.1	0.7	-1	0.0	0.0	1.0	1	-0.5	0.8
		1 mg/日群	9	-2.4	0.9	-4	-3.0	-2.0	-2.0	-1	-3.1	-1.8
		2 mg/日群	8	-1.6	1.7	-3	-3.0	-2.5	0.0	1	-3.0	-0.2
	中等度	プラセボ群	16	-1.0	2.2	-5	-2.5	-1.0	1.0	3	-2.2	0.2
		1 mg/日群	14	-3.4	1.5	-5	-4.0	-4.0	-3.0	0	-4.3	-2.6
		2 mg/日群	17	-3.6	1.1	-5	-4.0	-4.0	-3.0	-1	-4.1	-3.0
	重度	プラセボ群	29	-2.1	2.2	-6	-4.0	-2.0	0.0	1	-2.9	-1.3
		1 mg/日群	29	-3.5	1.9	-6	-5.0	-4.0	-2.0	1	-4.2	-2.8
		2 mg/日群	25	-3.3	1.9	-6	-5.0	-4.0	-2.0	0	-4.1	-2.5
子宮サイズ(投与前)	80 cm^3未満	プラセボ群	26	-1.4	2.2	-6	-3.0	-1.0	0.0	3	-2.3	-0.5
		1 mg/日群	20	-3.7	1.7	-6	-5.0	-4.0	-3.0	0	-4.5	-2.8
		2 mg/日群	20	-3.2	1.8	-6	-4.5	-3.5	-2.0	1	-4.0	-2.3
	80 cm^3以上160 cm^3未満	プラセボ群	21	-1.2	1.9	-5	-2.0	0.0	0.0	1	-2.0	-0.3
		1 mg/日群	30	-3.1	1.6	-6	-4.0	-3.5	-2.0	1	-3.7	-2.5
		2 mg/日群	26	-3.0	1.6	-5	-4.0	-3.0	-2.0	0	-3.6	-2.4
	160 cm^3以上	プラセボ群	6	-2.3	3.1	-6	-6.0	-2.0	1.0	1	-5.6	1.0
		1 mg/日群	4	-2.3	1.9	-5	-3.5	-1.5	-1.0	-1	-5.3	0.8
		2 mg/日群	5	-3.4	2.3	-6	-5.0	-4.0	-1.0	-1	-6.3	-0.5

