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

2.7.6 個々の試験のまとめ

持田製薬株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1 申請する適応症に関する比較対照試験 5
2.7.6.1.1 前期第 II 相試験（試験番号 MJR3511A21） 5
2.7.6.1.2 後期第 II 相試験（試験番号 MJR3511A22） 74
2.7.6.1.3 第 III 相試験（試験番号 MJR3511A31） 153
2.7.6.2 非対照試験 214
2.7.6.2.1 長期投与試験（試験番号 MJR3511A41） 214

2.7.6　個々の試験のまとめ

子宮腺筋症に対する臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示すとともに、個々の試験のまとめを以下に示した。

表 2.7.6-1 全臨床試験一覧表

試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	用法・用量	被験者数（投与例数）	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
MJR3511A21	5.3.5.1.1	MJR-35（1、2 および 4 mg/日）の有効性および安全性を探索的に検討	多施設共同 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	MJR-35 1 mg/日群：16 例 2 mg/日群：16 例 4 mg/日群：15 例	子宮腺筋症患者	16 週間	完了 完全な報告書
MJR3511A22	5.3.5.1.2	MJR-35（1 および 2 mg/日）の有効性および安全性を検討、ならびに、MJR-35 の臨床推奨用量の検討	多施設共同 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	プラセボ群：53 例 MJR-35 1 mg/日群：54 例 2 mg/日群：51 例	子宮腺筋症患者	16 週間	完了 完全な報告書
MJR3511A31	5.3.5.1.3	MJR-35（2 mg/日）の有効性の検証および安全性の検討	多施設共同 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	プラセボ群：33 例 MJR-35 2 mg/日群：34 例	子宮腺筋症患者	16 週間	完了 完全な報告書
非対照試験報告書								
MJR3511A41	5.3.5.2.2	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	多施設共同 非盲検	MJR-35： 2 mg/日 1 日 2 回､経口投与	MJR-35 2 mg/日群：130 例	子宮腺筋症患者	52 週間	完了 完全な報告書

2.7.6.1.1 前期第 II 相試験（試験番号 MJR3511A21［資料番号 5.3.5.1.1］）

試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>治験の目的</td><td>子宮腺筋症患者における MJR-35（1、2 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。</td></tr>
<tr><td>治験のデザイン</td><td>多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 II 相</td></tr>
<tr><td>治験実施医療機関</td><td>16 医療機関（日本）</td></tr>
<tr><td>公表文献</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>組入れ基準</td><td>（1）一次登録時（Visit 1）の選択基準
以下の全ての条件を満たす場合に本治験の対象として選択した。
1）経腟超音波断層法検査および 16 週以内の磁気共鳴法検査により子宮腺筋症と診断された患者。
2）直近の月経を含む、来院日前 4 週間において、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 2.7.6.1.1-1）で 3 点以上の患者。
3）同意取得時の年齢が満 20 歳以上の月経周期を有する女性。
4）本治験への参加を文書により同意した患者。

表 2.7.6.1.1-1 疼痛スコア
<table><tr><td>項目</td><td>程度</td><td>内容</td><td>スコア</td></tr><tr><td rowspan="4">疼痛の程度</td><td>なし</td><td>痛みなし</td><td>0</td></tr><tr><td>軽度</td><td>仕事（学業・家事）に若干の支障あり</td><td>1</td></tr><tr><td>中等度</td><td>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</td><td>2</td></tr><tr><td>重度</td><td>1 日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない</td><td>3</td></tr><tr><td rowspan="4">鎮痛剤の使用状況</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr><tr><td>軽度</td><td>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</td><td>1</td></tr><tr><td>中等度</td><td>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</td><td>2</td></tr><tr><td>重度</td><td>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</td><td>3</td></tr></table>
（2）割付登録時（Visit 2）の選択基準
以下の全ての条件を満たす場合に本治験を継続した。
1）経腟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</td></tr>
</table>

項目	内容
組入れ基準 （続き）	された患者。 2）直近の月経を含む、来院日前 4 週間において、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、疼痛スコアで 3 点以上の患者。 （3）一次登録時（Visit 1）の除外基準 以下の除外基準のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。 1）妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者。 2) Visit 1 に経腟超音波断層法検査および 16 週以内の磁気共鳴法検査により、子宮内膜症もしくは子宮筋腫を合併すると診断された患者。 3）Visit 1 に重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）の合併を有する患者。 4）子宮腺筋症による重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）の既往を有する患者。 5）Visit 1 に著しい子宮腫大（乳児頭大（最大径 10 cm）以上あるいは子宮筋層最大厚 4 cm 以上）を有する患者。 6）Visit 1 に診断のつかない異常性器出血を認める患者、子宮内膜ポリープを有する患者、あるいは子宮内膜増殖症を有する患者。 7）12 週以内の子宮頸部細胞診（日本母性保護産婦人科医会　細胞診クラス分類）においてクラス III 以上の所見が認められる患者。 8）ステロイドホルモンに対する過敏症を有する患者。 9）16 週以内に次の薬剤の投与を受けた患者。 （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 10）治験期間中に子宮腺筋症に対する外科治療を予定している患者。 11）次の薬剤の投与を受けている患者。 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 12）ジエノゲストの服薬経験がある患者。 13）血栓症または塞栓症の合併あるいは既往を有する患者。 14）うつ病の合併あるいは既往を有する患者。 15)悪性腫瘍を合併している､あるいは合併が疑われる所見を認める患者。 16）重篤な心、肝、腎、血液あるいは内分泌疾患などの合併症を有する患

項目	内容
組入れ基準（続き）	者。 17）16 週以内に他の治験薬を投与された患者。 18）その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者。 （4）割付登録時（Visit 2）の除外基準 以下の除外基準のいずれかに該当した場合は本治験を中止した。 1）Visit 2 に経腟超音波断層法検査および磁気共鳴法検査により、子宮内膜症もしくは子宮筋腫を合併すると診断された患者。 2）Visit 2 に重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）の合併を有する患者。 3）Visit 1 にヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上、11.0 g/dL 未満であった患者のうち、Visit 2 のヘモグロビン値が 11.0 g/dL 未満の患者。 4）Visit 1 の検査の結果、子宮頸部細胞診（日本母性保護産婦人科医会　細胞診クラス分類）においてクラス III 以上の所見が認められる患者。 5）Visit 1 の検査の結果、重篤な心、肝、腎、血液あるいは内分泌疾患などの合併症を有する患者。 6）その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者。
目標被験者数	子宮腺筋症患者に対して MJR-35 の有効性および安全性を探索的に評価する試験であるため、評価可能な投与完了例数として 1 群 10 例程度必要と考え、登録後の脱落および実施可能性を考慮し、割付登録例として 45 例（1 群 15 例）とした。
投与方法	（1）使用薬剤 それぞれ識別不能な以下の 3 種類の治験薬（Lot. No. [redacted]）を使用した。 1）1 mg 錠：1 錠中にジエノゲストを 1 mg 含有 2）0.25 mg 錠：1 錠中にジエノゲストを 0.25 mg 含有 3）プラセボ錠：1 錠中にジエノゲストを含有せず （2）用法・用量および投与期間 MJR-35 の 1、2 および 4 mg/日を 1 日 2 回に分け 16 週間経口投与とした。服薬と食事のタイミングは規定しなかった。投与開始日は月経周期第 2～5 日目とし、被験者との連絡により投与開始日を特定した。
有効性・安全性評価項目	（1）有効性 1）主要エンドポイント 疼痛スコア：投与開始後の各評価時期における、子宮腺筋症に起因すると

項目	内容
有効性・安全性評価項目（続き）	考えられる最も重い疼痛（下腹痛・腰痛）の程度およびその疼痛時における鎮痛剤の使用状況をスコア化して合計し､投与前のスコア合計と比較して評価した。 2）副次エンドポイント （a）疼痛の程度のスコアおよび鎮痛剤の使用状況のスコア （b）VAS（下腹痛・腰痛） （c）子宮サイズ、子宮筋層最大厚、子宮腺筋症病巣サイズ （d）血清 CA125 濃度 （2）安全性 1）主要エンドポイント：投与開始日以降の有害事象 2）副次エンドポイント：因果関係が否定できない有害事象（副作用）
統計手法	（1）有効性解析対象集団：主要な解析対象は PPS とした。 1）FAS：割付登録された被験者のうち、治験薬を投与され、かつ、治験薬投与後、疼痛スコアが得られる被験者を含む集団。 2）PPS：FAS に含まれる被験者のうち、以下の項目を全て満たす被験者の集団。 （a）選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者 （b）前観察期および治験薬投与期に、併用を禁止する治療を受けていない被験者 （c）治験薬投与日数（治験薬投与開始日から投与終了時または投与中止日まで）が 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 （d）休薬期間が連続する 7 日未満の被験者 （2）安全性解析対象集団：割付登録された被験者のうち、治験薬を投与され、かつ、治験薬投与後、安全性の評価に関するデータがある被験者を含む集団。 （3）解析方法 1）有効性の主要エンドポイントの解析 疼痛スコアについて、投与前と各評価時期（投与 4、8、12 および 16 週、投与終了時、再来月経終了時）の変化量（各評価時期のスコアー投与前のスコア）を算出し、疼痛スコア変化量とした。 2）有効性の副次エンドポイントの解析

項目	内容
統計手法 （続き）	（a）疼痛の程度のスコアおよび鎮痛剤の使用状況のスコア 疼痛の程度および鎮痛剤の使用状況のそれぞれのスコアについて、投与前と各評価時期（投与 4、8、12 および 16 週、投与終了時または中止時、後観察期終了時）の変化量（各評価時期のスコアー投与前のスコア）を算出し、各スコアの変化量とした。 （b）VAS 投与前と各評価時期の VAS 値の変化量（各評価時期の VAS 値－投与前の VAS 値）を算出し、VAS 変化量とした。 （c）子宮サイズ 投与前と各評価時期の子宮サイズを比較して縮小率を算出し、縮小度を 5 段階および「評価不能」で分類した。 （d）子宮筋層最大厚 投与前と各評価時期の子宮筋層最大厚を比較して減少率を算出し、減少度を 4 段階および「評価不能」で分類した。 （e）子宮腺筋症病巣サイズ（限局性病巣を有する被験者のみ） 投与前と各評価時期の子宮腺筋症病巣サイズを比較して縮小率を算出し、縮小度を 5 段階および「評価不能」で分類した。 （f） 血清 CA125 濃度 各評価時期の血清 CA125 の要約統計量を算出した。 3）安全性の主要エンドポイントの解析 投与開始後の有害事象の発現率を算出した。 4）安全性の副次エンドポイントの解析 投与開始後の副作用の発現率を算出した。
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終来院日）

結果

1. 対象被験者

1.1 被験者の構成

組み入れられた被験者の構成を図 2.7.6.1.1-1 に示した。

一次登録例 58 例のうち、前観察期中止例が 11 例、割付登録例が 47 例（1 mg/日群：16 例、2 mg/日群：16 例、4 mg/日群：15 例）であった。全ての割付登録例が治験薬を投与された。

前観察期中止例 11 例の中止理由は、いずれも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ためであった。治験薬投与期中止例および後観察期中止例は、それぞれ 3 例であった。治験薬投与期中止例は 2 mg/日群 1 例、1 mg/日群 2 例であり、中止理由はそれぞれ、不正子宮出血および肝機能検査異常（いずれも副作用）の発現、不正子宮出血および気分動揺（いずれも副作用）の発現、被験者の都合により治験継続困難であった。また、後観察期中止例は 4 mg/日群 1 例、1 mg/日群 2 例であり、中止理由はそれぞれ、妊娠、閉経の可能性、被験者の都合により治験継続困難であった。

中止被験者の中止理由および観察時期ごとの中止被験者数について、投与群間に明らかな差は認められなかった。

解析対象：一次登録例

一次登録例[1]	58 例

割付登録例[2]	47 例
1 mg/日群	16 例
2 mg/日群	16 例
4 mg/日群	15 例

前観察期中止例	11 例

治験完了例[3]	43 例
1 mg/日群	14 例
2 mg/日群	15 例
4 mg/日群	14 例

治験中止例[4]	4 例
1 mg/日群	2 例
2 mg/日群	1 例
4 mg/日群	1 例

治験薬投与期完了例	44 例
1 mg/日群	14 例
2 mg/日群	15 例
4 mg/日群	15 例

治験薬投与期中止例	3 例
1 mg/日群	2 例
2 mg/日群	1 例
4 mg/日群	0 例

後観察期完了例	44 例
1 mg/日群	14 例
2 mg/日群	16 例
4 mg/日群	14 例

後観察期中止例	3 例
1 mg/日群	2 例
2 mg/日群	0 例
4 mg/日群	1 例

1）一次登録で適格となった被験者（症例報告書が作成された被験者）
2）割付登録で適格となった被験者（治験薬割付記号が付与された被験者）
3）治験薬投与期および後観察期を完了した被験者
4）治験薬投与期または後観察期を中止した被験者

（資料番号 5.3.5.1.1 図 10.1-1 から引用）

図 2.7.6.1.1-1 被験者の構成

1.2 治験実施計画書からの逸脱

一次登録された 58 例中 37 例 45 件（1 mg/日群 : 14 例 19 件、2 mg/日群 : 12 例 14 件、4 mg/日群 : 10 例 11 件、前観察期中止例 : 1 例 1 件）の逸脱が認められた。

重要な逸脱の区分別の例数および件数を表 2.7.6.1.1-2 に示した。

表 2.7.6.1.1-2 重要な逸脱の区分別の例数および件数

対象：一次登録例

逸脱の区分	逸脱の定義	全体		割付登録例						前観察期中止例	
				1 mg/日群		2 mg/日群		4 mg/日群			
		例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
(1)	GCP違反または組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた場合	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
(2)	治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった場合	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(3)	用量違反（投与規定違反）があった場合	2	2	0	0	1	1	1	1	--	--
(4)	禁止されている併用療法を行った場合	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(5)	主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(6)	その他、重要な問題があった場合	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0
上記のいずれかに該当した被験者		4	4	0	0	1	1	2	2	1	1

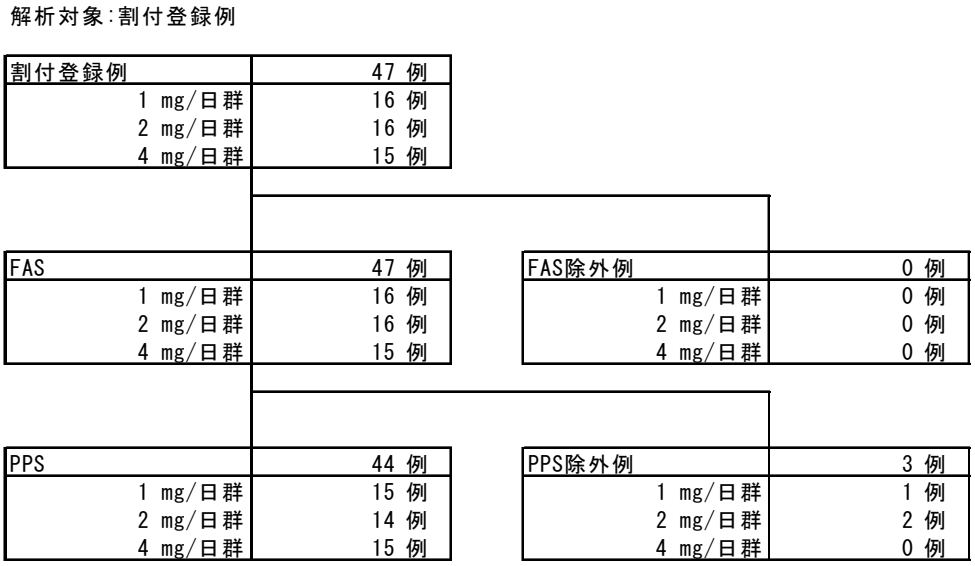
--：治験薬投与前のため該当しない

（資料番号 5.3.5.1.1 表 10.2-1 から引用）

2. 有効性の評価

2.1 解析したデータセット

有効性の解析に用いる主要な解析対象は PPS とした。PPS により得られた結果と FAS により得られた結果を比較することにより感度分析を行った。有効性解析対象の構成を図 2.7.6.1.1-2 に示した。



（資料番号 5.3.5.1.1 図 11.1-1 から引用）

図 2.7.6.1.1-2 有効性解析対象の構成

FAS 除外例はなかった。PPS は 44 例（1 mg/日群：15 例、2 mg/日群：14 例、4 mg/日群：15 例）であった。PPS 除外例は 3 例（1 mg/日群：1 例、2 mg/日群：2 例）であった。除外理由は 1 mg/日群の 1 例は、治験薬投与期間を通じての服薬率が 75%未満であり、2 mg/日群の 2 例は、いずれも休薬期間が連続する 7 日以上であった。

2.2 人口統計学的および他の基準値の特性

（1） 人口統計学的変数およびその他の因子

人口統計学的変数およびその他の因子のうち、主な項目について表 2.7.6.1.1-3 に示した。投与群間の不均衡について検討した結果、いずれの項目においても統計学的に有意な不均衡は認められなかった（有意水準：両側 15%）。

表 2.7.6.1.1-3 人口統計学的変数およびその他の因子の分布（計量値）

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[1)]
年齢(歳)[2)]	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)[3)]	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)[4)]	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)[5)]	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)[6)]	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	

1) 投与群間(1 mg/日群、2 mg/日群、4 mg/日群)の不均衡の確認
2) 文書同意取得日時点の満年齢
3) 投与前の体重
4) BMI(kg/m^2)=(体重(kg)(投与前))/(身長(cm)/100)^2
5) 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
6) 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 から改変)

(2) 有効性評価指標のベースライン

有効性評価指標のベースラインの分布を表 2.7.6.1.1-4 に示した。

投与群間の不均衡について検討した結果、投与前の疼痛の程度（Kruskal-Wallis 検定、p=0.091）、投与前の子宮筋層最大厚（Kruskal-Wallis 検定、p=0.096）および投与前の血清エストラジオール濃度（Kruskal-Wallis 検定、p=0.089）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(有意水準:両側 15%)。

表 2.7.6.1.1-4 ベースラインの分布（計量値）

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[1]
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)[2]	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)[3]	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)[4]	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)[5]	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)[6]	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	

1) 投与群間(1 mg/日群、2 mg/日群、4 mg/日群)の不均衡の確認
2) 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
3) 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
4) 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。
5) 定量限界未満(2.0未満)の場合は、「2.0(U/mL)」として扱う。
6) 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 から引用)

2.3 有効性に関する成績

（1） 有効性の解析

1） 主要エンドポイント

(a) 疼痛スコアおよび変化量

疼痛スコアおよび疼痛スコア変化量の推移をそれぞれ図 2.7.6.1.1-3 および図 2.7.6.1.1-4 に、各評価時期の疼痛スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.1-5 に示した。

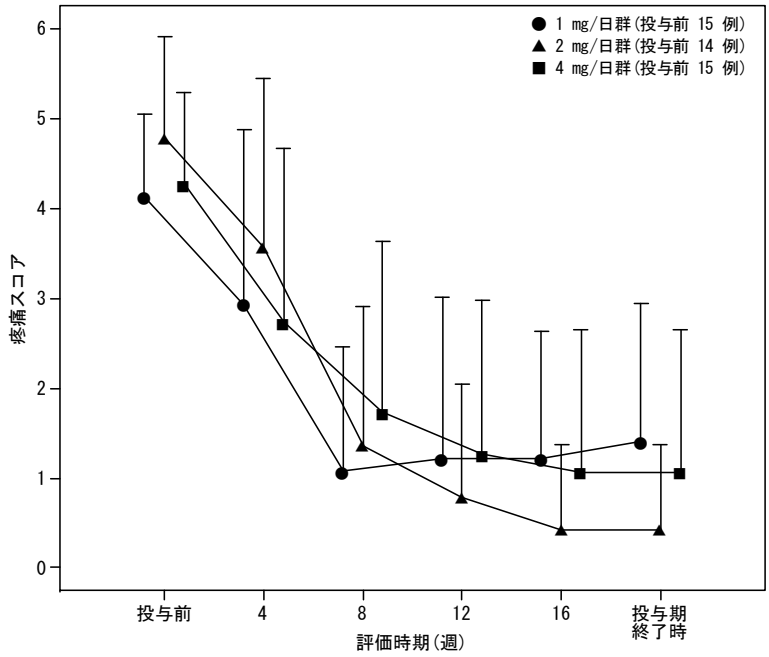
投与群全体の疼痛スコアの平均値±標準偏差は、投与前および投与期終了時にそれぞれ 4.4±1.0 および 1.0±1.4 で、投与期終了時に減少が認められた。経時的推移は、投与 4、8、12 および 16 週に、それぞれ 3.1±1.9、1.4±1.6、1.1±1.6 および 0.9±1.4 であり、投与 8 週以降は投与期終了時まで同程度の値で推移した。各投与群の疼痛スコアは、いずれの群も投与群全体と同様に推移した。

投与群全体の疼痛スコア変化量の平均値±標準偏差は、投与期終了時に-3.4±1.7、投与 4、8、12 および 16 週にそれぞれ-1.3±1.8、-3.0±1.8、-3.3±2.1 および-3.5±1.6 であり、投与 8 週以降は投与期終了時まで同程度の値で推移した。各投与群の疼痛スコア変化量は、いずれの群も投与群全体と同様に推移した。

投与 8 週における疼痛スコア変化量の平均値±標準偏差は、1、2 および 4 mg/日群でそれぞれ-3.1±1.6、-3.4±1.9 および-2.5±1.8 と-3 点前後の値で、各投与群とも投与 8 週までに疼痛スコアの著明な減少が認められた。

FAS による解析結果は PPS による解析結果と同様の結果であった。

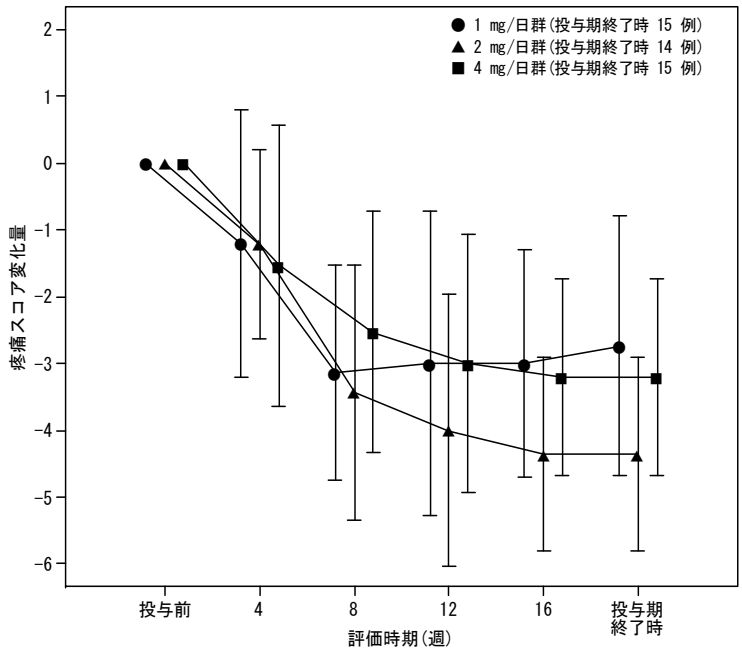
解析対象:PPS　欠測値の補完:補完なし(OC)



（資料番号 5.3.5.1.1　図 11.4-1 から引用）

図 2.7.6.1.1-3　疼痛スコアの推移

解析対象:PPS　欠測値の補完:補完なし(OC)



（資料番号 5.3.5.1.1　図 11.4-2 から引用）

図 2.7.6.1.1-4　疼痛スコア変化量の推移

表 2.7.6.1.1-5 疼痛スコアおよび変化量の要約統計量

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)

疼痛スコア	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
観測値	投与前	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	--	--
		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	--	--
	4週	投与群全体	44	3.1	1.9	0	3.0	6	--	--
		1 mg/日群	15	2.9	1.9	0	3.0	5	--	--
		2 mg/日群	14	3.6	1.9	0	4.0	6	--	--
		4 mg/日群	15	2.7	1.9	0	2.0	6	--	--
	8週	投与群全体	43	1.4	1.6	0	1.0	5	--	--
		1 mg/日群	14	1.1	1.4	0	1.0	5	--	--
		2 mg/日群	14	1.4	1.5	0	0.5	4	--	--
		4 mg/日群	15	1.7	1.9	0	1.0	5	--	--
	12週	投与群全体	43	1.1	1.6	0	0.0	6	--	--
		1 mg/日群	14	1.2	1.8	0	0.0	6	--	--
		2 mg/日群	14	0.8	1.3	0	0.0	4	--	--
		4 mg/日群	15	1.3	1.7	0	1.0	5	--	--
	16週	投与群全体	43	0.9	1.4	0	0.0	5	--	--
		1 mg/日群	14	1.2	1.4	0	1.0	4	--	--
		2 mg/日群	14	0.4	0.9	0	0.0	3	--	--
		4 mg/日群	15	1.1	1.6	0	0.0	5	--	--
	投与期終了時	投与群全体	44	1.0	1.4	0	0.0	5	--	--
		1 mg/日群	15	1.4	1.5	0	1.0	4	--	--
		2 mg/日群	14	0.4	0.9	0	0.0	3	--	--
		4 mg/日群	15	1.1	1.6	0	0.0	5	--	--
	後観察期終了時	投与群全体	42	3.5	1.8	0	4.0	6	--	--
		1 mg/日群	14	3.5	1.9	1	4.0	6	--	--
		2 mg/日群	14	3.6	1.7	1	4.0	6	--	--
		4 mg/日群	14	3.4	1.9	0	4.0	6	--	--
変化量[1)]	4週	投与群全体	44	-1.3	1.8	-5	-1.0	3	-1.9	-0.8
		1 mg/日群	15	-1.2	2.0	-4	-2.0	2	-2.3	-0.1
		2 mg/日群	14	-1.2	1.4	-5	-1.0	0	-2.0	-0.4
		4 mg/日群	15	-1.5	2.1	-4	-1.0	3	-2.7	-0.4
	8週	投与群全体	43	-3.0	1.8	-6	-3.0	2	-3.6	-2.5
		1 mg/日群	14	-3.1	1.6	-5	-3.5	0	-4.1	-2.2
		2 mg/日群	14	-3.4	1.9	-6	-3.0	1	-4.5	-2.3
		4 mg/日群	15	-2.5	1.8	-5	-2.0	2	-3.5	-1.5
	12週	投与群全体	43	-3.3	2.1	-6	-4.0	3	-4.0	-2.7
		1 mg/日群	14	-3.0	2.3	-5	-3.5	3	-4.3	-1.7
		2 mg/日群	14	-4.0	2.0	-6	-4.5	1	-5.2	-2.8
		4 mg/日群	15	-3.0	1.9	-5	-3.0	2	-4.1	-1.9
	16週	投与群全体	43	-3.5	1.6	-6	-4.0	0	-4.0	-3.0
		1 mg/日群	14	-3.0	1.7	-5	-4.0	0	-4.0	-2.0
		2 mg/日群	14	-4.4	1.4	-6	-5.0	-2	-5.2	-3.5
		4 mg/日群	15	-3.2	1.5	-5	-4.0	-1	-4.0	-2.4
	投与期終了時	投与群全体	44	-3.4	1.7	-6	-4.0	1	-3.9	-2.9
		1 mg/日群	15	-2.7	1.9	-5	-4.0	1	-3.8	-1.7
		2 mg/日群	14	-4.4	1.4	-6	-5.0	-2	-5.2	-3.5
		4 mg/日群	15	-3.2	1.5	-5	-4.0	-1	-4.0	-2.4
	後観察期終了時	投与群全体	42	-0.9	2.0	-5	0.0	2	-1.6	-0.3
		1 mg/日群	14	-0.7	2.1	-4	0.0	2	-1.9	0.5
		2 mg/日群	14	-1.1	2.1	-5	0.0	1	-2.3	0.1
		4 mg/日群	14	-0.9	2.0	-5	-0.5	2	-2.1	0.2

1) 疼痛スコア変化量=各評価時期の「疼痛スコア」-投与前の「疼痛スコア」

（資料番号 5.3.5.1.1 表 14.2-1 から引用）

(b) 疼痛スコア変化量が-2 以上の被験者の割合

疼痛スコア変化量が-2 以上の改善が認められた被験者の割合（以下、改善率）を表 2.7.6.1.1-6 に示した。

投与群全体の改善率は、投与期終了時に 84.1%（37/44 例）であった。経時的推移は、投与 4、8、12 および 16 週で、それぞれ 47.7%（21/44 例）、83.7%（36/43 例）、86.0%（37/43 例）および 86.0%（37/43 例）であり、投与 8 週以降は投与期終了時まで同程度の値で推移した。各投与群の改善率は、いずれの群も投与群全体と同様に推移した。投与 8 週における改善率は、1、2 および 4 mg/日群でそれぞれ 78.6%（11/14 例）、92.9%（13/14 例）および 80.0%（12/15 例）と、各投与群とも投与 8 週に 80%前後に達した。

FAS による解析結果は PPS による解析結果と同様の結果であった。

表 2.7.6.1.1-6 疼痛スコアの改善率

解析対象：PPS 欠測値の補完：補完なし（OC）

評価時期	投与群	例数	疼痛スコア			
			改善例数[1)]	改善率（%）	改善率の両側95%信頼区間	
					下限値	上限値
4週	投与群全体	44	21	47.7	32.5	63.3
	1 mg/日群	15	8	53.3	26.6	78.7
	2 mg/日群	14	6	42.9	17.7	71.1
	4 mg/日群	15	7	46.7	21.3	73.4
8週	投与群全体	43	36	83.7	69.3	93.2
	1 mg/日群	14	11	78.6	49.2	95.3
	2 mg/日群	14	13	92.9	66.1	99.8
	4 mg/日群	15	12	80.0	51.9	95.7
12週	投与群全体	43	37	86.0	72.1	94.7
	1 mg/日群	14	11	78.6	49.2	95.3
	2 mg/日群	14	13	92.9	66.1	99.8
	4 mg/日群	15	13	86.7	59.5	98.3
16週	投与群全体	43	37	86.0	72.1	94.7
	1 mg/日群	14	11	78.6	49.2	95.3
	2 mg/日群	14	14	100.0	76.8	100.0
	4 mg/日群	15	12	80.0	51.9	95.7
投与期終了時	投与群全体	44	37	84.1	69.9	93.4
	1 mg/日群	15	11	73.3	44.9	92.2
	2 mg/日群	14	14	100.0	76.8	100.0
	4 mg/日群	15	12	80.0	51.9	95.7

1）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」−投与前の「疼痛スコア」）が−2以上の場合を「改善」とする

（資料番号 5.3.5.1.1 表 11.4-1 を改変）

2） 副次エンドポイント

本項以降の成績は、探索的に有効性を検討する上で、被験者数が多いより広い解析対象集団である FAS にて検討した。PPS の成績も併せて示した。

(a) 疼痛の程度のスコアおよび鎮痛剤の使用状況のスコア

疼痛の程度のスコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.1-7 に、鎮痛剤の使用状況のスコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.1-8 に示した。

投与群全体の疼痛の程度のスコア変化量の平均値±標準偏差は、投与期終了時に-1.6±1.0、投与 4、8、12 および 16 週にそれぞれ-0.5±0.9、-1.5±1.0、-1.5±1.0 および-1.7±0.8 であり、投与 8 週以降は投与期終了時まで同程度の値で推移した。各投与群の疼痛の程度のスコア変化量は、いずれの群も投与群全体と同様に推移した。

投与群全体の鎮痛剤の使用状況のスコア変化量の平均値±標準偏差は、投与期終了時に-1.8±1.0、投与 4、8、12 および 16 週にそれぞれ-0.8±1.2、-1.6±1.1、-1.8±1.3 および-1.8±1.0 であり、投与 8 週以降は投与期終了時まで同程度の値で推移した。各投与群の鎮痛剤の使用状況のスコア変化量は、いずれの群も投与群全体と同様に推移した。

投与 8 週における疼痛の程度のスコア変化量ならびに鎮痛剤の使用状況のスコア変化量の平均値±標準偏差は、1、2 および 4 mg/日群でそれぞれ-1.3±0.9、-1.7±1.1 および-1.3±0.9、ならびに-1.9±0.9、-1.9±1.2 および-1.2±1.1 と、いずれも 1 点を超えるスコアの減少が認められた。

表 2.7.6.1.1-7 疼痛の程度のスコアおよび変化量の要約統計量

解析対象:FAS 欠測値の補完:補完なし(OC)

疼痛の程度のスコア	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
観測値	投与前	投与群全体	47	2.2	0.5	1	2.0	3	--	--
		1 mg/日群	16	2.0	0.5	1	2.0	3	--	--
		2 mg/日群	16	2.4	0.5	2	2.0	3	--	--
		4 mg/日群	15	2.2	0.6	1	2.0	3	--	--
	4週	投与群全体	47	1.7	1.0	0	2.0	3	--	--
		1 mg/日群	16	1.6	1.0	0	2.0	3	--	--
		2 mg/日群	16	2.1	1.0	0	2.0	3	--	--
		4 mg/日群	15	1.5	0.9	0	2.0	3	--	--
	8週	投与群全体	44	0.8	0.8	0	1.0	2	--	--
		1 mg/日群	14	0.7	0.7	0	1.0	2	--	--
		2 mg/日群	15	0.7	0.8	0	0.0	2	--	--
		4 mg/日群	15	0.9	0.7	0	1.0	2	--	--
	12週	投与群全体	44	0.7	0.8	0	0.5	3	--	--
		1 mg/日群	14	0.6	0.9	0	0.0	3	--	--
		2 mg/日群	15	0.6	0.7	0	0.0	2	--	--
		4 mg/日群	15	0.7	0.7	0	1.0	2	--	--
	16週	投与群全体	44	0.5	0.6	0	0.0	2	--	--
		1 mg/日群	14	0.6	0.6	0	1.0	2	--	--
		2 mg/日群	15	0.2	0.4	0	0.0	1	--	--
		4 mg/日群	15	0.6	0.7	0	0.0	2	--	--
	投与期終了時	投与群全体	47	0.6	0.9	0	0.0	3	--	--
		1 mg/日群	16	0.9	1.0	0	1.0	3	--	--
		2 mg/日群	16	0.4	0.8	0	0.0	3	--	--
		4 mg/日群	15	0.6	0.7	0	0.0	2	--	--
	後観察期終了時	投与群全体	44	1.8	0.7	0	2.0	3	--	--
		1 mg/日群	14	1.7	0.6	1	2.0	3	--	--
		2 mg/日群	16	1.9	0.7	1	2.0	3	--	--
		4 mg/日群	14	1.8	0.9	0	2.0	3	--	--
変化量[1)]	4週	投与群全体	47	-0.5	0.9	-3	0.0	1	-0.8	-0.2
		1 mg/日群	16	-0.4	1.0	-2	0.0	1	-1.0	0.1
		2 mg/日群	16	-0.4	0.7	-2	0.0	1	-0.8	0.0
		4 mg/日群	15	-0.7	1.1	-3	-1.0	1	-1.3	-0.1
	8週	投与群全体	44	-1.5	1.0	-3	-1.5	1	-1.8	-1.2
		1 mg/日群	14	-1.3	0.9	-3	-1.0	0	-1.8	-0.8
		2 mg/日群	15	-1.7	1.1	-3	-2.0	0	-2.3	-1.1
		4 mg/日群	15	-1.3	0.9	-3	-1.0	1	-1.8	-0.8
	12週	投与群全体	44	-1.5	1.0	-3	-2.0	1	-1.9	-1.2
		1 mg/日群	14	-1.4	1.1	-3	-2.0	1	-2.0	-0.7
		2 mg/日群	15	-1.8	1.0	-3	-2.0	0	-2.4	-1.2
		4 mg/日群	15	-1.5	1.0	-3	-1.0	1	-2.0	-0.9
	16週	投与群全体	44	-1.7	0.8	-3	-2.0	0	-2.0	-1.5
		1 mg/日群	14	-1.4	0.8	-3	-1.0	0	-1.8	-0.9
		2 mg/日群	15	-2.2	0.7	-3	-2.0	-1	-2.6	-1.8
		4 mg/日群	15	-1.6	0.8	-3	-2.0	0	-2.1	-1.1
	投与期終了時	投与群全体	47	-1.6	1.0	-3	-2.0	2	-1.9	-1.3
		1 mg/日群	16	-1.1	1.2	-3	-1.0	2	-1.7	-0.4
		2 mg/日群	16	-2.1	0.9	-3	-2.0	0	-2.5	-1.6
		4 mg/日群	15	-1.6	0.8	-3	-2.0	0	-2.1	-1.1
	後観察期終了時	投与群全体	44	-0.4	0.9	-2	0.0	1	-0.7	-0.1
		1 mg/日群	14	-0.3	0.8	-2	0.0	1	-0.8	0.2
		2 mg/日群	16	-0.5	0.8	-2	0.0	0	-0.9	-0.1
		4 mg/日群	14	-0.4	1.0	-2	0.0	1	-1.0	0.2

1) 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」-投与前の「疼痛の程度のスコア」

（資料番号 5.3.5.1.1 表 14.2-4 から引用）

表 2.7.6.1.1-8　鎮痛剤の使用状況のスコアおよび変化量の要約統計量

解析対象:FAS　欠測値の補完:補完なし(OC)

鎮痛剤の使用状況のスコア	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
観測値	投与前	投与群全体	47	2.3	0.8	1	2.0	3	--	--
		1 mg/日群	16	2.2	0.8	1	2.0	3	--	--
		2 mg/日群	16	2.5	0.9	1	3.0	3	--	--
		4 mg/日群	15	2.1	0.8	1	2.0	3	--	--
	4週	投与群全体	47	1.5	1.2	0	1.0	3	--	--
		1 mg/日群	16	1.4	1.2	0	1.0	3	--	--
		2 mg/日群	16	1.8	1.2	0	2.0	3	--	--
		4 mg/日群	15	1.2	1.2	0	1.0	3	--	--
	8週	投与群全体	44	0.6	1.0	0	0.0	3	--	--
		1 mg/日群	14	0.4	0.8	0	0.0	3	--	--
		2 mg/日群	15	0.6	0.8	0	0.0	2	--	--
		4 mg/日群	15	0.9	1.2	0	0.0	3	--	--
	12週	投与群全体	44	0.4	0.9	0	0.0	3	--	--
		1 mg/日群	14	0.6	1.0	0	0.0	3	--	--
		2 mg/日群	15	0.2	0.6	0	0.0	2	--	--
		4 mg/日群	15	0.5	1.1	0	0.0	3	--	--
	16週	投与群全体	44	0.4	0.8	0	0.0	3	--	--
		1 mg/日群	14	0.6	0.9	0	0.0	2	--	--
		2 mg/日群	15	0.2	0.6	0	0.0	2	--	--
		4 mg/日群	15	0.5	0.9	0	0.0	3	--	--
	投与期終了時	投与群全体	47	0.5	0.9	0	0.0	3	--	--
		1 mg/日群	16	0.6	0.9	0	0.0	2	--	--
		2 mg/日群	16	0.4	0.9	0	0.0	3	--	--
		4 mg/日群	15	0.5	0.9	0	0.0	3	--	--
	後観察期終了時	投与群全体	44	1.7	1.3	0	2.0	3	--	--
		1 mg/日群	14	1.8	1.4	0	2.5	3	--	--
		2 mg/日群	16	1.7	1.3	0	2.0	3	--	--
		4 mg/日群	14	1.6	1.2	0	1.5	3	--	--
変化量[1)]	4週	投与群全体	47	-0.8	1.2	-3	-1.0	2	-1.1	-0.4
		1 mg/日群	16	-0.8	1.4	-3	-0.5	2	-1.5	-0.1
		2 mg/日群	16	-0.7	0.9	-3	-0.5	0	-1.2	-0.2
		4 mg/日群	15	-0.9	1.2	-3	-1.0	2	-1.6	-0.2
	8週	投与群全体	44	-1.6	1.1	-3	-2.0	1	-2.0	-1.3
		1 mg/日群	14	-1.9	0.9	-3	-2.0	0	-2.4	-1.3
		2 mg/日群	15	-1.9	1.2	-3	-2.0	1	-2.5	-1.2
		4 mg/日群	15	-1.2	1.1	-3	-1.0	1	-1.8	-0.6
	12週	投与群全体	44	-1.8	1.3	-3	-2.0	2	-2.2	-1.4
		1 mg/日群	14	-1.6	1.5	-3	-2.0	2	-2.5	-0.8
		2 mg/日群	15	-2.3	1.2	-3	-3.0	1	-2.9	-1.6
		4 mg/日群	15	-1.5	1.1	-3	-2.0	1	-2.2	-0.9
	16週	投与群全体	44	-1.8	1.0	-3	-2.0	1	-2.2	-1.5
		1 mg/日群	14	-1.6	1.2	-3	-2.0	1	-2.3	-0.9
		2 mg/日群	15	-2.3	1.0	-3	-3.0	-1	-2.8	-1.7
		4 mg/日群	15	-1.6	0.8	-3	-2.0	0	-2.1	-1.1
	投与期終了時	投与群全体	47	-1.8	1.0	-3	-2.0	1	-2.1	-1.5
		1 mg/日群	16	-1.6	1.1	-3	-2.0	1	-2.2	-1.0
		2 mg/日群	16	-2.1	1.1	-3	-3.0	0	-2.7	-1.5
		4 mg/日群	15	-1.6	0.8	-3	-2.0	0	-2.1	-1.1
	後観察期終了時	投与群全体	44	-0.6	1.4	-3	0.0	2	-1.0	-0.2
		1 mg/日群	14	-0.4	1.5	-3	0.0	2	-1.3	0.4
		2 mg/日群	16	-0.8	1.5	-3	0.0	1	-1.6	0.0
		4 mg/日群	14	-0.5	1.2	-3	0.0	1	-1.2	0.2

1) 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」-投与前の「鎮痛剤の使用状況のスコア」

（資料番号 5.3.5.1.1　表 14.2-5 から引用）

PPS の成績は以下であった。

疼痛の程度のスコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.1-9 に、鎮痛剤の使用状況のスコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.1-10 に示した。

投与群全体の疼痛の程度のスコア変化量の平均値±標準偏差は、投与期終了時に-1.6±1.0、投与 4、8、12 および 16 週にそれぞれ-0.5±1.0、-1.4±1.0、-1.5±1.0 および-1.7±0.8 であり、投

与 8 週以降は投与期終了時まで同程度の値で推移した。各投与群の疼痛の程度のスコア変化量は、いずれの群も投与群全体と同様に推移した。

投与群全体の鎮痛剤の使用状況のスコア変化量の平均値±標準偏差は、投与期終了時に-1.8±1.0、投与 4、8、12 および 16 週にそれぞれ-0.8±1.2、-1.6±1.1、-1.8±1.3 および-1.8±1.0 であり、投与 8 週以降は投与期終了時まで同程度の値で推移した。各投与群の鎮痛剤の使用状況のスコア変化量は、いずれの群も投与群全体と同様に推移した。

投与 8 週における疼痛の程度のスコア変化量ならびに鎮痛剤の使用状況のスコア変化量の平均値±標準偏差は、1、2 および 4 mg/日群でそれぞれ-1.3±0.9、-1.6±1.1 および-1.3±0.9、ならびに-1.9±0.9、-1.8±1.2 および-1.2±1.1 と、いずれも 1 点を超えるスコアの減少が認められた。

表 2.7.6.1.1-9 疼痛の程度のスコアおよび変化量の要約統計量（PPS）

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)

疼痛の程度のスコア	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
観測値	投与前	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	--	--
		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	--	--
	4週	投与群全体	44	1.6	0.9	0	2.0	3	--	--
		1 mg/日群	15	1.5	0.9	0	2.0	3	--	--
		2 mg/日群	14	1.9	1.0	0	2.0	3	--	--
		4 mg/日群	15	1.5	0.9	0	2.0	3	--	--
	8週	投与群全体	43	0.8	0.8	0	1.0	2	--	--
		1 mg/日群	14	0.7	0.7	0	1.0	2	--	--
		2 mg/日群	14	0.7	0.8	0	0.5	2	--	--
		4 mg/日群	15	0.9	0.7	0	1.0	2	--	--
	12週	投与群全体	43	0.7	0.8	0	0.0	3	--	--
		1 mg/日群	14	0.6	0.9	0	0.0	3	--	--
		2 mg/日群	14	0.6	0.8	0	0.0	2	--	--
		4 mg/日群	15	0.7	0.7	0	1.0	2	--	--
	16週	投与群全体	43	0.5	0.6	0	0.0	2	--	--
		1 mg/日群	14	0.6	0.6	0	1.0	2	--	--
		2 mg/日群	14	0.2	0.4	0	0.0	1	--	--
		4 mg/日群	15	0.6	0.7	0	0.0	2	--	--
	投与期終了時	投与群全体	44	0.5	0.7	0	0.0	3	--	--
		1 mg/日群	15	0.8	0.9	0	1.0	3	--	--
		2 mg/日群	14	0.2	0.4	0	0.0	1	--	--
		4 mg/日群	15	0.6	0.7	0	0.0	2	--	--
	後観察期終了時	投与群全体	42	1.8	0.7	0	2.0	3	--	--
		1 mg/日群	14	1.7	0.6	1	2.0	3	--	--
		2 mg/日群	14	1.9	0.6	1	2.0	3	--	--
		4 mg/日群	14	1.8	0.9	0	2.0	3	--	--
変化量[1)]	4週	投与群全体	44	-0.5	1.0	-3	0.0	1	-0.8	-0.2
		1 mg/日群	15	-0.5	1.0	-2	0.0	1	-1.0	0.1
		2 mg/日群	14	-0.4	0.8	-2	0.0	1	-0.9	0.0
		4 mg/日群	15	-0.7	1.1	-3	-1.0	1	-1.3	-0.1
	8週	投与群全体	43	-1.4	1.0	-3	-1.0	1	-1.7	-1.1
		1 mg/日群	14	-1.3	0.9	-3	-1.0	0	-1.8	-0.8
		2 mg/日群	14	-1.6	1.1	-3	-2.0	0	-2.3	-1.0
		4 mg/日群	15	-1.3	0.9	-3	-1.0	1	-1.8	-0.8
	12週	投与群全体	43	-1.5	1.0	-3	-2.0	1	-1.9	-1.2
		1 mg/日群	14	-1.4	1.1	-3	-2.0	1	-2.0	-0.7
		2 mg/日群	14	-1.8	1.1	-3	-2.0	0	-2.4	-1.2
		4 mg/日群	15	-1.5	1.0	-3	-1.0	1	-2.0	-0.9
	16週	投与群全体	43	-1.7	0.8	-3	-2.0	0	-2.0	-1.4
		1 mg/日群	14	-1.4	0.8	-3	-1.0	0	-1.8	-0.9
		2 mg/日群	14	-2.1	0.7	-3	-2.0	-1	-2.5	-1.8
		4 mg/日群	15	-1.6	0.8	-3	-2.0	0	-2.1	-1.1
	投与期終了時	投与群全体	44	-1.6	1.0	-3	-2.0	2	-1.9	-1.3
		1 mg/日群	15	-1.1	1.2	-3	-1.0	2	-1.8	-0.5
		2 mg/日群	14	-2.1	0.7	-3	-2.0	-1	-2.5	-1.8
		4 mg/日群	15	-1.6	0.8	-3	-2.0	0	-2.1	-1.1
	後観察期終了時	投与群全体	42	-0.4	0.9	-2	0.0	1	-0.6	-0.1
		1 mg/日群	14	-0.3	0.8	-2	0.0	1	-0.8	0.2
		2 mg/日群	14	-0.4	0.8	-2	0.0	0	-0.9	0.0
		4 mg/日群	14	-0.4	1.0	-2	0.0	1	-1.0	0.2

1) 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」-投与前の「疼痛の程度のスコア」

表 2.7.6.1.1-10 鎮痛剤の使用状況のスコアおよび変化量の要約統計量（PPS）

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)

鎮痛剤の使用状況のスコア	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
観測値	投与前	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	--	--
		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	--	--
	4週	投与群全体	44	1.4	1.2	0	1.0	3	--	--
		1 mg/日群	15	1.5	1.2	0	1.0	3	--	--
		2 mg/日群	14	1.6	1.2	0	2.0	3	--	--
		4 mg/日群	15	1.2	1.2	0	1.0	3	--	--
	8週	投与群全体	43	0.6	1.0	0	0.0	3	--	--
		1 mg/日群	14	0.4	0.8	0	0.0	3	--	--
		2 mg/日群	14	0.6	0.8	0	0.0	2	--	--
		4 mg/日群	15	0.9	1.2	0	0.0	3	--	--
	12週	投与群全体	43	0.4	0.9	0	0.0	3	--	--
		1 mg/日群	14	0.6	1.0	0	0.0	3	--	--
		2 mg/日群	14	0.2	0.6	0	0.0	2	--	--
		4 mg/日群	15	0.5	1.1	0	0.0	3	--	--
	16週	投与群全体	43	0.4	0.8	0	0.0	3	--	--
		1 mg/日群	14	0.6	0.9	0	0.0	2	--	--
		2 mg/日群	14	0.2	0.6	0	0.0	2	--	--
		4 mg/日群	15	0.5	0.9	0	0.0	3	--	--
	投与期終了時	投与群全体	44	0.4	0.8	0	0.0	3	--	--
		1 mg/日群	15	0.6	0.9	0	0.0	2	--	--
		2 mg/日群	14	0.2	0.6	0	0.0	2	--	--
		4 mg/日群	15	0.5	0.9	0	0.0	3	--	--
	後観察期終了時	投与群全体	42	1.7	1.3	0	2.0	3	--	--
		1 mg/日群	14	1.8	1.4	0	2.5	3	--	--
		2 mg/日群	14	1.7	1.3	0	2.0	3	--	--
		4 mg/日群	14	1.6	1.2	0	1.5	3	--	--
変化量[1)]	4週	投与群全体	44	-0.8	1.2	-3	-1.0	2	-1.2	-0.4
		1 mg/日群	15	-0.7	1.4	-3	0.0	2	-1.5	0.0
		2 mg/日群	14	-0.8	0.9	-3	-1.0	0	-1.3	-0.3
		4 mg/日群	15	-0.9	1.2	-3	-1.0	2	-1.6	-0.2
	8週	投与群全体	43	-1.6	1.1	-3	-2.0	1	-1.9	-1.3
		1 mg/日群	14	-1.9	0.9	-3	-2.0	0	-2.4	-1.3
		2 mg/日群	14	-1.8	1.2	-3	-2.0	1	-2.5	-1.1
		4 mg/日群	15	-1.2	1.1	-3	-1.0	1	-1.8	-0.6
	12週	投与群全体	43	-1.8	1.3	-3	-2.0	2	-2.2	-1.4
		1 mg/日群	14	-1.6	1.5	-3	-2.0	2	-2.5	-0.8
		2 mg/日群	14	-2.2	1.3	-3	-3.0	1	-2.9	-1.5
		4 mg/日群	15	-1.5	1.1	-3	-2.0	1	-2.2	-0.9
	16週	投与群全体	43	-1.8	1.0	-3	-2.0	1	-2.1	-1.5
		1 mg/日群	14	-1.6	1.2	-3	-2.0	1	-2.3	-0.9
		2 mg/日群	14	-2.2	1.0	-3	-3.0	-1	-2.8	-1.7
		4 mg/日群	15	-1.6	0.8	-3	-2.0	0	-2.1	-1.1
	投与期終了時	投与群全体	44	-1.8	1.0	-3	-2.0	1	-2.1	-1.5
		1 mg/日群	15	-1.6	1.2	-3	-2.0	1	-2.3	-0.9
		2 mg/日群	14	-2.2	1.0	-3	-3.0	-1	-2.8	-1.7
		4 mg/日群	15	-1.6	0.8	-3	-2.0	0	-2.1	-1.1
	後観察期終了時	投与群全体	42	-0.5	1.3	-3	0.0	2	-1.0	-0.1
		1 mg/日群	14	-0.4	1.5	-3	0.0	2	-1.3	0.4
		2 mg/日群	14	-0.7	1.5	-3	0.0	1	-1.6	0.1
		4 mg/日群	14	-0.5	1.2	-3	0.0	1	-1.2	0.2

1) 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」-投与前の「鎮痛剤の使用状況のスコア」

(b) VAS および変化量

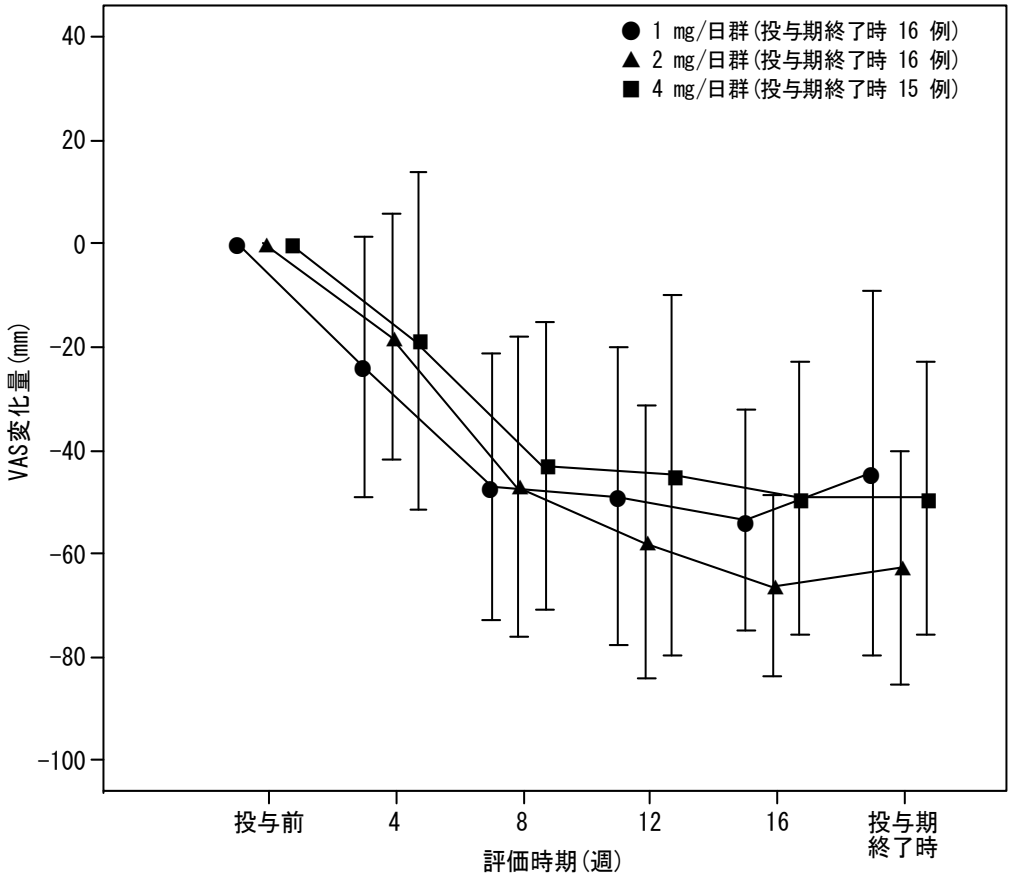
VAS 変化量の推移を図 2.7.6.1.1-5 に、各評価時期の VAS および変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.1-11 に示した。

投与群全体の VAS の平均値±標準偏差は、投与前および投与期終了時にそれぞれ 66.87±13.09 mm および 14.77±23.48 mm で、投与期終了時に著明な減少が認められた。

投与群全体の VAS 変化量の平均値±標準偏差は、投与期終了時に-52.11±29.05 mm、投与 4、8、12 および 16 週にそれぞれ-20.29±26.87 mm、-45.66±26.97 mm、-50.49±29.99 mm および -56.43±22.77 mm であった。各投与群の VAS および VAS 変化量は、いずれの群も投与群全体と同様に推移した。

投与 8 週における VAS 変化量の平均値±標準偏差は、1、2 および 4 mg/日群でそれぞれ -47.11±25.69 mm、-46.97±28.91 mm および-43.00±27.84 mm と、各投与群とも投与 8 週までに著明な減少が認められた。

解析対象:FAS　欠測値の補完:補完なし(OC)



（資料番号 5.3.5.1.1　図 11.4-4 から引用）

図 2.7.6.1.1-5　VAS 変化量の推移

表 2.7.6.1.1-11 VAS および変化量の要約統計量

解析対象:FAS 欠測値の補完:補完なし(OC)

VAS	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
測定値 (mm)	投与前	投与群全体	47	66.87	13.09	28.0	72.00	88.0	--	--
		1 mg/日群	16	63.53	14.28	28.0	71.00	80.0	--	--
		2 mg/日群	16	71.69	11.84	38.0	75.25	88.0	--	--
		4 mg/日群	15	65.30	12.35	39.0	68.50	83.0	--	--
	4週	投与群全体	47	46.58	27.96	0.0	51.50	100.0	--	--
		1 mg/日群	16	39.58	29.31	0.0	44.15	95.0	--	--
		2 mg/日群	16	53.63	24.83	0.0	53.00	91.0	--	--
		4 mg/日群	15	46.53	29.58	0.0	50.00	100.0	--	--
	8週	投与群全体	44	21.66	23.73	0.0	14.00	81.0	--	--
		1 mg/日群	14	18.36	21.86	0.0	10.50	73.0	--	--
		2 mg/日群	15	24.10	26.91	0.0	19.00	81.0	--	--
		4 mg/日群	15	22.30	23.33	0.0	13.00	64.5	--	--
	12週	投与群全体	44	16.83	26.34	0.0	3.75	100.0	--	--
		1 mg/日群	14	16.57	27.25	0.0	1.75	100.0	--	--
		2 mg/日群	15	13.30	22.18	0.0	4.00	81.0	--	--
		4 mg/日群	15	20.59	30.35	0.0	6.00	96.0	--	--
	16週	投与群全体	44	10.89	18.28	0.0	0.00	64.0	--	--
		1 mg/日群	14	11.86	18.95	0.0	4.50	56.0	--	--
		2 mg/日群	15	4.80	11.55	0.0	0.00	36.0	--	--
		4 mg/日群	15	16.07	22.14	0.0	2.00	64.0	--	--
	投与期終了時	投与群全体	47	14.77	23.48	0.0	1.00	88.0	--	--
		1 mg/日群	16	19.19	27.45	0.0	7.50	88.0	--	--
		2 mg/日群	16	9.13	20.59	0.0	0.00	74.0	--	--
		4 mg/日群	15	16.07	22.14	0.0	2.00	64.0	--	--
	後観察期終了時	投与群全体	44	50.34	27.72	0.0	46.50	100.0	--	--
		1 mg/日群	14	49.89	25.60	12.0	46.50	94.0	--	--
		2 mg/日群	16	54.63	24.88	12.0	58.25	86.0	--	--
		4 mg/日群	14	45.89	33.60	0.0	38.75	100.0	--	--
変化量[1] (mm)	4週	投与群全体	47	-20.29	26.87	-76.0	-17.00	55.0	-28.18	-12.40
		1 mg/日群	16	-23.95	25.11	-62.0	-19.00	22.5	-37.33	-10.57
		2 mg/日群	16	-18.06	23.79	-76.0	-15.25	11.5	-30.74	-5.38
		4 mg/日群	15	-18.77	32.67	-63.0	-24.00	55.0	-36.86	-0.68
	8週	投与群全体	44	-45.66	26.97	-88.0	-44.00	11.5	-53.86	-37.46
		1 mg/日群	14	-47.11	25.69	-80.0	-43.50	0.5	-61.94	-32.28
		2 mg/日群	15	-46.97	28.91	-88.0	-48.50	11.5	-62.98	-30.96
		4 mg/日群	15	-43.00	27.84	-83.0	-39.00	-0.5	-58.41	-27.59
	12週	投与群全体	44	-50.49	29.99	-88.0	-57.75	27.5	-59.61	-41.38
		1 mg/日群	14	-48.89	28.65	-80.0	-54.00	27.5	-65.43	-32.35
		2 mg/日群	15	-57.77	26.39	-88.0	-67.00	16.0	-72.38	-43.15
		4 mg/日群	15	-44.71	34.77	-83.0	-50.50	26.0	-63.97	-25.46
	16週	投与群全体	44	-56.43	22.77	-88.0	-62.75	11.5	-63.35	-49.51
		1 mg/日群	14	-53.61	21.28	-80.0	-60.75	-8.0	-65.89	-41.32
		2 mg/日群	15	-66.27	17.61	-88.0	-74.50	-33.5	-76.02	-56.52
		4 mg/日群	15	-49.23	26.36	-78.0	-54.00	11.5	-63.83	-34.63
	投与期終了時	投与群全体	47	-52.11	29.05	-88.0	-61.00	60.0	-60.64	-43.58
		1 mg/日群	16	-44.34	35.23	-80.0	-58.00	60.0	-63.12	-25.57
		2 mg/日群	16	-62.56	22.56	-88.0	-73.25	-7.0	-74.58	-50.54
		4 mg/日群	15	-49.23	26.36	-78.0	-54.00	11.5	-63.83	-34.63
	後観察期終了時	投与群全体	44	-17.32	27.11	-62.5	-13.00	47.5	-25.56	-9.08
		1 mg/日群	14	-15.57	24.20	-62.0	-15.00	27.0	-29.54	-1.60
		2 mg/日群	16	-17.06	26.07	-60.5	-10.50	18.0	-30.95	-3.17
		4 mg/日群	14	-19.36	32.45	-62.5	-16.00	47.5	-38.09	-0.62

1) VAS変化量=各評価時期のVAS測定値-投与前のVAS測定値

（資料番号 5.3.5.1.1 表 14.2-6 から引用）

PPS の成績は以下であった。

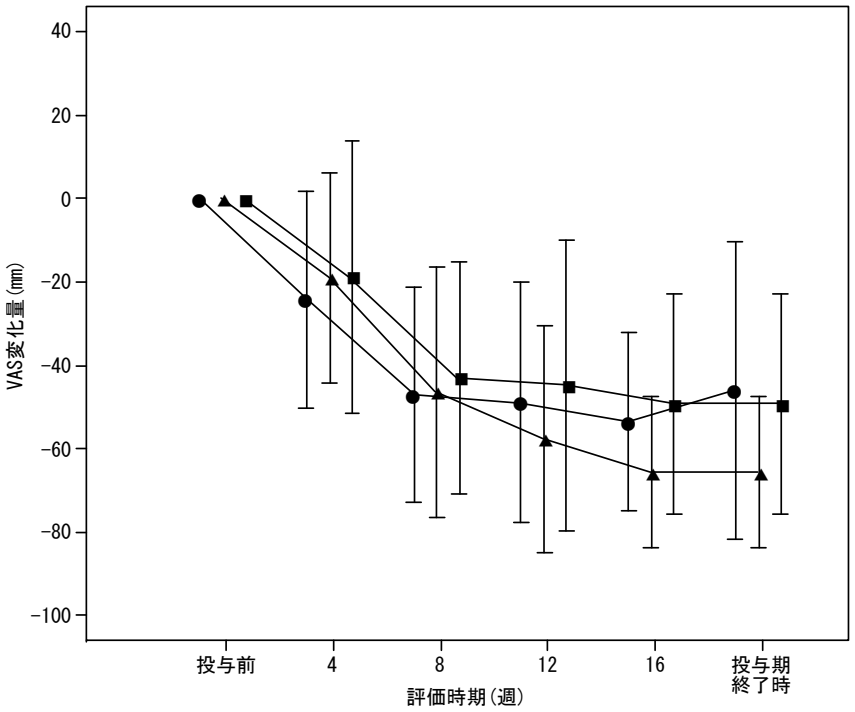
VAS 変化量の推移を図 2.7.6.1.1-6 に、各評価時期の VAS および変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.1-12 に示した。

投与群全体の VAS の平均値±標準偏差は、投与前および投与期終了時にそれぞれ 66.26±13.28 mm および 12.89±21.58 mm で、投与期終了時に著明な減少が認められた。

投与群全体の VAS 変化量の平均値±標準偏差は、投与期終了時に-53.38±28.58 mm、投与 4、8、12 および 16 週にそれぞれ-20.73±27.71 mm、-45.43±27.25 mm、-50.31±30.32 mm および -56.01±22.87 mm であった。各投与群の VAS および VAS 変化量は、いずれの群も投与群全体と同様に推移した。

投与 8 週における VAS 変化量の平均値±標準偏差は、1、2 および 4 mg/日群でそれぞれ -47.11±25.69 mm、-46.36±29.90 mm および-43.00±27.84 mm と、各投与群とも投与 8 週までに著明な減少が認められた。

解析対象:PPS　欠測値の補完:補完なし(OC)
評価項目:VAS変化量
グラフの表示:平均値、標準偏差



● 1 mg/日群(投与期終了時　　15 例)
▲ 2 mg/日群(投与期終了時　　14 例)
■ 4 mg/日群(投与期終了時　　15 例)

図 2.7.6.1.1-6　VAS 変化量の推移（PPS）

表 2.7.6.1.1-12 VAS および変化量の要約統計量（PPS）

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)

VAS	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
測定値（mm）	投与前	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	--	--
		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	--	--
	4週	投与群全体	44	45.53	28.51	0.0	50.50	100.0	--	--
		1 mg/日群	15	38.69	30.11	0.0	37.30	95.0	--	--
		2 mg/日群	14	51.79	25.96	0.0	52.50	91.0	--	--
		4 mg/日群	15	46.53	29.58	0.0	50.00	100.0	--	--
	8週	投与群全体	43	21.72	24.01	0.0	13.00	81.0	--	--
		1 mg/日群	14	18.36	21.86	0.0	10.50	73.0	--	--
		2 mg/日群	14	24.46	27.88	0.0	18.75	81.0	--	--
		4 mg/日群	15	22.30	23.33	0.0	13.00	64.5	--	--
	12週	投与群全体	43	16.84	26.65	0.0	3.50	100.0	--	--
		1 mg/日群	14	16.57	27.25	0.0	1.75	100.0	--	--
		2 mg/日群	14	13.11	23.00	0.0	3.50	81.0	--	--
		4 mg/日群	15	20.59	30.35	0.0	6.00	96.0	--	--
	16週	投与群全体	43	11.14	18.42	0.0	0.00	64.0	--	--
		1 mg/日群	14	11.86	18.95	0.0	4.50	56.0	--	--
		2 mg/日群	14	5.14	11.91	0.0	0.00	36.0	--	--
		4 mg/日群	15	16.07	22.14	0.0	2.00	64.0	--	--
	投与期終了時	投与群全体	44	12.89	21.58	0.0	0.50	88.0	--	--
		1 mg/日群	15	16.93	26.83	0.0	7.00	88.0	--	--
		2 mg/日群	14	5.14	11.91	0.0	0.00	36.0	--	--
		4 mg/日群	15	16.07	22.14	0.0	2.00	64.0	--	--
	後観察期終了時	投与群全体	42	50.58	27.84	0.0	46.50	100.0	--	--
		1 mg/日群	14	49.89	25.60	12.0	46.50	94.0	--	--
		2 mg/日群	14	55.96	24.58	12.0	58.25	86.0	--	--
		4 mg/日群	14	45.89	33.60	0.0	38.75	100.0	--	--
変化量[1)]（mm）	4週	投与群全体	44	-20.73	27.71	-76.0	-18.00	55.0	-29.16	-12.31
		1 mg/日群	15	-24.28	25.95	-62.0	-19.00	22.5	-38.65	-9.91
		2 mg/日群	14	-19.04	25.34	-76.0	-15.75	11.5	-33.67	-4.40
		4 mg/日群	15	-18.77	32.67	-63.0	-24.00	55.0	-36.86	-0.68
	8週	投与群全体	43	-45.43	27.25	-88.0	-43.00	11.5	-53.82	-37.04
		1 mg/日群	14	-47.11	25.69	-80.0	-43.50	0.5	-61.94	-32.28
		2 mg/日群	14	-46.36	29.90	-88.0	-45.75	11.5	-63.62	-29.09
		4 mg/日群	15	-43.00	27.84	-83.0	-39.00	-0.5	-58.41	-27.59
	12週	投与群全体	43	-50.31	30.32	-88.0	-57.00	27.5	-59.64	-40.98
		1 mg/日群	14	-48.89	28.65	-80.0	-54.00	27.5	-65.43	-32.35
		2 mg/日群	14	-57.71	27.38	-88.0	-67.00	16.0	-73.52	-41.90
		4 mg/日群	15	-44.71	34.77	-83.0	-50.50	26.0	-63.97	-25.46
	16週	投与群全体	43	-56.01	22.87	-88.0	-62.50	11.5	-63.05	-48.97
		1 mg/日群	14	-53.61	21.28	-80.0	-60.75	-8.0	-65.89	-41.32
		2 mg/日群	14	-65.68	18.12	-88.0	-73.50	-33.5	-76.14	-55.22
		4 mg/日群	15	-49.23	26.36	-78.0	-54.00	11.5	-63.83	-34.63
	投与期終了時	投与群全体	44	-53.38	28.58	-88.0	-61.75	60.0	-62.06	-44.69
		1 mg/日群	15	-46.03	35.79	-80.0	-59.00	60.0	-65.85	-26.21
		2 mg/日群	14	-65.68	18.12	-88.0	-73.50	-33.5	-76.14	-55.22
		4 mg/日群	15	-49.23	26.36	-78.0	-54.00	11.5	-63.83	-34.63
	後観察期終了時	投与群全体	42	-16.60	26.84	-62.5	-13.00	47.5	-24.96	-8.23
		1 mg/日群	14	-15.57	24.20	-62.0	-15.00	27.0	-29.54	-1.60
		2 mg/日群	14	-14.86	24.93	-57.5	-10.50	18.0	-29.25	-0.46
		4 mg/日群	14	-19.36	32.45	-62.5	-16.00	47.5	-38.09	-0.62

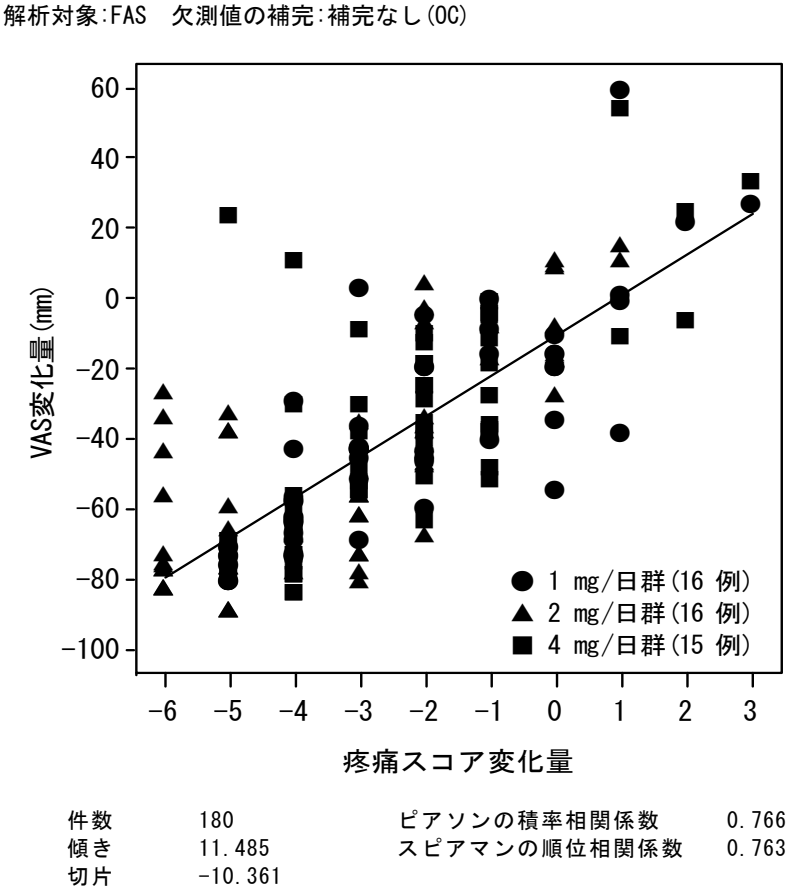
1) VAS変化量=各評価時期のVAS測定値-投与前のVAS測定値

(c) VAS 変化量と疼痛スコア変化量の相関

全例での VAS 変化量と疼痛スコア変化量の相関を図 2.7.6.1.1-7 に示した。

全例での VAS 変化量と疼痛スコア変化量との相関（ピアソンの積率相関係数）は r=0.766 であった。また、全例での VAS 変化量と疼痛の程度のスコア変化量および鎮痛剤の使用状況

のスコア変化量との相関は、それぞれ r=0.759 および r=0.622 であった（資料番号 5.3.5.1.1 図 14.2-1 および図 14.2-2）。



（資料番号 5.3.5.1.1 図 11.4-5 から引用）

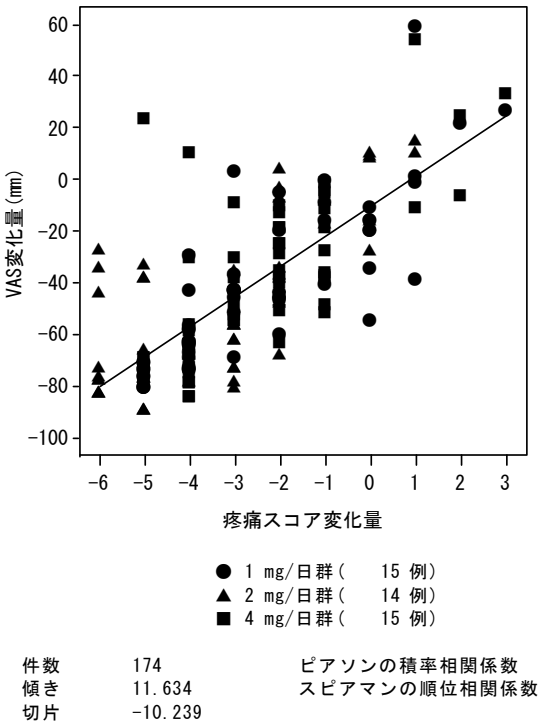
図 2.7.6.1.1-7 VAS 変化量と疼痛スコア変化量の相関

PPS の成績は以下であった。

全例での VAS 変化量と疼痛スコア変化量の相関を図 2.7.6.1.1-8 に示した。

全例での VAS 変化量と疼痛スコア変化量との相関（ピアソンの積率相関係数）は r=0.764 であった。また、全例での VAS 変化量と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との相関は、それぞれ r=0.755 および r=0.617 であった（付録図 2.7.6.1.1-15 および付録図 2.7.6.1.1-16）。

解析対象:PPS　欠測値の補完:補完なし(OC)
評価項目:VAS変化量と疼痛スコア変化量



件数	174	ピアソンの積率相関係数	0.764
傾き	11.634	スピアマンの順位相関係数	0.759
切片	-10.239		

図 2.7.6.1.1-8　VAS 変化量と疼痛スコア変化量の相関（PPS）

(d)　子宮サイズ縮小率

子宮サイズ縮小率を表 2.7.6.1.1-13 に示した。

投与期終了時における子宮サイズ縮小率の平均値±標準偏差は、投与群全体で16.59±28.06%であった。経時的推移は、投与 4、8、12 および 16 週に、それぞれ 10.29±25.02%、15.15±27.76%、18.46±29.63%および 19.16±26.68%であった。各投与群の縮小率はいずれの群も投与群全体と同様に推移した。各投与群とも縮小例が認められたものの、縮小率の平均値は 4 mg/日群の投与 12 週を除き 25%未満であった。

表 2.7.6.1.1-13 子宮サイズ縮小率

解析対象:FAS 欠測値の補完:補完なし(OC)

子宮サイズ	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
縮小率[1)] (%)	4週	投与群全体	47	10.29	25.02	-71.1	11.74	50.3
		1 mg/日群	16	7.16	26.73	-71.1	10.44	38.8
		2 mg/日群	16	4.59	27.99	-48.1	3.61	50.3
		4 mg/日群	15	19.71	17.59	-16.4	22.44	43.3
	8週	投与群全体	44	15.15	27.76	-93.9	19.47	52.2
		1 mg/日群	14	10.50	35.63	-93.9	16.71	52.2
		2 mg/日群	15	16.28	24.54	-49.5	19.83	45.5
		4 mg/日群	15	18.37	23.50	-22.9	19.92	49.8
	12週	投与群全体	44	18.46	29.63	-77.7	22.20	64.1
		1 mg/日群	14	7.99	33.69	-77.7	17.75	51.4
		2 mg/日群	15	19.23	28.27	-40.6	21.87	53.4
		4 mg/日群	15	27.46	25.41	-15.0	33.48	64.1
	16週	投与群全体	44	19.16	26.68	-42.0	24.27	54.0
		1 mg/日群	14	12.99	26.36	-42.0	14.76	54.0
		2 mg/日群	15	24.17	23.54	-30.6	31.40	53.4
		4 mg/日群	15	19.89	30.36	-40.3	36.54	48.5
	投与期終了時	投与群全体	47	16.59	28.06	-47.5	22.22	54.0
		1 mg/日群	16	10.37	25.56	-42.0	11.37	54.0
		2 mg/日群	16	19.70	28.95	-47.5	28.24	53.4
		4 mg/日群	15	19.89	30.36	-40.3	36.54	48.5

1) 縮小率(%)=(投与前の子宮サイズ(cm^3)-各評価時期の子宮サイズ(cm^3))/投与前の子宮サイズ(cm^3)×100
(資料番号 5.3.5.1.1 表 11.4-2 から引用)

PPS の成績は以下であった。

子宮サイズ縮小率を表 2.7.6.1.1-14 に示した。

投与期終了時における子宮サイズ縮小率の平均値±標準偏差は、投与群全体で19.20±26.63%であった。経時的推移は、投与 4、8、12 および 16 週に、それぞれ 13.31±22.30%、15.91±27.62%、19.84±28.52%および 19.87±26.57%であった。各投与群の縮小率はいずれの群も投与群全体と同様に推移した。

表 2.7.6.1.1-14 子宮サイズ縮小率（PPS）

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)

子宮サイズ	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
縮小率[1)] (%)	4週	投与群全体	44	13.31	22.30	-71.1	12.31	50.3
		1 mg/日群	15	8.06	27.41	-71.1	10.94	38.8
		2 mg/日群	14	12.08	20.52	-20.1	11.07	50.3
		4 mg/日群	15	19.71	17.59	-16.4	22.44	43.3
	8週	投与群全体	43	15.91	27.62	-93.9	19.77	52.2
		1 mg/日群	14	10.50	35.63	-93.9	16.71	52.2
		2 mg/日群	14	18.70	23.54	-49.5	21.56	45.5
		4 mg/日群	15	18.37	23.50	-22.9	19.92	49.8
	12週	投与群全体	43	19.84	28.52	-77.7	22.54	64.1
		1 mg/日群	14	7.99	33.69	-77.7	17.75	51.4
		2 mg/日群	14	23.51	23.78	-37.1	22.46	53.4
		4 mg/日群	15	27.46	25.41	-15.0	33.48	64.1
	16週	投与群全体	43	19.87	26.57	-42.0	25.08	54.0
		1 mg/日群	14	12.99	26.36	-42.0	14.76	54.0
		2 mg/日群	14	26.73	22.17	-30.6	33.71	53.4
		4 mg/日群	15	19.89	30.36	-40.3	36.54	48.5
	投与期終了時	投与群全体	44	19.20	26.63	-42.0	24.27	54.0
		1 mg/日群	15	11.49	26.05	-42.0	13.14	54.0
		2 mg/日群	14	26.73	22.17	-30.6	33.71	53.4
		4 mg/日群	15	19.89	30.36	-40.3	36.54	48.5
	後観察期終了時	投与群全体	42	9.77	23.31	-54.3	13.71	54.2
		1 mg/日群	14	10.49	23.39	-25.5	11.14	54.2
		2 mg/日群	14	10.75	23.64	-54.3	13.71	37.2
		4 mg/日群	14	8.06	24.56	-28.3	9.29	49.8

1) 縮小率(%)=(投与前の子宮サイズ(cm^3)-各評価時期の子宮サイズ(cm^3))/投与前の子宮サイズ(cm^3)×100

(e) 子宮筋層最大厚減少率

子宮筋層最大厚減少率を表 2.7.6.1.1-15 に示した。

投与期終了時における子宮筋層最大厚減少率の平均値±標準偏差は、投与群全体で6.66±15.80%であった。経時的推移は、投与 4、8、12 および 16 週に、それぞれ 1.72±13.32%、4.48±14.10%、9.87±17.65%および 7.01±15.95%であった。各投与群の減少率はいずれの群も投与群全体と同様に推移した。各投与群とも減少例が認められたものの、減少率の平均値は 4 mg/日群の投与 12 週を除き 10%未満であった。

