2.5　臨床に関する概括評価の目次

2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　薬理学的分類 6
2.5.1.2　目標適応症 6
2.5.1.3　科学的背景 6
2.5.1.3.1　目標適応症とその既存治療法 6
2.5.1.3.2　開発の科学的根拠 9
2.5.1.4　臨床開発計画 11
2.5.1.4.1　開発・承認状況 11
2.5.1.4.2　国内における臨床開発計画 12
2.5.1.4.3　本申請における臨床データパッケージ 13
2.5.1.5　国内規制当局によるガイダンス及び助言 16
2.5.1.5.1　子宮内膜症を対象とした対面助言 16
2.5.1.5.2　月経困難症を対象とした対面助言 17
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 18
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1　異なる処方下での薬物動態 18
2.5.3.2　CYP3A 阻害薬との薬物動態学的相互作用 19
2.5.4　有効性の概括評価 19
2.5.4.1　申請効能・効果における有効性評価のための試験 19
2.5.4.2　試験デザイン 20
2.5.4.2.1　子宮内膜症を対象とした試験 20
2.5.4.2.2　月経困難症を対象とした試験 26
2.5.4.3　解析方法 32
2.5.4.3.1　解析対象集団 32
2.5.4.3.2　解析方法 32
2.5.4.4　人口統計学的及びその他のベースライン特性 34
2.5.4.4.1　子宮内膜症を対象とした試験（試験 15457） 34
2.5.4.4.2　月経困難症を対象とした試験（試験 16114） 34
2.5.4.5　有効性の解析結果 35
2.5.4.5.1　子宮内膜症を対象とした試験（試験 15457） 35
2.5.4.5.2　月経困難症を対象とした試験（試験 16114） 44
2.5.4.5.3　部分集団の有効性の結果 50
2.5.4.6　有効性の結論 51
2.5.4.6.1　子宮内膜症 51

2.5.4.6.2 月経困難症 52
2.5.5 安全性の概括評価 53
2.5.5.1 安全性評価計画 53
2.5.5.2 被験者集団及び全般的な曝露状況 54
2.5.5.2.1 被験者集団 54
2.5.5.2.2 全般的な曝露状況 55
2.5.5.3 有害事象 56
2.5.5.3.1 有害事象の評価方法 56
2.5.5.3.2 有害事象 57
2.5.5.3.3 死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 77
2.5.5.3.4 有害事象発現に対する投与量、投与方法及び投与期間の関係 81
2.5.5.3.5 部分集団における有害事象 81
2.5.5.4 臨床検査の評価 82
2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 82
2.5.5.5.1 バイタルサイン 82
2.5.5.5.2 心電図所見 82
2.5.5.5.3 その他の安全性評価項目 83
2.5.5.6 有害事象の予防、軽減、管理方法 88
2.5.5.7 長期投与時の安全性 89
2.5.5.8 依存性、薬物乱用、過量投与、反跳現象 90
2.5.5.9 市販後データ 90
2.5.5.10 安全性の結論 90
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 91
2.5.6.1 背景 91
2.5.6.1.1 疾患又は病態 91
2.5.6.1.2 現在の治療法 91
2.5.6.2 ベネフィット 92
2.5.6.2.1 子宮内膜症におけるベネフィット 92
2.5.6.2.2 月経困難症におけるベネフィット 92
2.5.6.2.3 出血パターンについて 92
2.5.6.2.4 長期投与について 93
2.5.6.2.5 妊娠リスクの最小化 93
2.5.6.2.6 ベネフィット評価の限界と臨床試験でのアプローチ 93
2.5.6.3 リスク 94

2.5.6.3.1　EP配合剤に関連する血栓症（血栓塞栓症を含む）のリスク 94
2.5.6.3.2　EP配合剤に関連するその他の潜在的リスク 96
2.5.6.3.3　DRSPの薬理作用に関連するリスク 96
2.5.6.3.4　器質性月経困難症及び子宮内膜症の患者におけるリスク 97
2.5.6.3.5　リスク評価の限界 97
2.5.6.4　リスクの管理方法 97
2.5.6.5　ベネフィット／リスクのバランス 98
2.5.6.5.1　ベネフィット及びリスクの要点並びにベネフィットとリスクの比較 98
2.5.6.5.2　現行の治療法全般における予想される位置付け 98
2.5.6.5.3　推奨用法・用量の選択について 99
2.5.6.6　全体を通じてのまとめ 99
2.5.7　参考文献 100