表 2.7.3.3-25 疼痛スコア変化量の要約統計量（ベースライン）（MJR3511A22）（2/2）

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

項目	分類	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
子宮筋層最大厚(投与前)	2 cm未満	プラセボ群	12	-1.9	2.2	-6	-3.5	-2.0	0.0	1	-3.3	-0.5
		1 mg/日群	6	-3.0	1.1	-4	-4.0	-3.0	-3.0	-1	-4.1	-1.9
		2 mg/日群	5	-3.8	1.6	-5	-5.0	-4.0	-4.0	-1	-5.8	-1.8
	2 cm以上3 cm未満	プラセボ群	24	-1.3	1.8	-5	-2.5	-0.5	0.0	1	-2.0	-0.5
		1 mg/日群	28	-3.5	1.7	-6	-5.0	-4.0	-2.0	0	-4.1	-2.8
		2 mg/日群	32	-2.9	1.7	-6	-4.0	-3.0	-2.0	1	-3.6	-2.3
	3 cm以上	プラセボ群	17	-1.4	2.7	-6	-2.0	0.0	0.0	3	-2.7	0.0
		1 mg/日群	20	-3.1	1.7	-6	-4.0	-3.0	-2.0	1	-3.9	-2.2
		2 mg/日群	14	-3.2	1.9	-6	-5.0	-4.0	-1.0	0	-4.3	-2.1
子宮腺筋症病巣サイズ(投与前)	計測可能な病巣なし	プラセボ群	41	-1.7	2.2	-6	-3.0	-1.0	0.0	1	-2.3	-1.0
		1 mg/日群	34	-3.6	1.5	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-1	-4.1	-3.1
		2 mg/日群	39	-3.3	1.6	-6	-5.0	-3.0	-2.0	0	-3.8	-2.7
	4 cm^3未満	プラセボ群	6	-1.5	2.2	-4	-3.0	-2.0	1.0	1	-3.8	0.8
		1 mg/日群	1	-3.0	-	-3	-3.0	-3.0	-3.0	-3	-	-
		2 mg/日群	4	-2.3	2.2	-4	-3.5	-3.0	-1.0	1	-5.8	1.3
	4 cm^3以上	プラセボ群	6	0.2	1.7	-2	-1.0	0.0	1.0	3	-1.6	2.0
		1 mg/日群	19	-2.7	1.9	-6	-4.0	-3.0	-1.0	1	-3.6	-1.8
		2 mg/日群	8	-2.8	2.1	-5	-4.5	-3.5	-0.5	0	-4.5	-1.0
子宮最大径(投与前)	6 cm未満	プラセボ群	14	-1.5	1.9	-5	-3.0	-1.5	0.0	1	-2.6	-0.4
		1 mg/日群	11	-3.6	1.8	-6	-5.0	-4.0	-3.0	0	-4.8	-2.4
		2 mg/日群	13	-3.2	1.7	-5	-4.0	-3.0	-3.0	1	-4.2	-2.1
	6 cm以上	プラセボ群	39	-1.4	2.3	-6	-3.0	-1.0	0.0	3	-2.1	-0.7
		1 mg/日群	43	-3.2	1.6	-6	-4.0	-3.0	-2.0	1	-3.7	-2.7
		2 mg/日群	38	-3.1	1.8	-6	-5.0	-3.0	-2.0	0	-3.7	-2.5
血清CA125濃度(投与前)	35.0 U/mL未満	プラセボ群	42	-1.4	2.1	-6	-3.0	-1.0	0.0	3	-2.0	-0.7
		1 mg/日群	41	-3.3	1.8	-6	-5.0	-4.0	-2.0	1	-3.9	-2.8
		2 mg/日群	45	-3.1	1.7	-6	-4.0	-3.0	-2.0	1	-3.6	-2.6
	35.0 U/mL以上	プラセボ群	11	-1.6	2.5	-6	-5.0	0.0	0.0	1	-3.3	0.0
		1 mg/日群	13	-3.1	1.3	-5	-4.0	-3.0	-2.0	-1	-3.9	-2.3
		2 mg/日群	6	-3.3	2.3	-6	-5.0	-3.5	-1.0	-1	-5.7	-1.0
平均血清エストラジオール濃度	30 pg/mL未満	プラセボ群	13	-0.2	1.5	-3	-1.0	0.0	1.0	1	-1.2	0.7
		1 mg/日群	20	-3.8	1.5	-6	-5.0	-4.0	-2.5	-1	-4.5	-3.0
		2 mg/日群	37	-3.4	1.7	-6	-5.0	-3.0	-2.0	0	-3.9	-2.8
	30 pg/mL以上50 pg/mL未満	プラセボ群	15	-1.6	2.4	-6	-4.0	-1.0	0.0	3	-3.0	-0.2
		1 mg/日群	8	-3.9	1.6	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-1	-5.2	-2.6
		2 mg/日群	9	-2.9	1.7	-5	-4.0	-4.0	-2.0	0	-4.2	-1.6
	50 pg/mL以上	プラセボ群	25	-2.0	2.1	-6	-4.0	-1.0	0.0	0	-2.8	-1.1
		1 mg/日群	26	-2.7	1.7	-6	-4.0	-3.0	-1.0	1	-3.4	-2.0
		2 mg/日群	5	-1.6	1.7	-3	-3.0	-2.0	-1.0	1	-3.7	0.5

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-1、表 11.4-18 および表 11.4-19 を改変）