表 2.7.6.1.1-15 子宮筋層最大厚減少率

解析対象:FAS 欠測値の補完:補完なし(OC)

子宮筋層最大厚	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
減少率[1)](%)	4週	投与群全体	47	1.72	13.32	-30.0	0.00	25.6
		1 mg/日群	16	-1.24	11.92	-26.3	-4.06	21.1
		2 mg/日群	16	-2.03	14.82	-30.0	0.00	23.3
		4 mg/日群	15	8.88	10.68	-11.8	7.89	25.6
	8週	投与群全体	44	4.48	14.10	-38.9	4.49	36.4
		1 mg/日群	14	2.29	18.62	-38.9	3.35	28.6
		2 mg/日群	15	5.49	14.10	-20.0	5.13	36.4
		4 mg/日群	15	5.53	9.09	-13.2	5.26	17.4
	12週	投与群全体	44	9.87	17.65	-22.2	9.41	58.8
		1 mg/日群	14	6.11	16.58	-22.2	4.29	31.6
		2 mg/日群	15	9.54	17.81	-21.4	5.26	45.5
		4 mg/日群	15	13.71	18.82	-13.2	11.11	58.8
	16週	投与群全体	44	7.01	15.95	-18.4	10.82	40.9
		1 mg/日群	14	3.16	16.25	-16.7	-2.08	27.3
		2 mg/日群	15	9.92	15.76	-17.9	13.64	40.9
		4 mg/日群	15	7.70	16.23	-18.4	11.11	40.7
	投与期終了時	投与群全体	47	6.66	15.80	-18.4	10.53	40.9
		1 mg/日群	16	1.86	15.55	-16.7	-5.21	27.3
		2 mg/日群	16	10.49	15.40	-17.9	13.76	40.9
		4 mg/日群	15	7.70	16.23	-18.4	11.11	40.7

1) 減少率(%)=(投与前の子宮筋層最大厚(cm)-各評価時期の子宮筋層最大厚(cm))/投与前の子宮筋層最大厚(cm)×100
（資料番号 5.3.5.1.1 表 11.4-3 から引用）

PPS の成績は以下であった。

子宮筋層最大厚減少率を表 2.7.6.1.1-16 に示した。

投与期終了時における子宮筋層最大厚減少率の平均値±標準偏差は、投与群全体で6.72±16.11%であった。経時的推移は、投与 4、8、12 および 16 週に、それぞれ 2.24±12.55%、4.82±14.08%、10.21±17.71%および 7.06±16.14%であった。各投与群の減少率はいずれの群も投与群全体と同様に推移した。

表 2.7.6.1.1-16 子宮筋層最大厚減少率（PPS）

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)

子宮筋層最大厚	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
減少率[1)] (%)	4週	投与群全体	44	2.24	12.55	-26.7	1.32	25.6
		1 mg/日群	15	-0.88	12.25	-26.3	-2.86	21.1
		2 mg/日群	14	-1.54	12.61	-26.7	0.00	23.3
		4 mg/日群	15	8.88	10.68	-11.8	7.89	25.6
	8週	投与群全体	43	4.82	14.08	-38.9	5.13	36.4
		1 mg/日群	14	2.29	18.62	-38.9	3.35	28.6
		2 mg/日群	14	6.59	13.94	-20.0	5.34	36.4
		4 mg/日群	15	5.53	9.09	-13.2	5.26	17.4
	12週	投与群全体	43	10.21	17.71	-22.2	10.26	58.8
		1 mg/日群	14	6.11	16.58	-22.2	4.29	31.6
		2 mg/日群	14	10.57	18.01	-21.4	7.76	45.5
		4 mg/日群	15	13.71	18.82	-13.2	11.11	58.8
	16週	投与群全体	43	7.06	16.14	-18.4	11.11	40.9
		1 mg/日群	14	3.16	16.25	-16.7	-2.08	27.3
		2 mg/日群	14	10.28	16.30	-17.9	13.76	40.9
		4 mg/日群	15	7.70	16.23	-18.4	11.11	40.7
	投与期終了時	投与群全体	44	6.72	16.11	-18.4	10.82	40.9
		1 mg/日群	15	2.42	15.92	-16.7	-4.17	27.3
		2 mg/日群	14	10.28	16.30	-17.9	13.76	40.9
		4 mg/日群	15	7.70	16.23	-18.4	11.11	40.7
	後観察期終了時	投与群全体	42	4.97	17.15	-24.2	1.61	54.5
		1 mg/日群	14	3.09	22.57	-24.2	-1.35	54.5
		2 mg/日群	14	6.81	13.47	-15.8	10.82	27.3
		4 mg/日群	14	5.01	15.15	-17.6	0.00	36.8

1) 減少率(%)=(投与前の子宮筋層最大厚(cm)-各評価時期の子宮筋層最大厚(cm))/投与前の子宮筋層最大厚(cm)×100

(f) 子宮腺筋症病巣サイズ縮小率

子宮腺筋症病巣サイズ縮小率を表 2.7.6.1.1-17 に示した。

投与期終了時における子宮腺筋症病巣サイズ縮小率の平均値±標準偏差は、投与群全体で29.97±43.97%であった。経時的推移は、投与 4、8、12 および 16 週に、それぞれ 11.58±39.82%、32.37±37.23%、32.96±36.31%および 35.30±39.80%であった。各投与群の縮小率はいずれの群も概ね投与群全体と同様に推移した。各投与群とも縮小例が認められたものの、評価例数が全体の 3 分の 1 程度と少数であったことから詳細の分析は困難であった。

表 2.7.6.1.1-17 子宮腺筋症病巣サイズ縮小率

解析対象:FAS 欠測値の補完:補完なし(OC)

子宮腺筋症病巣サイズ	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
縮小率[1)] (%)	4週	投与群全体	16	11.58	39.82	-59.1	12.45	81.8
		1 mg/日群	4	8.44	57.41	-50.0	10.60	62.6
		2 mg/日群	5	9.53	54.23	-59.1	0.00	81.8
		4 mg/日群	7	14.83	18.26	-18.8	15.71	36.6
	8週	投与群全体	15	32.37	37.23	-41.3	38.76	82.2
		1 mg/日群	3	46.35	32.18	20.0	36.84	82.2
		2 mg/日群	5	43.17	27.25	6.5	48.67	78.2
		4 mg/日群	7	18.67	44.50	-41.3	38.76	64.4
	12週	投与群全体	15	32.96	36.31	-28.0	36.84	85.3
		1 mg/日群	3	32.61	54.90	-24.3	36.84	85.3
		2 mg/日群	5	37.90	29.70	-5.4	38.37	78.2
		4 mg/日群	7	29.58	38.07	-28.0	35.00	77.6
	16週	投与群全体	15	35.30	39.80	-54.3	44.09	96.9
		1 mg/日群	3	30.01	77.09	-54.3	47.37	96.9
		2 mg/日群	5	55.82	22.44	23.2	60.47	76.1
		4 mg/日群	7	22.91	28.92	-11.7	10.86	65.8
	投与期終了時	投与群全体	16	29.97	43.97	-54.3	33.63	96.9
		1 mg/日群	4	10.00	74.58	-54.3	-1.32	96.9
		2 mg/日群	5	55.82	22.44	23.2	60.47	76.1
		4 mg/日群	7	22.91	28.92	-11.7	10.86	65.8

1) 縮小率(%)=(投与前の病巣サイズ(cm^3)-各評価時期の病巣サイズ(cm^3))/投与前の病巣サイズ(cm^3)×100
(資料番号 5.3.5.1.1 表 11.4-4 から引用)

PPS の成績は以下であった。

子宮腺筋症病巣サイズ縮小率を表 2.7.6.1.1-18 に示した。

投与期終了時における子宮腺筋症病巣サイズ縮小率の平均値±標準偏差は、投与群全体で34.67±41.23%であった。経時的推移は、投与 4、8、12 および 16 週に、それぞれ 21.03±32.51%、34.23±37.91%、35.70±36.04%および 34.67±41.23%であった。各投与群の縮小率はいずれの群も概ね投与群全体と同様に推移した。各投与群とも縮小例が認められたものの、評価例数が全体の 3 分の 1 程度と少数であったことから詳細の分析は困難であった。

表 2.7.6.1.1-18 子宮腺筋症病巣サイズ縮小率（PPS）

解析対象：PPS 欠測値の補完：補完なし（OC）

子宮腺筋症病巣サイズ	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
縮小率[1)]（%）	4週	投与群全体	14	21.03	32.51	-31.4	17.55	81.8
		1 mg/日群	3	27.93	51.64	-31.4	52.63	62.6
		2 mg/日群	4	26.70	44.23	-16.8	20.93	81.8
		4 mg/日群	7	14.83	18.26	-18.8	15.71	36.6
	8週	投与群全体	14	34.23	37.91	-41.3	39.04	82.2
		1 mg/日群	3	46.35	32.18	20.0	36.84	82.2
		2 mg/日群	4	52.35	20.69	27.9	51.66	78.2
		4 mg/日群	7	18.67	44.50	-41.3	38.76	64.4
	12週	投与群全体	14	35.70	36.04	-28.0	37.61	85.3
		1 mg/日群	3	32.61	54.90	-24.3	36.84	85.3
		2 mg/日群	4	48.72	19.89	35.4	40.65	78.2
		4 mg/日群	7	29.58	38.07	-28.0	35.00	77.6
	16週	投与群全体	14	34.67	41.23	-54.3	35.27	96.9
		1 mg/日群	3	30.01	77.09	-54.3	47.37	96.9
		2 mg/日群	4	58.75	24.78	23.2	67.84	76.1
		4 mg/日群	7	22.91	28.92	-11.7	10.86	65.8
	投与期終了時	投与群全体	14	34.67	41.23	-54.3	35.27	96.9
		1 mg/日群	3	30.01	77.09	-54.3	47.37	96.9
		2 mg/日群	4	58.75	24.78	23.2	67.84	76.1
		4 mg/日群	7	22.91	28.92	-11.7	10.86	65.8
	後観察期終了時	投与群全体	13	36.25	33.81	-30.3	36.05	92.0
		1 mg/日群	3	47.54	38.54	24.3	26.32	92.0
		2 mg/日群	4	55.65	18.67	36.1	56.11	74.3
		4 mg/日群	6	17.67	33.88	-30.3	24.37	59.0

1) 縮小率（%）=（投与前の病巣サイズ（cm^3）-各評価時期の病巣サイズ（cm^3））/投与前の病巣サイズ（cm^3）× 100

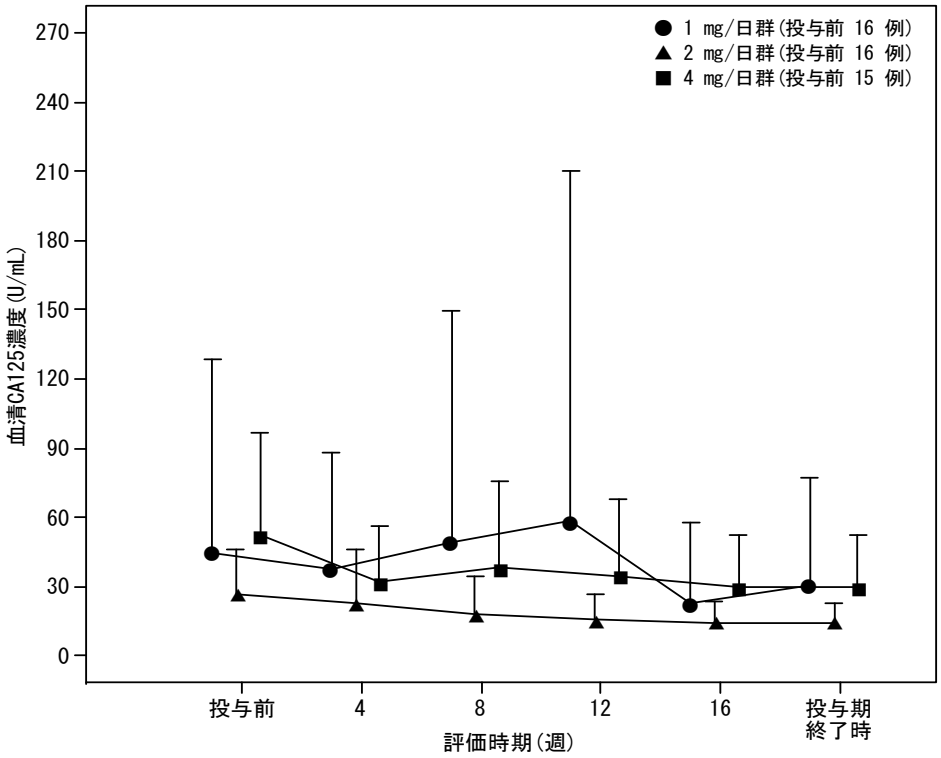
（g） 血清 CA125 濃度

血清 CA125 濃度の推移を図 2.7.6.1.1-9 に示した。

投与群全体の血清 CA125 濃度の平均値±標準偏差は、投与前および投与期終了時にそれぞれ 41.04±55.79 U/mL および 24.87±30.79 U/mL であった。経時的推移は、投与 4、8、12 および 16 週に、それぞれ 30.86±35.13 U/mL、34.79±61.41 U/mL、35.86±87.57 U/mL および 22.36±24.55 U/mL であった（資料番号 5.3.5.1.1 表 14.2-13）。各投与群の血清 CA125 濃度は、いずれの群も投与群全体と同様に推移した。

シフトテーブルでは「基準値上限超（35.0 U/mL 以上）から基準値内（35.0 U/mL 未満）」への変動について検討した。投与前に基準値上限超であった被験者は、投与群全体の約 3 分の 1 にあたる 17 例で、うち 8 例が投与期終了時に基準値内に低下した。経時的推移は、投与 4、8、12 および 16 週に、それぞれ 7/17 例、8/17 例、7/17 例および 8/17 例であった。各投与群ともいずれの時点においても基準値内への減少例が認められたものの、評価例数が全体の 3 分の 1 程度と少数であったことから詳細の分析は困難であった（資料番号 5.3.5.1.1 表 14.2-14）。

解析対象:FAS　欠測値の補完:補完なし(OC)



（資料番号 5.3.5.1.1　図 11.4-6 から引用）

図 2.7.6.1.1-9　血清 CA125 濃度の推移

PPS の成績は以下であった。

血清 CA125 濃度の推移を図 2.7.6.1.1-10 に示した。

投与群全体の血清 CA125 濃度の平均値±標準偏差は、投与前および投与期終了時にそれぞれ 42.72±57.26 U/mL および 25.68±31.67 U/mL であった。経時的推移は、投与 4、8、12 および 16 週に、それぞれ 32.04±36.02 U/mL、35.41±61.99 U/mL、36.45±88.52 U/mL および 22.65±24.77 U/mL であった（付録表 2.7.6.1.1-36）。各投与群の血清 CA125 濃度は、いずれの群も投与群全体と同様に推移した。

シフトテーブルでは「基準値上限超（35.0 U/mL 以上）から基準値内（35.0 U/mL 未満）」への変動について検討した。投与前に基準値上限超であった被験者は、投与群全体の約 3 分の 1 にあたる 17 例で、うち 8 例が投与期終了時に基準値内に低下した。経時的推移は、投与 4、8、12 および 16 週に、それぞれ 7/17 例、8/17 例、7/17 例および 8/17 例であった。各投与群ともいずれの時点においても基準値内への減少例が認められたものの、評価例数が全体の 3 分の 1 程度と少数であったことから詳細の分析は困難であった（付録表 2.7.6.1.1-37）。

解析対象:PPS　欠測値の補完:補完なし(OC)
評価項目:血清CA125濃度
グラフの表示:平均値、標準偏差

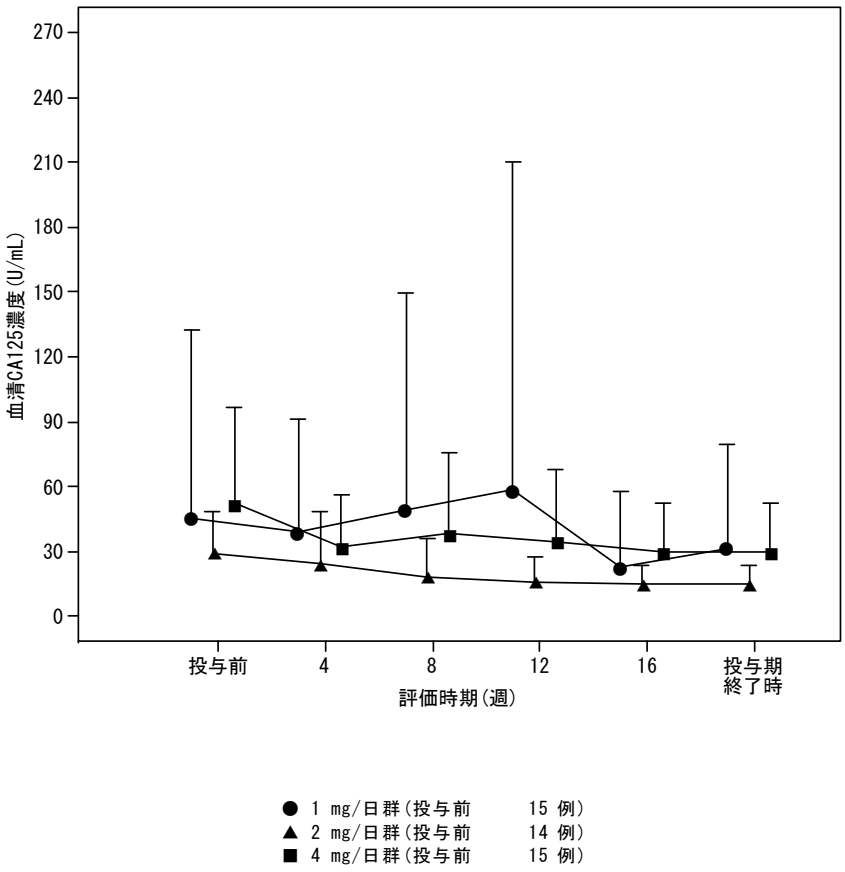


図 2.7.6.1.1-10　血清 CA125 濃度の推移（PPS）

（2） 血清エストラジオール濃度と反応の関係

血清エストラジオール濃度の個別推移を図 2.7.6.1.1-11 に、各評価時期の血清エストラジオール濃度の要約統計量を表 2.7.6.1.1-19 に示した。

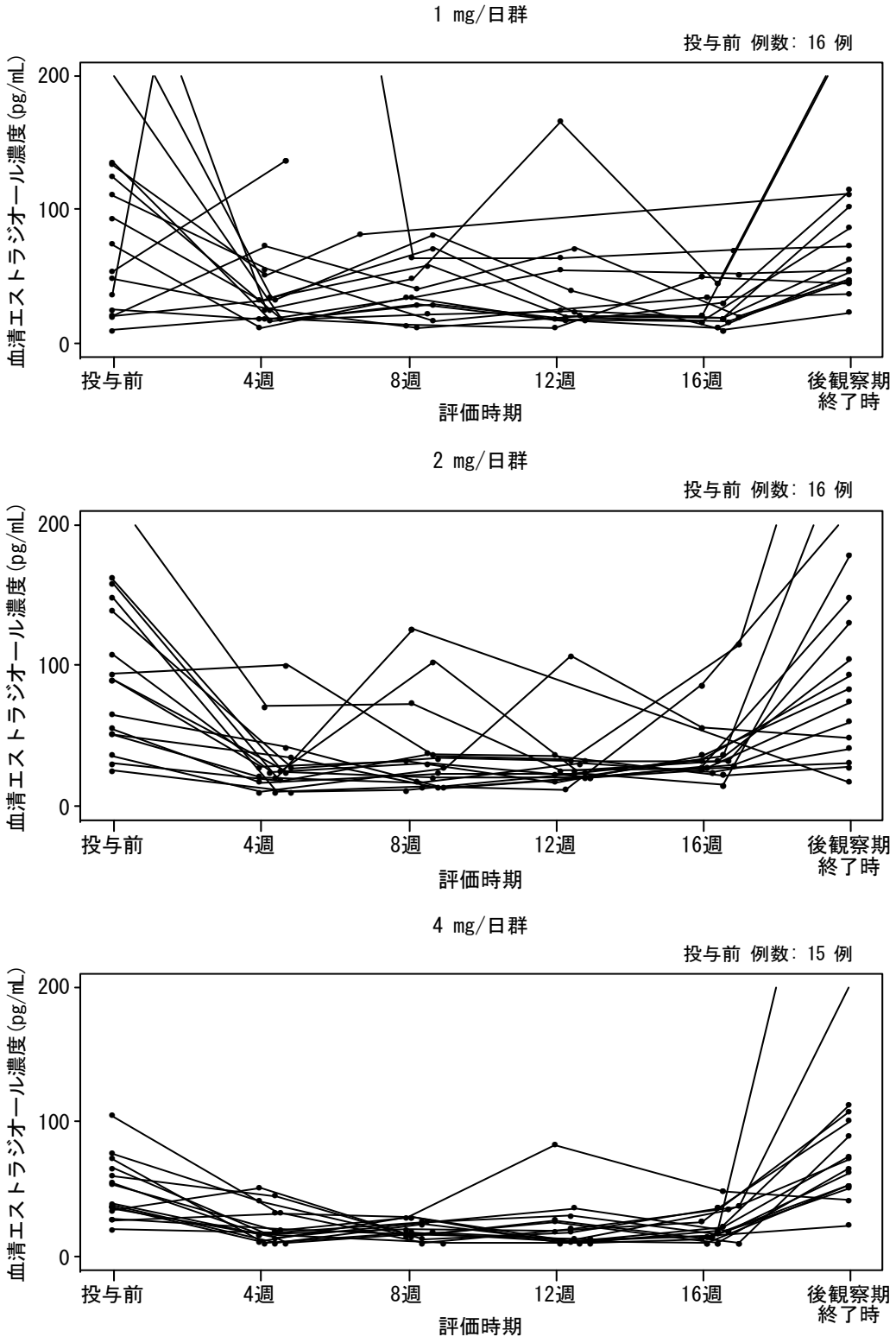
治験薬投与期の血清エストラジオール濃度の平均値および中央値は、1、2 および 4 mg/日群の用量に依存して低値で推移する傾向が認められた。

そのため、事後的に、治験薬投与期において経時的に測定された血清エストラジオール濃度について、投与群間差を確認したところ、有意な差が認められた（対数変換値による経時測定分散分析、p=0.0016）。さらに、対比統計量（1, 0, -1）を用いて用量反応性を確認したところ、用量反応関係が認められた（対比統計量を用いた対数変換値による経時測定分散分析、p=0.0015）（資料番号 5.3.5.3.1　表 11）。

平均血清エストラジオール濃度（治験薬投与期に得た全ての血清エストラジオール濃度の個別平均値）ごとの部分集団における各投与群の疼痛スコア変化量、子宮サイズ縮小率、子宮筋層最大厚減少率および子宮腺筋症病巣サイズ縮小率は、評価例数が少数のため比較が困

難であったものの、投与群全体で著しく異なる特筆すべき部分集団はなかった（資料番号 5.3.5.1.1 表 11.4-10、表 14.2-16、表 14.2-17 および表 14.2-18）。

解析対象:FAS　欠測値の補完:補完なし(OC)



（資料番号 5.3.5.1.1　図 11.4-7 から引用）

図 2.7.6.1.1-11　血清エストラジオール濃度の個別推移

表 2.7.6.1.1-19 血清エストラジオール濃度の要約統計量

解析対象:FAS 欠測値の補完:補完なし(OC)

血清エストラジオール濃度	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
測定値[1)] (pg/mL)	投与前	投与群全体	47	84.4	68.7	10	60.0	343
		1 mg/日群	16	105.9	94.4	10	84.0	343
		2 mg/日群	16	95.4	57.0	25	90.0	222
		4 mg/日群	15	49.9	23.1	20	39.0	105
	4週	投与群全体	47	44.0	96.6	10	24.0	671
		1 mg/日群	16	77.5	161.3	12	28.5	671
		2 mg/日群	16	30.1	23.9	10	24.0	100
		4 mg/日群	15	23.1	13.8	10	18.0	51
	8週	投与群全体	45	32.6	25.0	10	26.0	126
		1 mg/日群	14	39.8	21.9	12	35.0	81
		2 mg/日群	16	38.1	33.6	11	28.5	126
		4 mg/日群	15	19.9	6.8	10	18.0	29
	12週	投与群全体	44	30.7	28.9	10	21.0	166
		1 mg/日群	14	40.6	40.8	12	22.5	166
		2 mg/日群	15	29.5	22.4	12	23.0	107
		4 mg/日群	15	22.6	18.6	10	18.0	83
	16週	投与群全体	44	30.6	20.8	10	26.0	115
		1 mg/日群	14	29.6	18.1	10	20.5	70
		2 mg/日群	15	39.8	26.8	15	32.0	115
		4 mg/日群	15	22.2	11.9	10	19.0	49
	投与期終了時	投与群全体	47	36.0	29.6	10	27.0	137
		1 mg/日群	16	39.6	33.6	10	25.5	137
		2 mg/日群	16	45.2	33.7	15	32.0	126
		4 mg/日群	15	22.2	11.9	10	19.0	49
	後観察期終了時	投与群全体	46	103.4	87.6	17	73.5	425
		1 mg/日群	15	88.7	65.2	23	63.0	236
		2 mg/日群	16	118.0	97.7	17	88.5	371
		4 mg/日群	15	102.5	98.6	23	73.0	425

1) 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 14.2-15 から引用）

PPS の成績は以下であった。

血清エストラジオール濃度の個別推移を図 2.7.6.1.1-12 に、各評価時期の血清エストラジオール濃度の要約統計量を表 2.7.6.1.1-20 に示した。

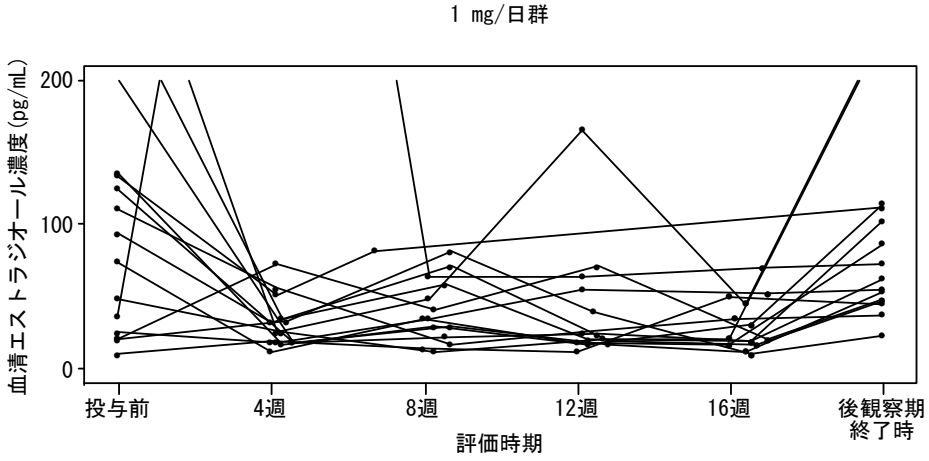
治験薬投与期の血清エストラジオール濃度の平均値および中央値は、1、2 および 4 mg/日群の用量に依存して低値で推移する傾向が認められた。

そのため、事後的に、治験薬投与期において経時的に測定された血清エストラジオール濃度について、投与群間差を確認したところ、有意な差が認められた（対数変換値による経時測定分散分析、p=0.0032）。さらに、対比統計量（1, 0, -1）を用いて用量反応性を確認したところ、用量反応関係が認められた(対比統計量を用いた対数変換値による経時測定分散分析、p=0.0019）（付録表 2.7.6.1.1-38）。

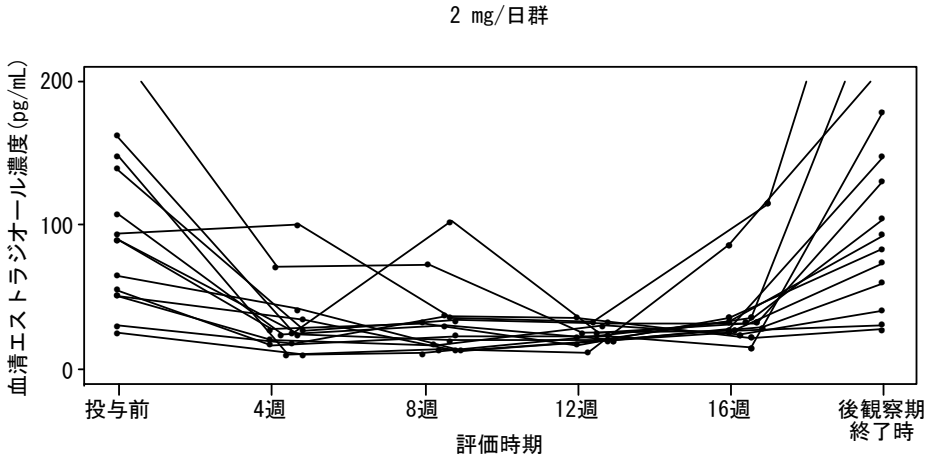
平均血清エストラジオール濃度（治験薬投与期に得た全ての血清エストラジオール濃度の個別平均値）ごとの部分集団における各投与群の疼痛スコア変化量、子宮サイズ縮小率、子宮筋層最大厚減少率および子宮腺筋症病巣サイズ縮小率は、評価例数が少数のため比較が困

難であったものの、投与群全体で著しく異なる特筆すべき部分集団はなかった（付録表 2.7.6.1.1-39、付録表 2.7.6.1.1-40、付録表 2.7.6.1.1-41 および付録表 2.7.6.1.1-42）。

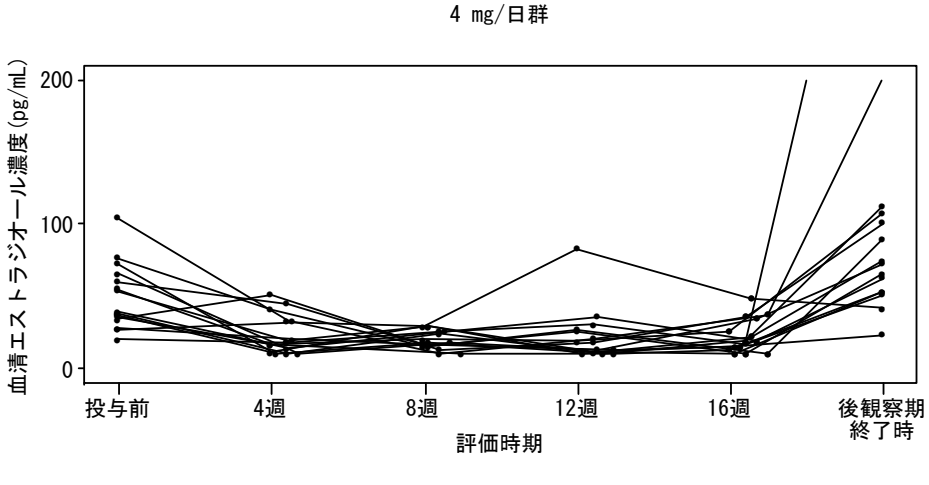
解析対象:PPS　欠測値の補完:補完なし(OC)



投与前 例数:　15 例



投与前 例数:　14 例



投与前 例数:　15 例

図 2.7.6.1.1-12　血清エストラジオール濃度の個別推移（PPS）

表 2.7.6.1.1-20 血清エストラジオール濃度の要約統計量（PPS）

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)

血清エストラジオール濃度	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
測定値[1)] (pg/mL)	投与前	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
		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
	4週	投与群全体	44	43.2	98.7	10	24.0	671
		1 mg/日群	15	73.5	166.2	12	25.0	671
		2 mg/日群	14	32.3	24.8	10	24.5	100
		4 mg/日群	15	23.1	13.8	10	18.0	51
	8週	投与群全体	43	30.5	21.0	10	26.0	103
		1 mg/日群	14	39.8	21.9	12	35.0	81
		2 mg/日群	14	32.6	25.9	11	26.5	103
		4 mg/日群	15	19.9	6.8	10	18.0	29
	12週	投与群全体	43	28.9	26.7	10	21.0	166
		1 mg/日群	14	40.6	40.8	12	22.5	166
		2 mg/日群	14	24.0	6.7	12	22.5	36
		4 mg/日群	15	22.6	18.6	10	18.0	83
	16週	投与群全体	43	30.0	20.7	10	26.0	115
		1 mg/日群	14	29.6	18.1	10	20.5	70
		2 mg/日群	14	38.6	27.4	15	30.5	115
		4 mg/日群	15	22.2	11.9	10	19.0	49
	投与期終了時	投与群全体	44	31.2	21.9	10	26.0	115
		1 mg/日群	15	33.1	22.1	10	21.0	82
		2 mg/日群	14	38.6	27.4	15	30.5	115
		4 mg/日群	15	22.2	11.9	10	19.0	49
	後観察期終了時	投与群全体	44	106.6	88.2	23	74.5	425
		1 mg/日群	15	88.7	65.2	23	63.0	236
		2 mg/日群	14	130.1	98.5	28	99.0	371
		4 mg/日群	15	102.5	98.6	23	73.0	425

1) 定量限界未満(10未満)の場合は、「10(pg/mL)」として扱う。

2.4 有効性の結論

PPS 44 例（1 mg/日群：15 例、2 mg/日群：14 例、4 mg/日群：15 例）を対象とし、MJR-35 の子宮腺筋症患者における有効性を検討した。

主要エンドポイントである疼痛スコアは、各投与群とも投与 8、12 および 16 週において著明に減少し、いずれの投与群も同程度の値で推移した。投与 8 週における疼痛スコア変化量の平均値は 1、2 および 4 mg/日群でそれぞれ-3.1、-3.4 および-2.5 と-3 点前後の値であった。疼痛スコア変化量の改善率は、各投与群とも投与 8、12 および 16 週に 70%を超え、いずれの投与群も同程度の値で推移した。投与 8 週の改善率は 1、2 および 4 mg/日群でそれぞれ 78.6%、92.9%および 80.0%であった。FAS 47 例の疼痛スコア変化量および改善率は、PPS と同様の結果であった。

副次エンドポイントでは、疼痛スコアの構成要素である疼痛の程度のスコアおよび鎮痛剤の使用状況のスコアにおいて、各投与群とも投与 8、12 および 16 週に平均値で 1 点を超えるスコアの減少が認められ、いずれの投与群も同程度の値で推移した。また、VAS についても、各投与群とも投与 8、12 および 16 週に著明な減少が認められた。全例での VAS 変化量と疼

痛スコア変化量、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との相関は、それぞれ r=0.766、r=0.759 および r=0.622 であった。

子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標として、子宮サイズ、子宮筋層最大厚、子宮腺筋症病巣サイズおよび血清 CA125 濃度を検討した。治験薬投与期を通じ、子宮サイズの縮小例あるいは子宮筋層最大厚の減少例は各投与群とも認められ、また、縮小率あるいは減少率の平均値は、4 mg/日群の投与 12 週を除き、それぞれ 25%未満あるいは 10%未満であった。子宮腺筋症病巣サイズの縮小例は各投与群とも認められたものの、評価例数は全体の 3 分の 1 程度であった。血清 CA125 濃度は各投与群とも基準値内への減少例が認められたものの、評価例数は全体の 3 分の 1 程度であった。

背景因子別およびベースライン別の部分集団における各投与群の疼痛スコア変化量は、評価例数が少数のため分析は困難であったが、部分集団間で投与群全体の疼痛スコア変化量が著しく異なる特筆すべき因子はなかった。

治験薬投与期の血清エストラジオール濃度は、1、2 および 4 mg/日群の用量に依存して低値で推移した。平均血清エストラジオール濃度（治験薬投与期に得た全ての血清エストラジオール濃度の個別平均値）ごとの部分集団における各投与群の疼痛スコア変化量、子宮サイズ縮小率、子宮筋層最大厚減少率および子宮腺筋症病巣サイズ縮小率は、評価例数が少数のため比較が困難であったものの、投与群全体で著しく異なる特筆すべき部分集団はなかった。

以上より、MJR-35 の子宮腺筋症患者に対する 16 週投与において、疼痛スコアを指標に、いずれの投与群も同程度の有効性が示唆された。

3. 安全性の評価

3.1 治験薬が投与された被験者数、期間および用量

安全性の解析に用いる解析対象は安全性解析対象集団とした。安全性解析対象の構成を図 2.7.6.1.1-13 に示した。解析対象は割付登録された 47 例全例（1 mg/日群：16 例、2 mg/日群：16 例、4 mg/日群：15 例）であった。

解析対象：割付登録例

割付登録例	47 例
1 mg/日群	16 例
2 mg/日群	16 例
4 mg/日群	15 例

安全性解析対象例	47 例
1 mg/日群	16 例
2 mg/日群	16 例
4 mg/日群	15 例

安全性解析対象除外例	0 例
1 mg/日群	0 例
2 mg/日群	0 例
4 mg/日群	0 例

（資料番号 5.3.5.1.1 図 12.1-1 から引用）

図 2.7.6.1.1-13 安全性解析対象の構成

治験薬の投与日数を表 2.7.6.1.1-21 に、総曝露量を表 2.7.6.1.1-22 に示した。

治験薬の投与日数は投与群全体で 116.0 日（中央値）であり、いずれの群も同程度であった。

治験薬の総曝露量（中央値）は、1、2 および 4 mg/日群で、それぞれ 113.75 mg、225.00 mg および 456.00 mg であり、治験実施計画書で規定した用量に応じた総曝露量であった。

表 2.7.6.1.1-21 治験薬の投与日数

解析対象：安全性解析対象集団

投与群	治験薬の投与日数（日間）[1]					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与群全体	47	111.9	16.2	41	116.0	120
1 mg/日群	16	108.4	22.4	41	116.5	120
2 mg/日群	16	111.3	16.5	50	114.5	120
4 mg/日群	15	116.1	2.2	113	116.0	120

1） 治験薬の投与日数（日間）=治験薬投与終了日−治験薬投与開始日+1
「治験薬投与終了日」が欠測の場合、治験薬投与期の「中止日（中止を判断した日）」を代入する。

（資料番号 5.3.5.1.1 表 12.1-1 から引用）

表 2.7.6.1.1-22 治験薬の総曝露量

解析対象：安全性解析対象集団

投与群	治験薬の総曝露量（mg）[1]					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与群全体	47	255.30	150.12	31.0	225.00	478.0
1 mg/日群	16	104.44	27.06	31.0	113.75	118.5
2 mg/日群	16	215.88	33.64	97.0	225.00	239.0
4 mg/日群	15	458.27	11.34	436.0	456.00	478.0

1） 治験薬の総曝露量（mg）=（各Visitの服薬錠数/2×1回投与量*）の総和
* 1回投与量の定義
・1 mg/日群：0.5 mg
・2 mg/日群：1 mg
・4 mg/日群：2 mg

（資料番号 5.3.5.1.1 表 12.1-2 から引用）

3.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.1.1-23 に示した。

安全性解析対象集団 47 例（1 mg/日群：16 例、2 mg/日群：16 例、4 mg/日群：15 例）について、主要エンドポイントである治験薬投与開始日以降における有害事象の発現率は、投与群全体で100%であった。また、副次エンドポイントである副作用の発現率も100%であった。

重度の有害事象は、1 mg/日群の 1 例 1 件に認められた。重度の有害事象は腎盂腎炎であり、治験薬との因果関係は否定された。

死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、投与群全体で 2 例 4 件（1 mg/日群：1 例 2 件、2 mg/日群：1 例 2 件）に認められ、いずれも副作用であった。当該副作用は、不正子宮出血 2 件、気分動揺、肝機能検査異常各 1 件であった。

表 2.7.6.1.1-23 有害事象の簡潔な要約

解析対象：安全性解析対象集団

有害事象発現状況（治験薬投与期および後観察期）	投与群全体			1 mg/日群			2 mg/日群			4 mg/日群		
	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）	件数
解析対象	47	--	--	16	--	--	16	--	--	15	--	--
有害事象	47	100.0	133	16	100.0	43	16	100.0	41	15	100.0	49
副作用	47	100.0	100	16	100.0	32	16	100.0	31	15	100.0	37
重度の有害事象	1	2.1	1	1	6.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0
重度の副作用	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
死亡に関連する有害事象[1]	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
死亡に関連する副作用[1]	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
その他の重篤な有害事象	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
その他の重篤な副作用	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
重要な有害事象	4	8.5	8	1	6.3	2	2	12.5	4	1	6.7	2
重要な副作用	4	8.5	8	1	6.3	2	2	12.5	4	1	6.7	2
投与中止に至った有害事象[2]	2	4.3	4	1	6.3	2	1	6.3	2	0	0.0	0
投与中止に至った副作用[2]	2	4.3	4	1	6.3	2	1	6.3	2	0	0.0	0

1） 死亡に関連する有害事象（副作用）とは、「転帰」にて「死亡」が選択された有害事象（副作用）を指す。
2） 投与中止に至った有害事象（副作用）とは、治験薬投与中に、「治験薬に対する処置」にて「中止（再投与なし）」が選択された有害事象（副作用）を指す。

（資料番号 5.3.5.1.1 表 12.2-1 から引用）

（2） 有害事象の分析

1） 主な有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.6.1.1-24 に、副作用の一覧を表 2.7.6.1.1-25 に示した。

投与群全体で 2 例以上に発現した有害事象は、不正子宮出血（47 例）、鼻咽頭炎（10 例）、下痢（5 例）、倦怠感（4 例）、頭痛（3 例）、月経過多（3 例）、膀胱炎（2 例）、細菌性膣炎（2 例）、浮動性めまい（2 例）、ほてり（2 例）、上腹部痛（2 例）、便秘（2 例）、悪心（2 例）および湿疹（2 例）であった。また、投与群全体で 2 例以上に発現した副作用は、不正子宮出血（47 例）、頭痛（3 例）、月経過多（3 例）、倦怠感（3 例）、膀胱炎（2 例）、浮動性めまい（2 例）、ほてり（2 例）、下痢（2 例）および湿疹（2 例）であった。これらの有害事象および副作用の種類および発現率に投与群による大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.1.1-24 有害事象の一覧

解析対象:安全性解析対象集団

用語辞書:MedDRA/J Ver.13.1

有害事象(治験薬投与期および後観察期)	投与群全体				1 mg/日群				2 mg/日群				4 mg/日群			
有害事象名 SOC(器官別大分類) PT(基本語)	対象例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	対象例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	対象例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	対象例数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	47	47	100.0	133	16	16	100.0	43	16	16	100.0	41	15	15	100.0	49
感染症および寄生虫症	47	16	34.0	18	16	7	43.8	8	16	4	25.0	4	15	5	33.3	6
鼻咽頭炎	47	10	21.3	11	16	4	25.0	4	16	3	18.8	3	15	3	20.0	4
膀胱炎	47	2	4.3	2	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	1	6.7	1
細菌性膣炎	47	2	4.3	2	16	2	12.5	2	16	0	0.0	0	15	0	0.0	0
胃腸炎	47	1	2.1	1	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	0	0.0	0
咽頭炎	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
腎盂腎炎	47	1	2.1	1	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	0	0.0	0
血液およびリンパ系障害	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
鉄欠乏性貧血	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
精神障害	47	3	6.4	3	16	2	12.5	2	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
不眠症	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
リビドー減退	47	1	2.1	1	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	0	0.0	0
気分動揺	47	1	2.1	1	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	0	0.0	0
神経系障害	47	6	12.8	6	16	2	12.5	2	16	1	6.3	1	15	3	20.0	3
頭痛	47	3	6.4	3	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	2	13.3	2
浮動性めまい	47	2	4.3	2	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
傾眠	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
心臓障害	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
動悸	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
血管障害	47	2	4.3	2	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	1	6.7	1
ほてり	47	2	4.3	2	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	1	6.7	1
胃腸障害	47	13	27.7	21	16	3	18.8	3	16	4	25.0	8	15	6	40.0	10
下痢	47	5	10.6	7	16	1	6.3	1	16	2	12.5	4	15	2	13.3	2
上腹部痛	47	2	4.3	2	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	2	13.3	2
便秘	47	2	4.3	2	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
悪心	47	2	4.3	2	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	1	6.7	1
腹部不快感	47	1	2.1	2	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	1	6.7	2
腹部膨満	47	1	2.1	1	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	0	0.0	0
腹痛	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
裂肛	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
消化不良	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
痔核	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
嘔吐	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	47	3	6.4	3	16	0	0.0	0	16	2	12.5	2	15	1	6.7	1
湿疹	47	2	4.3	2	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	1	6.7	1
蕁麻疹	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
関節痛	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
生殖系および乳房障害	47	47	100.0	65	16	16	100.0	24	16	16	100.0	18	15	15	100.0	23
不正子宮出血	47	47	100.0	62	16	16	100.0	23	16	16	100.0	17	15	15	100.0	22
月経過多	47	3	6.4	3	16	1	6.3	1	16	1	6.3	1	15	1	6.7	1
一般・全身障害および投与部位の状態	47	6	12.8	8	16	1	6.3	1	16	3	18.8	3	15	2	13.3	4
倦怠感	47	4	8.5	4	16	1	6.3	1	16	2	12.5	2	15	1	6.7	1
慢性疲労症候群	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
空腹	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
浮腫	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
発熱	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
臨床検査	47	3	6.4	3	16	2	12.5	2	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	47	1	2.1	1	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	0	0.0	0
ヘモグロビン減少	47	1	2.1	1	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	0	0.0	0
肝機能検査異常	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	47	1	2.1	1	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	0	0.0	0
関節捻挫	47	1	2.1	1	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	0	0.0	0

（資料番号 5.3.5.1.1 表 14.3-1 から引用）

表 2.7.6.1.1-25 副作用の一覧

解析対象:安全性解析対象集団

用語辞書:MedDRA/J Ver.13.1

副作用(治験薬投与期および後観察期)	投与群全体				1 mg/日群				2 mg/日群				4 mg/日群			
有害事象名 SOC(器官別大分類) PT(基本語)	対象例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	対象例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	対象例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	対象例数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	47	47	100.0	100	16	16	100.0	32	16	16	100.0	31	15	15	100.0	37
感染症および寄生虫症	47	2	4.3	2	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	1	6.7	1
膀胱炎	47	2	4.3	2	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	1	6.7	1
血液およびリンパ系障害	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
鉄欠乏性貧血	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
精神障害	47	3	6.4	3	16	2	12.5	2	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
不眠症	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
リビドー減退	47	1	2.1	1	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	0	0.0	0
気分動揺	47	1	2.1	1	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	0	0.0	0
神経系障害	47	5	10.6	5	16	2	12.5	2	16	0	0.0	0	15	3	20.0	3
頭痛	47	3	6.4	3	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	2	13.3	2
浮動性めまい	47	2	4.3	2	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
心臓障害	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
動悸	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
血管障害	47	2	4.3	2	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	1	6.7	1
ほてり	47	2	4.3	2	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	1	6.7	1
胃腸障害	47	8	17.0	10	16	2	12.5	2	16	2	12.5	4	15	4	26.7	4
下痢	47	2	4.3	3	16	0	0.0	0	16	1	6.3	2	15	1	6.7	1
腹部不快感	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
腹部膨満	47	1	2.1	1	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	0	0.0	0
上腹部痛	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
裂肛	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
便秘	47	1	2.1	1	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	0	0.0	0
痔核	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
悪心	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
皮膚および皮下組織障害	47	3	6.4	3	16	0	0.0	0	16	2	12.5	2	15	1	6.7	1
湿疹	47	2	4.3	2	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	1	6.7	1
蕁麻疹	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
生殖系および乳房障害	47	47	100.0	65	16	16	100.0	24	16	16	100.0	18	15	15	100.0	23
不正子宮出血	47	47	100.0	62	16	16	100.0	23	16	16	100.0	17	15	15	100.0	22
月経過多	47	3	6.4	3	16	1	6.3	1	16	1	6.3	1	15	1	6.7	1
一般・全身障害および投与部位の状態	47	5	10.6	6	16	1	6.3	1	16	2	12.5	2	15	2	13.3	3
倦怠感	47	3	6.4	3	16	1	6.3	1	16	1	6.3	1	15	1	6.7	1
空腹	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
浮腫	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
発熱	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	0	0.0	0	15	1	6.7	1
臨床検査	47	2	4.3	2	16	1	6.3	1	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0
ヘモグロビン減少	47	1	2.1	1	16	1	6.3	1	16	0	0.0	0	15	0	0.0	0
肝機能検査異常	47	1	2.1	1	16	0	0.0	0	16	1	6.3	1	15	0	0.0	0

（資料番号 5.3.5.1.1 表 14.3-2 から引用）

2） 注目すべき有害事象

治験薬投与中の注目すべき有害事象として、不正子宮出血および貧血関連の有害事象（鉄欠乏性貧血およびヘモグロビン減少）を集計した。注目すべき有害事象は全て副作用であった。

(a) 不正子宮出血

不正子宮出血の副作用発現率および発現件数は、投与群全体で 100%（47/47 例）および 59 件であった。投与開始から発現までの日数の中央値は、投与群全体で 12.0 日であった。投与群全体の消失時期は、治験薬投与中が 26/59 件(44.1%)、治験薬投与終了後が 33/59 件(55.9%)であり、後観察期終了時までに全件で消失が確認された。不正子宮出血に対する治験薬の処置は、中止 2/59 件（3.4%、1 mg/日群：1 件、2 mg/日群：1 件）、中断 2/59 件（3.4%、2 mg/日群：1 件、4 mg/日群：1 件、いずれも 6 日間の短期休薬）で、併用薬剤あるいは併用療法

の処置は 6/59 件（10.2%、1 mg/日群：1 件、2 mg/日群：1 件、4 mg/日群：4 件）であった。いずれの項目についても、投与群による大きな違いは認められなかった。

中等度の不正子宮出血が 10 例（1 mg/日群：4 例、2 mg/日群：2 例、4 mg/日群：4 例）に認められ、うち治験薬の投与中止 2 例（1 mg/日群：1 例、2 mg/日群：1 例）、中断 2 例（2 mg/日群：1 例、4 mg/日群：1 例、いずれも 6 日間の短期休薬）であった。

（b） 貧血関連の有害事象

貧血関連の有害事象の副作用発現率および発現件数は、投与群全体で 4.3%（2/47 例）および 2 件（1 mg/日群：1 件、2 mg/日群：1 件）であった。

1 mg/日群のヘモグロビン減少（症例番号 1037）は、投与開始から発現までの日数が 114 日で、投与期終了時である投与 16 週に発現し、発現時のヘモグロビン値は 10.2 g/dL であった。発現日である治験薬投与終了日から 62 日後に消失が確認された。本事象に対する処置はなかった。

2 mg/日群の鉄欠乏性貧血（症例番号 1030）は、投与開始から発現までの日数が 42 日で、発現時のヘモグロビン値は 9.6 g/dL であった。発現日から 37 日後の投与期間中に消失が確認された。合併症の鉄欠乏性貧血のためクエン酸第一鉄ナトリウムを内服中であったが、本事象に対し、治験薬の中断（6 日間の短期休薬）および含糖酸化鉄の注射が処置された。

3.3 死亡、その他の重篤な有害事象および重要な有害事象

（1） 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験において死亡、その他の重篤な有害事象例は認められなかった。

（2） 重要な有害事象

重要な有害事象の一覧を表 2.7.6.1.1-26 に示した。重要な有害事象（副作用）は、1、2 および 4 mg/日群で、それぞれ 1 例 2 件（症例番号 1052：不正子宮出血、気分動揺）、2 例 4 件（症例番号 1015：不正子宮出血、肝機能検査異常、1030：不正子宮出血、鉄欠乏性貧血）および 1 例 2 件（症例番号 1035：倦怠感、不正子宮出血）であった。いずれも治験薬の投与中止または中断に至った副作用であった。

表 2.7.6.1.1-26 重要な有害事象の一覧

解析対象：一次登録例

投与群	症例番号	年齢（歳）	有害事象名 基本語（PT）[1] （医師記載名）	重症度	重篤度	投与期間[2]（日間）	発現時期[3]（日目）	持続期間[4]（日後）	治験薬の処置	治験薬以外の処置[5]	転帰	治験薬との因果関係
1 mg/日群	1052	46	不正子宮出血（不正出血）	中等度	.	41	4	42	中止	なし	回復	否定できない
			気分動揺（気分変動）	中等度	.	41	7	39	中止	なし	回復	否定できない
2 mg/日群	1015	46	不正子宮出血（不正出血）	中等度	.	50	35	48	中止	なし	回復	否定できない
			肝機能検査異常（肝機能検査値上昇（AST, ALT, γ-GTP, LDH））	中等度	.	50	43	147	中止	あり	未回復	否定できない
	1030	47	不正子宮出血（不正出血）	中等度	.	114	25	95	中断	なし	回復	否定できない
			鉄欠乏性貧血（鉄欠乏性貧血の悪化）	中等度	.	114	42	37	中断	あり	回復	否定できない
4 mg/日群	1035	45	倦怠感（倦怠感）	中等度	.	117	14	191	中断	あり	回復	否定できない
			不正子宮出血（不正出血）	中等度	.	117	31	94	中断	あり	回復	否定できない

1) MedDRA/J Ver.13.1
2) 治験薬投与終了日−治験薬投与開始日+1
3) 有害事象発現日−治験薬投与開始日+1
「治験薬投与期および後観察期」に発現した有害事象の場合のみ算出する。（「前観察期」に発現した有害事象の場合は欠測）
4) 有害事象回復日または転帰確認日−有害事象発現日
5) 併用薬剤、併用療法による処置を指す。

（資料番号 5.3.5.1.1 表 14.3-14 から引用）

3.4 臨床検査値の評価

（1） 治験期間を通しての臨床検査値

投与群全体の血液学的検査ならびに血液生化学的検査および尿検査（定量）のうち、投与期間中に統計学的に有意な変化が認められた項目が散見された（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側 5%）（資料番号 5.3.5.1.1 表 14.3-15 および表 14.3-16）。また、「基準値内から基準値上限超」および「基準値内から基準値下限未満」への変動について検討した結果、いずれの投与群も統計学的に有意な変動は認められなかった（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側 5%）（資料番号 5.3.5.1.1 表 14.3-17 および表 14.3-18）。

一般臨床検査値の有意な変化は、いずれも一過性であり、治験薬投与期または後観察期に投与前値に復した。また、各一般臨床検査値の平均値および中央値は治験薬投与期および後観察期を通じて全て基準値内で推移した。

尿検査（定性）の各項目とも、いずれの投与群も統計学的に有意な変化は認められなかった（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側 5%）（資料番号 5.3.5.1.1 表 14.3-19 および表 14.3-20）。

（2） 個々の被験者の臨床的に重要な異常

有害事象と判断された一般臨床検査値を表 2.7.6.1.1-27 および表 2.7.6.1.1-28 に示した。

有害事象と判断された一般臨床検査値は、ヘモグロビン減少（症例番号 1037、1 mg/日群）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（症例番号 1025、1 mg/日群）および肝機能検査異常（症例番号 1015、2 mg/日群）であった。

症例番号 1037（1 mg/日群）は、合併症として鉄欠乏性貧血を有していたものの、投与前のヘモグロビン値が 12.2 g/dL であり無治療であった。投与期間中に発現した中等度の不正子宮出血に伴い、投与 16 週に軽度のヘモグロビン減少（10.2 g/dL、副作用）を発現した。再来月経観察後の後観察期終了時にさらにヘモグロビン値が低下した（8.7 g/dL）ため、フェジン注射による処置を施行し、発現から 62 日後に回復した（11.4 g/dL）。

症例番号 1025（1 mg/日群）は、投与 16 週に軽度の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（76 IU/L、因果関係なし）を発現した。無処置で経過観察とし、発現から 67 日後に回復（37 IU/L）を確認した。

症例番号 1015（2 mg/日群）は、合併症として脂肪肝を有し、治験薬投与開始 42 日後に、中等度の肝機能検査異常（ALT（120 IU/L）、AST（76 IU/L）、γ-GTP（145 IU/L）および LDH（216 IU/L））が発現した。このときロキソニンを連日使用中であった。治験薬およびロキソニンが肝機能検査異常に関与する可能性を考慮し、両剤を休薬とし無治療の経過観察とした。休薬期間中の 3 週間、肝機能検査値の改善は認められなかったため治験薬投与期の中止を判断した。最終投与日から 20 週間調査したが肝機能検査値の改善は認められなかった。治験責任医師は「薬剤性によるものではなく合併症脂肪肝の悪化とも思われる」と判断した。

表 2.7.6.1.1-27　有害事象と判断された血液学的検査値一覧

評価時期	症例番号1037 1 mg/日群	
	来院日	ヘモグロビン（g/dL）
一次登録時	20[redacted]/05/31	10.1
投与前	同年06/28	12.2
4週	同年08/05	12.8
8週	同年09/06	12.3
12週	同年09/30	10.7
16週	同年10/28	10.2
投与期終了時	同年10/28	10.2
後観察期終了時	同年12/02	8.7
--	同年12/19	10.4
--	同年12/29	11.4

--：評価時期のデータとして採用されなかった

（資料番号 5.3.5.1.1　表 12.4-1 から引用）

※一部変更承認情報提供時に置き換え（表 2.7.6.1.1-27の「投与前」以降の「来院日」の年を「同年」とした）

表 2.7.6.1.1-28 有害事象と判断された血液生化学的検査値一覧

評価時期	症例番号1025 1 mg/日群		症例番号1015 2 mg/日群				
	来院日	γ-GTP (IU/L)	来院日	AST(GOT) (IU/L)	ALT(GPT) (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	LDH (IU/L)
投与前	20[redacted]/04/19	49	20[redacted]/04/08	45	63	114	181
8週	同年07/20	52	同年08/17	100	144	165	249
16週	同年09/16	76	.	.	.	.	.
投与期終了時	同年09/16	76	同年08/17	100	144	165	249
--	同年11/22	37	同年09/05	107	146	116	201

--：評価時期のデータとして採用されなかった

（資料番号 5.3.5.1.1 表 12.4-2 から引用）

3.5 身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

（1） 体重

体重の測定値および変化量を表 2.7.6.1.1-29 に示した。

体重は、投与群全体で投与 8 週に統計学的に有意な減少が認められた（Wilcoxon 1 標本検定、p=0.027）ものの、投与 16 週には有意な変化は認められなかった（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側 5%）。各投与群とも、有意な変化は認められなかった（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側 5%）。体重に関する有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.1-29 体重

解析対象：安全性解析対象集団

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	投与前からの変化（Wilcoxon 1標本検定）
体重 (kg)	投与群全体	測定値	投与前	47	52.84	9.26	37.6	52.50	84.8	--
			8週	45	52.04	9.48	36.8	51.40	85.4	--
			16週	44	51.75	8.47	37.1	51.70	76.8	--
			投与期終了時	46	52.52	9.65	37.1	51.95	85.4	--
		変化量[1)]	8週	45	-0.59	1.65	-4.8	-0.90	3.5	p=0.027
			16週	44	-0.15	2.16	-6.0	-0.20	3.8	p=0.676
			投与期終了時	46	-0.12	2.11	-6.0	-0.20	3.8	p=0.744
	1 mg/日群	測定値	投与前	16	51.57	8.48	37.6	51.95	71.0	--
			8週	14	49.80	8.41	36.8	49.90	70.0	--
			16週	14	50.01	8.77	37.1	50.40	71.8	--
			投与期終了時	15	50.22	8.49	37.1	50.60	71.8	--
		変化量[1)]	8週	14	-0.93	1.84	-4.5	-0.85	1.7	p=0.101
			16週	14	-0.72	1.96	-3.4	-0.95	2.2	p=0.210
			投与期終了時	15	-0.64	1.92	-3.4	-0.50	2.2	p=0.248
	2 mg/日群	測定値	投与前	16	53.85	10.86	43.2	52.05	84.8	--
			8週	16	53.41	11.16	41.6	52.15	85.4	--
			16週	15	51.85	7.88	41.3	51.60	74.0	--
			投与期終了時	16	53.95	11.33	41.3	51.85	85.4	--
		変化量[1)]	8週	16	-0.44	1.65	-4.8	-0.20	1.6	p=0.487
			16週	15	0.07	2.49	-6.0	-0.20	3.8	p=0.815
			投与期終了時	16	0.10	2.41	-6.0	0.10	3.8	p=0.753
	4 mg/日群	測定値	投与前	15	53.11	8.67	39.4	52.70	74.0	--
			8週	15	52.67	8.69	37.9	51.90	73.4	--
			16週	15	53.28	9.01	38.7	52.40	76.8	--
			投与期終了時	15	53.28	9.01	38.7	52.40	76.8	--
		変化量[1)]	8週	15	-0.44	1.51	-2.0	-1.00	3.5	p=0.224
			16週	15	0.17	2.00	-3.6	-0.20	3.7	p=0.903
			投与期終了時	15	0.17	2.00	-3.6	-0.20	3.7	p=0.903

1） 変化量=各評価時期の測定値-投与前の測定値

（資料番号 5.3.5.1.1 表 12.5-1 から引用）

※一部変更承認情報提供時に置き換え（表 2.7.6.1.1-28の「8週」以降の「来院日」の年を「同年」とした）

（2） 標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図の波形異常の集計を表 2.7.6.1.1-30 に示した。

波形異常発現率は、投与群全体で投与前に 12.8%（6/47 例）、投与期終了時に 6.7%（3/45 例）であった。いずれの投与群も波形異常発現率の増加は認められなかった。標準 12 誘導心電図に関する有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.1-30 標準 12 誘導心電図の波形異常の集計

解析対象：安全性解析対象集団

項目	投与群	評価時期	波形異常		
			対象例数	波形異常例数	発現率（%）
標準12誘導心電図	投与群全体	投与前	47	6	12.8
		16週	44	3	6.8
		投与期終了時	45	3	6.7
	1 mg/日群	投与前	16	3	18.8
		16週	14	3	21.4
		投与期終了時	15	3	20.0
	2 mg/日群	投与前	16	2	12.5
		16週	15	0	0.0
		投与期終了時	15	0	0.0
	4 mg/日群	投与前	15	1	6.7
		16週	15	0	0.0
		投与期終了時	15	0	0.0

（資料番号 5.3.5.1.1 表 12.5-2 から引用）

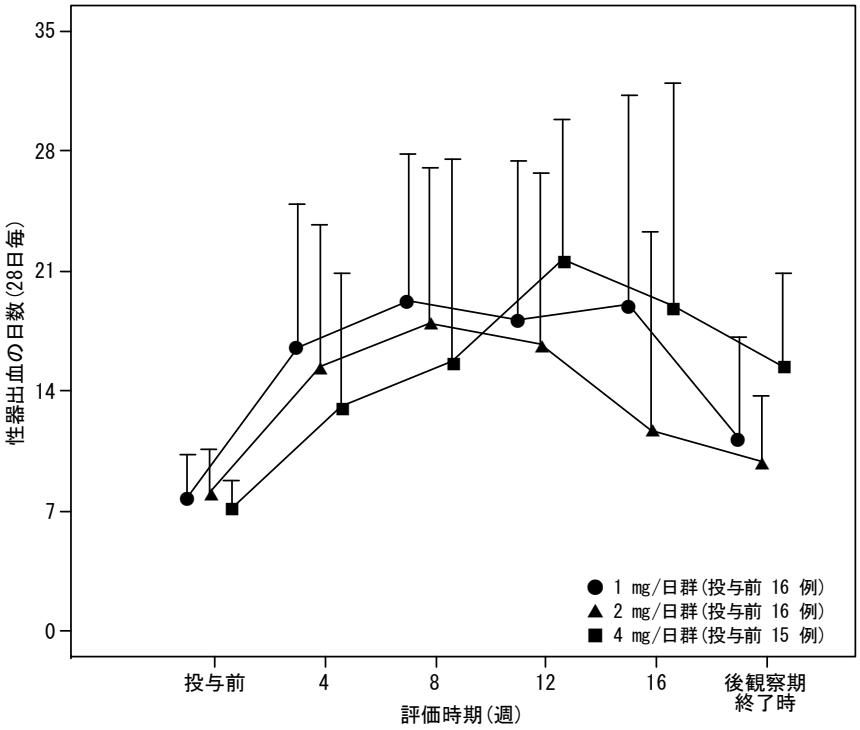
（3） 性器出血の日数および程度

1） 性器出血の日数

各投与群における各評価時期の性器出血の日数（28 日毎）の推移を図 2.7.6.1.1-14 に示した。

投与 4～16 週の評価時期を通じて性器出血が全例に認められた。投与群全体における性器出血の日数の平均値±標準偏差は、投与 4、8、12 および 16 週にそれぞれ、15.1±8.1 日、17.6±9.8 日、18.9±9.2 日および 16.5±12.5 日であった。各投与群とも、投与 8 週または 12 週に性器出血の日数が最も増加し、以降は減少する傾向が認められた。

解析対象：安全性解析対象集団



（資料番号 5.3.5.1.1 図 12.5-1 から引用）

図 2.7.6.1.1-14 性器出血の日数（28 日毎）の推移

2） 性器出血の程度

投与開始後 28 日毎の観察期間中で最も重い性器出血の程度について、各投与群における各評価時期の性器出血の程度（28 日毎）を表 2.7.6.1.1-31 に示した。

各観察期間中の最も程度の重い性器出血の割合は、各投与群とも投与 4 週には「通常の月経程度」以上の割合が高かったが、投与 8 週以降は「通常の月経より少ない」以下の性器出血の割合が増加した。

消退出血と考えられる性器出血 [1)]（投与終了後に一時的に増加、あるいは投与終了後 5 日以内に一過性に発現）が発現した被験者は 31 例（1 mg/日群：11 例、2 mg/日群：8 例、4 mg/日群：12 例）であった。

表 2.7.6.1.1-31 性器出血の程度（28 日毎）

解析対象：安全性解析対象集団

投与群	評価時期		性器出血の程度(28日毎)					合計
			出血なし	ごく少量	通常の月経より少ない	通常の月経程度	通常の月経より多い	
投与群全体	投与前	例数	0	0	0	24	23	47
		%	0.0	0.0	0.0	51.1	48.9	--
	4週	例数	0	2	2	27	16	47
		%	0.0	4.3	4.3	57.4	34.0	--
	8週	例数	4	7	20	11	3	45
		%	8.9	15.6	44.4	24.4	6.7	--
	12週	例数	1	10	23	8	2	44
		%	2.3	22.7	52.3	18.2	4.5	--
	16週	例数	4	10	18	8	4	44
		%	9.1	22.7	40.9	18.2	9.1	--
	後観察期終了時	例数	1	0	1	19	25	46
		%	2.2	0.0	2.2	41.3	54.3	--
1 mg/日群	投与前	例数	0	0	0	9	7	16
		%	0.0	0.0	0.0	56.3	43.8	--
	4週	例数	0	0	0	12	4	16
		%	0.0	0.0	0.0	75.0	25.0	--
	8週	例数	0	1	9	4	0	14
		%	0.0	7.1	64.3	28.6	0.0	--
	12週	例数	0	3	7	3	1	14
		%	0.0	21.4	50.0	21.4	7.1	--
	16週	例数	1	1	8	3	1	14
		%	7.1	7.1	57.1	21.4	7.1	--
	後観察期終了時	例数	1	0	0	5	9	15
		%	6.7	0.0	0.0	33.3	60.0	--
2 mg/日群	投与前	例数	0	0	0	4	12	16
		%	0.0	0.0	0.0	25.0	75.0	--
	4週	例数	0	1	0	8	7	16
		%	0.0	6.3	0.0	50.0	43.8	--
	8週	例数	0	5	7	2	2	16
		%	0.0	31.3	43.8	12.5	12.5	--
	12週	例数	1	4	8	1	1	15
		%	6.7	26.7	53.3	6.7	6.7	--
	16週	例数	2	6	5	2	0	15
		%	13.3	40.0	33.3	13.3	0.0	--
	後観察期終了時	例数	0	0	1	10	5	16
		%	0.0	0.0	6.3	62.5	31.3	--
4 mg/日群	投与前	例数	0	0	0	11	4	15
		%	0.0	0.0	0.0	73.3	26.7	--
	4週	例数	0	1	2	7	5	15
		%	0.0	6.7	13.3	46.7	33.3	--
	8週	例数	4	1	4	5	1	15
		%	26.7	6.7	26.7	33.3	6.7	--
	12週	例数	0	3	8	4	0	15
		%	0.0	20.0	53.3	26.7	0.0	--
	16週	例数	1	3	5	3	3	15
		%	6.7	20.0	33.3	20.0	20.0	--
	後観察期終了時	例数	0	0	0	4	11	15
		%	0.0	0.0	0.0	26.7	73.3	--

（資料番号 5.3.5.1.1 表 14.3-22 から引用）

(4) 月経の程度および再来月経発来までの日数

月経の程度が投与開始前より重くなった被験者は、投与群全体で 10 例（1 mg/日群：4 例、2 mg/日群：0 例、4 mg/日群：6 例）であった。

投与終了から再来月経までの日数を表 2.7.6.1.1-32 に示した。投与終了日（または中止日）から再来月経発来までの日数の平均値±標準偏差は、投与群全体で 29.7±8.1 日であり、いずれの投与群も同程度の日数であった。

再来月経に関する有害事象は、投与群全体で月経過多が 3 例 3 件（1 mg/日群：1 例 1 件、2 mg/日群：1 例 1 件、4 mg/日群：1 例 1 件）であった。いずれの有害事象も軽度で、翌月経時に消失した。

表 2.7.6.1.1-32　再来月経までの日数の要約統計量

解析対象：安全性解析対象集団

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
再来月経までの日数[1)]（日）	後観察期	投与群全体	44	29.7	8.1	19	27.0	54
		1 mg/日群	14	27.6	7.7	19	25.5	45
		2 mg/日群	16	32.4	7.7	23	30.0	53
		4 mg/日群	14	28.6	8.6	22	25.0	54

1) 再来月経までの日数（日）=月経開始年月日−治験薬投与終了日

（資料番号 5.3.5.1.1　表 12.5-4 から引用）

（5） 骨密度

骨密度の変化率を表 2.7.6.1.1-33 に示した。

投与期終了時における骨密度変化率の平均値±標準偏差は、1、2 および 4 mg/日群で、それぞれ-0.21±2.65%、-0.29±2.19%、-1.10±1.65%であった。3%を超える骨密度減少が認められた被験者は 7 例（1 mg/日群：2 例、2 mg/日群：3 例、4 mg/日群：2 例）であった。そのうち、5%を超える骨密度減少が認められた被験者は 1 mg/日群の 1 例（症例番号 1037）であった。

3%を超える骨密度減少が認められた被験者において、骨代謝マーカー（I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド、デオキシピリジノリン）が基準値を逸脱して上昇した被験者は認められなかった。

5%を超える骨密度減少が認められた被験者の骨密度変化率は-5.9%であり、投与前および投与期終了時の骨密度は、それぞれ 1.126 g/cm^2 および 1.060 g/cm^2 と（資料番号 5.3.7.1.1　表 16.2.7-10）、投与期終了時においても若年成人平均値を上回っていた（YAM：1.011±0.119 g/cm^2）[2)]。骨密度減少は認められたものの、骨代謝マーカーの上昇は認められないことから、有害事象ではないことを治験責任医師に確認した。なお、投与群全体で骨密度に関する有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.1-33 骨密度の変化率

解析対象：安全性解析対象集団

骨密度	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
変化率[1)] (%)	16週	投与群全体	43	-0.60	2.18	-5.9	-0.11	5.1
		1 mg/日群	14	-0.36	2.68	-5.9	-0.01	5.1
		2 mg/日群	14	-0.29	2.19	-3.8	-0.01	3.8
		4 mg/日群	15	-1.10	1.65	-4.3	-1.24	1.0
	投与期終了時	投与群全体	44	-0.54	2.19	-5.9	-0.11	5.1
		1 mg/日群	15	-0.21	2.65	-5.9	0.10	5.1
		2 mg/日群	14	-0.29	2.19	-3.8	-0.01	3.8
		4 mg/日群	15	-1.10	1.65	-4.3	-1.24	1.0

1) 変化率(%)=各評価時期の骨密度の変化量(g/cm^2)/投与前の骨密度(g/cm^2)×100

（資料番号 5.3.5.1.1 表 12.5-5 から引用）

(6) 治験薬に対する被験者の印象

投与期終了時に調査した治験薬に対する被験者の印象の集計を表 2.7.6.1.1-34 に示した。

「今後ともぜひ使いたい」および「使いたい」の割合は、投与群全体で合わせて 76.1%（35/46 例）であった。一方、「使いたくない」および「二度と使いたくない」の割合は、投与群全体で合わせて 23.9%（11/46 例）であり、いずれの投与群も同程度の割合であった。

「使いたくない」および「二度と使いたくない」という印象をもった理由を表 2.7.6.1.1-35 に示した。「使いたくない」および「二度と使いたくない」という印象をもった被験者 11 例のうち 9 例が、その理由に不正子宮出血を挙げた。

表 2.7.6.1.1-34 治験薬に対する被験者の印象の集計

解析対象：安全性解析対象集団

投与群		治験薬に対する被験者の印象（投与期終了時）					合計
		今後ともぜひ使いたい	使いたい	使いたくない	二度と使いたくない	調査不能	
投与群全体	例数	8	27	10	1	0	46
	%	17.4	58.7	21.7	2.2	0.0	--
1 mg/日群	例数	2	9	3	1	0	15
	%	13.3	60.0	20.0	6.7	0.0	--
2 mg/日群	例数	3	10	3	0	0	16
	%	18.8	62.5	18.8	0.0	0.0	--
4 mg/日群	例数	3	8	4	0	0	15
	%	20.0	53.3	26.7	0.0	0.0	--

（資料番号 5.3.5.1.1 表 12.5-6 から引用）

表 2.7.6.1.1-35 「使いたくない」「二度と使いたくない」を選択した理由

解析対象：安全性解析対象集団

投与群	治験薬に対する被験者の印象	その印象をもった理由
1 mg/日群	使いたくない	不正出血あるから
1 mg/日群	使いたくない	不正出血が続くから
1 mg/日群	使いたくない	痛みに対して期待していたほど効果がなかった
1 mg/日群	二度と使いたくない	いらいら感や気分のおち込みが辛く、内服が出来ない。不正出血や痛みもある。服薬メリットが感じられない。
2 mg/日群	使いたくない	不正出血が多かったため
2 mg/日群	使いたくない	不正出血があった　貧血になりフェロミアを内服する機会が増えた
2 mg/日群	使いたくない	不正出血が続き、生理用品を手放せないのが辛い。
4 mg/日群	使いたくない	不正出血が続くため
4 mg/日群	使いたくない	倦怠感、微熱が続き、動悸があったことも気になる。
4 mg/日群	使いたくない	不定期な出血が予想より多く、痛みは改善されたが使用しにくい。
4 mg/日群	使いたくない	不正出血が続くから

（資料番号 5.3.7.1.1　表 16.2.7-11 から改変）

3.6　安全性の結論

安全性評価の解析対象 47 例（1 mg/日群：16 例、2 mg/日群：16 例、4 mg/日群：15 例）について、MJR-35 の子宮腺筋症患者における安全性を検討した。

主要エンドポイントである治験薬投与開始日以降における有害事象の発現率は、投与群全体で 100%であった。また、副次エンドポイントである副作用の発現率も 100%であった。有害事象および副作用の種類および発現率に投与群による大きな違いは認められなかった。

死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。

重要な有害事象は、不正子宮出血（1 mg/日群：1 例、2 mg/日群：2 例、4 mg/日群：1 例）、気分動揺（1 mg/日群：1 例）、肝機能検査異常（2 mg/日群：1 例）、鉄欠乏性貧血（2 mg/日群：1 例）および倦怠感（4 mg/日群：1 例）であった。いずれも治験薬の投与中止または中断に至った副作用であった。

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

中等度の不正子宮出血が 10 例（1 mg/日群：4 例、2 mg/日群：2 例、4 mg/日群：4 例）に認められ、うち治験薬の投与中止 2 例（1 mg/日群：1 例、2 mg/日群：1 例）、中断 2 例（2 mg/日群：1 例、4 mg/日群：1 例、いずれも 6 日間の短期休薬）であったが、いずれの投与群にも重篤または重度の不正子宮出血および貧血関連の有害事象は認められなかった。

一般臨床検査および体重について、有意な変化を示した項目はあったものの、いずれも一過性であり、各項目の平均値および中央値は全て基準値内で推移した。また、標準 12 誘導心電図および骨密度について、いずれの投与群も投与前後で特筆すべき変化はなかった。

性器出血は全例に認められた。28 日毎の観察期間中の性器出血の日数は、各投与群とも、投与 8 週または 12 週に最も増加し、以降は減少する傾向が認められた。また、各観察期間中の最も程度の重い性器出血の割合は、各投与群とも投与 4 週には「通常の月経程度」以上の割合が高かったが、投与 8 週以降は「通常の月経より少ない」以下の性器出血の割合が増加した。

再来月経が確認された 44 例について、投与終了日（または中止日）から再来月経発来までの日数の平均値±標準偏差は 29.7±8.1 日であり、いずれの投与群も同程度の日数であった。

治験薬に対する被験者の印象が「使いたくない」および「二度と使いたくない」の割合は23.9%で、いずれの投与群も同程度の割合であった。「使いたくない」および「二度と使いたくない」という印象をもった被験者 11 例のうち 9 例が、その理由に不正子宮出血を挙げた。

有害事象および副作用の種類、発現率、重症度、および転帰について、各投与群とも問題は認められなかった。不正子宮出血は全例に認められたものの、重篤または重度の不正子宮出血および貧血関連の有害事象はなく、また、治験薬の投与中止 2 例を除き投与継続は可能であった。

以上より、MJR-35 は、子宮腺筋症患者に対する 16 週間の投与において、いずれの投与群も同程度の忍容性が認められた。

4. 考察と結論

子宮腺筋症患者を対象に、MJR-35（1、2 および 4 mg/日）を 1 日 2 回 16 週投与し、有効性および安全性を探索的に検討した。

疼痛スコアは、各投与群とも投与 8、12 および 16 週に著明に減少し、投与 8 週における疼痛スコア変化量は-3 点前後の値であった。また、いずれの群も 80%前後の被験者で疼痛スコア変化量が-2 以上の改善が認められた。疼痛スコアの著明な減少が観察されたこと、ならびに疼痛スコア変化量と VAS 変化量との相関が認められたことから、子宮腺筋症患者の疼痛症状に対する評価指標として疼痛スコアを用いることは妥当と考えられた。

各投与群とも子宮サイズの縮小例および子宮筋層最大厚の減少例が認められたものの、いずれの群にも大きな変化は認められなかった。子宮腺筋症病巣サイズは、評価例数が少数にとどまった。したがって、これらの副次エンドポイントにより、MJR-35 の子宮腺筋症に対する治療効果を評価可能か、さらなる検討が必要と考えられた。

治験薬投与期の血清エストラジオール濃度は、MJR-35 の用量に依存して低値で推移した。子宮腺筋症はエストロゲン依存性の疾患と考えられること[3)]から、本治験では明確にならなかったものの、血清エストラジオール濃度の低下により有効性に寄与する可能性が考えられた。

本治験で認められた副作用の種類、発現率は、子宮内膜症患者において知られている事象の範疇にあり（「ディナゲスト錠 1mg、ディナゲスト OD 錠 1mg　医薬品インタビューフォーム、2014 年 11 月改訂（改訂第 7 版）」参照）、いずれの投与群にも子宮腺筋症に特有と思われる事象は認められなかった。

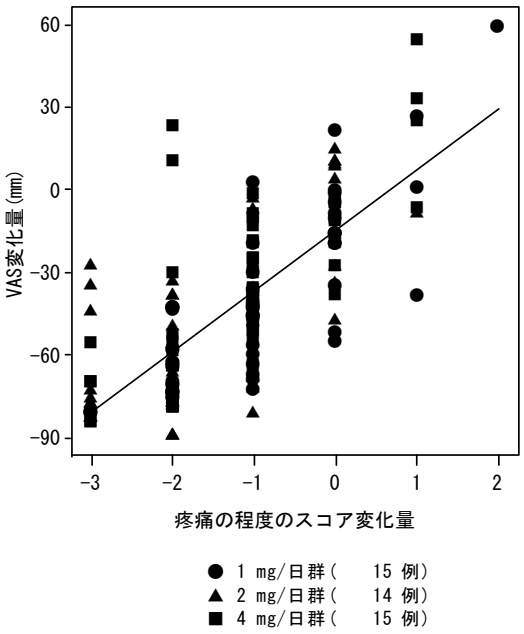
主な副作用は不正子宮出血で、1、2 および 4 mg/日群の 47 例全例に認められた。不正子宮出血による治験薬の投与中止は 1 および 2 mg/日群の各 1 例、中断は 2 および 4 mg/日群の各 1 例（いずれも 6 日間の短期休薬）であった。また、不正子宮出血に随伴したと考えられる貧血関連の副作用（鉄欠乏性貧血およびヘモグロビン減少）の発現率は投与群全体で 4.3%（2/47 例）であった。いずれの不正子宮出血も治験期間中に回復し、重度または重篤なものは認められなかった。