略語一覧

略 語	英 語 名 称	日 本 語 名 称
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
$AUC(0\text{-}24)_{md}$	Area under the concentration vs. time curve from time 0 to 24h after multiple dose administration	反復投与後 0～24 時間の濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
COC	Combined oral contraceptive	経口避妊配合剤
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DRSP	Drospirenone	ドロスピレノン
DXA	Dual-energy X-ray Absorption	二重エネルギーX 線吸収測定法
E2	Estradiol	エストラジオール
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
EP	Estrogen/progestin	エストロゲン・プロゲスチン
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GnRH	Gonadotropin releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
HDL	High density lipoprotein	高比重リポタンパク
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
KTZ	Ketoconazole	ケトコナゾール
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LNG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MR	Magnetic resonance	磁気共鳴
NET	Norethisterone	ノルエチステロン
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
NRS	Numeric rating scale	-
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	Quality of life	生活の質
SD	Standard deviation	標準偏差
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TVUS	Transvaginal ultrasonography	経腟超音波検査
VAS	Visual Analogue Scale	-

用語の定義一覧

用　語	定　義
28 日間周期処方	28 日を 1 周期とする処方（21 日間実薬投与＋7 日間休薬、又は 24 日間実薬投与＋4 日間休薬）
連続投与法	28 日間周期処方の休薬期間をおかずに、連続して実薬を投与する処方
延長周期処方	28 日間以上〔例えば、91 日（84 日間実薬投与＋7 日間休薬）〕に延長した期間を 1 サイクルとして固定した処方
フレキシブル処方	124 日（最長 120 日実薬投与＋休薬 4 日）を 1 サイクルとするが、連続投与開始後 25～120 日の間は出血の状態により休薬し、1 サイクル当たりの日数を固定しない処方
フレキシブル S&G（Stop and Go）処方	124 日（最長 120 日実薬投与＋休薬 4 日）を 1 サイクルとするが、連続投与開始後 25～120 日の間は出血の状態又は患者の意思により休薬し、1 サイクル当たりの日数を固定しない処方

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

BAY 86-5300（以下、本剤）は、合成黄体ホルモンであるドロスピレノン（DRSP）3mg と合成卵胞ホルモンであるエチニルエストラジオール（EE）0.020mg をエチニルエストラジオールベータデクスとして含有する経口配合剤である。本剤は、2010 年 7 月に月経困難症を効能・効果として承認されたヤーズ®配合錠（実薬錠 24 錠とプラセボ錠 4 錠からなる 28 錠の製剤）の実薬錠と同一製剤である。

本剤の有効成分のうち、DRSP は 17α-スピロラクトン誘導体であり、プロゲストゲン作用、抗アンドロゲン作用及び抗ミネラルコルチコイド作用を有する。DRSP は、合成プロゲスチンのなかで、天然のプロゲステロンと類似した薬理学的性質を有し、卵胞成熟抑制作用、排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用を示し、経口避妊薬の有効成分として広く使用されている。また、エストロゲン作用を有する EE は、経口避妊薬のプロゲスチンとの配合成分として 1960 年代から使用されている。なお、本剤中の EE は安定性を向上させるため EE-β-シクロデキストリン包接化合物として配合されている。

2.5.1.2 目標適応症

本申請における本剤の目標適応症は、「子宮内膜症」及び「月経困難症」である。

なお、本申請では、「子宮内膜症」の効能・効果は「子宮内膜症に伴う疼痛の改善」とすることを予定している。

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 目標適応症とその既存治療法

2.5.1.3.1.1 子宮内膜症

2.5.1.3.1.1.1 子宮内膜症について

子宮内膜症とは、子宮内膜あるいはその類似組織が子宮外に異所性に存在する場合をいい[1)]、子宮内膜症患者の多くに認められる月経痛をはじめとして、月経時以外の下腹部痛、腰痛、性交痛などの疼痛症状の頻度が高いことが示されている[2)]。