表 2.7.3.3-26 疼痛スコア変化量の要約統計量（ベースライン）（MJR3511A31）（1/2）

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

項目	分類	投与群	疼痛スコア変化量(16週)									
			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
全体		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
疼痛スコア(投与前)	3～4点	プラセボ群	13	-0.9	1.8	-4	-2.0	-1.0	0.0	2	-2.0	0.1
		2 mg/日群	16	-2.8	1.7	-4	-4.0	-3.0	-2.0	3	-3.7	-1.8
	5～6点	プラセボ群	20	-1.7	1.8	-5	-3.5	-1.0	0.0	0	-2.6	-0.8
		2 mg/日群	18	-4.8	1.5	-6	-6.0	-5.0	-4.0	0	-5.5	-4.0
疼痛の程度(投与前)	なし	プラセボ群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2 mg/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	軽度	プラセボ群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2 mg/日群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	中等度	プラセボ群	15	-1.5	2.0	-4	-3.0	-1.0	0.0	2	-2.6	-0.4
		2 mg/日群	19	-3.2	2.0	-5	-4.0	-4.0	-3.0	3	-4.1	-2.2
	重度	プラセボ群	18	-1.3	1.7	-5	-2.0	-1.0	0.0	0	-2.2	-0.5
		2 mg/日群	15	-4.7	1.4	-6	-6.0	-5.0	-4.0	-2	-5.5	-3.9
鎮痛剤の使用状況(投与前)	なし	プラセボ群	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2 mg/日群	2	-2.0	0.0	-2	-2.0	-2.0	-2.0	-2	-	-
	軽度	プラセボ群	8	-0.5	1.6	-3	-1.5	-0.5	0.5	2	-1.8	0.8
		2 mg/日群	8	-2.3	2.3	-4	-3.5	-3.0	-2.0	3	-4.1	-0.4
	中等度	プラセボ群	7	-1.3	1.7	-4	-3.0	-1.0	0.0	1	-2.9	0.3
		2 mg/日群	8	-4.0	0.8	-5	-4.5	-4.0	-3.5	-3	-4.6	-3.4
	重度	プラセボ群	18	-1.8	1.9	-5	-4.0	-1.5	0.0	0	-2.8	-0.9
		2 mg/日群	16	-4.8	1.6	-6	-6.0	-5.0	-4.0	0	-5.6	-3.9
子宮サイズ(投与前)	80 cm^3未満	プラセボ群	16	-1.2	2.0	-5	-2.5	-1.0	0.0	2	-2.3	-0.1
		2 mg/日群	17	-3.6	1.5	-6	-5.0	-3.0	-3.0	0	-4.4	-2.8
	80 cm^3以上 160 cm^3未満	プラセボ群	16	-1.7	1.7	-5	-3.0	-1.0	0.0	0	-2.6	-0.8
		2 mg/日群	14	-3.9	2.3	-6	-5.0	-4.0	-4.0	3	-5.2	-2.5
	160 cm^3以上	プラセボ群	1	0.0	-	0	0.0	0.0	0.0	0	-	-
		2 mg/日群	3	-5.0	1.0	-6	-6.0	-5.0	-4.0	-4	-7.5	-2.5
子宮筋層最大厚(投与前)	2 cm未満	プラセボ群	8	-1.3	2.3	-5	-3.0	-0.5	0.5	1	-3.1	0.6
		2 mg/日群	5	-4.2	1.3	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-3	-5.8	-2.6
	2 cm以上 3 cm未満	プラセボ群	18	-1.6	1.8	-5	-3.0	-1.0	0.0	2	-2.5	-0.7
		2 mg/日群	20	-3.7	2.2	-6	-5.0	-4.0	-3.0	3	-4.7	-2.6
	3 cm以上	プラセボ群	7	-1.0	1.5	-4	-2.0	0.0	0.0	0	-2.4	0.4
		2 mg/日群	9	-4.0	1.5	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-2	-5.2	-2.8
子宮最大径(投与前)	6 cm未満	プラセボ群	10	-1.2	1.9	-5	-2.0	-0.5	0.0	1	-2.6	0.2
		2 mg/日群	11	-3.8	1.2	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-2	-4.6	-3.0
	6 cm以上	プラセボ群	23	-1.5	1.8	-5	-3.0	-1.0	0.0	2	-2.3	-0.7
		2 mg/日群	23	-3.8	2.2	-6	-5.0	-4.0	-3.0	3	-4.8	-2.9
血清CA125濃度(投与前)	35.0 U/mL未満	プラセボ群	28	-1.6	1.9	-5	-3.0	-1.0	0.0	2	-2.3	-0.8
		2 mg/日群	31	-3.7	1.9	-6	-5.0	-4.0	-3.0	3	-4.4	-3.0
	35.0 U/mL以上	プラセボ群	5	-0.4	0.9	-2	0.0	0.0	0.0	0	-1.5	0.7
		2 mg/日群	3	-5.3	1.2	-6	-6.0	-6.0	-4.0	-4	-8.2	-2.5

表 2.7.3.3-26 疼痛スコア変化量の要約統計量（ベースライン）（MJR3511A31）（2/2）

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

項目	分類	投与群	疼痛スコア変化量(16週)									
			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
平均血清エストラジオール濃度	30 pg/mL未満	プラセボ群	1	-1.0	-	-1	-1.0	-1.0	-1.0	-1	-	-
		2 mg/日群	17	-4.0	1.5	-6	-5.0	-4.0	-3.0	0	-4.8	-3.2
	30 pg/mL以上	プラセボ群	7	-0.3	1.0	-2	-1.0	0.0	0.0	1	-1.2	0.6
	50 pg/mL未満	2 mg/日群	8	-4.3	1.6	-6	-5.5	-4.5	-3.0	-2	-5.6	-2.9
	50 pg/mL以上	プラセボ群	25	-1.7	1.9	-5	-3.0	-1.0	0.0	2	-2.5	-0.9
		2 mg/日群	9	-3.1	2.7	-6	-4.0	-3.0	-3.0	3	-5.2	-1.1