血清エストラジオール濃度が、MJR-35 の用量に依存して低値で推移したものの、いずれの投与群の骨密度変化率も、子宮内膜症承認時の成績で認められた変動（投与 24 週：-1.56±2.41%、投与 52 週：-1.74±2.24%）の範囲内であった。また、骨代謝マーカーの特筆すべき上昇も認められなかったことから、いずれの投与群においても投与 16 週での骨密度に対する影響は軽微と考えられた。

以上、MJR-35（1、2 および 4 mg/日）は、いずれの投与群も子宮腺筋症患者の疼痛症状を改善することが期待された。また、いずれの投与群も同程度の忍容性が認められ、子宮腺筋症患者に対して 16 週間安全に投与可能と考えられた。

2.7.6 個々の試験のまとめ（前期第 II 相試験（試験番号 MJR3511A21））＜付録＞

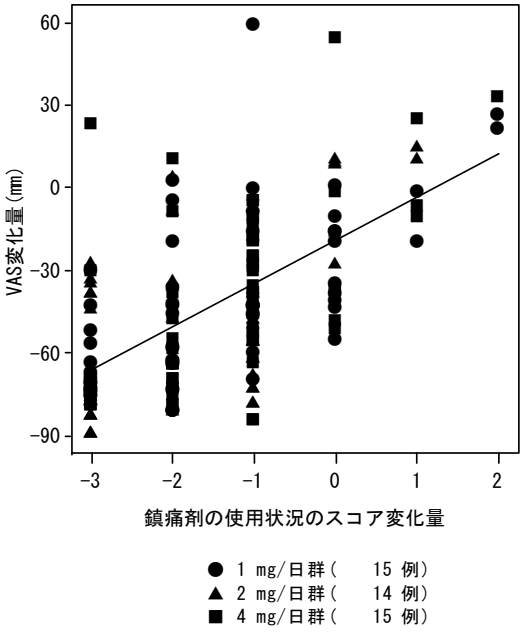
解析対象:PPS　欠測値の補完:補完なし(OC)
評価項目:VAS変化量と疼痛の程度のスコア変化量



件数	174	ピアソンの積率相関係数	0.755
傾き	21.895	スピアマンの順位相関係数	0.751
切片	-14.589		

図 2.7.6.1.1-15　VAS 変化量と疼痛の程度のスコア変化量の相関（PPS）

解析対象:PPS　欠測値の補完:補完なし(OC)
評価項目:VAS変化量と鎮痛剤の使用状況のスコア変化量



件数	174	ピアソンの積率相関係数	0.617
傾き	15.760	スピアマンの順位相関係数	0.595
切片	−18.850		

図 2.7.6.1.1-16　VAS 変化量と鎮痛剤の使用状況のスコア変化量の相関（PPS）

表 2.7.6.1.1-36 血清 CA125 濃度および血清 CA125 濃度変化量の要約統計量（PPS）

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)

血清CA125濃度	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
測定値[1)] (U/mL)	投与前	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	--	--
		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	--	--
	4週	投与群全体	44	32.04	36.02	2.9	17.50	173.0	--	--
		1 mg/日群	15	39.07	52.32	2.9	14.60	173.0	--	--
		2 mg/日群	14	24.37	24.44	6.1	16.05	103.0	--	--
		4 mg/日群	15	32.17	24.14	4.5	25.80	88.3	--	--
	8週	投与群全体	43	35.41	61.99	3.3	13.40	384.0	--	--
		1 mg/日群	14	49.36	100.37	3.3	11.35	384.0	--	--
		2 mg/日群	14	18.57	17.36	6.0	12.70	71.6	--	--
		4 mg/日群	15	38.10	37.54	5.0	21.90	136.0	--	--
	12週	投与群全体	43	36.45	88.52	4.3	13.20	581.0	--	--
		1 mg/日群	14	58.36	151.82	4.3	10.60	581.0	--	--
		2 mg/日群	14	16.18	11.00	5.1	12.60	39.4	--	--
		4 mg/日群	15	34.92	33.15	5.1	26.00	122.0	--	--
	16週	投与群全体	43	22.65	24.77	4.6	13.40	134.0	--	--
		1 mg/日群	14	22.84	34.81	4.6	10.05	134.0	--	--
		2 mg/日群	14	14.84	9.21	5.0	14.00	41.3	--	--
		4 mg/日群	15	29.77	22.83	5.0	24.80	78.1	--	--
	投与期終了時	投与群全体	44	25.68	31.67	4.6	14.00	156.0	--	--
		1 mg/日群	15	31.71	48.03	4.6	10.70	156.0	--	--
		2 mg/日群	14	14.84	9.21	5.0	14.00	41.3	--	--
		4 mg/日群	15	29.77	22.83	5.0	24.80	78.1	--	--
	後観察期終了時	投与群全体	42	43.48	49.82	5.4	20.55	280.0	--	--
		1 mg/日群	14	44.26	73.79	5.4	14.35	280.0	--	--
		2 mg/日群	14	31.36	21.48	9.5	22.90	65.7	--	--
		4 mg/日群	14	54.82	40.30	6.8	57.20	106.0	--	--
変化量[2)] (U/mL)	4週	投与群全体	44	-10.68	41.57	-210.0	-3.40	83.4	-23.31	1.96
		1 mg/日群	15	-6.71	63.28	-210.0	-1.80	83.4	-41.75	28.33
		2 mg/日群	14	-5.04	15.39	-31.1	-4.95	38.3	-13.93	3.84
		4 mg/日群	15	-19.90	30.74	-80.1	-6.40	19.5	-36.92	-2.88
	8週	投与群全体	43	-7.74	65.21	-249.9	-3.80	294.4	-27.81	12.33
		1 mg/日群	14	2.04	108.61	-249.9	-3.00	294.4	-60.67	64.74
		2 mg/日群	14	-10.84	15.83	-51.8	-5.90	7.7	-19.99	-1.70
		4 mg/日群	15	-13.97	37.72	-70.3	-9.80	67.2	-34.86	6.91
	12週	投与群全体	43	-6.70	91.10	-282.2	-3.50	491.4	-34.74	21.34
		1 mg/日群	14	11.04	157.63	-282.2	-2.85	491.4	-79.98	102.05
		2 mg/日群	14	-13.24	14.74	-55.3	-8.20	-0.2	-21.75	-4.72
		4 mg/日群	15	-17.15	33.91	-76.2	-2.40	33.0	-35.93	1.62
	16週	投与群全体	43	-20.50	48.85	-295.9	-5.00	44.4	-35.53	-5.47
		1 mg/日群	14	-24.49	80.62	-295.9	-3.95	44.4	-71.04	22.06
		2 mg/日群	14	-14.58	16.24	-54.7	-8.55	-0.8	-23.95	-5.20
		4 mg/日群	15	-22.31	28.70	-77.8	-9.90	19.2	-38.20	-6.41
	投与期終了時	投与群全体	44	-17.04	53.47	-295.9	-4.80	131.9	-33.29	-0.78
		1 mg/日群	15	-14.06	87.56	-295.9	-3.80	131.9	-62.55	34.43
		2 mg/日群	14	-14.58	16.24	-54.7	-8.55	-0.8	-23.95	-5.20
		4 mg/日群	15	-22.31	28.70	-77.8	-9.90	19.2	-38.20	-6.41
	後観察期終了時	投与群全体	42	-0.42	15.94	-66.0	-0.10	35.1	-5.39	4.55
		1 mg/日群	14	-3.06	20.22	-66.0	-1.65	19.8	-14.74	8.61
		2 mg/日群	14	1.95	10.50	-16.1	1.05	26.8	-4.11	8.01
		4 mg/日群	14	-0.14	16.38	-38.0	-0.60	35.1	-9.60	9.32

1) 定量限界未満(2.0未満)の場合は、「2.0(U/mL)」として扱う。
2) 各評価時期(投与前を含む)の血清CA125濃度が定量限界未満(2.0未満)の場合、
当該時期の血清CA125濃度を「2.0(U/mL)」として変化量を算出する。
血清CA125濃度の変化量(U/mL)=各評価時期の「血清CA125濃度(U/mL)」-投与前の「血清CA125濃度(U/mL)」

表 2.7.6.1.1-37 血清 CA125 濃度の分類のシフトテーブル（PPS）

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)

評価時期	投与群	血清CA125濃度（投与後）	血清CA125濃度(投与前)				
			35.0 U/mL未満		35.0 U/mL以上		合計
			例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数
4週	投与群全体	35.0 U/mL未満	26	78.8	7	21.2	33
		35.0 U/mL以上	1	9.1	10	90.9	11
	1 mg/日群	35.0 U/mL未満	10	90.9	1	9.1	11
		35.0 U/mL以上	1	25.0	3	75.0	4
	2 mg/日群	35.0 U/mL未満	9	69.2	4	30.8	13
		35.0 U/mL以上	0	0.0	1	100.0	1
	4 mg/日群	35.0 U/mL未満	7	77.8	2	22.2	9
		35.0 U/mL以上	0	0.0	6	100.0	6
8週	投与群全体	35.0 U/mL未満	24	75.0	8	25.0	32
		35.0 U/mL以上	2	18.2	9	81.8	11
	1 mg/日群	35.0 U/mL未満	10	90.9	1	9.1	11
		35.0 U/mL以上	0	0.0	3	100.0	3
	2 mg/日群	35.0 U/mL未満	8	66.7	4	33.3	12
		35.0 U/mL以上	1	50.0	1	50.0	2
	4 mg/日群	35.0 U/mL未満	6	66.7	3	33.3	9
		35.0 U/mL以上	1	16.7	5	83.3	6
12週	投与群全体	35.0 U/mL未満	25	78.1	7	21.9	32
		35.0 U/mL以上	1	9.1	10	90.9	11
	1 mg/日群	35.0 U/mL未満	10	90.9	1	9.1	11
		35.0 U/mL以上	0	0.0	3	100.0	3
	2 mg/日群	35.0 U/mL未満	9	75.0	3	25.0	12
		35.0 U/mL以上	0	0.0	2	100.0	2
	4 mg/日群	35.0 U/mL未満	6	66.7	3	33.3	9
		35.0 U/mL以上	1	16.7	5	83.3	6
16週	投与群全体	35.0 U/mL未満	25	75.8	8	24.2	33
		35.0 U/mL以上	1	10.0	9	90.0	10
	1 mg/日群	35.0 U/mL未満	10	90.9	1	9.1	11
		35.0 U/mL以上	0	0.0	3	100.0	3
	2 mg/日群	35.0 U/mL未満	9	69.2	4	30.8	13
		35.0 U/mL以上	0	0.0	1	100.0	1
	4 mg/日群	35.0 U/mL未満	6	66.7	3	33.3	9
		35.0 U/mL以上	1	16.7	5	83.3	6
投与期終了時	投与群全体	35.0 U/mL未満	25	75.8	8	24.2	33
		35.0 U/mL以上	2	18.2	9	81.8	11
	1 mg/日群	35.0 U/mL未満	10	90.9	1	9.1	11
		35.0 U/mL以上	1	25.0	3	75.0	4
	2 mg/日群	35.0 U/mL未満	9	69.2	4	30.8	13
		35.0 U/mL以上	0	0.0	1	100.0	1
	4 mg/日群	35.0 U/mL未満	6	66.7	3	33.3	9
		35.0 U/mL以上	1	16.7	5	83.3	6
後観察期終了時	投与群全体	35.0 U/mL未満	24	96.0	1	4.0	25
		35.0 U/mL以上	1	5.9	16	94.1	17
	1 mg/日群	35.0 U/mL未満	10	100.0	0	0.0	10
		35.0 U/mL以上	0	0.0	4	100.0	4
	2 mg/日群	35.0 U/mL未満	9	100.0	0	0.0	9
		35.0 U/mL以上	0	0.0	5	100.0	5
	4 mg/日群	35.0 U/mL未満	5	83.3	1	16.7	6
		35.0 U/mL以上	1	12.5	7	87.5	8

表 2.7.6.1.1-38 血清エストラジオール濃度の経時測定分散分析（PPS）

解析対象：PPS
試験：MJR3511A21

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

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

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

表 2.7.6.1.1-39 平均血清エストラジオール濃度と疼痛スコア変化量（PPS）

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)
評価項目:疼痛スコア変化量(投与期終了時)

部分集団 項目	分類	投与群	疼痛スコア変化量(投与期終了時)					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
平均血清エストラジオール濃度[1)]	30 pg/mL未満	投与群全体	29	-3.7	1.6	-6	-4.0	0
		1 mg/日群	6	-3.5	1.9	-5	-4.0	0
		2 mg/日群	9	-4.3	1.6	-6	-5.0	-2
		4 mg/日群	14	-3.4	1.4	-5	-4.0	-1
	30 pg/mL以上50 pg/mL未満	投与群全体	10	-3.3	1.3	-5	-3.5	-1
		1 mg/日群	5	-3.2	1.1	-4	-4.0	-2
		2 mg/日群	4	-4.0	1.2	-5	-4.0	-3
		4 mg/日群	1	-1.0	-	-1	-1.0	-1
	50 pg/mL以上	投与群全体	5	-2.0	2.9	-6	-1.0	1
		1 mg/日群	4	-1.0	2.2	-4	-0.5	1
		2 mg/日群	1	-6.0	-	-6	-6.0	-6
		4 mg/日群	0	-	-	-	-	-

1) 4週、8週、12週、16週、投与期終了時データとして採用された全ての血清エストラジオール濃度の個別平均を算出する。
なお、投与期終了時データは、4週、8週、12週、16週データとして採用されなかったデータのみ、使用する。
定量限界未満(10未満)の場合は、「10(pg/mL)」として扱う。

表 2.7.6.1.1-40 子宮サイズの縮小率(投与期終了時)の要約統計量 (平均血清エストラジオール濃度)（PPS）

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)
評価項目:子宮サイズの縮小率(投与期終了時)

部分集団			子宮サイズの縮小率[1](投与期終了時)(%)					
項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
平均血清エストラジオール濃度[2]	30 pg/mL未満	投与群全体	29	26.11	23.10	-31.9	36.02	53.4
		1 mg/日群	6	16.71	24.05	-21.0	15.83	48.0
		2 mg/日群	9	35.35	14.48	4.5	36.64	53.4
		4 mg/日群	14	24.20	26.34	-31.9	36.74	48.5
	30 pg/mL以上	投与群全体	10	16.99	25.37	-40.3	17.86	54.0
	50 pg/mL未満	1 mg/日群	5	24.72	19.15	6.1	23.46	54.0
		2 mg/日群	4	21.67	14.74	8.3	17.86	42.7
		4 mg/日群	1	-40.34	-	-40.3	-40.34	-40.3
	50 pg/mL以上	投与群全体	5	-16.43	22.26	-42.0	-16.41	16.4
		1 mg/日群	4	-12.88	24.01	-42.0	-12.94	16.4
		2 mg/日群	1	-30.65	-	-30.6	-30.65	-30.6
		4 mg/日群	0	-	-	-	-	-

1) 縮小率(%)=(投与前の子宮サイズ(cm^3)-各評価時期の子宮サイズ(cm^3))/投与前の子宮サイズ(cm^3)×100
2) 4週、8週、12週、16週、投与期終了時データとして採用された全ての血清エストラジオール濃度の個別平均を算出する。
なお、投与期終了時データは、4週、8週、12週、16週データとして採用されなかったデータのみ、使用する。
定量限界未満(10未満)の場合は、「10(pg/mL)」として扱う。

表 2.7.6.1.1-41 子宮筋層最大厚の減少率(投与期終了時)の要約統計量 (平均血清エストラジオール濃度)（PPS）

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)
評価項目:子宮筋層最大厚の減少率(投与期終了時)

部分集団			子宮筋層最大厚の減少率[1](投与期終了時)(%)					
項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
平均血清エストラジオール濃度[2]	30 pg/mL未満	投与群全体	29	8.82	15.13	-18.4	12.90	40.9
		1 mg/日群	6	5.54	15.08	-8.7	2.59	23.8
		2 mg/日群	9	15.39	14.27	-10.5	16.13	40.9
		4 mg/日群	14	5.99	15.38	-18.4	9.97	40.7
	30 pg/mL以上	投与群全体	10	8.22	19.07	-17.9	12.21	31.6
	50 pg/mL未満	1 mg/日群	5	6.20	21.18	-16.7	10.53	27.3
		2 mg/日群	4	4.91	17.02	-17.9	8.26	21.1
		4 mg/日群	1	31.58	-	31.6	31.58	31.6
	50 pg/mL以上	投与群全体	5	-8.43	6.67	-15.8	-7.89	0.0
		1 mg/日群	4	-6.96	6.71	-15.8	-6.03	0.0
		2 mg/日群	1	-14.29	-	-14.3	-14.29	-14.3
		4 mg/日群	0	-	-	-	-	-

1) 減少率(%)=(投与前の子宮筋層最大厚(cm)-各評価時期の子宮筋層最大厚(cm))/投与前の子宮筋層最大厚(cm)×100
2) 4週、8週、12週、16週、投与期終了時データとして採用された全ての血清エストラジオール濃度の個別平均を算出する。
なお、投与期終了時データは、4週、8週、12週、16週データとして採用されなかったデータのみ、使用する。
定量限界未満(10未満)の場合は、「10(pg/mL)」として扱う。

表 2.7.6.1.1-42 子宮腺筋症病巣サイズの縮小率(投与期終了時)の要約統計量 (平均血清エストラジオール濃度)（PPS）

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)
評価項目:子宮腺筋症病巣サイズの縮小率(投与期終了時)

部分集団			子宮腺筋症病巣サイズの縮小率[1](投与期終了時)(%)					
項目	分類	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
平均血清エストラジオール濃度[2]	30 pg/mL未満	投与群全体	9	38.86	34.83	-11.7	58.97	76.1
		1 mg/日群	0	-	-	-	-	-
		2 mg/日群	3	70.60	8.79	60.5	75.22	76.1
		4 mg/日群	6	22.98	31.68	-11.7	10.60	65.8
	30 pg/mL以上	投与群全体	3	47.53	42.79	22.5	23.18	96.9
	50 pg/mL未満	1 mg/日群	1	96.93	-	96.9	96.93	96.9
		2 mg/日群	1	23.18	-	23.2	23.18	23.2
		4 mg/日群	1	22.47	-	22.5	22.47	22.5
	50 pg/mL以上	投与群全体	2	-3.46	71.88	-54.3	-3.46	47.4
		1 mg/日群	2	-3.46	71.88	-54.3	-3.46	47.4
		2 mg/日群	0	-	-	-	-	-
		4 mg/日群	0	-	-	-	-	-

1) 縮小率(%)=(投与前の病巣サイズ(cm^3)-各評価時期の病巣サイズ(cm^3))/投与前の病巣サイズ(cm^3)×100
2) 4週、8週、12週、16週、投与期終了時データとして採用された全ての血清エストラジオール濃度の個別平均を算出する。
なお、投与期終了時データは、4週、8週、12週、16週データとして採用されなかったデータのみ、使用する。
定量限界未満(10未満)の場合は、「10(pg/mL)」として扱う。

表 2.7.6.1.1-43 子宮サイズの要約統計量（PPS）

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)

子宮サイズ	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
測定値[1)] (cm^3)	投与前	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
		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
	4週	投与群全体	44	90.34	62.87	19.3	75.85	295.7
		1 mg/日群	15	100.06	72.51	24.5	99.80	295.7
		2 mg/日群	14	70.66	48.30	19.3	66.40	178.4
		4 mg/日群	15	98.99	64.38	31.9	86.10	249.5
	8週	投与群全体	43	86.85	66.57	23.0	68.30	335.0
		1 mg/日群	14	95.86	81.47	23.0	78.65	335.0
		2 mg/日群	14	60.79	35.14	23.4	55.40	126.3
		4 mg/日群	15	102.77	70.39	31.9	86.60	243.4
	12週	投与群全体	43	82.72	61.71	14.2	63.00	237.4
		1 mg/日群	14	96.59	70.87	23.4	76.25	237.4
		2 mg/日群	14	58.77	35.22	14.2	52.00	116.1
		4 mg/日群	15	92.12	68.90	24.8	67.90	230.8
	16週	投与群全体	43	82.44	58.44	14.2	63.60	262.6
		1 mg/日群	14	87.79	56.92	25.0	71.40	209.1
		2 mg/日群	14	58.25	39.14	14.2	50.50	136.3
		4 mg/日群	15	100.03	69.78	27.2	79.20	262.6
	投与期終了時	投与群全体	44	84.51	59.36	14.2	64.65	262.6
		1 mg/日群	15	93.50	59.14	25.0	76.50	209.1
		2 mg/日群	14	58.25	39.14	14.2	50.50	136.3
		4 mg/日群	15	100.03	69.78	27.2	79.20	262.6
	後観察期終了時	投与群全体	42	92.68	61.34	20.3	73.85	257.8
		1 mg/日群	14	90.99	59.27	29.2	61.15	211.3
		2 mg/日群	14	67.44	37.67	20.3	65.25	138.8
		4 mg/日群	14	119.61	73.92	31.9	111.60	257.8

1) 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

表 2.7.6.1.1-44 子宮サイズの縮小度の集計（PPS）

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)

評価時期	投与群	子宮サイズの縮小度						合計	著明縮小および縮小の被験者の割合			
		著明縮小	縮小	やや縮小	不変	増大	評価不能		例数	割合(%)	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値
4週	投与群全体	1	15	10	14	4	0	44	16	36.4	22.4	52.2
	1 mg/日群	0	5	3	6	1	0	15	5	33.3	11.8	61.6
	2 mg/日群	1	3	3	5	2	0	14	4	28.6	8.4	58.1
	4 mg/日群	0	7	4	3	1	0	15	7	46.7	21.3	73.4
8週	投与群全体	1	16	16	3	7	0	43	17	39.5	25.0	55.6
	1 mg/日群	1	4	6	1	2	0	14	5	35.7	12.8	64.9
	2 mg/日群	0	6	5	2	1	0	14	6	42.9	17.7	71.1
	4 mg/日群	0	6	5	0	4	0	15	6	40.0	16.3	67.7
12週	投与群全体	5	15	13	5	5	0	43	20	46.5	31.2	62.3
	1 mg/日群	1	3	6	1	3	0	14	4	28.6	8.4	58.1
	2 mg/日群	1	5	6	1	1	0	14	6	42.9	17.7	71.1
	4 mg/日群	3	7	1	3	1	0	15	10	66.7	38.4	88.2
16週	投与群全体	2	20	7	7	7	0	43	22	51.2	35.5	66.7
	1 mg/日群	1	3	4	3	3	0	14	4	28.6	8.4	58.1
	2 mg/日群	1	8	2	2	1	0	14	9	64.3	35.1	87.2
	4 mg/日群	0	9	1	2	3	0	15	9	60.0	32.3	83.7
投与期終了時	投与群全体	2	20	7	8	7	0	44	22	50.0	34.6	65.4
	1 mg/日群	1	3	4	4	3	0	15	4	26.7	7.8	55.1
	2 mg/日群	1	8	2	2	1	0	14	9	64.3	35.1	87.2
	4 mg/日群	0	9	1	2	3	0	15	9	60.0	32.3	83.7
後観察期終了時	投与群全体	1	11	11	10	9	0	42	12	28.6	15.7	44.6
	1 mg/日群	1	3	3	4	3	0	14	4	28.6	8.4	58.1
	2 mg/日群	0	4	5	3	2	0	14	4	28.6	8.4	58.1
	4 mg/日群	0	4	3	3	4	0	14	4	28.6	8.4	58.1

表 2.7.6.1.1-45 子宮筋層最大厚の要約統計量（PPS）

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)

子宮筋層最大厚	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
測定値 (cm)	投与前	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
		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
	4週	投与群全体	44	2.70	0.86	1.3	2.60	4.8
		1 mg/日群	15	2.71	0.97	1.3	2.50	4.8
		2 mg/日群	14	2.55	0.86	1.4	2.20	4.4
		4 mg/日群	15	2.85	0.76	1.5	2.90	4.1
	8週	投与群全体	43	2.61	0.86	1.4	2.50	4.3
		1 mg/日群	14	2.50	0.85	1.5	2.50	4.0
		2 mg/日群	14	2.34	0.78	1.4	2.00	3.8
		4 mg/日群	15	2.97	0.86	1.8	3.00	4.3
	12週	投与群全体	43	2.46	0.87	1.0	2.20	4.3
		1 mg/日群	14	2.41	0.79	1.3	2.30	3.7
		2 mg/日群	14	2.26	0.84	1.0	2.15	3.7
		4 mg/日群	15	2.70	0.95	1.4	2.40	4.3
	16週	投与群全体	43	2.57	0.96	1.3	2.50	4.6
		1 mg/日群	14	2.46	0.78	1.6	2.35	4.0
		2 mg/日群	14	2.29	0.97	1.3	2.00	4.6
		4 mg/日群	15	2.93	1.04	1.6	2.70	4.5
	投与期終了時	投与群全体	44	2.61	0.98	1.3	2.50	4.6
		1 mg/日群	15	2.57	0.86	1.6	2.50	4.1
		2 mg/日群	14	2.29	0.97	1.3	2.00	4.6
		4 mg/日群	15	2.93	1.04	1.6	2.70	4.5
	後観察期終了時	投与群全体	42	2.63	0.98	1.0	2.55	4.2
		1 mg/日群	14	2.50	0.97	1.0	2.30	4.1
		2 mg/日群	14	2.39	0.95	1.2	2.40	4.1
		4 mg/日群	14	2.99	0.98	1.2	3.10	4.2

表 2.7.6.1.1-46 子宮筋層最大厚の減少度の集計（PPS）

解析対象:PPS 欠測値の補完:補完なし(OC)

評価時期	投与群	子宮筋層最大厚の減少度					合計	著明減少および減少の被験者の割合			
		著明減少	減少	不変	増加	評価不能		例数	割合(%)	両側95%信頼区間	
										下限値	上限値
4週	投与群全体	0	11	26	7	0	44	11	25.0	13.2	40.3
	1 mg/日群	0	3	10	2	0	15	3	20.0	4.3	48.1
	2 mg/日群	0	2	8	4	0	14	2	14.3	1.8	42.8
	4 mg/日群	0	6	8	1	0	15	6	40.0	16.3	67.7
8週	投与群全体	1	17	21	4	0	43	18	41.9	27.0	57.9
	1 mg/日群	0	5	7	2	0	14	5	35.7	12.8	64.9
	2 mg/日群	1	5	7	1	0	14	6	42.9	17.7	71.1
	4 mg/日群	0	7	7	1	0	15	7	46.7	21.3	73.4
12週	投与群全体	5	17	16	5	0	43	22	51.2	35.5	66.7
	1 mg/日群	1	5	5	3	0	14	6	42.9	17.7	71.1
	2 mg/日群	2	5	6	1	0	14	7	50.0	23.0	77.0
	4 mg/日群	2	7	5	1	0	15	9	60.0	32.3	83.7
16週	投与群全体	3	20	11	9	0	43	23	53.5	37.7	68.8
	1 mg/日群	0	6	5	3	0	14	6	42.9	17.7	71.1
	2 mg/日群	1	8	2	3	0	14	9	64.3	35.1	87.2
	4 mg/日群	2	6	4	3	0	15	8	53.3	26.6	78.7
投与期終了時	投与群全体	3	20	12	9	0	44	23	52.3	36.7	67.5
	1 mg/日群	0	6	6	3	0	15	6	40.0	16.3	67.7
	2 mg/日群	1	8	2	3	0	14	9	64.3	35.1	87.2
	4 mg/日群	2	6	4	3	0	15	8	53.3	26.6	78.7
後観察期終了時	投与群全体	2	16	16	8	0	42	18	42.9	27.7	59.0
	1 mg/日群	1	4	4	5	0	14	5	35.7	12.8	64.9
	2 mg/日群	0	8	5	1	0	14	8	57.1	28.9	82.3
	4 mg/日群	1	4	7	2	0	14	5	35.7	12.8	64.9

2.7.6.1.2 後期第 II 相試験（試験番号 MJR3511A22［資料番号 5.3.5.1.2］）

試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

項目	内容
治験の目的	子宮腺筋症患者における MJR-35（2 および 1 mg/日）の有効性および安全性を検討し、MJR-35 の臨床推奨用量の検討を目的とする。
治験のデザイン	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
開発の相	第 II 相
治験実施医療機関	48 医療機関（日本）
公表文献	なし
組入れ基準	（1）選択基準 1）本治験への参加を文書により同意した患者。 2）同意取得日の年齢が満 20 歳以上の患者。 3）月経周期日数（登録期における月経開始日とその一つ前の月経開始日の間の日数）が 38 日以内の患者。 4）同意取得日から Visit 2 までの月経周期において、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 2.7.6.1.2-1）で 3 点以上の患者。 5）同意取得日から Visit 2 までの経膣超音波断層法検査および磁器共鳴法検査により子宮腺筋症と診断された患者。なお、磁気共鳴法検査については同意取得日前 16 週以内の検査結果をもって診断根拠とすることも可能とした。

表 2.7.6.1.2-1 疼痛スコア

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

項目	内容
組入れ基準（続き）	（2）除外基準 1）同意取得日から Visit 2 までの経腟超音波断層法検査および子宮腺筋症の診断に用いた磁気共鳴法検査の結果により子宮内膜症もしくは子宮筋腫を合併すると診断された患者。 2）子宮腺筋症による重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）の既往または合併を有する患者。 3）Visit 1 の血液学的検査の結果、ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満であり、貧血の治療によっても Visit 2 に 11.0 g/dL 以上に復さない患者。 4）同意取得日から Visit 2 までの経腟超音波断層法検査の結果、著しい子宮腫大（乳児頭大（子宮体部の最大径 100 mm）以上あるいは子宮筋層最大厚 40 mm 以上）を有する患者。 5）診断のつかない異常性器出血を認める患者、子宮内膜ポリープを有する患者、あるいは子宮内膜増殖症を有する患者。 6）ジエノゲストの服薬経験がある患者。 7）同意取得日前 12 週以内に次の薬剤の投与を受けた患者。 （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 8）治験期間中に次の薬剤の投与を予定している患者。 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 9）同意取得日前 16 週以内に他の治験薬を投与された患者。 10）治験期間中に子宮腺筋症に対する外科治療を予定している患者。 11）悪性腫瘍を合併している、あるいは合併が疑われる所見を認める患者。 12）同意取得日から Visit 2 までの子宮頸部細胞診の結果、日本母性保護産婦人科医会のクラス分類におけるクラス III 以上もしくはベセスダ分類における NILM 以外の所見が認められる患者。なお、同意取得日前 12 週以内の検査結果をもって診断根拠とすることも可能とした。 13）ステロイドホルモンに対する過敏症を有する患者。 14）うつ病の合併あるいは既往を有する患者。 15）血栓症または塞栓症の合併あるいは既往を有する患者。 16）重篤な心、肝、腎、血液あるいは内分泌疾患などの合併症を有する患者。

項目	内容
組入れ基準（続き）	17）妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者。 18）その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者。
目標被験者数	割付登録例として 150 例（1 群 50 例）とした。 〔設定根拠〕 前期第 II 相試験（MJR3511A21）の結果、1 および 2 mg/日群ともに、投与 16 週の疼痛スコア変化量を-3.0 と仮定した。また、プラセボ群については、子宮内膜症による月経困難症を有する患者を対象とした国内第 III 相試験[4]、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[5]におけるプラセボ群の疼痛スコアの変化量を参考にし、-1.5 と仮定した。標準偏差については、前期第 II 相試験（MJR3511A21）の結果から、各群共通で 2.5 と仮定した。この仮定の下で、シミュレーションを行った結果、以下の 2 つの仮説を同時に検証するための検出力を 80%以上確保するためには、1 群 48 例と算出された。FAS として 1 群 48 例を確保するため、割付登録後の脱落例も考慮し、150 例（1 群 50 例）とした。 【仮説 1】プラセボ群、1 および 2 mg/日群の用量反応関係 【仮説 2】2 mg/日群のプラセボ群に対する優越性
投与方法	（1）使用薬剤 それぞれ識別不能な以下の 3 種類の治験薬（Lot. No. [redacted]）を使用した。 1）1 mg 錠：1 錠中にジエノゲストを 1 mg 含有 2）0.25 mg 錠：1 錠中にジエノゲストを 0.25 mg 含有 3）プラセボ錠：1 錠中にジエノゲストを含有せず （2）用法・用量および投与期間 プラセボ、MJR-35 の 1 および 2 mg/日を 1 日 2 回に分け 16 週間経口投与とした。服薬と食事のタイミングは規定しなかった。投与開始日は月経周期第 2～5 日目とし、被験者との連絡により投与開始日を特定した。
有効性・安全性評価項目	（1）有効性 1）主要エンドポイント 治験薬投与 16 週時の疼痛スコア変化量：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スコア化して合計し、投与前のスコア合計から治験薬投与 16 週時（または中止時）の変化量を評価した。

項目	内容
有効性・安全性 評価項目 （続き）	2）副次エンドポイント （a）治験薬投与期最終 2 周期の疼痛スコア変化量：治験薬投与期最終 2 周期の疼痛スコア変化量は、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ひいたものとした。 （b）疼痛スコア変化量（投与 4、8、12 週） （c）疼痛スコア改善率：疼痛スコア変化量で-2 以上の改善の被験者の割合 （d）1 日当たりの疼痛スコア：治験薬投与期の疼痛の程度と鎮痛剤の使用日数の総和を投与開始時月経終了日の翌日から投与終了日までで割った値とした。 （e）VAS（下腹痛・腰痛）変化量 （f）子宮サイズの縮小率と縮小度 （g）子宮筋層最大厚の減少率と減少度 （h）子宮腺筋症病巣サイズの縮小率と縮小度 （2）安全性 1）主要エンドポイント 投与開始日以降の有害事象 2）副次エンドポイント 投与開始日以降の因果関係が否定できない有害事象（副作用）
統計手法	（1）有効性解析対象集団：主要な解析対象は FAS とした。 1）FAS：割付登録された被験者のうち、治験薬を投与され、かつ、治験薬投与後、疼痛スコアが得られた被験者を含む集団。 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。 （a）選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者 （b）登録期、開始期および治験薬投与期に、併用を禁止する治療を受けていない被験者 （c）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 （d）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 （2）安全性解析対象集団：割付登録された被験者のうち、治験薬を投与され、かつ、治験薬投与後、安全性の評価に関するデータがある被験者

項目	内容
統計手法 （続き）	を含む集団。 （3）解析方法 1）有効性の主要エンドポイントの解析 投与 16 週時の疼痛スコア変化量として、投与 16 週時または投与中止時の疼痛スコアー投与前（Visit 2）の疼痛スコアを算出した。 疼痛スコア変化量に関し、重回帰分析を用いた傾向性検定を行い、プラセボ群、1 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、以下に規定する投与群間の対比較を行った。（a）において 2 mg/日群の優越性が検証された場合に限り、（b）を実施することとした。 （a）プラセボ群と 2 mg/日群 （b）プラセボ群と 1 mg/日群 2）安全性の主要エンドポイントの解析 投与群ごとに、投与開始日以降の有害事象の発現率および両側 95%信頼区間を算出するとともに、用量反応関係を検討した。
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終来院日）

結果

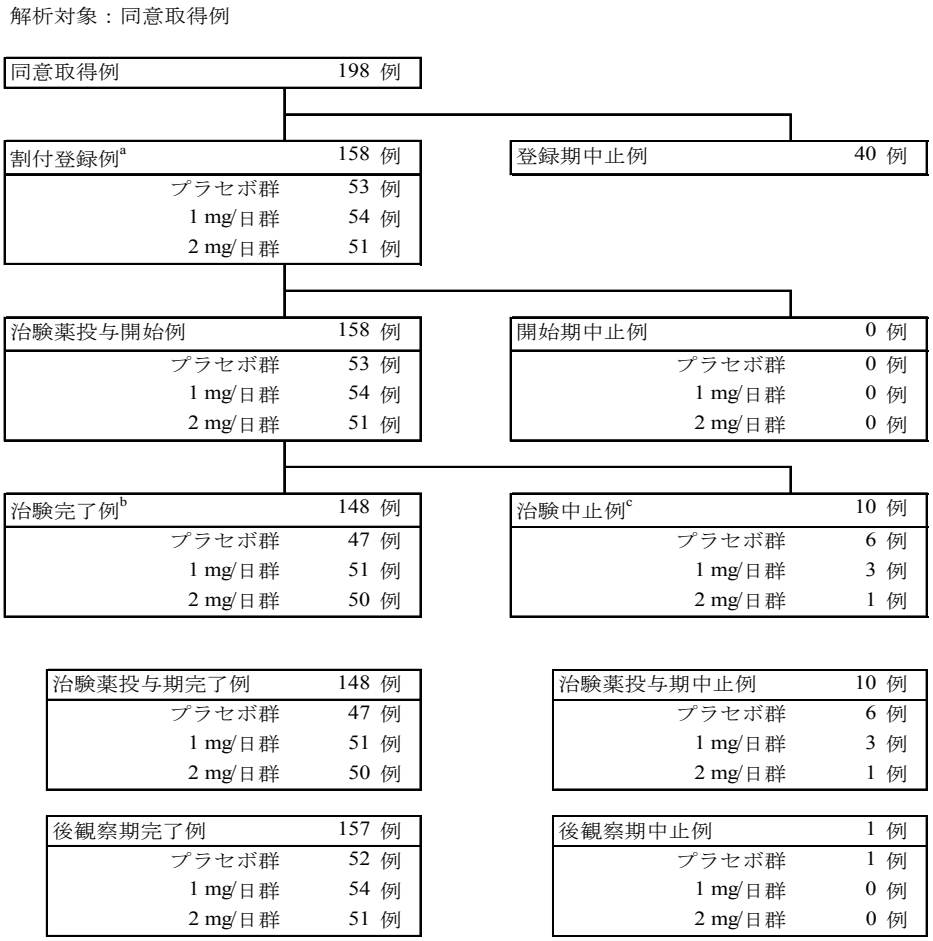
1. 対象被験者

1.1 被験者の構成

組み入れられた被験者の構成を図 2.7.6.1.2-1 に示した。

同意取得例 198 例のうち、登録期中止例が 40 例、割付登録例が 158 例（プラセボ群：53 例、1 mg/日群：54 例、2 mg/日群：51 例）であった。開始期の中止例はなく、すべての割付登録例が治験薬を投与された。

治験薬投与開始例 158 例のうち、治験中止例は 10 例、治験完了例は 148 例（プラセボ群：47 例、1 mg/日群：51 例、2 mg/日群：50 例）であった。治験中止例 10 例のうち、治験薬投与期中止例は 10 例（プラセボ群：6 例、1 mg/日群：3 例、2 mg/日群：1 例）であり、そのうちの 1 例（症例番号 2174、プラセボ群）が後観察期も中止した。



a：割付登録で適格となった被験者(治験薬割付記号が付与された被験者)
b：治験薬投与期および後観察期を完了した被験者
c：治験薬投与期または後観察期を中止した被験者

（資料番号 5.3.5.1.2 図 10.1-1 から引用）

図 2.7.6.1.2-1 被験者の構成

中止被験者の集計を表 2.7.6.1.2-2 に示した。

治験薬投与期中止例は、プラセボ群では、「被験者都合」が 4 件（症例番号 2014、2091、2156、2174）、「併用禁止療法」が 1 件（症例番号 2055）、「その他」が 1 件（症例番号 2085）であった。その他の詳細は、併用禁止薬の使用が必要と判断されたためであった。1 mg/日群では、「有害事象」が 2 件（症例番号 2094 の脱毛症およびそう痒症ならびに 2125 の頭痛）、「その他」が 1 件（症例番号 2052）であった。有害事象の 2 件は、いずれも副作用であり、その他の詳細は、避妊に失敗した可能性があるためであった。2 mg/日群では、「有害事象」が 1 件（症例番号 2175 の抑うつ症状）であり、副作用であった。

後観察期中止例は、プラセボ群で「その他」が 1 件（症例番号 2174）であった。その他の詳細は、再来月経時にオーソ（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール）の服用を開始したためであった。

中止被験者の中止理由および観察時期ごとの中止被験者数について、投与群間の明らかな差は認められなかった。

表 2.7.6.1.2-2 中止被験者の集計

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）

1.2 治験実施計画書からの逸脱

同意取得例 198 例中 110 例 143 件（プラセボ群：36 例 45 件、1 mg/日群：36 例 48 件、2 mg/日群：37 例 49 件、登録期中止例：1 例 1 件）の逸脱が認められた。

逸脱のうち、以下の区分に該当するものを重要な逸脱とした。

（1） GCP 違反または組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた場合

（2） 治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった場合

（3） 用量違反（投与規定違反）があった場合

（4） 禁止されている併用療法を行った場合

（5） 主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合

（6） その他、重要な問題があった場合

治験実施計画書からの重要な逸脱の内訳を表 2.7.6.1.2-3 に示した。

表 2.7.6.1.2-3 重要な逸脱の区分別の例数および件数

対象：同意取得例

逸脱の区分	逸脱の定義	全体		割付登録例						登録期中止例	
				プラセボ群		1 mg/日群		2 mg/日群			
		例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
(1)	GCP違反または組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた場合	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(2)	治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった場合	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
(3)	用量違反（投与規定違反）があった場合	4	4	2	2	1	1	1	1	0	0
(4)	禁止されている併用療法を行った場合	4	4	2	2	2	2	0	0	0	0
(5)	主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(6)	その他、重要な問題があった場合	4	4	1	1	1	1	2	2	0	0
上記のいずれかに該当した被験者		10	13	4	5	3	5	3	3	0	0

（資料番号 5.3.5.1.2 表 10.2-1 から引用）

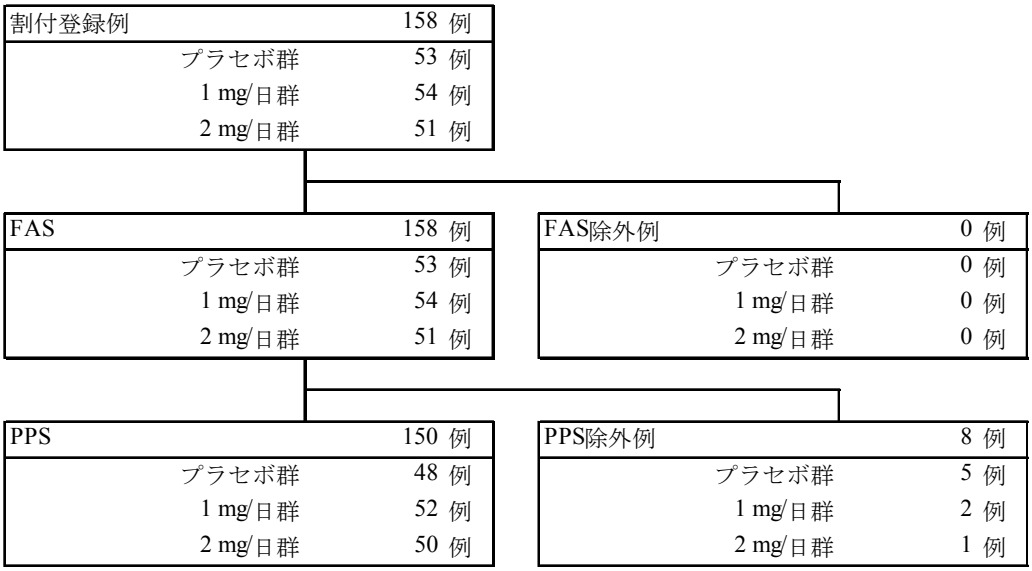
2. 有効性の評価

2.1 解析したデータセット

有効性の解析に用いる主要な解析対象は FAS とした。FAS により得られた結果と PPS により得られた結果を比較することにより感度分析を行った。

有効性解析対象の構成を図 2.7.6.1.2-2 に示した。

解析対象：割付登録例



（資料番号 5.3.5.1.2 図 11.1-1 から引用）

図 2.7.6.1.2-2 有効性解析対象の構成

FAS 除外例はなく、プラセボ群 53 例、1 mg/日群 54 例、2 mg/日群 51 例を FAS 解析対象とした。PPS 除外例は 8 例（プラセボ群：5 例、1 mg/日群：2 例、2 mg/日群：1 例）であった。

2.2 人口統計学的および他の基準値の特性

（1） 人口統計学的変数およびその他の因子

人口統計学的変数の分布を表 2.7.6.1.2-4 に、その他の因子の分布を表 2.7.6.1.2-5 に示した。

投与群間の人口統計学的変数およびその他の因子に統計学的に有意な不均衡は認められなかった（有意水準：両側 15%）。なお、同一項目を連続変数と離散変数の 2 通りで扱う場合は、投与群間の不均衡は連続変数の方で判断した。

表 2.7.6.1.2-4 人口統計学的変数の分布

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)	

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 から引用）

表 2.7.6.1.2-5 その他の因子の分布（1/2）

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 2.7.6.1.2-5 その他の因子の分布（2/2）

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 11.2-2 から引用）

（2） 有効性評価指標のベースライン

有効性評価指標のベースラインの分布を表 2.7.6.1.2-6 に示した。

投与群間の不均衡について検討した結果、「VAS（投与前）」および「子宮腺筋症病巣サイズ」の離散変数において、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（有意水準：両側 15%）。

表 2.7.6.1.2-6 有効性評価指標ベースラインの分布（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 2.7.6.1.2-6 有効性評価指標ベースラインの分布（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 2.7.6.1.2-6 有効性評価指標ベースラインの分布（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 から引用）

2.3 治療の遵守状況

FAS における治験薬の服薬率の集計を表 2.7.6.1.2-7 に示した。全例 75%以上の服薬率であった。

表 2.7.6.1.2-7 治験薬の服薬率の集計

解析対象：FAS

投与群	例数	治験薬の服薬率	
		75%以上	75%未満
投与群全体	158	158 (100.0%)	0 (0.0%)
プラセボ群	53	53 (100.0%)	0 (0.0%)
1 mg/日群	54	54 (100.0%)	0 (0.0%)
2 mg/日群	51	51 (100.0%)	0 (0.0%)

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.3-1 から引用）

2.4 有効性に関する成績

（1） 有効性の解析

1） 主要エンドポイント：投与 16 週時の疼痛スコア変化量

（a） 用量反応関係

投与 16 週時の疼痛スコア変化量について、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討した結果を表 2.7.6.1.2-8 に示した。

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、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）。

PPS による解析結果は、FAS による解析結果と同様であった。

表 2.7.6.1.2-8 投与 16 週時の疼痛スコア変化量

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		

目的変数	説明変数	推定値	推定値の両側95%信頼区間		検定		
			下限値	上限値	t値	DF	p値
疼痛スコア変化量(16週)	切片	0.92	-0.46	2.30	1.31	1	0.191
	疼痛スコア(投与前)	-0.57	-0.84	-0.29	-4.07	1	<0.001
	投与量	-0.88	-1.23	-0.52	-4.86	1	<0.001

主要な結果：投与量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(投与量)+誤差{正規分布}
投与量 0：プラセボ群、1：1 mg/日群、2：2 mg/日群

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-1 から引用）

（b） プラセボ群と 2 mg/日群対比較

前項で、用量反応関係が認められたことから、閉検定手順に従って共分散分析を行い、投与 16 週時のプラセボ群と 2 mg/日群の対比較を行った結果を表 2.7.6.1.2-9 に示した。

疼痛スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群-1.4±2.2 に比し、2 mg/日群で-3.1±1.7 であった。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、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）。

PPS による解析結果は、FAS による解析結果と同様であった。

表 2.7.6.1.2-9 投与 16 週時の疼痛スコア変化量（プラセボ群 VS 2 mg/日群）

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
	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		
	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		
	2 mg/日群	51	1.5	1.8	0	0.0	1.0	3.0	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	45.75	45.75	13.21	<0.001
	投与群	1	78.87	78.87	22.77	<0.001
	誤差	101	349.78	3.46		

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 5.3.5.1.2 表 11.4-2 から引用）

（c） プラセボ群と 1 mg/日群対比較

プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が検証されたことから、閉検定手順に従って投与 16 週時のプラセボ群と 1 mg/日群の共分散分析による対比較を行った結果を表 2.7.6.1.2-10 に示した。

疼痛スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群-1.4±2.2 に比し、1 mg/日群で-3.3±1.7 であった。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 1 mg/日群で、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 1 mg/日群の優越性が検証された（p<0.001）。

PPS による解析結果は、FAS による解析結果と同様であった。

表 2.7.6.1.2-10 投与 16 週時の疼痛スコア変化量（プラセボ群 VS 1 mg/日群）

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
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		
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		

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	49.14	49.14	14.93	<0.001
	投与群	1	91.09	91.09	27.68	<0.001
	誤差	104	342.25	3.29		

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、1 mg/日群

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-3 から引用）

2） 副次エンドポイント

（a） 治験薬投与期最終 2 周期の疼痛スコアの変化量

治験薬投与期最終 2 周期の疼痛スコアについて、疼痛スコア変化量を評価した。また、治験薬投与期最終 2 周期の疼痛スコア変化量の重回帰分析による用量反応関係の検討およびプラセボ群と 2 mg/日群およびプラセボ群と 1 mg/日群の疼痛スコア変化量の共分散分析による対比較を行った。

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-0.6±1.7、-2.8±1.8 および-2.7±1.8 であり、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。また、プラセボ群に対する 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性が認められた（いずれも p<0.001）。

（b） 疼痛スコア変化量（各評価時期）

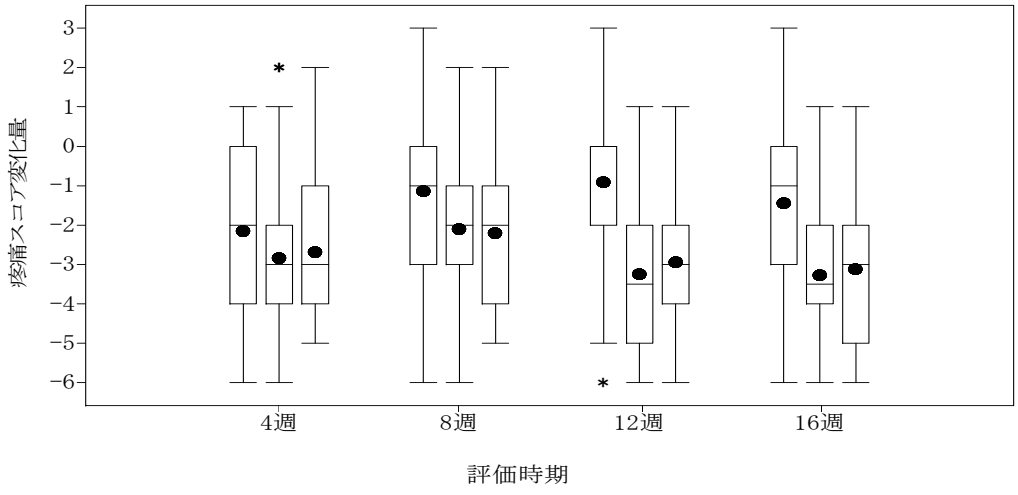
疼痛スコア変化量の推移グラフを図 2.7.6.1.2-3 に、各評価時期の疼痛スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.2-11 に示した。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-2.2±2.2、-1.1±1.8、-0.9±1.9 および-1.4±2.2 であった。1 mg/日群では、それぞれ-2.8±2.0、

-2.1±1.9、-3.2±1.8 および-3.3±1.7 であり、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、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。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。

また、前期第 II 相試験の結果より、薬効が十分発現するであろうと期待された投与 12 週時についても、主要エンドポイントである投与 16 週時と同様の重回帰分析による用量反応関係の検討およびプラセボ群と 2 mg/日群およびプラセボ群と 1 mg/日群の疼痛スコア変化量の共分散分析による対比較を行った。投与 12 週時の疼痛スコア変化量は、投与 16 週時と同様に、統計学的に有意な用量反応関係が認められ（p<0.001）、プラセボ群に対する 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性も認められた（いずれも p<0.001）。

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)

（資料番号 5.3.5.1.2　図 11.4-1 から引用）

図 2.7.6.1.2-3　疼痛スコア変化量の推移

表 2.7.6.1.2-11 疼痛スコアおよび変化量の要約統計量

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

疼痛スコア	評価時期	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
観測値	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		
	4週	プラセボ群	53	2.6	2.1	0	0.0	3.0	5.0	6		
		1 mg/日群	54	1.9	1.8	0	1.0	1.0	3.0	6		
		2 mg/日群	51	1.9	1.8	0	0.0	1.0	3.0	6		
	8週	プラセボ群	53	3.6	1.9	0	3.0	4.0	5.0	6		
		1 mg/日群	54	2.6	1.9	0	1.0	2.5	4.0	6		
		2 mg/日群	51	2.4	2.0	0	1.0	2.0	4.0	6		
	12週	プラセボ群	53	3.8	1.9	0	3.0	5.0	5.0	6		
		1 mg/日群	54	1.5	1.8	0	0.0	1.0	3.0	6		
		2 mg/日群	51	1.7	1.9	0	0.0	1.0	3.0	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		
変化量	4週	プラセボ群	53	-2.2	2.2	-6	-4.0	-2.0	0.0	1	-2.7	-1.6
		1 mg/日群	54	-2.8	2.0	-6	-4.0	-3.0	-2.0	2	-3.4	-2.3
		2 mg/日群	51	-2.7	1.8	-5	-4.0	-3.0	-1.0	2	-3.2	-2.2
	8週	プラセボ群	53	-1.1	1.8	-6	-3.0	-1.0	0.0	3	-1.6	-0.6
		1 mg/日群	54	-2.1	1.9	-6	-3.0	-2.0	-1.0	2	-2.6	-1.6
		2 mg/日群	51	-2.2	1.8	-5	-4.0	-2.0	-1.0	2	-2.7	-1.7
	12週	プラセボ群	53	-0.9	1.9	-6	-2.0	0.0	0.0	3	-1.4	-0.4
		1 mg/日群	54	-3.2	1.8	-6	-5.0	-3.5	-2.0	1	-3.7	-2.7
		2 mg/日群	51	-2.9	1.7	-6	-4.0	-3.0	-2.0	1	-3.4	-2.4
	16週	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

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-4 から引用）

（c） 疼痛スコア改善率

疼痛スコア変化量が-2 以上の改善が認められた被験者の割合（以下、改善率）を表 2.7.6.1.2-12 に示した。

投与 16 週時の改善率は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群でそれぞれ 41.5%（22/53 例）、81.5%（44/54 例）および 80.4%（41/51 例）であり、順位スコアに基づく CMH 検定（相関統計量）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認められた（p=0.002）。また、順位スコアに基づく CMH 検定（一般連関統計量）の結果、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（いずれも p<0.001）。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の改善率は、それぞれ 52.8%（28/53 例）、32.1%（17/53 例）、30.2%（16/53 例）および 41.5%（22/53 例）であった。1 mg/日群では、そ

れぞれ 77.8%（42/54 例）、59.3%（32/54 例）、79.6%（43/54 例）および 81.5%（44/54 例）であり、投与 12 週、16 週時の改善率の両側 95%信頼区間の下限値はプラセボ群の改善率の両側 95%信頼区間の上限値を上回った。2 mg/日群では、それぞれ 72.5%（37/51 例）、64.7%（33/51 例）、82.4%（42/51 例）および 80.4%（41/51 例）であり、投与 8 週、12 週、16 週時の改善率の両側 95%信頼区間の下限値はプラセボ群の改善率の両側 95%信頼区間の上限値を上回った。

表 2.7.6.1.2-12　投与 16 週時の疼痛スコア改善率

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

疼痛スコア (投与前)	投与群	例数	改善例数	改善率 (%)	改善率の両側95%信頼区間	
					下限値	上限値
3点	プラセボ群	9	1	11.1	0.3	48.2
	1 mg/日群	10	9	90.0	55.5	99.7
	2 mg/日群	9	7	77.8	40.0	97.2
4点	プラセボ群	14	4	28.6	8.4	58.1
	1 mg/日群	10	9	90.0	55.5	99.7
	2 mg/日群	14	12	85.7	57.2	98.2
5点	プラセボ群	13	9	69.2	38.6	90.9
	1 mg/日群	21	17	81.0	58.1	94.6
	2 mg/日群	17	14	82.4	56.6	96.2
6点	プラセボ群	17	8	47.1	23.0	72.2
	1 mg/日群	13	9	69.2	38.6	90.9
	2 mg/日群	11	8	72.7	39.0	94.0
全体 (3～6点)	プラセボ群	53	22	41.5	28.1	55.9
	1 mg/日群	54	44	81.5	68.6	90.7
	2 mg/日群	51	41	80.4	66.9	90.2

比較	統計量 χ^2値	DF	p値
用量反応関係の検討	10.07	1	0.002 [a]
2 mg/日群とプラセボ群の対比較	15.58	1	<0.001 [b]
1 mg/日群とプラセボ群の対比較	16.00	1	<0.001 [b]

疼痛スコアの改善：疼痛スコア変化量が-2以上改善(疼痛スコア変化量が-2以下)
a：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)
b：順位スコアに基づくCMH検定(一般連関統計量)(疼痛スコア(投与前)で調整)

（資料番号 5.3.5.1.2　表 11.4-5 から引用）

（d） 疼痛スコアの完全消失

疼痛スコアが投与 16 週時に 0 となった被験者の割合（以下、完全消失率）を表 2.7.6.1.2-13 に示した。

完全消失率は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群でそれぞれ 13.2%（7/53 例）、40.7%（22/54 例）および 43.1%（22/51 例）であり、順位スコアに基づく CMH 検定（相関統計量）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認められた（p=0.003）。また、順位スコアに基づく CMH 検定（一般連関統計量）の結果、プラセボ群に対する 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性も認められた（それぞれ p=0.001、p=0.002）。

表 2.7.6.1.2-13 疼痛スコアの完全消失率

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

疼痛スコア (投与前)	投与群	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
3点	プラセボ群	9	1	11.1	0.3	48.2
	1 mg/日群	10	4	40.0	12.2	73.8
	2 mg/日群	9	5	55.6	21.2	86.3
4点	プラセボ群	14	1	7.1	0.2	33.9
	1 mg/日群	10	6	60.0	26.2	87.8
	2 mg/日群	14	5	35.7	12.8	64.9
5点	プラセボ群	13	2	15.4	1.9	45.4
	1 mg/日群	21	8	38.1	18.1	61.6
	2 mg/日群	17	10	58.8	32.9	81.6
6点	プラセボ群	17	3	17.6	3.8	43.4
	1 mg/日群	13	4	30.8	9.1	61.4
	2 mg/日群	11	2	18.2	2.3	51.8
全体 (3～6点)	プラセボ群	53	7	13.2	5.5	25.3
	1 mg/日群	54	22	40.7	27.6	55.0
	2 mg/日群	51	22	43.1	29.3	57.8

比較	統計量 χ^2値	DF	p値
用量反応関係の検討	8.89	1	0.003 [a]
2 mg/日群とプラセボ群の対比較	10.21	1	0.001 [b]
1 mg/日群とプラセボ群の対比較	9.88	1	0.002 [b]

疼痛スコアの完全消失：疼痛スコアが0
a：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)
b：順位スコアに基づくCMH検定(一般連関統計量)(疼痛スコア(投与前)で調整)

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-6 から引用）

（e） 1 日当たりの疼痛スコア

投与開始時月経終了日の翌日から投与終了日までの毎日の子宮腺筋症による疼痛の程度および鎮痛剤の使用日数の総和により算出した 1 日当たりの疼痛スコアを表 2.7.6.1.2-14 に示した。

1 日当たりの疼痛スコア（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 0.348±0.326、0.246±0.263 および 0.279±0.300 であり、単回帰分析の結果、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認められなかった（p=0.238）。また、分散分析の結果、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（それぞれ p=0.269、p=0.079）。

表 2.7.6.1.2-14 1 日当たりの疼痛スコアの比較

解析対象：FAS

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
プラセボ群	53	0.348	0.326	0.00	0.165	0.262	0.405	1.75	0.258	0.438
1 mg/日群	54	0.246	0.263	0.00	0.073	0.158	0.370	1.24	0.175	0.318
2 mg/日群	51	0.279	0.300	0.00	0.034	0.159	0.467	1.30	0.195	0.364

比較	p値
用量反応関係の検討	0.238 [a]
2 mg/日群とプラセボ群の対比較	0.269 [b]
1 mg/日群とプラセボ群の対比較	0.079 [b]

a：単回帰分析
b：分散分析

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-7 から引用）

（f） VAS および変化量

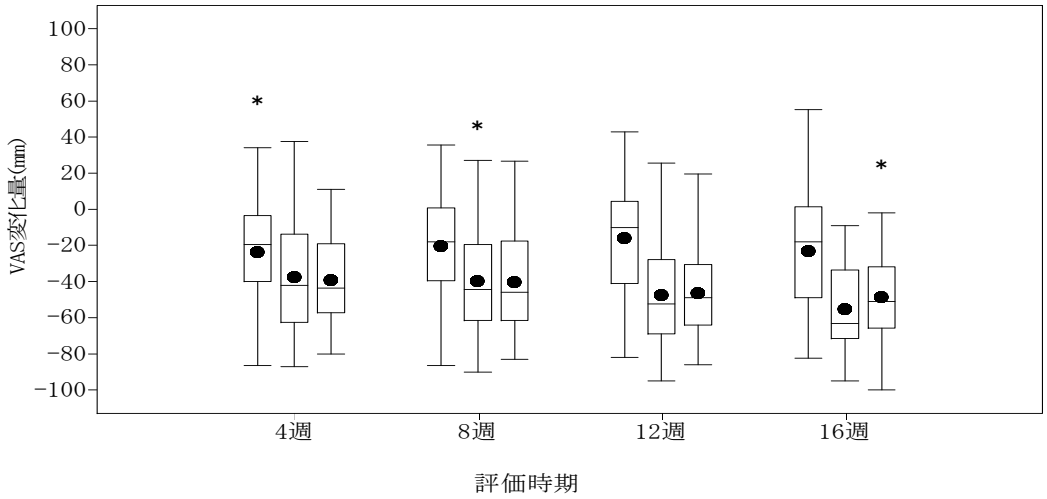
VAS 変化量の推移グラフを図 2.7.6.1.2-4 に示した。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-23.37±33.16、-19.98±28.50、-16.04±31.86 および-22.97±32.08 であった。1 mg/日群では、それぞれ-37.54±30.82、-39.67±30.02、-47.36±28.13 および-54.80±22.14 であり、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。2 mg/日群では、それぞれ-39.07±23.73、-39.90±27.45、-46.33±21.97 および-48.22±24.43 であり、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。

投与 16 週時の VAS 変化量の重回帰分析による用量反応関係の検討およびプラセボ群と 2 mg/日群およびプラセボ群と 1 mg/日群の共分散分析による対比較を行った。

投与 16 週時の VAS 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-22.97±32.08、-54.80±22.14 および-48.22±24.43 であり、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。また、プラセボ群に対する 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性が認められた（いずれも p<0.001）。

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)

（資料番号 5.3.5.1.2 図 11.4-2 から引用）

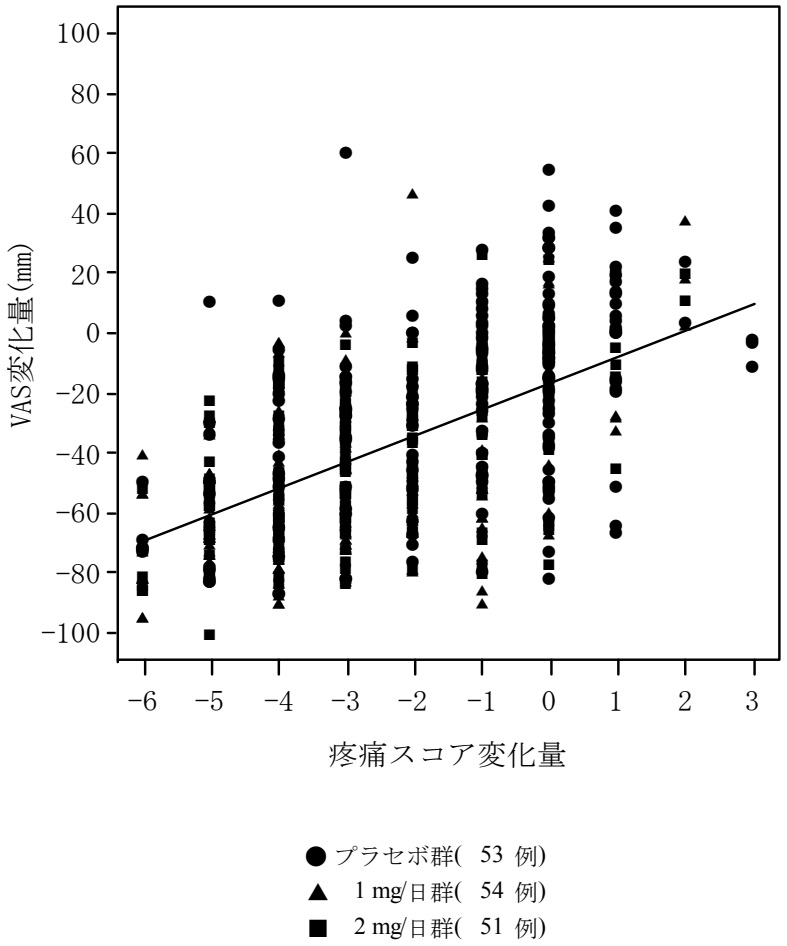
図 2.7.6.1.2-4 VAS 変化量の推移

(g) VAS 変化量と疼痛スコア変化量の相関

全例での VAS 変化量と疼痛スコア変化量の相関を図 2.7.6.1.2-5 に示した。

全例での VAS 変化量と疼痛スコア変化量、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との相関（ピアソンの積率相関係数）は、それぞれ r=0.577、r=0.553 および r=0.465 であった（資料番号 5.3.5.1.2 図 14.2-2 および図 14.2-3）。

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)



件数	605	ピアソンの積率相関係数	0.577
傾き	8.779	スピアマンの順位相関係数	0.571
切片	-16.287		

（資料番号 5.3.5.1.2　図 11.4-3 から引用）

図 2.7.6.1.2-5　VAS 変化量と疼痛スコア変化量の相関

(h)　子宮サイズ

a)　子宮サイズ縮小率

子宮サイズ縮小率の要約統計量について、経時的推移を表 2.7.6.1.2-15 に示した。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の縮小率（平均値±標準偏差）は、それぞれ-1.93±32.70%、-0.80±29.64%、0.80±29.89%および 0.04±26.89%であった。1 mg/日群では、それぞれ 4.65±23.24%、7.49±27.83%、12.44±26.15%および 13.41±29.27%であり、投与期間を

通じて、プラセボ群との明らかな差は認められなかった。2 mg/日群では、それぞれ13.44±23.94%、21.29±24.77%、19.78±23.56%および21.72±23.89%であり、投与 8 週、12 週および 16 週時の平均値の両側 95%信頼区間の下限値はプラセボ群の平均値の両側 95%信頼区間の上限値を上回った。また、経時測定分散分析の結果、投与群と測定時点の交互作用は認められなかったが（p=0.513）、投与群および測定時点においては統計学的な有意差が認められた（それぞれ p<0.001、p=0.016）。対比係数（1、0、-1）、（2、-1、-1）および（1、1、-2）を用いて、3 つの用量反応パターンの当てはまりを検討した。その結果、対比係数（1、0、-1）に対応する検定統計量（F 値）が最も大きく、直線的な用量反応パターンの当てはまりが良かった（F 値 14.80、p<0.001）。

投与終了時の子宮サイズ縮小率の重回帰分析による用量反応関係の検討およびプラセボ群と 2 mg/日群およびプラセボ群と 1 mg/日群の共分散分析による対比較を行った。

投与終了時の子宮サイズ縮小率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群でそれぞれ-1.78±27.38%、13.97±29.52%および 19.72±27.63%であり、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。また、プラセボ群に対する 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性が認められた（それぞれ p<0.001、p=0.005）。

表 2.7.6.1.2-15 子宮サイズ縮小率の要約統計量

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

子宮サイズ	評価時期	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
縮小率(%)	4週	プラセボ群	51	-1.93	32.70	-102.8	-17.36	3.34	17.28	52.0	-11.12	7.27
		1 mg/日群	52	4.65	23.24	-49.8	-10.00	3.69	22.68	53.8	-1.82	11.12
		2 mg/日群	51	13.44	23.94	-80.3	3.70	18.09	28.06	46.7	6.71	20.17
	8週	プラセボ群	49	-0.80	29.64	-72.4	-15.50	4.19	23.15	48.8	-9.32	7.71
		1 mg/日群	53	7.49	27.83	-83.3	-12.27	12.30	23.75	55.8	-0.18	15.16
		2 mg/日群	50	21.29	24.77	-58.9	9.09	24.32	39.42	54.7	14.25	28.33
	12週	プラセボ群	48	0.80	29.89	-74.9	-13.80	4.82	21.75	46.3	-7.88	9.48
		1 mg/日群	52	12.44	26.15	-68.8	-3.66	11.36	30.84	63.3	5.16	19.72
		2 mg/日群	50	19.78	23.56	-56.6	8.67	23.22	35.24	58.6	13.08	26.47
	16週	プラセボ群	47	0.04	26.89	-72.3	-15.08	1.20	20.06	55.7	-7.86	7.93
		1 mg/日群	51	13.41	29.27	-46.0	-8.40	20.39	39.51	58.4	5.18	21.64
		2 mg/日群	50	21.72	23.89	-47.6	4.31	23.12	39.67	54.1	14.93	28.51
	終了時	プラセボ群	53	-1.78	27.38	-72.3	-15.94	-2.00	19.41	55.7	-9.33	5.77
		1 mg/日群	54	13.97	29.52	-46.0	-8.40	20.42	39.51	58.4	5.91	22.03
		2 mg/日群	51	19.72	27.63	-80.3	3.04	22.30	39.67	54.1	11.95	27.49

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-8 から引用）

b) 子宮サイズ縮小度

子宮サイズ縮小度の経時的推移を表 2.7.6.1.2-16 に示した。また、子宮サイズ縮小度が「著明縮小」または「縮小」を「改善」と定義し、改善の例数および割合（以下、改善率）を表 2.7.6.1.2-16 に示した。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の改善率は、それぞれ 19.6%（10/51 例）、22.4%（11/49 例）、18.8%（9/48 例）および 17.0%（8/47 例）であった。1 mg/日群では、それぞれ 23.1%（12/52 例）、24.5%（13/53 例）、28.8%（15/52 例）および 41.2%（21/51 例）であり、投与期間を通じて、プラセボ群との明らかな差は認められなかった。2 mg/日群では、それぞれ 35.3%（18/51 例）、46.0%（23/50 例）、48.0%（24/50 例）および 48.0%（24/50 例）であり、投与 12 週および 16 週時の改善率の両側 95%信頼区間の下限値は、プラセボ群の改善率の両側 95%信頼区間の上限値を上回った。

投与終了時の子宮サイズの改善率は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群でそれぞれ 17.0%（9/53 例）、42.6%（23/54 例）および 47.1%（24/51 例）であり、子宮サイズ（投与前）で調整した順位スコアに基づく CMH 検定（相関統計量）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認められた（p=0.007）。また、子宮サイズ（投与前）で調整した順位スコアに基づく CMH 検定（一般連関統計量）の結果、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（それぞれ p=0.001、p=0.006）。

表 2.7.6.1.2-16 子宮サイズ縮小度および改善の集計

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

評価時期	投与群	子宮サイズの縮小度						合計	子宮サイズの改善			
		著明縮小	縮小	やや縮小	不変	増大	評価不能		改善例数	改善率(%)	改善率の両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
4週	プラセボ群	1	9	9	15	17	0	51	10	19.6	9.8	33.1
	1 mg/日群	1	11	9	18	13	0	52	12	23.1	12.5	36.8
	2 mg/日群	0	18	14	11	8	0	51	18	35.3	22.4	49.9
8週	プラセボ群	0	11	6	18	14	0	49	11	22.4	11.8	36.6
	1 mg/日群	3	10	17	9	14	0	53	13	24.5	13.8	38.3
	2 mg/日群	1	22	14	7	6	0	50	23	46.0	31.8	60.7
12週	プラセボ群	0	9	13	13	13	0	48	9	18.8	8.9	32.6
	1 mg/日群	3	12	12	20	5	0	52	15	28.8	17.1	43.1
	2 mg/日群	3	21	12	9	5	0	50	24	48.0	33.7	62.6
16週	プラセボ群	2	6	10	15	14	0	47	8	17.0	7.6	30.8
	1 mg/日群	4	17	7	13	10	0	51	21	41.2	27.6	55.8
	2 mg/日群	5	19	12	9	5	0	50	24	48.0	33.7	62.6
終了時	プラセボ群	2	7	10	16	18	0	53	9	17.0	8.1	29.8
	1 mg/日群	5	18	7	13	11	0	54	23	42.6	29.2	56.8
	2 mg/日群	5	19	12	9	6	0	51	24	47.1	32.9	61.5

子宮サイズの改善：子宮サイズの縮小度が「著明縮小」もしくは「縮小」

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-9 から引用）

（i） 子宮筋層最大厚

a） 子宮筋層最大厚減少率

子宮筋層最大厚減少率の要約統計量について、経時的推移を表 2.7.6.1.2-17 に示した。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の減少率（平均値±標準偏差）は、それぞれ-1.96±22.01%、-0.74±19.11%、3.11±18.73%および-2.74±24.96%であった。1 mg/日群では、それぞれ-3.08±17.19%、1.04±16.30%、1.60±18.67%および 6.11±19.68%であり、投与期間を通じて、プラセボ群との明らかな差は認められなかった。2 mg/日群では、それぞれ 8.61±12.69%、7.18±15.47%、8.56±18.02%および 12.11±16.37%であり、投与 4 週および 16 週時の減少率の両側 95%信頼区間の下限値は、プラセボ群の減少率の両側 95%信頼区間の上限値を上回った。また、経時測定分散分析の結果、投与群と測定時点の交互作用が認められ（p=0.002）、投与群および測定時点においても統計学的な有意差が認められた（それぞれ p=0.006、p=0.025）。対比係数（1、0、-1）、（2、-1、-1）および（1、1、-2）を用いて、3 つの用量反応パターンの当てはまりを検討した。その結果、対比係数（1、1、-2）に対応する検定統計量（F 値）が最も大きく、2 mg/日群で効果が立ち上がる用量反応パターンの当てはまりが良かった（F 値 10.64、p=0.001）。

投与終了時の子宮筋層最大厚減少率の重回帰分析による用量反応関係の検討およびプラセボ群と 2 mg/日群およびプラセボ群と 1 mg/日群の共分散分析による対比較を行った。

投与終了時の子宮筋層最大厚減少率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群でそれぞれ-2.97±23.91%、5.64±19.32%および 11.87±16.29%であり、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。また、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性は認められたが（p<0.001）、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（p=0.103）。

表 2.7.6.1.2-17 子宮筋層最大厚減少率の要約統計量

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

子宮筋層最大厚	評価時期	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
減少率(%)	4週	プラセボ群	51	-1.96	22.01	-93.8	-12.12	3.33	11.54	25.9	-8.15	4.23
		1 mg/日群	52	-3.08	17.19	-55.0	-11.96	0.00	6.98	27.0	-7.87	1.70
		2 mg/日群	51	8.61	12.69	-23.1	0.00	8.33	14.29	45.2	5.04	12.17
	8週	プラセボ群	49	-0.74	19.11	-56.3	-7.14	0.00	13.33	28.0	-6.23	4.75
		1 mg/日群	53	1.04	16.30	-41.2	-10.71	3.45	10.00	37.5	-3.45	5.54
		2 mg/日群	50	7.18	15.47	-23.1	-4.55	8.63	19.05	42.3	2.78	11.58
	12週	プラセボ群	48	3.11	18.73	-43.8	-4.88	3.92	14.32	47.1	-2.32	8.55
		1 mg/日群	52	1.60	18.67	-47.1	-8.47	5.40	15.19	33.3	-3.60	6.80
		2 mg/日群	50	8.56	18.02	-34.5	-5.26	10.26	20.00	50.0	3.44	13.68
	16週	プラセボ群	47	-2.74	24.96	-92.9	-8.00	0.00	15.00	33.3	-10.07	4.59
		1 mg/日群	51	6.11	19.68	-31.8	-8.33	7.69	18.18	51.4	0.58	11.65
		2 mg/日群	50	12.11	16.37	-25.0	0.00	12.50	23.81	50.0	7.45	16.76
	終了時	プラセボ群	53	-2.97	23.91	-92.9	-9.68	0.00	13.64	33.3	-9.56	3.62
		1 mg/日群	54	5.64	19.32	-31.8	-8.33	5.63	17.39	51.4	0.36	10.91
		2 mg/日群	51	11.87	16.29	-25.0	0.00	12.50	23.81	50.0	7.29	16.45

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-10 から引用）

b） 子宮筋層最大厚減少度

子宮筋層最大厚減少度の経時的推移を表 2.7.6.1.2-18 に示した。また、子宮筋層最大厚減少度が「著明減少」または「減少」を「改善」と定義し、改善の例数および割合（以下、改善率）を表 2.7.6.1.2-18 に示した。

投与終了時の子宮筋層最大厚の改善率は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群でそれぞれ 35.8%（19/53 例）、40.7%（22/54 例）および 54.9%（28/51 例）であり、子宮筋層最大厚（投与前）で調整した順位スコアに基づく CMH 検定（相関統計量）の結果、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、用量反応関係は認められなかった（p=0.163）。また、子宮筋層最大厚（投与前）で調整した順位スコアに基づく CMH 検定（一般連関統計量）の結果、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（それぞれ p=0.135、p=0.774）。

表 2.7.6.1.2-18 子宮筋層最大厚減少度および改善の集計

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

評価時期	投与群	子宮筋層最大厚の減少度					合計	子宮筋層最大厚の改善			
		著明減少	減少	不変	増加	評価不能		改善例数	改善率(%)	改善率の両側95%信頼区間	
										下限値	上限値
4週	プラセボ群	0	16	21	14	0	51	16	31.4	19.1	45.9
	1 mg/日群	0	10	28	14	0	52	10	19.2	9.6	32.5
	2 mg/日群	4	19	25	3	0	51	23	45.1	31.1	59.7
8週	プラセボ群	0	16	21	12	0	49	16	32.7	19.9	47.5
	1 mg/日群	1	13	25	14	0	53	14	26.4	15.3	40.3
	2 mg/日群	3	18	22	7	0	50	21	42.0	28.2	56.8
12週	プラセボ群	2	15	23	8	0	48	17	35.4	22.2	50.5
	1 mg/日群	1	22	18	11	0	52	23	44.2	30.5	58.7
	2 mg/日群	7	19	17	7	0	50	26	52.0	37.4	66.3
16週	プラセボ群	1	16	19	11	0	47	17	36.2	22.7	51.5
	1 mg/日群	5	17	19	10	0	51	22	43.1	29.3	57.8
	2 mg/日群	8	20	18	4	0	50	28	56.0	41.3	70.0
終了時	プラセボ群	1	18	21	13	0	53	19	35.8	23.1	50.2
	1 mg/日群	5	17	21	11	0	54	22	40.7	27.6	55.0
	2 mg/日群	8	20	19	4	0	51	28	54.9	40.3	68.9

子宮筋層最大厚の改善：子宮筋層最大厚の減少度が「著明減少」もしくは「減少」

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-11 から引用）

(j) 子宮腺筋症病巣サイズ

子宮腺筋症病巣サイズ縮小率の要約統計量の経時的推移を表 2.7.6.1.2-19 に示した。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の縮小率（平均値±標準偏差）は、それぞれ 27.26±23.75%、25.99±22.03%、11.90±53.91%および 10.54±27.78%であった。1 mg/日群では、それぞれ-45.11±84.58%、-10.97±53.30%、-5.43±76.77%および 24.09±42.02%であり、投与 4 週時の縮小率の両側 95%信頼区間の上限値は、プラセボ群の縮小率の両側 95%信頼区間の下限値を下回ったものの、その他の時点ではプラセボ群との明らかな差は認められなかった。2 mg/日群では、それぞれ 14.23±34.48%、25.43±40.96%、0.26±63.83%および 0.26±83.15%であり、投与期間を通じて、プラセボ群との明らかな差は認められなかった。