子宮内膜症の罹患率は、欧米のデータからは生殖年齢の女性で 10～15%であり、骨盤痛や不妊を経験した女性では 35～50%に上ると報告されている[3)]。本邦における調査研究からは、生殖年齢の 9.4%、約 260 万人が有症状の子宮内膜症に罹患していると推定されている[4)]。子宮内膜症は疼痛や妊孕性の低下により著しく生活の質（QOL）の低下を招き、勤労女性が増加しつつある現在、社会的影響や経済的損失も少なくない。

子宮内膜症の診断には、自覚所見、内診所見と直腸診所見、血液生化学検査、画像診断及び腹腔鏡検査が用いられる。自覚症状としては、月経痛、下腹部痛、腰痛及び性交痛など、疼痛症状の頻度が高い。内診所見では、子宮可動性の制限、子宮後屈、圧痛、ダグラス窩硬結及び卵巣腫大が高率にみられ、直腸診は直腸腟内膜症の診断に重要とされる。血液生化学的指標としては、子宮内膜症患者で血清 CA125 濃度が正常範囲を超えて上昇する症例の割合が高いことが知られている。子宮内膜症の画像診断には、超音波所見及び磁気共鳴（MR）診断が用いられる。超音波検査、特に経腟超音波検査（TVUS）により、ダグラス窩の短縮や閉鎖による子宮後屈、卵巣チョコレート嚢胞の位置、サイズ及び状態、ダグラス窩の所見などの情報が得られる。MR 診断は、癒着の変化の同定、内膜症性嚢胞の鑑別のほか、深部病変、膀胱、直腸内膜症の診断にも用いられる。腹腔鏡検査では、卵巣チョコレート嚢胞、ダグラス窩閉塞、腹膜、卵巣表面の病巣に関する多角的な評価が可能である。

これらのうち、子宮内膜症の確定診断は、腹腔鏡ないし開腹術による病変の直接視認によるとされる[5)]。しかし、日常診療においてはこれらの侵襲性の高い確定診断法の適用が困難な場合が多いため、自覚症状、診察及び検査所見から総合的に診断された場合は「臨床子宮内膜症」として取り扱う[6)]。子宮内膜症取扱い規約[7)]にも、「日常臨床上で臨床症状に加えて、内診・直腸診、画像診断（超音波診断法及び MRI 検査）、血液生化学検査（CA125 値）などにより（臨床的）内膜症と診断され、薬物療法が選択されている」と記載されている。

2.5.1.3.1.1.2 子宮内膜症治療の現状

子宮内膜症の治療方法は、手術療法と薬物療法に大別される。

子宮内膜症患者に対する手術療法は、チョコレート嚢胞の摘出、骨盤痛の寛解、不妊症に対する妊孕性の向上などを目的として行われ[8)]、外科治療の対象となる患者は骨盤痛や不妊を主訴とする例が多い。疼痛を主とする上記諸症状の緩和を主要目的とする場合、手術療法は病変を可及的に取り除くあるいは消失させることによって症状の改善を図ることを原則とし、腹腔鏡下手術（病変焼灼あるいは病巣除去）による疼痛の改善が報告されている [6)]。しかし、手術療法後の再発率は高く、日本産科婦人科学会の調査によれば術前に月経痛を訴えていた 385 例の子宮内膜症患者のうち、術後 1 年間で 40％の患者が月経痛を再発している[9)]。なお、この術後再発に対し、現時点で最も期待できる対策として、低用量経口避妊薬の長期投与が挙げられている[10)]。