（資料番号 5.3.5.1.3 表 11.4-1、資料番号 5.3.5.3.1 表 14 を改変）

表 2.7.3.3-27 疼痛スコア変化量の要約統計量（ベースライン）（MJR3511A41）

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

項目	分類	疼痛スコア変化量(52週)									
		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
全体		118	-3.8	1.5	-6	-5.0	-4.0	-3.0	2	-4.1	-3.5
疼痛スコア	3点	30	-2.6	1.1	-3	-3.0	-3.0	-3.0	2	-3.0	-2.2
(投与前)	4点	27	-3.6	0.6	-4	-4.0	-4.0	-3.0	-2	-3.9	-3.4
	5点	28	-4.1	1.4	-5	-5.0	-5.0	-4.0	0	-4.7	-3.6
	6点	33	-4.8	1.8	-6	-6.0	-6.0	-4.0	0	-5.4	-4.1
疼痛スコア	3～4点	57	-3.1	1.0	-4	-4.0	-3.0	-3.0	2	-3.4	-2.8
(投与前)	5～6点	61	-4.5	1.6	-6	-6.0	-5.0	-4.0	0	-4.9	-4.1
疼痛の程度	なし	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(投与前)	軽度	5	-2.6	0.9	-3	-3.0	-3.0	-3.0	-1	-3.7	-1.5
	中等度	65	-3.5	1.3	-5	-4.0	-4.0	-3.0	2	-3.8	-3.2
	重度	48	-4.4	1.7	-6	-6.0	-5.0	-3.0	0	-4.9	-3.9
鎮痛剤の	なし	8	-2.8	0.7	-3	-3.0	-3.0	-3.0	-1	-3.3	-2.2
使用状況	軽度	20	-2.7	1.3	-4	-3.0	-3.0	-3.0	2	-3.3	-2.1
(投与前)	中等度	33	-3.6	0.9	-5	-4.0	-4.0	-3.0	-1	-4.0	-3.3
	重度	57	-4.5	1.7	-6	-6.0	-5.0	-4.0	0	-4.9	-4.0
子宮サイズ	80 cm^3未満	45	-3.5	1.6	-6	-5.0	-3.0	-3.0	2	-4.0	-3.0
(投与前)	80 cm^3以上160 cm^3未満	56	-3.9	1.3	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-1	-4.3	-3.6
	160 cm^3以上	17	-4.4	1.9	-6	-6.0	-5.0	-3.0	0	-5.3	-3.4
子宮筋層	2 cm未満	21	-4.0	1.3	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-1	-4.6	-3.4
最大厚	2 cm以上3 cm未満	57	-3.5	1.5	-6	-4.0	-4.0	-3.0	2	-3.9	-3.1
(投与前)	3 cm以上	40	-4.2	1.6	-6	-6.0	-4.0	-3.0	0	-4.7	-3.7
子宮腺筋症	計測可能な病巣なし	91	-3.8	1.5	-6	-5.0	-4.0	-3.0	2	-4.1	-3.5
病巣サイズ	4 cm^3未満	3	-4.0	1.0	-5	-5.0	-4.0	-3.0	-3	-6.5	-1.5
(投与前)	4 cm^3以上	24	-3.8	1.7	-6	-5.0	-3.5	-3.0	-1	-4.5	-3.0
子宮最大径	6 cm未満	42	-3.8	1.4	-6	-5.0	-4.0	-3.0	0	-4.2	-3.3
(投与前)	6 cm以上	76	-3.8	1.6	-6	-5.0	-4.0	-3.0	2	-4.2	-3.5
血清CA125	35.0 U/mL未満	84	-3.7	1.5	-6	-5.0	-4.0	-3.0	2	-4.0	-3.3
濃度(投与前)	35.0 U/mL以上	34	-4.2	1.6	-6	-6.0	-4.0	-3.0	-1	-4.8	-3.7
平均血清	30 pg/mL未満	29	-3.9	1.3	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-1	-4.4	-3.4
エストラジ	30 pg/mL以上50 pg/mL未満	52	-4.1	1.6	-6	-5.5	-4.0	-3.0	2	-4.5	-3.6
オール濃度	50 pg/mL以上	37	-3.4	1.6	-6	-4.0	-4.0	-3.0	0	-3.9	-2.8