なお、評価例数がいずれの群も 9～20 例、全体の約 3 分の 1 以下と少数であったことから、縮小率および縮小度に関する詳細な分析は困難であった。

表 2.7.6.1.2-19 子宮腺筋症病巣サイズ縮小率の要約統計量

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

子宮腺筋症病巣サイズ	評価時期	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
縮小率(%)	4週	プラセボ群	11	27.26	23.75	-25.9	15.79	28.57	43.63	63.8	11.31	43.22
		1 mg/日群	16	-45.11	84.58	-242.9	-98.44	-31.52	18.76	64.5	-90.18	-0.04
		2 mg/日群	11	14.23	34.48	-45.5	-22.73	16.21	42.86	69.0	-8.94	37.39
	8週	プラセボ群	10	25.99	22.03	-6.6	14.29	20.27	38.24	67.6	10.23	41.75
		1 mg/日群	18	-10.97	53.30	-102.9	-56.25	10.06	31.40	60.9	-37.47	15.54
		2 mg/日群	10	25.43	40.96	-52.2	0.00	39.73	46.83	83.3	-3.87	54.74
	12週	プラセボ群	9	11.90	53.91	-100.0	5.39	22.99	35.78	73.7	-29.54	53.35
		1 mg/日群	18	-5.43	76.77	-173.0	-68.75	28.00	45.35	93.5	-43.60	32.75
		2 mg/日群	10	0.26	63.83	-130.4	-49.21	27.68	37.39	85.7	-45.41	45.92
	16週	プラセボ群	9	10.54	27.78	-42.1	-3.73	10.53	30.88	50.0	-10.82	31.89
		1 mg/日群	15	24.09	42.02	-95.8	13.62	27.32	56.83	71.7	0.81	47.36
		2 mg/日群	10	0.26	83.15	-136.4	-65.22	38.54	64.79	81.0	-59.22	59.74
	終了時	プラセボ群	12	-11.06	110.53	-348.1	-5.57	15.02	43.59	70.6	-81.29	59.17
		1 mg/日群	17	25.58	39.78	-95.8	18.64	27.32	53.49	71.7	5.13	46.03
		2 mg/日群	11	-1.83	79.18	-136.4	-65.22	26.09	64.79	81.0	-55.03	51.37

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-12 から引用）

3） その他の評価の解析

（a） 疼痛の程度のスコアおよび鎮痛剤の使用状況のスコア

a） 疼痛の程度のスコア

疼痛の程度のスコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.2-20 に示した。

疼痛の程度のスコア変化量について、プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-1.0±1.1、-0.5±1.0、-0.4±0.9 および-0.5±1.0 であった。1 mg/日群では、それぞれ-1.3±1.0、-1.0±1.0、-1.6±0.9 および-1.6±0.8 であり、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、それぞれ-1.1±0.8、-0.9±0.8、-1.3±0.9 および-1.4±0.9 であり、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。1 mg/日群および 2 mg/日群とも、疼痛の程度のスコア変化量の平均値および中央値は、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。

表 2.7.6.1.2-20 疼痛の程度のスコアおよび変化量の要約統計量

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

疼痛の程度のスコア	評価時期	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
観測値	投与前	プラセボ群	53	2.3	0.6	1	2.0	2.0	3.0	3		
		1 mg/日群	54	2.4	0.5	2	2.0	2.0	3.0	3		
		2 mg/日群	51	2.3	0.6	1	2.0	2.0	3.0	3		
	4週	プラセボ群	53	1.3	1.0	0	0.0	2.0	2.0	3		
		1 mg/日群	54	1.1	0.8	0	1.0	1.0	2.0	3		
		2 mg/日群	51	1.2	0.9	0	0.0	1.0	2.0	3		
	8週	プラセボ群	53	1.8	0.8	0	2.0	2.0	2.0	3		
		1 mg/日群	54	1.4	0.9	0	1.0	2.0	2.0	3		
		2 mg/日群	51	1.4	1.0	0	1.0	1.0	2.0	3		
	12週	プラセボ群	53	2.0	0.9	0	2.0	2.0	3.0	3		
		1 mg/日群	54	0.7	0.8	0	0.0	1.0	1.0	3		
		2 mg/日群	51	1.0	1.0	0	0.0	1.0	2.0	3		
	16週	プラセボ群	53	1.8	1.0	0	1.0	2.0	2.0	3		
		1 mg/日群	54	0.8	0.8	0	0.0	1.0	1.0	3		
		2 mg/日群	51	0.9	0.9	0	0.0	1.0	2.0	3		
変化量	4週	プラセボ群	53	-1.0	1.1	-3	-2.0	-1.0	0.0	1	-1.3	-0.7
		1 mg/日群	54	-1.3	1.0	-3	-2.0	-1.0	-1.0	1	-1.5	-1.0
		2 mg/日群	51	-1.1	0.8	-2	-2.0	-1.0	0.0	1	-1.4	-0.9
	8週	プラセボ群	53	-0.5	1.0	-3	-1.0	0.0	0.0	2	-0.8	-0.2
		1 mg/日群	54	-1.0	1.0	-3	-1.0	-1.0	0.0	1	-1.2	-0.7
		2 mg/日群	51	-0.9	0.8	-2	-2.0	-1.0	0.0	1	-1.2	-0.7
	12週	プラセボ群	53	-0.4	0.9	-3	-1.0	0.0	0.0	2	-0.6	-0.1
		1 mg/日群	54	-1.6	0.9	-3	-2.0	-2.0	-1.0	1	-1.9	-1.4
		2 mg/日群	51	-1.3	0.9	-3	-2.0	-1.0	-1.0	1	-1.6	-1.1
	16週	プラセボ群	53	-0.5	1.0	-3	-1.0	0.0	0.0	2	-0.8	-0.2
		1 mg/日群	54	-1.6	0.8	-3	-2.0	-1.5	-1.0	1	-1.9	-1.4
		2 mg/日群	51	-1.4	0.9	-3	-2.0	-2.0	-1.0	0	-1.7	-1.2

（資料番号 5.3.5.1.2 表 14.2-29 から引用）

b） 鎮痛剤の使用状況のスコア

鎮痛剤の使用状況のスコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.2-21 に示した。

鎮痛剤の使用状況のスコア変化量について、プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-1.2±1.3、-0.6±1.1、-0.5±1.3 および-0.9±1.4 であった。1 mg/日群では、それぞれ-1.6±1.3、-1.1±1.2、-1.6±1.2 および-1.6±1.2 であり、投与 12 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、それぞれ-1.5±1.3、-1.3±1.3、-1.6±1.2 および-1.7±1.2 であり、投与 12 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。1 mg/日群および 2 mg/日群とも、投与期間を通じ、鎮痛剤の使用状況のスコア変化量の平均値および中央値は、プラセボ群を下回る値で推移した。

表 2.7.6.1.2-21 鎮痛剤の使用状況のスコアおよび変化量の要約統計量

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

鎮痛剤の使用状況のスコア	評価時期	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
観測値	投与前	プラセボ群	53	2.4	0.8	0	2.0	3.0	3.0	3		
		1 mg/日群	54	2.3	0.9	0	2.0	3.0	3.0	3		
		2 mg/日群	51	2.3	0.8	0	2.0	2.0	3.0	3		
	4週	プラセボ群	53	1.2	1.3	0	0.0	1.0	3.0	3		
		1 mg/日群	54	0.7	1.2	0	0.0	0.0	1.0	3		
		2 mg/日群	51	0.7	1.2	0	0.0	0.0	1.0	3		
	8週	プラセボ群	53	1.7	1.2	0	1.0	2.0	3.0	3		
		1 mg/日群	54	1.2	1.3	0	0.0	1.0	3.0	3		
		2 mg/日群	51	1.0	1.3	0	0.0	0.0	2.0	3		
	12週	プラセボ群	53	1.8	1.2	0	1.0	2.0	3.0	3		
		1 mg/日群	54	0.7	1.1	0	0.0	0.0	1.0	3		
		2 mg/日群	51	0.7	1.1	0	0.0	0.0	1.0	3		
	16週	プラセボ群	53	1.5	1.3	0	0.0	1.0	3.0	3		
		1 mg/日群	54	0.7	1.1	0	0.0	0.0	1.0	3		
		2 mg/日群	51	0.6	1.1	0	0.0	0.0	1.0	3		
変化量	4週	プラセボ群	53	-1.2	1.3	-3	-2.0	-1.0	0.0	1	-1.5	-0.8
		1 mg/日群	54	-1.6	1.3	-3	-3.0	-2.0	-1.0	2	-1.9	-1.2
		2 mg/日群	51	-1.5	1.3	-3	-3.0	-2.0	-1.0	2	-1.9	-1.2
	8週	プラセボ群	53	-0.6	1.1	-3	-2.0	0.0	0.0	2	-1.0	-0.3
		1 mg/日群	54	-1.1	1.2	-3	-2.0	-1.0	0.0	2	-1.5	-0.8
		2 mg/日群	51	-1.3	1.3	-3	-2.0	-2.0	0.0	2	-1.6	-0.9
	12週	プラセボ群	53	-0.5	1.3	-3	-1.0	0.0	0.0	2	-0.9	-0.2
		1 mg/日群	54	-1.6	1.2	-3	-3.0	-2.0	-1.0	2	-1.9	-1.2
		2 mg/日群	51	-1.6	1.2	-3	-2.0	-2.0	-1.0	2	-1.9	-1.3
	16週	プラセボ群	53	-0.9	1.4	-3	-2.0	0.0	0.0	1	-1.3	-0.5
		1 mg/日群	54	-1.6	1.2	-3	-3.0	-2.0	-1.0	1	-1.9	-1.3
		2 mg/日群	51	-1.7	1.2	-3	-3.0	-2.0	-1.0	2	-2.0	-1.3

（資料番号 5.3.5.1.2 表 14.2-30 から引用）

（b） 血清 CA125 濃度

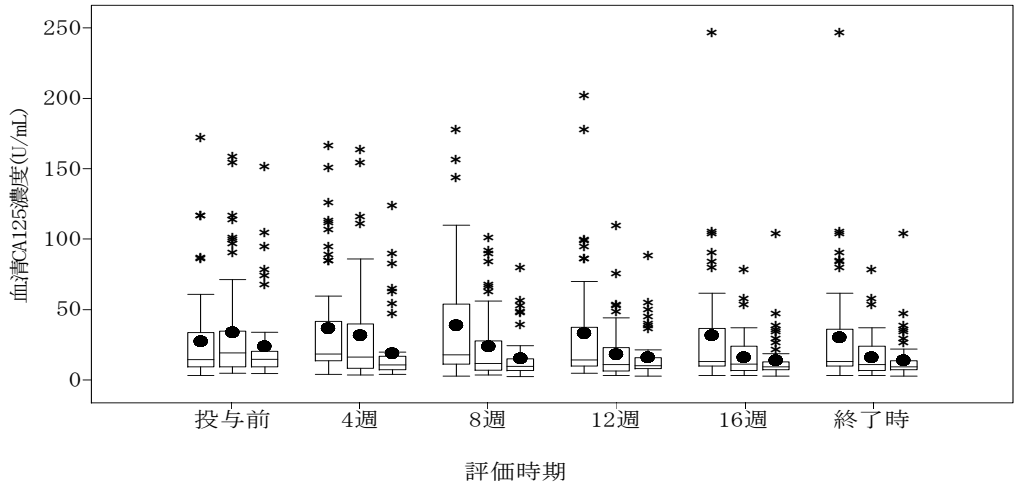
血清 CA125 濃度の推移グラフを図 2.7.6.1.2-6 に示した。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の変化量（平均値±標準偏差、U/mL）は、それぞれ 8.74±34.04、11.20±35.28、5.04±32.45 および 2.96±31.06 であった。1 mg/日群では、それぞれ-2.73±25.15、-10.27±21.94、-16.44±25.42 および-18.74±28.62 であり、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。2 mg/日群では、それぞれ-4.36±16.79、-8.59±21.70、-8.14±19.11 および-9.76±21.31 であり、投与 8 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。

投与前後での「基準値上限以上（35.0 U/mL 以上）から基準値内（35.0 U/mL 未満）」への変動について検討した。投与前に基準値上限以上であった被験者は、投与群全体の約 5 分の

1 にあたる 30 例で、うちプラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ 0 例、8 例および 3 例が投与終了時に基準値内に低下した。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、評価例数が全体の 5 分の 1 程度と少数であったことから詳細な分析は困難であった。

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)



左から順にプラセボ群、1 mg/日群、2 mg/日群
●：平均値

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

（資料番号 5.3.5.1.2 図 11.4-4 から引用）

図 2.7.6.1.2-6 血清 CA125 濃度の推移

(c) 投与中止率

治験薬投与期の投与中止率を表 2.7.6.1.2-22 に示した。投与中止率は、プラセボ群 11.3%（6/53 例）、1 mg/日群 5.6%（3/54 例）および 2 mg/日群 2.0%（1/51 例）であった。

表 2.7.6.1.2-22 投与中止率

解析対象：FAS

投与群	例数	投与中止例数	投与中止率(%)	投与中止率の両側95%信頼区間	
				下限値	上限値
プラセボ群	53	6	11.3	4.3	23.0
1 mg/日群	54	3	5.6	1.2	15.4
2 mg/日群	51	1	2.0	0.0	10.4

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-13 から引用）

（d） SF-36 QOL

SF-36 QOL のスコア変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.2-23 に示した。また、SF-36 QOL の 8 つの下位尺度のそれぞれのスコア変化量について共分散分析を行った。

SF-36 QOL の 8 つの下位尺度の 30～39 歳日本人女性の標準値 [6]（平均値±標準偏差）とプラセボ群の投与前のスコア（平均値±標準偏差）は、それぞれ身体機能で 91.9±10.5 および 92.26±9.18、身体の痛みで 76.1±21.3 および 36.92±15.43、日常役割機能（身体）で 88.7±25.0 および 66.98±37.27、全体的健康感で 68.7±17.2 および 61.23±16.72、活力で 67.3±19.1 および 56.60±17.59、社会生活機能で 85.3±17.8 および 82.31±20.72、日常役割機能（精神）で 84.7±31.3 および 79.25±33.48、心の健康で 73.2±18.2 および 72.83±16.31 であった。本治験の FAS においては、SF-36 QOL の 8 つの下位尺度のうち、身体の痛みおよび日常役割機能（身体）のスコアが 30～39 歳日本人女性の標準値を下回り、QOL の低下が示唆された。

「身体の痛み」における投与前および終了時のスコア（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ 36.92±15.43 および 49.36±23.12、40.76±15.36 および 73.26±23.45 ならびに 36.02±20.23 および 70.10±25.19 であり、1 mg/日群および 2 mg/日群の終了時のスコアは、30～39 歳日本人女性の標準値 [6]（平均値±標準偏差）（76.1±21.3）に近づいた。プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の「身体の痛み」スコア変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ 12.43±23.73、32.50±22.18 および 34.08±32.09 であり、共分散分析の結果、プラセボ群に比し、1 mg/日群および 2 mg/日群のいずれにも、統計学的に有意な改善が認められた（いずれも $p<0.001$）。

「日常役割機能（身体）」における投与前および終了時のスコア（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 66.98±37.27 および 70.28±41.91、80.09±32.72 および 87.96±27.36 ならびに 71.57±38.09 および 86.76±30.56 であり、1 mg/日群および 2 mg/日群の終了時のスコアは、30～39 歳日本人女性の標準値 [6]（平均値±標準偏差）（88.7±25.0）に近づいた。プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の「日常役割機能（身体）」スコア変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ 3.30±41.03、7.87±40.87 および 15.20±42.74 であり、共分散分析の結果、プラセボ群に比し、1 mg/日群および 2 mg/日群のいずれにも、統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ $p=0.045$、$p=0.030$）。

また、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）の投与前および終了時の間のスコア変化量の平均値は、プラセボ群-0.24～5.66、1 mg/日群-0.19～6.17 および 2 mg/日群 0.00～5.39 であり、いずれの群の値も小さかった。

表 2.7.6.1.2-23 SF-36 QOL および変化量の要約統計量 （1/2）

解析対象：FAS

項目	評価時期	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
身体機能	投与前	プラセボ群	53	92.26	9.18	60.0	90.00	95.00	100.00	100.0		
		1 mg/日群	54	94.72	6.47	70.0	90.00	95.00	100.00	100.0		
		2 mg/日群	51	90.98	10.05	60.0	85.00	95.00	100.00	100.0		
	終了時	プラセボ群	53	92.36	9.13	55.0	90.00	95.00	100.00	100.0		
		1 mg/日群	54	94.54	6.61	75.0	90.00	95.00	100.00	100.0		
		2 mg/日群	51	91.57	12.19	35.0	90.00	95.00	100.00	100.0		
	変化量	プラセボ群	53	0.09	7.87	-25.0	-5.00	0.00	5.00	20.0	-2.08	2.26
		1 mg/日群	54	-0.19	7.39	-25.0	0.00	0.00	0.00	30.0	-2.20	1.83
		2 mg/日群	51	0.59	11.82	-50.0	-5.00	0.00	5.00	40.0	-2.74	3.91
日常役割機能(身体)	投与前	プラセボ群	53	66.98	37.27	0.0	25.00	75.00	100.00	100.0		
		1 mg/日群	54	80.09	32.72	0.0	75.00	100.00	100.00	100.0		
		2 mg/日群	51	71.57	38.09	0.0	50.00	100.00	100.00	100.0		
	終了時	プラセボ群	53	70.28	41.91	0.0	25.00	100.00	100.00	100.0		
		1 mg/日群	54	87.96	27.36	0.0	100.00	100.00	100.00	100.0		
		2 mg/日群	51	86.76	30.56	0.0	100.00	100.00	100.00	100.0		
	変化量	プラセボ群	53	3.30	41.03	-100.0	0.00	0.00	0.00	100.0	-8.01	14.61
		1 mg/日群	54	7.87	40.87	-100.0	0.00	0.00	25.00	100.0	-3.29	19.03
		2 mg/日群	51	15.20	42.74	-75.0	0.00	0.00	50.00	100.0	3.17	27.22
身体の痛み	投与前	プラセボ群	53	36.92	15.43	10.0	22.00	32.00	42.00	84.0		
		1 mg/日群	54	40.76	15.36	0.0	32.00	41.00	51.00	84.0		
		2 mg/日群	51	36.02	20.23	0.0	22.00	41.00	51.00	84.0		
	終了時	プラセボ群	53	49.36	23.12	10.0	32.00	41.00	62.00	100.0		
		1 mg/日群	54	73.26	23.45	0.0	52.00	84.00	84.00	100.0		
		2 mg/日群	51	70.10	25.19	22.0	51.00	72.00	100.00	100.0		
	変化量	プラセボ群	53	12.43	23.73	-31.0	0.00	10.00	21.00	78.0	5.89	18.98
		1 mg/日群	54	32.50	22.18	-20.0	16.00	32.50	49.00	74.0	26.45	38.55
		2 mg/日群	51	34.08	32.09	-52.0	11.00	30.00	58.00	100.0	25.05	43.10
全体的健康感	投与前	プラセボ群	53	61.23	16.72	22.0	47.00	62.00	72.00	97.0		
		1 mg/日群	54	64.65	15.62	25.0	52.00	67.00	75.00	97.0		
		2 mg/日群	51	58.73	18.75	22.0	45.00	57.00	72.00	92.0		
	終了時	プラセボ群	53	63.96	16.72	25.0	52.00	62.00	72.00	100.0		
		1 mg/日群	54	66.85	17.25	15.0	57.00	67.00	77.00	100.0		
		2 mg/日群	51	63.37	20.66	20.0	47.00	62.00	77.00	100.0		
	変化量	プラセボ群	53	2.74	11.09	-22.0	-7.00	0.00	10.00	30.0	-0.32	5.79
		1 mg/日群	54	2.20	13.70	-27.0	-5.00	0.00	10.00	37.0	-1.53	5.94
		2 mg/日群	51	4.65	17.64	-37.0	-10.00	5.00	15.00	45.0	-0.32	9.61

表 2.7.6.1.2-23 SF-36 QOL および変化量の要約統計量 （2/2）

解析対象：FAS

項目	評価時期	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
活力	投与前	プラセボ群	53	56.60	17.59	5.0	45.00	60.00	70.00	85.0		
		1 mg/日群	54	59.07	17.27	10.0	45.00	62.50	70.00	95.0		
		2 mg/日群	51	55.69	19.00	10.0	45.00	60.00	70.00	90.0		
	終了時	プラセボ群	53	58.11	20.43	0.0	45.00	65.00	75.00	85.0		
		1 mg/日群	54	59.44	19.90	5.0	50.00	65.00	75.00	100.0		
		2 mg/日群	51	56.37	23.98	5.0	40.00	60.00	80.00	100.0		
	変化量	プラセボ群	53	1.51	19.70	-65.0	-5.00	5.00	15.00	35.0	-3.92	6.94
		1 mg/日群	54	0.37	16.34	-40.0	-10.00	0.00	10.00	50.0	-4.09	4.83
		2 mg/日群	51	0.69	20.49	-40.0	-10.00	0.00	15.00	60.0	-5.08	6.45
社会生活機能	投与前	プラセボ群	53	82.31	20.72	25.0	75.00	87.50	100.00	100.0		
		1 mg/日群	54	83.56	16.26	50.0	75.00	87.50	100.00	100.0		
		2 mg/日群	51	77.70	21.55	25.0	62.50	75.00	100.00	100.0		
	終了時	プラセボ群	53	82.08	22.13	25.0	62.50	87.50	100.00	100.0		
		1 mg/日群	54	86.11	19.07	25.0	75.00	100.00	100.00	100.0		
		2 mg/日群	51	83.09	26.32	0.0	75.00	100.00	100.00	100.0		
	変化量	プラセボ群	53	-0.24	25.88	-75.0	-12.50	0.00	12.50	50.0	-7.37	6.90
		1 mg/日群	54	2.55	19.02	-50.0	0.00	0.00	12.50	50.0	-2.65	7.74
		2 mg/日群	51	5.39	25.77	-50.0	0.00	0.00	12.50	75.0	-1.86	12.64
日常役割機能(精神)	投与前	プラセボ群	53	79.25	33.48	0.0	66.67	100.00	100.00	100.0		
		1 mg/日群	54	83.95	29.49	0.0	66.67	100.00	100.00	100.0		
		2 mg/日群	51	79.08	36.49	0.0	66.67	100.00	100.00	100.0		
	終了時	プラセボ群	53	84.91	31.73	0.0	100.00	100.00	100.00	100.0		
		1 mg/日群	54	90.12	26.41	0.0	100.00	100.00	100.00	100.0		
		2 mg/日群	51	81.05	35.44	0.0	66.67	100.00	100.00	100.0		
	変化量	プラセボ群	53	5.66	37.40	-100.0	0.00	0.00	0.00	100.0	-4.65	15.97
		1 mg/日群	54	6.17	42.00	-100.0	0.00	0.00	33.33	100.0	-5.29	17.64
		2 mg/日群	51	1.96	32.94	-100.0	0.00	0.00	0.00	100.0	-7.30	11.22
心の健康	投与前	プラセボ群	53	72.83	16.31	16.0	64.00	76.00	84.00	100.0		
		1 mg/日群	54	71.19	12.02	44.0	64.00	72.00	80.00	92.0		
		2 mg/日群	51	68.47	18.57	24.0	56.00	72.00	84.00	100.0		
	終了時	プラセボ群	53	73.28	18.56	0.0	68.00	80.00	84.00	96.0		
		1 mg/日群	54	73.04	16.94	28.0	60.00	76.00	88.00	100.0		
		2 mg/日群	51	68.47	22.32	8.0	52.00	72.00	84.00	100.0		
	変化量	プラセボ群	53	0.45	16.80	-56.0	-12.00	4.00	12.00	36.0	-4.18	5.08
		1 mg/日群	54	1.85	15.34	-44.0	-8.00	0.00	12.00	36.0	-2.34	6.04
		2 mg/日群	51	0.00	14.49	-48.0	-8.00	0.00	8.00	36.0	-4.07	4.07

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-14 から引用）

(e) 子宮腺筋症の疼痛

子宮腺筋症患者における最も重要かつほぼ必発の自覚症状は、月経時の疼痛症状[3)]である。前期第 II 相試験と同様に、疼痛スコアの構成要素である疼痛の程度のスコアによって、子宮

腺筋症の月経時の疼痛症状を評価可能か検討した。症例報告書から得られた情報より、登録期を月経時（月経開始日～終了日）および月経時以外に分け、それぞれの時期における最も重い疼痛の程度のスコアを集計し、表 2.7.6.1.2-24 に示した。

月経時および月経時以外の疼痛の程度（平均値±標準偏差）は、投与群全体で、それぞれ 2.3±0.6 および 0.9±0.8 であり、月経時以外に比し月経時に強い疼痛が認められた。

表 2.7.6.1.2-24　月経時および月経時以外の疼痛の程度（毎日）の最大スコア

解析対象：FAS

分類	投与群	疼痛の程度(毎日)の最大スコア(登録期)							
		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
月経時	投与群全体	158	2.3	0.6	1	2.0	2.0	3.0	3
月経時以外	投与群全体	158	0.9	0.8	0	0.0	1.0	1.0	3

（資料番号 5.3.5.1.2　表 11.4-15 から引用）

4） 部分集団の検討

(a) 背景因子別

投与 16 週時の疼痛スコア変化量について、背景因子の年齢、体重、BMI、罹病期間、妊娠の有無、分娩の有無および貧血の合併の有無をそれぞれ部分集団とみなし、部分集団別の変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.2-25 および表 2.7.6.1.2-26 に示した。

部分集団ごとの各投与群の疼痛スコア変化量が、全体集団（表 2.7.6.1.2-8）における疼痛スコア変化量と大きく異なる特筆すべき因子はなかった。

表 2.7.6.1.2-25 疼痛スコア変化量の要約統計量（人口統計学的変数）

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
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

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-16 から引用）

表 2.7.6.1.2-26 疼痛スコア変化量の要約統計量（その他の因子）

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
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
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 11.4-17 から引用）

(b) ベースライン別

ベースラインの疼痛スコア、疼痛の程度、鎮痛剤の使用状況、子宮サイズ、子宮筋層最大厚、子宮腺筋症病巣サイズ、子宮最大径および血清 CA125 濃度のそれぞれの因子について、部分集団別の投与 16 週時の疼痛スコア変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.2-27 に示した。

投与群間で統計学的に不均衡が認められた「子宮腺筋症病巣サイズ（離散変数）」を含め、部分集団ごとの各投与群別の疼痛スコア変化量が、全体集団（表 2.7.6.1.2-8）における疼痛スコア変化量と大きく異なる特筆すべき因子はなかった。

表 2.7.6.1.2-27 疼痛スコア変化量の要約統計量（ベースライン）（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
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 2.7.6.1.2-27 疼痛スコア変化量の要約統計量（ベースライン）（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

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-18 から引用）

(c) 結果に影響を及ぼす因子の検討

主要エンドポイントの結果に影響を及ぼす因子の検討のため、投与 16 週時の疼痛スコア変化量について、背景因子およびベースラインの各項目にて調整し、重回帰分析を用いた傾向性検定を行った。また、共分散分析にて、投与 16 週時のプラセボ群と 2 mg/日群およびプラセボ群と 1 mg/日群の対比較を行った。

投与群間で統計学的に不均衡が認められた「VAS（投与前）」を含め、いずれの因子においても各因子の調整前後で、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、結果に影響を及ぼす因子は認められなかった。また、プラセボ

群に対する 2 mg/日群およびプラセボ群に対する 1 mg/日群の優越性についても同様の傾向が確認された。

（2） 血清エストラジオール濃度と反応の関係

1） 血清エストラジオール濃度

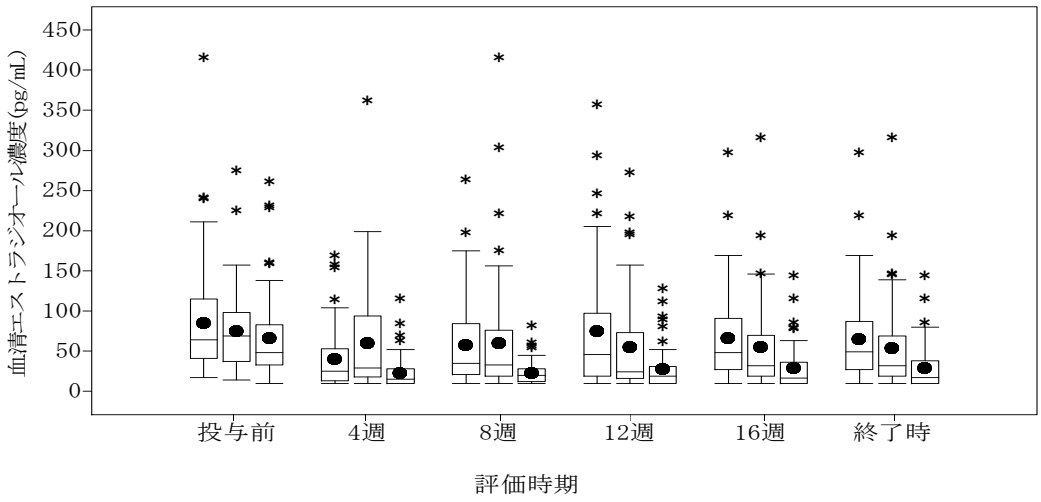
血清エストラジオール濃度の推移グラフを図 2.7.6.1.2-7 に示した。

プラセボ群の投与前、投与 4 週、8 週、12 週、16 週および終了時の血清エストラジオール濃度（平均値±標準偏差（中央値）、pg/mL）は、それぞれ 85.8±73.4（64.0）、41.3±39.6（25.0）、58.5±56.2（35.0）、75.3±80.1（46.0）、67.3±59.1（48.0）および 65.6±56.5（49.0）であった。1 mg/日群では、それぞれ 75.2±49.4（69.0）、60.8±64.8（29.0）、60.7±75.9（33.0）、55.9±61.0（24.0）、55.8±58.1（32.0）および 54.4±57.0（32.0）であり、投与 12 週、16 週および終了時に、プラセボ群に比しやや低値で推移したものの、明らかな差は認められなかった。2 mg/日群では、それぞれ 66.9±57.1（48.0）、23.4±21.1（15.0）、22.9±15.3（20.0）、27.9±27.7（19.0）、29.0±28.4（16.5）および 29.7±28.6（17.0）であり、投与期間を通じて、プラセボ群に比し低値で推移した。

投与 4 週、8 週、12 週、16 週時および投与終了時データとして採用された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た平均血清エストラジオール濃度（平均値±標準偏差、pg/mL）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ 59.2±39.2、57.7±43.0 および 26.4±16.8 であった。

血清エストラジオール濃度の経時測定分散分析の結果、投与群と測定時点の交互作用は認められなかったが（$p=0.089$）、投与群および測定時点においては統計学的な有意差が認められた（それぞれ $p<0.001$、$p=0.039$）。対比係数（1、0、-1）、（2、-1、-1）および（1、1、-2）を用いて、3 つの用量反応パターンの当てはまりを検討した。その結果、対比係数（1、1、-2）に対応する検定統計量（F 値）が最も大きく、2 mg/日群で効果が立ち上がる用量反応パターンの当てはまりが良かった（F 値 39.68、$p<0.001$）。

解析対象：FAS



左から順にプラセボ群、1 mg/日群、2 mg/日群

●：平均値

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

（資料番号 5.3.5.1.2　図 11.4-5 から引用）

図 2.7.6.1.2-7　血清エストラジオール濃度の推移

2） 平均血清エストラジオール濃度と疼痛スコア変化量の関係

平均血清エストラジオール濃度を 3 区分し、それぞれを部分集団としたときの投与 16 週時の疼痛スコア変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.2-28 に示した。

投与 16 週時の疼痛スコア変化量について、平均血清エストラジオール濃度で調整し、重回帰分析を用いた傾向性検定を行った。また、共分散分析にて、投与 16 週時のプラセボ群と 2 mg/日群およびプラセボ群と 1 mg/日群の対比較を行った。

調整後においても、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、プラセボ群に対する 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性も認められた。

なお、疼痛スコアの完全消失例を平均血清エストラジオール濃度の 3 区分で検討したところ（表 2.7.6.1.2-29）、投与群全体の完全消失例 51 例の分布は、30 pg/mL 未満、30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満および 50 pg/mL 以上で、それぞれ 27 例、12 例および 12 例となり、30 pg/mL 未満に多かった。また、疼痛スコアの完全消失例を投与終了時の血清エストラジオール濃度で同様に検討すると（表 2.7.6.1.2-30）、完全消失例 51 例の分布は、それぞれ 35 例、1 例および 15 例で、30 pg/mL 未満に多かったことから、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。

表 2.7.6.1.2-28 平均血清エストラジオール濃度と疼痛スコア変化量

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
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	プラセボ群	15	-1.6	2.4	-6	-4.0	-1.0	0.0	3	-3.0	-0.2
	50 pg/mL未満	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 11.4-19 から引用）

表 2.7.6.1.2-29 平均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）

解析対象：FAS

	プラセボ群			1 mg/日群			2 mg/日群			投与群全体			合計
	30 pg/mL未満	30 pg/mL以上50 pg/mL未満	50 pg/mL以上	30 pg/mL未満	30 pg/mL以上50 pg/mL未満	50 pg/mL以上	30 pg/mL未満	30 pg/mL以上50 pg/mL未満	50 pg/mL以上	30 pg/mL未満	30 pg/mL以上50 pg/mL未満	50 pg/mL以上	
完全消失例数	0	3	4	9	6	7	18	3	1	27	12	12	51
未消失例数	13	12	21	11	2	19	19	6	4	43	20	44	107
合計	13	15	25	20	8	26	37	9	5	70	32	56	158

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-20 から引用）

表 2.7.6.1.2-30 投与終了時の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)

解析対象：FAS

	プラセボ群			1 mg/日群			2 mg/日群			投与群全体			合計
	30 pg/mL未満	30 pg/mL以上50 pg/mL未満	50 pg/mL以上	30 pg/mL未満	30 pg/mL以上50 pg/mL未満	50 pg/mL以上	30 pg/mL未満	30 pg/mL以上50 pg/mL未満	50 pg/mL以上	30 pg/mL未満	30 pg/mL以上50 pg/mL未満	50 pg/mL以上	
完全消失例数	0	0	7	15	0	7	20	1	1	35	1	15	51
未消失例数	16	11	19	11	9	12	16	7	6	43	27	37	107
合計	16	11	26	26	9	19	36	8	7	78	28	52	158

（資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-21 から引用）

3） 平均血清エストラジオール濃度と子宮サイズ、子宮筋層最大厚および子宮腺筋症病巣サイズの関係

平均血清エストラジオール濃度の 3 区分をそれぞれ部分集団としたときの投与終了時の子宮サイズ縮小率の要約統計量を表 2.7.6.1.2-31 に示した。

各投与群の子宮サイズ縮小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。同様に、子宮サイズ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（資料番号 5.3.5.1.2 表 14.2-86）。

投与終了時の子宮筋層最大厚減少率の要約統計量を表 2.7.6.1.2-32 に示した。

各投与群の子宮筋層最大厚減少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。同様に、子宮筋層最大厚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（資料番号 5.3.5.1.2　表 14.2-88）。

投与終了時の各投与群の子宮腺筋症病巣サイズ縮小率、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ものの、いずれの部分集団も評価例数が少なく、詳細な分析は困難であった（資料番号 5.3.5.1.2　表 14.2-89 および表 14.2-90）。

表 2.7.6.1.2-31　平均血清エストラジオール濃度と子宮サイズの縮小率

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

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
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	8.06	15.60	-23.3	-2.41	14.24	19.41	27.2	-1.37	17.49
		1 mg/日群	20	28.93	24.66	-33.4	21.08	36.02	46.89	58.4	17.39	40.48
		2 mg/日群	37	29.76	17.42	-11.1	21.76	33.79	42.56	54.1	23.95	35.57
	30 pg/mL以上	プラセボ群	15	-3.54	35.67	-72.3	-26.96	-6.79	23.99	55.7	-23.29	16.21
	50 pg/mL未満	1 mg/日群	8	17.07	29.29	-45.8	9.53	18.82	40.07	45.6	-7.41	41.56
		2 mg/日群	9	-0.75	30.91	-47.6	-29.01	3.04	18.39	52.0	-24.51	23.01
	50 pg/mL以上	プラセボ群	25	-5.84	26.26	-66.4	-17.36	-2.69	9.67	51.4	-16.68	5.00
		1 mg/日群	26	1.50	28.31	-46.0	-21.11	-1.99	27.27	54.4	-9.93	12.94
		2 mg/日群	5	-17.74	35.59	-80.3	-12.89	-2.18	2.32	4.3	-61.93	26.44

（資料番号 5.3.5.1.2　表 14.2-85 から引用）

表 2.7.6.1.2-32　平均血清エストラジオール濃度と子宮筋層最大厚の減少率

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

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
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	-2.07	12.85	-31.6	-10.53	0.00	5.41	15.8	-9.84	5.69
		1 mg/日群	20	9.47	15.27	-21.1	4.03	8.01	17.09	43.6	2.33	16.62
		2 mg/日群	37	14.16	16.44	-25.0	4.17	13.64	25.71	50.0	8.68	19.64
	30 pg/mL以上	プラセボ群	15	-7.15	29.36	-92.9	-12.00	-5.00	15.00	33.3	-23.41	9.12
	50 pg/mL未満	1 mg/日群	8	10.22	14.97	-13.2	-2.70	13.70	22.47	28.0	-2.30	22.74
		2 mg/日群	9	11.25	15.04	-9.1	0.00	7.69	19.44	33.3	-0.31	22.81
	50 pg/mL以上	プラセボ群	25	-0.93	25.24	-87.5	-7.69	10.00	15.38	28.6	-11.35	9.49
		1 mg/日群	26	1.27	22.65	-31.8	-17.95	-2.27	15.38	51.4	-7.87	10.42
		2 mg/日群	5	-4.00	8.30	-16.7	-7.69	0.00	0.00	4.3	-14.31	6.31

（資料番号 5.3.5.1.2　表 14.2-87 から引用）

2.5 有効性の結論

FAS 158 例（プラセボ群 : 53 例、1 mg/日群 : 54 例、2 mg/日群 : 51 例）を対象とし、MJR-35 の子宮腺筋症患者における有効性を検討した。

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（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、共分散分析の結果、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 $p<0.001$）。

副次エンドポイントである各評価時期の疼痛スコア変化量は、いずれの評価時期においても、1 mg/日群および 2 mg/日群で同程度に推移し、投与 12 週時には、プラセボ群に比し、疼痛スコアの改善が投与 16 週時と同様に認められた。

治験薬投与期最終 2 周期の疼痛スコアの変化量、疼痛スコア改善率（投与 16 週時）および疼痛スコアの完全消失率のいずれも、主要エンドポイントと同様に、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。また、プラセボ群に対する 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性が認められた。1 日当たりの疼痛スコアは、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ず、2 mg/日群および 1 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。

VAS 変化量（投与 16 週時）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。また、プラセボ群に対する 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性が認められた。全例での VAS 変化量と疼痛スコア変化量、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との相関（ピアソンの積率相関係数）は、それぞれ $r=0.577$、$r=0.553$ および $r=0.465$ であった。

子宮腺筋症病巣に関連する、他覚的評価指標として、子宮サイズ、子宮筋層最大厚および子宮腺筋症病巣サイズを評価した。

投与終了時の子宮サイズ縮小率ならびに子宮サイズ縮小度における改善率（「著明縮小」または「縮小」）は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。また、プラセボ群に対する 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性が認められた。

投与終了時の子宮筋層最大厚については、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で子宮筋層最大厚の減少率に、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。プラセボ群に対する 2 mg/日群の減少率に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。また、子宮筋層最大厚減少度における改善率（「著明減少」または「減少」）に統計学的に有意な用量反応関係は認められなかった。

子宮腺筋症病巣サイズについては、評価例数が全体の約 3 分の 1 以下であったことから、縮小率および縮小度に関する詳細な分析は困難であった。

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の被験者は全体の 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。

SF-36 QOL は、投与終了時の「身体の痛み」スコアおよび「日常役割機能（身体）」スコアにおいて、プラセボ群に比し、1 mg/日群および 2 mg/日群とも、統計学的に有意な改善が認められ、いずれのスコアも、30～39 歳日本人女性の標準値 [6)]に近づいた。

血清エストラジオール濃度は、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。プラセボ群に比し、1 mg/日群の平均血清エストラジオール濃度の平均値および中央値はやや低値であったものの、明らかな差は認められなかった。2 mg/日群では、プラセボ群および 1 mg/日群に比し、いずれも低値であった。

また、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結果に影響を及ぼす因子を検討したところ、背景因子、ベースラインおよび平均血清エストラジオール濃度のいずれの項目も、部分集団および調整解析において、影響を及ぼす因子はなかった。

さらに、平均血清エストラジオール濃度と子宮サイズの縮小、子宮筋層最大厚の減少あるいは子宮腺筋症病巣サイズの縮小との明確な関連性は認められなかった。

なお、疼痛スコアの完全消失と血清エストラジオール濃度との関連性を検討したところ、投与 16 週時の完全消失例 51 例の分布は、平均血清エストラジオール濃度 30 pg/mL 未満あるいは投与終了時の血清エストラジオール濃度 30 pg/mL 未満の区分に、それぞれ 27 例あるいは 35 例と多かったことから、疼痛スコアの完全消失と血清エストラジオール濃度の抑制との関連性が示唆された。

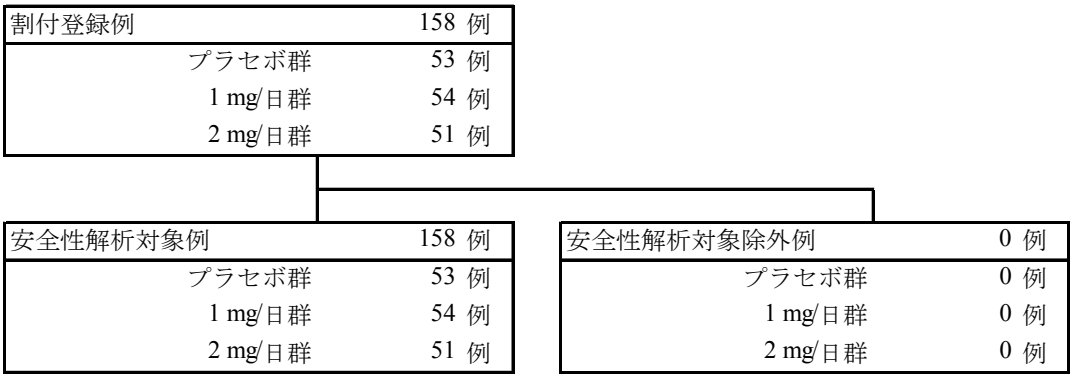
以上より、子宮腺筋症患者において、MJR-35 の 1 mg/日および 2 mg/日投与による有効性が検証された。

3. 安全性の評価

3.1 治験薬が投与された被験者数、期間および用量

安全性の解析に用いる解析対象は安全性解析対象集団とした。安全性解析対象の構成を図 2.7.6.1.2-8 に示した。解析対象は割付登録された 158 例全例（プラセボ群：53 例、1 mg/日群：54 例、2 mg/日群：51 例）であった。

解析対象：割付登録例



（資料番号 5.3.5.1.2 図 12.1-1 から引用）

図 2.7.6.1.2-8 安全性解析対象の構成

治験薬の投与日数を表 2.7.6.1.2-33 に、総曝露量を表 2.7.6.1.2-34 に示した。

治験薬の投与日数は投与群全体で 116.0 日（中央値）であり、いずれの群も同程度であった。治験薬の総曝露量（中央値）は、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ 113.000 mg および 227.000 mg であり、治験実施計画書で規定した用量に応じた総曝露量であった。

表 2.7.6.1.2-33 治験薬の投与日数

解析対象：安全性解析対象集団

投与群	治験薬の投与日数(日)							
	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与群全体	158	111.6	19.0	10	113.0	116.0	118.0	120
プラセボ群	53	107.8	25.9	10	114.0	116.0	118.0	120
1 mg/日群	54	112.9	15.3	12	113.0	115.0	118.0	120
2 mg/日群	51	114.3	13.0	25	113.0	116.0	119.0	120

（資料番号 5.3.5.1.2 表 12.1-1 から引用）

表 2.7.6.1.2-34 治験薬の総曝露量

解析対象：安全性解析対象集団

投与群	治験薬の総曝露量(mg)							
	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
プラセボ群	53	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000	0.000	0.00
1 mg/日群	54	110.148	15.213	11.50	110.500	113.000	115.500	119.00
2 mg/日群	51	222.980	26.163	49.00	222.000	227.000	233.000	237.00

（資料番号 5.3.5.1.2 表 12.1-2 から引用）

3.2 有害事象

治験薬投与期および後観察期の有害事象を集計した。

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.1.2-35 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群で、それぞれ 69.8%（37/53 例）、100%（54/54 例）および 100%（51/51 例）であった。副作用の発現率は、それぞれ 34.0%（18/53 例）、98.1%（53/54 例）および 98.0%（50/51 例）であった。

重度の有害事象、死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数および件数は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群でそれぞれ 0 例 0 件、2 例 3 件および 1 例 1 件であり、いずれも副作用であった。

表 2.7.6.1.2-35 有害事象の簡潔な要約

解析対象：安全性解析対象集団

	プラセボ群 (53例)			1 mg/日群 (54例)			2 mg/日群 (51例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	37	(69.8)	73	54	(100.0)	135	51	(100.0)	142
副作用	18	(34.0)	36	53	(98.1)	88	50	(98.0)	97
重度の有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	0	2	(3.7)	3	1	(2.0)	1
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	2	(3.7)	3	1	(2.0)	1

（資料番号 5.3.5.1.2 表 12.2-1 から引用）

（2） 有害事象の分析

1） 有害事象および副作用の発現率

治験薬投与期および後観察期の有害事象および副作用の発現率および発現率の両側 95%信頼区間を表 2.7.6.1.2-36 および表 2.7.6.1.2-37 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群でそれぞれ 69.8%（37/53 例）、100%（54/54 例）および 100%（51/51 例）で、順位スコアに基づく CMH 検定（相関統計量）の結果、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。1 mg/日群および 2 mg/日群の有害事象の発現率は、Fisher の正確検定の結果、いずれもプラセボ群に比し、有意に高値であり（いずれも p<0.001）、1 mg/日群および 2 mg/日群で同程度であった。

副作用の発現率は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群でそれぞれ 34.0%（18/53 例）、98.1%（53/54 例）および 98.0%（50/51 例）であり、順位スコアに基づく CMH 検定（相関統計量）の結果、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。1 mg/日群および 2 mg/日群の副作用の発現率は、Fisher の正確検定の結果、いずれもプラセボ群に比し、有意に高値であり（いずれも p<0.001）、1 mg/日群および 2 mg/日群で同程度であった。

表 2.7.6.1.2-36 有害事象の発現率

解析対象：安全性解析対象集団

項目	投与群	例数	発現例数	発現率(%)	発現率の両側95%信頼区間		発現件数	用量反応関係の検討[a]	プラセボ群との対比較[b]
					下限値	上限値			
有害事象	プラセボ群	53	37	(69.8)	55.7	81.7	73	p<0.001	
	1 mg/日群	54	54	(100.0)	93.4	100.0	135		p<0.001
	2 mg/日群	51	51	(100.0)	93.0	100.0	142		p<0.001

a：順位スコアに基づくCMH検定(相関統計量)
b：Fisherの正確検定

（資料番号 5.3.5.1.2 表 12.2-2 から引用）

表 2.7.6.1.2-37 副作用の発現率

解析対象：安全性解析対象集団

項目	投与群	例数	発現例数	発現率(%)	発現率の両側95%信頼区間		発現件数	用量反応関係の検討[a]	プラセボ群との対比較[b]
					下限値	上限値			
副作用	プラセボ群	53	18	(34.0)	21.5	48.3	36	p<0.001	
	1 mg/日群	54	53	(98.1)	90.1	100.0	88		p<0.001
	2 mg/日群	51	50	(98.0)	89.6	100.0	97		p<0.001

a：順位スコアに基づくCMH検定(相関統計量)
b：Fisherの正確検定

（資料番号 5.3.5.1.2 表 12.2-3 から引用）

2） 主な有害事象

治験薬投与期および後観察期に発現した有害事象を表 2.7.6.1.2-38 に、副作用を表 2.7.6.1.2-39 に示した。発現率が 5%以上であった有害事象は、2 mg/日群で、高いものから順に、不正子宮出血、鼻咽頭炎、頭痛、ほてり、血中ビリルビン増加、浮腫および咽頭炎であった。同様に、1 mg/日群で、不正子宮出血、鼻咽頭炎、貧血、ほてり、咽頭炎、倦怠感およ

び外陰部腟カンジダ症であった。プラセボ群では、不正子宮出血、鼻咽頭炎、頭痛および悪心であった。プラセボ群に比し、発現率が有意に高かった有害事象は、1 mg/日群および 2 mg/日群ともに、不正子宮出血であり（Fisher の正確検定、いずれも p<0.001）、1 mg/日群および 2 mg/日群で同程度であった。

発現率が 5%以上であった副作用は、2 mg/日群で、高いものから順に、不正子宮出血、頭痛、血中ビリルビン増加、浮腫およびほてりであった。同様に、1 mg/日群で、不正子宮出血、貧血、ほてりおよび倦怠感であった。プラセボ群では、不正子宮出血、頭痛および悪心であった。プラセボ群に比し、発現率が有意に高かった副作用は、1 mg/日群および 2 mg/日群ともに、不正子宮出血であり（Fisher の正確検定、いずれも p<0.001）、1 mg/日群および 2 mg/日群で同程度であった。また、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、主な有害事象および副作用の種類および発現率に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.1.2-38 有害事象の一覧（1/3）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)		有害事象								
		プラセボ群 (53例)			1 mg/日群 (54例)			2 mg/日群 (51例)		
		発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体		37	(69.8)	73	54	(100.0)	135	51	(100.0)	142
感染症および寄生虫症		12	(22.6)	15	16	(29.6)	28	15	(29.4)	22
	鼻咽頭炎	10	(18.9)	11	11	(20.4)	14	12	(23.5)	14
	咽頭炎	1	(1.9)	1	3	(5.6)	3	3	(5.9)	3
	胃腸炎	0			0			2	(3.9)	2
	インフルエンザ	0			1	(1.9)	1	1	(2.0)	1
	喉頭炎	0			0			1	(2.0)	1
	外陰部腟カンジダ症	1	(1.9)	1	3	(5.6)	3	1	(2.0)	1
	気管支炎	1	(1.9)	1	0			0		
	陰部ヘルペス	0			1	(1.9)	1	0		
	急性腎盂腎炎	1	(1.9)	1	0			0		
	副鼻腔炎	0			2	(3.7)	2	0		
	トリコモナス性外陰部腟炎	0			1	(1.9)	1	0		
	レンサ球菌感染	0			1	(1.9)	1	0		
	口腔ヘルペス	0			1	(1.9)	1	0		
	感染性皮膚嚢腫	0			1	(1.9)	1	0		
血液およびリンパ系障害		2	(3.8)	2	4	(7.4)	4	2	(3.9)	2
	貧血	2	(3.8)	2	4	(7.4)	4	2	(3.9)	2
免疫系障害		0			1	(1.9)	1	0		
	過敏症	0			1	(1.9)	1	0		
内分泌障害		0			0			1	(2.0)	1
	亜急性甲状腺炎	0			0			1	(2.0)	1
代謝および栄養障害		1	(1.9)	1	0			0		
	食欲減退	1	(1.9)	1	0			0		
精神障害		1	(1.9)	1	1	(1.9)	2	4	(7.8)	4
	不眠症	0			1	(1.9)	1	2	(3.9)	2
	抑うつ気分	0			1	(1.9)	1	1	(2.0)	1
	抑うつ症状	0			0			1	(2.0)	1
	不安	1	(1.9)	1	0			0		

表 2.7.6.1.2-38 有害事象の一覧（2/3）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)		有害事象								
		プラセボ群 (53例)			1 mg/日群 (54例)			2 mg/日群 (51例)		
		発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
神経系障害		7	(13.2)	8	5	(9.3)	5	7	(13.7)	7
	頭痛	6	(11.3)	6	2	(3.7)	2	5	(9.8)	5
	感覚鈍麻	0			0			1	(2.0)	1
	振戦	0			0			1	(2.0)	1
	自律神経失調	0			1	(1.9)	1	0		
	浮動性めまい	1	(1.9)	1	1	(1.9)	1	0		
	傾眠	1	(1.9)	1	1	(1.9)	1	0		
眼障害		0			1	(1.9)	2	1	(2.0)	1
	結膜炎	0			0			1	(2.0)	1
	眼精疲労	0			1	(1.9)	1	0		
	眼乾燥	0			1	(1.9)	1	0		
耳および迷路障害		0			0			2	(3.9)	2
	乗物酔い	0			0			1	(2.0)	1
	回転性めまい	0			0			1	(2.0)	1
血管障害		0			3	(5.6)	3	5	(9.8)	6
	ほてり	0			3	(5.6)	3	4	(7.8)	4
	潮紅	0			0			1	(2.0)	1
	末梢冷感	0			0			1	(2.0)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	(1.9)	3	0			1	(2.0)	1
	血管運動性鼻炎	0			0			1	(2.0)	1
	咳嗽	1	(1.9)	1	0			0		
	鼻漏	1	(1.9)	1	0			0		
	口腔咽頭痛	1	(1.9)	1	0			0		
胃腸障害		10	(18.9)	12	9	(16.7)	12	10	(19.6)	12
	上腹部痛	2	(3.8)	2	2	(3.7)	2	2	(3.9)	2
	下痢	2	(3.8)	2	0			2	(3.9)	2
	悪心	5	(9.4)	5	2	(3.7)	2	2	(3.9)	2
	腹痛	0			1	(1.9)	1	1	(2.0)	1
	便秘	0			1	(1.9)	1	1	(2.0)	1
	腸炎	0			0			1	(2.0)	1
	胃炎	0			0			1	(2.0)	1
	口内炎	1	(1.9)	1	1	(1.9)	1	1	(2.0)	1
	歯痛	1	(1.9)	1	0			1	(2.0)	1
	腹部不快感	0			1	(1.9)	1	0		
	下腹部痛	1	(1.9)	1	2	(3.7)	2	0		
	消化不良	0			1	(1.9)	1	0		
	胃腸の炎症	0			1	(1.9)	1	0		
皮膚および皮下組織障害		2	(3.8)	2	4	(7.4)	5	7	(13.7)	8
	接触性皮膚炎	0			1	(1.9)	1	2	(3.9)	2
	ざ瘡	0			1	(1.9)	1	1	(2.0)	1
	皮膚嚢腫	0			0			1	(2.0)	1
	湿疹	1	(1.9)	1	0			1	(2.0)	1
	汗疹	0			0			1	(2.0)	1
	発疹	0			0			1	(2.0)	1
	皮膚びらん	0			0			1	(2.0)	1
	脱毛症	0			1	(1.9)	1	0		
	円形脱毛症	0			1	(1.9)	1	0		
	そう痒症	0			1	(1.9)	1	0		
	脂漏性皮膚炎	1	(1.9)	1	0			0		

表 2.7.6.1.2-38 有害事象の一覧（3/3）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象								
	プラセボ群 (53例)			1 mg/日群 (54例)			2 mg/日群 (51例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.9)	1	2	(3.7)	2	3	(5.9)	4
背部痛	0			0			2	(3.9)	2
筋骨格硬直	0			1	(1.9)	1	2	(3.9)	2
関節痛	1	(1.9)	1	0			0		
椎間板突出	0			1	(1.9)	1	0		
腎および尿路障害	0			0			1	(2.0)	1
頻尿	0			0			1	(2.0)	1
生殖系および乳房障害	14	(26.4)	16	51	(94.4)	57	49	(96.1)	54
不正子宮出血	14	(26.4)	14	51	(94.4)	51	49	(96.1)	49
乳房不快感	0			0			2	(3.9)	2
子宮頚管ポリープ	0			1	(1.9)	1	1	(2.0)	1
月経過多	1	(1.9)	1	0			1	(2.0)	1
外陰腟そう痒症	1	(1.9)	1	1	(1.9)	1	1	(2.0)	1
乳汁漏出症	0			1	(1.9)	1	0		
卵巣嚢胞	0			2	(3.7)	2	0		
性器出血	0			1	(1.9)	1	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(5.7)	3	3	(5.6)	5	8	(15.7)	9
浮腫	0			1	(1.9)	1	3	(5.9)	3
倦怠感	1	(1.9)	1	3	(5.6)	3	2	(3.9)	2
悪寒	0			0			1	(2.0)	1
冷感	0			0			1	(2.0)	1
末梢性浮腫	1	(1.9)	1	0			1	(2.0)	1
炎症	0			0			1	(2.0)	1
発熱	0			1	(1.9)	1	0		
穿刺部位腫脹	1	(1.9)	1	0			0		
臨床検査	4	(7.5)	6	6	(11.1)	6	6	(11.8)	6
血中ビリルビン増加	1	(1.9)	1	2	(3.7)	2	3	(5.9)	3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.9)	1	1	(1.9)	1	1	(2.0)	1
ヘモグロビン減少	1	(1.9)	1	0			1	(2.0)	1
体重増加	0			0			1	(2.0)	1
肝機能検査異常	0			1	(1.9)	1	0		
体重減少	1	(1.9)	1	1	(1.9)	1	0		
血小板数増加	1	(1.9)	1	0			0		
尿中蛋白陽性	0			1	(1.9)	1	0		
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(1.9)	1	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	3	(5.7)	3	3	(5.6)	3	2	(3.9)	2
節足動物刺傷	1	(1.9)	1	0			1	(2.0)	1
擦過傷	0			0			1	(2.0)	1
手骨折	1	(1.9)	1	0			0		
裂傷	1	(1.9)	1	0			0		
挫傷	0			2	(3.7)	2	0		
脊柱損傷	0			1	(1.9)	1	0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.1

（資料番号 5.3.5.1.2 表 14.3-1 から引用）

表 2.7.6.1.2-39 副作用の一覧（1/2）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) / PT(基本語)	副作用								
	プラセボ群 (53例)			1 mg/日群 (54例)			2 mg/日群 (51例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	18	(34.0)	36	53	(98.1)	88	50	(98.0)	97
感染症および寄生虫症	0			0			1	(2.0)	1
胃腸炎	0			0			1	(2.0)	1
血液およびリンパ系障害	2	(3.8)	2	4	(7.4)	4	2	(3.9)	2
貧血	2	(3.8)	2	4	(7.4)	4	2	(3.9)	2
精神障害	0			1	(1.9)	2	4	(7.8)	4
不眠症	0			1	(1.9)	1	2	(3.9)	2
抑うつ気分	0			1	(1.9)	1	1	(2.0)	1
抑うつ症状	0			0			1	(2.0)	1
神経系障害	4	(7.5)	5	5	(9.3)	5	6	(11.8)	6
頭痛	4	(7.5)	4	2	(3.7)	2	4	(7.8)	4
感覚鈍麻	0			0			1	(2.0)	1
振戦	0			0			1	(2.0)	1
自律神経失調	0			1	(1.9)	1	0		
浮動性めまい	1	(1.9)	1	1	(1.9)	1	0		
傾眠	0			1	(1.9)	1	0		
耳および迷路障害	0			0			1	(2.0)	1
回転性めまい	0			0			1	(2.0)	1
血管障害	0			3	(5.6)	3	4	(7.8)	5
ほてり	0			3	(5.6)	3	3	(5.9)	3
潮紅	0			0			1	(2.0)	1
末梢冷感	0			0			1	(2.0)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.9)	3	0			0		
咳嗽	1	(1.9)	1	0			0		
鼻漏	1	(1.9)	1	0			0		
口腔咽頭痛	1	(1.9)	1	0			0		
胃腸障害	5	(9.4)	6	5	(9.3)	6	5	(9.8)	6
下痢	1	(1.9)	1	0			2	(3.9)	2
悪心	3	(5.7)	3	1	(1.9)	1	2	(3.9)	2
便秘	0			1	(1.9)	1	1	(2.0)	1
口内炎	0			1	(1.9)	1	1	(2.0)	1
下腹部痛	1	(1.9)	1	1	(1.9)	1	0		
上腹部痛	1	(1.9)	1	1	(1.9)	1	0		
消化不良	0			1	(1.9)	1	0		
皮膚および皮下組織障害	1	(1.9)	1	3	(5.6)	4	2	(3.9)	2
ざ瘡	0			1	(1.9)	1	1	(2.0)	1
接触性皮膚炎	0			1	(1.9)	1	1	(2.0)	1
脱毛症	0			1	(1.9)	1	0		
そう痒症	0			1	(1.9)	1	0		
脂漏性皮膚炎	1	(1.9)	1	0			0		
筋骨格系および結合組織障害	0			0			2	(3.9)	2
筋骨格硬直	0			0			2	(3.9)	2
腎および尿路障害	0			0			1	(2.0)	1
頻尿	0			0			1	(2.0)	1

表 2.7.6.1.2-39 副作用の一覧（2/2）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用								
	プラセボ群 (53例)			1 mg/日群 (54例)			2 mg/日群 (51例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
生殖系および乳房障害	13	(24.5)	15	51	(94.4)	55	49	(96.1)	54
不正子宮出血	13	(24.5)	13	51	(94.4)	51	49	(96.1)	49
乳房不快感	0			0			2	(3.9)	2
子宮頚管ポリープ	0			1	(1.9)	1	1	(2.0)	1
月経過多	1	(1.9)	1	0			1	(2.0)	1
外陰腟そう痒症	1	(1.9)	1	1	(1.9)	1	1	(2.0)	1
乳汁漏出症	0			1	(1.9)	1	0		
卵巣嚢胞	0			1	(1.9)	1	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.9)	1	3	(5.6)	5	8	(15.7)	8
浮腫	0			1	(1.9)	1	3	(5.9)	3
倦怠感	0			3	(5.6)	3	2	(3.9)	2
悪寒	0			0			1	(2.0)	1
冷感	0			0			1	(2.0)	1
末梢性浮腫	1	(1.9)	1	0			1	(2.0)	1
発熱	0			1	(1.9)	1	0		
臨床検査	2	(3.8)	3	4	(7.4)	4	5	(9.8)	5
血中ビリルビン増加	0			2	(3.7)	2	3	(5.9)	3
ヘモグロビン減少	1	(1.9)	1	0			1	(2.0)	1
体重増加	0			0			1	(2.0)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.9)	1	1	(1.9)	1	0		
肝機能検査異常	0			1	(1.9)	1	0		
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(1.9)	1	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.1

（資料番号 5.3.5.1.2 表 14.3-2 から引用）

3） 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象の発現率は、プラセボ群で、軽度 66.0%（35/53 例）、中等度 9.4%（5/53 例）、1 mg/日群で、軽度 98.1%（53/54 例）、中等度 9.3%（5/54 例）、2 mg/日群で、軽度 100%（51/51 例）、中等度 5.9%（3/51 例）であり、1 mg/日群および 2 mg/日群で同程度であった。

重症度別の副作用の発現率は、プラセボ群で、軽度 32.1%（17/53 例）、中等度 7.5%（4/53 例）、1 mg/日群で、軽度 94.4%（51/54 例）、中等度 9.3%（5/54 例）、2 mg/日群で、軽度 98.0%（50/51 例）、中等度 3.9%（2/51 例）であり、1 mg/日群および 2 mg/日群で同程度であった。

重度の有害事象は認められなかった。

4） 有害事象の発現時期

治験薬投与中の有害事象および副作用を発現時期別に集計した。

投与 4 週まで、4 週～8 週、8 週～12 週、12 週～16 週および 16 週以降の有害事象の発現率は、プラセボ群でそれぞれ 35.8%（19/53 例）、27.5%（14/51 例）、14.3%（7/49 例）、17.0%（8/47

例）および 6.5%（3/46 例）、1 mg/日群でそれぞれ 83.3%（45/54 例）、45.3%（24/53 例）、26.4%（14/53 例）、15.4%（8/52 例）および 6.0%（3/50 例）、2 mg/日群でそれぞれ 86.3%（44/51 例）、44.0%（22/50 例）、32.0%（16/50 例）、16.0%（8/50 例）および 8.0%（4/50 例）であった。いずれの群においても、有害事象の発現率は、投与 4 週までが最も高く、以後漸減した。

副作用の発現時期別の発現率の推移は、有害事象と同様であった。

また、各投与群とも最も発現率の高かった不正子宮出血の発現率の推移も、同様であった。

5） 追跡調査を実施した有害事象

後観察期終了時までに転帰が「未回復」または「軽快」であった有害事象は、プラセボ群で 5 例 6 件、1 mg/日群で 8 例 12 件、2 mg/日群で 5 例 6 件であった。そのうち副作用は、プラセボ群で 2 例 2 件、1 mg/日群で 4 例 6 件、2 mg/日群で 4 例 4 件であった。これらの副作用は、回復または後観察期開始後 16 週まで追跡調査を実施した。後観察期開始後 16 週までに転帰が「未回復」または「軽快」であった副作用は、1 mg/日群の 2 例 2 件であった。これらの副作用の詳細を以下に示した。

1 mg/日群の軽度のざ瘡（症例番号 2050）は、治験薬投与開始 48 日目に発現し、後観察期終了時においても回復せず、追跡調査を実施した。処置として、追跡調査期間中にアクアチムクリーム 1%およびクラリスロマイシン錠 200「MEEK」が処方された。追跡調査を実施しても転帰は「軽快」であったが、治験責任医師は、「経時的に回復傾向にあり、臨床的日常的に問題ない程度であることから、さらなる追跡調査は不要と判断する」とし、追跡調査を終了した。

1 mg/日群の中等度の肝機能検査異常（症例番号 2145）は、治験薬投与終了 22 日後に発現し、後観察期終了時においても回復せず、追跡調査を実施した。追跡調査期間中に、他院内科を受診し、血液検査、腹部 CT および腹部エコーを実施したところ脂肪肝と診断され、処置としてウルソ錠が処方された。追跡調査を実施しても転帰は「未回復」であったが、治験責任医師は、「これまでの検査結果および他院からの情報を確認した結果、同意取得時点で脂肪肝を合併していた可能性が高いと考える。治験薬投与終了後より肝機能検査値が上昇したが、その後、軽度悪化寛解を繰り返しながらも後観察期開始後 15 週の時点で横ばいであることから、薬剤性によるものではなく脂肪肝が主な原因であると思われる。しかし、治験薬投与が検査値上昇のきっかけとなった可能性は否定できず、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。後観察期開始後 15 週の検査結果および後観察期開始後 17 週の診察時の被験者の臨床症状が良好であることから、有害事象としての肝機能検査値の上昇は追跡終了とし、他院にて脂肪肝のフォローを行うことで問題ない」とし、追跡調査を終了した。なお、脂肪肝は、同意取得時点で合併していた可能性が高いが、当時精査をしていないため断定できず、合併症とは判断されなかった。

6） 注目すべき有害事象

MJR-35 の子宮腺筋症患者における不正子宮出血による安全性に特に注目すべきと考え、治験薬投与中の注目すべき有害事象として、不正子宮出血および貧血関連の有害事象および副作用を集計した。貧血関連の有害事象には、貧血およびヘモグロビン減少があった。注目すべき有害事象は、すべて副作用であった。

（a） 不正子宮出血

不正子宮出血の副作用発現率および発現件数は、プラセボ群で 24.5%（13/53 例）に 13 件、1 mg/日群で 94.4%（51/54 例）に 51 件および 2 mg/日群で 96.1%（49/51 例）に 49 件であり、プラセボ群に比し、1 mg/日群および 2 mg/日群のいずれも高値であり、1 mg/日群および 2 mg/日群で同程度であった。

不正子宮出血発現例における投与開始から発現までの日数（中央値）は、プラセボ群で 23.0 日、1 mg/日群で 19.0 日および 2 mg/日群で 16.0 日であり、いずれの群も投与 4 週までの発現例が多かった。消失時期は、治験薬投与中が、プラセボ群で 8/13 件（61.5%）、1 mg/日群で 17/51 件（33.3%）および 2 mg/日群で 11/49 件（22.4%）であり、治験薬投与終了後が、プラセボ群で 5/13 件（38.5%）、1 mg/日群で 34/51 件（66.7%）および 2 mg/日群で 38/49 件（77.6%）であった。後観察期終了時までに全件で消失が確認された。

不正子宮出血に対する治験薬の処置は、中止が 0 件、中断が、プラセボ群で 0 件、1 mg/日群で 4/51 件（7.8%）および 2 mg/日群で 1/49 件（2.0%）であった。中断の内容は、1 mg/日群が、6 日間の休薬後に再度 3 日間の休薬（症例番号 2026）、6 日間の休薬（症例番号 2070）、6 日間の休薬後に再度 2 日間の休薬（症例番号 2078）および 4 日間の休薬（症例番号 2115）、2 mg/日群が、6 日間の休薬後に再度 6 日間の休薬（症例番号 2099）であった。治験薬投与の中断に至った各症例の詳細は、「3.3（2）重要な有害事象」に記載した。

不正子宮出血に対する併用薬剤あるいは併用療法の処置は、プラセボ群で 1/13 件（7.7%）、1 mg/日群で 1/51 件（2.0%）および 2 mg/日群で 3/49 件（6.1%）であり、いずれの群にも少数であった。処置の内容は、止血剤または漢方製剤の経口投与であった。

重度の不正子宮出血は認められなかった。

中等度の不正子宮出血は、プラセボ群で 2/13 件（15.4%）、1 mg/日群で 3/51 件（5.9%）および 2 mg/日群で 0 件であり、いずれの群にも少数であった。そのうち、1 mg/日群の 2 例（症例番号 2026、2078）で、治験薬投与の中断があり、それぞれの詳細を「3.3（2）重要な有害事象」に記載した。

（b） 貧血関連の有害事象

貧血関連の副作用は、不正子宮出血に伴って発現が認められたものの、その発現率および発現件数は、プラセボ群で 5.7%（3/53 例）に 3 件、1 mg/日群で 7.4%（4/54 例）に 4 件および 2 mg/日群で 5.9%（3/51 例）に 3 件であり、いずれの群にも少数であった。投与開始から

発現までの日数（最小値～最大値）は、プラセボ群で 29～31 日、1 mg/日群で 31～61 日および 2 mg/日群で 29～102 日であった。治験薬投与中に全件で消失が確認された。

貧血関連の副作用に対する治験薬の処置は、中止が 0 件、中断が、プラセボ群で 0 件、1 mg/日群で 2/4 件（50.0%）および 2 mg/日群の 0 件であった。中断の内容は、6 日間の休薬（症例番号 2026）および 4 日間の休薬（症例番号 2115）であった。治験薬投与の中断に至った各症例の詳細は、「3.3（2）重要な有害事象」に記載した。

貧血関連の副作用に対する併用薬剤あるいは併用療法の処置は、プラセボ群で 2/3 件（66.7%）、1 mg/日群で 3/4 件（75.0%）および 2 mg/日群で 3/3 件（100.0%）であった。処置の内容は、いずれの症例にも鉄剤が経口投与され、そのうちプラセボ群の 1/3 件（33.3%）、1 mg/日群の 1/4 件（25.0%）および 2 mg/日群の 1/3 件（33.3%）では、含糖酸化鉄の静脈内投与が追加された。

重度の貧血関連の副作用は、認められなかった。

中等度の貧血関連の副作用は、プラセボ群で 0 件、1 mg/日群で 1/4 件（25.0%）および 2 mg/日群で 1/3 件（33.3%）であった。そのうち、1 mg/日群の症例番号 2026 で治験薬投与の中断があり、詳細を「3.3（2）重要な有害事象」に記載した。

（c） 注目すべき有害事象の部分集団での検討

背景因子、ベースライン、性器出血の程度（投与中の最大値）および平均血清エストラジオール濃度の部分集団において、注目すべき有害事象および副作用の発現例数および発現件数を集計した。

不正子宮出血は、1 mg/日群および 2 mg/日群の発現率が、それぞれ 94.4%および 96.1%と高値であり、また、貧血関連の有害事象は、各投与群の発現率が 5.7～7.4%と低値であったことから、注目すべき有害事象および副作用の発現例数および発現件数との関連性を示唆する部分集団を評価できなかった。

3.3 死亡、その他の重篤な有害事象および重要な有害事象

（1） 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。

（2） 重要な有害事象

重要な有害事象の集計を表 2.7.6.1.2-40 に示した。

重要な有害事象は、9 例 12 件であった。その内訳は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群でそれぞれ 0 例、6 例 9 件および 3 例 3 件であり、プラセボ群および 2 mg/日群に比し、1 mg/日群の重要な有害事象発現例数がやや多かった。いずれも治験薬の投与中止または中断の原因となった副作用であった。

表 2.7.6.1.2-40 重要な有害事象（副作用）の集計

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用								
	プラセボ群 (53例)			1 mg/日群 (54例)			2 mg/日群 (51例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	0			6	(11.1)	9	3	(5.9)	3
感染症および寄生虫症	0			0			1	(2.0)	1
胃腸炎	0			0			1	(2.0)	1
血液およびリンパ系障害	0			2	(3.7)	2	0		
貧血	0			2	(3.7)	2	0		
精神障害	0			0			1	(2.0)	1
抑うつ症状	0			0			1	(2.0)	1
神経系障害	0			1	(1.9)	1	0		
頭痛	0			1	(1.9)	1	0		
皮膚および皮下組織障害	0			1	(1.9)	2	0		
脱毛症	0			1	(1.9)	1	0		
そう痒症	0			1	(1.9)	1	0		
生殖系および乳房障害	0			4	(7.4)	4	1	(2.0)	1
不正子宮出血	0			4	(7.4)	4	1	(2.0)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.1

（資料番号 5.3.5.1.2 表 12.3-1 から引用）

以下に、それぞれの副作用の詳細を示した。

症例番号 2018（2 mg/日群）

合併症である胃腸炎が悪化し、治験薬投与開始 9 日目に治験責任医師は中等度の胃腸炎と判断した。91 日目に被験者から胃痛により治験薬の服用が困難との訴えがあったことから、同日、治験薬の休薬を判断した。1 日間[a]の休薬の後、追加された胃薬を服用しながら治験薬の投与を再開し、投与 16 週まで継続した。

事象名	胃腸炎
年齢	38 歳
合併症	月経前症候群、胃腸炎
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日夕～[redacted] 日朝
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 66 日後）：回復

a：休薬回数は、連続 4 回だが、休薬日数は、1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、1 日間とした。

症例番号 2026（1 mg/日群）

治験薬投与開始 12 日目より「通常の月経程度」に達する中等度の不正子宮出血が発現した。31 日目にヘモグロビン値が投与前の 11.3 g/dL から 10.7 g/dL に減少し、45 日目に 10.3 g/dL に減少したことから、治験責任医師は中等度の貧血と判断し、治験薬の休薬およびクエン酸第一鉄ナトリウム錠内服による処置を施行した。6 日間[a]の休薬により出血が点状出血程度に減少したため治験薬の投与を再開した。59 日目にヘモグロビン値が 11.9 g/dL に回復し、貧血は回復と判断した。79 日目より、再度、「通常の月経程度」に達する出血が発現したため、87 日目のヘモグロビン値は 13.5 g/dL であったものの、88 日目より再度、治験薬を休薬とした。3 日間[a]の休薬後に出血が破綻出血程度に減少したため、治験薬の投与を再開し、投与 16 週まで継続した。

事象名	不正子宮出血、貧血
年齢	32 歳
合併症	なし
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（不正子宮出血） 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（貧血）
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日夕～[redacted] 日夕（不正子宮出血、貧血） 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日朝～[redacted] 日夕（不正子宮出血）
転帰確認日	不正子宮出血：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 8 日後）：回復 貧血：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与期間中）：回復

a：休薬回数は、連続 13 回および 6 回だが、休薬日数は、1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、6 日間および 3 日間とした。

症例番号 2070（1 mg/日群）

治験薬投与開始 13 日目より軽度の不正子宮出血が継続し、出血に対する被験者の不快感が強いことから、治験責任医師は、89 日目に治験薬の休薬を判断した。6 日間[a]の休薬により出血なしとなったため治験薬の投与を再開し、投与 16 週まで継続した。

事象名	不正子宮出血
年齢	35 歳
合併症	頭痛
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日夕～[redacted] 日朝
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 6 日後）：回復

a：休薬回数は、連続 14 回だが、休薬日数は、1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、6 日間とした。

症例番号 2078（1 mg/日群）

治験薬投与開始 9 日目から、投与開始時月経に引き続く中等度の不正子宮出血が発現した。30 日目のヘモグロビン値が投与前の 12.8 g/dL から 10.1 g/dL に減少したが、治験責任医師は、合併症貧血の変動範囲内と判断し、クエン酸第一鉄ナトリウム錠内服による処置を施行した。45 日目に被験者より、「通常の月経程度」以上の出血が継続しており、貧血の自覚症状があるとの訴えがあり、治験薬の休薬およびクエン酸第一鉄ナトリウム錠の増量処置を施行した。6 日間[a]の休薬により出血なしとなったため、52 日目より治験薬の投与を再開した。77 日目より、再度、「破綻出血程度」の出血が発現したため、82 日目から再度、治験薬の休薬処置を施行した。2 日間[a]の休薬直後の来院時に消退出血が観察され、今後出血量が減少することが予測されたことから、治験薬の投与を再開し、投与 16 週まで継続した。なお、ヘモグロビン値は 64 日目に 12.0 g/dL に回復していることを確認した。

事象名	不正子宮出血
年齢	36 歳
合併症	貧血
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日夕～[redacted] 日朝 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日夕～[redacted] 日夕
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 7 日後）：回復

a：休薬回数は、連続 14 回および連続 5 回だが、休薬日数は、1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、6 日間および 2 日間とした。

症例番号 2094（1 mg/日群）

治験薬投与開始 71 日目より、合併症であるそう痒症および脱毛症の悪化があると被験者より訴えがあり、治験責任医師は、中等度のそう痒症および脱毛症と判断し、81 日目に治験薬の休薬処置とした。80 日目の被験者自己判断による休薬を含め 7 日間[a]の休薬を施行したが、被験者が投与中止を希望したため、投与再開せず中止と判断した。

事象名	そう痒症、脱毛症
年齢	40 歳
合併症	動物アレルギー、脱毛症、喘息、食物アレルギー、月経前症候群、そう痒症
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（そう痒症、脱毛症）
治験薬に対する処置	中止（再投与なし）: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日朝より休薬、[redacted] 日中止判断（そう症、脱毛症）
転帰確認日	そう痒症、脱毛症：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 30 日後）; 回復

a：休薬回数は、連続 14 回だが、休薬日数は、1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、7 日間とした。

症例番号 2099（2 mg/日群）

治験薬投与開始 2 日目から「過多月経程度」に達する軽度の不正子宮出血が繰り返し発現した。37 日目に被験者より、出血が継続しているとの連絡があり、連絡時の出血は破綻出血程度であったが、治験責任医師は、治験薬の休薬を判断した。また、翌日の血液学的検査にて、ヘモグロビン値が 11.3 g/dL（投与前値 11.7 g/dL）であったものの、クエン酸第一鉄ナトリウム錠内服による処置を施行した。6 日間[a]の休薬により出血なしとなったため治験薬の投与を再開した。60 日目から、再度、「過多月経程度」に達する出血が発現したため、62 日目から休薬とした。6 日間*の休薬により出血が点状出血程度となったため、治験薬の投与を再開し、投与 16 週まで継続した。なお、ヘモグロビン値は、治験薬投与期を通じ基準値内で推移した。

事象名	不正子宮出血
年齢	46 歳
合併症	貧血
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日夕～[redacted] 日夕 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日夕～[redacted] 日朝
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 2 日後）：回復

a：休薬回数は、連続 13 回および連続 14 回だが、休薬日数は、1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、いずれも 6 日間とした。

症例番号 2115（1 mg/日群）

治験薬投与開始 19 日目から「通常の月経程度」に達する軽度の不正子宮出血が発現した。34 日目にヘモグロビン値が投与前の 11.3 g/dL から 10.8 g/dL に減少し、貧血の自覚症状も認められたことから、治験責任医師は軽度の貧血と判断し、合併症である貧血のため治験薬投与前より実施中のクエン酸第一鉄ナトリウム錠内服処置を継続した。その後も出血は継続し、45 日目にヘモグロビン値が 10.0 g/dL に減少したことから、クエン酸第一鉄ナトリウム錠の増量処置を施行したが、出血および貧血の自覚症状の継続のため、48 日目から治験薬の休薬処置とした。4 日間[a]の休薬後もヘモグロビン値は 9.0 g/dL であったが、出血が破綻出血程度に減少し貧血の自覚症状が改善したため、53 日目に治験薬の投与を再開し、投与 16 週まで継続した。なお、ヘモグロビン値は 86 日目に 12.2 g/dL に回復した。