薬物療法は主に子宮内膜症に伴う諸症状、特に月経痛や性交痛をはじめとする疼痛の改善を目的として使用され、手術の効果を高めるための術前投与、あるいは子宮内膜症の再発に対して病巣の進行を遅らせる目的で使用されることもある。対症療法としては、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が代表的であり、内分泌療法としては、低用量経口避妊薬を含むエストロゲン・プロゲスチン（EP）配合剤、ジエノゲスト、ダナゾール、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニストなどが選択肢となる。

これらの薬剤には、特有の作用機序に起因すると考えられる副作用及び投与期間の制限など、使用の限界がある。ダナゾールは子宮内膜症治療薬として 1980 年代から使用されてきた薬剤であるが、アンドロゲン作用に基づく副作用などにより使用が制限され、長期投与に適していない。国内において子宮内膜症治療薬として広く使用されてきた GnRH アゴニストは、その作用機序から、低エストロゲン状態を引き起こすため、卵巣ホルモン欠落に伴う症状、あるいは骨密度の低下が重要な副作用とされ、使用は 6 ヵ月までに制限されている。ジエノゲストは第 4 世代のプロゲスチンと呼ばれ、排卵抑制作用、卵胞発育抑制によるエストロゲン産生抑制作用、子宮内膜細胞の増殖抑制作用などを作用機序とし、2007 年に承認された子宮内膜症治療薬であり、臨床試

験では、GnRH アゴニストと同程度の有効性が証明されている。一方、プロゲスチン単剤の連続投与であるため、特に投与開始初期において不正子宮出血の頻度が高い。

低用量経口避妊薬を含む EP 配合剤は、卵胞成熟抑制、排卵抑制、子宮内膜増殖抑制を作用機序とし、国内外で古くから子宮内膜症の症状改善に使用されてきた。本邦においては、中用量に分類される EP 配合剤が 1970 年代に機能性子宮出血、月経困難症、月経周期異常（稀発月経、頻発月経）、過多月経、卵巣機能不全などの月経関連疾患又は症状に加え子宮内膜症の適応で承認されている。しかし、中用量に分類される EP 配合剤は、ホルモン用量に依存して副作用の発現割合が高いことから処方は限られている。一方、低用量 EP 配合剤（EE＜50μg）は、低用量経口避妊薬及び低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬の使用に関するガイドライン（2015 年版）[11]の中で、避妊以外の利点（副効用）の一つとして子宮内膜症が挙げられているものの、低用量 EP 配合剤の子宮内膜症に対する有効性を示した無作為化比較試験は限られており[12]、国内外共に子宮内膜症の適応を有していない。

2.5.1.3.1.2 月経困難症

2.5.1.3.1.2.1 月経困難症について

月経困難症は「月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状」と定義され[13]、月経の開始に伴って激しい下腹部痛、腰痛、下肢に放散する痛みなどのいわゆる月経痛を主とする局所症状を呈する。腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、下痢、いらいら及び憂うつなどの随伴症状を訴える場合もある。無排卵性月経には通常みられない。月経困難症は、このような症状に基づいて診断され、器質的疾患を伴わない機能性月経困難症と、器質的病変に基づく器質性月経困難症に大別される[14]。厚生労働科学研究の調査[15]によると、月経困難症の症状に対して何らかの医学的介入が必要な女性は全体の 3 分の 1 に達し、全体の約 4 分の 1 が過去半年間において、月経に関連する疾患や症状により労働や学業に携わる時間を減らし、休まざるを得ない状況にあったとされている。また、近年約 2 万人の日本人女性を対象に行われた月経関連症状に関する調査[16]では、月経があると回答した 19,254 人中、17.2%の女性が最近 3 ヵ月以内に月経関連症状による労働への影響があったと回答した。このように、月経随伴症状が家事・労働・学業及び女性の QOL に及ぼす影響は大きく、日本全国の女性への月経随伴症状による経済的負担が、年間およそ 6,000 億円に上るという報告[16]もある。