（資料番号 5.3.5.2.2 表 12.4-6、表 14.3-1 および表 14.3-18 を改変）

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

推奨用法・用量について、臨床薬理、有効性および安全性の観点から検討した。臨床薬理については、4 試験の成績に基づいて検討した（2.7.2 臨床薬理試験）。有効性については、検証的試験である MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験の成績に基づいて検討した。安全性については、16 週間投与 3 試験の併合成績および MJR3511A41 試験の成績に基づいて検討した（2.7.4 臨床的安全性）。

（1）臨床薬理学的観点から

子宮腺筋症はエストロゲン依存性疾患であることから、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指標に、MJR-35 の卵巣機能抑制作用を検討した。

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。

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、投与 52 週までの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、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。

以上より、子宮腺筋症患者を対象とした 16 週間投与 3 試験において、MJR-35 の血清エストラジオール抑制作用は用量依存的であることが示され、2 mg/日群で明確な抑制作用が認められると考えられた。

（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。

また、副次エンドポイントのうち、疼痛症状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）、疼痛スコア完全消失率（投与 16 週時）、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、主要エンドポイントと同様に、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。

これらのことから、1 mg/日群および 2 mg/日群のいずれも疼痛改善作用を有し、1 mg/日群および 2 mg/日群の疼痛改善作用は同程度と考えられた。

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。また、MJR3511A22 試験と同様に、疼痛症状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。

なお、MJR3511A21 試験において、1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群における疼痛スコア変化量を検討したが、いずれの用量においても疼痛スコア変化量は同程度であった。また、後述する安全性においても、いずれの用量においても忍容性が認められたことから、本剤の子宮内膜症の承認用量である 2 mg/日を上回る 4 mg/日まで増量する臨床上のメリットは無いと判断した。

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。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。

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、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。

これらのことから、MJR3511A22 試験において検討した他覚的評価指標のうち、2 mg/日群による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に寄与する可能性は、1 mg/日群に比し、やや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/日群および 2 mg/日群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や、血清エストラジオール濃度の抑制により疼痛改善作用に寄与する可能性は、1 mg/日群に比し、2 mg/日群でより大きいと考えられた。

（3）安全性の観点から

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 試験の MJR-35 群併合 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。重篤な有害事象はなく、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。

用量別の副作用の発現率は、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。重度および重篤な不正子宮出血はなく、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%（2/101 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た。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。

なお、子宮内膜症患者対象 4 試験 393 例において、副作用と判断された不正子宮出血の重症度別発現率は、重度が 0.8%（3/393 例）、中等度が 13.7%（54/393 例）および軽度が 43.0%（169/393 例）であったことから、子宮腺筋症患者を対象とした試験での不正子宮出血の重症度の内訳は、子宮内膜症患者における重症度と大きく変わるものではないと考えられた。

その他の有害事象の発現率は、いずれも低値であった。

これらのことから、MJR-35 の 1 mg/日群、2 mg/日群および 4 mg/日群の全ての投与群において、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ず、各用量における忍容性は同程度と考えられた。

2）MJR3511A41 試験

MJR-35 2 mg/日を長期投与したとき、投与 12 週以内に発現した主な有害事象は、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。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%）であったが、投与 12～24 週以降では、いずれの副作用も発現率は投与 12 週以内より低値であった。

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。また、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。重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、MJR-35 の投与期間の延長に伴う有害事象発現率の増加傾向は認められなかった。

（4）まとめ（推奨用法・用量）

臨床薬理の結果から、1 mg/日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。

また、用法は、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本剤の推奨用法・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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

MJR-35 2 mg/日を長期投与したとき、投与前の疼痛スコア（平均値±標準偏差）は、4.6±1.1であり、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 52 週時の疼痛スコア変化量は、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験の投与 16 週時の成績（それぞれ-3.1±1.7 および-3.8±1.9）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の維持が確認された。

また、MJR3511A41 試験における各評価時期の疼痛スコア完全消失率は、投与 16 週時以降 50%を超え、投与 24 週および 52 週時に、それぞれ 54.9%（67/122 例）および 66.9%（79/118 例）であった。

以上の成績から、子宮腺筋症患者における MJR-35 の長期投与においても、有効性が維持されることが示された。

2.7.3.6 付録

該当なし