事象名	不正子宮出血、貧血
年齢	42 歳
合併症	貧血、湿疹
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（不正子宮出血） 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（貧血）
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日夕～[redacted] 日朝（不正子宮出血、貧血）
転帰確認日	不正子宮出血：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 7 日後）；回復 貧血：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与期間中）；回復

a：休薬回数は、連続 10 回だが、休薬日数は、1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、4 日間とした。

症例番号 2125（1 mg/日群） 治験薬投与開始 2 日目より、合併症である頭痛の悪化があると被験者より訴えがあり、治験責任医師は、軽度の頭痛と判断した。12 日目に、頭痛がさらに悪化したため治験薬の休薬処置とした。2 日間 [a] の休薬を施行したが、15 日目に被験者が治験中止を希望したため投与再開とせず中止と判断した。	
事象名	頭痛
年齢	45 歳
合併症	頭痛、季節性アレルギー
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	中止（再投与なし）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日夕より休薬、24 日中止判断
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 10 日後）：回復

a：休薬回数は、連続 5 回だが、休薬日数は、1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、2 日間とした。

症例番号 2175（2 mg/日群） 治験薬投与開始 24 日目に軽度の抑うつ症状が発現した。25 日目に被験者から、他にも有害事象（軽度の顔面部神経痛および軽度の倦怠感）があり治験を継続していく自信がないとの訴えがあり、治験中止を希望したことから、治験責任医師は中止と判断した。	
事象名	抑うつ症状
年齢	39 歳
合併症	なし
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	中止（再投与なし）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日中止判断
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 33 日後）：回復

（3） 治験薬投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、そう痒症、脱毛症（いずれも症例番号 2094、1 mg/日群）、頭痛（症例番号 2125、1 mg/日群）および抑うつ症状（症例番号 2175、2 mg/日群）であり、いずれも重要な有害事象（副作用）とされ、詳細を「3.3（2）重要な有害事象」に記載した。

3.4 臨床検査値の評価

（1） 各臨床検査項目の評価

1） 治験期間を通しての臨床検査値

（a） 血液学的検査、血液生化学的検査

各投与群とも、投与前に比し、治験薬投与期および後観察期に血液学的検査値および血液生化学的検査値の統計学的に有意な変化が散見された。加えて、投与前からの変化量において、プラセボ群と統計学的に有意な差が認められた検査項目は、1 mg/日群で、白血球数（投与 12 週）、赤血球数（投与 12 週および 16 週）、ヘモグロビン（投与 12 週および 16 週）、ヘマトクリット（投与 16 週）、血小板数（投与 16 週）、γ-GTP（投与 16 週）およびアルブミン（投与 16 週）、2 mg/日群で、白血球数（投与 12 週）、赤血球数（投与 4 週、8 週、12 週および 16 週）、ヘモグロビン（投与 4 週、8 週、12 週および 16 週）、ヘマトクリット（投与 8 週、12 週および 16 週）、血小板数（投与 4 週および 8 週）、γ-GTP（投与 16 週）、総ビリルビン（投与 16 週）、総コレステロール（投与 8 週）、尿酸（投与 8 週および 16 週）およびクロール（投与 8 週）であった（Wilcoxon 2 標本検定、有意水準：両側 5%）。

投与前に比し、治験薬投与期および後観察期に「基準値内から基準値上限超」および「基準値内から基準値下限未満」への変動を示した例数について検討した。投与前に比し、基準値逸脱例数の変動が認められた項目は、2 mg/日群で、Al-P（投与 16 週）および総コレステロール（投与 8 週）であり、プラセボ群および 1 mg/日群ではなかった（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側 5%）。また、プラセボ群に比し、統計学的に有意な差が認められた検査項目は、1 mg/日群で、ALT（投与 8 週）、LDH（投与 16 週）、2 mg/日群で、白血球数（投与 12 週および後観察期）、赤血球数（投与 8 週）、血小板数（投与 4 週）、Al-P（投与 16 週）、LDH（投与 16 週）、総ビリルビン（投与 16 週）および尿酸（投与 8 週）であった（Wilcoxon 2 標本検定、有意水準：両側 5%）。

変化量あるいは基準値逸脱例数において、有意な変化が散見されたものの、各投与群とも、治験期間を通じていずれの項目の平均値および中央値とも基準値内で推移し、医学的に問題となる変化とは考えられなかった。

（b） 尿検査（定性）

尿検査（定性）の各項目とも、いずれの投与群も投与前あるいはプラセボ群に比し、統計学的に有意な変化は認められなかった（Wilcoxon 1 あるいは Wilcoxon 2 標本検定、有意水準：両側 5%）。

2） 個々の被験者の臨床的に重要な異常

有害事象のうち、著しい臨床検査値異常（表 2.7.6.1.2-41　脚注を参照）または治験薬の投与中止もしくは中断の原因となった臨床検査値異常を、表 2.7.6.1.2-41 に示した。本治験を通じ、重篤および重度の有害事象に該当する臨床検査値異常はなく、すべて軽度または中等度の有害事象であった。また、治験薬の投与中止に至ったものもなかったが、中断の原因と

なった有害事象は、貧血（症例番号 2026、2115）であった。いずれの症例の貧血も重要な有害事象（副作用）と判断され、詳細を「3.3（2）重要な有害事象」に記載した。後観察期終了時に未回復であった有害事象は、1 mg/日群で血中ビリルビン増加（症例番号 2104）、肝機能検査異常（症例番号 2145）および尿中蛋白陽性（症例番号 2154）、2 mg/日群で血中ビリルビン増加（症例番号 2008）であった。そのうち副作用は、肝機能検査異常（症例番号 2145）および血中ビリルビン増加（症例番号 2008 および 2104）であり、回復または後観察期開始後 16 週まで追跡調査を実施した。後観察期開始後 16 週までに転帰が「未回復」であった副作用は、肝機能検査異常（症例番号 2145）であったが、治験責任医師により、追跡調査終了と判断された（「3.2（2）5）追跡調査を実施した有害事象」参照）。

表 2.7.6.1.2-41 有害事象と判断された臨床検査値異常 a

解析対象：安全性解析対象集団

投与群	症例番号	検査項目	PT（基本語）	発現日	回復日または転帰確認日	転帰	重症度	重篤性	治験薬との因果関係
プラセボ群	2073	ヘモグロビン	貧血	2[redacted]/6/6	同年7/3	回復	軽度	非重篤	否定できない
プラセボ群	2097	総ビリルビン	血中ビリルビン増加	2[redacted]/6/13	同年7/8	回復	軽度	非重篤	否定できる
プラセボ群	2126	γ-GTP	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2[redacted]/7/8	同年8/29	回復	中等度	非重篤	否定できない
プラセボ群	2185	白血球数	急性腎盂腎炎	2[redacted]/9/12	同年10/8	回復	軽度	非重篤	否定できる
1 mg/日群	2026	ヘモグロビン ヘマトクリット	貧血	2[redacted]/2/18	同年3/18	回復	中等度	非重篤	否定できない
1 mg/日群	2038	ヘモグロビン ヘマトクリット 血小板数	貧血	2[redacted]/3/26	同年5/21	回復	軽度	非重篤	否定できない
1 mg/日群	2104	総ビリルビン	血中ビリルビン増加	2[redacted]/6/24	同年9/25	未回復	軽度	非重篤	否定できない
1 mg/日群	2107	総ビリルビン	血中ビリルビン増加	2[redacted]/8/21	同年10/15	回復	軽度	非重篤	否定できない
1 mg/日群	2115	赤血球数 ヘモグロビン ヘマトクリット	貧血	2[redacted]/5/31	同年7/22	回復	軽度	非重篤	否定できない
1 mg/日群	2145	γ-GTP	肝機能検査異常	2[redacted]/9/28	同年10/12	未回復	中等度	非重篤	否定できない
1 mg/日群	2154	尿蛋白	尿中蛋白陽性	2[redacted]/7/17	同年10/22	未回復	軽度	非重篤	否定できる
2 mg/日群	2004	総ビリルビン	血中ビリルビン増加	2[redacted]/5/1	同年6/10	回復	軽度	非重篤	否定できない
2 mg/日群	2008	総ビリルビン	血中ビリルビン増加	2[redacted]/3/6	同年6/12	未回復	軽度	非重篤	否定できない
2 mg/日群	2093	ヘモグロビン	貧血	2[redacted]/5/9	同年5/22	回復	中等度	非重篤	否定できない
2 mg/日群	2178	白血球数	炎症	2[redacted]/9/9	同年10/20	回復	軽度	非重篤	否定できる
2 mg/日群	2186	γ-GTP	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2[redacted]/8/22	同年9/12	回復	軽度	非重篤	否定できる

a：「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版－2011 年 12 月 17 日」または「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成 4 年 6 月 29 日、薬安第 80 号）」のグレード 2 以上に相当する臨床検査値異常とした。これらの中にない項目については、臨床検査データブック 2013-2014（医学書院）を参考とした。

（資料番号 5.3.5.1.2 表 12.4-1 から引用）

3.5 身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

（1） 体重

体重の測定値および変化量を表 2.7.6.1.2-42 に示した。

体重は、いずれの投与群も投与前あるいはプラセボ群に比し、統計学的に有意な変化は認められなかった（Wilcoxon 1 あるいは Wilcoxon 2 標本検定、有意水準：両側 5%）。

体重に関する有害事象として、プラセボ群で 1 件（症例番号 2077：体重減少）、1 mg/日群で 1 件（症例番号 2026：体重減少）、2 mg/日群で 1 件（症例番号 2169：体重増加）が認められた。そのうち副作用と判断された症例番号 2169（2 mg/日群）の体重増加は、軽度であっ

たが、後観察期終了時の転帰が、「軽快」であったことから追跡調査を実施し、治験薬投与終了 61 日後に回復した。

表 2.7.6.1.2-42 体重

解析対象：安全性解析対象集団

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	投与前からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との対比較 (Wilcoxon 2標本検定)
体重 (kg)	プラセボ群	測定値	投与前	53	57.66	10.40	43.7	52.30	54.30	60.10	103.8		
			4週	53	57.71	10.19	42.3	52.20	55.30	59.80	100.5		
			8週	49	57.67	10.59	42.8	51.70	55.40	59.10	101.3		
			12週	48	57.70	10.71	43.3	51.20	55.60	60.85	102.6		
			16週	47	57.84	10.75	42.5	52.30	55.20	61.40	101.9		
			終了時	53	57.33	10.38	42.5	52.00	55.10	60.50	101.9		
		変化量	4週	53	0.05	1.19	-3.3	-0.50	0.10	0.90	2.7	p=0.604	
			8週	49	-0.22	1.34	-4.3	-1.00	-0.20	0.80	2.7	p=0.358	
			12週	48	-0.25	1.78	-5.5	-1.30	-0.10	1.00	2.4	p=0.551	
			16週	47	-0.33	2.02	-8.8	-1.30	0.00	1.00	3.3	p=0.504	
			終了時	53	-0.33	1.92	-8.8	-1.20	0.00	1.00	3.3	p=0.410	
	1 mg/日群	測定値	投与前	54	56.20	11.08	39.1	48.20	54.05	62.00	92.0		
			4週	54	56.30	10.79	39.3	48.20	54.50	61.30	89.3		
			8週	53	56.10	10.98	39.5	48.20	53.70	61.80	91.0		
			12週	53	55.79	10.85	38.9	47.20	53.50	62.00	88.0		
			16週	51	55.85	10.59	41.2	47.30	53.50	62.20	89.8		
			終了時	54	55.74	10.71	38.1	47.30	53.65	62.20	89.8		
		変化量	4週	54	0.10	1.60	-5.1	-0.40	0.40	1.00	2.5	p=0.060	p=0.353
			8週	53	-0.11	2.10	-8.2	-0.90	0.10	0.90	3.0	p=0.664	p=0.357
			12週	53	-0.42	2.28	-8.6	-1.40	-0.10	1.00	2.9	p=0.494	p=0.973
			16週	51	-0.50	2.44	-9.4	-2.00	0.10	0.70	4.2	p=0.338	p=0.850
			終了時	54	-0.46	2.38	-9.4	-1.90	0.05	0.70	4.2	p=0.344	p=0.938
	2 mg/日群	測定値	投与前	51	54.96	10.28	41.9	48.70	52.90	58.30	99.0		
			4週	51	54.60	9.66	41.5	48.30	53.00	57.80	92.5		
			8週	50	54.45	9.58	40.8	48.70	52.65	57.60	90.8		
			12週	50	54.39	9.49	40.4	48.20	52.05	58.00	89.8		
			16週	50	54.28	9.62	40.8	48.40	51.90	57.20	91.6		
			終了時	51	54.25	9.53	40.8	48.40	51.90	57.20	91.6		
		変化量	4週	51	-0.36	1.55	-6.5	-1.10	-0.10	0.40	2.8	p=0.171	p=0.162
			8週	50	-0.53	2.04	-8.2	-1.00	-0.15	0.70	2.9	p=0.183	p=0.713
			12週	50	-0.58	2.36	-9.2	-1.50	-0.30	0.90	4.8	p=0.194	p=0.567
			16週	50	-0.70	2.54	-7.4	-2.00	-0.25	0.90	4.9	p=0.113	p=0.479
			終了時	51	-0.71	2.52	-7.4	-2.00	-0.30	0.90	4.9	p=0.090	p=0.451

（資料番号 5.3.5.1.2 表 12.5-1 から引用）

（2） 標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図の波形異常の集計を表 2.7.6.1.2-43 に示した。

波形異常として、症例番号 2144（プラセボ群）で、投与 16 週に洞性徐脈が認められた。同意取得前より、いつも健康診断等で洞性除脈を指摘されていることから、治験責任医師は、合併症と判断し、自他覚所見も認められないことから、現時点で治療の必要はなく、通常診療での経過観察とすると判断した。

表 2.7.6.1.2-43 標準 12 誘導心電図の波形異常の集計

解析対象：安全性解析対象集団

検査	投与群	評価時期	心電図異常		
			対象例数	異常例数	発現率 (%)
標準12誘導心電図	プラセボ群	投与前	53	0	(0.0)
		16週	47	1	(2.1)
		終了時	53	1	(1.9)
	1 mg/日群	投与前	54	0	(0.0)
		16週	51	0	(0.0)
		終了時	54	0	(0.0)
	2 mg/日群	投与前	51	0	(0.0)
		16週	50	0	(0.0)
		終了時	51	0	(0.0)

（資料番号 5.3.5.1.2 表 12.5-2 から引用）

（3） 性器出血の日数および程度

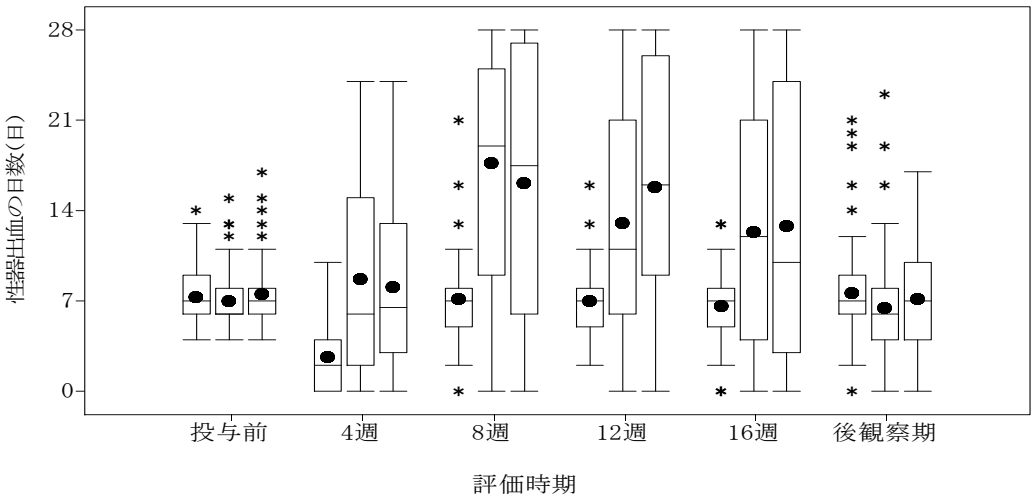
1） 性器出血の日数

各評価時期（28 日ごと）の性器出血の日数の推移グラフを図 2.7.6.1.2-9 に示した。

性器出血の日数（平均値±標準偏差）は、プラセボ群の投与前、投与 4 週、8 週、12 週、16 週時および後観察期でそれぞれ 7.3±2.1 日、2.7±2.6 日、7.2±3.4 日、7.0±2.7 日、6.6±2.8 日および 7.7±4.1 日であった。投与開始時月経を集計に含めなかった投与 4 週時の日数が減少したものの、それ以外は各評価時期に大きな変動はなかった。1 mg/日群では、それぞれ 7.0±2.4 日、8.7±7.5 日、17.7±8.8 日、13.1±9.3 日、12.4±9.8 日および 6.4±4.6 日であった。2 mg/日群では、それぞれ 7.5±2.8 日、8.1±7.0 日、16.1±10.5 日、15.9±9.3 日、12.9±10.6 日および 7.2±4.5 日であった。1 mg/日群および 2 mg/日群の性器出血の日数（平均値）は、いずれの評価時期も同程度で推移した。1 mg/日群および 2 mg/日群とも、性器出血の日数（平均値）は投与 8 週時に最も増加し、以降は減少する傾向を示し、後観察期には投与前とほぼ同程度であった。

また、投与中の性器出血の日数（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 22.5±9.1 日、1 mg/日群で 52.0±28.6 日、2 mg/日群で 53.8±31.0 日であった。投与中の性器出血の発現日数の割合（平均値±標準偏差）は、それぞれ 21.06±7.42%、47.12±26.19%、48.52±27.55%であり、プラセボ群に比し、1 mg/日群および 2 mg/日群のいずれも高値であり、1 mg/日群および 2 mg/日群で同程度であった。

解析対象：安全性解析対象集団



左から順にプラセボ群、1 mg/日群、2 mg/日群

●：平均値

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

（資料番号 5.3.5.1.2　図 12.5-1 から引用）

図 2.7.6.1.2-9　性器出血の日数（28 日ごと）の推移

2） 性器出血の程度

各評価時期（28 日ごと）の最も重い性器出血の程度を「各評価時期の性器出血の程度」とし、推移グラフを図 2.7.6.1.2-10 に示した。

「通常の月経程度」および「通常の月経より多い」の性器出血を発現した被験者の割合は、プラセボ群の投与前、投与 4 週、8 週、12 週、16 週時および後観察期にそれぞれ 98.1%（52/53 例）、50.9%（27/53 例）、84.3%（43/51 例）、89.8%（44/49 例）、80.9%（38/47 例）および 86.8%（46/53 例）であった。投与開始時月経を集計に含めなかった投与 4 週時の割合が減少したものの、それ以外は各評価時期に大きな変動は認められなかった。1 mg/日群での割合は、それぞれ 98.1%（53/54 例）、27.8%（15/54 例）、52.8%（28/53 例）、35.8%（19/53 例）、28.8%（15/52 例）および 63.0%（34/54 例）であった。2 mg/日群では、それぞれ 98.0%（50/51 例）、19.6%（10/51 例）、32.0%（16/50 例）、28.0%（14/50 例）、32.0%（16/50 例）および 72.5%（37/51 例）であった。1 mg/日群および 2 mg/日群ともに、投与前はプラセボ群と同程度の割合であったが、治験薬投与中は減少した。投与 8 週時における割合は、1 mg/日群に比し、2 mg/日群でやや低値であったものの、その他の評価時期においては両群に大きな違いは認められなかった。一方、「通常の月経より少ない」あるいは「ごく少量」の性器出血を発現した被験者

の割合は、1 mg/日群および 2 mg/日群とも、投与前あるいはプラセボ群に比し、治験薬投与中に増加した。

また、投与前、投与開始時月経終了日の翌日～投与終了日まで（以下、投与中）および後観察期のそれぞれについて、性器出血の程度別発現日数の割合を算出したところ、プラセボ群では、いずれの時期の性器出血の程度についても大きな変化は認められなかった。1 mg/日群および 2 mg/日群ともに、投与前に比し、投与中の「出血なし」の割合が減少し、「ごく少量」および「通常の月経より少ない」の割合が増加したものの、「通常の月経程度」以上の割合に大きな変化は認められなかった。1 mg/日群および 2 mg/日群の間では、いずれの性器出血の程度についても発現日数の割合に大きな違いは認められなかった。

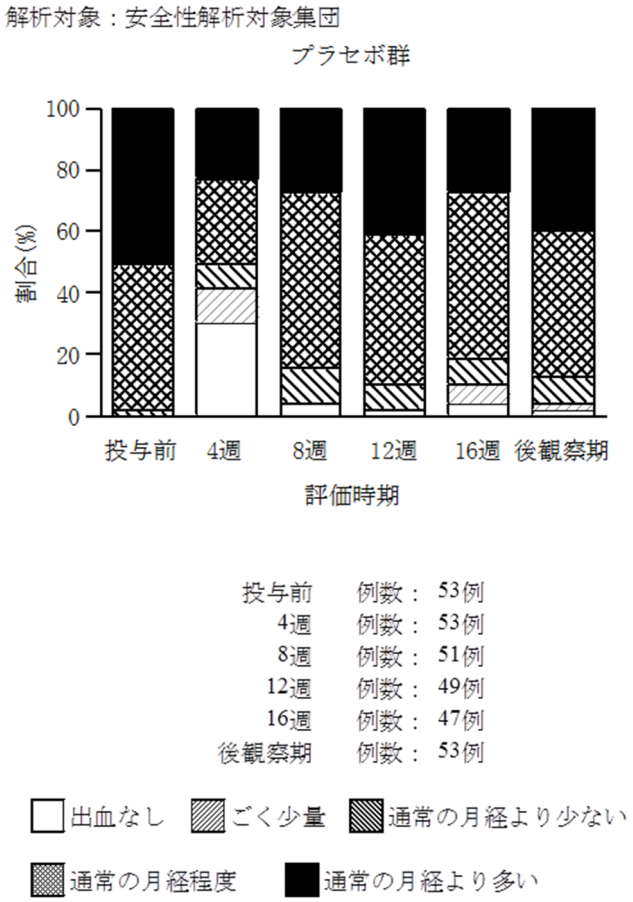
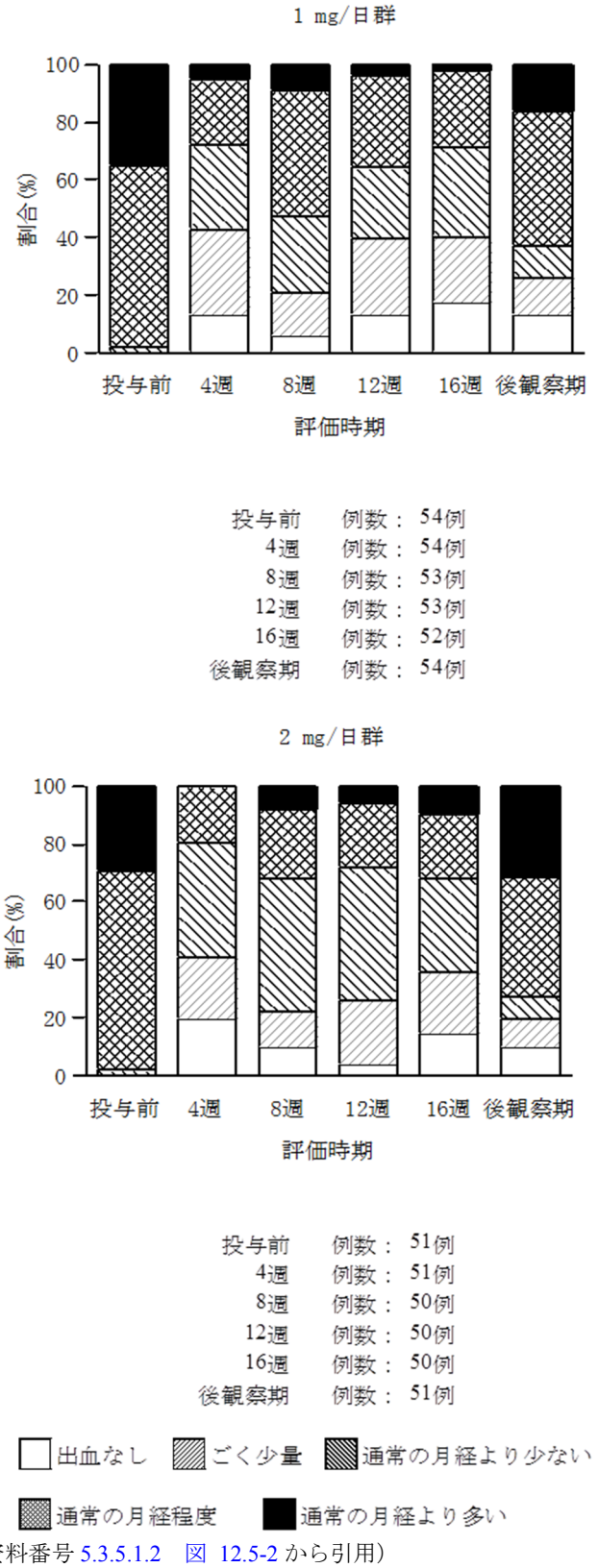


図 2.7.6.1.2-10 性器出血の程度（28 日ごと）の帯グラフ （1/2）



（資料番号 5.3.5.1.2 図 12.5-2 から引用）

図 2.7.6.1.2-10 性器出血の程度（28 日ごと）の帯グラフ （2/2）

（4） 月経の程度および再来月経発来までの日数

全例で再来月経が確認された。再来月経の程度を評価可能であった 154 例について、月経の程度のシフトテーブルを表 2.7.6.1.2-44 に、投与終了から再来月経までの日数を表 2.7.6.1.2-45 に示した。

後観察期の月経の程度が投与前より重くなった被験者は、プラセボ群で 3 例、1 mg/日群で 8 例および 2 mg/日群で 9 例であった。

投与終了日（または中止日）から再来月経発来までの日数（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 16.0±10.4 日、1 mg/日群で 27.7±7.8 日および 2 mg/日群で 26.7±6.7 日であった。1 mg/日群および 2 mg/日群の再来月経発来までの日数は、同程度であった。

後観察期の月経の日数は、各投与群ともに投与前と同程度であった。

再来月経に関する有害事象は、プラセボ群で軽度の月経過多が 1 例 1 件認められた（症例番号 2073）。副作用として追跡調査を実施し、治験薬投与終了 113 日後に回復した。

なお、再来月経の程度を評価できなかった 4 例のうち 3 例は、治験薬投与終了後 8 週までの後観察期に再来月経が認められなかったものの、症例番号 2117（1 mg/日群）は、治験薬投与終了 113 日後に、症例番号 2021（2 mg/日群）は、94 日後に、症例番号 2095（2 mg/日群）は、61 日後に再来月経が確認された。また、症例番号 2174（プラセボ群）は、治験薬投与終了 20 日後に再来月経が確認されたものの、子宮腺筋症の治療のため併用禁止薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール）の使用を希望し後観察期を中止した。

表 2.7.6.1.2-44 月経の程度のシフトテーブル

解析対象：安全性解析対象集団

投与群	評価時期		後観察期			合計
			通常の月経より少ない	通常の月経程度(過多月経なし)	通常の月経より多い(過多月経)	
プラセボ群	投与前	通常の月経より少ない	0	1	0	1
		通常の月経程度(過多月経なし)	4	19	2	25
		通常の月経より多い(過多月経)	1	12	13	26
	合計		5	32	15	52
1 mg/日群	投与前	通常の月経より少ない	0	0	0	0
		通常の月経程度(過多月経なし)	4	23	8	35
		通常の月経より多い(過多月経)	0	8	10	18
	合計		4	31	18	53
2 mg/日群	投与前	通常の月経より少ない	0	0	0	0
		通常の月経程度(過多月経なし)	2	23	9	34
		通常の月経より多い(過多月経)	0	3	12	15
	合計		2	26	21	49

（資料番号 5.3.5.1.2 表 12.5-3 から引用）

表 2.7.6.1.2-45 再来月経までの日数の要約統計量

解析対象：安全性解析対象集団

評価時期	投与群	再来月経までの日数(日)							
		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
後観察期	プラセボ群	52	16.0	10.4	1	8.0	14.0	24.0	41
	1 mg/日群	53	27.7	7.8	4	24.0	28.0	31.0	50
	2 mg/日群	49	26.7	6.7	11	22.0	27.0	29.0	46

（資料番号 5.3.5.1.2 表 12.5-4 から引用）

3.6 安全性の結論

安全性解析対象 158 例（プラセボ群：53 例、1 mg/日群：54 例、2 mg/日群：51 例）について、MJR-35 の子宮腺筋症患者における安全性を検討した。

主要エンドポイントである治験薬投与開始日以降の有害事象の発現率は、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群でそれぞれ 69.8%、100%および 100%であり、順位スコアに基づく CMH 検定（相関統計量）の結果、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（$p<0.001$）。1 mg/日群および 2 mg/日群の有害事象の発現率は、Fisher の正確検定の結果、いずれもプラセボ群に比し、有意に高値であり（いずれも $p<0.001$）、1 mg/日群および 2 mg/日群で同程度であった。

副次エンドポイントである治験薬投与開始日以降の副作用の発現率は、有害事象と同様の結果であった。

重篤・重度な有害事象はなく、重要な有害事象は、9 例 12 件（プラセボ群：0 例、1 mg/日群：6 例 9 件および 2 mg/日群 3 例 3 件）であった。いずれも治験薬の投与中止または中断の原因となった副作用であり、治験薬投与中または後観察期に回復した。

いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象は、2 mg/日群で、高いものから順に、不正子宮出血、鼻咽頭炎、頭痛、ほてり、血中ビリルビン増加、浮腫および咽頭炎であった。同様に、1 mg/日群で、不正子宮出血、鼻咽頭炎、貧血、ほてり、咽頭炎、倦怠感および外陰部腟カンジダ症であった。副作用は、2 mg/日群で、高いものから順に、不正子宮出血、頭痛、血中ビリルビン増加、浮腫およびほてりであった。同様に、1 mg/日群で、不正子宮出血、貧血、ほてりおよび倦怠感であった。プラセボ群に比し、発現率が有意に高かった有害事象および副作用は、1 mg/日群および 2 mg/日群ともに、不正子宮出血であった。1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、主な有害事象および副作用の種類および発現率に大きな違いは認められなかった。

治験薬投与中の不正子宮出血は、すべて副作用であった。不正子宮出血の副作用発現率および発現件数は、プラセボ群で 24.5%（13/53 例）に 13 件、1 mg/日群で 94.4%（51/54 例）に 51 件および 2 mg/日群で 96.1%（49/51 例）に 49 件であった。投与中止例はなく、中断が、プラセボ群で 0 件、1 mg/日群で 4/51 件（7.8%）および 2 mg/日群で 1/49 件（2.0%）であっ

たものの、その後、投与 16 週まで治験薬の投与が継続され、後観察期終了時までに全件で消失が確認された。

不正子宮出血に伴い貧血関連の副作用が認められ、その発現率および発現件数は、プラセボ群で 5.7%（3/53 例）に 3 件、1 mg/日群で 7.4%（4/54 例）に 4 件および 2 mg/日群で 5.9%（3/51 例）に 3 件であった。投与中止例はなく、中断が、1 mg/日群で 2 件であったものの、その後、投与 16 週まで治験薬の投与が継続され、治験薬投与中に全件で消失が確認された。

血液学的検査および血液生化学的検査値の変化量あるいは基準値逸脱例数の変動において、投与前あるいはプラセボ群に比し、有意な変化が散見されたものの、各投与群とも、治験期間を通じていずれの項目の平均値および中央値とも基準値内で推移し、医学的に問題となる変化とは考えられなかった。

尿検査（定性）の各項目において、いずれの投与群も投与前あるいはプラセボ群に比し、統計学的に有意な変化は認められなかった。

有害事象と判断された臨床検査値異常および体重のうち、重篤および重度の有害事象に該当するものはなく、すべて軽度または中等度の有害事象であった。

標準 12 誘導心電図の波形異常は、プラセボ群の 1 例で、投与 16 週に洞性徐脈が認められたが、合併症と判断された。

性器出血の日数（28 日ごと）は、1 mg/日群および 2 mg/日群では、投与 8 週時に最も増加し、以降は減少する傾向を示し、いずれの評価時期も同程度で推移した。治験薬投与中の性器出血の日数は、プラセボ群に比し、1 mg/日群および 2 mg/日群のいずれも高値であり、1 mg/日群および 2 mg/日群で同程度であった。

性器出血の程度（28 日ごと）は、1 mg/日群および 2 mg/日群では、投与前に比し、治験薬投与中に「通常の月経程度」以上の性器出血を発現した被験者の割合が減少し、「通常の月経より少ない」または「ごく少量」の性器出血を発現した被験者の割合が増加した。また、治験薬投与中における性器出血の程度別発現日数の割合は、1 mg/日群および 2 mg/日群で大きな違いは認められなかった。

再来月経は、全例で確認された。

以上より、有害事象および副作用の種類、発現率、重症度および転帰について、MJR-35 の 1 mg/日群および 2 mg/日群で大きな違いは認められず、両群で同程度の忍容性が認められた。

4. 考察と全般的結論

子宮腺筋症患者における MJR-35（2 および 1 mg/日）の有効性および安全性を検討し、MJR-35 の臨床推奨用量を検討した。

割付登録された被験者 158 例のうち、有効性（FAS）および安全性解析対象は、ともに 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。

4.1 有効性

子宮腺筋症患者の疼痛症状に対する MJR-35 の有効性を評価する目的で、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て検討した。

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/日群の間に統計学的に有意な用量反応関係が認められ、また、プラセボ群に対する 2 mg/日群および 1 mg/日群の優越性も認められたことから、MJR-35 の 1 mg/日群および 2 mg/日群ともに、同程度の疼痛改善作用を有することが検証された。また、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）、SF-36 QOL「身体の痛み」スコア（投与終了時）ならびに疼痛スコアの完全消失率においても同様に、1 mg/日群および 2 mg/日群の疼痛改善作用が認められたことから、前述の疼痛スコア変化量における MJR-35 の有効性が確認された。

さらに、MJR-35 投与群とプラセボ群とで疼痛スコア変化量に有意な差が検出されたこと、ならびに疼痛スコア変化量と VAS 変化量との相関が認められたことから、疼痛スコアは、子宮腺筋症患者の疼痛症状に対する有効性の評価指標として適切であると考えられた。

子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標では、プラセボ群に比し、1 mg/日群および 2 mg/日群における子宮サイズの縮小ならびに 2 mg/日群における子宮筋層最大厚の減少が認められたことから、少なくとも MJR-35 の 2 mg/日群は、子宮腺筋症患者における子宮腫大の改善に寄与する可能性が示唆された。

また、血清エストラジオール濃度を検討したところ、プラセボ群、1 mg/日群および 2 mg/日群の間に統計学的に有意な用量反応関係が認められ、2 mg/日群の平均血清エストラジオール濃度は、プラセボ群および 1 mg/日群に比し、低値であった。子宮腺筋症はエストロゲン依存性の疾患と考えられること[3)]から、血清エストラジオール濃度の抑制により有効性に寄与する可能性が考えられた。本治験においては、平均血清エストラジオール濃度と投与 16 週時の疼痛スコア変化量、子宮サイズの縮小、子宮筋層最大厚の減少あるいは子宮腺筋症病巣サイズの縮小との明確な関連性は認められなかったものの、疼痛スコアの完全消失例が、平均血清エストラジオール濃度 30 pg/mL 未満あるいは投与終了時の血清エストラジオール濃度 30 pg/mL 未満の区分に多く認められた。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ことから、血清エストラジオール濃度の抑制が有効性に寄与する可能性が考えられた。

4.2 安全性

MJR-35 は、子宮内膜症治療薬として市販されているが、市販後に重度の貧血を伴う重篤な不正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。このため、前期第 II 相試験と同様に、不正子宮出血に対する安全性を確保する目的で、出血のリスクが高い患者を除外するための除外基準を設定するとともに、貧血を有する患者は、予め貧血を治療したのちに投与を開始する規定を設けた。

その結果、1 mg/日群および 2 mg/日群とも、主な副作用は不正子宮出血であり、その発現率は、1 mg/日群および 2 mg/日群でそれぞれ 94.4%および 96.1%と同程度であったが、重篤・重度の不正子宮出血はなく、不正子宮出血による治験薬の投与中止もなかった。不正子宮出血および不正子宮出血に付随したと考えられる貧血関連の副作用による中断が、1 mg/日群の 4 例および 2 mg/日群の 1 例に認められたが、いずれもその後服薬を再開し、全例が投与 16 週まで継続した。また、貧血関連の副作用は、鉄剤投与あるいは無処置で治験薬投与中に消失した。このことから、1 mg/日群および 2 mg/日群とも、不正子宮出血発現時に適切な処置が講じられたことにより、子宮腺筋症患者における不正子宮出血に対する安全性が維持されたと考えられた。

また、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、有害事象および副作用の種類、発現率、重症度および転帰について、大きな違いは認められず、両群で同程度の忍容性が認められた。

4.3 臨床推奨用量および全般的結論

MJR-35 の有効性および安全性の面から、本剤の子宮腺筋症患者における臨床推奨用量を以下に検討した。

有効性の主要エンドポイントにおいては、投与 16 週時の疼痛スコア変化量において、1 mg/日群および 2 mg/日群のいずれにも同程度の改善が認められた。また、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）、SF-36 QOL「身体の痛み」スコア（投与終了時）ならびに疼痛スコアの完全消失率（投与 16 週時）においても同様であったことから、子宮腺筋症患者における MJR-35 の疼痛改善作用は、1 mg/日群および 2 mg/日群で同程度と考えられた。

また、安全性の面では、1 mg/日群および 2 mg/日群の間で、有害事象および副作用の種類、発現率、重症度および転帰について、大きな違いは認められず、両群で同程度の忍容性が認められた。

子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標では、子宮サイズの縮小率において、1 mg/日群および 2 mg/日群のいずれもプラセボ群に対する優越性が認められた。子宮筋層最大厚の減少率において、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。これらの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。

また、血清エストラジオール濃度では、1 mg/日群に比し、2 mg/日群で明確な抑制が認められた。さらに、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

唆されたことから、血清エストラジオール濃度の抑制が有効性に寄与する可能性が考えられた。

以上のことから、MJR-35 の子宮腺筋症患者における疼痛改善作用ならびに忍容性は、1 mg/日群および 2 mg/日群で同程度と考えられたものの、子宮筋層最大厚の減少による子宮腫大の改善や、血清エストラジオール濃度の抑制による疼痛改善作用への寄与を、より期待できる 2 mg/日が、臨床推奨用量として適切と考えられた。

2.7.6.1.3 第 III 相試験（試験番号 MJR3511A31［資料番号 5.3.5.1.3］）

試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

項目	内容
治験の目的	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を目的とする。
治験のデザイン	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
開発の相	第 III 相
治験実施医療機関	20 医療機関（日本）
公表文献	なし
組入れ基準	（1）選択基準 1） 本治験への参加を文書により同意した患者。 2） 同意取得日の年齢が満 20 歳以上の患者。 3） 月経周期日数（登録期における月経開始日とその一つ前の月経開始日の間の日数）が 38 日以内の患者。 4） 同意取得日から Visit 2 までの月経周期において、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 2.7.6.1.3-1）で 3 点以上の患者。 5） 同意取得日から Visit 2 までの経腟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た患者。なお、磁気共鳴法検査については同意取得日前 16 週以内の検査結果をもって診断根拠とすることも可能とする。

表 2.7.6.1.3-1 疼痛スコア

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

項目	内容
組入れ基準 （続き）	（2）除外基準 1） 同意取得日から Visit 2 までの経腟超音波断層法検査および子宮腺筋症の診断に用いた磁気共鳴法検査の結果により子宮内膜症もしくは子宮筋腫を合併すると診断された患者。 2） 子宮腺筋症による重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）の既往または合併を有する患者。 3） Visit 1 の血液学的検査の結果、ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満であり、貧血の治療によっても Visit 2 に 11.0 g/dL 以上に復さない患者。 4） 同意取得日から Visit 2 までの経腟超音波断層法検査の結果、著しい子宮腫大（乳児頭大（子宮体部の最大径 100.0 mm）以上あるいは子宮筋層最大厚 40.0 mm 以上）を有する患者。 5） 診断のつかない異常性器出血を認める患者、子宮内膜ポリープを有する患者、あるいは子宮内膜増殖症を有する患者。 6） ジエノゲストの服薬経験がある患者。 7） 同意取得日前 12 週以内に次の薬剤の投与を受けた患者。 (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 8） 治験期間中に次の薬剤の投与を予定している患者。 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 9） 同意取得日前 16 週以内に他の治験薬を投与された患者。 10）治験期間中に子宮腺筋症に対する外科治療を予定している患者。 11）悪性腫瘍を合併している、あるいは合併が疑われる所見を認める患者。 12）同意取得日から Visit 2 までの子宮頸部細胞診の結果、日本母性保護産婦人科医会のクラス分類におけるクラス III 以上もしくはベセスダ分類における NILM 以外の所見が認められる患者。なお、同意取得日前 12 週以内の検査結果をもって診断根拠とすることも可能とする。 13）ステロイドホルモンに対する過敏症を有する患者。 14）うつ病の合併あるいは既往を有する患者。 15）血栓症または塞栓症の合併あるいは既往を有する患者。 16）重篤な心、肝、腎、血液あるいは内分泌疾患などの合併症を有する患

項目	内容
組入れ基準（続き）	者。 17）妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者。 18）その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者。
目標被験者数	割付登録例として 60 例（1 群 30 例）とした。 〔設定根拠〕 後期第 II 相試験（MJR3511A22）の結果、投与 16 週における疼痛スコア変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群および 2 mg/日群でそれぞれ -1.4±2.2、-3.1±1.7 であった。これらのことから、投与 16 週時の疼痛スコア変化量の群間差を 1.7、標準偏差を 2.2 としたとき、「2 mg/日群のプラセボ群に対する優越性」を検証するための検出力を 80%以上確保するためには、1 群 30 例と算出された。したがって、本治験の割付登録例数を 1 群 30 例と設定した。
投与方法	（1）使用薬剤 それぞれ識別不能な以下の 2 種類の治験薬（Lot. No. [redacted]）を使用した。 1）1 mg 錠：1 錠中にジエノゲストを 1 mg 含有 2）プラセボ錠：1 錠中にジエノゲストを含有せず （2）用法・用量および投与期間 プラセボまたは MJR-35 2 mg/日を 1 日 2 回に分け 16 週間経口投与とした。服薬と食事のタイミングは規定しなかった。投与開始日は月経周期第 2～5 日目とし、被験者との連絡により投与開始日を特定した。
有効性・安全性評価項目	（1）有効性 1）主要エンドポイント 治験薬投与 16 週時の疼痛スコア変化量：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スコア化して合計し、投与前のスコア合計から治験薬投与 16 週時（または中止時）の変化量を評価した。 2）副次エンドポイント (a) 疼痛スコア変化量（投与 12 週） (b) 疼痛スコア改善の有無（投与 16 週または投与中止時） (c) 疼痛スコア完全消失の有無（投与 16 週または投与中止時） (d) VAS（下腹痛・腰痛）変化量（投与 16 週または投与中止時） (e) 子宮サイズの縮小率と縮小度（投与 16 週または投与中止時） (f) 子宮筋層最大厚の減少率と減少度（投与 16 週または投与中止時）

項目	内容
有効性・安全性評価項目（続き）	（2）安全性 1）主要エンドポイント 投与開始日以降の有害事象 2）副次エンドポイント 投与開始日以降の因果関係が否定できない有害事象（副作用）
統計手法	（1）有効性解析対象集団：主要な解析対象は FAS とした。 1） FAS：割付登録された被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (a) 治験薬を投与された被験者 (b) 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。 (a) 選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者 (b) 登録期、開始期および治験薬投与期に、併用を禁止する治療を受けていない被験者 (c) 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 (d) 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 （2）安全性解析対象集団：割付登録された被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 1） 治験薬を投与された被験者 2） 治験薬投与後、安全性の評価に関するデータがある被験者 （3）解析方法 1） 有効性の主要エンドポイントの解析 投与 16 週時の疼痛スコア変化量として、投与 16 週時または投与中止時の疼痛スコアー投与前（Visit 2）の疼痛スコアを算出した。 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 2 mg/日群の比較を行った。共分散分析モデルは、投与群を因子、Visit 2 の疼痛スコアを共変量とした。 確認のため、投与前（Visit 2）の疼痛スコアで層別したランクスコアに基づく CMH 検定（ANOVA 統計量）を行った。

項目	内容
統計手法 （続き）	2） 安全性の主要エンドポイントの解析 投与群ごとに、投与開始日以降の有害事象の発現率を算出し、Fisher の正確検定にてプラセボ群と 2 mg/日群の比較を行った。
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終来院日）

結果

1. 対象被験者

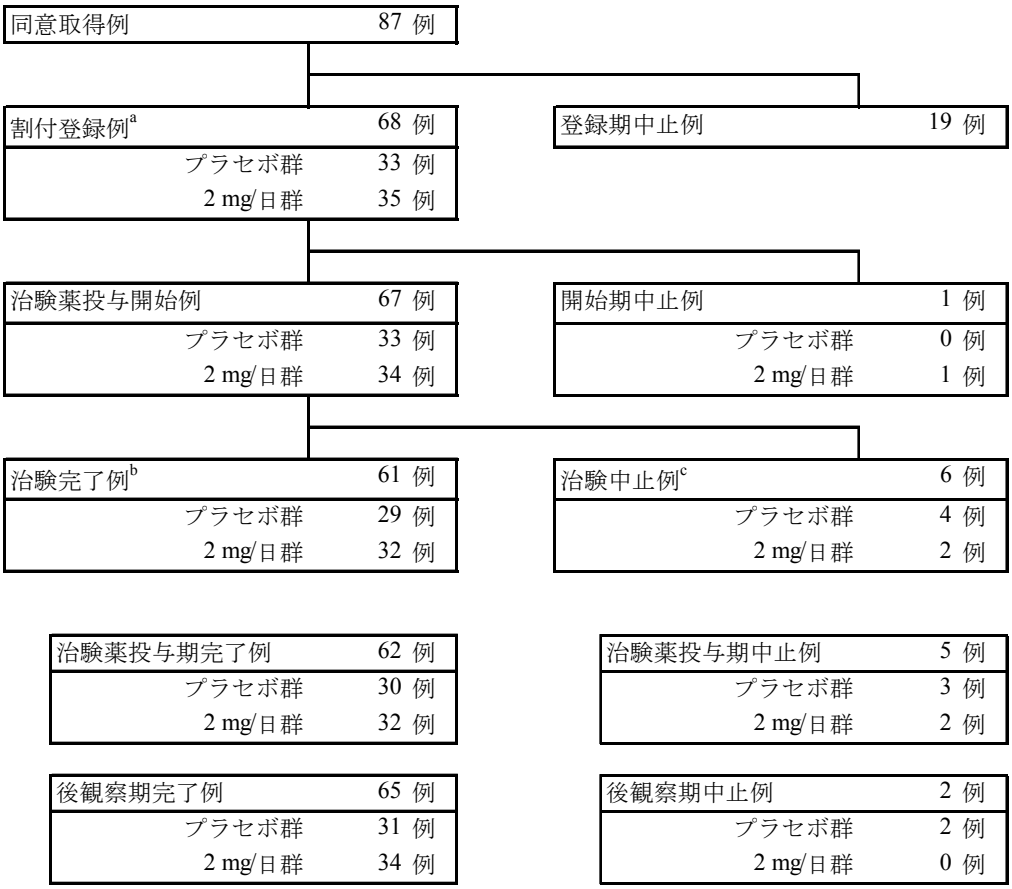
1.1 被験者の構成

組み入れられた被験者の構成を図 2.7.6.1.3-1 に示した。

同意取得例 87 例のうち、登録期中止例は 19 例、割付登録例は 68 例（プラセボ群：33 例、2 mg/日群：35 例）であった。開始期中止例は 1 例で、67 例に治験薬が投与された。

治験薬投与開始例 67 例のうち、治験中止例は 6 例、治験完了例は 61 例（プラセボ群：29 例、2 mg/日群：32 例）であった。治験中止例 6 例のうち、治験薬投与期中止例は 5 例（プラセボ群：3 例、2 mg/日群：2 例）であり、そのうちの 1 例（症例番号 3038、プラセボ群）は後観察期も中止した。

解析対象：同意取得例



a：割付登録で適格となった被験者(治験薬割付記号が付与された被験者)
b：治験薬投与期および後観察期を完了した被験者
c：治験薬投与期または後観察期を中止した被験者

（資料番号 5.3.5.1.3 図 10.1-1 から引用）

図 2.7.6.1.3-1 被験者の構成

中止被験者の集計を表 2.7.6.1.3-2 に示した。

治験薬投与期中止例は、プラセボ群では、「有害事象」が 1 件（症例番号 3005 の不正子宮出血、副作用）、「被験者都合」が 2 件（症例番号 3038 および 3064）、「連続 15 回以上未服薬」が 1 件（症例番号 3038）であった。2 mg/日群では、「有害事象」が 1 件（症例番号 3030 のほてりおよび閉経期症状、いずれも副作用）、「被験者都合」が 1 件（症例番号 3030）、「その他」が 1 件（症例番号 3086）で、その他の詳細は、避妊が確実でなかったためであった。

後観察期中止例は、プラセボ群で「その他」が 2 件（症例番号 3038 および 3063）であった。その他の詳細は、症例番号 3038 は投与中止時検査後に併用禁止薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール）の処方が必要と判断したため、症例番号 3063 は被験者の妊娠を確認したためであった。

中止被験者の中止理由および観察時期ごとの中止被験者数について、投与群間の明らかな差は認められなかった。

表 2.7.6.1.3-2 中止被験者の集計

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）

1.2 治験実施計画書からの逸脱

同意取得例 87 例中 42 例 47 件（プラセボ群：22 例 24 件、2 mg/日群：20 例 23 件、登録期中止例：0 例 0 件）の逸脱が認められた。

逸脱のうち、以下の区分に該当するものを重要な逸脱とした。

（1） GCP 違反または組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた場合
（2） 治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった場合
（3） 用量違反（投与規定違反）があった場合
（4） 禁止されている併用療法を行った場合
（5） 主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合
（6） その他、重要な問題があった場合

治験実施計画書からの重要な逸脱の内訳を表 2.7.6.1.3-3 に示した。

表 2.7.6.1.3-3 重要な逸脱の区分別の例数および件数

対象：同意取得例

逸脱の区分	逸脱の定義	全体		割付登録例				登録期中止例	
				プラセボ群		2 mg/日群			
		例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
(1)	GCP違反または組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた場合	0	0	0	0	0	0	0	0
(2)	治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった場合	0	0	0	0	0	0	0	0
(3)	用量違反（投与規定違反）があった場合	1	1	1	1	0	0	0	0
(4)	禁止されている併用療法を行った場合	1	1	0	0	1	1	0	0
(5)	主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合	0	0	0	0	0	0	0	0
(6)	その他、重要な問題があった場合	1	1	1	1	0	0	0	0
上記のいずれかに該当した被験者		3	3	2	2	1	1	0	0

（資料番号 5.3.5.1.3 表 10.2-1 から引用）

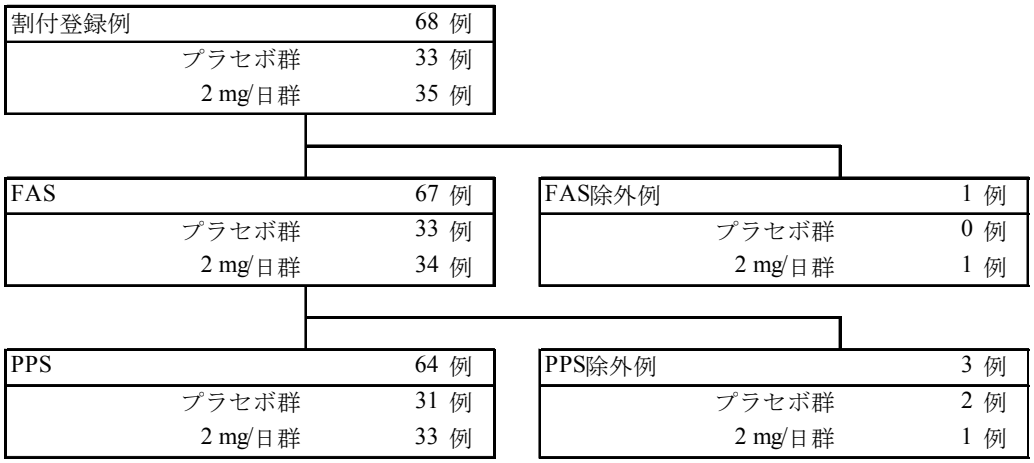
2. 有効性の評価

2.1 解析したデータセット

有効性の解析に用いる主要な解析対象は FAS とした。FAS により得られた結果と PPS により得られた結果を比較することにより感度分析を行った。

有効性解析対象の構成を図 2.7.6.1.3-2 に示した。

解析対象：割付登録例



（資料番号 5.3.5.1.3 図 11.1-1 から引用）

図 2.7.6.1.3-2 有効性解析対象の構成

割付登録例 68 例のうち、FAS 除外例は 1 例（2 mg/日群）であり、プラセボ群 33 例、2 mg/日群 34 例を FAS 解析対象とした。PPS 除外例は 3 例（プラセボ群：2 例、2 mg/日群：1 例）であった。

2.2 人口統計学的およびその他の基準値の特性

（1） 人口統計学的変数およびその他の因子

人口統計学的変数の分布を表 2.7.6.1.3-4 に、その他の因子の分布を表 2.7.6.1.3-5 に示した。

投与群間の人口統計学的変数およびその他の因子に統計学的に有意な不均衡が認められた項目は、「体重（投与前）」、「月経の日数（投与前）」および「貧血の合併の有無」であった（それぞれ、p=0.132、p=0.112 および p=0.049）。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（有意水準：両側 15%）。なお、同一項目を連続変数と離散変数の 2 通りで扱う場合は、投与群間の不均衡は連続変数の方で判断した。

表 2.7.6.1.3-4 人口統計学的変数の分布

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)	

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 から引用）

表 2.7.6.1.3-5 その他の因子の分布（1/2）

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 2.7.6.1.3-5 その他の因子の分布（2/2）

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 11.2-2 から引用）

（2） 有効性評価指標のベースライン

有効性評価指標のベースラインの分布を表 2.7.6.1.3-6 に示した。

投与群間の不均衡について検討した結果、「血清 CA125 濃度（投与前）」において、統計学的に有意な不均衡が認められた（p=0.110）。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（有意水準：両側 15%）。なお、同一項目を連続変数と離散変数の 2 通りで扱う場合は、投与群間の不均衡は連続変数の方で判断した。

表 2.7.6.1.3-6 有効性評価指標ベースラインの分布（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)	

表 2.7.6.1.3-6 有効性評価指標ベースラインの分布（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
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	
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)	

表 2.7.6.1.3-6　有効性評価指標ベースラインの分布（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)	
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 から引用）

2.3　治療の遵守状況

FAS における治験薬の服薬率の集計を表 2.7.6.1.3-7 に示した。全例 75%以上の治験薬服薬率であった。

表 2.7.6.1.3-7　治験薬の服薬率の集計

解析対象：FAS

投与群	例数	治験薬の服薬率	
		75%以上	75%未満
投与群全体	67	67 (100.0%)	0 (0.0%)
プラセボ群	33	33 (100.0%)	0 (0.0%)
2 mg/日群	34	34 (100.0%)	0 (0.0%)

（資料番号 5.3.5.1.3　表 11.3-1 から引用）

2.4 有効性に関する成績

（1） 有効性の解析

1） 主要エンドポイント：投与 16 週時の疼痛スコア変化量

疼痛スコアの変化量に関し共分散分析を行い、投与 16 週時のプラセボ群と 2 mg/日群の比較を行った結果を表 2.7.6.1.3-8 に示した。

疼痛スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群-1.4±1.8 に比し、2 mg/日群で-3.8±1.9 であった。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-1.2731±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）。

PPS による解析結果は、FAS による解析結果と同様であった。

表 2.7.6.1.3-8 投与 16 週時の疼痛スコア変化量

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 から引用）

2） 副次エンドポイント

（a） 疼痛スコアの変化量（投与 12 週時）

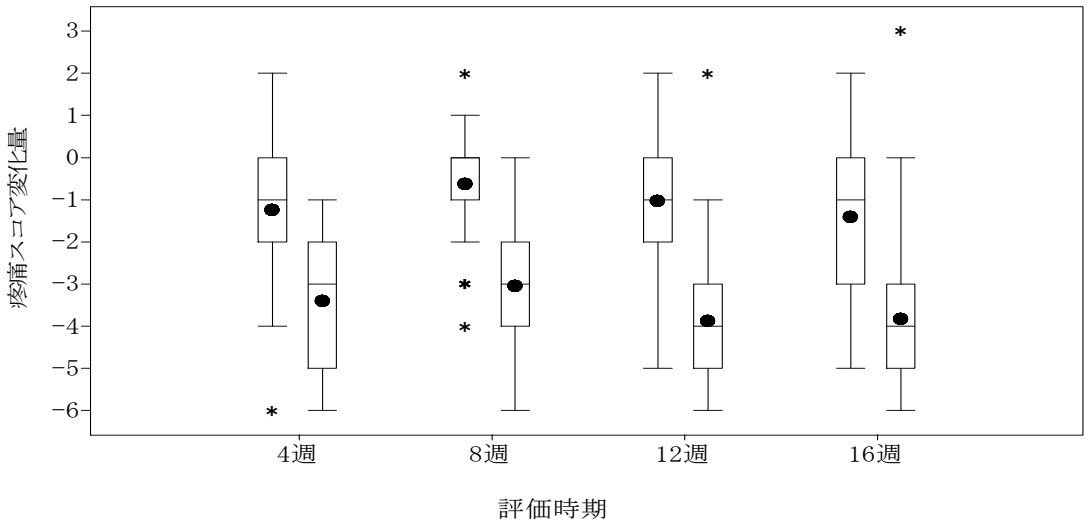
前期第 II 相試験および後期第 II 相試験の結果より、薬効が十分発現するであろうと期待された投与 12 週時についても主要エンドポイントである投与 16 週時と同様の比較を行った。

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-1.0±1.5 および-3.9±1.9 であった。共分散分析の結果、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められた（p<0.001）。

また、各評価時期における疼痛スコア変化量の推移グラフを図 2.7.6.1.3-3 に、各評価時期の疼痛スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.3-9 に示した。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の変化量（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。

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)

（資料番号 5.3.5.1.3 図 11.4-1 から引用）

図 2.7.6.1.3-3 疼痛スコア変化量の推移

表 2.7.6.1.3-9 疼痛スコアおよび変化量の要約統計量

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

疼痛スコア	評価時期	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
観測値	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		
	4週	プラセボ群	33	3.6	1.8	0	3.0	4.0	5.0	6		
		2 mg/日群	34	1.2	1.4	0	0.0	1.0	2.0	5		
	8週	プラセボ群	33	4.2	1.4	0	3.0	5.0	5.0	6		
		2 mg/日群	34	1.5	1.6	0	0.0	1.0	3.0	5		
	12週	プラセボ群	33	3.8	1.6	0	3.0	4.0	5.0	6		
		2 mg/日群	34	0.7	1.3	0	0.0	0.0	1.0	5		
	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		
変化量	4週	プラセボ群	33	-1.2	1.8	-6	-2.0	-1.0	0.0	2	-1.9	-0.6
		2 mg/日群	34	-3.4	1.5	-6	-5.0	-3.0	-2.0	-1	-3.9	-2.9
	8週	プラセボ群	33	-0.6	1.4	-4	-1.0	0.0	0.0	2	-1.1	-0.1
		2 mg/日群	34	-3.0	1.7	-6	-4.0	-3.0	-2.0	0	-3.6	-2.5
	12週	プラセボ群	33	-1.0	1.5	-5	-2.0	-1.0	0.0	2	-1.6	-0.5
		2 mg/日群	34	-3.9	1.9	-6	-5.0	-4.0	-3.0	2	-4.5	-3.2
	16週	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

（資料番号 5.3.5.1.3　表 11.4-2 から引用）

(b) 疼痛スコア改善率

疼痛スコア変化量が-2 以上の改善が認められた被験者の割合（以下、改善率）を表 2.7.6.1.3-10 に示した。

投与 16 週時の改善率は、プラセボ群および 2 mg/日群でそれぞれ 39.4%（13/33 例）および 94.1%（32/34 例）であり、順位スコアに基づく CMH 検定（一般関連統計量）の結果、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められた（$p<0.001$）。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の改善率は、それぞれ 33.3%（11/33 例）、18.2%（6/33 例）、39.4%（13/33 例）および 39.4%（13/33 例）であった。2 mg/日群では、それぞれ 88.2%（30/34 例）、79.4%（27/34 例）、88.2%（30/34 例）および 94.1%（32/34 例）であり、投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の改善率の両側 95%信頼区間の下限値はプラセボ群の改善率の両側 95%信頼区間の上限値を上回った。

表 2.7.6.1.3-10　投与 16 週時の疼痛スコア改善率

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

疼痛スコア(投与前)	投与群	疼痛スコア(16週) 例数	改善例数	改善率(%)	改善率の両側95%信頼区間 下限値	上限値
3点	プラセボ群	3	1	33.3	0.8	90.6
	2 mg/日群	8	7	87.5	47.3	99.7
4点	プラセボ群	10	3	30.0	6.7	65.2
	2 mg/日群	8	8	100.0	63.1	100.0
5点	プラセボ群	9	4	44.4	13.7	78.8
	2 mg/日群	9	8	88.9	51.8	99.7
6点	プラセボ群	11	5	45.5	16.7	76.6
	2 mg/日群	9	9	100.0	66.4	100.0
全体(3～6点)	プラセボ群	33	13	39.4	22.9	57.9
	2 mg/日群	34	32	94.1	80.3	99.3

比較	統計量 χ^2値	DF	p値
2 mg/日群とプラセボ群の比較	21.58	1	<0.001 [a]

疼痛スコアの改善：疼痛スコア変化量が-2以上改善(疼痛スコア変化量が-2以下)
a：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 5.3.5.1.3　表 11.4-3 から引用）

（c） 疼痛スコアの完全消失

疼痛スコアが投与 16 週時に 0 となった被験者の割合（以下、完全消失率）を表 2.7.6.1.3-11 に示した。

完全消失率は、プラセボ群および 2 mg/日群でそれぞれ 6.1%（2/33 例）および 61.8%（21/34 例）であり、順位スコアに基づく CMH 検定（一般関連統計量）の結果、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められた（p<0.001）。

表 2.7.6.1.3-11 疼痛スコアの完全消失率

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

疼痛スコア(投与前)	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
3点	プラセボ群	3	1	33.3	0.8	90.6
	2 mg/日群	8	3	37.5	8.5	75.5
4点	プラセボ群	10	1	10.0	0.3	44.5
	2 mg/日群	8	6	75.0	34.9	96.8
5点	プラセボ群	9	0	0.0	0.0	33.6
	2 mg/日群	9	6	66.7	29.9	92.5
6点	プラセボ群	11	0	0.0	0.0	28.5
	2 mg/日群	9	6	66.7	29.9	92.5
全体(3～6点)	プラセボ群	33	2	6.1	0.7	20.2
	2 mg/日群	34	21	61.8	43.6	77.8

比較	統計量 χ^2値	DF	p値
2 mg/日群とプラセボ群の比較	22.50	1	<0.001 [a]

疼痛スコアの完全消失：疼痛スコアが0
a：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 5.3.5.1.3 表 11.4-4 から引用）

（d） VAS および VAS 変化量

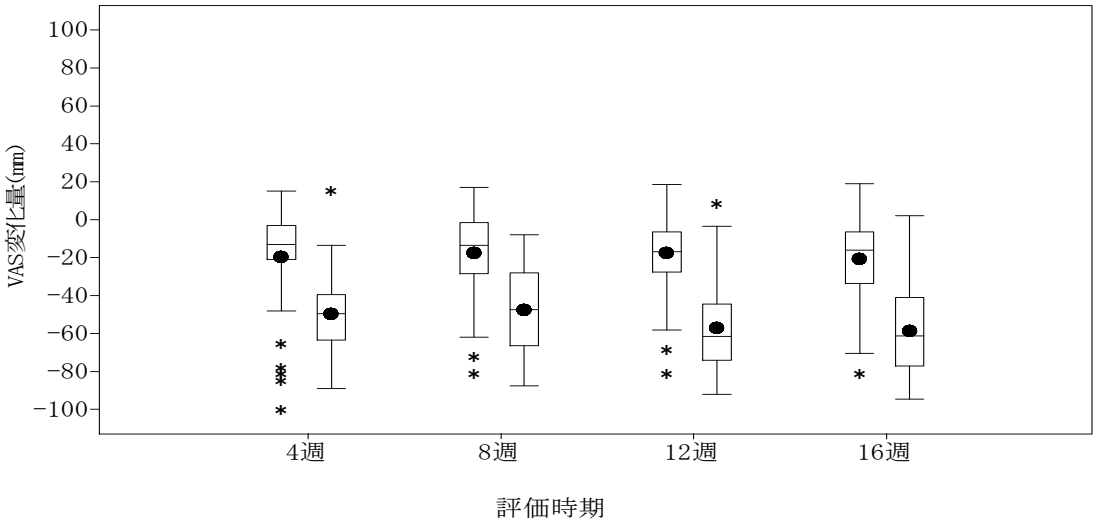
VAS 変化量の推移グラフを図 2.7.6.1.3-4 に示した。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-19.55±30.44、-17.39±24.29、-17.05±22.60 および-20.63±23.63 であった。2 mg/日群では、それぞれ-49.41±22.76、-47.32±22.07、-56.88±25.47 および-58.38±23.63 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。

投与 16 週時の VAS 変化量のプラセボ群と 2 mg/日群の共分散分析による比較を行った。

投与 16 週時の VAS 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-20.63±23.63 および-58.38±23.63 であった。共分散分析の結果、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められた（$p<0.001$）。

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)

（資料番号 5.3.5.1.3　図 11.4-2 から引用）

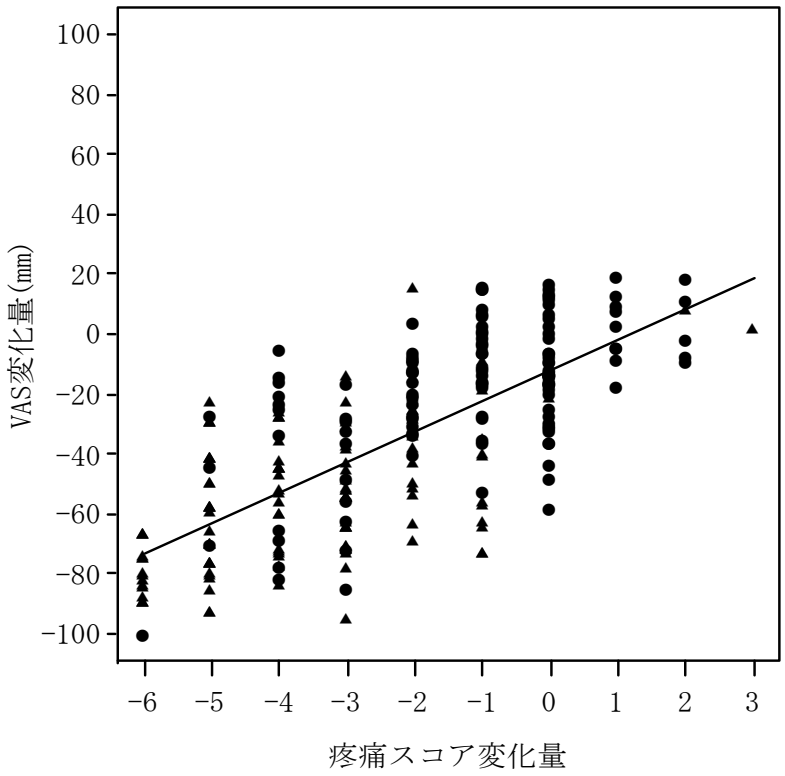
図 2.7.6.1.3-4　VAS 変化量の推移

（e） VAS 変化量と疼痛スコア変化量の相関

全例での VAS 変化量と疼痛スコア変化量の相関を図 2.7.6.1.3-5 に示した。

全例での VAS 変化量と疼痛スコア変化量、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との相関（ピアソンの積率相関係数）は、それぞれ r=0.727、r=0.762 および r=0.555 であった。

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)



件数	255	ピアソンの積率相関係数	0.727
傾き	10.136	スピアマンの順位相関係数	0.727
切片	-11.977		

（資料番号 5.3.5.1.3　図 11.4-3 から引用）

図 2.7.6.1.3-5　VAS 変化量と疼痛スコア変化量の相関

(f)　子宮サイズ

a)　子宮サイズ縮小率

子宮サイズ縮小率の要約統計量について、経時的推移を表 2.7.6.1.3-12 に示した。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の縮小率（平均値±標準偏差）は、それぞれ 9.35±20.00%、13.08±25.34%、12.75±24.62%および 12.02±22.02%、2 mg/日群は、それぞれ 12.24±28.36%、16.83±26.21%、20.12±28.65%および 21.31±29.10%であった。いずれの時点においても、2 mg/日群の平均値の両側 95%信頼区間の下限値はプラセボ群の平均値の両側

95%信頼区間の上限値を上回らず、また、子宮サイズ（投与前）、投与群、測定時点および投与群と測定時点の交互作用を説明変数とした経時測定分散分析の結果、投与群および投与群と測定時点の交互作用に統計学的な有意差は認められなかった（それぞれ p=0.217 および p=0.367）。

投与終了時の子宮サイズ縮小率のプラセボ群と 2 mg/日群の共分散分析による比較を行った。

投与終了時の子宮サイズ縮小率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群および 2 mg/日群でそれぞれ 9.56±22.96%および 20.00±28.81%であった。共分散分析の結果、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（p=0.103）。

表 2.7.6.1.3-12　子宮サイズ縮小率の要約統計量

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

子宮サイズ	評価時期	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
縮小率(%)	4週	プラセボ群	33	9.35	20.00	-28.0	-2.20	9.46	25.07	45.0	2.25	16.44
		2 mg/日群	32	12.24	28.36	-90.5	-0.58	12.40	30.30	62.6	2.02	22.47
	8週	プラセボ群	31	13.08	25.34	-64.5	-2.20	19.01	27.55	55.4	3.78	22.37
		2 mg/日群	33	16.83	26.21	-58.9	7.81	14.64	32.09	65.5	7.53	26.12
	12週	プラセボ群	30	12.75	24.62	-55.1	4.28	18.96	27.92	50.4	3.55	21.94
		2 mg/日群	33	20.12	28.65	-74.6	10.82	22.42	39.47	59.8	9.97	30.28
	16週	プラセボ群	30	12.02	22.02	-41.7	-4.73	16.86	24.38	46.1	3.80	20.24
		2 mg/日群	32	21.31	29.10	-83.3	12.98	29.43	41.29	54.9	10.82	31.80
	終了時	プラセボ群	33	9.56	22.96	-41.7	-4.86	15.66	23.18	46.1	1.42	17.70
		2 mg/日群	34	20.00	28.81	-83.3	8.88	27.72	41.10	54.9	9.95	30.05

（資料番号 5.3.5.1.3　表 11.4-5 から引用）

b)　子宮サイズ縮小度

子宮サイズ縮小度の経時的推移を表 2.7.6.1.3-13 に示した。また、子宮サイズ縮小度が「著明縮小」もしくは「縮小」を「改善」と定義し、改善の例数および割合（以下、改善率）を表 2.7.6.1.3-13 に示した。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の改善率は、それぞれ 27.3%（9/33 例）、35.5%（11/31 例）、36.7%（11/30 例）および 23.3%（7/30 例）であった。2 mg/日群では、それぞれ 31.3%（10/32 例）、39.4%（13/33 例）、45.5%（15/33 例）および 62.5%（20/32 例）であり、投与 16 週時の改善率の両側 95%信頼区間の下限値はプラセボ群の改善率の両側 95%信頼区間の上限値を上回った。

投与終了時の子宮サイズの改善率は、プラセボ群および 2 mg/日群でそれぞれ 21.2%（7/33 例）および 58.8%（20/34 例）であり、子宮サイズ（投与前）で調整した順位スコアに基づく CMH 検定（一般関連統計量）の結果、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められた

（p=0.002）。

表 2.7.6.1.3-13　子宮サイズ縮小度および改善の集計

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

評価時期	投与群	子宮サイズの縮小度						子宮サイズの改善			
		著明縮小	縮小	やや縮小	不変	増大	合計	改善例数	改善率(%)	改善率の両側95%信頼区間	
										下限値	上限値
4週	プラセボ群	0	9	7	11	6	33	9	27.3	13.3	45.5
	2 mg/日群	2	8	8	10	4	32	10	31.3	16.1	50.0
8週	プラセボ群	1	10	9	6	5	31	11	35.5	19.2	54.6
	2 mg/日群	3	10	10	7	3	33	13	39.4	22.9	57.9
12週	プラセボ群	1	10	10	4	5	30	11	36.7	19.9	56.1
	2 mg/日群	4	11	10	3	5	33	15	45.5	28.1	63.6
16週	プラセボ群	0	7	13	6	4	30	7	23.3	9.9	42.3
	2 mg/日群	1	19	4	4	4	32	20	62.5	43.7	78.9
終了時	プラセボ群	0	7	13	7	6	33	7	21.2	9.0	38.9
	2 mg/日群	1	19	4	5	5	34	20	58.8	40.7	75.4

子宮サイズの改善：子宮サイズの縮小度が「著明縮小」もしくは「縮小」
（資料番号 5.3.5.1.3　表 11.4-6 から引用）

（g） 子宮筋層最大厚

a） 子宮筋層最大厚減少率

子宮筋層最大厚減少率の要約統計量について、経時的推移を表 2.7.6.1.3-14 に示した。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の減少率（平均値±標準偏差）は、それぞれ 4.40±13.56%、7.82±14.92%、3.38±21.94%および 7.24±18.57%、2 mg/日群では、それぞれ 3.55±17.26%、5.58±15.05%、7.17±12.68%および 10.59±16.30%であった。いずれの時点においても 2 mg/日群の減少率の平均値の両側 95%信頼区間の下限値は、プラセボ群の減少率の両側 95%信頼区間の上限値を上回らず、また、子宮筋層最大厚（投与前）、投与群、測定時点および投与群と測定時点の交互作用を説明変数とした経時測定分散分析の結果、投与群および投与群と測定時点の交互作用に統計学的な有意差は認められなかった（それぞれ p=0.764 および p=0.401）。

投与終了時の子宮筋層最大厚減少率のプラセボ群と 2 mg/日群の共分散分析による比較を行った。

投与終了時の子宮筋層最大厚減少率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群および 2 mg/日群でそれぞれ 6.20±19.26%および 10.08±16.07%であった。共分散分析の結果、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（p=0.401）。

表 2.7.6.1.3-14 子宮筋層最大厚減少率の要約統計量

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

子宮筋層最大厚	評価時期	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
減少率(%)	4週	プラセボ群	33	4.40	13.56	-33.7	-3.25	3.06	13.79	27.3	-0.41	9.21
		2 mg/日群	32	3.55	17.26	-56.5	-0.52	3.09	12.07	46.3	-2.68	9.77
	8週	プラセボ群	31	7.82	14.92	-24.2	-0.99	8.29	19.38	34.8	2.35	13.29
		2 mg/日群	33	5.58	15.05	-29.8	-0.50	4.40	13.87	50.0	0.24	10.91
	12週	プラセボ群	30	3.38	21.94	-39.0	-14.29	2.03	18.37	46.9	-4.81	11.58
		2 mg/日群	33	7.17	12.68	-19.4	-0.51	9.89	13.96	36.1	2.68	11.67
	16週	プラセボ群	30	7.24	18.57	-29.2	-6.57	5.05	20.31	42.4	0.30	14.17
		2 mg/日群	32	10.59	16.30	-44.7	6.71	11.67	20.25	41.6	4.72	16.47
	終了時	プラセボ群	33	6.20	19.26	-33.7	-6.57	4.04	20.31	42.4	-0.62	13.03
		2 mg/日群	34	10.08	16.07	-44.7	6.49	10.81	18.81	41.6	4.47	15.69

（資料番号 5.3.5.1.3 表 11.4-7 から引用）

b） 子宮筋層最大厚減少度

子宮筋層最大厚減少度の経時的推移を表 2.7.6.1.3-15 に示した。また、子宮筋層最大厚減少度が「著明減少」もしくは「減少」を「改善」と定義し、改善の例数および割合（以下、改善率）を表 2.7.6.1.3-15 に示した。

投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時のいずれの時点においても 2 mg/日群の改善率の両側 95%信頼区間の下限値は、プラセボ群の改善率の両側 95%信頼区間の上限値を上回らなかった。また、投与終了時の子宮筋層最大厚の改善率は、プラセボ群および 2 mg/日群でそれぞれ 42.4%（14/33 例）および 58.8%（20/34 例）であり、子宮筋層最大厚（投与前）で調整した順位スコアに基づく CMH 検定（一般関連統計量）の結果、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（p=0.233）。

表 2.7.6.1.3-15 子宮筋層最大厚減少度および改善の集計

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

評価時期	投与群	子宮筋層最大厚の減少度					子宮筋層最大厚の改善			
		著明減少	減少	不変	増加	合計	改善例数	改善率(%)	改善率の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
4週	プラセボ群	0	10	19	4	33	10	30.3	15.6	48.7
	2 mg/日群	1	9	19	3	32	10	31.3	16.1	50.0
8週	プラセボ群	3	11	13	4	31	14	45.2	27.3	64.0
	2 mg/日群	1	10	19	3	33	11	33.3	18.0	51.8
12週	プラセボ群	4	9	9	8	30	13	43.3	25.5	62.6
	2 mg/日群	1	14	15	3	33	15	45.5	28.1	63.6
16週	プラセボ群	5	8	10	7	30	13	43.3	25.5	62.6
	2 mg/日群	2	17	10	3	32	19	59.4	40.6	76.3
終了時	プラセボ群	5	9	11	8	33	14	42.4	25.5	60.8
	2 mg/日群	2	18	11	3	34	20	58.8	40.7	75.4

子宮筋層最大厚の改善：子宮筋層最大厚の減少度が「著明減少」もしくは「減少」

（資料番号 5.3.5.1.3 表 11.4-8 から引用）

3） その他の評価の解析

（a） 疼痛の程度のスコアおよび鎮痛剤の使用状況のスコア

a） 疼痛の程度のスコア

疼痛の程度のスコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.3-16 に示した。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-0.5±1.0、-0.2±0.6、-0.5±0.7 および-0.6±0.8 であった。2 mg/日群では、それぞれ-1.7±0.8、-1.5±0.9、-1.9±1.0 および-1.9±1.0 であり、投与期間を通じ、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/日群の疼痛の程度のスコア変化量の平均値および中央値は、投与期間を通じ、プラセボ群を下回る値で推移した。

表 2.7.6.1.3-16 疼痛の程度のスコアおよび変化量の要約統計量

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

疼痛の程度のスコア	評価時期	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
観測値	投与前	プラセボ群	33	2.5	0.5	2	2.0	3.0	3.0	3		
		2 mg/日群	34	2.4	0.5	2	2.0	2.0	3.0	3		
	4週	プラセボ群	33	2.0	1.0	0	2.0	2.0	3.0	3		
		2 mg/日群	34	0.7	0.8	0	0.0	1.0	1.0	2		
	8週	プラセボ群	33	2.3	0.7	0	2.0	2.0	3.0	3		
		2 mg/日群	34	0.9	0.9	0	0.0	1.0	2.0	2		
	12週	プラセボ群	33	2.0	0.7	0	2.0	2.0	2.0	3		
		2 mg/日群	34	0.5	0.8	0	0.0	0.0	1.0	3		
	16週	プラセボ群	33	2.0	0.9	0	1.0	2.0	3.0	3		
		2 mg/日群	34	0.5	0.7	0	0.0	0.0	1.0	3		
変化量	4週	プラセボ群	33	-0.5	1.0	-3	-1.0	0.0	0.0	1	-0.9	-0.2
		2 mg/日群	34	-1.7	0.8	-3	-2.0	-2.0	-1.0	0	-2.0	-1.4
	8週	プラセボ群	33	-0.2	0.6	-2	0.0	0.0	0.0	1	-0.5	0.0
		2 mg/日群	34	-1.5	0.9	-3	-2.0	-1.5	-1.0	0	-1.8	-1.2
	12週	プラセボ群	33	-0.5	0.7	-2	-1.0	0.0	0.0	1	-0.8	-0.3
		2 mg/日群	34	-1.9	1.0	-3	-3.0	-2.0	-2.0	1	-2.3	-1.6
	16週	プラセボ群	33	-0.6	0.8	-2	-1.0	0.0	0.0	1	-0.8	-0.3
		2 mg/日群	34	-1.9	1.0	-3	-3.0	-2.0	-1.0	1	-2.3	-1.6