器質性疾患を伴わない機能性月経困難症は、初経後 2～3 年から始まり、10 代の終わりから 20 代前半の分娩経験のない患者が多い。月経困難症の症状は月経の初日及び 2 日目頃の出血が多いときに強く、痛みの性質は痙攣性、周期性で、原因はホルモンレベルの変動により引き起こされるプロスタグランジン（PG）の産生過剰による子宮平滑筋の過収縮と、それに伴う低酸素状態及び末梢神経の刺激であるとされている[17]。一方、器質性月経困難症は、一般的に、機能性月経困難症と比べて比較的高い年齢層により多くみられる[14]。月経 4～5 日前から月経後まで続く持続性の鈍痛のことが多く、子宮内膜症、子宮筋腫などの器質的疾患に伴うものである。しかし、器質疾患の病巣の大きさと疼痛の強さは必ずしも関連しない。また、月経困難症の症状と器質的基礎疾患の因果関係が必ずしも特定できない場合もある。

2.5.1.3.1.2.2 月経困難症治療の現状

国内では月経困難症の治療薬として 3 種類の低用量 EP 配合剤が承認されている。既承認の低用量経口避妊薬と同一成分・同一分量のノルエチステロン（NET）1mg/EE 0.035mg 配合剤が「子

宮内膜症に伴う月経困難症」を適応として 2008 年 4 月に承認された後、2010 年には「機能性月経困難症」の適応が追加され、現在の適応症は「月経困難症」となっている。更に、同配合剤中の EE の用量を 0.02mg に低用量化した配合錠が 2013 年 6 月に、月経困難症を適応として承認された。また、DRSP 及び EE を有効成分とするヤーズ配合錠が月経困難症（機能性及び器質性月経困難症を含む）の適応で 2010 年に承認された。「産婦人科診療ガイドライン」[18]では、低用量 EP 配合剤は、NSAIDs と共に、機能性月経困難症治療の第一選択肢とされている。既承認の低用量 EP 配合剤の用法は、いずれも 28 日間周期処方（21 日間実薬投与＋7 日間休薬又は 24 日間実薬投与＋4 日間休薬）である。

2.5.1.3.2 開発の科学的根拠

2.5.1.3.2.1 EP 配合剤の連続投与法及び延長処方について

EP 配合剤の用法として最も一般的な 28 日間周期処方は、自然の月経周期を模したものであり、必ずしも科学的、医学的な裏づけがあるものではない[19,20,21]。EP 配合剤の延長周期処方に関する最初の大規模試験の報告（1977 年）[22]以来、利便性向上だけでなく、医学的な理由から[23,24,25]、EP 配合剤の投与方法に関する研究が進められてきた[26]。EP 配合剤の延長周期処方は 28 日間周期処方に比べより確実な卵巣機能抑制が期待され[26,27]、月経に伴う諸症状の改善にも、より確実な効果が期待できる。また、EP 配合剤使用時に起こるホルモンの消退に起因する諸症状は、休薬期間中に多く[28]、子宮内膜症の諸症状と重複するものが多い。

経口避妊薬の延長周期処方は、月経出血の低減あるいは出血時期の延長など、使用者の利便性向上の観点から使用されることがある。これに加え、ドイツでは未承認であるものの、月経困難症、過多月経、子宮内膜症及び月経前不快気分障害などの治療を目的として、ほとんどの産婦人科医が EP 配合剤の延長周期処方を使用している[29]。また、米国では延長周期処方による経口避妊薬として 4 製剤が承認されており（表 2.5.1- 1）、2004 年に実施された調査では、米国の専門医の間では既に日常診療における確立された方法とされている[30]。また、他の米国の調査[31]では、医師である回答者の 90%で経口避妊薬の延長周期処方の使用経験があり、月経の頻度を少なくしたいという患者の希望、あるいは過多月経、月経困難症、子宮内膜症などの治療を目的として、周期を延長した処方が用いられている。

表 2.5.1- 1　米国で承認されている延長周期処方による製剤

製品	承認（年）	処方
Seasonale®	2003	EE 30μg/レボノルゲストレル（LNG）150μg 配合剤を 84 日間連続服用後、プラセボ錠又は EE 30μg 錠を 7 日間服用する。
Seasonique®	2006	
Lybrel®	2007	EE 20μg/LNG 90μg を 12 ヵ月間連続して服用する。
LoSeasonique®	2008	Seasonique®の低用量化製剤。EE 20μg/LNG 100μg。実薬服用周期の間に 7 日間の EE 10μg 連日服用期間を挟む。

一方、国内においては、「低用量経口避妊薬、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬ガイドライン（2015 年度版）」の中に、「経口避妊薬、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬の周期的投与が無効な場合には長期間連続投与で改善できる可能性がある。」と記載されている[11]。しかし、子宮内膜症に低用量 EP 配合剤の連続投与を試みたいくつかの学会報告はあるも

のの[32,33]、EP 配合剤の延長周期処方は、避妊を適応としても、子宮内膜症の治療を目的としても、承認されていない。また、ヤーズ配合錠で用いられている 24 日間連続投与を超えて、長期の連続投与が承認されている低用量 EP 配合剤はない。

EP 配合剤の延長周期処方では、実薬投与期間中に予期しない出血／点状出血が高頻度で、かつ個人個人異なる時期に発現することが知られており、出血の発現時に、ホルモンに曝露されない休薬の時期を一致させることにより、出血／点状出血の発現の管理を容易にし、より長期に使用を継続できることが示された[34]。また、本剤と同成分の DRSP 3mg/EE 0.03mg 製剤を連続服用中の出血／点状出血の発現時に 3 日間の休薬期間を設けることにより、出血／点状出血の発現率が低下することが明らかにされ、同時に 92%の高い継続率も報告されている[35]。

2.5.1.3.2.2 本剤フレキシブル処方開発の科学的根拠

(1) 本剤開発の科学的根拠

子宮内膜症に対する EP 配合剤の有効性に関しては、十分なエビデンスは得られていないものの、古くから子宮内膜症に対する有用性が示唆されている。

月経困難症患者を対象とした低用量 EP 配合剤（NET/EE 配合剤及びヤーズ配合錠）の臨床試験の結果、月経困難症の諸症状は投与期間中有意に緩和されることが確認されている[36,37]。また、経口避妊薬を含む低用量 EP 配合剤の長期投与時の安全性は臨床試験及び使用経験から確立されており、月経困難症の症状の長期管理に適していることが示されている。

(2) フレキシブル処方開発の科学的根拠

低用量 EP 配合剤による治療では、休薬により月経（消退出血）が引き起こされる。28 日間周期処方の場合は、月 1 回の周期的な消退出血が認められる。延長周期処方は、28 日間周期処方と同様、確実な卵巣機能抑制が期待され、月経に伴う諸症状の改善にもより確実な効果が期待できる一方、実薬投与期間中に予期しない出血／点状出血が高頻度、かつ個人個人異なる時期に発現するため、出血／点状出血の発現の管理は容易でない。一方、フレキシブル処方では延長周期処方と同様に休薬による消退出血の頻度を低減することが可能となることに加え、出血の発現時に休薬期間を設けることで、出血／点状出血の管理を容易にできると共に、その頻度を軽減できると考えられる。子宮内膜症及び月経困難症の主な自覚症状である疼痛の程度は、月経（消退出血）時に高い。このため、フレキシブル処方を用いて消退出血の頻度を低減することにより、28 日間周期処方に比べ、より患者の全体的な負担を軽減することができるものと期待される。実際、国外で実施された第Ⅲ相試験の結果、健康な女性を対象とした試験では、28 日間周期処方に比べ、フレキシブル処方で、出血日数の減少が認められている。また、月経困難症患者を対象とした試験では、フレキシブル処方により、投与／休薬期間中に月経痛を認めた日数の減少が示されている（表 2.5.1- 3）。

以上より、本剤のフレキシブル処方は、子宮内膜症及び月経困難症に対する薬物治療に新たな選択肢を提供するものと考える。

今回申請する本剤の用法・用量であるフレキシブル処方は、以下のように規定した。

「1 日 1 錠を連続経口投与する。24 日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25 日目以降に原則 3 日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は、連続投与が 120 日に達した場合は、4 日間休薬する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。」