（資料番号 5.3.5.1.3 表 14.2-14 から引用）

b） 鎮痛剤の使用状況のスコア

鎮痛剤の使用状況のスコアおよび変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.3-17 に示した。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-0.7±1.1、-0.4±1.0、-0.5±1.1 および-0.8±1.3 であった。2 mg/日群では、それぞれ-1.7±1.0、-1.5±1.1、-1.9±1.1 および-1.9±1.2 であり、投与期間を通じ、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/日群の鎮痛剤の使用状況のスコア変化量の平均値および中央値は、投与期間を通じ、プラセボ群を下回る値で推移した。

表 2.7.6.1.3-17　鎮痛剤の使用状況のスコアおよび変化量の要約統計量

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

鎮痛剤の使用状況のスコア	評価時期	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
観測値	投与前	プラセボ群	33	2.3	0.8	1	2.0	3.0	3.0	3		
		2 mg/日群	34	2.1	1.0	0	1.0	2.0	3.0	3		
	4週	プラセボ群	33	1.6	1.1	0	1.0	2.0	2.0	3		
		2 mg/日群	34	0.4	0.8	0	0.0	0.0	1.0	3		
	8週	プラセボ群	33	1.9	1.0	0	1.0	2.0	3.0	3		
		2 mg/日群	34	0.6	1.0	0	0.0	0.0	1.0	3		
	12週	プラセボ群	33	1.8	1.2	0	1.0	2.0	3.0	3		
		2 mg/日群	34	0.2	0.6	0	0.0	0.0	0.0	2		
	16週	プラセボ群	33	1.5	1.2	0	0.0	2.0	3.0	3		
		2 mg/日群	34	0.2	0.8	0	0.0	0.0	0.0	3		
変化量	4週	プラセボ群	33	-0.7	1.1	-3	-1.0	-1.0	0.0	1	-1.1	-0.3
		2 mg/日群	34	-1.7	1.0	-3	-3.0	-2.0	-1.0	0	-2.0	-1.3
	8週	プラセボ群	33	-0.4	1.0	-3	-1.0	0.0	0.0	2	-0.7	0.0
		2 mg/日群	34	-1.5	1.1	-3	-2.0	-2.0	-1.0	0	-1.9	-1.1
	12週	プラセボ群	33	-0.5	1.1	-3	-1.0	0.0	0.0	2	-0.9	-0.1
		2 mg/日群	34	-1.9	1.1	-3	-3.0	-2.0	-1.0	1	-2.3	-1.5
	16週	プラセボ群	33	-0.8	1.3	-3	-2.0	0.0	0.0	2	-1.3	-0.4
		2 mg/日群	34	-1.9	1.2	-3	-3.0	-2.0	-1.0	2	-2.3	-1.5

（資料番号 5.3.5.1.3　表 14.2-15 から引用）

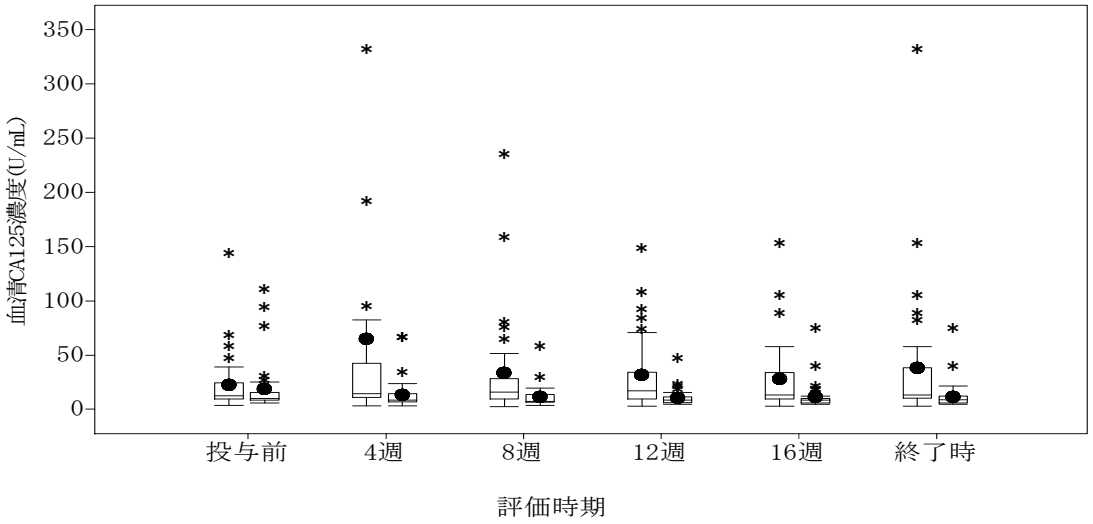
（b） 血清 CA125 濃度

血清 CA125 濃度の推移グラフを図 2.7.6.1.3-6 に示した。

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の変化量（平均値±標準偏差（中央値）、U/mL）は、それぞれ 41.98±136.59（3.80）、14.76±41.39（1.50）、12.80±31.61（0.95）および 9.52±26.92（1.30）であった。2 mg/日群では、それぞれ-5.49±21.15（-2.10）、-7.94±19.15（-2.50）、-8.74±19.35（-2.40）および-7.87±18.76（-2.40）であり、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。

シフトテーブルでは「基準値上限以上（35.0 U/mL 以上）から基準値内（35.0 U/mL 未満）」への変動について検討した。投与前に基準値上限以上であった被験者は、投与群全体の約 8 分の 1 にあたる 8 例で、うちプラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ 0 例および 2 例が投与終了時に基準値内に低下した。2 mg/日群では、基準値内への減少例が認められたものの、評価例数が全体の 8 分の 1 程度と少数であったことから詳細な分析は困難であった。また、投与前に基準値内であった被験者のうち、投与終了時に基準値上限以上となった被験者は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ 4 例および 1 例であった。

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)



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)

グラフの表示範囲外の測定値

項目名	投与群	症例番号	評価時期	測定値	単位
血清CA125濃度	プラセボ群	3043	4週	809	U/mL

（資料番号 5.3.5.1.3 図 11.4-4 から引用）

図 2.7.6.1.3-6 血清 CA125 濃度の推移

(c) 投与中止率

治験薬投与期の投与中止率を表 2.7.6.1.3-18 に示した。投与中止率は、プラセボ群 9.1%（3/33 例）および 2 mg/日群 5.9%（2/34 例）であった。

表 2.7.6.1.3-18 投与中止率

解析対象：FAS

投与群	例数	投与中止例数	投与中止率(%)	投与中止率の両側95%信頼区間	
				下限値	上限値
プラセボ群	33	3	9.1	1.9	24.3
2 mg/日群	34	2	5.9	0.7	19.7

（資料番号 5.3.5.1.3 表 11.4-9 から引用）

（d） SF-36 QOL

SF-36 QOL のスコア変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.3-19 に示した。また、SF-36 QOL の 8 つの下位尺度のそれぞれのスコア変化量について共分散分析を行った。

SF-36 QOL の 8 つの下位尺度の 30～39 歳日本人女性の標準値[6)]（平均値±標準偏差）とプラセボ群の投与前のスコア（平均値±標準偏差）は、それぞれ身体機能で 91.9±10.5 および 89.24±18.03、日常役割機能（身体）で 88.7±25.0 および 70.45±35.61、身体の痛みで 76.1±21.3 および 35.21±17.83、全体的健康感で 68.7±17.2 および 66.42±18.12、活力で 67.3±19.1 および 59.24±19.69、社会生活機能で 85.3±17.8 および 78.41±19.58、日常役割機能（精神）で 84.7±31.3 および 81.82±31.28、心の健康で 73.2±18.2 および 74.42±13.56 であった。SF-36 QOL の 8 つの下位尺度のうち、日常役割機能（身体）および身体の痛みのスコアが 30～39 歳日本人女性の標準値を大きく下回り、QOL の低下が示唆された。

「日常役割機能（身体）」における投与前および投与終了時のスコア（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 70.45±35.61 および 77.27±36.64 ならびに 82.35±32.29 および 94.85±19.25 であり、2 mg/日群の投与終了時のスコアは、30～39 歳日本人女性の標準値[6)]（平均値±標準偏差）（88.7±25.0）を上回った。プラセボ群および 2 mg/日群の「日常役割機能（身体）」スコア変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ 6.82±41.11 および 12.50±36.02 であった。共分散分析の結果、プラセボ群に比し 2 mg/日群の統計学的に有意な改善が認められた（p=0.038）。

「身体の痛み」における投与前および投与終了時のスコア（平均値±標準偏差）は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ 35.21±17.83 および 46.91±24.22 ならびに 35.79±19.86 および 73.91±24.58 であり、2 mg/日群の投与終了時のスコアは、30～39 歳日本人女性の標準値[6)]（平均値±標準偏差）（76.1±21.3）に近づいた。プラセボ群および 2 mg/日群の「身体の痛み」スコア変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ 11.70±31.57 および 38.12±29.69 であった。共分散分析の結果、プラセボ群に比し 2 mg/日群の統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001）。

また、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）の投与前および投与終了時の間のスコア変化量の平均値は、プラセボ群-1.45～7.07 および 2 mg/日群 2.26～8.46 であり、いずれの群の値も小さかった。

表 2.7.6.1.3-19 SF-36 QOL および変化量の要約統計量 （1/2）

解析対象：FAS

項目	評価時期	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
身体機能	投与前	プラセボ群	33	89.24	18.03	20.0	90.00	95.00	100.00	100.0		
		2 mg/日群	34	95.15	8.57	55.0	95.00	97.50	100.00	100.0		
	終了時	プラセボ群	33	94.24	6.39	75.0	90.00	95.00	100.00	100.0		
		2 mg/日群	34	97.50	4.13	85.0	95.00	100.00	100.00	100.0		
	変化量	プラセボ群	33	5.00	14.03	-10.0	0.00	0.00	5.00	55.0	0.02	9.98
		2 mg/日群	34	2.35	7.90	-5.0	0.00	0.00	5.00	40.0	-0.40	5.11
日常役割機能(身体)	投与前	プラセボ群	33	70.45	35.61	0.0	50.00	75.00	100.00	100.0		
		2 mg/日群	34	82.35	32.29	0.0	75.00	100.00	100.00	100.0		
	終了時	プラセボ群	33	77.27	36.64	0.0	50.00	100.00	100.00	100.0		
		2 mg/日群	34	94.85	19.25	0.0	100.00	100.00	100.00	100.0		
	変化量	プラセボ群	33	6.82	41.11	-100.0	0.00	0.00	25.00	100.0	-7.76	21.40
		2 mg/日群	34	12.50	36.02	-50.0	0.00	0.00	25.00	100.0	-0.07	25.07
身体の痛み	投与前	プラセボ群	33	35.21	17.83	0.0	22.00	32.00	42.00	72.0		
		2 mg/日群	34	35.79	19.86	0.0	22.00	36.50	42.00	100.0		
	終了時	プラセボ群	33	46.91	24.22	0.0	32.00	42.00	52.00	100.0		
		2 mg/日群	34	73.91	24.58	22.0	51.00	73.00	100.00	100.0		
	変化量	プラセボ群	33	11.70	31.57	-62.0	-9.00	10.00	22.00	68.0	0.50	22.89
		2 mg/日群	34	38.12	29.69	-20.0	19.00	36.50	62.00	90.0	27.76	48.48
全体的健康感	投与前	プラセボ群	33	66.42	18.12	35.0	52.00	72.00	77.00	97.0		
		2 mg/日群	34	64.97	18.02	10.0	52.00	67.00	77.00	100.0		
	終了時	プラセボ群	33	65.76	17.30	25.0	55.00	67.00	77.00	92.0		
		2 mg/日群	34	67.24	15.00	32.0	57.00	67.00	75.00	95.0		
	変化量	プラセボ群	33	-0.67	14.06	-37.0	-10.00	0.00	10.00	25.0	-5.65	4.32
		2 mg/日群	34	2.26	9.92	-20.0	-5.00	1.50	7.00	22.0	-1.20	5.73
活力	投与前	プラセボ群	33	59.24	19.69	15.0	50.00	60.00	75.00	90.0		
		2 mg/日群	34	58.38	18.25	0.0	55.00	65.00	70.00	80.0		
	終了時	プラセボ群	33	61.21	21.97	15.0	45.00	65.00	80.00	100.0		
		2 mg/日群	34	64.85	19.75	10.0	55.00	67.50	80.00	100.0		
	変化量	プラセボ群	33	1.97	13.34	-25.0	-5.00	0.00	15.00	25.0	-2.76	6.70
		2 mg/日群	34	6.47	16.72	-25.0	-5.00	7.50	15.00	45.0	0.64	12.30
社会生活機能	投与前	プラセボ群	33	78.41	19.58	37.5	62.50	87.50	100.00	100.0		
		2 mg/日群	34	83.46	20.11	37.5	62.50	93.75	100.00	100.0		
	終了時	プラセボ群	33	83.33	19.18	50.0	75.00	87.50	100.00	100.0		
		2 mg/日群	34	91.91	15.66	50.0	87.50	100.00	100.00	100.0		
	変化量	プラセボ群	33	4.92	22.30	-50.0	0.00	0.00	25.00	37.5	-2.98	12.83
		2 mg/日群	34	8.46	17.06	-12.5	0.00	0.00	12.50	50.0	2.50	14.41

表 2.7.6.1.3-19 SF-36 QOL および変化量の要約統計量 （2/2）

解析対象：FAS

項目	評価時期	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
日常役割機能(精神)	投与前	プラセボ群	33	81.82	31.28	0.0	66.67	100.00	100.00	100.0		
		2 mg/日群	34	91.18	26.35	0.0	100.00	100.00	100.00	100.0		
	終了時	プラセボ群	33	88.89	23.07	0.0	100.00	100.00	100.00	100.0		
		2 mg/日群	34	96.08	17.91	0.0	100.00	100.00	100.00	100.0		
	変化量	プラセボ群	33	7.07	28.57	-66.7	0.00	0.00	0.00	66.7	-3.06	17.20
		2 mg/日群	34	4.90	32.96	-100.0	0.00	0.00	0.00	100.0	-6.60	16.40
心の健康	投与前	プラセボ群	33	74.42	13.56	44.0	64.00	72.00	88.00	100.0		
		2 mg/日群	34	72.00	17.20	36.0	68.00	76.00	84.00	96.0		
	終了時	プラセボ群	33	72.97	19.52	24.0	64.00	76.00	88.00	100.0		
		2 mg/日群	34	76.00	15.82	36.0	68.00	80.00	84.00	100.0		
	変化量	プラセボ群	33	-1.45	16.99	-48.0	-4.00	0.00	4.00	28.0	-7.48	4.57
		2 mg/日群	34	4.00	14.54	-20.0	0.00	2.00	8.00	44.0	-1.07	9.07

（資料番号 5.3.5.1.3 表 11.4-10 から引用）

(e) 子宮腺筋症の疼痛

子宮腺筋症患者における最も重要かつほぼ必発の自覚症状は、月経時の疼痛症状[3)]である。前期第 II 相試験および後期第 II 相試験と同様に、疼痛スコアの構成要素である疼痛の程度のスコアによって、子宮腺筋症の月経時の疼痛症状を評価可能か検討した。症例報告書から得られた情報より、登録期を月経時（月経開始日～終了日）および月経時以外に分け、それぞれの時期における最も重い疼痛の程度のスコアを集計し、表 2.7.6.1.3-20 に示した。

月経時および月経時以外の疼痛の程度（平均値±標準偏差）は、投与群全体で、それぞれ 2.5±0.5 および 0.8±0.8 であり、月経時以外に比し月経時に強い疼痛が認められた。

表 2.7.6.1.3-20 月経時および月経時以外の疼痛の程度（毎日）の最大スコア

解析対象：FAS

分類	投与群	疼痛の程度(毎日)の最大スコア(登録期)							
		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
月経時	投与群全体	67	2.5	0.5	1	2.0	2.0	3.0	3
月経時以外	投与群全体	67	0.8	0.8	0	0.0	1.0	1.0	3

（資料番号 5.3.5.1.3 表 11.4-11 から引用）

4） 部分集団の検討

(a) 背景因子別

背景因子の年齢、体重（投与前）、BMI（投与前）、罹病期間、妊娠の有無、分娩の有無および貧血の合併の有無について、部分集団別の投与 16 週時の疼痛スコア変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.3-21 および表 2.7.6.1.3-22 に示した。

本治験は 1 群あたりの症例数が 30 例程度であり、部分集団ごとの詳細な分析は困難であるが、いずれの部分集団においても、2 mg/日群の疼痛スコア変化量の平均値はプラセボ群を下回る値を示し、全体集団（表 2.7.6.1.3-8）と大きく異なる特筆すべき部分集団はなかった。

表 2.7.6.1.3-21　疼痛スコア変化量の要約統計量（人口統計学的変数）

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
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

（資料番号 5.3.5.1.3　表 11.4-12 から引用）

表 2.7.6.1.3-22 疼痛スコア変化量の要約統計量（その他の因子）

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
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 11.4-13 から引用）

(b) ベースライン別

ベースラインの疼痛スコア、疼痛の程度、鎮痛剤の使用状況、子宮サイズ、子宮筋層最大厚、子宮最大径および血清 CA125 濃度のそれぞれの因子について、部分集団別の投与 16 週時の疼痛スコア変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.3-23 に示した。

投与群間で統計学的に不均衡が認められた因子はなく、部分集団ごとの各投与群別の疼痛スコア変化量が、全体集団（表 2.7.6.1.3-8）における疼痛スコア変化量と大きく異なる特筆すべき因子はなかった。

表 2.7.6.1.3-23 疼痛スコア変化量の要約統計量（ベースライン）

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
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

（資料番号 5.3.5.1.3 表 11.4-14 から引用）

（c） 結果に影響を及ぼす因子の検討

主要エンドポイントの結果に影響を及ぼす因子の検討のため、投与 16 週時の疼痛スコア変化量について背景因子およびベースラインの各項目にて調整し、共分散分析にてプラセボ群と 2 mg/日群の比較を行った。

投与群間で統計学的に不均衡が認められた「体重（投与前）」および「貧血の合併の有無」を含め、いずれの因子においても各因子の調整前後で、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められ、結果に影響を及ぼす因子は認められなかった。

（2） 血清エストラジオール濃度と反応の関係

1） 血清エストラジオール濃度

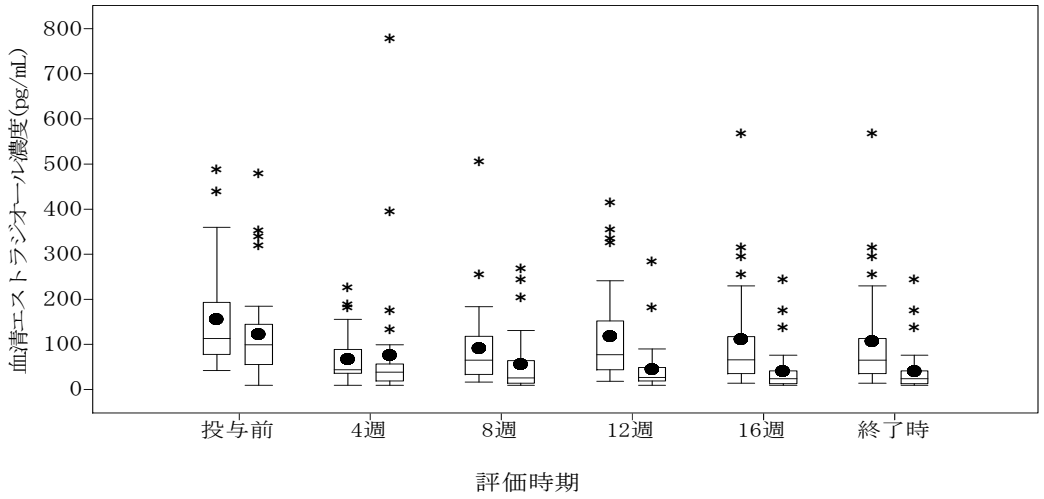
血清エストラジオール濃度の推移グラフを図 2.7.6.1.3-7 に示した。

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

投与 4 週、8 週、12 週、16 週時および投与終了時データとして採用された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た平均血清エストラジオール濃度（平均値±標準偏差（中央値）、pg/mL）は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ 95.3±61.4（69.5）および 55.0±64.7（30.5）であった。

血清エストラジオール濃度（対数変換値）について、投与群、測定時点および投与群と測定時点の交互作用を説明変数とした経時測定分散分析の結果、投与群および投与群と測定時点の交互作用においては統計学的な有意差が認められ、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（それぞれ $p<0.001$ および $p=0.002$）。

解析対象：FAS



左から順にプラセボ群、2 mg/日群
●：平均値

プラセボ群(投与前　33 例)
2 mg/日群(投与前　34 例)

（資料番号 5.3.5.1.3　図 11.4-5 から引用）

図 2.7.6.1.3-7　血清エストラジオール濃度の推移

2） 平均血清エストラジオール濃度と疼痛スコア変化量の関係

平均血清エストラジオール濃度を 3 区分し､それぞれを部分集団としたときの投与 16 週時の疼痛スコア変化量の要約統計量を表 2.7.6.1.3-24 に示した。また、投与 16 週時の疼痛スコア変化量について、平均血清エストラジオール濃度で調整し、共分散分析にてプラセボ群と 2 mg/日群の比較を行った。

調整後においても、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められた。

なお、平均血清エストラジオール濃度および投与終了時の血清エストラジオール濃度をそれぞれ 3 区分し、疼痛スコアの完全消失例を検討した結果を表 2.7.6.1.3-25 に示した。平均血清エストラジオール濃度における 2 mg/日群の完全消失例 21 例の分布は、30 pg/mL 未満、30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満および 50 pg/mL 以上で、それぞれ 13 例、4 例および 4 例となり、30 pg/mL 未満に多かった。また、投与終了時の血清エストラジオール濃度においても、完全消失例 21 例の分布は、それぞれ 13 例、6 例および 2 例で、同様の結果であったことから、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。

表 2.7.6.1.3-24 平均血清エストラジオール濃度と疼痛スコア変化量

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 5.3.5.3.1 表 14 を改変）

表 2.7.6.1.3-25 平均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）

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	プラセボ群	7	0	0.0	0.0	41.0
	50 pg/mL未満	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	プラセボ群	5	0	0.0	0.0	52.2
	50 pg/mL未満	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 から引用）

3） 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の 3 区分をそれぞれ部分集団としたときの投与終了時の子宮サイズ縮小率の要約統計量を表 2.7.6.1.3-26 に示した。

各投与群の子宮サイズ縮小率、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（表 2.7.6.1.3-26、資料番号 5.3.5.1.3 表 14.2-51）。

投与終了時の子宮筋層最大厚減少率の要約統計量を表 2.7.6.1.3-27 に示した。

各投与群の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（表 2.7.6.1.3-27、資料番号 5.3.5.1.3　表 14.2-53）。

表 2.7.6.1.3-26　平均血清エストラジオール濃度と子宮サイズの縮小率

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

項目	分類	投与群	子宮サイズの縮小率(終了時)(%)									
			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	-24.83	-	-24.8	-24.83	-24.83	-24.83	-24.8	-	-
		2 mg/日群	17	33.36	15.21	-5.7	26.79	33.26	44.90	54.9	25.54	41.17
	30 pg/mL以上	プラセボ群	7	6.93	25.66	-29.8	-28.28	15.66	23.18	35.7	-16.80	30.66
	50 pg/mL未満	2 mg/日群	8	17.49	29.81	-29.2	-9.03	26.33	43.57	47.3	-7.43	42.41
	50 pg/mL以上	プラセボ群	25	11.67	21.96	-41.7	-4.73	16.77	24.38	46.1	2.61	20.74
		2 mg/日群	9	-3.01	34.66	-83.3	-10.95	9.51	16.47	30.6	-29.66	23.63

（資料番号 5.3.5.1.3　表 14.2-50 から引用）

表 2.7.6.1.3-27　平均血清エストラジオール濃度と子宮筋層最大厚の減少率

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

項目	分類	投与群	子宮筋層最大厚の減少率(終了時)(%)									
			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	-33.68	-	-33.7	-33.68	-33.68	-33.68	-33.7	-	-
		2 mg/日群	17	13.28	13.68	-23.4	7.41	12.61	18.01	41.6	6.24	20.31
	30 pg/mL以上	プラセボ群	7	-0.74	21.01	-29.2	-12.95	-6.57	20.83	32.2	-20.17	18.69
	50 pg/mL未満	2 mg/日群	8	14.21	10.56	-2.4	6.35	14.39	23.87	26.8	5.38	23.04
	50 pg/mL以上	プラセボ群	25	9.75	17.05	-20.5	0.51	8.64	20.31	42.4	2.71	16.78
		2 mg/日群	9	0.36	21.19	-44.7	-6.67	6.92	10.50	25.0	-15.92	16.65

（資料番号 5.3.5.1.3　表 14.2-52 から引用）

2.5　有効性の結論

FAS 67 例（プラセボ群：33 例、2 mg/日群：34 例）を対象とし、MJR-35 の子宮腺筋症患者における有効性を検討した。

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（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、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が検証された（$p<0.001$）。

副次エンドポイントである投与 12 週時の疼痛スコア変化量においても、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が検証され（$p<0.001$）、疼痛スコアの改善が投与 16 週時と同様に認められた。

疼痛スコア改善率（投与 16 週時）および疼痛スコアの完全消失率のいずれも、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。

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。全例での VAS 変化量と疼痛スコア変化量、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との相関（ピアソンの積率相関係数）は、それぞれ r=0.727、r=0.762 および r=0.555 であった。

子宮腺筋症病巣に関連する、他覚的評価指標として、子宮サイズおよび子宮筋層最大厚を評価した。

投与終了時の子宮サイズ縮小率においては、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が、子宮サイズ縮小度における改善率（「著明縮小」もしくは「縮小」）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。

投与終了時の子宮筋層最大厚減少率および子宮筋層最大厚減少度における改善率（「著明減少」もしくは「減少」）において、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。

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の被験者は投与群全体の 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。

SF-36 QOL は、投与終了時の「身体の痛み」スコアおよび「日常役割機能（身体）」スコアにおいて、プラセボ群に比し、2 mg/日群で、統計学的に有意な改善が認められ、いずれのスコアも、30～39 歳日本人女性の標準値 [6]に近づく、もしくは上回った。

血清エストラジオール濃度（中央値）は、2 mg/日群では、投与期間を通じて、プラセボ群に比し低値で推移した。経時的に測定された血清エストラジオール濃度（対数変換値）をすべて利用し、投与群間の比較を行ったところ統計学的に有意な群間差が認められた。

また、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結果に影響を及ぼす因子を検討したところ、背景因子、ベースラインおよび平均血清エストラジオール濃度のいずれの項目も、部分集団および調整解析において、影響を及ぼす因子はなかった。

さらに、平均血清エストラジオール濃度と子宮サイズの縮小あるいは子宮筋層最大厚の減少との明確な関連性は認められなかった。

なお、血清エストラジオール濃度と疼痛スコアの完全消失との関連性を検討したところ、投与 16 週時の 2 mg/日群の完全消失例 21 例の分布は、平均血清エストラジオール濃度 30 pg/mL 未満あるいは投与終了時の血清エストラジオール濃度 30 pg/mL 未満の区分に、いずれも 13 例と多かったことから、疼痛スコアの完全消失と血清エストラジオール濃度の抑制との関連性が示唆された。

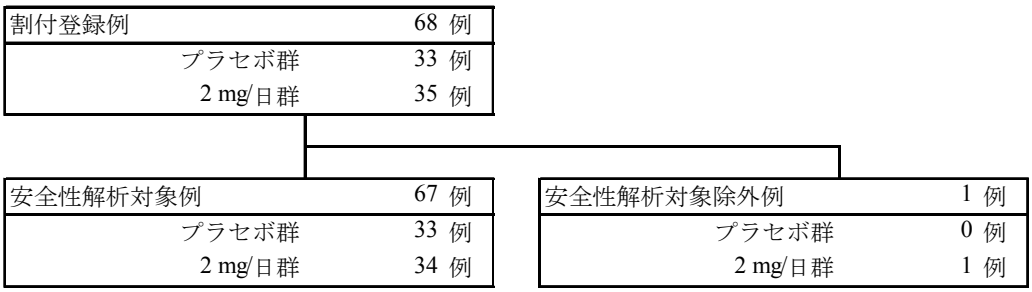
以上より、子宮腺筋症患者において、MJR-35 の 2 mg/日投与による有効性が検証された。

3. 安全性の評価

3.1 治験薬が投与された被験者数、期間および用量

安全性の解析に用いる解析対象は安全性解析対象集団とした。安全性解析対象の構成を図 2.7.6.1.3-8 に示した。解析対象は割付登録された 68 例のうち、67 例（プラセボ群：33 例、2 mg/日群：34 例）であった。解析対象除外となった 1 例は開始期に中止され治験薬を投与されなかった被験者であった。

解析対象：割付登録例



（資料番号 5.3.5.1.3 図 12.1-1 から引用）

図 2.7.6.1.3-8 安全性解析対象の構成

治験薬の投与日数を表 2.7.6.1.3-28 に、総曝露量を表 2.7.6.1.3-29 に示した。

治験薬の投与日数は投与群全体で 117.0 日（中央値）であり、いずれの群も同程度であった。治験薬の総曝露量（中央値）は 2 mg/日群で 230.500 mg であり、治験実施計画書で規定した用量に応じた総曝露量であった。

表 2.7.6.1.3-28 治験薬の投与日数

解析対象：FAS

投与群	治験薬の投与日数(日)							
	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与群全体	67	111.9	19.2	12	114.0	117.0	119.0	120
プラセボ群	33	111.1	20.3	32	115.0	117.0	119.0	120
2 mg/日群	34	112.6	18.4	12	113.0	117.0	118.0	120

（資料番号 5.3.5.1.3 表 12.1-1 から引用）

表 2.7.6.1.3-29 治験薬の総曝露量

解析対象：安全性解析対象集団

投与群	治験薬の総曝露量(mg)							
	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
プラセボ群	33	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000	0.000	0.00
2 mg/日群	34	222.147	36.889	23.00	225.000	230.500	234.000	239.00

（資料番号 5.3.5.1.3 表 12.1-2 から引用）

3.2 有害事象

治験薬投与期および後観察期の有害事象を集計した。

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.1.3-30 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群および 2 mg/日群で、それぞれ 75.8%（25/33 例）および 100%（34/34 例）であった。副作用の発現率は、それぞれ 45.5%（15/33 例）および 100%（34/34 例）であった。

重度の有害事象、死亡およびその他の重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数および件数は、プラセボ群および 2 mg/日群でそれぞれ 1 例 1 件および 1 例 2 件であり、いずれも副作用であった。

表 2.7.6.1.3-30 有害事象の簡潔な要約

解析対象：安全性解析対象集団

	プラセボ群 (33例)			2 mg/日群 (34例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	25	(75.8)	57	34	(100.0)	70
副作用	15	(45.5)	15	34	(100.0)	41
重度の有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
投与中止に至った有害事象	1	(3.0)	1	1	(2.9)	2
投与中止に至った副作用	1	(3.0)	1	1	(2.9)	2

（資料番号 5.3.5.1.3 表 12.2-1 から引用）

（2） 有害事象の分析

1） 有害事象および副作用の発現率

治験薬投与期および後観察期の有害事象および副作用の発現率および発現率の両側 95%信頼区間を表 2.7.6.1.3-31 および表 2.7.6.1.3-32 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群および 2 mg/日群でそれぞれ 75.8%（25/33 例）および 100%（34/34 例）であった。2 mg/日群の有害事象の発現率は、Fisher の正確検定の結果、プラセボ群に比し有意に高値であった（p=0.002）。

副作用の発現率は、プラセボ群および 2 mg/日群でそれぞれ 45.5%（15/33 例）および 100%（34/34 例）であった。2 mg/日群の副作用の発現率は、Fisher の正確検定の結果、プラセボ

群に比し、有意に高値であった（p<0.001）。

表 2.7.6.1.3-31 有害事象の発現率

解析対象：安全性解析対象集団

項目	投与群	例数	発現例数	発現率(%)	発現率の両側95%信頼区間		発現件数	比較(Fisherの正確検定)
					下限値	上限値		
有害事象	プラセボ群	33	25	(75.8)	57.7	88.9	57	p=0.002
	2 mg/日群	34	34	(100.0)	89.7	100.0	70	

（資料番号 5.3.5.1.3 表 12.2-2 から引用）

表 2.7.6.1.3-32 副作用の発現率

解析対象：安全性解析対象集団

項目	投与群	例数	発現例数	発現率(%)	発現率の両側95%信頼区間		発現件数	比較(Fisherの正確検定)
					下限値	上限値		
副作用	プラセボ群	33	15	(45.5)	28.1	63.6	15	p<0.001
	2 mg/日群	34	34	(100.0)	89.7	100.0	41	

（資料番号 5.3.5.1.3 表 12.2-3 から引用）

2） 主な有害事象

治験薬投与期および後観察期において発現した有害事象の集計および比較の結果を表 2.7.6.1.3-33 に示した。発現率が 5%（2 例）以上であった有害事象は、2 mg/日群で、高いものから順に、不正子宮出血、鼻咽頭炎、インフルエンザおよびほてりであった。同様に、プラセボ群では、鼻咽頭炎、不正子宮出血および背部痛であった。プラセボ群に比し 2 mg/日群において、発現率が有意に高かった有害事象は、不正子宮出血であった（Fisher の正確検定、p<0.001）。

治験薬投与期および後観察期において発現した副作用の集計および比較の結果を表 2.7.6.1.3-34 に示した。発現率が 5%（2 例）以上であった副作用は、2 mg/日群で、高いものから順に、不正子宮出血およびほてりであった。同様に、プラセボ群では、不正子宮出血であった。プラセボ群に比し 2 mg/日群において、発現率が有意に高かった副作用は、不正子宮出血であった（Fisher の正確検定、p<0.001）。

表 2.7.6.1.3-33 有害事象の一覧（1/2）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象						
	プラセボ群 (33例)			2 mg/日群 (34例)			比較 (Fisherの正確検定)
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	2 mg/日群 vs. プラセボ群
全体	25	(75.8)	57	34	(100.0)	70	p=0.002
感染症および寄生虫症	16	(48.5)	26	14	(41.2)	20	p=0.627
鼻咽頭炎	14	(42.4)	17	11	(32.4)	13	p=0.454
インフルエンザ	1	(3.0)	1	3	(8.8)	3	p=0.614
歯周炎	0			1	(2.9)	1	p=1.000
扁桃炎	1	(3.0)	1	1	(2.9)	1	p=1.000
外陰部腟カンジダ症	0			1	(2.9)	2	p=1.000
気管支炎	1	(3.0)	1	0			p=0.493
胃腸炎	1	(3.0)	1	0			p=0.493
ウイルス性胃腸炎	1	(3.0)	1	0			p=0.493
百日咳	1	(3.0)	1	0			p=0.493
副鼻腔炎	1	(3.0)	1	0			p=0.493
外陰部炎	1	(3.0)	1	0			p=0.493
口腔ヘルペス	1	(3.0)	1	0			p=0.493
血液およびリンパ系障害	0			1	(2.9)	1	p=1.000
貧血	0			1	(2.9)	1	p=1.000
精神障害	1	(3.0)	1	0			p=0.493
不眠症	1	(3.0)	1	0			p=0.493
神経系障害	0			2	(5.9)	2	p=0.493
頭痛	0			1	(2.9)	1	p=1.000
脊髄症	0			1	(2.9)	1	p=1.000
眼障害	1	(3.0)	1	0			p=0.493
アレルギー性結膜炎	1	(3.0)	1	0			p=0.493
耳および迷路障害	1	(3.0)	1	0			p=0.493
耳痛	1	(3.0)	1	0			p=0.493
血管障害	1	(3.0)	1	2	(5.9)	2	p=1.000
ほてり	1	(3.0)	1	2	(5.9)	2	p=1.000
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(3.0)	1	1	(2.9)	1	p=1.000
アレルギー性鼻炎	0			1	(2.9)	1	p=1.000
声帯の炎症	1	(3.0)	1	0			p=0.493
胃腸障害	2	(6.1)	2	1	(2.9)	1	p=0.614
胃食道逆流性疾患	0			1	(2.9)	1	p=1.000
腹痛	1	(3.0)	1	0			p=0.493
悪心	1	(3.0)	1	0			p=0.493
皮膚および皮下組織障害	0			2	(5.9)	2	p=0.493
乾癬	0			1	(2.9)	1	p=1.000
発疹	0			1	(2.9)	1	p=1.000
筋骨格系および結合組織障害	4	(12.1)	4	2	(5.9)	2	p=0.427
背部痛	3	(9.1)	3	1	(2.9)	1	p=0.356
脊椎靱帯骨化症	0			1	(2.9)	1	p=1.000
関節痛	1	(3.0)	1	0			p=0.493

表 2.7.6.1.3-33 有害事象の一覧（2/2）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象						
	プラセボ群 (33例)			2 mg/日群 (34例)			比較 (Fisherの正確検定)
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	2 mg/日群 vs. プラセボ群
生殖系および乳房障害	13	(39.4)	15	34	(100.0)	36	p<0.001
不正子宮出血	13	(39.4)	14	33	(97.1)	33	p<0.001
閉経期症状	0			1	(2.9)	1	p=1.000
不規則月経	0			1	(2.9)	1	p=1.000
卵巣嚢胞	0			1	(2.9)	1	p=1.000
月経過多	1	(3.0)	1	0			p=0.493
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(6.1)	2	1	(2.9)	1	p=0.614
発熱	0			1	(2.9)	1	p=1.000
顔面浮腫	1	(3.0)	1	0			p=0.493
末梢性浮腫	1	(3.0)	1	0			p=0.493
臨床検査	3	(9.1)	3	1	(2.9)	1	p=0.356
血中ビリルビン増加	0			1	(2.9)	1	p=1.000
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.0)	1	0			p=0.493
ヘモグロビン増加	1	(3.0)	1	0			p=0.493
糖鎖抗原１２５増加	1	(3.0)	1	0			p=0.493
傷害、中毒および処置合併症	0			1	(2.9)	1	p=1.000
擦過傷	0			1	(2.9)	1	p=1.000

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

（資料番号 5.3.5.1.3 表 12.2-4 から引用）

表 2.7.6.1.3-34 副作用の一覧

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)		副作用						
		プラセボ群 (33例)			2 mg/日群 (34例)			比較 (Fisherの正確検定)
		発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	2 mg/日群 vs. プラセボ群
全体		15	(45.5)	15	34	(100.0)	41	p<0.001
血液およびリンパ系障害		0			1	(2.9)	1	p=1.000
	貧血	0			1	(2.9)	1	p=1.000
神経系障害		0			1	(2.9)	1	p=1.000
	頭痛	0			1	(2.9)	1	p=1.000
血管障害		0			2	(5.9)	2	p=0.493
	ほてり	0			2	(5.9)	2	p=0.493
胃腸障害		1	(3.0)	1	0			p=0.493
	悪心	1	(3.0)	1	0			p=0.493
生殖系および乳房障害		13	(39.4)	13	34	(100.0)	36	p<0.001
	不正子宮出血	13	(39.4)	13	33	(97.1)	33	p<0.001
	閉経期症状	0			1	(2.9)	1	p=1.000
	不規則月経	0			1	(2.9)	1	p=1.000
	卵巣嚢胞	0			1	(2.9)	1	p=1.000
臨床検査		1	(3.0)	1	1	(2.9)	1	p=1.000
	血中ビリルビン増加	0			1	(2.9)	1	p=1.000
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.0)	1	0			p=0.493

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

（資料番号 5.3.5.1.3 表 12.2-5 から引用）

3） 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象の発現率は、プラセボ群で、軽度 72.7%（24/33 例）、中等度 6.1%（2/33 例）、2 mg/日群で、軽度 100%（34/34 例）であった。

重症度別の副作用の発現率は、プラセボ群で、軽度 42.4%（14/33 例）、中等度 3.0%（1/33 例）、2 mg/日群で、軽度 100%（34/34 例）であった。

重度の有害事象はなかった。

4） 有害事象の発現時期

治験薬投与中の有害事象および副作用を発現時期別に集計した。

投与 4 週まで、4 週～8 週、8 週～12 週、12 週～16 週および 16 週以降の有害事象の発現率は、プラセボ群でそれぞれ 36.4%（12/33 例）、30.3%（10/33 例）、35.5%（11/31 例）、10.0%（3/30 例）および 16.7%（5/30 例）、2 mg/日群でそれぞれ 88.2%（30/34 例）、30.3%（10/33 例）、21.2%（7/33 例）、27.3%（9/33 例）および 3.1%（1/32 例）であった。2 mg/日群の有害事象の発現率は、投与 4 週までにおいてプラセボ群に比し高値であり、その多くが不正子宮出血 70.6%（24/34 例）であった。投与 4 週以降の有害事象発現率は漸減し、プラセボ群と

2 mg/日群でほぼ同程度であった。

副作用の発現時期別の発現率の推移は、有害事象と同様であった。

また、各投与群とも最も発現率の高かった不正子宮出血の発現時期別の発現率の推移も、同様であった。

5） 追跡調査を実施した有害事象

後観察期終了時までに転帰が「未回復」であった有害事象は、プラセボ群で 5 例 5 件、2 mg/日群で 1 例 2 件であった。すべての事象で因果関係は否定されたため、追跡調査を実施した有害事象はなかった。

6） 注目すべき有害事象

MJR-35 の子宮腺筋症患者における不正子宮出血による安全性に特に注目すべきと考え、治験薬投与中の注目すべき有害事象として、不正子宮出血および貧血関連の有害事象を対象とした。不正子宮出血に関連する有害事象は不正子宮出血および不規則月経であった。なお、不規則月経の 1 例 1 件（症例番号 3071）は、治験薬投与中に 5 日間発現した性器出血を治験責任医師により不規則月経と判断されたものの、他の不正子宮出血発現例と出血パターンに違いが認められないことから、本項においては不正子宮出血に含めて集計した。貧血関連の有害事象には貧血があった。治験薬投与中の注目すべき有害事象は、すべて副作用であった。

(a) 不正子宮出血

不正子宮出血の副作用発現率および発現件数は、プラセボ群で 39.4%（13/33 例）に 13 件および 2 mg/日群で 100%（34/34 例）に 34 件（不規則月経の 1 例 1 件を含む）であり、プラセボ群に比し、2 mg/日群で高値であった。

不正子宮出血発現例における投与開始から発現までの日数（中央値）は、プラセボ群で 26.0 日および 2 mg/日群で 17.0 日であり、いずれの群も投与 4 週までの発現例が多かった。消失時期は、治験薬投与中が、プラセボ群で 7/13 件（53.8%）および 2 mg/日群で 13/34 件（38.2%）であり、治験薬投与終了後が、プラセボ群で 6/13 件（46.2%）および 2 mg/日群で 21/34 件（61.8%）であった。後観察期終了時までに全件で消失が確認された。

不正子宮出血に対する治験薬の処置は、中止が、プラセボ群で 1/13 件（7.7%）および 2 mg/日群で 0 件、中断が、プラセボ群で 0 件および 2 mg/日群で 1/34 件（2.9%）であった。治験薬投与の中止、中断に至った各症例の詳細は、「3.3（2）重要な有害事象」に記載した。

不正子宮出血に対する併用薬剤あるいは併用療法の処置は、プラセボ群で 0 件および 2 mg/日群で 1/34 件（2.9%）であり、いずれの群にも少数であった。2 mg/日群での処置の内容は漢方製剤の経口投与であった。

重度の不正子宮出血はなかった。

中等度の不正子宮出血は、プラセボ群で 1/13 件（7.7%）および 2 mg/日群で 0 件であり、いずれの群にも少数であった。中等度の不正子宮出血を発現した症例番号 3005 は、治験薬投

与を中止しており、その詳細を「3.3（2）重要な有害事象」に記載した。

（b） 貧血関連の有害事象

貧血関連の副作用の発現率および発現件数は、プラセボ群で 0 件および 2 mg/日群で 2.9%（1/34 例）に 1 件と少数であった。

貧血関連の副作用である貧血 1 件（症例番号 3055、2 mg/日群）は、不正子宮出血に伴うヘモグロビン値の減少は認められなかったものの、被験者より不正子宮出血に伴い貧血の自覚症状の訴えがあったため、軽度の貧血と判断された。投与開始から発現までの日数は 28 日で、投与中止および中断はなく、併用薬剤の処置（鉄剤の経口投与）により、治験薬投与中に消失が確認された。

重度および中等度の貧血関連の副作用は、認められなかった。

（c） 注目すべき有害事象の部分集団での検討

背景因子、ベースライン、性器出血の程度（投与中の最大値）および平均血清エストラジオール濃度の部分集団において、注目すべき副作用の発現例数および発現件数を集計した。

不正子宮出血は、2 mg/日群での発現率が 100%（不規則月経の 1 例 1 件を含む）と高値であり、また、貧血関連の副作用は、2 mg/日群で 1 例 1 件のみと少数であったことから、注目すべき副作用の発現例数および発現件数との関連性を示唆する部分集団を評価できなかった。

3.3 死亡、その他の重篤な有害事象および重要な有害事象

（1） 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。

（2） 重要な有害事象

重要な有害事象および副作用の集計をそれぞれ表 2.7.6.1.3-35 および表 2.7.6.1.3-36 に示した。

重要な有害事象は、4 例 6 件であった。その内訳は、プラセボ群および 2 mg/日群でそれぞれ 2 例 3 件および 2 例 3 件と、同程度の発現件数であった。このうち、副作用は、それぞれ 1 例 1 件および 2 例 3 件であった。

いずれの有害事象も、治験薬の投与中止または中断の原因となった有害事象であり、治験薬投与中または治験薬投与中止後に回復が確認された。

表 2.7.6.1.3-35 重要な有害事象（有害事象）の集計

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象					
	プラセボ群 (33例)			2 mg/日群 (34例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	2	(6.1)	3	2	(5.9)	3
血管障害	1	(3.0)	1	1	(2.9)	1
ほてり	1	(3.0)	1	1	(2.9)	1
生殖系および乳房障害	1	(3.0)	1	2	(5.9)	2
閉経期症状	0			1	(2.9)	1
不正子宮出血	1	(3.0)	1	1	(2.9)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(3.0)	1	0		
末梢性浮腫	1	(3.0)	1	0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

（資料番号 5.3.5.1.3 表 12.3-1 から引用）

表 2.7.6.1.3-36 重要な有害事象（副作用）の集計

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用					
	プラセボ群 (33例)			2 mg/日群 (34例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	1	(3.0)	1	2	(5.9)	3
血管障害	0			1	(2.9)	1
ほてり	0			1	(2.9)	1
生殖系および乳房障害	1	(3.0)	1	2	(5.9)	2
閉経期症状	0			1	(2.9)	1
不正子宮出血	1	(3.0)	1	1	(2.9)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

（資料番号 5.3.5.1.3 表 12.3-2 から引用）

以下に、それぞれの有害事象の詳細を示した。

症例番号 3004（プラセボ群）

治験薬投与開始 78 日目に軽度の末梢性浮腫、治験薬投与開始 80 日目に軽度のほてりが発現したことから、治験責任医師が治験薬投与開始 80 日目の夕方分からの休薬を指示した。6 日間[a]の休薬により有害事象の回復が確認されたこと、および被験者の治験継続の意思があることから治験薬の投与を再開し、投与 16 週まで継続した。

なお、休薬判断時には治験薬との因果関係が不明であったため、因果関係があることも考えて休薬したが、治験薬服薬開始から時間が経過してから有害事象が発現したこと、および治験薬服薬を再開しても再現性がなかったことから、治験責任医師は治験薬との因果関係は否定できると判断した。

事象名	末梢性浮腫、ほてり
年齢	37 歳
医療機関	[redacted]
合併症	頭痛、筋骨格硬直
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（末梢性浮腫） 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（ほてり）
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日夕～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日夕
転帰確認日	末梢性浮腫：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与期間中）：回復 ほてり：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与期間中）：回復
因果関係	末梢性浮腫：否定できる ほてり：否定できる

a：休薬回数は連続 13 回だが、休薬日数は、1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、6 日間とした。

症例番号 3005（プラセボ群） 治験薬投与開始 27 日目より「過多月経程度」に達する中等度の不正子宮出血が発現し、治験薬投与開始 32 日目に有害事象を理由に被験者が治験薬の投与中止を希望したため、治験責任医師は治験薬投与期中止と判断した。	
事象名	不正子宮出血
年齢	46 歳
医療機関	[redacted]
合併症	貧血
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	中止（再投与なし）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止判断
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 4 日後）：回復
因果関係	否定できない

症例番号 3030（2 mg/日群） 家庭の事情および治験薬投与開始 24 日目より軽度のほてり、治験薬投与開始 89 日目より軽度の閉経期症状の発現により、被験者が治験薬の服薬を継続したくないと希望し、治験薬投与開始 93 日目より休薬を開始した。休薬開始 8 日目である治験薬投与開始 100 日目に規定外来院を実施し、被験者の意思に変更はなかったことから治験薬投与を再開せず、治験責任医師は治験薬投与期中止と判断した。	
事象名	ほてり、閉経期症状
年齢	35 歳
医療機関	[redacted]
合併症	頭痛
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（ほてり） 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（閉経期症状）
治験薬に対する処置	中止（再投与なし）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日朝より休薬、[redacted] 月[redacted] 日に中止判断
転帰確認日	ほてり：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 4 日後）：回復 閉経期症状：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 4 日後）：回復
因果関係	ほてり：否定できない 閉経期症状：否定できない

症例番号 3079（2 mg/日群） 治験薬投与開始 21 日目より「破綻出血程度」に達する軽度の不正子宮出血が発現し、被験者の想像以上に出血量が多かったため、被験者より出血が継続する事が不安であるとの申し出があり、治験薬投与開始 57 日目より治験責任医師の判断で休薬を開始した。6 日間[a]の休薬により出血なしとなったため、服薬を再開した。その後、治験薬投与開始 82 日目より「通常の月経程度」に達する軽度の不正子宮出血が発現し、治験薬投与開始 89 日目の経膣超音波断層法検査にて子宮内膜が月経前程度にまで肥厚していることが確認されたため、大量出血を懸念し、治験責任医師の判断で治験薬投与開始 95 日目より 2 回目の休薬を開始した。6 日間[a]の休薬により「点状出血程度」まで出血が減少し、被験者に貧血症状は確認されなかったことから治験薬服薬を再開し、投与 16 週まで継続した。	
事象名	不正子宮出血
年齢	41 歳
医療機関	[redacted]
合併症	頭痛、アレルギー性鼻炎
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日夕～[redacted] 月[redacted] 日朝 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日夕～[redacted] 月[redacted] 日朝
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 7 日後）：回復
因果関係	否定できない

a：休薬回数はいずれも連続 14 回だが、休薬日数は、1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、いずれも 6 日間とした。

（3） 治験薬投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、不正子宮出血（症例番号 3005、プラセボ群）およびほてり、閉経期症状（いずれも症例番号 3030、2 mg/日群）であり、いずれも重要な有害事象（副作用）とされ、詳細を「3.3（2）重要な有害事象」に記載した。

3.4 臨床検査値の評価

（1） 各臨床検査項目の評価

1） 治験期間を通しての臨床検査値

(a) 血液学的検査、血液生化学的検査

各投与群とも、投与前に比し、治験薬投与期および後観察期に血液学的検査値および血液生化学的検査値の統計学的に有意な変化が散見された。投与前からの変化量において、プラセボ群と統計学的に有意な差が認められた検査項目は、2 mg/日群で、赤血球数（投与 4 週、12 週、16 週および終了時）、ヘモグロビン（投与 16 週および終了時）、ヘマトクリット（投与 16 週および終了時）、γ-GTP（投与 16 週および終了時）、LDH（投与 16 週および終了

時）、クレアチニン（投与 8 週、16 週および終了時）、総コレステロール（投与 8 週）およびクロール（投与 16 週および終了時）であった（Wilcoxon 2 標本検定、有意水準：両側 5%）。

シフトテーブルでは、「基準値内から基準値上限超」および「基準値内から基準値下限未満」への変動を示した例数について検討した。投与前に比し、基準値逸脱例数の有意な変動が認められた検査項目は、いずれの群においてもなかった（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側 5%）。また、プラセボ群に比し、統計学的に有意な差が認められた検査項目は、2 mg/日群で、白血球数（投与 16 週）、赤血球数（投与 12 週および終了時）、ヘマトクリット（投与 8 週）であった（Wilcoxon 2 標本検定、有意水準：両側 5%）。

変化量あるいは基準値逸脱例数において、有意な変化が散見されたものの、各投与群とも、治験期間を通じていずれの項目の平均値および中央値とも基準値内で推移し、医学的に問題となる変化とは考えられなかった。

（b） 尿検査（定性）

尿検査（定性）の各項目とも、投与前あるいはプラセボ群に比し、統計学的に有意な変化は認められなかった（Wilcoxon 1 標本あるいは 2 標本検定、有意水準：両側 5%）。

2） 個々の被験者の臨床的に重要な異常

有害事象のうち、著しい臨床検査値異常（表 2.7.6.1.3-37　脚注を参照）または治験薬の投与中止もしくは中断の原因となった臨床検査値異常を、表 2.7.6.1.3-37 に示した。プラセボ群の 2 例 2 件に著しい臨床検査値異常が認められ、2 mg/日群では該当する事象はなかった。本治験を通じ、重篤および重度の有害事象に該当する臨床検査値異常はなく、すべて軽度の有害事象であった。また、投与中止もしくは中断の原因となった臨床検査値異常はなく、すべて投与期間中に回復した。

表 2.7.6.1.3-37　有害事象と判断された臨床検査値異常 [a]

解析対象：安全性解析対象集団

投与群	症例番号	検査項目	PT（基本語）	発現日	回復日または転帰確認日	転帰	重症度	重篤度	治験薬との因果関係
プラセボ群	3004	ヘモグロビン	ヘモグロビン増加	20[redacted]/12/05	翌年01/09	回復	軽度	非重篤	否定できる
プラセボ群	3056	CA125	糖鎖抗原１２５増加	20[redacted]/02/25	同年03/25	回復	軽度	非重篤	否定できる

a：「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版－2013 年 4 月 9 日」または「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成 4 年 6 月 29 日、薬安第 80 号）」のグレード 2 以上に相当する臨床検査値異常とした。これらの中にない項目については、臨床検査データブック 2015-2016（医学書院）を参考とした。

（資料番号 5.3.5.1.3　表 12.4-1 を改変）

3.5　身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

（1） 体重

体重の測定値および変化量を表 2.7.6.1.3-38 に示した。

体重は、2 mg/日群において投与前あるいはプラセボ群に比し、統計学的に有意な変化は認

※一部変更承認情報提供時に置き換え（表 2.7.6.1.3-37の「回復日または転帰確認日」の年を「同年」または「翌年」とした）

められなかった（Wilcoxon 1 標本あるいは 2 標本検定、有意水準：両側 5%）。

体重に関する有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.3-38 体重

解析対象：安全性解析対象集団

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	投与前からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)
体重 (kg)	プラセボ群	測定値	投与前	33	54.20	7.12	39.1	49.80	52.40	57.40	74.4		
			4週	33	54.48	7.31	39.4	49.60	52.00	57.40	73.5		
			8週	31	54.45	7.11	39.5	49.50	54.00	57.80	75.4		
			12週	31	54.56	7.35	39.9	49.40	52.10	58.50	73.8		
			16週	30	54.33	7.11	40.2	49.60	52.40	56.60	73.2		
			終了時	33	54.56	7.17	40.2	49.60	52.40	56.60	73.2		
		変化量	4週	33	0.27	1.17	-2.6	-0.50	0.30	1.10	2.4	p=0.241	
			8週	31	0.44	0.99	-1.3	-0.40	0.40	1.10	2.7	p=0.023	
			12週	31	0.23	1.31	-2.6	-0.40	0.10	1.30	2.8	p=0.330	
			16週	30	0.37	1.41	-3.2	-0.40	0.05	1.60	3.0	p=0.164	
			終了時	33	0.36	1.35	-3.2	-0.30	0.10	1.30	3.0	p=0.133	
	2 mg/日群	測定値	投与前	34	56.86	7.72	44.6	51.50	55.30	60.10	73.8		
			4週	34	56.71	7.76	45.1	51.10	55.25	60.20	75.0		
			8週	33	56.90	8.08	45.1	51.60	55.30	60.80	75.5		
			12週	33	56.87	8.37	45.0	51.50	54.70	60.80	75.4		
			16週	33	56.88	8.55	44.6	51.80	54.80	61.50	76.4		
			終了時	34	56.92	8.42	44.6	51.80	54.80	61.50	76.4		
		変化量	4週	34	-0.16	1.40	-3.5	-1.00	0.05	0.90	2.3	p=0.766	p=0.328
			8週	33	0.09	1.70	-3.0	-1.40	0.10	1.30	3.5	p=0.826	p=0.432
			12週	33	0.06	1.87	-3.9	-0.60	0.40	1.30	3.3	p=0.662	p=0.803
			16週	33	0.08	1.96	-4.0	-1.10	0.30	1.00	3.6	p=0.728	p=0.680
			終了時	34	0.06	1.93	-4.0	-1.10	0.30	1.00	3.6	p=0.746	p=0.642

（資料番号 5.3.5.1.3 表 12.5-1 から引用）

（2） 標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図異常の集計を表 2.7.6.1.3-39 に示した。

いずれの群においても異常所見は認められなかった。

表 2.7.6.1.3-39 標準 12 誘導心電図異常の集計

解析対象：安全性解析対象集団

検査	投与群	評価時期	心電図異常		
			対象例数	異常例数	発現率 (%)
標準12誘導心電図	プラセボ群	投与前	33	0	(0.0)
		16週	30	0	(0.0)
		終了時	33	0	(0.0)
	2 mg/日群	投与前	34	0	(0.0)
		16週	33	0	(0.0)
		終了時	34	0	(0.0)

（資料番号 5.3.5.1.3 表 12.5-2 から引用）

（3） 性器出血の日数および程度

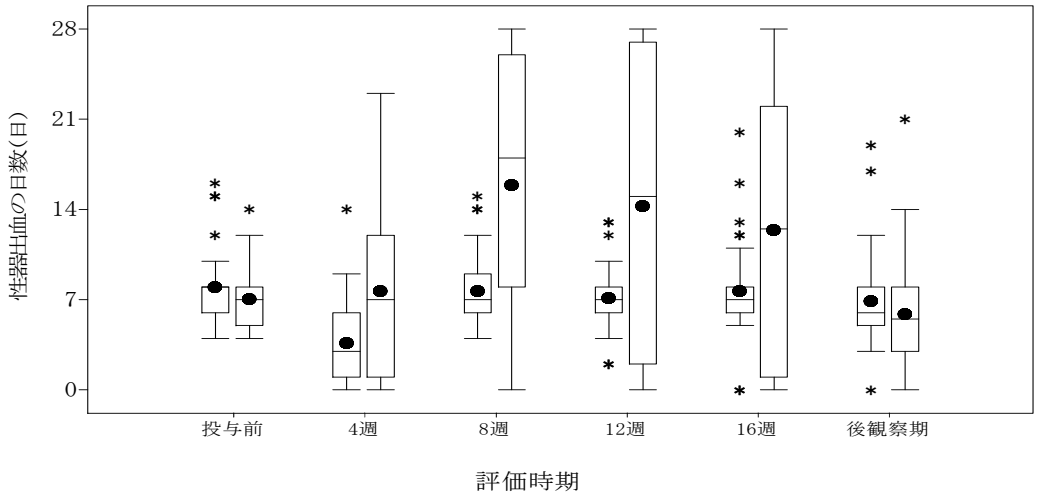
1） 性器出血の日数

各評価時期（28 日ごと）の性器出血の日数の推移グラフを図 2.7.6.1.3-9 に示した。

性器出血の日数（平均値±標準偏差）は、プラセボ群の投与前、投与 4 週、8 週、12 週、16 週時および後観察期でそれぞれ 8.0±2.9 日、3.7±3.4 日、7.7±2.8 日、7.2±2.7 日、7.7±4.0 日および 6.9±3.7 日であった。投与開始時月経を集計に含めなかった投与 4 週時の日数が減少したものの、それ以外は各評価時期に大きな変動はなかった。2 mg/日群では、それぞれ 7.1±2.4 日、7.7±6.3 日、15.9±10.0 日、14.3±11.4 日、12.4±10.5 日および 5.9±4.5 日であった。2 mg/日群の性器出血の日数（平均値）は投与 8 週時に最も増加し、以降は減少する傾向を示し、後観察期には投与前とほぼ同程度であった。

また、投与中の性器出血の日数（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 26.5±10.7 日、2 mg/日群で 50.4±30.8 日であった。投与中の性器出血の発現日数の割合（平均値±標準偏差）は、それぞれ 24.96±8.91%、47.21±27.02%であり、プラセボ群に比し、2 mg/日群は高値であった。

解析対象：安全性解析対象集団



左から順にプラセボ群、2 mg/日群

●：平均値

プラセボ群(投与前 33 例)
2 mg/日群(投与前 34 例)

（資料番号 5.3.5.1.3 図 12.5-1 から引用）

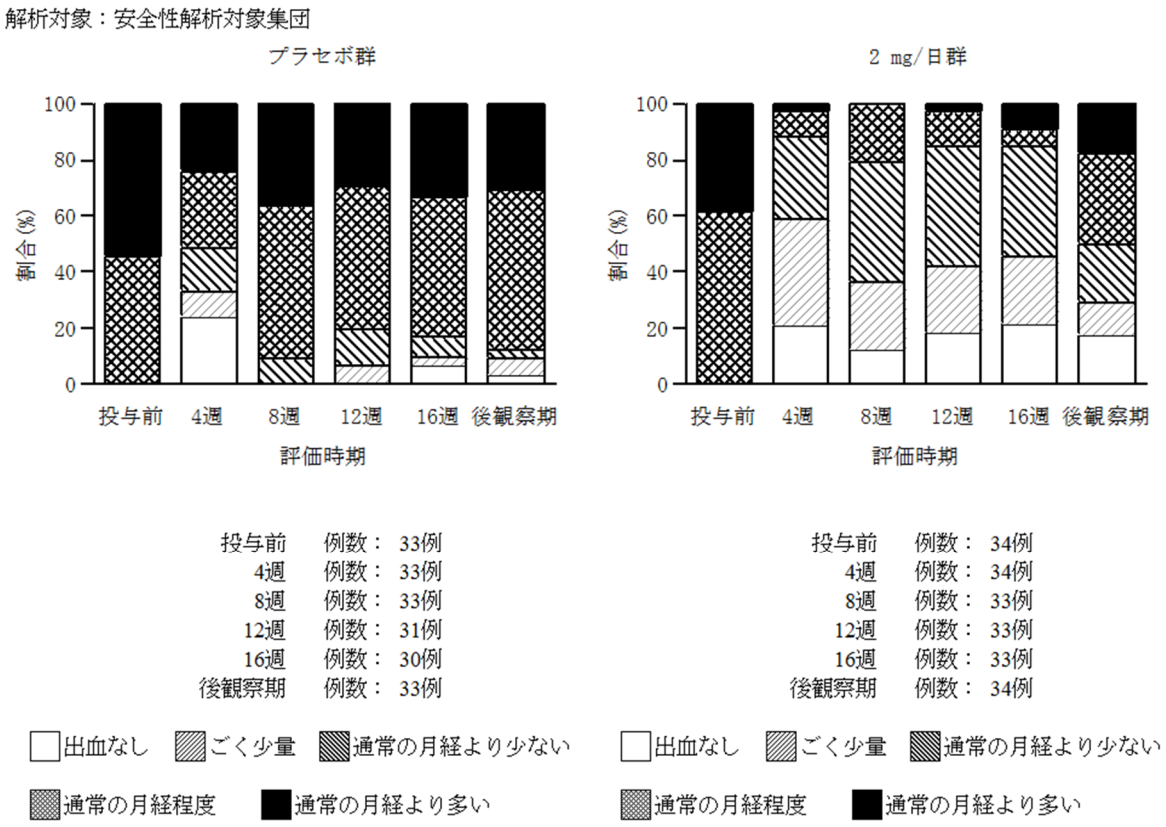
図 2.7.6.1.3-9 性器出血の日数（28 日ごと）の推移

2） 性器出血の程度

各評価時期（28 日ごと）の最も重い性器出血の程度を「各評価時期の性器出血の程度」とし、推移グラフを図 2.7.6.1.3-10 に示した。

性器出血の程度（28 日ごと）において、「通常の月経程度」もしくは「通常の月経より多い」の性器出血を発現した被験者の割合は、プラセボ群の投与前、投与 4 週、8 週、12 週、16 週時および後観察期にそれぞれ 100%（33/33 例）、51.5%（17/33 例）、90.9%（30/33 例）、80.6%（25/31 例）、83.3%（25/30 例）および 87.9%（29/33 例）であった。投与開始時月経を集計に含めなかった投与 4 週時の割合が減少したものの、それ以外は各評価時期に大きな変動は認められなかった。2 mg/日群では、それぞれ 100%（34/34 例）、11.8%（4/34 例）、21.2%（7/33 例）、15.2%（5/33 例）、15.2%（5/33 例）および 50.0%（17/34 例）であった。2 mg/日群では、投与前はプラセボ群と同程度の割合であったが、治験薬投与中は減少した。「ごく少量」もしくは「通常の月経より少ない」の性器出血を発現した被験者の割合は、2 mg/日群では、投与前あるいはプラセボ群に比し、治験薬投与中に増加した。

また、性器出血の程度別発現日数の割合は、プラセボ群では、投与前、投与中および後観察期で、いずれの性器出血の程度についても大きな変化は認められなかった。2 mg/日群では、投与前に比し、投与中の「出血なし」の割合が減少し、「ごく少量」および「通常の月経より少ない」の割合がいずれも増加したものの、「通常の月経程度」および「通常の月経より多い」の割合がいずれも減少した。



（資料番号 5.3.5.1.3　図 12.5-2 から引用）

図 2.7.6.1.3-10　性器出血の程度（28 日ごと）の帯グラフ

（4） 月経の程度および再来月経発来までの日数

後観察期中に妊娠した 1 例（症例番号 3063、プラセボ群）を除き、66 例で再来月経が確認された。このうち、再来月経の程度および日数を評価可能であった 65 例について、月経の程度のシフトテーブルを表 2.7.6.1.3-40 に、投与終了から再来月経までの日数を表 2.7.6.1.3-41 に示した。

後観察期の月経の程度が投与前より重くなった被験者は、プラセボ群で 2 例および 2 mg/日群で 5 例であった。

投与終了日（または中止日）から再来月経発来までの日数（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 18.5±6.5 日および 2 mg/日群で 28.3±9.3 日であった。

後観察期の月経の日数は、各投与群ともに投与前と同程度であった。

再来月経に関する有害事象は、プラセボ群で 1 例 1 件（軽度の月経過多）が認められた（症例番号 3034）。因果関係は否定され、後観察期中に回復した。

以下に、後観察期に妊娠し、再来月経が確認されなかった 1 例（症例番号 3063）および再来月経の程度を評価できなかった 1 例（症例番号 3038）の詳細を示した。

症例番号 3063（プラセボ群）は、後観察期において妊娠を確認したため、後観察期を中止した。なお、治験責任医師は、治験薬投与終了から十分な期間が経過していることより、胎児に対する治験薬の影響はないと考えられるため、治験としての今後の追跡は不要であるとの判断であり、医学専門家は、治験責任医師の判断で問題ないとした。

症例番号 3038（プラセボ群）は、治験薬投与開始 54 日目まで服薬したが、それ以降、治験薬投与開始 73 日目に相当する日まで、被験者は出血時の経腟超音波断層法検査が不快であったことなどを理由に治験を中止したいと考え、治験薬を服薬しなかった。治験薬投与開始 73 日目に相当する日に来院し、治験薬投与期を中止した（中止理由：被験者都合および連続 15 回以上未服薬）。さらに、子宮腺筋症の治療のため併用禁止薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール）の処方が必要であると判断され、後観察期を中止した。再来月経期間中に後観察期を中止したため、再来月経終了日および月経の程度を確認できず、再来月経の程度および日数を評価できなかった。

閉経に関するコメントの入手を要した被験者は認められなかった。

表 2.7.6.1.3-40 月経の程度のシフトテーブル

解析対象：安全性解析対象集団

投与群	評価時期		後観察期			合計
			通常の月経より少ない	通常の月経程度(過多月経なし)	通常の月経より多い(過多月経)	
プラセボ群	投与前	通常の月経より少ない	0	0	0	0
		通常の月経程度(過多月経なし)	0	11	2	13
		通常の月経より多い(過多月経)	2	8	8	18
	合計		2	19	10	31
2 mg/日群	投与前	通常の月経より少ない	0	0	0	0
		通常の月経程度(過多月経なし)	2	14	5	21
		通常の月経より多い(過多月経)	0	5	8	13
	合計		2	19	13	34

（資料番号 5.3.5.1.3 表 12.5-3 から引用）

表 2.7.6.1.3-41 再来月経までの日数の要約統計量

解析対象：安全性解析対象集団

評価時期	投与群	再来月経までの日数(日)							
		例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
後観察期	プラセボ群	31	18.5	6.5	4	13.0	20.0	25.0	29
	2 mg/日群	34	28.3	9.3	2	23.0	29.0	33.0	45

（資料番号 5.3.5.1.3 表 12.5-4 から引用）

3.6 安全性の結論

安全性解析対象 67 例（プラセボ群：33 例、2 mg/日群：34 例）について、MJR-35 の子宮腺筋症患者における安全性を検討した。

主要エンドポイントである治験薬投与開始日以降の有害事象の発現率は、プラセボ群および 2 mg/日群でそれぞれ 75.8%および 100%であった。2 mg/日群の有害事象の発現率は、Fisher の正確検定の結果、プラセボ群に比し、有意に高値であった（p=0.002）。

副次エンドポイントである治験薬投与開始日以降の副作用の発現率は、有害事象と同様の結果であった。

重篤・重度な有害事象は認められず、重要な有害事象は、4 例 6 件（プラセボ群：2 例 3 件および 2 mg/日群：2 例 3 件）であった。いずれも治験薬の投与中止または中断の原因となった有害事象であり、治験薬投与中または後観察期に回復した。

2 mg/日群で、発現率が 5%（2 例）以上であった有害事象は、高いものから順に、不正子宮出血、鼻咽頭炎、インフルエンザおよびほてりであった。副作用は、2 mg/日群で、高いも

のから順に、不正子宮出血およびほてりであった。プラセボ群に比し 2 mg/日群において、発現率が有意に高かった有害事象および副作用は不正子宮出血であった。

治験薬投与中に発現した不正子宮出血は、すべて副作用であった。不正子宮出血の副作用発現率および発現件数は、プラセボ群で 39.4%（13/33 例）に 13 件および 2 mg/日群で 97.1%（33/34 例）に 33 件であった。不正子宮出血に対する治験薬の処置は、中止が、プラセボ群で 1/13 件（7.7%）および 2 mg/日群で 0 件であった。中断が、プラセボ群で 0 件および 2 mg/日群で 1/34 件（2.9%）であったものの、その後、投与 16 週まで治験薬の投与が継続され、後観察期終了時までに消失が確認された。

不正子宮出血に伴い貧血関連の副作用が認められたが、その発現率および発現件数は、プラセボ群で 0 件および 2 mg/日群で 2.9%（1/34 例）に 1 件と少数であった。投与中止および中断はなく、併用薬剤の処置（鉄剤の経口投与）により、治験薬投与中に消失が確認された。

血液学的検査および血液生化学的検査値の変化量において、2 mg/日群で投与前あるいはプラセボ群に比し、有意な変化が散見され、基準値逸脱例数において、2 mg/日群でプラセボ群に比し、有意な変化が散見されたものの、治験期間を通じていずれの項目の平均値および中央値とも基準値内で推移し、医学的に問題となる変化とは考えられなかった。

尿検査（定性）の各項目において、2 mg/日群で投与前あるいはプラセボ群に比し、統計学的に有意な変化は認められなかった。

有害事象と判断された著しい臨床検査値異常は、プラセボ群に 2 例 2 件が認められ、2 mg/日群では該当する事象はなかった。重篤および重度の有害事象に該当するものはなく、すべて軽度の有害事象であった。

体重に関する有害事象および標準 12 誘導心電図異常は認められなかった。

性器出血の日数（28 日ごと）は、2 mg/日群では、投与 8 週時に最も増加し、以降は減少する傾向を示し、後観察期には投与前とほぼ同程度であった。治験薬投与中の性器出血の日数は、プラセボ群に比し、2 mg/日群で高値であった。

性器出血の程度（28 日ごと）は、2 mg/日群では、投与前に比し、治験薬投与中に「通常の月経程度」以上の性器出血を発現した被験者の割合が減少し、「ごく少量」もしくは「通常の月経より少ない」の性器出血を発現した被験者の割合が増加した。

再来月経は、後観察期中に妊娠した 1 例を除く 66 例で確認された。

以上より、有害事象および副作用の種類、発現率、重症度および転帰について、MJR-35 の 2 mg/日群における忍容性は良好と考えられた。

4. 考察と全般的結論

子宮腺筋症患者における MJR-35（2 mg/日）の有効性および安全性を検討した。

割付登録された被験者 68 例のうち、開始期中止例は 1 例で、67 例に治験薬が投与された。治験薬投与開始例 67 例のうち、有効性（FAS）および安全性解析対象は、ともに 67 例（プラセボ群 33 例および 2 mg/日群 34 例）であった。

【有効性】

子宮腺筋症患者の疼痛症状に対する MJR-35 の有効性を検証する目的で、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て検討した。

投与 16 週時の疼痛スコア変化量は、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められ、プラセボ群および 2 mg/日群の平均値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ-1.4（-2.0～-0.7）および-3.8（-4.5～-3.2）であった。両群の平均値の差は、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であったことから、MJR-35 の 2 mg/日群が臨床的意義のある疼痛改善作用を有することが検証された。また、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）、SF-36 QOL「身体の痛み」スコア（投与終了時）ならびに疼痛スコアの完全消失率においても同様に、2 mg/日群の疼痛改善作用が認められたことから、前述の疼痛スコア変化量における MJR-35 の有効性が確認された。

子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標では、プラセボ群に比し、2 mg/日群における子宮サイズの縮小率においては優越性が認められなかったが、子宮サイズ縮小度における改善率において 2 mg/日群の優越性が認められたことから、少なくとも MJR-35 は、子宮腺筋症患者における子宮腫大の改善に寄与する可能性が示唆された。

また、血清エストラジオール濃度を検討したところ、2 mg/日群の血清エストラジオール濃度（中央値）は、投与期間を通じて、プラセボ群に比し低値で推移した。経時的に測定された血清エストラジオール濃度（対数変換値）をすべて利用し、投与群間の比較を行ったところ統計学的に有意な群間差が認められた。子宮腺筋症はエストロゲン依存性の疾患と考えられること [3)]から、血清エストラジオール濃度の抑制により有効性に寄与する可能性が考えられた。本治験においては、平均血清エストラジオール濃度と投与 16 週時の疼痛スコア変化量、子宮サイズの縮小あるいは子宮筋層最大厚の減少との明確な関連性は認められなかったものの、疼痛スコアの完全消失例が、平均血清エストラジオール濃度 30 pg/mL 未満あるいは投与終了時の血清エストラジオール濃度 30 pg/mL 未満の区分に多く認められた。後期第 II 相試験と同様、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ことから、血清エストラジオール濃度の抑制が有効性に寄与する可能性が考えられた。

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、後期第 II 相試験において認められた有効性の再現性が確認された。

【安全性】

MJR-35 は、子宮内膜症治療薬として市販されているが、市販後に重度の貧血を伴う重篤な不正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。このため、前期第 II 相試験および後期第 II 相試験と同様に、本治験においても、不正子宮出血に対する安全性を確保する目的で、出血のリスクが高い患者を除外するための除外基準を設定するとともに、貧血を有する患者は、予め貧血を治療したのちに投与を開始する規定を設けた。

その結果、2 mg/日群において、主な副作用は不正子宮出血であり、その発現率は 97.1%とプラセボ群に比し高かったが、重篤・重度の不正子宮出血はなく、不正子宮出血による治験薬の投与中止もなかった。不正子宮出血による中断が 2 mg/日群で 1 例に認められたが、服薬を再開し、投与 16 週まで継続した。不正子宮出血に付随したと考えられる貧血関連の副作用が、2 mg/日群で 1 例に認められたが、投与中止および中断はなく、鉄剤の経口投与により、治験薬投与中に消失した。このことから、不正子宮出血発現時に適切な処置が講じられたことにより、子宮腺筋症患者における不正子宮出血に対する安全性が維持されたと考えられた。

以上より、第 III 相試験における有害事象および副作用の種類、発現率、重症度および転帰は、子宮腺筋症患者を対象とした前期第 II 相試験および後期第 II 相試験で確認されたものと同様の傾向であり、不正子宮出血は高頻度で発現するものの、適切な処置を講じることで服薬継続が可能であることから、MJR-35 の 2 mg/日投与における忍容性は良好と考えられた。

【結論】

MJR-35 の 2 mg/日投与により、子宮腺筋症患者において臨床的意義のある疼痛改善作用が認められ、良好な忍容性が認められたことから、2 mg/日が臨床推奨用量として適切と考えられることが確認された。

2.7.6.2.1 長期投与試験（試験番号 MJR3511A41［資料番号 5.3.5.2.2］）

試験方法

試験方法の概略を以下に示した。

項目	内容
治験の目的	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を検討する。
治験のデザイン	多施設共同非盲検試験
開発の相	第 III 相
治験実施医療機関	29 医療機関（日本）
公表文献	なし
組入れ基準	（1）選択基準 1） 本治験への参加を文書により同意した患者。 2） 同意取得日の年齢が満 20 歳以上の患者。 3） 月経周期を有する患者。 4） 同意取得日から Visit 2 までの月経周期において、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 2.7.6.2.1-1）で 3 点以上の患者。 5） 同意取得日から Visit 2 までの経腟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た患者。なお、磁気共鳴法検査については同意取得日前 16 週以内の検査結果をもって診断根拠とすることも可能とする。

表 2.7.6.2.1-1 疼痛スコア

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

項目	内容
組入れ基準（続き）	（2）除外基準 1） 子宮腺筋症による重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満）の既往または合併を有する患者。 2） Visit 1 の血液学的検査の結果、ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満であり、貧血の治療によっても Visit 2 に 11.0 g/dL 以上に復さない患者。 3） 同意取得日から Visit 2 までの経腟超音波断層法検査および子宮腺筋症の診断に用いた磁気共鳴法検査の結果により粘膜下筋腫を合併すると診断された患者。 4） 同意取得日から Visit 2 までの経腟超音波断層法検査の結果、著しい子宮腫大（乳児頭大（子宮体部の最大径 100.0 mm）以上あるいは子宮筋層最大厚 40.0 mm 以上）を有する患者。 5） 診断のつかない異常性器出血を認める患者、子宮内膜ポリープを有する患者、あるいは子宮内膜増殖症を有する患者。 6） ジエノゲストの服薬経験がある患者。 7） 同意取得日前 12 週以内に次の薬剤の投与を受けた患者。 (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 8） 治験期間中に次の薬剤の投与を予定している患者。 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 9） 同意取得日前 16 週以内に他の治験薬を投与された患者。 10）治験期間中に子宮腺筋症に対する外科治療を予定している患者。 11）悪性腫瘍を合併している、あるいは合併が疑われる所見を認める患者。 12）同意取得日から Visit 2 までの子宮頸部細胞診の結果、日本母性保護産婦人科医会のクラス分類におけるクラス III 以上もしくはベセスダ分類における NILM 以外の所見が認められる患者。なお、同意取得日前 12 週以内の検査結果をもって診断根拠とすることも可能とする。 13）ステロイドホルモンに対する過敏症を有する患者。 14）うつ病の合併あるいは既往を有する患者。 15）血栓症または塞栓症の合併あるいは既往を有する患者。 16）重篤な心、肝、腎、血液あるいは内分泌疾患などの合併症を有する患者。

項目	内容
組入れ基準 （続き）	17）妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者。 18）その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者。
目標被験者数	二次登録例として 135 例とした。 〔設定根拠〕 薬審第 592 号（平成 7 年 5 月 24 日）「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」において、安全性データベースの一部として採用するために最低 1 年間経過観察を必要とする症例数が 100 例としていることから､本治験においても 1 年間投与目標例数を 100 例とした。 MJR-35 の子宮内膜症患者を対象とした長期投与試験における投与中止率は 13.3%（18/135 例）であり、その両側 95%信頼区間の上限は 20.3%であった。子宮内膜症患者を対象とした後期第 II 相試験および非劣性試験（いずれも投与期間 24 週間）における投与中止率はそれぞれ 4.4%（8/183 例）および 6.2%（8/129 例）であった。 MJR-35 の子宮腺筋症患者を対象とした前期第 II 相試験（MJR3511A21）および後期第 II 相試験（MJR3511A22）の投与中止率は（いずれも投与期間 16 週間)、それぞれ 6.4%（3/47 例）および 3.8%（4/105 例）であり、子宮内膜症患者を対象とした投与期間 24 週の試験と同程度であった。 そのため、子宮腺筋症患者での長期投与における中止率は、子宮内膜症患者を対象とした長期投与における中止率と同程度であると仮定し、さらに子宮腺筋症患者においては不正子宮出血等による中止率が投与期間とともに増加するか不明であることも考慮し、子宮内膜症患者を対象とした長期投与試験の中止率の両側 95%信頼区間の上限である 20.3%より多少保守的である 25%程度の脱落を考慮して 100 例の 1 年間投与例を確保するために二次登録例を 135 例とした。
投与方法	（1）使用薬剤 以下の治験薬（Lot. No. [redacted]）を使用した。 1 mg 錠：1 錠中にジエノゲストを 1 mg 含有 （2）用法・用量および投与期間 MJR-35（1 mg 錠）を 1 日 2 回各 1 錠、52 週間経口投与とした。服薬と食事のタイミングは規定しなかった。投与開始日は月経周期第 2～5 日目とし、被験者との連絡により投与開始日を特定した。

項目	内容
有効性・安全性評価項目	（1）主要エンドポイント 投与開始日以降の有害事象 （2）副次エンドポイント 1） 安全性評価 投与開始日以降の因果関係が否定できない有害事象（副作用） 2） 有効性評価 (a) 疼痛スコア変化量 (b) 疼痛スコア改善の有無 (c) 疼痛スコア完全消失の有無 (d) VAS（下腹痛・腰痛）変化量 (e) 子宮サイズの縮小率と縮小度 (f) 子宮筋層最大厚の減少率と減少度 (g) 血清 CA125 濃度
統計手法	（1）安全性解析対象集団：二次登録された被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団。 1） 治験薬を投与された被験者 2） 治験薬投与後、安全性の評価に関するデータがある被験者 （2）有効性解析対象集団：有効性の解析に用いる解析対象は FAS とする。 FAS：二次登録された被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団。 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 （3）解析方法 1） 主要エンドポイントの解析 投与開始日以降の有害事象の発現率を算出した。 2） 副次エンドポイントの解析 (a) 安全性評価 投与開始日以降の副作用の発現率を算出した。 (b) 有効性評価 以下の項目について、要約統計量の算出または集計を行った。 a） 疼痛スコア変化量（投与 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週または投与中止時、再来月経終了時） 各評価時期の疼痛スコアー投与前（Visit 2）の疼痛スコア

項目	内容
統計手法 （続き）	b） 疼痛スコア改善の有無（投与 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週または投与中止時） 疼痛スコア変化量で-2 点以上の改善の被験者を「疼痛スコア改善例」とした。 c） 疼痛スコア完全消失の有無（投与 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週または投与中止時） 疼痛スコアが 0 となった被験者を「疼痛スコア完全消失例」とした。 d） VAS 変化量（投与 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週または投与中止時、再来月経終了時） 各評価時期の VAS－投与前（Visit 2）の VAS e） 子宮サイズ縮小率・縮小度（投与 8、16、24、32、40、48、52 週または投与中止時） 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、縮小度を 5 段階で分類 f） 子宮筋層最大厚減少率・減少度（投与 8、16、24、32、40、48、52 週または投与中止時） 投与前と各評価時期の子宮筋層最大厚を比較し減少率を算出し、減少度を 4 段階で分類 g） 血清 CA125 濃度（投与 8、16、24、32、40、48、52 週または投与中止時）
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終来院日）

結果

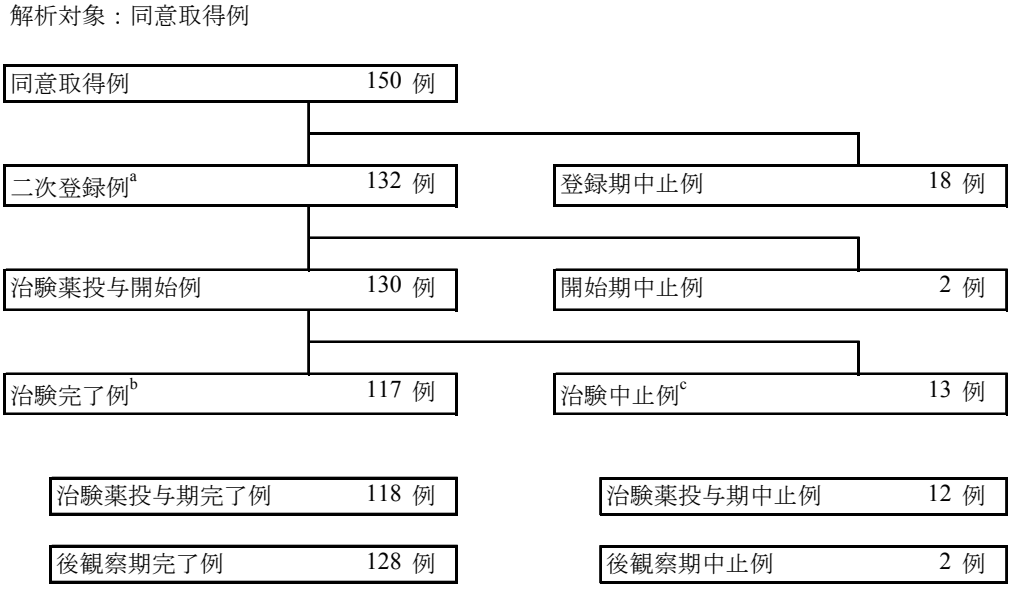
1. 対象被験者

1.1 被験者の構成

組み入れられた被験者の構成を図 2.7.6.2.1-1 に示した。

同意取得例 150 例のうち、登録期中止例が 18 例、二次登録例が 132 例であった。開始期中止例は 2 例であり、130 例に治験薬が投与された。

治験薬投与開始例 130 例のうち、治験中止例は 13 例、治験完了例は 117 例であった。



a：二次登録で適格となった被験者
b：治験薬投与期および後観察期を完了した被験者
c：治験薬投与期または後観察期を中止した被験者

（資料番号 5.3.5.2.2 図 10.1-1 から引用）

図 2.7.6.2.1-1 被験者の構成

中止被験者の集計を表 2.7.6.2.1-2 に示した。

治験薬投与期中止例の中止理由の内訳は、「有害事象」が 6 件（症例番号 4031 の子宮ポリープ、4044、4117 および 4146 の不正子宮出血、4054 のバセドウ病ならびに 4095 の閉経期症状）、「被験者都合」が 3 件（症例番号 4068、4073 および 4135）、「選択・除外基準違反」が 1 件（症例番号 4017）、「併用禁止療法」が 1 件（症例番号 4077）、「連続 15 回以上未服薬」が 1 件（症例番号 4120）であった。

表 2.7.6.2.1-2　中止被験者の集計

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 を改変）

1.2　治験実施計画書からの逸脱

同意取得例 150 例中 89 例 126 件の逸脱を認めた。

逸脱のうち、以下の区分に該当するものを重要な逸脱とした。

(1) GCP 違反または組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた場合
(2) 治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった場合
(3) 用量違反（投与規定違反）があった場合
(4) 禁止されている併用療法を行った場合
(5) 主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合
(6) その他、重要な問題があった場合

治験実施計画書からの重要な逸脱の内訳を表 2.7.6.2.1-3 に示した。

表 2.7.6.2.1-3 重要な逸脱の区分別の例数および件数

対象：同意取得例

逸脱の区分	逸脱の定義	全体		二次登録例		登録期中止例	
		例数	件数	例数	件数	例数	件数
(1)	GCP違反または組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた場合	2	2	2	2	0	0
(2)	治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった場合	0	0	0	0	0	0
(3)	用量違反（投与規定違反）があった場合	2	2	2	2	0	0
(4)	禁止されている併用療法を行った場合	2	2	2	2	0	0
(5)	主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合	0	0	0	0	0	0
(6)	その他、重要な問題があった場合	3	3	3	3	0	0
上記のいずれかに該当した被験者		9	9	9	9	0	0

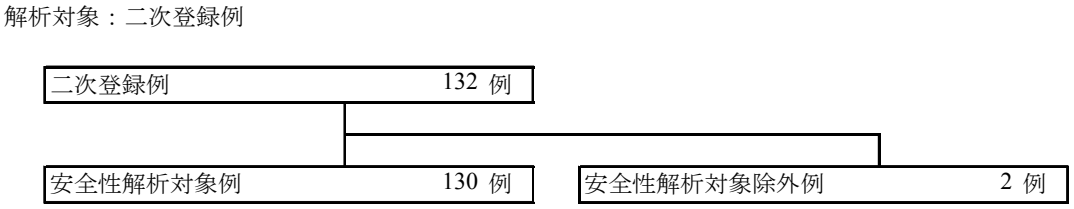
（資料番号 5.3.5.2.2 表 10.2-1 から引用）

2. 安全性の評価

2.1 治験薬が投与された症例数、期間および用量

安全性の解析に用いる解析対象は安全性解析対象集団とし、安全性解析対象の構成を図 2.7.6.2.1-2 に示した。また、安全性解析対象集団における人口統計学的変数の分布を表 2.7.6.2.1-4 に、その他の因子の分布を表 2.7.6.2.1-5 に、有効性評価指標ベースラインの分布を表 2.7.6.2.1-6 に示した。

二次登録例 132 例のうち、安全性解析対象除外例は治験薬を投与されなかった 2 例であった。



（資料番号 5.3.5.2.2 図 11.1-1 から引用）

図 2.7.6.2.1-2 安全性解析対象の構成

表 2.7.6.2.1-4 人口統計学的変数の分布

解析対象：安全性解析対象集団

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)

（資料番号 5.3.5.2.2 表 11.1-1 から引用）

表 2.7.6.2.1-5 その他の因子の分布（1/2）

解析対象：安全性解析対象集団

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

表 2.7.6.2.1-5 その他の因子の分布（2/2）

解析対象：安全性解析対象集団

項目	分類	全体 (130例)
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
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 11.1-2 から引用）

表 2.7.6.2.1-6 有効性評価指標ベースラインの分布（1/3）

解析対象：安全性解析対象集団

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 2.7.6.2.1-6 有効性評価指標ベースラインの分布（2/3）

解析対象：安全性解析対象集団

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 2.7.6.2.1-6 有効性評価指標ベースラインの分布（3/3）

解析対象：安全性解析対象集団

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 から引用）

治験薬の投与日数および総曝露量を表 2.7.6.2.1-7 に示した。

治験薬の投与日数の中央値は 369.0 日であった。総曝露量の中央値は 732.000 mg であり、2 mg/日、52 週間投与にほぼ相当する総曝露量であった。服薬率は全例 75%以上であった（資料番号 5.3.5.2.2　表 14.2-1 参照）。

表 2.7.6.2.1-7　治験薬の投与日数および総曝露量

解析対象：安全性解析対象集団

	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
治験薬の投与日数(日)	130	347.1	77.6	4	366.0	369.0	373.0	379
治験薬の総曝露量(mg)	130	685.262	155.276	8.00	725.000	732.000	741.000	757.00

（資料番号 5.3.5.2.2　表 11.1-4 から引用）

2.2　有害事象

治験薬投与期および後観察期の有害事象を集計した。

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.2.1-8 に、3 ヵ月ごとの発現時期別による初発の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.2.1-9 に示した。

有害事象の発現率は 99.2%（129/130 例）、副作用の発現率は 97.7%（127/130 例）であった。

重度の有害事象の発現例数および件数は 1 例 1 件であり副作用であった。死亡およびその他の重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数および件数は 6 例 6 件であり、いずれも副作用であった。

3 ヵ月ごとの発現時期別による初発の有害事象発現例における発現率は、投与 12 週まででは 96.2%（125/130 例）、12 週～24 週では 0.8%（1/126 例）、24～36 週では 1.7%（2/121 例）、36～48 週では 0%（0/119 例）、48 週以降では 0.8%（1/118 例）、治験薬投与終了後では 0%（0/130 例）であった。初発の副作用発現例における発現率は、投与 12 週まででは 94.6%（123/130 例）、12 週～24 週では 0.8%（1/126 例）、24～36 週では 1.7%（2/121 例）、36～48 週では 0%（0/119 例）、48 週以降では 0%（0/118 例）、治験薬投与終了後では 0.8%（1/130 例）であった。

3 ヵ月ごとの発現時期別による重度の有害事象および副作用の発現率は、投与 12 週まででは 0%（0/130 例）、12 週～24 週では 0.8%（1/126 例）、24～36 週では 0%（0/121 例）、36～48 週では 0%（0/119 例）、48 週以降では 0%（0/118 例）、治験薬投与終了後では 0%（0/130 例）であった。

3 ヵ月ごとの発現時期別による治験薬の投与中止に至った有害事象および副作用の発現率は、投与 12 週まででは 3.8%（5/130 例）、12 週～24 週では 0.8%（1/126 例）、24～36 週では

0%（0/121 例）、36～48 週では 0%（0/119 例）、48 週以降では 0%（0/118 例）、治験薬投与終了後では 0%（0/130 例）であった。

表 2.7.6.2.1-8　有害事象の簡潔な要約

解析対象：安全性解析対象集団

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

（資料番号 5.3.5.2.2　表 11.2-1 から引用）

表 2.7.6.2.1-9　発現時期別による有害事象の簡潔な要約（1/2）

解析対象：安全性解析対象集団
部分集団：発現時期(3ヵ月ごと)

	治験薬投与中					
	～12週 (130例)		12週～24週 (126例)		24週～36週 (121例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	125	(96.2)	1	(0.8)	2	(1.7)
副作用	123	(94.6)	1	(0.8)	2	(1.7)
重度の有害事象	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
重度の副作用	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他の重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他の重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	5	(3.8)	1	(0.8)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	5	(3.8)	1	(0.8)	0	(0.0)

表 2.7.6.2.1-9　発現時期別による有害事象の簡潔な要約（2/2）

解析対象：安全性解析対象集団
部分集団：発現時期(3ヵ月ごと)

	治験薬投与中				治験薬投与終了後	
	36週～48週 (119例)		48週以降 (118例)		(130例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
有害事象	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
重度の有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重度の副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他の重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他の重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

初発の有害事象（副作用）を集計対象とする

（資料番号 5.3.5.2.2　表 11.2-2 から引用）

（2） 有害事象の分析

1） 有害事象および副作用の発現率

治験薬投与期および後観察期に発現した有害事象および副作用を、表 2.7.6.2.1-10 および表 2.7.6.2.1-11 に示した。

有害事象の発現率は 99.2%（129/130 例）であった。不正子宮出血が最も高く 96.9%（126/130 例）であり、次いで鼻咽頭炎 46.2%（60/130 例）、ほてり 8.5%（11/130 例）、蕁麻疹 6.2%（8/130 例）、外陰部腟カンジダ症 6.2%（8/130 例）、湿疹 5.4%（7/130 例）および悪心 5.4%（7/130 例）の順であった。

副作用の発現率は 97.7%（127/130 例）であった。不正子宮出血が最も高く 96.9%（126/130 例）であり、次いでほてり 7.7%（10/130 例）、閉経期症状 4.6%（6/130 例）および悪心 3.8%（5/130 例）の順であった。

表 2.7.6.2.1-10 有害事象（1/5）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象		
	全体 (130例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	129	(99.2)	530
感染症および寄生虫症	75	(57.7)	171
鼻咽頭炎	60	(46.2)	107
外陰部腟カンジダ症	8	(6.2)	8
インフルエンザ	5	(3.8)	5
細菌性腟炎	5	(3.8)	5
膀胱炎	4	(3.1)	6
胃腸炎	3	(2.3)	3
陰部ヘルペス	3	(2.3)	3
咽頭炎	3	(2.3)	4
上気道感染	3	(2.3)	4
外陰部炎	3	(2.3)	3
気管支炎	2	(1.5)	2
ウイルス性胃腸炎	2	(1.5)	2
鼻炎	2	(1.5)	2
口腔ヘルペス	2	(1.5)	2
急性副鼻腔炎	1	(0.8)	1
ウイルス性結膜炎	1	(0.8)	1
蓄膿	1	(0.8)	1
毛包炎	1	(0.8)	1
麦粒腫	1	(0.8)	1
乳腺炎	1	(0.8)	2
爪囲炎	1	(0.8)	1
耳下腺炎	1	(0.8)	1
百日咳	1	(0.8)	1
歯髄炎	1	(0.8)	1
扁桃炎	1	(0.8)	1
皮膚細菌感染	1	(0.8)	1
ヘリコバクター感染	1	(0.8)	1
ノロウイルス性胃腸炎	1	(0.8)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	(4.6)	6
子宮平滑筋腫	5	(3.8)	5
肛門性器疣贅	1	(0.8)	1
血液およびリンパ系障害	4	(3.1)	4
貧血	4	(3.1)	4
免疫系障害	2	(1.5)	2
季節性アレルギー	2	(1.5)	2

表 2.7.6.2.1-10 有害事象（2/5）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)		有害事象 全体 (130例)		
		発現例数	発現率(%)	発現件数
内分泌障害		1	(0.8)	1
	バセドウ病	1	(0.8)	1
精神障害		10	(7.7)	10
	不眠症	3	(2.3)	3
	易刺激性	3	(2.3)	3
	心因性疼痛障害	1	(0.8)	1
	身体表現性消化管系障害	1	(0.8)	1
	ストレス	1	(0.8)	1
	不安障害	1	(0.8)	1
神経系障害		10	(7.7)	12
	頭痛	6	(4.6)	7
	浮動性めまい	2	(1.5)	2
	傾眠	2	(1.5)	2
	感覚鈍麻	1	(0.8)	1
眼障害		2	(1.5)	2
	眼乾燥	1	(0.8)	1
	結膜充血	1	(0.8)	1
耳および迷路障害		3	(2.3)	4
	回転性めまい	2	(1.5)	3
	頭位性回転性めまい	1	(0.8)	1
心臓障害		4	(3.1)	6
	動悸	4	(3.1)	6
血管障害		11	(8.5)	12
	ほてり	11	(8.5)	12
呼吸器、胸郭および縦隔障害		6	(4.6)	10
	咳嗽	2	(1.5)	2
	鼻出血	2	(1.5)	2
	喘息	1	(0.8)	2
	息詰まり感	1	(0.8)	1
	アレルギー性鼻炎	1	(0.8)	1
	口腔咽頭痛	1	(0.8)	2

表 2.7.6.2.1-10 有害事象（3/5）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)		有害事象 全体 (130例) 発現例数	発現率 (%)	発現件数
胃腸障害		37	(28.5)	50
	悪心	7	(5.4)	9
	上腹部痛	6	(4.6)	6
	腹部不快感	5	(3.8)	5
	齲歯	4	(3.1)	5
	下痢	4	(3.1)	5
	胃炎	4	(3.1)	4
	便秘	3	(2.3)	3
	下腹部痛	2	(1.5)	3
	胃食道逆流性疾患	2	(1.5)	2
	嘔吐	2	(1.5)	2
	腹痛	1	(0.8)	1
	虚血性大腸炎	1	(0.8)	1
	口内乾燥	1	(0.8)	1
	口内炎	1	(0.8)	2
	歯痛	1	(0.8)	1
皮膚および皮下組織障害		33	(25.4)	41
	蕁麻疹	8	(6.2)	10
	湿疹	7	(5.4)	8
	ざ瘡	4	(3.1)	4
	接触性皮膚炎	4	(3.1)	4
	多汗症	3	(2.3)	3
	脱毛症	2	(1.5)	2
	血管浮腫	1	(0.8)	1
	皮膚嚢腫	1	(0.8)	1
	皮膚炎	1	(0.8)	1
	アレルギー性皮膚炎	1	(0.8)	1
	皮下出血	1	(0.8)	1
	寝汗	1	(0.8)	1
	痒疹	1	(0.8)	1
	発疹	1	(0.8)	1
	皮膚剥脱	1	(0.8)	2

表 2.7.6.2.1-10 有害事象（4/5）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象		
	全体 (130例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数
筋骨格系および結合組織障害	16	(12.3)	19
背部痛	6	(4.6)	6
筋骨格硬直	3	(2.3)	3
関節痛	2	(1.5)	2
椎間板突出	2	(1.5)	2
関節炎	1	(0.8)	1
頚部痛	1	(0.8)	1
変形性関節症	1	(0.8)	1
四肢痛	1	(0.8)	1
顎痛	1	(0.8)	1
筋骨格系胸痛	1	(0.8)	1
腎および尿路障害	3	(2.3)	3
頻尿	3	(2.3)	3
生殖系および乳房障害	127	(97.7)	148
不正子宮出血	126	(96.9)	127
閉経期症状	6	(4.6)	6
乳房不快感	4	(3.1)	5
乳房痛	3	(2.3)	3
子宮頚部びらん	1	(0.8)	1
性交困難	1	(0.8)	1
希発月経	1	(0.8)	1
卵巣嚢胞	1	(0.8)	1
陰部そう痒症	1	(0.8)	1
子宮ポリープ	1	(0.8)	1
外陰腟不快感	1	(0.8)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(9.2)	14
浮腫	4	(3.1)	4
倦怠感	3	(2.3)	3
胸痛	2	(1.5)	2
発熱	2	(1.5)	3
顔面浮腫	1	(0.8)	1
疲労	1	(0.8)	1

表 2.7.6.2.1-10 有害事象（5/5）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)		有害事象 全体 (130例) 発現例数	発現率 (%)	発現件数
臨床検査		7	(5.4)	8
	肝機能検査異常	2	(1.5)	2
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)	1
	血中カリウム増加	1	(0.8)	1
	心電図ＱＴ延長	1	(0.8)	1
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)	1
	尿中ブドウ糖陽性	1	(0.8)	1
	体重増加	1	(0.8)	1
傷害、中毒および処置合併症		6	(4.6)	7
	節足動物刺傷	1	(0.8)	1
	手骨折	1	(0.8)	1
	裂傷	1	(0.8)	1
	靭帯捻挫	1	(0.8)	1
	創傷	1	(0.8)	1
	熱傷	1	(0.8)	1
	歯牙破折	1	(0.8)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

（資料番号 5.3.5.2.2 表 14.2-2 から引用）

表 2.7.6.2.1-11 副作用（1/2）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)		副作用 全体 (130例)		
		発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体		127	(97.7)	229
感染症および寄生虫症		6	(4.6)	8
	陰部ヘルペス	2	(1.5)	2
	外陰部炎	2	(1.5)	2
	細菌性膣炎	2	(1.5)	2
	耳下腺炎	1	(0.8)	1
	外陰部膣カンジダ症	1	(0.8)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		4	(3.1)	4
	子宮平滑筋腫	4	(3.1)	4
血液およびリンパ系障害		4	(3.1)	4
	貧血	4	(3.1)	4
内分泌障害		1	(0.8)	1
	バセドウ病	1	(0.8)	1
精神障害		5	(3.8)	5
	不眠症	3	(2.3)	3
	易刺激性	2	(1.5)	2
神経系障害		5	(3.8)	5
	頭痛	3	(2.3)	3
	浮動性めまい	1	(0.8)	1
	傾眠	1	(0.8)	1
耳および迷路障害		2	(1.5)	3
	回転性めまい	2	(1.5)	3
心臓障害		3	(2.3)	4
	動悸	3	(2.3)	4
血管障害		10	(7.7)	10
	ほてり	10	(7.7)	10
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	(0.8)	1
	息詰まり感	1	(0.8)	1
胃腸障害		10	(7.7)	11
	悪心	5	(3.8)	5
	腹部不快感	1	(0.8)	1
	下腹部痛	1	(0.8)	1
	便秘	1	(0.8)	1
	下痢	1	(0.8)	2
	胃食道逆流性疾患	1	(0.8)	1

表 2.7.6.2.1-11 副作用（2/2）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用 全体 (130例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数
皮膚および皮下組織障害	13	(10.0)	15
多汗症	3	(2.3)	3
蕁麻疹	3	(2.3)	3
ざ瘡	2	(1.5)	2
脱毛症	2	(1.5)	2
湿疹	2	(1.5)	2
接触性皮膚炎	1	(0.8)	1
寝汗	1	(0.8)	1
痒疹	1	(0.8)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.8)	1
筋骨格硬直	1	(0.8)	1
腎および尿路障害	1	(0.8)	1
頻尿	1	(0.8)	1
生殖系および乳房障害	127	(97.7)	144
不正子宮出血	126	(96.9)	126
閉経期症状	6	(4.6)	6
乳房不快感	4	(3.1)	5
乳房痛	2	(1.5)	2
性交困難	1	(0.8)	1
希発月経	1	(0.8)	1
卵巣嚢胞	1	(0.8)	1
陰部そう痒症	1	(0.8)	1
子宮ポリープ	1	(0.8)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(4.6)	7
倦怠感	3	(2.3)	3
浮腫	3	(2.3)	3
胸痛	1	(0.8)	1
臨床検査	4	(3.1)	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)	1
血中カリウム増加	1	(0.8)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)	1
肝機能検査異常	1	(0.8)	1
体重増加	1	(0.8)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

（資料番号 5.3.5.2.2 表 14.2-3 から引用）

2） 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象の発現率は、軽度 99.2 %（129/130 例）、中等度 13.8%（18/130 例）および重度 0.8%（1/130 例）であった。副作用の発現率は、軽度 96.9%（126/130 例）、中等度 3.1%（4/130 例）および重度 0.8%（1/130 例）であった。重度の副作用は貧血（症例番号 4102）の 1 例 1 件であり、詳細を「2.3（2）重要な有害事象」に記載した。

3） 有害事象の発現時期

3 ヵ月ごとの発現時期別による 2%以上発現した有害事象および副作用を表 2.7.6.2.1-12 および表 2.7.6.2.1-13 に示した。

投与 12 週までに 5%以上発現した有害事象は、不正子宮出血 93.8%（122/130 例）、鼻咽頭炎 23.1%（30/130 例）およびほてり 6.2%（8/130 例）、12 週～24 週では鼻咽頭炎 15.9%（20/126 例）、24～36 週以降では 5%以上発現した有害事象はなかった。同様に副作用では、投与 12 週まででは不正子宮出血 93.8%（122/130 例）およびほてり 6.2%（8/130 例）、12 週～24 週以降では 5%以上発現した副作用はなかった。

副作用のうち最も発現率が高かった不正子宮出血 126 例の発現時期は、投与 12 週までが 122 例とほとんどであり、12 週～24 週、24 週～36 週、36 週～48 週、48 週以降および治験薬投与終了後の発現は、それぞれ 1 例、2 例、0 例、0 例および 1 例であり、いずれも軽度であった。

また、重度の副作用および投与中止に至った副作用の発現時期を検討したところ、投与 12 週までが、不正子宮出血（症例番号 4044、4117、4146）、バセドウ病（症例番号 4054）および閉経期症状（症例番号 4095）の 5 例、12 週～24 週が貧血（症例番号 4102）および子宮ポリープ（症例番号 4031）の 2 例であり、24～36 週以降では重度の副作用および投与中止に至った副作用の発現はなかった。

表 2.7.6.2.1-12 発現時期別による 2%以上発現した有害事象（1/2）

解析対象：安全性解析対象集団
部分集団：発現時期：3ヵ月ごと

PT(基本語)	有害事象					
	治験薬投与中					
	～12週 (130例)		12週～24週 (126例)		24週～36週 (121例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
不正子宮出血	122	(93.8)	1	(0.8)	2	(1.7)
鼻咽頭炎	30	(23.1)	20	(15.9)	4	(3.3)
ほてり	8	(6.2)	1	(0.8)	0	
蕁麻疹	2	(1.5)	3	(2.4)	2	(1.7)
外陰部腟カンジダ症	2	(1.5)	1	(0.8)	1	(0.8)
湿疹	2	(1.5)	0		4	(3.3)
悪心	6	(4.6)	1	(0.8)	0	
上腹部痛	0		3	(2.4)	0	
背部痛	2	(1.5)	1	(0.8)	1	(0.8)
頭痛	3	(2.3)	2	(1.6)	0	
閉経期症状	3	(2.3)	2	(1.6)	1	(0.8)
腹部不快感	3	(2.3)	0		1	(0.8)
インフルエンザ	1	(0.8)	4	(3.2)	0	
子宮平滑筋腫	0		1	(0.8)	2	(1.7)
細菌性腟炎	1	(0.8)	2	(1.6)	0	
ざ瘡	1	(0.8)	2	(1.6)	1	(0.8)
貧血	0		1	(0.8)	0	
膀胱炎	2	(1.5)	1	(0.8)	0	
齲歯	1	(0.8)	2	(1.6)	0	
接触性皮膚炎	1	(0.8)	0		1	(0.8)
下痢	1	(0.8)	0		2	(1.7)
胃炎	0		0		2	(1.7)
浮腫	1	(0.8)	0		0	
動悸	1	(0.8)	2	(1.6)	1	(0.8)
乳房不快感	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.7)
乳房痛	2	(1.5)	1	(0.8)	0	
便秘	1	(0.8)	0		0	
胃腸炎	0		1	(0.8)	2	(1.7)
陰部ヘルペス	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
多汗症	1	(0.8)	0		1	(0.8)
不眠症	2	(1.5)	0		1	(0.8)
易刺激性	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
倦怠感	2	(1.5)	1	(0.8)	0	
咽頭炎	2	(1.5)	1	(0.8)	0	
頻尿	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
上気道感染	3	(2.3)	0		0	
外陰部炎	1	(0.8)	2	(1.6)	0	
筋骨格硬直	0		2	(1.6)	1	(0.8)

表 2.7.6.2.1-12 発現時期別による 2%以上発現した有害事象（2/2）

解析対象：安全性解析対象集団
部分集団：発現時期：3ヵ月ごと

PT(基本語)	有害事象					
	治験薬投与中				治験薬投与終了後	
	36週～48週 (119例)		48週以降 (118例)		(130例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
不正子宮出血	0		0		1	(0.8)
鼻咽頭炎	3	(2.5)	2	(1.7)	1	(0.8)
ほてり	0		1	(0.8)	1	(0.8)
蕁麻疹	0		1	(0.8)	0	
外陰部腟カンジダ症	2	(1.7)	2	(1.7)	0	
湿疹	1	(0.8)	0		0	
悪心	0		0		0	
上腹部痛	2	(1.7)	0		1	(0.8)
背部痛	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
頭痛	1	(0.8)	0		0	
閉経期症状	0		0		0	
腹部不快感	0		1	(0.8)	0	
インフルエンザ	0		0		0	
子宮平滑筋腫	0		1	(0.8)	1	(0.8)
細菌性腟炎	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
ざ瘡	0		0		0	
貧血	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)
膀胱炎	1	(0.8)	0		0	
齲歯	1	(0.8)	0		0	
接触性皮膚炎	2	(1.7)	0		0	
下痢	1	(0.8)	0		0	
胃炎	0		0		2	(1.5)
浮腫	3	(2.5)	0		0	
動悸	0		0		0	
乳房不快感	0		0		0	
乳房痛	0		0		0	
便秘	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
胃腸炎	0		0		0	
陰部ヘルペス	1	(0.8)	0		0	
多汗症	1	(0.8)	0		0	
不眠症	0		0		0	
易刺激性	1	(0.8)	0		0	
倦怠感	0		0		0	
咽頭炎	0		0		0	
頻尿	1	(0.8)	0		0	
上気道感染	0		0		0	
外陰部炎	0		0		0	
筋骨格硬直	0		0		0	

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0
初発の有害事象（副作用）を集計対象とする
（資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-5 から引用）

表 2.7.6.2.1-13 発現時期別による 2%以上発現した副作用（1/2）

解析対象：安全性解析対象集団
部分集団：発現時期：3ヵ月ごと

PT(基本語)	副作用					
	治験薬投与中					
	～12週 (130例)		12週～24週 (126例)		24週～36週 (121例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
不正子宮出血	122	(93.8)	1	(0.8)	2	(1.7)
ほてり	8	(6.2)	1	(0.8)	0	
閉経期症状	3	(2.3)	2	(1.6)	1	(0.8)
悪心	5	(3.8)	0		0	
貧血	0		1	(0.8)	0	
子宮平滑筋腫	0		0		2	(1.7)
乳房不快感	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.7)
頭痛	2	(1.5)	1	(0.8)	0	
多汗症	1	(0.8)	0		1	(0.8)
不眠症	2	(1.5)	0		1	(0.8)
倦怠感	2	(1.5)	1	(0.8)	0	
浮腫	1	(0.8)	0		0	
動悸	1	(0.8)	2	(1.6)	0	
蕁麻疹	1	(0.8)	1	(0.8)	0	

表 2.7.6.2.1-13 発現時期別による 2%以上発現した副作用（2/2）

解析対象：安全性解析対象集団
部分集団：発現時期：3ヵ月ごと

PT(基本語)	副作用					
	治験薬投与中				治験薬投与終了後	
	36週～48週 (119例)		48週以降 (118例)		(130例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
不正子宮出血	0		0		1	(0.8)
ほてり	0		1	(0.8)	0	
閉経期症状	0		0		0	
悪心	0		0		0	
貧血	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)
子宮平滑筋腫	0		1	(0.8)	1	(0.8)
乳房不快感	0		0		0	
頭痛	0		0		0	
多汗症	1	(0.8)	0		0	
不眠症	0		0		0	
倦怠感	0		0		0	
浮腫	2	(1.7)	0		0	
動悸	0		0		0	
蕁麻疹	0		1	(0.8)	0	

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0
初発の有害事象（副作用）を集計対象とする
（資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-6 から引用）

4） 追跡調査を実施した有害事象

後観察期終了時までに転帰が「未回復」または「軽快」であった有害事象は、20 例/32 件であった。そのうち副作用は 11 例 15 件であり、回復または後観察期開始後 16 週まで追跡調査を実施した。後観察期開始後 16 週までに転帰が「未回復」であった副作用は 4 例 5 件であり、詳細を以下に示した。

軽度の子宮平滑筋腫（症例番号 4045）は、治験薬投与開始 178 日目に発現し、後観察期においても回復せず追跡調査を実施した。追跡調査を実施しても転帰は「未回復」であったが、治験責任医師は、「現時点で子宮筋腫のサイズは増大せず安定。臨床症状は認められず、特に治療を要するものではないことから、治験としての追跡調査は終了とし、今後は通常診療下で経過観察することで問題ない」と判断し、追跡調査を終了した。

軽度の子宮平滑筋腫（症例番号 4061）は、治験薬投与開始 353 日目に発現し、後観察期においても回復せず追跡調査を実施した。追跡調査を実施しても転帰は「未回復」であったが、治験責任医師は、「現時点で子宮筋腫のサイズは増大せず安定。臨床症状は認められず、特に

治療を要するものではないことから、治験としての追跡調査は終了とし、今後は通常診療下で経過観察することで問題ない」と判断し、追跡調査を終了した。

軽度の子宮平滑筋腫（症例番号 4069）は、治験薬投与開始 170 日目に合併症「子宮平滑筋腫」の増大により発現し、後観察期においても回復せず追跡調査を実施した。追跡調査を実施しても転帰は「未回復」であったが、治験責任医師は、「20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で本有害事象発現時点よりさらなる子宮筋腫のサイズの増大は認められず安定。臨床症状は認められず、特段の治療を要するものではないことより、治験としての追跡調査は終了し、今後は通常診療下で経過観察とすることで問題ない」と判断し、追跡調査を終了した。

軽度の筋骨格硬直（症例番号 4102、医師記載名「手指のこわばり」）は、治験薬投与開始 218 日目に発現し、後観察期においても回復せず追跡調査を実施した。追跡調査を実施しても転帰は「未回復」であったが、治験責任医師は、「「手指のこわばり」の自覚症状は、現時点で回復に至らないものの、無治療で日常生活に特段の支障はないことから、治験としての追跡調査は終了とし、今後は通常診療下で経過観察とすることで問題ない」と判断し、追跡調査を終了した。

軽度の子宮平滑筋腫（症例番号 4102）は、治験薬投与終了 21 日後に発現し、後観察期においても回復せず追跡調査を実施した。追跡調査を実施しても転帰は「未回復」であったが、治験責任医師は、「20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で子宮筋腫のサイズの増大は認められず安定。臨床症状は認められず、特段の治療を要するものではないことから、治験としての追跡調査は終了とし、今後は通常診療下で経過観察することで問題ない」と判断し、追跡調査を終了した。

5） 注目すべき有害事象

MJR-35 の子宮腺筋症患者における不正子宮出血による安全性に特に注目すべきと考え、治験薬投与中の注目すべき有害事象として、不正子宮出血および貧血関連の有害事象および副作用を集計した。貧血関連の有害事象は、重度の貧血 1 例（症例番号 4102）および軽度の貧血 2 例であった。注目すべき有害事象はすべて副作用であった。なお、治験薬投与終了後、再来月経発来までに新たに発現した軽度の不正子宮出血 2 例 2 件および再来月経終了後に新たに発現した軽度の貧血 1 例 1 件は、本項の集計には含めなかった。

(a) 不正子宮出血

不正子宮出血の副作用発現率および発現件数は、96.2%（125/130 例）に 125 件であった。

不正子宮出血発現例における投与開始から発現までの日数（中央値）は 19.0 日であり、投与 4 週までの発現例が多かった（2.2（2）3）有害事象の発現時期を参照）。消失時期は、治験薬投与中が 50/125 件（40.0%）であり、治験薬投与終了後が 75/125 件（60.0%）であった。後観察期終了時までに、全件で消失が確認された。

不正子宮出血に対する治験薬の処置は、中止が 3/125 件（2.4%）、中断が 14/125 件（11.2%）であった。中断の内容は、5 日間の休薬（症例番号 4030、4125）、6 日間の休薬（症例番号 4051、4052、4073、4081、4097、4112）、7 日間の休薬（症例番号 4076、4121）および 3～7 日間の

複数回の休薬（症例番号 4067、4099、4102、4118）であった。投与中止例の不正子宮出血は、投与中止後に回復した（症例番号 4044、4117、4146）。治験薬投与の中止および中断に至った各症例の詳細を、「2.3（2）重要な有害事象」に記載した。

不正子宮出血に対する併用薬剤または併用療法の処置は、15/125 件（12.0%）と少数であった。処置の内容は、止血剤、漢方製剤、鉄剤もしくはビタミン剤の経口投与または腟洗浄であった。

重度の不正子宮出血はなく、中等度の不正子宮出血は 2/125 件（1.6%）と少数であり、ほとんどが軽度であった。中等度の不正子宮出血の 2 例（症例番号 4051、4102）で治験薬投与の中断があり、詳細を「2.3（2）重要な有害事象」に記載した。

(b) 貧血関連の有害事象

貧血関連の副作用発現率および発現件数は、2.3%（3/130 例）に 3 件（症例番号 4099、4100、4102）であった。

症例番号 4102 では、中等度の不正子宮出血に伴い、治験薬投与開始 90 日目より発現し、重度の貧血と判断された。治験薬投与の中断があり、中断の内容は 7 日間の休薬であった。詳細を、「2.3（2）重要な有害事象」に記載した。治験薬投与の中断による不正子宮出血の減少に加え、含糖酸化鉄の静脈内投与および鉄剤内服治療により治験薬投与中に回復した。

他の 2 例では、軽度の不正子宮出血に伴い、治験薬投与開始 255 日目および 341 日目より発現し、いずれも軽度の貧血と判断された。治験薬投与の中止および中断はなく、鉄剤内服治療もしくは含糖酸化鉄の静脈内投与および鉄剤内服治療の併用により治験薬投与中に回復した。

(c) 注目すべき有害事象の部分集団での検討

背景因子、ベースラインおよび平均血清エストラジオール濃度の部分集団において、注目すべき有害事象である不正子宮出血の副作用および貧血関連の副作用の発現例数および発現件数を集計し、表 2.7.6.2.1-14 に示した。

不正子宮出血の副作用の発現率は、96.2%と高値であり、また、貧血関連の副作用の発現率は 2.3%と低値であったことから、発現例数および発現件数との関連性を示唆する部分集団を特定することができなかった。

また、注目すべき有害事象のうち、治験薬の中止または中断に至った 17 例（症例番号 4030、4044、4051、4052、4067、4073、4076、4081、4097、4099、4102、4112、4117、4118、4121、4125、4146）、重度の貧血 1 例（症例番号 4102）および中等度の不正子宮出血 2 例（症例番号 4051、4102）の計 17 例について、子宮内膜症合併の有無、子宮筋腫合併の有無との関連性を検討したが、特定の部分集団に発現が増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.6.2.1-14 注目すべき有害事象（副作用）の集計(部分集団)

解析対象：安全性解析対象集団

項目	分類	副作用							
		不正子宮出血				貧血関連の有害事象			
		全体 (130例)				全体 (130例)			
		対象例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	対象例数	発現例数	発現率(%)	発現件数
年齢	35歳未満	27	25	(92.6)	25	27	0	(0.0)	0
	35歳以上45歳未満	76	73	(96.1)	73	76	2	(2.6)	2
	45歳以上	27	27	(100.0)	27	27	1	(3.7)	1
体重	50 kg未満	24	24	(100.0)	24	24	0	(0.0)	0
(投与前)	50 kg以上60 kg未満	60	58	(96.7)	58	60	1	(1.7)	1
	60 kg以上	46	43	(93.5)	43	46	2	(4.3)	2
BMI	25 kg/m^{2}未満	106	102	(96.2)	102	106	2	(1.9)	2
(投与前)	25 kg/m^{2}以上	24	23	(95.8)	23	24	1	(4.2)	1
罹病期間	1年未満	19	19	(100.0)	19	19	0	(0.0)	0
	1年以上	111	106	(95.5)	106	111	3	(2.7)	3
妊娠	なし	36	34	(94.4)	34	36	0	(0.0)	0
の有無	あり	94	91	(96.8)	91	94	3	(3.2)	3
分娩	なし	47	44	(93.6)	44	47	0	(0.0)	0
の有無	あり	83	81	(97.6)	81	83	3	(3.6)	3
ヘモグロ	8.0 g/dL以上9.5 g/dL未満	1	1	(100.0)	1	1	0	(0.0)	0
ビン値	9.5 g/dL以上11.0 g/dL未満	12	12	(100.0)	12	12	0	(0.0)	0
(同意取得時)	11.0 g/dL以上	117	112	(95.7)	112	117	3	(2.6)	3
合併症	なし	6	6	(100.0)	6	6	0	(0.0)	0
の有無	あり	124	119	(96.0)	119	124	3	(2.4)	3
貧血の合併	なし	99	94	(94.9)	94	99	2	(2.0)	2
の有無	あり	31	31	(100.0)	31	31	1	(3.2)	1
子宮内膜症	いずれもなし	67	63	(94.0)	63	67	2	(3.0)	2
および	子宮内膜症合併	24	24	(100.0)	24	24	0	(0.0)	0
子宮筋腫の	子宮筋腫合併	24	23	(95.8)	23	24	1	(4.2)	1
合併の有無	いずれも合併	15	15	(100.0)	15	15	0	(0.0)	0
子宮サイズ	80 cm^{3}未満	49	45	(91.8)	45	49	0	(0.0)	0
(投与前)	80 cm^{3}以上160 cm^{3}未満	61	60	(98.4)	60	61	0	(0.0)	0
	160 cm^{3}以上	20	20	(100.0)	20	20	3	(15.0)	3
子宮筋層	2 cm未満	24	22	(91.7)	22	24	0	(0.0)	0
最大厚	2 cm以上3 cm未満	60	57	(95.0)	57	60	0	(0.0)	0
(投与前)	3 cm以上	46	46	(100.0)	46	46	3	(6.5)	3
子宮腺筋症	計測可能な病巣なし	101	97	(96.0)	97	101	2	(2.0)	2
病巣サイズ	4 cm^{3}未満	3	3	(100.0)	3	3	0	(0.0)	0
(投与前)	4 cm^{3}以上	26	25	(96.2)	25	26	1	(3.8)	1
子宮最大径	6 cm未満	46	41	(89.1)	41	46	0	(0.0)	0
(投与前)	6 cm以上	84	84	(100.0)	84	84	3	(3.6)	3
血清CA125	35.0 U/mL未満	93	89	(95.7)	89	93	2	(2.2)	2
濃度	35.0 U/mL以上	37	36	(97.3)	36	37	1	(2.7)	1
(投与前)									
平均血清	30 pg/mL未満	30	28	(93.3)	28	30	0	(0.0)	0
エストラ	30 pg/mL以上50 pg/mL未満	54	51	(94.4)	51	54	0	(0.0)	0
ジオール	50 pg/mL以上	46	46	(100.0)	46	46	3	(6.5)	3
濃度									

（資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-7 から引用）

2.3 死亡、その他の重篤な有害事象および重要な有害事象

（1） 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。

（2） 重要な有害事象

重要な有害事象および副作用の集計を表 2.7.6.2.1-15 および表 2.7.6.2.1-16 に示した。

重要な有害事象は、21 例 22 件であり、いずれも治験薬投与の中止または中断の原因となった。重要な副作用は 20 例 21 件であった。

注目すべき有害事象である不正子宮出血による治験薬投与の中止は、3 例（症例番号 4044、4117、4146）であった。症例番号 4044 は、6 日間の休薬を施行したが、被験者が投与中止を希望したため、投与再開せず中止に至った。症例番号 4117 は、6 日間の休薬を施行した後に投与再開したが、被験者から治験の継続は難しいとの申し出があったため、中止に至った。症例番号 4146 は、被験者が投与中止を希望したため、休薬せずに中止に至った。また、不正子宮出血による治験薬投与の中断は、14 例であった。いずれも、軽度～中等度の不正子宮出血が認められたため、出血のコントロールを目的に、休薬期間を 1 日 2 回の用法に対して連続 14 回以内で設定し、治験薬を休薬した。休薬により、いずれの症例においても休薬期間中あるいは服薬再開後に、不正子宮出血の一時的な消失あるいは軽減が確認された。

重度の貧血による治験薬の投与の中止はなく、中断は 1 例であった。本事象は中等度の不正子宮出血に伴って発現し、治験薬投与の中断による不正子宮出血の減少に加え、含糖酸化鉄の静脈内投与および鉄剤内服治療により回復した。

上記以外の治験薬投与の中止または中断は、バセドウ病、閉経期症状、子宮ポリープおよび顔面浮腫の各 1 例であった。

表 2.7.6.2.1-15 重要な有害事象の集計

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象		
	全体 (130例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	21	(16.2)	22
血液およびリンパ系障害	1	(0.8)	1
貧血	1	(0.8)	1
内分泌障害	1	(0.8)	1
バセドウ病	1	(0.8)	1
生殖系および乳房障害	19	(14.6)	19
不正子宮出血	17	(13.1)	17
閉経期症状	1	(0.8)	1
子宮ポリープ	1	(0.8)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.8)	1
顔面浮腫	1	(0.8)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

（資料番号 5.3.5.2.2 表 11.3-1 から引用）

表 2.7.6.2.1-16 重要な副作用の集計

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用		
	全体 (130例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	20	(15.4)	21
血液およびリンパ系障害	1	(0.8)	1
貧血	1	(0.8)	1
内分泌障害	1	(0.8)	1
バセドウ病	1	(0.8)	1
生殖系および乳房障害	19	(14.6)	19
不正子宮出血	17	(13.1)	17
閉経期症状	1	(0.8)	1
子宮ポリープ	1	(0.8)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

（資料番号 5.3.5.2.2 表 11.3-2 から引用）

以下に、それぞれの有害事象の詳細を示した。

症例番号 4020

被験者は、右腎切除の既往があり合併症に慢性腎臓病を有し、腎性浮腫に対しラシックスを頓用で服用していた。治験薬投与開始 2 日目の朝より、顔面浮腫があると被験者より訴えがあり、治験責任医師は軽度の顔面浮腫と判断した。治験薬との因果関係が疑われたため、8 日目から治験薬の休薬処置とした。11 日目の生化学的検査の結果、クレアチニンが 0.83 mg/dL と基準値上限より高値であり、eGFR（推算糸球体ろ過量）が 59.0 mL/分/1.73 m^2 であり、尿素窒素、総蛋白、Na、K、Cl、尿蛋白定量および定性結果は基準値範囲内であったことから、治験責任医師は合併症「慢性腎臓病」の症状の範囲内と判断した。また、顔面浮腫は自覚症状のみで他覚所見としての浮腫症状は認められなかったことから、4 日間[a]の休薬ののち治験薬の投与を再開した。治験薬の投与再開後も十分な期間、顔面浮腫の発現がないことから、顔面浮腫は治験薬投与開始 41 日目に回復と判断され、投与 52 週まで治験薬投与を継続した。

なお、治験責任医師は、クレアチニン値高値をラシックス投与の影響と考えラシックスを中止した。その後、顔面浮腫の発現がなかったことから、顔面浮腫は併用薬ラシックスの影響であり、治験薬との因果関係を否定できると判断した。

事象名	顔面浮腫
年齢	41 歳
医療機関	[redacted]
合併症	喘息、便秘、外陰部炎、季節性アレルギー、腎疾患による浮腫、慢性腎臓病
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 2 回目～[redacted] 月[redacted] 日 2 回目
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与期間中）：回復

a：休薬回数は連続 9 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、4 日間とした。

症例番号 4030

治験薬投与開始 7 日目より、投与開始時月経に引き続く軽度の不正子宮出血が発現した。ヘモグロビン値の減少は認められなかったが、「点状出血程度～通常の月経程度」の出血が断続的に発現し、疼痛も認められていることから、治験責任医師は 174 日目に治験薬の休薬処置とし、5 日間[a]の休薬後に治験薬の投与を再開した。出血は 181 日目に一旦は「出血なし」となり、その後も「点状出血程度～破綻出血程度」の出血が断続的に認められたが、ヘモグロビン値の減少は認められず、投与 52 週まで治験薬投与を継続した。

事象名	不正子宮出血
年齢	42 歳

医療機関	[redacted]
合併症	腹部不快感、筋痙縮、末梢冷感、月経前症候群、子宮平滑筋腫
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 1 回目～[redacted] 月[redacted] 日 2 回目
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 7 日後）；回復

a : 休薬回数は連続 10 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、5 日間とした。

症例番号 4031

治験薬投与開始 118 日目に、経腟エコーにて子宮内膜に影を認めたが、治験薬により脱落膜化した子宮内膜と考え経過観察とした。146 日目にソノヒステログラフィによる鑑別を行った結果、子宮内膜ポリープであることが判明したため、治験責任医師は被験者の安全性を考慮し、治験薬の投与中止と判断した。

なお、治験薬投与終了 71 日後に子宮内膜掻爬術を施行し、約 6 mm の子宮内膜ポリープを摘出した。病理組織診断の結果、悪性所見は認められなかった。その後経過観察をし、月経が 2 回認められた後の経腟エコーにて子宮内膜ポリープの再発は認められなかったことから、治験責任医師は、治験薬投与終了 147 日後に回復と判断した。

事象名	子宮ポリープ
年齢	36 歳
医療機関	[redacted]
合併症	貧血、子宮内膜症、黄疸、季節性アレルギー、検査結果偽陽性
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	中止（再投与なし）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日中止判断
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 147 日後）：回復

症例番号 4044

治験薬投与開始 6 日目より、投与開始時月経に引き続く軽度の不正子宮出血が発現した。「通常の月経程度」の出血が継続し、被験者より「気だるい、まぶたが重いような気がする」との訴えもあり、14 日目に治験薬の休薬処置とした。6 日間[a]の休薬をしたが、被験者が投与中止を希望したため、投与再開せず中止と判断した。不正子宮出血は、治験薬投与終了 6 日後に消失した。

なお、治験薬投与終了 12 日後のヘモグロビン値は、投与前の 11.7 g/dL から 10.9 g/dL に減少していたが、治験薬投与終了 28 日後に、無処置で 11.4 g/dL に復した。

事象名	不正子宮出血
年齢	41 歳
医療機関	[redacted]
合併症	頭痛、月経前症候群
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	中止（再投与なし）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日中止判断
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 6 日後）：回復

a：休薬回数は連続 14 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、6 日間とした。

症例番号 4051

治験薬投与開始 7 日目より、「通常の月経程度」に達する中等度の不正子宮出血が発現した。「点状出血程度～通常の月経程度」の出血が断続的に発現しており、113 日目に止血目的できゅう帰膠艾湯の内服処置とした。ヘモグロビン値の減少は認められなかったが、194 日目より「破綻出血程度」に達する出血が継続したことから、治験責任医師は 201 日目に治験薬の休薬処置とし、6 日間[a]の休薬後に治験薬の投与を再開した。出血は 207 日目に一旦は「出血なし」となり、その後も「点状出血程度～破綻出血程度」の出血が断続的に認められたが、ヘモグロビン値の減少は認められず、投与 52 週まで治験薬投与を継続した。

事象名	不正子宮出血
年齢	39 歳
医療機関	[redacted]
合併症	眼乾燥、子宮内膜症、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、結膜充血
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 夕～[redacted] 月[redacted] 日 朝
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 24 日後）；回復

a：休薬回数は連続 14 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、6 日間とした。

症例番号 4052

治験薬投与開始 26 日目より、「破綻出血程度」に達する軽度の不正子宮出血が発現した。ヘモグロビン値に変動は認められなかったが、「点状出血程度～破綻出血程度」の出血が断続的に発現し、87 日目より出血が継続したことから、治験責任医師は 97 日目に治験薬の休薬処置とし、6 日間[a]の休薬後に治験薬の投与を再開した。出血は 108 日目に一旦は「出血なし」となり、その後も「点状出血程度～破綻出血程度」の出血が断続的に認められ、

361 日目より「通常の月経程度」に達する出血も認められたが、ヘモグロビン値の減少は認められず、投与 52 週まで治験薬投与を継続した。	
事象名	不正子宮出血
年齢	47 歳
医療機関	[redacted]
合併症	血中尿酸減少、齲歯、胃炎、頭痛、アレルギー性鼻炎
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 2 回目～[redacted] 月[redacted] 日 1 回目
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 8 日後）；回復

a：休薬回数は連続 14 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、6 日間とした。

症例番号 4054

被験者は、他院にてバセドウ病と診断されたが同意取得時に寛解状態であり、また、糖尿病の診断にて血糖値を加療コントロール中であった。治験薬投与開始 30 日目より、他院にて血糖値の上昇を指摘され、71 日目にホットフラッシュ様症状があると被験者より訴えがあった。113 日目には尿糖が 2+となり、食欲亢進も認められることから、甲状腺ホルモン（FT4）および甲状腺刺激ホルモン（TSH）を測定したところ、FT4 が 2.5 ng/dL、TSH が 0.007 μIU/mL 以下といずれも基準値外であり、治験責任医師は軽度の「バセドウ病」（医師記載名「バセドウ病の再燃」）と判断した。食欲亢進ならびにホットフラッシュ様症状は、「バセドウ病」の随伴症状と判断され、血糖値および尿糖の上昇は食欲亢進によるものと判断された。他院にてチウラジール内服による治療を開始したが、141 日目に FT4 が 2.1 ng/dL、TSH が 0.007 μIU/mL 以下であり甲状腺機能亢進が継続していること、また、血糖値が 160 mg/dL、HbA1c が 8.2 %であり血糖値のコントロール不良であることから、146 日目に投与中止と判断した。

なお、治験薬投与終了 37 日後に食欲亢進が消失した。また、血糖値および HbA1c の値が段階的に低下し、治験薬投与終了 93 日後に基準値内となったことから、治験責任医師は回復と判断した。さらに、FT4、TSH および甲状腺ホルモン（FT3）も 66 日後以降は基準値内に低下していることから、治験責任医師は、原疾患であるバセドウ病を他院で継続してフォローすることで問題ないと判断した。

事象名	バセドウ病
年齢	43 歳
医療機関	[redacted]
合併症	貧血、バセドウ病、便秘、糖尿病、子宮内膜症、子宮平滑筋腫、季節性アレルギー

投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	中止（再投与なし）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日中止判断
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 93 日後）：回復

症例番号 4067

被験者は、合併症である貧血のため、治験薬投与前にクエン酸第一鉄ナトリウム内服治療を行った。治験薬投与開始 39 日目より、「通常の月経程度」に達する軽度の不正子宮出血が発現した。69 日目に一旦「出血なし」となったが、79 日目に再度「通常の月経程度」に達する出血が認められ、146 日目に止血目的できゅう帰膠艾湯の内服処置とした。ヘモグロビン値の減少は認められなかったものの、出血が継続したことから、治験責任医師は 206 日目に治験薬の休薬処置とした。6 日間[a]の休薬により「出血なし」となったため治験薬の投与を再開した。

253 日目より再度「破綻出血程度」に達する出血が認められた。ヘモグロビン値の減少は認められなかったが、被験者訴えに配慮した出血コントロールのため、治験責任医師は 258 日目に治験薬の休薬処置（2 回目）とした。6 日間[a]の休薬により「出血なし」となったため治験薬の投与を再開した。

283 日目より再度「通常の月経程度」に達する出血が認められた。ヘモグロビン値の減少は認められなかったが、被験者訴えに配慮した出血コントロールのため、治験責任医師は 295 日目に治験薬の休薬処置（3 回目）とし、6 日間[a]の休薬後に治験薬投与を再開した。

出血は 295 日目に「出血なし」となり、その後も「通常の月経程度」に達する出血が認められたが、ヘモグロビン値の減少は認められず、投与 52 週まで治験薬投与を継続した。

事象名	不正子宮出血
年齢	45 歳
医療機関	[redacted]
合併症	貧血、慢性胃炎、頭痛、過敏症、不眠症、片頭痛、子宮平滑筋腫
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日夕～[redacted] 月[redacted] 日朝 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日夕～[redacted] 月[redacted] 日朝 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日夕～[redacted] 月[redacted] 日朝
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 8 日後）；回復

a：休薬回数は、いずれも連続 14 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、いずれも 6 日間とした。

症例番号 4073

被験者は、合併症である貧血のため、治験薬投与前に溶性ピロリン酸第二鉄の内服治療を行った。治験薬投与開始 18 日目より、「破綻出血程度」に達する軽度の不正子宮出血が発現した。被験者から出血に対する不安の訴えがあったため、29 日目のヘモグロビン値は 12.5 g/dL であったが、治験責任医師は 30 日目に治験薬の休薬処置とした。6 日間[a]の休薬により出血なしとなったため治験薬の投与を再開したが、57 日目に被験者都合にて治験中止となった。以後、被験者の来院がなく、治験薬投与終了 51 日後の健在確認時に回復と判断された。

事象名	不正子宮出血
年齢	49 歳
医療機関	[redacted]
合併症	貧血、肝斑、齲歯、頭痛、子宮平滑筋腫
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 朝～[redacted] 月[redacted] 日 夜
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 51 日後）：回復

a：休薬回数は連続 12 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、6 日間とした。

症例番号 4076

被験者は、合併症である貧血のため、治験薬投与前よりクエン酸第一鉄ナトリウム内服治療を継続中であった。治験薬投与開始 35 日目より、「通常の月経程度」に達する軽度の不正子宮出血が発現した。107 日目に一旦「出血なし」となったが、134 日目に再度「通常の月経程度」に達する出血が認められ、169 日目のヘモグロビン値が投与前の 11.0 g/dL から 10.3 g/dL に減少し、その後も出血が継続したことから、治験責任医師は 185 日目に治験薬の休薬処置とした。7 日間[a]の休薬により「出血なし」となったため治験薬の投与を再開した。225 日目にヘモグロビン値が 11.1 g/dL に回復し、その後も「過多月経程度」に達する出血が認められたが、ヘモグロビン値の減少は認められず、投与 52 週まで治験薬投与を継続した。

事象名	不正子宮出血
年齢	44 歳
医療機関	[redacted]
合併症	貧血、子宮平滑筋腫
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日（14 回分）

転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 26 日後）；回復

a : 休薬回数は連続 14 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、7 日間とした。

症例番号 4081

被験者は、合併症である貧血のため、治験薬投与前よりクエン酸第一鉄ナトリウム内服治療を継続しており、治験薬投与前に含糖酸化鉄の静脈内投与処置も行われていたが、治験薬投与開始 170 日目のヘモグロビン値が 13.0 g/dL であったため、鉄剤内服治療を中断していた。37 日目より、「通常の月経程度」に達する軽度の不正子宮出血が発現し、58 日目に止血目的でカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物の内服処置とした。60 日目に一旦「出血なし」となったが、90 日目より「通常の月経程度～過多月経程度」に達する出血が断続的に認められ、233 日目のヘモグロビン値が投与前の 12.2 g/dL から 10.2 g/dL に減少していたことから、中断していたクエン酸第一鉄ナトリウム内服治療を再開し、259 日目に含糖酸化鉄の静脈内投与処置とした。291 日目に「過多月経程度」の出血がありヘモグロビン値の減少が懸念されたことから、治験責任医師は 292 日目に治験薬の休薬処置とした。6 日間[a]の休薬により「点状出血程度」となったため治験薬の投与を再開した。292 日目のヘモグロビン値は 10.0 g/dL であったため、296 日目に含糖酸化鉄の静脈内投与処置とし、310 日目にヘモグロビン値が 12.0 g/dL に回復した。その後も「通常の月経程度」に達する出血が認められたが、ヘモグロビン値の減少は認められず、投与 52 週まで治験薬投与を継続した。

事象名	不正子宮出血
年齢	47 歳
医療機関	[redacted]
合併症	貧血、背部痛、膀胱炎、湿疹、子宮平滑筋腫、外陰部腟カンジダ症、季節性アレルギー、脂質異常症
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 2 回目～[redacted] 月[redacted] 日 1 回目
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 56 日後）；回復

a : 休薬回数は連続 14 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、6 日間とした。

症例番号 4095

治験薬投与開始 2 日目より、ほてり・発汗・倦怠感がつらいと被験者からの訴えがあり、治験責任医師は中等度の閉経期症状と判断した。被験者は自己判断にて 15 日目から 3 日間[a]の休薬を行ったが、治験責任医師は休薬処置を妥当と判断し、漢方内服による治療にて経過観察をすることとし、治験薬投与を再開した。その後、ほてり・発汗・倦怠感が軽快せずつらいとの被験者からの訴えがあり、治験責任医師は、30 日目から治験薬の休薬処置と

した。2 日間[a]の休薬後に被験者が投与中止を希望したため、投与再開せず中止と判断した。	
事象名	閉経期症状
年齢	32 歳
医療機関	[redacted]
合併症	便秘、子宮内膜症、食物アレルギー
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 1 回目～[redacted] 月[redacted] 日 1 回目 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 1 回目～[redacted] 月[redacted] 日 1 回目 中止（再投与なし）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日中止判断
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 7 日後）：回復

a：休薬回数は連続 7 回および連続 5 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、3 日間および 2 日間とした。

症例番号 4097

被験者は、合併症である貧血のため、治験薬投与前よりクエン酸第一鉄ナトリウム内服治療を継続中であった。治験薬投与開始 25 日目より、「過多月経程度」に達する軽度の不正子宮出血が発現し、57 日目に一旦「出血なし」となったものの、以後も断続的に出血が認められた。168 日目に再度「過多月経程度」に達する出血が認められたことから、ヘモグロビン値に変動は認められなかったものの、治験責任医師は 172 日目に治験薬の休薬処置とした。6 日間[a]の休薬により「出血なし」となったため治験薬の投与を再開した。その後も「過多月経程度」に達する出血が認められたが、ヘモグロビン値の減少は認められず、投与 52 週まで治験薬投与を継続した。

事象名	不正子宮出血
年齢	45 歳
医療機関	[redacted]
合併症	貧血、季節性アレルギー
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 2 回目～[redacted] 月[redacted] 日 1 回目
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 18 日後）；回復

a：休薬回数は連続 14 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、6 日間とした。

症例番号 4099

治験薬投与開始 11 日目より、「点状出血程度」の軽度の不正子宮出血が発現した。38 日目から「通常の月経程度」に出血が増加したため、治験責任医師は 40 日目に治験薬の休薬

処置とした。7 日間[a]の休薬により出血なしとなったため 47 日目に治験薬の投与を再開した。46 日目にヘモグロビン値が休薬前の 11.7 g/dL から基準値以下の 11.2 g/dL に減少していたことから、当日および 52 日目に貧血予防として含糖酸化鉄の静脈内投与処置とした。ヘモグロビン値は、87 日目に 13.2 g/dL に回復した。 70 日目から「点状出血程度」の出血が継続したことから、治験責任医師は 87 日目に治験薬の休薬処置（2 回目）とした。6 日間[b]の休薬により「出血なし」となったため治験薬の投与を再開した。 113 日目から「点状出血程度」の出血が発現し、134 日目から「通常の月経程度」に出血が増加したため、治験責任医師は 136 日目に治験薬の休薬処置（3 回目）とした。6 日間[b]の休薬により、出血は継続していたが減少傾向にあることから、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物およびトラネキサム酸の内服処置とし、治験薬の投与を再開した。146 日目に「出血なし」となった。 171 日目から「通常の月経程度」に達する出血が継続した。200 日目の出血は「破綻出血程度」であったが、治験責任医師は出血の継続状況を考慮し、翌 201 日目に治験薬の休薬処置（4 回目）とした。6 日間[c]の休薬により、出血は継続していたが減少傾向にあることから、治験薬の投与を再開した。206 日目にヘモグロビン値が基準値以下の 11.1 g/dL に減少していたことから、当日に貧血予防として含糖酸化鉄の静脈内投与処置とした。210 日目に「出血なし」となり、227 日目にヘモグロビン値は 11.5 g/dL に回復した。 227 日目から「通常の月経程度」に達する出血が継続した。立ちくらみのような症状が認められたことから、治験責任医師は 250 日目に治験薬の休薬処置（5 回目）とした。6 日間[b]の休薬により、出血は継続していたが減少傾向にあることから、治験薬の投与を再開した。貧血予防として 250 日目および 255 日目に含糖酸化鉄の静脈内投与処置としたが、255 日目のヘモグロビン値が 10.2 g/dL に減少していたことから、治験責任医師は有害事象「貧血」と判断し、クエン酸第一鉄ナトリウム内服治療を 14 日間行った。258 日目に「出血なし」となり、283 日目にヘモグロビン値は 13.4 g/dL に回復した。 275 日目から「点状出血程度」の出血が発現し、283 日目から「通常の月経程度」に出血が増加したことから、クエン酸第一鉄ナトリウム内服治療を 10 日間行った。「通常の月経程度」の出血が継続したことから、治験責任医師は 285 日目に治験薬の休薬処置（6 回目）とした。6 日間[b]の休薬により、出血は継続していたが減少傾向にあることから、治験薬の投与を再開した。293 日目に「出血なし」となった。 309 日目から「点状出血程度」の出血が発現し、321 日目から「通常の月経程度」に出血が増加したことから、治験責任医師は 325 日目に治験薬の休薬処置（7 回目）とした。6 日間[b]の休薬によっても出血は継続していたため、クエン酸第一鉄ナトリウムおよびカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物の内服治療を再開したうえで、治験薬の投与を再開した。336 日目に「出血なし」となった。その後も「通常の月経程度」に達する出血が認められたが、ヘモグロビン値の減少は認められず、投与 52 週まで治験薬投与を継続した。	
事象名	不正子宮出血

年齢	46 歳
医療機関	[redacted]
合併症	本態性高血圧症、頭痛、子宮平滑筋腫、高脂血症
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 1 回目～[redacted] 月[redacted] 日 2 回目 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 2 回目～[redacted] 月[redacted] 日 1 回目 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 2 回目～[redacted] 月[redacted] 日 1 回目 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 2 回目～[redacted] 月[redacted] 日 2 回目 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 2 回目～[redacted] 月[redacted] 日 1 回目 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 2 回目～[redacted] 月[redacted] 日 1 回目 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 2 回目～[redacted] 月[redacted] 日 1 回目
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 5 日後）；回復

a：休薬回数は連続 14 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、7 日間とした。
b：休薬回数は、いずれも連続 14 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、6 日間とした。
c：休薬回数は連続 13 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、6 日間とした。

症例番号 4102

被験者は、合併症である貧血のため、治験薬投与前よりクエン酸第一鉄ナトリウムによる鉄剤治療が行われ、治験薬投与開始 18 日目のヘモグロビン値が 11.6 g/dL に回復したため、鉄剤治療を中断していた。20 日目より、「過多月経程度」に達する中等度の不正子宮出血が発現した。35 日目より「通常の月経程度」の出血が継続し、46 日目のヘモグロビン値が 9.5 g/dL に減少し、貧血の自覚症状も認められたが、治験責任医師は合併症である貧血の範囲内と判断し、中断していた鉄剤治療を再開した。その後も出血が継続し、82 日目より「通常の月経程度～過多月経程度」の出血が発現し、起き上がれず寝込むほどの顕著な貧血の自覚症状を認めたことから、治験責任医師は 84 日目に治験薬の休薬処置とした。7 日間[a]の休薬最終日にヘモグロビン値を検査し、6.9 g/dL であったことから、治験責任医師は重度の貧血と判断したが、当日の出血の程度が「点状出血程度」まで減少していたことから、鉄剤内服治療に加え含糖酸化鉄の静脈内投与処置とした上で、翌日より治験薬の投与を再開した。4 日間の含糖酸化鉄の静脈内投与処置により、95 日目にヘモグロビン値が 8.1 g/dL に回復したことから、治験責任医師は鉄剤治療により貧血の回復が見込めると判断し、更に 5 日間の含糖酸化鉄の静脈内投与および鉄剤内服治療を継続した上で、治験薬の服薬を継続した。なお、ヘモグロビン値は 120 日目に 11.6 g/dL に回復した。

111 日目より「破綻出血程度」に達する出血が再度発現し継続したことから、治験責任医師は 120 日目に止血目的できゅう帰膠艾湯内服処置としたが、144 日目のヘモグロビン値が 10.2 g/dL に減少したことから、同日より治験薬の休薬処置（2 回目）とした。6 日間[a]の休

薬後に治験薬の投与を再開し、158 日目に検査したヘモグロビン値は 9.8 g/dL であったが、治験責任医師は、休薬による一時的な出血量の増加（注：休薬開始時に MJR-35 のプロゲステロン作用に基づいて一過性の消退出血が起こること）に起因しており、158 日目当日の出血はなく今後のヘモグロビン値の回復が予想されることから、治験薬の服薬継続と判断した。なお、被験者がきゅう帰膠艾湯の止血効果を疑問視したことから、治験責任医師は、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物およびトラネキサム酸内服処置を追加した。 165 日目より「通常の月経程度」に達する出血が再度発現した。172 日目のヘモグロビン値は 12.2 g/dL と基準値内であったが、被験者訴えに配慮した出血コントロールのため、治験責任医師は 179 日目に治験薬の休薬処置（3 回目）とし、7 日間[a]の休薬後に治験薬の投与を再開した。休薬により「出血なし」となった。 202 日目より「過多月経程度」に達する出血が再度発現し、ヘモグロビン値は 215 日目に 11.8 g/dL、239 日目に 10.6 g/dL、253 日目に 10.4 g/dL および 271 日目に 10.7 g/dL であったものの、治験責任医師は合併症である貧血の範囲内であり、鉄剤内服治療の継続により治験継続に問題ないと判断した。 しかし、その後も「点状出血程度～破綻出血程度」の出血が継続し、被験者訴えに配慮した出血コントロールのため、治験責任医師は 324 日目に治験薬の休薬処置（4 回目）とし、7 日間[a]の休薬後に治験薬の投与を再開した。休薬後に「出血なし」となり、鉄剤内服治療を中断した。350 日目より「過多月経程度」に達する出血が発現したため鉄剤内服治療を再開した。投与 52 週まで治験薬投与を継続し、投与終了時のヘモグロビン値は 12.1 g/dL であった。	
事象名	不正子宮出血、貧血
年齢	44 歳
医療機関	[redacted]
合併症	貧血、子宮頚管ポリープ、季節性アレルギー
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（不正子宮出血） 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（貧血）
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の 1 回目～[redacted] 月[redacted] 日の 2 回目（不正子宮出血、貧血） 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の 2 回目～[redacted] 月[redacted] 日の 1 回目（不正子宮出血） 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の 1 回目～[redacted] 月[redacted] 日の 2 回目（不正子宮出血） 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の 1 回目～[redacted] 月[redacted] 日の 2 回目（不正子宮出血）
転帰確認日	不正子宮出血：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 10 日後）；回復 貧血：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与期間中）；回復

a：休薬回数は、いずれも連続 14 回だが、休薬日数は、1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、7 日間、6 日間、7 日間および 7 日間とした。

症例番号 4112

被験者は、合併症である貧血のため、治験薬投与前にクエン酸第一鉄ナトリウムの内服治療を行った。治験薬投与開始 8 日目より、軽度の不正子宮出血が発現した。出血は長期間継続し「点状出血程度」であるが出血量が若干増加傾向にあり、腟内にも血塊が認められたことから、治験責任医師は 116 日目に治験薬の休薬処置とした。6 日間[a]の休薬により「出血なし」となったため治験薬の投与を再開した。その後も「破綻出血程度」に達する出血が認められたが、ヘモグロビン値の減少は認められず、投与 52 週まで治験薬投与を継続した。

事象名	不正子宮出血
年齢	34 歳
医療機関	[redacted]
合併症	貧血、眼乾燥
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 夕～[redacted] 月[redacted] 日 朝
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 7 日後）；回復

a：休薬回数は連続 14 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、6 日間とした。

症例番号 4117

治験薬投与開始 39 日目より、「破綻出血程度」に達する軽度の不正子宮出血が断続的に発現した。被験者は、出血および疼痛により自己判断で 150 日目に休薬を行った。治験責任医師は当日の休薬を含め治験薬の休薬処置を妥当と判断した。6 日間[a]の休薬により「出血なし」となったため、治験薬の投与を再開したが、その後も「破綻出血程度」に達する出血が断続的に発現し、被験者から治験の継続は難しいとの申し出があったことから、治験責任医師は 201 日目に中止と判断した。ヘモグロビン値は基準値内で推移した。

事象名	不正子宮出血
年齢	42 歳
医療機関	[redacted]
合併症	便秘、頭痛、足底筋膜炎、子宮平滑筋腫、筋骨格硬直
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 夕～[redacted] 月[redacted] 日 朝 中止（再投与なし）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日中止判断
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与期間中）；回復

a：休薬回数は連続 14 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、6 日間とした。

症例番号 4118

治験薬投与開始 16 日目より、「破綻出血程度」に達する軽度の不正子宮出血が断続的に発現した。274 日目より「通常の月経程度」の出血が継続したことから、治験責任医師は 277 日目に治験薬の休薬処置とした。また、当日よりクエン酸第一鉄ナトリウムおよびコバマミド内服治療、翌日よりきゅう帰膠艾湯内服治療を開始した。3 日間[a]の休薬により、出血は継続していたが減少傾向にあることから、治験薬の投与を再開した。282 日目に「出血なし」となった。

309 日目より、「通常の月経程度」に達する出血が継続したことから、治験責任医師は 327 日目に治験薬の休薬処置とした。6 日間[a]の休薬により「出血なし」となったことから、治験薬の投与を再開した。その後も「通常の月経程度」に達する出血が認められたが、ヘモグロビン値の減少は認められず、投与 52 週まで治験薬投与を継続した。

事象名	不正子宮出血
年齢	40 歳
医療機関	[redacted]
合併症	便秘、頭痛、蕁麻疹、筋骨格硬直
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 2 回目～[redacted] 月[redacted] 日 1 回目 休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 2 回目～[redacted] 月[redacted] 日 2 回目
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 6 日後）；回復

a：休薬回数は連続 8 回および 13 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、3 日間および 6 日間とした。

症例番号 4121

治験薬投与開始 20 日目より、軽度の不正子宮出血が断続的に発現した。306 日目より「通常の月経程度」に達する出血が継続し、被験者より「出血に対する痛み、だるさもある」との訴えもあり、323 日目に治験薬の休薬処置とした。7 日間[a]の休薬により「出血なし」となったため治験薬の投与を再開した。ヘモグロビン値の減少は認められず、投与 52 週まで治験薬投与を継続した。

事象名	不正子宮出血
年齢	27 歳
医療機関	[redacted]
合併症	肝斑、頚部痛、季節性アレルギー、外陰腟真菌感染
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 朝～[redacted] 月[redacted] 日 夕

転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 12 日後）；回復

a：休薬回数は連続 14 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、7 日間とした。

症例番号 4125

治験薬投与開始 27 日目より、「破綻出血程度」に達する軽度の不正子宮出血が発現した。出血は「点状出血程度～破綻出血程度」であるが、疼痛と共に長期的に継続していることから、治験責任医師は、148 日目から治験薬の休薬処置とした。5 日間[a]の休薬により「出血なし」となったため、治験薬の投与を再開した。その後も「通常の月経程度」に達する出血が認められたが、ヘモグロビン値の減少は認められず、投与 52 週まで治験薬投与を継続した。

事象名	不正子宮出血
年齢	45 歳
医療機関	[redacted]
合併症	浮動性めまい、子宮内膜症、アレルギー性鼻炎
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	休薬：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 1 回目～[redacted] 月[redacted] 日 2 回目
転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与期間中）；回復

a：休薬回数は連続 10 回だが、休薬日数は 1 日 2 回のいずれも服薬しなかった日を 1 日と数え、5 日間とした。

症例番号 4146

治験薬投与開始 35 日目より、「過多月経程度」に達する軽度の不正子宮出血が断続的に発現した。ヘモグロビン値の減少は認められなかったことから、治験責任医師は、止血目的でのカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、トラネキサム酸、きゅう帰膠艾湯およびメチルエルゴメトリンマレイン酸塩の内服処置としたが、被験者が投与中止を希望したため、266 日目に投与中止と判断した。

事象名	不正子宮出血
年齢	44 歳
医療機関	[redacted]
合併症	便秘、坐骨神経痛、子宮平滑筋腫、外陰部腟カンジダ症、季節性アレルギー、ほてり
投与期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
発現日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験薬に対する処置	中止（再投与なし）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日中止判断

転帰確認日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬投与終了 21 日後）；回復

（3） 治験薬投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象はすべて副作用であり、子宮ポリープ（症例番号 4031）、不正子宮出血（症例番号 4044、4117、4146）、バセドウ病（症例番号 4054）および閉経期症状（症例番号 4095）であった。いずれも重要な有害事象とされ、詳細を「2.3（2）重要な有害事象」に記載した。

2.4 臨床検査値の評価

（1） 各臨床検査項目の評価

1） 治験期間を通しての臨床検査値

(a) 血液学的検査、血液生化学的検査

血液学的検査値において、投与前に比し治験薬投与期および後観察期に統計学的に有意な変化が認められた検査項目は、白血球数（後観察期）、赤血球数（投与 4 週～40 週および 48 週～終了時）、ヘモグロビン、ヘマトクリット（いずれも投与 4 週～後観察期）および血小板数（投与 4 週、12 週および 20 週～終了時）であった（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側 5%）。

血液生化学的検査値において、投与前に比し治験薬投与期に統計学的に有意な変化が認められた検査項目は、Al-P（投与 32 週～終了時）、γ-GTP、LDH（いずれも投与 8 週～終了時）、総ビリルビン（投与 32 週～終了時）、総蛋白（投与 8 週、16 週、32 週および 40 週）、アルブミン（投与 8 週～40 週）、クレアチニン（投与 16 週～終了時）、総コレステロール（投与 40 週～終了時）、尿酸（投与 8 週～24 週）、ナトリウム（投与 8 週～終了時）、カリウム（投与 24 週、40 週、52 週および終了時）およびクロール（投与 8 週～24 週および 48 週）であった（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側 5%）。

投与前に比し、治験薬投与期に「基準値内から基準値上限超」および「基準値内から基準値下限未満」への変動を示した例数について検討した。血液学的検査値において、投与前に比し基準値逸脱例数の変動が認められた項目は、赤血球数（投与 8 週および 32 週）、ヘモグロビン（投与 8 週～後観察期）およびヘマトクリット（投与 8 週～32 週および 40 週～後観察期）であった（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側 5%）。

血液生化学的検査値において、投与前に比し基準値逸脱例数の変動が認められた項目は、Al-P（投与 40 週、52 週および終了時）、γ-GTP（投与 16 週、32 週～48 週および終了時）、LDH（投与 32 週）、尿素窒素（投与 24 週）、クレアチニン（投与 40 週および 48 週）およびクロール（投与 16 週）であった（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側 5%）。

変化量あるいは基準値逸脱例数において、投与前に比し有意な変化が散見されたものの、治験期間を通じていずれの項目の平均値および中央値とも基準値内で推移し、医学的に問題となる変化とは考えられなかった。

（b） 尿検査（定性）

尿検査（定性）の各項目とも、投与前に比し統計学的に有意な変化は認められなかった（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側 5%）。

2） 個々の被験者の臨床的に重要な異常

有害事象のうち、著しい臨床検査値異常（表 2.7.6.2.1-17 脚注を参照）もしくは治験薬投与の中止または中断の原因となった臨床検査値異常を、表 2.7.6.2.1-17 に示した。本治験を通じ、重篤な有害事象に該当する臨床検査値異常はなかったが、重度の有害事象として貧血が 1 例 1 件（症例番号 4102）に認められた。本事象は中等度の不正子宮出血に伴って発現し、治験薬投与の中断に至った。治験薬の投与中止に至った有害事象は、尿糖陽性所見より判明したバセドウ病（症例番号 4054）であった。いずれの症例も重要な有害事象（副作用）と判断され、詳細を「2.3（2）重要な有害事象」に記載した。後観察期終了時に未回復であった有害事象は、肝機能検査異常（症例番号 4003）およびバセドウ病（症例番号 4054）であった。いずれも副作用であり、追跡調査にて回復した。その他の臨床検査値異常は、処置を必要とせず治験薬投与中または後観察期終了時までに回復し、事象の内容から重要な有害事象に該当しないと判断された。

表 2.7.6.2.1-17 有害事象と判断された臨床検査値異常 [a]

解析対象：安全性解析対象集団

症例番号	検査項目	有害事象名_PT	発現日	回復日または転帰確認日	転帰	重症度	重篤性	因果関係
4003	γ-GTP	肝機能検査異常	20[redacted]/07/16	同年10/01	未回復	軽度	非重篤	否定できない
4051	ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20[redacted]/12/11	翌年01/09	回復	中等度	非重篤	否定できない
4052	カリウム	血中カリウム増加	20[redacted]/08/26	同年10/07	回復	軽度	非重篤	否定できない
4054	尿糖	バセドウ病	20[redacted]/09/19	翌年02/19	未回復	軽度	非重篤	否定できない
4063	尿糖	尿中ブドウ糖陽性	20[redacted]/05/07	同年07/02	回復	軽度	非重篤	否定できる
4085	γ-GTP	肝機能検査異常	20[redacted]/11/10	同年11/19	回復	軽度	非重篤	否定できる
4102	赤血球	貧血	20[redacted]/12/10	翌年01/09	回復	重度	非重篤	否定できない
	ヘモグロビン							
	ヘマトクリット							

a：「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版－2015 年 3 月 10 日」または「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成 4 年 6 月 29 日、薬安第 80 号）」のグレード 2 以上に相当する臨床検査値異常を「著しい検査値異常」の判断の参考とした。これらの中にない項目については、臨床検査データブック 2015-2016（医学書院）を参考とした。

（資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-1 から引用）

2.5 身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

（1） 体重

体重の測定値および変化量を表 2.7.6.2.1-18 に示した。

体重は、投与前に比し投与 16 週～終了時において統計学的に有意な増加が認められた（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側 5%）。個々の被験者においては、体重に関する有害

※一部変更承認情報提供時に置き換え（表 2.7.6.2-17の「回復日または転帰確認日」の年を「同年」または「翌年」とした）

事象は、1 例 1 件（症例番号 4003：体重増加）であった。軽度の副作用と判断され、後観察期終了時の転帰が「未回復」であったことから追跡調査を実施し、治験薬投与終了 58 日後に回復した。

表 2.7.6.2.1-18　体重

解析対象：安全性解析対象集団

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	投与前からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
体重 (kg)	測定値	投与前	130	57.27	8.72	39.4	51.20	56.20	62.40	86.1	
		8週	127	57.17	8.72	39.8	51.30	55.80	62.00	87.1	
		16週	126	57.45	8.96	39.0	51.70	55.70	62.40	85.5	
		24週	121	57.84	8.97	38.8	52.10	56.50	62.90	84.6	
		32週	119	57.89	9.25	39.6	51.80	56.40	63.50	86.6	
		40週	118	57.89	9.25	39.3	51.50	56.25	64.00	85.9	
		48週	118	57.98	9.50	39.4	51.20	56.20	64.00	86.4	
		52週	118	58.09	9.49	39.9	51.60	56.20	64.40	86.1	
		終了時	130	58.09	9.34	39.9	51.60	56.20	64.20	86.1	
	変化量	8週	127	-0.04	1.71	-6.6	-0.80	0.10	1.00	4.0	p=0.529
		16週	126	0.25	1.93	-7.7	-0.50	0.40	1.50	4.8	p=0.017
		24週	121	0.50	2.06	-5.7	-0.60	0.60	1.70	5.0	p<0.001
		32週	119	0.70	2.24	-7.5	-0.70	0.70	2.40	5.8	p<0.001
		40週	118	0.68	2.20	-6.2	-0.50	0.70	2.20	5.9	p<0.001
		48週	118	0.76	2.46	-6.4	-1.00	0.65	2.00	8.5	p=0.002
		52週	118	0.87	2.63	-7.6	-0.70	1.00	2.60	8.5	p<0.001
		終了時	130	0.82	2.62	-7.6	-0.70	0.80	2.30	8.5	p<0.001

（資料番号 5.3.5.2.2　表 11.5-1 から引用）

（2） 標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図異常の集計を表 2.7.6.2.1-19 に示した。

心電図異常は、投与前、投与 24 週および 52 週にそれぞれ 1 例（いずれも症例番号 4011）に認められた。

本症例は、同意取得以前にも健康診断等にて QT 延長を複数回指摘されていたことから、治験責任医師は合併症「QT 延長」と判断したが、QTc が投与前 470 ms から投与 24 週に 523 ms まで延長したため、有害事象「心電図 QT 延長」と判断した。なお、本症例は、QT 延長の所見が出やすい体質を有し、過去に QTc 延長の所見を複数回指摘されたことがあり、投与 24 週時までに胸痛、動悸および失神等の自覚症状は認められないことから、治験責任医師は治験薬との因果関係を否定し、治験の継続に問題ないと判断した。

投与 24 週時以降においても QT 延長の程度に変化はなく、自覚症状も認められなかったことから、治験責任医師は、後観察期終了時の転帰は「未回復」だが、通常診療でのフォローで問題ないと判断した。

表 2.7.6.2.1-19 標準 12 誘導心電図異常の集計

解析対象：安全性解析対象集団

検査	評価時期	心電図異常		
		対象例数	異常例数	発現率(%)
標準12誘導心電図	投与前	130	1	(0.8)
	24週	121	1	(0.8)
	52週	118	1	(0.8)
	終了時	130	1	(0.8)

（資料番号 5.3.5.2.2 表 11.5-2 から引用）

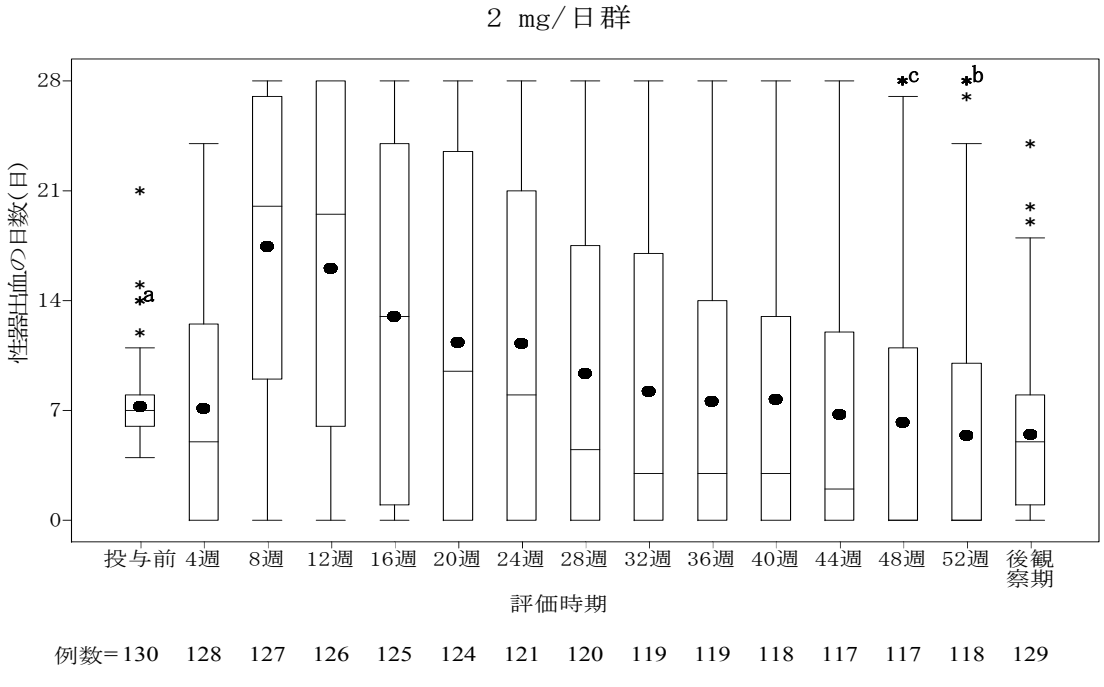
（3） 性器出血の日数および程度

1） 性器出血の日数

投与開始時月経終了日の翌日～投与終了日まで（以下、投与中）の性器出血は、125/129 例に認められ、投与中の性器出血発現日数および投与日数に占める性器出血の発現日数の割合（平均値±標準偏差）は、123.1±86.9 日および 36.66±25.31%であった（資料番号 5.3.5.2.2 表 14.2-20 および表 14.2-21 参照）。

各評価時期（28 日ごと）の性器出血の日数の推移グラフを図 2.7.6.2.1-3 に示した。性器出血の日数（平均値±標準偏差、日）の推移は、投与前、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週、52 週および後観察期でそれぞれ 7.3±2.4、7.1±7.2、17.5±10.0、16.1±10.8、13.0±10.8、11.4±10.8、11.3±10.9、5.5±8.5 および 5.5±4.8 であった。性器出血の日数（平均値）は投与 8 週時に最も増加し、以降は減少する傾向を示した。

解析対象：安全性解析対象集団



a：2例を重複して表示
b：6例を重複して表示
c：8例を重複して表示

（資料番号 5.3.5.2.2 図 11.5-1 から引用）

図 2.7.6.2.1-3 性器出血の日数（28 日ごと）の推移

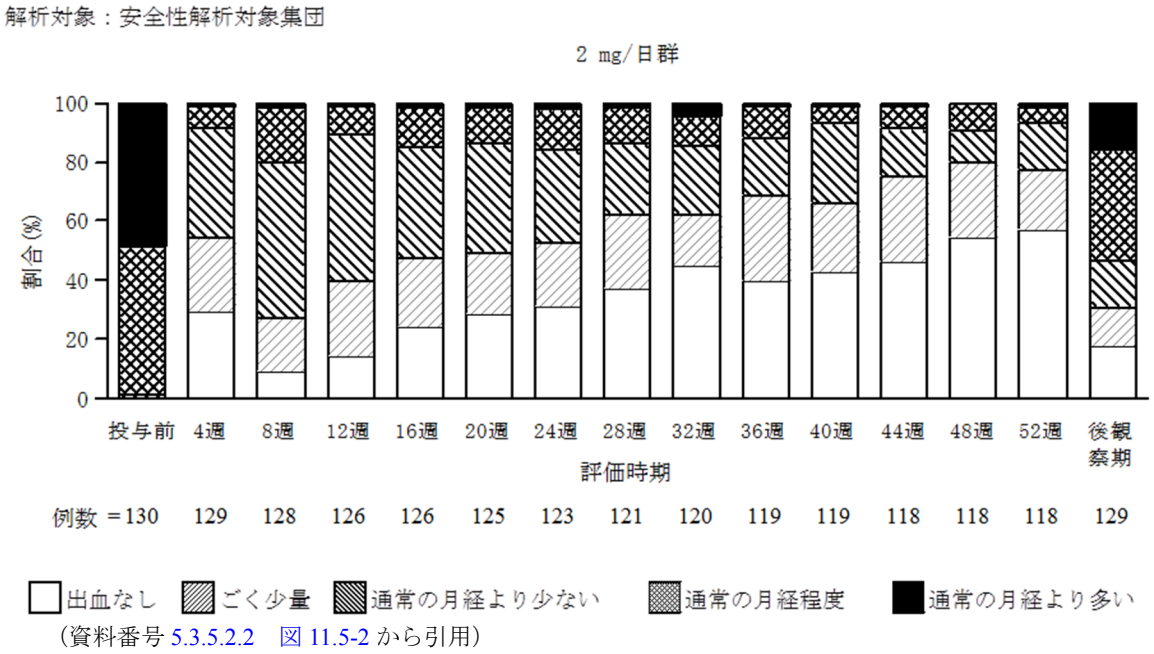
2） 性器出血の程度

各評価時期（28 日ごと）の最も重い性器出血の程度を「性器出血の程度（28 日ごと）」とし、推移グラフを図 2.7.6.2.1-4 に示した。

「通常の月経程度以上の出血」（「通常の月経程度」または「通常の月経より多い」）を発現した被験者の割合は、投与前、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週、52 週および後観察期に、それぞれ 98.5%（128/130 例）、8.5%（11/129 例）、20.3%（26/128 例）、10.3%（13/126 例）、15.1%（19/126 例）、13.6%（17/125 例）、15.4%（19/123 例）、6.8%（8/118 例）および 53.5%（69/129 例）であり、投与前に比し、治験薬投与中は減少した。治験薬投与中では、投与 8 週時に最も増加し、以降は減少する傾向を示した。一方、「通常の月経程度より少ない出血」（「ごく少量」または「通常の月経より少ない」）を発現した被験者の割合は、それぞれ 1.5%（2/130 例）、62.0%（80/129 例）、70.3%（90/128 例）、75.4%（95/126 例）、61.1%（77/126 例）、57.6%（72/125 例）、53.7%（66/123 例）、36.4%（43/118 例）および 28.7%（37/129 例）であり、投与前に比し、治験薬投与中に増加した。後観察期では、治験薬投与中に比し、「通常の月経程度以上の出血」の割合が増加し、「通常の月経程度より少ない出血」の割合が減少した。さらに、「出血なし」の被験者の割合は、それぞれ 0%、29.5%（38/129 例）、9.4%（12/128

例）、14.3%（18/126 例）、23.8%（30/126 例）、28.8%（36/125 例）、30.9%（38/123 例）、56.8%（67/118 例）および 17.8%（23/129 例）であり、投与前に比し、治験薬投与中に増加した。

また、投与前および投与中における性器出血の程度別発現日数の割合を算出したところ、投与前に比し、投与中の「出血なし」の割合が減少し、「ごく少量」の割合が増加し、「通常の月経程度」および「通常の月経より多い」の割合が減少した（資料番号 5.3.5.2.2　表 14.2-23 参照）。



（資料番号 5.3.5.2.2　図 11.5-2 から引用）

図 2.7.6.2.1-4　性器出血の程度（28 日ごと）の帯グラフ

（4）　月経の程度および再来月経発来までの日数

治験薬投与開始例 130 例のうち、127 例で再来月経が確認された。そのうち再来月経の程度を評価可能であった 120 例について、月経の程度のシフトテーブルを表 2.7.6.2.1-20 に、投与終了から再来月経発来までの日数の要約統計量を表 2.7.6.2.1-21 に示した。

後観察期の月経の程度が投与前より重くなった症例は 12 例、軽くなった症例は 41 例であった。投与終了日（または中止日）から再来月経発来までの日数（平均値±標準偏差、日）は、28.5±7.3 であった。投与前および後観察期の月経の日数（平均値±標準偏差、日）は、それぞれ 6.6±1.4 および 6.2±1.4 であり、ほぼ同程度であった。

再来月経に関する有害事象は 1 例 1 件（症例番号 4024：希発月経（医師記載名「再来月経の遅延」）であった。治験薬投与終了後 8 週までの後観察期に再来月経が認められなかったため、副作用として追跡調査を実施し、治験薬投与終了 66 日後に回復した。

再来月経の程度を評価できなかった 10 例のうち、症例番号 4037 は、後観察期に妊娠が判明したことから、後観察期を中止した。治験責任医師は、治験薬投与終了から十分な期間が経過していることより、胎児に対する治験薬の影響はないと考えられるため、治験としての

今後の追跡は不要であると判断した。症例番号 4073 は、被験者都合にて治験薬投与の中止および後観察期の中止に至ったが、被験者より治験薬投与終了 45 日後に再来月経が発来したとの連絡があった。他の 8 例は、治験薬投与終了後 8 週までの後観察期に再来月経が認められなかったものの、うち 6 例（症例番号 4004、4024、4028、4075、4081 および 4097）は、それぞれ治験薬投与終了 114 日後、66 日後、87 日後、76 日後、111 日後および 89 日後に再来月経が確認され、2 例（症例番号 4025 および 4063）は、各治験責任医師により、いずれも通常診療下での経過観察と判断され、治験を終了した。

表 2.7.6.2.1-20　月経の程度のシフトテーブル

解析対象：安全性解析対象集団

評価時期		後観察期			合計
		通常の月経より少ない	通常の月経程度(過多月経なし)	通常の月経より多い(過多月経)	
投与前	通常の月経より少ない	1	1	0	2
	通常の月経程度(過多月経なし)	6	47	11	64
	通常の月経より多い(過多月経)	2	33	19	54
合計		9	81	30	120

（資料番号 5.3.5.2.2　表 11.5-3 から引用）

表 2.7.6.2.1-21　再来月経までの日数の要約統計量

解析対象：安全性解析対象集団

評価時期	再来月経までの日数(日)							
	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
後観察期	120	28.5	7.3	11	24.0	27.0	32.0	60

（資料番号 5.3.5.2.2　表 11.5-4 から引用）

2.6　安全性の結論

安全性解析対象 130 例について、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を検討した。

主要エンドポイントである治験薬投与開始日以降の有害事象の発現率は 99.2%（129/130 例）、副次エンドポイントである副作用の発現率は 97.7%（127/130 例）であった。

重篤な有害事象はなかった。重要な有害事象は、21 例 22 件であり、いずれも治験薬投与の中止または中断の原因となった。重要な副作用は 20 例 21 件であった。

有害事象の発現率は、不正子宮出血が最も高く 96.9%（126/130 例）であり、次いで鼻咽頭炎 46.2%（60/130 例）、ほてり 8.5%（11/130 例）、蕁麻疹 6.2%（8/130 例）、外陰部腟カンジダ症 6.2%（8/130 例）、湿疹 5.4%（7/130 例）および悪心 5.4%（7/130 例）の順であった。同

様に副作用は、不正子宮出血 96.9%（126/130 例）、ほてり 7.7%（10/130 例）、閉経期症状 4.6%（6/130 例）および悪心 3.8%（5/130 例）であった。

有害事象の重症度は、軽度 99.2 %（129/130 例）、中等度 13.8%（18/130 例）および重度 0.8%（1/130 例）であった。副作用の発現率は、軽度 96.9%（126/130 例）、中等度 3.1%（4/130 例）および重度 0.8%（1/130 例）であった。重度の副作用は貧血（症例番号 4102）の 1 例 1 件であった。

投与 12 週までに 5%以上発現した有害事象は、不正子宮出血 93.8%（122/130 例）、鼻咽頭炎 23.1%（30/130 例）およびほてり 6.2%（8/130 例）、12 週～24 週では鼻咽頭炎 15.9%（20/126 例）、24～36 週以降では 5%以上発現した有害事象はなかった。同様に副作用では、投与 12 週まででは不正子宮出血 93.8%（122/130 例）およびほてり 6.2%（8/130 例）、12 週～24 週以降では 5%以上発現した副作用はなかった。

治験薬投与中の注目すべき有害事象として、不正子宮出血および貧血関連の有害事象および副作用を検討した。

最も発現率の高かった有害事象である不正子宮出血は、すべて副作用であった。発現時期は、ほとんどが投与 8 週までであり、投与 12 週または 16 週の発現は軽度の 1 例であった。不正子宮出血に対する治験薬の処置は、中止が 3/125 件（2.4%）、中断が 14/125 件（11.2%）であった。投与中止例の不正子宮出血は、投与中止後に回復した。重度の不正子宮出血はなく、中等度の不正子宮出血は 2/125 件（1.6%）と少数であり、ほとんどが軽度であった。

貧血関連の副作用は、3 例に 3 件であった。1 例では、中等度の不正子宮出血に伴い、治験薬投与開始 90 日目より発現し、重度の貧血と判断された。治験薬投与の中断による不正子宮出血の減少に加え、含糖酸化鉄の静脈内投与および鉄剤内服治療により治験薬投与中に回復した。他の 2 例では、軽度の不正子宮出血に伴い、治験薬投与開始 225 日目および 341 日目より発現し、いずれも軽度の貧血と判断された。治験薬投与の中止および中断はなく、鉄剤内服治療もしくは含糖酸化鉄の静脈内投与および鉄剤内服治療の併用により治験薬投与中に回復した。

不正子宮出血および貧血関連の副作用に注目し、背景因子、ベースラインおよび平均血清エストラジオール濃度の部分集団との関連性を検討したが、各副作用の発現例数および発現件数との関連性を示唆する部分集団を特定することができなかった。また、治験薬の中止または中断に至った 17 例、重度の貧血 1 例および中等度の不正子宮出血 2 例の計 17 例（重複あり）について、子宮内膜症合併の有無、子宮筋腫合併の有無との関連性を検討したが、特定の部分集団に発現が増加する傾向は認められなかった。

血液学的検査および血液生化学的検査値の変化量あるいは基準値逸脱例数において、投与前に比し有意な変化が散見されたものの、治験期間を通じていずれの項目の平均値および中央値とも基準値内で推移し、医学的に問題となる変化とは考えられなかった。

尿検査（定性）の各項目において、投与前に比し、統計学的に有意な変化は認められなかった。

有害事象と判断された臨床検査値異常のうち、重篤な有害事象に該当するものはなかったが、重度の有害事象として貧血が 1 例 1 件に認められた。本事象は中等度の不正子宮出血に伴って発現し、治験薬投与の中断に至った。

体重は、投与前に比し投与 16 週～終了時において統計学的に有意な増加が認められた。個々の被験者においては、軽度の副作用として「体重増加」が 1 例 1 件に認められ、後観察期終了時の転帰が「未回復」であったことから追跡調査を実施し、治験薬投与終了 58 日後に回復した。

標準 12 誘導心電図異常は、投与前、投与 24 週および 52 週にそれぞれ 1 例（同一症例）認められ、有害事象「心電図 QT 延長」と判断された。自覚症状はなく、QT 延長の所見が出やすい体質を有していることもあり、治験の継続に問題ないと判断された。投与 24 週時以降においても、QT 延長の程度に変化はなく、自覚症状も認められなかったことから、治験責任医師は、後観察期終了時の転帰は「未回復」だが、通常診療でのフォローで問題ないと判断した。

投与中の性器出血は、125/129 例に認められた。性器出血の日数（28 日ごと）は、投与 8 週時に最も増加し、以降は減少する傾向を示した。

性器出血の程度（28 日ごと）は、投与前に比し、治験薬投与中に「通常の月経程度以上の出血」を発現した被験者の割合が減少し、「通常の月経程度より少ない出血」を発現した被験者の割合が増加した。

再来月経を評価可能であった 120 例の投与終了日（または中止日）から再来月経発来までの日数（平均値±標準偏差、日）は、28.5±7.3 であった。

以上より、子宮腺筋症患者において MJR-35（2 mg/日）を長期投与したとき、重篤な有害事象はなく、投与期間の延長に伴う有害事象および副作用発現率の増加傾向は認められなかった。最も発現率が高かった不正子宮出血についても、ほとんどが軽度であり投与中止例が少なく、投与 52 週時まで継続可能であったことから、長期投与における忍容性は高いものであると考えられた。

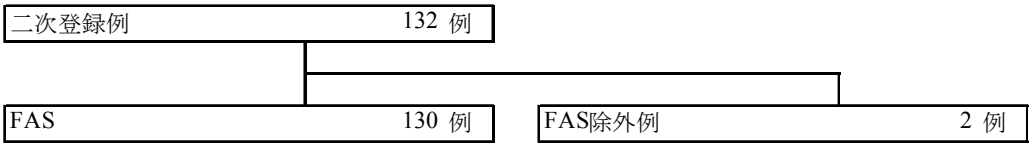
3. 有効性の評価

3.1 解析したデータセット

有効性の解析に用いる解析対象は FAS とした。有効性解析対象の構成を図 2.7.6.2.1-5 に、FAS 除外例の集計を表 2.7.6.2.1-22 に示した。

二次登録例 132 例のうち、FAS 除外例は治験薬を投与されなかった 2 例であった。なお、症例番号 4120 については、治験薬投与期の Visit 3 から Visit 8 で疼痛スコアは取得されていないが、再来月経終了時に疼痛スコアが取得されていたため、FAS 採用とした。

解析対象：二次登録例



（資料番号 5.3.5.2.2 図 12.1-1 から引用）

図 2.7.6.2.1-5 有効性解析対象の構成

表 2.7.6.2.1-22 FAS 除外例の集計

解析対象：二次登録例

	例数
FAS除外例[a]	2
(1) 治験薬を投与されなかった被験者	2
(2) 治験薬投与後、疼痛スコアが得られなかった被験者	0

a：除外理由ごとの数値は件数を示す(除外理由は複数選択可)

（資料番号 5.3.5.2.2 表 12.1-1 から引用）

3.2 人口統計学的およびその他の基準値の特性

FAS と安全性解析対象集団の構成症例が同一であるため、有効性における人口統計学的変数の分布、その他の因子の分布および有効性評価指標ベースラインの分布は、「2.安全性の評価」に記載した安全性解析対象によるものと同一であった（表 2.7.6.2.1-4～表 2.7.6.2.1-6）。

3.3 治療の遵守状況

FAS と安全性解析対象集団の構成症例が同一であるため、有効性における治験薬の投与日数および総曝露量の要約統計量、ならびに治験薬の服薬率の集計は、「2.安全性の評価」に記載した安全性解析対象によるものと同一であった（表 2.7.6.2.1-7 および資料番号 5.3.5.2.2 表 14.2-1）

3.4 有効性に関する成績

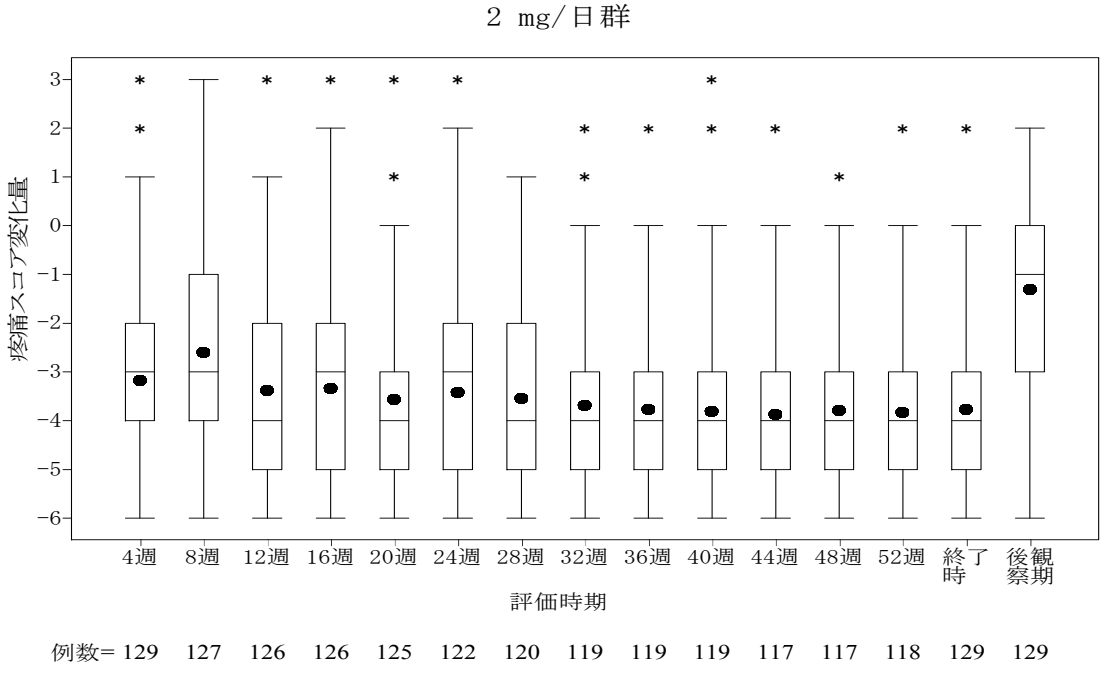
（1） 有効性の解析

1） 疼痛スコア変化量

疼痛スコア変化量の推移グラフを図 2.7.6.2.1-6 に示した。

疼痛スコアの投与前値（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。後観察期の変化量（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 から引用）

図 2.7.6.2.1-6 疼痛スコア変化量の推移

2） 疼痛スコア改善率

疼痛スコア変化量が-2 以上の改善が認められた被験者の割合（以下、改善率）の経時的な集計結果を表 2.7.6.2.1-23 に示した。

投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週および 52 週時の改善率は、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）であった。

表 2.7.6.2.1-23 疼痛スコア改善率の集計

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

評価時期	疼痛スコア				
	例数	改善例数	改善率(%)	改善率の両側95%信頼区間	
				下限値	上限値
4週	129	110	85.3	78.0	90.9
8週	127	92	72.4	63.8	80.0
12週	126	110	87.3	80.2	92.6
16週	126	110	87.3	80.2	92.6
20週	125	109	87.2	80.0	92.5
24週	122	105	86.1	78.6	91.7
28週	120	104	86.7	79.3	92.2
32週	119	104	87.4	80.1	92.8
36週	119	110	92.4	86.1	96.5
40週	119	108	90.8	84.1	95.3
44週	117	108	92.3	85.9	96.4
48週	117	106	90.6	83.8	95.2
52週	118	107	90.7	83.9	95.3
終了時	129	116	89.9	83.4	94.5

疼痛スコアの改善：疼痛スコア変化量が-2以上改善(疼痛スコア変化量が-2以下)

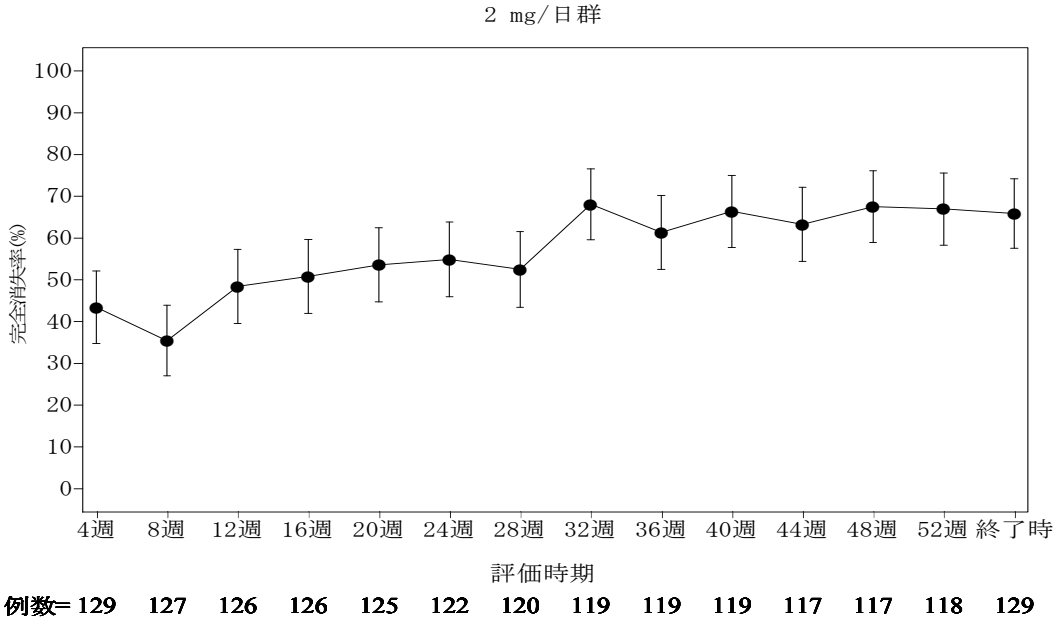
（資料番号 5.3.5.2.2 表 12.4-1 から引用）

3） 疼痛スコアの完全消失

疼痛スコアが 0 となった被験者の割合（以下、完全消失率）の推移グラフを図 2.7.6.2.1-7 に示した。

投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週および 52 週時の完全消失率は、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）であった。

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 から引用）

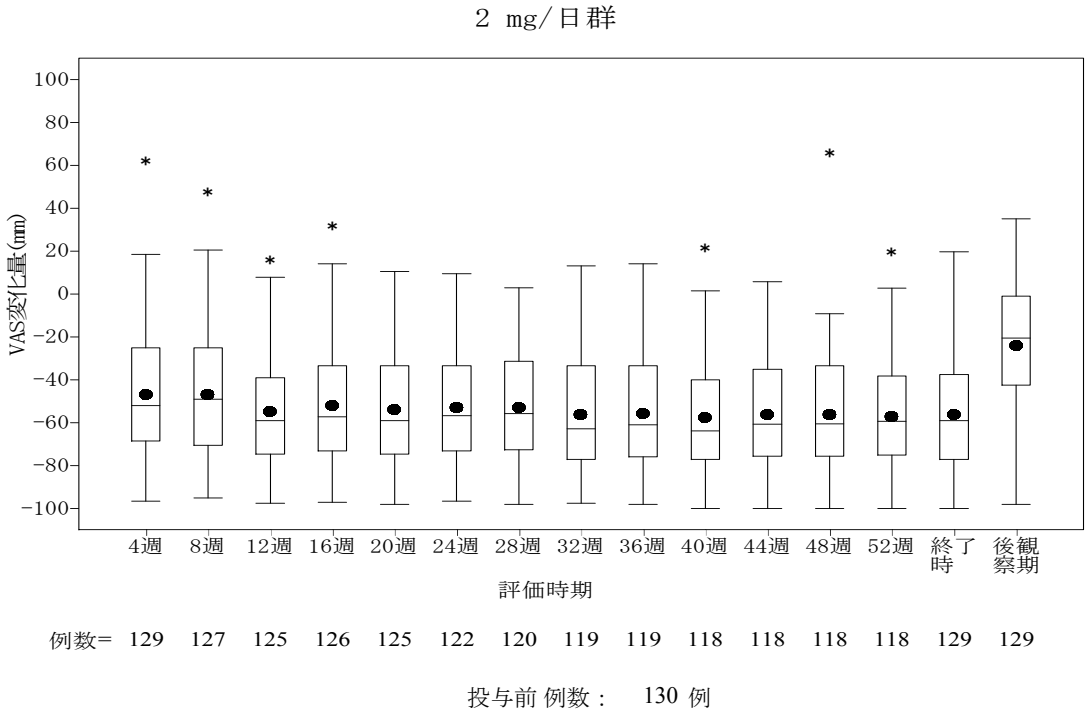
図 2.7.6.2.1-7 疼痛スコア完全消失率の推移

4） VAS および VAS 変化量

VAS 変化量の推移グラフを図 2.7.6.2.1-8 に示した。

VAS の投与前値（平均値±標準偏差、mm）は 65.92±20.29 であり、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週および 52 週時の変化量（平均値±標準偏差、mm）は、それぞれ-46.64±28.24、-46.45±29.26、-54.36±24.75、-51.84±27.16、-53.46±26.47、-52.70±25.66 および-56.73±24.24 であった。後観察期の変化量（平均値±標準偏差、mm）は、-23.71±28.07 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 12.4-3 から引用）

図 2.7.6.2.1-8　VAS 変化量の推移

5） VAS 変化量と疼痛スコア変化量の相関

VAS 変化量と疼痛スコア変化量、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との相関（ピアソンの積率相関係数）は、それぞれ r=0.583、r=0.606 および r=0.390 であった（資料番号 5.3.5.2.2　図 14.3-3～図 14.3-5 参照）。

6） 子宮サイズ

(a) 子宮サイズ縮小率

子宮サイズ縮小率の要約統計量について、経時的推移を表 2.7.6.2.1-24 に示した。

投与 8 週、16 週、24 週および 52 週時の縮小率（平均値±標準偏差、%）は、それぞれ 13.70±26.68、19.05±27.39、20.55±30.25 および 25.97±27.94 であった。

表 2.7.6.2.1-24 子宮サイズ縮小率の要約統計量

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

子宮サイズ	評価時期	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
縮小率(%)	8週	127	13.70	26.68	-165.7	1.17	16.60	32.25	53.6	9.02	18.38
	16週	126	19.05	27.39	-128.1	7.93	22.76	36.46	75.4	14.22	23.88
	24週	121	20.55	30.25	-147.7	12.07	25.13	37.10	65.5	15.11	26.00
	32週	119	21.16	32.58	-179.4	12.83	26.78	42.72	68.7	15.25	27.07
	40週	118	24.11	26.28	-91.6	12.81	28.67	43.49	72.0	19.31	28.90
	48週	118	22.87	27.69	-72.9	9.20	29.46	45.88	64.3	17.82	27.92
	52週	118	25.97	27.94	-115.5	12.03	30.20	44.61	73.4	20.87	31.06
	終了時	128	24.74	27.74	-115.5	10.02	28.68	43.52	73.4	19.89	29.59

（資料番号 5.3.5.2.2 表 12.4-2 から引用）

(b) 子宮サイズ縮小度

子宮サイズ縮小度の経時的推移を表 2.7.6.2.1-25 に示した。また、子宮サイズ縮小度における「著明縮小」または「縮小」を「改善」と定義し、改善の例数および割合（以下、改善率）を表 2.7.6.2.1-25 に示した。

投与 8 週、16 週、24 週および 52 週時の改善率は、それぞれ 34.6%（44/127 例）、43.7%（55/126 例）、50.4%（61/121 例）および 63.6%（75/118 例）であった。

表 2.7.6.2.1-25 子宮サイズ縮小度および改善の集計

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

評価時期	子宮サイズの縮小度					合計	子宮サイズの改善			
	著明縮小	縮小	やや縮小	不変	増大		改善例数	改善率(%)	改善率の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
8週	3	41	36	32	15	127	44	34.6	26.4	43.6
16週	8	47	37	20	14	126	55	43.7	34.8	52.8
24週	12	49	33	15	12	121	61	50.4	41.2	59.6
32週	17	48	27	11	16	119	65	54.6	45.2	63.8
40週	16	50	27	12	13	118	66	55.9	46.5	65.1
48週	14	50	24	14	16	118	64	54.2	44.8	63.4
52週	18	57	14	16	13	118	75	63.6	54.2	72.2
終了時	18	60	18	17	15	128	78	60.9	51.9	69.4

子宮サイズの改善：子宮サイズの縮小度が「著明縮小」もしくは「縮小」

（資料番号 5.3.5.2.2 表 12.4-3 から引用）

7） 子宮筋層最大厚

(a) 子宮筋層最大厚減少率

子宮筋層最大厚減少率の要約統計量について、経時的推移を表 2.7.6.2.1-26 に示した。

投与 8 週、16 週、24 週および 52 週時の減少率（平均値±標準偏差、%）は、それぞれ 5.41±16.42、5.66±18.18、6.40±22.72 および 9.85±24.81 であった。

表 2.7.6.2.1-26 子宮筋層最大厚減少率の要約統計量

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

子宮筋層最大厚	評価時期	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
減少率 (%)	8週	127	5.41	16.42	-71.2	-1.15	4.17	15.74	41.9	2.52	8.29
	16週	126	5.66	18.18	-101.8	-2.76	6.89	16.49	44.4	2.45	8.87
	24週	121	6.40	22.72	-146.9	-3.47	8.11	19.71	44.7	2.31	10.49
	32週	119	6.25	22.94	-141.6	-3.69	6.67	19.21	46.2	2.08	10.41
	40週	118	7.56	21.55	-134.5	-3.23	9.45	21.68	50.2	3.63	11.49
	48週	118	8.10	25.15	-159.7	0.99	11.32	21.48	50.1	3.52	12.69
	52週	118	9.85	24.81	-175.2	0.30	13.37	22.48	45.8	5.33	14.38
	終了時	128	9.24	24.12	-175.2	-2.47	12.54	21.65	45.8	5.02	13.46

（資料番号 5.3.5.2.2 表 12.4-4 から引用）

(b) 子宮筋層最大厚減少度

子宮筋層最大厚減少度の経時的推移を表 2.7.6.2.1-27 に示した。また、子宮筋層最大厚減少度における「著明減少」または「減少」を「改善」と定義し、改善の例数および割合（以下、改善率）を表 2.7.6.2.1-27 に示した。

投与 8 週、16 週、24 週および 52 週時の改善率は、それぞれ 34.6%（44/127 例）、41.3%（52/126 例）、43.8%（53/121 例）および 57.6%（68/118 例）であった。

表 2.7.6.2.1-27　子宮筋層最大厚減少度および改善の集計

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)

評価時期	子宮筋層最大厚の減少度					子宮筋層最大厚の改善			
	著明減少	減少	不変	増加	合計	改善例数	改善率(%)	改善率の両側95%信頼区間	
								下限値	上限値
8週	6	38	71	12	127	44	34.6	26.4	43.6
16週	9	43	54	20	126	52	41.3	32.6	50.4
24週	14	39	47	21	121	53	43.8	34.8	53.1
32週	12	40	49	18	119	52	43.7	34.6	53.1
40週	13	45	43	17	118	58	49.2	39.8	58.5
48週	13	54	37	14	118	67	56.8	47.3	65.9
52週	16	52	33	17	118	68	57.6	48.2	66.7
終了時	16	54	39	19	128	70	54.7	45.7	63.5

子宮筋層最大厚の改善：子宮筋層最大厚の減少度が「著明減少」もしくは「減少」

（資料番号 5.3.5.2.2　表 12.4-5 から引用）

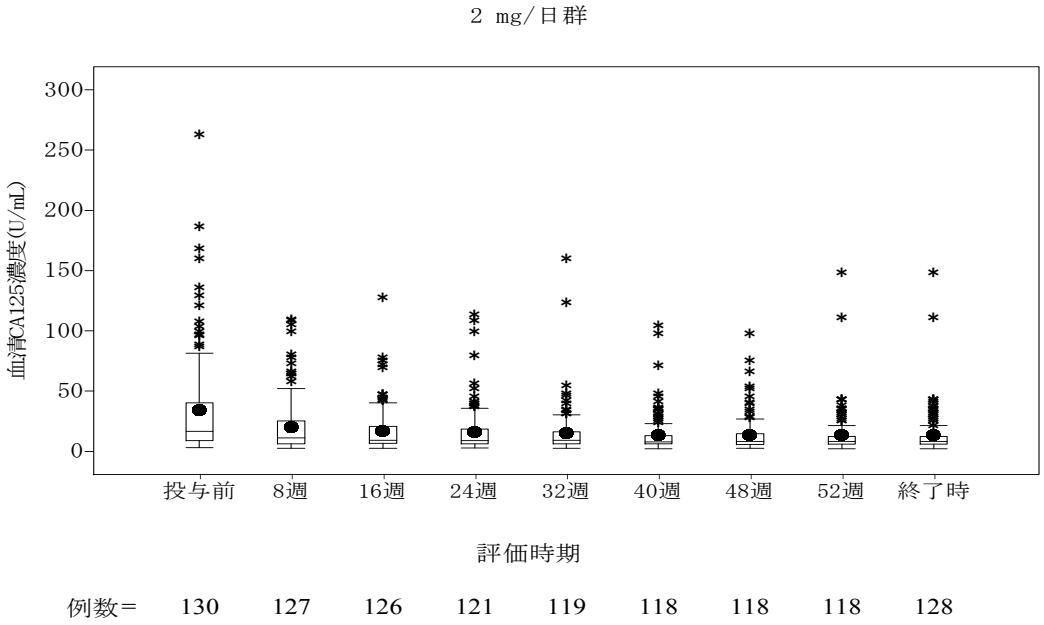
8）　血清 CA125 濃度

血清 CA125 濃度の推移グラフを図 2.7.6.2.1-9 に示した。

血清 CA125 濃度の投与前、投与 8 週、16 週、24 週および 52 週時における平均値±標準偏差（中央値）（U/mL）は、それぞれ 34.23±41.59（16.45）、20.95±23.35（11.10）、16.65±18.16（9.30）、16.22±19.52（8.70）および 13.52±18.21（8.10）であった。

シフトテーブルでは、「基準値上限以上（35.0 U/mL 以上）から基準値内（35.0 U/mL 未満）」への変動について検討した。投与前に基準値上限以上であった被験者 37 例のうち、28 例が投与終了時に基準値内に低下した。また、投与前に基準値内であった被験者 91 例のうち、2 例が投与終了時に基準値上限以上となった（資料番号 5.3.5.2.2　表 14.3-8 参照）。

解析対象：FAS
補完方法：補完なし(OC)



（資料番号 5.3.5.2.2　図 12.4-4 から引用）

図 2.7.6.2.1-9　血清 CA125 濃度の推移

9） その他の評価の解析

(a) 疼痛の程度のスコアおよび鎮痛剤の使用状況のスコア

a） 疼痛の程度のスコア

疼痛の程度のスコアの投与前値（平均値±標準偏差）は 2.4±0.6 であり、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週および 52 週時の変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-1.5±0.9、-1.3±1.1、-1.7±0.9、-1.7±1.0、-1.8±0.9、-1.7±1.0 および-1.9±0.8 であった。後観察期の変化量（平均値±標準偏差）は、-0.6±0.9 であった（資料番号 5.3.5.2.2　表 14.3-9 参照）。

b） 鎮痛剤の使用状況のスコア

鎮痛剤の使用状況のスコアの投与前値（平均値±標準偏差）は 2.2±0.9 であり、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週および 52 週時の変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-1.6±1.1、-1.3±1.2、-1.7±1.2、-1.7±1.2、-1.8±1.1、-1.7±1.2 および-1.9±1.1 であった。後観察期の変化量（平均値±標準偏差）は、-0.7±1.3 であった（資料番号 5.3.5.2.2　表 14.3-10 参照）。

(b) 血清エストラジオール濃度

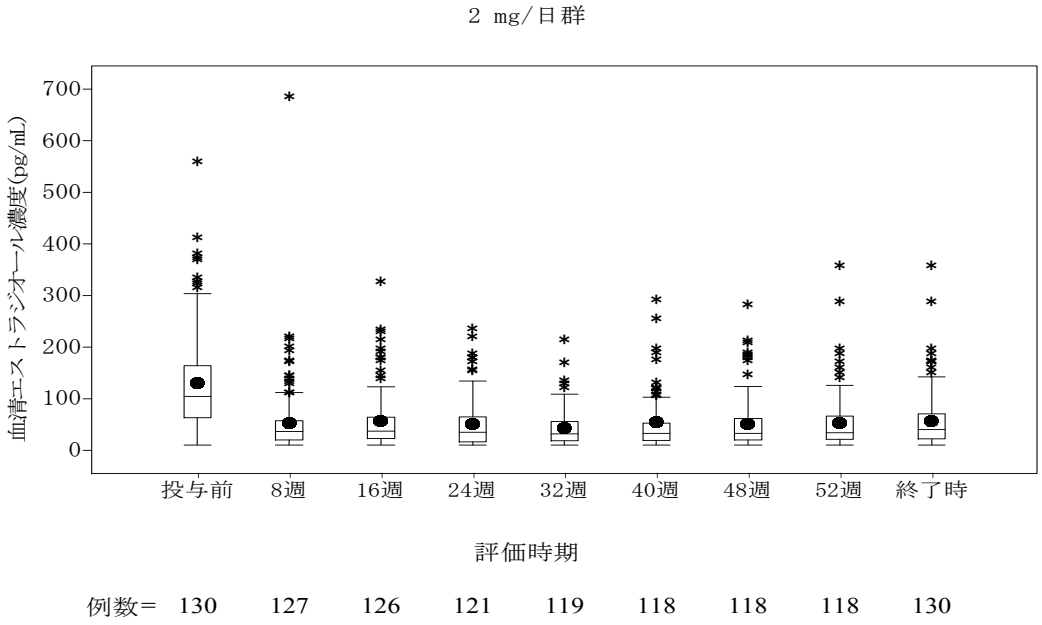
a） 血清エストラジオール濃度の推移

血清エストラジオール濃度の推移グラフを図 2.7.6.2.1-10 に示した。

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

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た平均血清エストラジオール濃度（平均値±標準偏差（中央値）（pg/mL））は、53.7±39.5（40.9）であった。

解析対象：FAS



グラフの表示範囲外の測定値

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

（資料番号 5.3.5.2.2　図 12.4-5 から引用）

図 2.7.6.2.1-10　血清エストラジオール濃度の推移

b）　平均血清エストラジオール濃度と疼痛スコア変化量の関係

平均血清エストラジオール濃度を 30 pg/mL 未満、30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満および 50 pg/mL 以上の 3 区分とし、それぞれを部分集団としたときの投与 52 週時の疼痛スコア変化量の要約統計量を表 2.7.6.2.1-28 に示した。また、平均血清エストラジオール濃度および投与終了時の血清エストラジオール濃度をそれぞれ 3 区分し、投与終了時の疼痛スコア完全消失率を検討した結果を表 2.7.6.2.1-29 に示した。

平均血清エストラジオール濃度の各区分における投与 52 週時の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ-3.9±1.3、-4.1±1.6 および-3.4±1.6 であり、いずれの部分集団におい

ても、全体集団（資料番号 5.3.5.2.2 表 14.3-1 参照）における疼痛スコア変化量と同様の改善が認められた。

また、平均血清エストラジオール濃度の各区分における投与終了時の疼痛スコア完全消失率は、それぞれ 66.7%（20/30 例）、75.5%（40/53 例）および 54.3%（25/46 例）であった。いずれの部分集団においても、全体集団（資料番号 5.3.5.2.2 表 14.3-2 参照）における疼痛スコア完全消失率と同様、半数以上の被験者の疼痛が完全に消失した。

表 2.7.6.2.1-28 平均血清エストラジオール濃度と疼痛スコア変化量

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
平均血清エストラジオール濃度	30 pg/mL未満	29	-3.9	1.3	-6	-5.0	-4.0	-3.0	-1	-4.4	-3.4
	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
	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 から引用）

表 2.7.6.2.1-29 血清エストラジオール濃度と疼痛スコア完全消失（例数）

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

項目	分類	疼痛スコア(終了時)				
		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	30	20	66.7	47.2	82.7
	30 pg/mL以上50 pg/mL未満	53	40	75.5	61.7	86.2
	50 pg/mL以上	46	25	54.3	39.0	69.1
血清エストラジオール濃度（終了時）	30 pg/mL未満	48	29	60.4	45.3	74.2
	30 pg/mL以上50 pg/mL未満	30	25	83.3	65.3	94.4
	50 pg/mL以上	51	31	60.8	46.1	74.2

疼痛スコアの完全消失：疼痛スコアが0

（資料番号 5.3.5.2.2 表 12.4-7 から引用）

c） 平均血清エストラジオール濃度と子宮サイズ、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 30 pg/mL 未満、30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満および 50 pg/mL 以上の 3 区分とし、それぞれ部分集団としたときの投与終了時の子宮サイズ縮小率の要約統計量を表 2.7.6.2.1-30 に、子宮サイズ縮小度および改善率の集計を表 2.7.6.2.1-31 に示した。同様に、投与終了時の子宮筋層最大厚減少率の要約統計量を表 2.7.6.2.1-32 に、子宮筋層最大厚減少度および改善率の集計を表 2.7.6.2.1-33 に示した。

平均血清エストラジオール濃度の各区分における投与終了時の子宮サイズ縮小率（平均値±標準偏差（中央値）（%））は、それぞれ 33.59±20.38（38.90）、31.72±23.77（32.38）および 10.62±31.05（13.25）であった。また、投与終了時の子宮サイズ縮小度の改善率は、それぞれ 73.3%（22/30 例）、73.6%（39/53 例）および 37.8%（17/45 例）であった。子宮サイズ縮小率の平均値および中央値ならびに子宮サイズ縮小度の改善率のいずれにおいても、平均血清エストラジオール濃度 30 pg/mL 未満および 30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満での値は、50 pg/mL 以上での値に比し、高値であった。また、両区分の平均値の両側 95%信頼区間の下限値は、50 pg/mL 以上の両側 95%信頼区間の上限値を上回ったことから、子宮サイズの縮小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。

平均血清エストラジオール濃度の各区分における投与終了時の子宮筋層最大厚減少率（平均値±標準偏差（中央値）（%））は、それぞれ 13.81±16.54（15.98）、14.02±14.93（17.73）および 0.57±33.42（7.53）であった。また、投与終了時の子宮筋層最大厚減少度の改善率は、それぞれ 63.3%（19/30 例）、62.3%（33/53 例）および 40.0%（18/45 例）であった。子宮筋層最大厚減少率の平均値および中央値ならびに子宮筋層最大厚減少度の改善率のいずれにおいても、平均血清エストラジオール濃度 30 pg/mL 未満および 30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満での値は、50 pg/mL 以上での値に比し、高値であったものの、両区分の平均値の両側 95%信頼区間の下限値は、50 pg/mL 以上の両側 95%信頼区間の上限値を上回らず、子宮筋層最大厚の減少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。

表 2.7.6.2.1-30　平均血清エストラジオール濃度と子宮サイズ縮小率

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

項目	分類	子宮サイズの縮小率(終了時)(%)									
		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	30	33.59	20.38	-13.1	22.15	38.90	47.14	73.4	25.98	41.20
	30 pg/mL以上50 pg/mL未満	53	31.72	23.77	-38.1	24.49	32.38	45.30	72.0	25.17	38.27
	50 pg/mL以上	45	10.62	31.05	-115.5	-7.82	13.25	32.61	61.4	1.29	19.94

（資料番号 5.3.5.2.2　表 12.4-8 から引用）

表 2.7.6.2.1-31 平均血清エストラジオール濃度と子宮サイズ縮小度および改善率

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

項目	分類	子宮サイズの縮小度						子宮サイズの改善			
		著明縮小	縮小	やや縮小	不変	増大	合計	改善例数	改善率(%)	改善率の両側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	7	15	4	2	2	30	22	73.3	54.1	87.7
	30 pg/mL以上 50 pg/mL未満	10	29	5	5	4	53	39	73.6	59.7	84.7
	50 pg/mL以上	1	16	9	10	9	45	17	37.8	23.8	53.5

子宮サイズの改善：子宮サイズの縮小度が「著明縮小」もしくは「縮小」

（資料番号 5.3.5.2.2 表 14.3-13 から引用）

表 2.7.6.2.1-32 平均血清エストラジオール濃度と子宮筋層最大厚減少率

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

項目	分類	子宮筋層最大厚の減少率(終了時)(%)									
		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	30	13.81	16.54	-21.3	5.07	15.98	24.14	45.8	7.64	19.99
	30 pg/mL以上 50 pg/mL未満	53	14.02	14.93	-24.3	6.88	17.73	24.22	40.8	9.91	18.14
	50 pg/mL以上	45	0.57	33.42	-175.2	-10.93	7.53	18.75	42.9	-9.47	10.61

（資料番号 5.3.5.2.2 表 12.4-9 から引用）

表 2.7.6.2.1-33 平均血清エストラジオール濃度と子宮筋層最大厚減少度および改善率

解析対象：FAS
補完方法：LOCF

項目	分類	子宮筋層最大厚の減少度					子宮筋層最大厚の改善			
		著明減少	減少	不変	増加	合計	改善例数	改善率(%)	改善率の両側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	4	15	8	3	30	19	63.3	43.9	80.1
	30 pg/mL以上 50 pg/mL未満	8	25	17	3	53	33	62.3	47.9	75.2
	50 pg/mL以上	4	14	14	13	45	18	40.0	25.7	55.7

子宮筋層最大厚の改善：子宮筋層最大厚の減少度が「著明減少」もしくは「減少」

（資料番号 5.3.5.2.2 表 14.3-14 から引用）

(c) 子宮腺筋症病巣サイズ

計測可能な子宮腺筋症病巣を有する被験者について、子宮腺筋症病巣サイズ縮小率の要約統計量の経時的推移を表 2.7.6.2.1-34 に示した。

子宮腺筋症病巣サイズは、23～27 例で評価可能であり、投与 8 週、16 週、24 週および 52 週時における縮小率の平均値±標準偏差（中央値）（%）は、それぞれ 9.47±60.17（28.89）、-36.20±114.12（0.53）、-31.28±126.44（8.38）および 22.77±62.72（36.59）であった。

なお、評価例数が全体の約 4 分の 1 以下と少数であったことから、縮小率に関する詳細な分析は困難であった。

表 2.7.6.2.1-34 子宮腺筋症病巣サイズ縮小率の要約統計量

解析対象：FAS

子宮腺筋症病巣サイズ	評価時期	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
縮小率(%)	8週	27	9.47	60.17	-191.1	-2.70	28.89	47.83	77.2	-14.33	33.27
	16週	27	-36.20	114.12	-324.4	-113.54	0.53	51.12	84.7	-81.35	8.94
	24週	23	-31.28	126.44	-397.8	-53.66	8.38	45.56	82.4	-85.96	23.40
	32週	25	-26.37	152.84	-688.9	-57.40	22.31	41.48	88.1	-89.46	36.72
	40週	23	5.29	95.98	-348.9	-28.52	20.42	73.38	82.8	-36.22	46.79
	48週	23	-3.54	131.09	-560.0	-17.46	37.50	61.83	94.7	-60.22	53.15
	52週	24	22.77	62.72	-202.2	10.18	36.59	55.38	96.5	-3.72	49.25
	終了時	26	26.18	61.37	-202.2	14.57	39.77	61.96	96.5	1.39	50.97

（資料番号 5.3.5.2.2 表 12.4-10 から引用）

(d) 卵巣チョコレート嚢胞サイズ

計測可能な卵巣チョコレート嚢胞を有する被験者について、卵巣チョコレート嚢胞サイズ縮小率の要約統計量の経時的推移を表 2.7.6.2.1-35 に示した。

卵巣チョコレート嚢胞サイズは、9～13 例で評価可能であり、投与 8 週、16 週、24 週および 52 週時における縮小率の平均値±標準偏差（中央値）(%)は、それぞれ-143.92±632.43（42.52）、-16.37±128.90（11.57）、37.72±47.47（46.97）および 57.24±40.66（63.73）であった。

なお、評価例数が全体の約 10 分の 1 以下と少数であったことから、縮小率に関する詳細な分析は困難であった。

表 2.7.6.2.1-35 卵巣チョコレート嚢胞サイズ縮小率の要約統計量

解析対象：FAS

卵巣チョコレート嚢胞サイズ	評価時期	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
縮小率 (%)	8週	12	-143.92	632.43	-2150.0	9.92	42.52	54.43	82.4	-545.74	257.91
	16週	11	-16.37	128.90	-350.0	-42.86	11.57	72.36	88.5	-102.97	70.23
	24週	10	37.72	47.47	-71.9	26.72	46.97	66.80	89.2	3.76	71.68
	32週	11	46.01	45.77	-63.2	28.57	55.49	85.37	89.9	15.26	76.76
	40週	13	35.96	81.85	-200.0	14.29	71.72	82.86	95.3	-13.50	85.42
	48週	11	16.34	112.28	-300.0	9.19	33.33	86.87	93.4	-59.09	91.78
	52週	9	57.24	40.66	-20.5	28.57	63.73	91.92	93.8	25.98	88.50
	終了時	9	57.24	40.66	-20.5	28.57	63.73	91.92	93.8	25.98	88.50

（資料番号 5.3.5.2.2 表 12.4-11 から引用）

(e) 子宮筋腫核サイズ

計測可能な子宮筋腫核を有する被験者について、子宮筋腫核サイズ縮小率の要約統計量の経時的推移を表 2.7.6.2.1-36 に示した。

子宮筋腫核サイズは、20～26 例で評価可能であり、投与 8 週、16 週、24 週および 52 週時における縮小率の平均値±標準偏差（中央値）（%）は、それぞれ-31.28±108.70（6.30）、-62.55±168.27（5.71）、-57.51±155.18（13.99）および-562.33±1962.09（10.85）であった。

なお、評価例数が全体の約 5 分の 1 以下と少数であったことから、縮小率に関する詳細な分析は困難であった。

また、投与前に子宮筋腫の合併がなく、治験薬投与期および後観察期に子宮筋腫核が確認された 4 例（症例番号 4045、4061、4074、4102）ならびに治験薬投与期に子宮筋腫核サイズの増大が認められた被験者のうち 1 例（症例番号 4069）は、有害事象「子宮平滑筋腫」と判断された（表 2.7.6.2.1-12 参照）。いずれも後観察期においても回復せず、副作用と判断された 4 例（症例番号 4045、4061、4069、4102）は、追跡調査を実施した。いずれも転帰は「未回復」であったが、各治験責任医師により通常診療下での経過観察と判断され、追跡調査を

終了した（「2.2（2）4）追跡調査を実施した有害事象」参照）。

表 2.7.6.2.1-36　子宮筋腫核サイズ縮小率の要約統計量

解析対象：FAS

子宮筋腫核サイズ	評価時期	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
縮小率(%)	8週	26	-31.28	108.70	-440.0	-48.15	6.30	31.58	48.9	-75.18	12.63
	16週	25	-62.55	168.27	-588.9	-120.00	5.71	43.66	69.1	-132.01	6.91
	24週	22	-57.51	155.18	-537.5	-68.67	13.99	38.27	68.3	-126.31	11.30
	32週	20	-131.31	295.91	-944.4	-137.78	-16.63	38.88	73.2	-269.80	7.18
	40週	20	-136.32	313.59	-1166.7	-161.67	-10.96	52.94	86.5	-283.08	10.45
	48週	20	-441.57	1415.73	-6322.2	-270.90	-14.77	53.35	82.9	-1104.15	221.02
	52週	20	-562.33	1962.09	-8822.2	-365.00	10.85	50.73	82.9	-1480.61	355.96
	終了時	26	-424.33	1729.78	-8822.2	-135.80	22.49	56.38	86.5	-1123.01	274.34

（資料番号 5.3.5.2.2　表 12.4-12 から引用）

（f）　SF-36 QOL

SF-36 QOL のスコア変化量の要約統計量を表 2.7.6.2.1-37 に示した。

SF-36 QOL の 8 つの下位尺度の 30～39 歳日本人女性の標準値 [6]（平均値±標準偏差）と投与前のスコア（平均値±標準偏差）は、それぞれ身体機能で 91.9±10.5 および 90.31±12.91、日常役割機能（身体）で 88.7±25.0 および 69.81±36.66、身体の痛みで 76.1±21.3 および 36.51±17.50、全体的健康感で 68.7±17.2 および 60.10±16.71、活力で 67.3±19.1 および 56.62±17.92、社会生活機能で 85.3±17.8 および 80.29±21.33、日常役割機能（精神）で 84.7±31.3 および 78.97±34.76、心の健康で 73.2±18.2 および 72.03±14.88 であった。本治験の FAS においては、SF-36 QOL の 8 つの下位尺度のうち、日常役割機能（身体）および身体の痛みのスコアが 30～39 歳日本人女性の標準値 [6]を大きく下回り、QOL の低下が示唆された。

「日常役割機能（身体）」における投与 24 週時のスコアおよび変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ 91.74±21.74 および 23.14±34.94、投与 52 週時では、それぞれ 88.35±29.54 および 19.07±41.43 であり、投与 24 週および 52 週時のスコアは、いずれも投与前値を大きく上回り、30～39 歳日本人女性の標準値 [6]に近づいた。

「身体の痛み」における投与 24 週時のスコアおよび変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ 71.46±24.81 および 35.10±26.65、投与 52 週時では、それぞれ 79.58±23.50 および 43.03±26.70 であり、投与 24 週および 52 週時のスコアは、いずれも投与前値を大きく上回り、30～39 歳日本人女性の標準値 [6]に近づいた。

また、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 24 週時のスコア変化量の平均値は、1.65～12.67、投与 52 週時では 3.56～12.43 であり、投与 24 週および 52 週時のいずれにも大きな変化は認められな

かった。

表 2.7.6.2.1-37 SF-36 QOL および変化量の要約統計量（1/2）

解析対象：FAS

項目		評価時期	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
身体機能	スコア	投与前	130	90.31	12.91	35.0	85.00	95.00	100.00	100.0		
		24週	121	92.40	9.83	55.0	90.00	95.00	100.00	100.0		
		52週	118	93.98	9.33	60.0	90.00	100.00	100.00	100.0		
		終了時	130	94.15	9.26	60.0	90.00	100.00	100.00	100.0		
	変化量	24週	121	2.23	11.10	-20.0	0.00	0.00	5.00	60.0	0.23	4.23
		52週	118	3.73	11.55	-20.0	0.00	0.00	5.00	60.0	1.62	5.83
		終了時	130	3.85	11.72	-20.0	0.00	0.00	5.00	60.0	1.81	5.88
日常役割機能(身体)	スコア	投与前	130	69.81	36.66	0.0	50.00	75.00	100.00	100.0		
		24週	121	91.74	21.74	0.0	100.00	100.00	100.00	100.0		
		52週	118	88.35	29.54	0.0	100.00	100.00	100.00	100.0		
		終了時	130	86.92	30.05	0.0	100.00	100.00	100.00	100.0		
	変化量	24週	121	23.14	34.94	-50.0	0.00	0.00	50.00	100.0	16.85	29.43
		52週	118	19.07	41.43	-100.0	0.00	0.00	50.00	100.0	11.51	26.62
		終了時	130	17.12	42.23	-100.0	0.00	0.00	25.00	100.0	9.79	24.44
身体の痛み	スコア	投与前	130	36.51	17.50	0.0	22.00	36.50	42.00	100.0		
		24週	121	71.46	24.81	10.0	52.00	74.00	100.00	100.0		
		52週	118	79.58	23.50	10.0	62.00	84.00	100.00	100.0		
		終了時	130	77.25	25.54	10.0	62.00	84.00	100.00	100.0		
	変化量	24週	121	35.10	26.65	-28.0	19.00	33.00	59.00	90.0	30.30	39.90
		52週	118	43.03	26.70	-21.0	21.00	49.00	62.00	100.0	38.16	47.89
		終了時	130	40.75	28.81	-43.0	21.00	49.00	62.00	100.0	35.75	45.74
全体的健康感	スコア	投与前	130	60.10	16.71	5.0	50.00	58.50	72.00	100.0		
		24週	121	65.93	15.98	10.0	52.00	67.00	77.00	100.0		
		52週	118	66.16	16.40	0.0	57.00	67.00	77.00	100.0		
		終了時	130	65.83	16.33	0.0	57.00	67.00	77.00	100.0		
	変化量	24週	121	5.61	13.56	-27.0	-2.00	5.00	10.00	57.0	3.17	8.05
		52週	118	5.91	14.48	-35.0	0.00	5.00	13.00	52.0	3.27	8.55
		終了時	130	5.73	14.12	-35.0	0.00	5.00	13.00	52.0	3.28	8.18
活力	スコア	投与前	130	56.62	17.92	5.0	45.00	60.00	70.00	95.0		
		24週	121	61.32	19.18	0.0	50.00	65.00	75.00	100.0		
		52週	118	62.54	20.99	0.0	50.00	65.00	80.00	100.0		
		終了時	130	62.54	21.22	0.0	50.00	65.00	80.00	100.0		
	変化量	24週	121	4.09	14.51	-40.0	-5.00	5.00	10.00	50.0	1.48	6.70
		52週	118	5.34	20.94	-60.0	-5.00	5.00	15.00	95.0	1.52	9.16
		終了時	130	5.92	21.55	-60.0	-5.00	5.00	15.00	95.0	2.18	9.66

表 2.7.6.2.1-37 SF-36 QOL および SF-36 QOL 変化量の要約統計量（2/2）

解析対象：FAS

項目		評価時期	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
社会生活機能	スコア	投与前	130	80.29	21.33	0.0	62.50	87.50	100.00	100.0		
		24週	121	90.50	16.77	0.0	87.50	100.00	100.00	100.0		
		52週	118	91.42	18.97	0.0	87.50	100.00	100.00	100.0		
		終了時	130	90.38	18.97	0.0	87.50	100.00	100.00	100.0		
	変化量	24週	121	9.40	22.20	-100.0	0.00	0.00	25.00	75.0	5.40	13.40
		52週	118	10.17	26.80	-100.0	0.00	0.00	25.00	75.0	5.28	15.06
		終了時	130	10.10	27.41	-100.0	0.00	0.00	25.00	100.0	5.34	14.85
日常役割機能(精神)	スコア	投与前	130	78.97	34.76	0.0	66.67	100.00	100.00	100.0		
		24週	121	92.29	23.87	0.0	100.00	100.00	100.00	100.0		
		52週	118	93.22	21.15	0.0	100.00	100.00	100.00	100.0		
		終了時	130	91.03	23.40	0.0	100.00	100.00	100.00	100.0		
	変化量	24週	121	12.67	38.55	-100.0	0.00	0.00	33.33	100.0	5.73	19.61
		52週	118	12.43	38.44	-100.0	0.00	0.00	33.33	100.0	5.42	19.44
		終了時	130	12.05	39.59	-100.0	0.00	0.00	33.33	100.0	5.18	18.92
心の健康	スコア	投与前	130	72.03	14.88	20.0	64.00	72.00	84.00	100.0		
		24週	121	74.12	17.94	0.0	64.00	76.00	88.00	100.0		
		52週	118	76.17	17.57	8.0	68.00	80.00	88.00	100.0		
		終了時	130	75.57	17.95	8.0	64.00	80.00	92.00	100.0		
	変化量	24週	121	1.65	16.67	-52.0	-4.00	4.00	12.00	48.0	-1.35	4.65
		52週	118	3.56	17.25	-60.0	-4.00	4.00	12.00	52.0	0.41	6.70
		終了時	130	3.54	18.83	-60.0	-4.00	4.00	12.00	72.0	0.27	6.81

（資料番号 5.3.5.2.2 表 12.4-13 から引用）

(g) 子宮腺筋症の疼痛

子宮腺筋症患者における最も重要かつほぼ必発の自覚症状は、月経時の疼痛症状[3)]である。前期第 II 相試験および後期第 II 相試験と同様に、疼痛スコアの構成要素である疼痛の程度のスコアによって、子宮腺筋症の月経時の疼痛症状を評価可能か検討した。症例報告書から得られた情報より、登録期を月経時（月経開始日～終了日）および月経時以外に分け、それぞれの時期における最も重い疼痛の程度のスコアを集計し、表 2.7.6.2.1-38 に示した。

月経時および月経時以外の疼痛の程度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 2.3±0.6 および 0.8±0.9 であり、月経時以外に比し月経時に強い疼痛が認められた。

表 2.7.6.2.1-38　月経時および月経時以外の疼痛の程度（毎日）の最大スコア

解析対象：FAS

分類	疼痛の程度(毎日)の最大スコア(登録期)							
	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
月経時	130	2.3	0.6	1	2.0	2.0	3.0	3
月経時以外	130	0.8	0.9	0	0.0	1.0	2.0	3

（資料番号 5.3.5.2.2　表 12.4-14 から引用）

10） 部分集団の検討

(a) 背景因子別

投与 52 週時の疼痛スコア変化量について、背景因子である年齢、体重、BMI、罹病期間、妊娠の有無、分娩の有無、貧血の合併の有無ならびに子宮内膜症および子宮筋腫の合併の有無をそれぞれ部分集団とみなし、部分集団別の変化量の要約統計量を算出した（資料番号 5.3.5.2.2　表 14.3-18 参照）。

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（資料番号 5.3.5.2.2　表 14.3-1 参照）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因子はなかった。また、投与終了時の疼痛スコア変化量について同様に検討したところ、投与 52 週時と同様の結果であった（資料番号 5.3.5.2.2　表 14.3-12 参照）。

(b) 有効性評価指標ベースライン別

有効性評価指標である疼痛スコア、疼痛の程度、鎮痛剤の使用状況、子宮サイズ、子宮筋層最大厚、子宮腺筋症病巣サイズ、子宮最大径および血清 CA125 濃度のベースラインのそれぞれの因子について、部分集団別の投与 52 週時の疼痛スコア変化量の要約統計量を算出した（資料番号 5.3.5.2.2　表 14.3-18 参照）。

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（資料番号 5.3.5.2.2　表 14.3-1 参照）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因子はなかった。また、投与終了時の疼痛スコア変化量について同様に検討したところ、投与 52 週時と同様の結果であった（資料番号 5.3.5.2.2　表 14.3-12 参照）。

3.5　有効性の結論

FAS 130 例を対象とし、MJR-35 の子宮腺筋症患者における有効性を検討した。

疼痛スコアの変化量は、投与 4 週時以降 52 週時までのいずれの時期においても、投与前値に比し、平均値が-2 以上であり、疼痛スコアの改善が認められた。

疼痛スコアの改善率は、投与 4 週時以降 52 週時までのいずれの時期においても、70%を超え、高い改善率を示した。

疼痛スコアの完全消失率は、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。

VAS 変化量は、投与 4 週時以降 52 週時までのいずれの時期においても、投与前値に比し、-50 mm 前後であり、VAS の改善が認められた。VAS 変化量と疼痛スコア変化量、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との相関（ピアソンの積率相関係数）は、それぞれ r=0.583、r=0.606 および r=0.390 であった。

子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標として、子宮サイズおよび子宮筋層最大厚を評価した。

子宮サイズ縮小率および子宮サイズ縮小度における改善率（「著明縮小」または「縮小」）では、投与 8 週時以降 24 週時まで、子宮サイズの経時的な縮小傾向が認められた。投与 24 週時以降の子宮サイズ縮小率の平均値および子宮サイズ縮小度における改善率は、それぞれ 20%および 50%を超え、半数以上の被験者の子宮サイズが縮小した。

子宮筋層最大厚減少率の平均値は、投与 8 週時以降 52 週時まで、いずれの時期においても 10%未満であった。また、子宮筋層最大厚減少度における改善率（「著明減少」または「減少」）は、投与 8 週時以降 40 週時まで、いずれの時期においても 50%未満であったが、投与 48 週時以降では 50%を超え、半数以上の被験者の子宮筋層最大厚が減少した。

血清 CA125 濃度は、投与前に比し投与 8 週時以降 52 週時まで、いずれの時期においても減少傾向が認められた。

その他の評価として、疼痛の程度のスコア、鎮痛剤の使用状況のスコア、血清エストラジオール濃度、子宮腺筋症病巣サイズ、卵巣チョコレート嚢胞サイズ、子宮筋腫核サイズおよび SF-36 QOL を評価した。

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は、投与 4 週時以降 52 週時までのいずれの時期においても、投与前値に比し、平均値で-1 点以上であった。

血清エストラジオール濃度は、投与 8 週時以降 52 週時までのいずれの時期においても、投与前値に比し、低値であった。

平均血清エストラジオール濃度を 30 pg/mL 未満、30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満および 50 pg/mL 以上の 3 区分とし、それぞれを部分集団としたとき、いずれの部分集団の投与 52 週時の疼痛スコア変化量においても、全体集団と同様の改善が認められた。また、いずれの部分集団の投与終了時の疼痛スコア完全消失率においても、全体集団と同様、半数以上の被験者の疼痛が完全に消失した。

平均血清エストラジオール濃度の各区分における子宮サイズ縮小率の平均値および中央値ならびに縮小度の改善率のいずれにおいても、平均血清エストラジオール濃度 30 pg/mL 未満および 30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満での値は、50 pg/mL 以上での値に比し、高値であったことから、子宮サイズの縮小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。

平均血清エストラジオール濃度の各区分における子宮筋層最大厚減少率の平均値および中央値ならびに減少度の改善率のいずれにおいても、平均血清エストラジオール濃度 30 pg/mL

未満および 30 pg/mL 以上 50 pg/mL 未満での値は、50 pg/mL 以上での値に比し、高値であったものの、両区分の平均値の両側 95%信頼区間の下限値は、50 pg/mL 以上の両側 95%信頼区間の上限値を上回らず、子宮筋層最大厚の減少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。

子宮腺筋症病巣サイズ、卵巣チョコレート嚢胞サイズおよび子宮筋腫核サイズについては、いずれも評価例数が少なく、詳細な分析は困難であった。

SF-36 QOL は、8 つの下位尺度のうち、日常役割機能（身体）および身体の痛みのスコアが投与前において、30～39 歳日本人女性の標準値[6)]を下回り、QOL の低下が示唆されたが、投与 24 週および 52 週時にはいずれのスコアも投与前値を大きく上回り、30～39 歳日本人女性の標準値[6)]に近づいた。

以上より、子宮腺筋症患者において MJR-35（2 mg/日）を長期投与したとき、投与 52 週時まで疼痛改善効果が維持されたことから、本剤の有効性が示唆された。

4. 考察と全般的結論

子宮腺筋症患者に MJR-35（2 mg/日）を長期投与し、安全性および有効性を検討した。

二次登録された被験者 132 例のうち、安全性解析対象および有効性解析対象は、ともに 130 例であった。

4.1 安全性

MJR-35 は、子宮内膜症治療薬として市販されているが、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。このため、前期第 II 相試験、後期第 II 相試験および第 III 相試験において、不正子宮出血に対する安全性を確保する目的で、不正子宮出血のリスクが高い患者を除外するための除外基準を設定するとともに、貧血を有する患者は、予め貧血を治療したのちに投与を開始する規定を設け、本試験においても上記の規定を踏襲することとした。また、子宮腺筋症は、子宮内膜症もしくは子宮筋腫との合併頻度が高いことが知られており、実臨床を踏まえた長期投与試験において、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本治験に組み入れ可能とした。

その結果、主な副作用は不正子宮出血であり、その発現率は 96.9%と高頻度であったが、ほとんどが軽度であり、重篤な有害事象はなく、投与中止例が少なく、投与 52 週時まで継続可能であった。また、治験薬投与中に不正子宮出血に付随したと考えられる貧血関連の副作用が 3 例に認められたが、治験薬の中断および鉄剤投与もしくは鉄剤投与のみにより治験薬投与中に回復した。

このことから、不正子宮出血発現時に適切な処置が講じられたことで、子宮腺筋症患者における不正子宮出血に対する安全性が維持されたと考えられた。また、その他の副作用についても、投与期間の延長に伴う発現率の増加傾向は認めらず、長期投与における忍容性は高いものであると考えられた。

4.2 有効性

子宮腺筋症患者の疼痛症状に対する MJR-35 の有効性を評価する目的で、投与 52 週時までの疼痛スコアおよび関連する指標について検討した。

疼痛スコア変化量においては、投与 4 週時以降 52 週時までのいずれの時期においても疼痛の改善が認められた。また、疼痛症状を評価し得る他の指標である VAS 変化量、SF-36 QOL「身体の痛み」スコアならびに疼痛スコアの完全消失率においても同様に、疼痛改善作用が認められたことから、前述の疼痛スコア変化量における MJR-35 の有効性が確認された。

子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標では、投与 8 週時以降 52 週時まで、子宮筋層最大厚の減少傾向は不明確であったものの、子宮サイズの縮小傾向が認められ、投与 24 週時以降では、半数以上の被験者に子宮サイズの縮小が認められたことから、子宮腺筋症患者における子宮腫大の改善に寄与する可能性が示唆された。

また、血清エストラジオール濃度を検討したところ、投与 8 週時以降 52 週時までのいずれの時期においても、投与前値に比し、低値であった。平均血清エストラジオール濃度と疼痛スコアとの関連性は認められなかったものの、子宮サイズの縮小と平均血清エストラジオール濃度の抑制との関連性が示唆された。子宮腺筋症はエストロゲン依存性の疾患と考えられること[3)]から、血清エストラジオール濃度の抑制が有効性に寄与する可能性が考えられた。

4.3 全般的結論

MJR-35 の子宮腺筋症患者における長期投与により、安全性の面では、投与 52 週時までの忍容性は高いものと考えられた。

また、有効性の面では、投与 52 週時まで疼痛改善効果が維持されたことから、本剤の有効性が示唆された。