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 開発・承認状況

国内では、DRSP/EE を有効成分とするヤーズ配合錠（実薬錠 24 錠とプラセボ錠 4 錠からなる 28 錠の製剤）が 2010 年 7 月に月経困難症を効能・効果として承認された。国外では、ヤーズ配合錠は YAZ の製品名で、避妊、月経前不快気分障害、尋常性ざ瘡及び月経困難症を適応として承認されている。

Bayer 社では、本剤の処方に関する検討を行ってきた（表 2.5.1- 2）。これまでに、延長周期処方及びフレキシブル処方と 28 日間周期処方とを比較した第Ⅲ相試験 3 試験〔試験 308683、試験 311642（91698）[a)]、試験 310882〕を実施した。これらの試験の結果の要点を表 2.5.1- 3 に示す。また、処方検討とは異なるが、フレキシブル処方でのディスペンサーの利用について検討した試験（試験 14701）を実施した。

表 2.5.1- 2　試験 308683、試験 311642 及び試験 310882 で検討された処方名とその内容

処方名	内容
28 日間周期処方	本剤を 24 日間投与後、プラセボ錠を 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とする処方
延長周期処方	本剤を 120 日間投与後 4 日間休薬する計 124 日間を 1 サイクルとする処方
フレキシブル処方	本剤を 120 日間投与後 4 日間休薬する計 124 日間を 1 サイクルとする処方であるが、各サイクルの投与開始後 25 日目から 120 日目の間で少なくとも 3 日間の連続する出血又は点状出血が認められた場合には、その時点で 4 日間の休薬を行い、休薬後直ちに次のサイクルを開始する。
フレキシブル S&G（Stop and Go）処方	フレキシブル処方と同様の処方。ただし、本剤投与の期間中に 3 日間以上の連続する出血／点状出血がない場合でも、患者の意思により 4 日間休薬することができる。休薬後は直ちに新たな 24 日間（最短）～120 日間（最長）の本剤投与を開始する。

健康成人女性を対象とした 2 試験（試験 308683 及び試験 311642）では、28 日間周期処方に比べてフレキシブル処方で出血日数の減少が認められた。月経困難症患者を対象とした試験（試験 310882）では、28 日間周期処方に比べてフレキシブル処方により、月経困難症の疼痛を認めた日数の減少が示された。また、安全性においても、28 日間周期処方と比べてフレキシブル処方で大きな問題は認められなかった。

a）以降、（91698）は省略し、試験 311642 と記載する。

表 2.5.1- 3　本剤の異なる処方を比較した臨床試験

試験番号 (報告書番号) 参照項目	対象被験者 被験者数(FAS) 比較した処方	評価項目	主要な結果
試験 308683 (A40196) 5.3.5.2.2 2.7.6.5	健康成人女性 N＝1067 28 日間周期処方 延長周期処方 フレキシブル処方	避妊効果 出血日数	フレキシブル処方の避妊効果が確認された。 フレキシブル処方による出血日数は 28 日間周期処方に比べ有意に少なく、延長周期処方に比べても数値的に少なかった。
試験 311642 (A48294) 5.3.5.2.3 2.7.6.6	健康成人女性 N＝1864 28 日間周期処方 フレキシブル処方 フレキシブル S&G 処方	避妊効果 出血日数	フレキシブル処方の避妊効果が確認された。 フレキシブル処方及びフレキシブル S&G 処方では、28 日間周期処方に比べ、出血日数が減少した。 フレキシブル処方での出血日数は、28 日間周期処方に比べ有意に少なかった。
試験 310882 (A47505) 5.3.5.2.1 2.7.6.4	月経困難症患者 N＝223 28 日間周期処方 フレキシブル処方	月経困難症の疼痛	フレキシブル処方では、投与期間中に月経困難症の疼痛を認めた日数が、28 日間周期処方に比べ有意に少なかった。

これらの試験成績に基づき、本剤のフレキシブル処方は YAZ Flex の製品名で国外 27 ヵ国で避妊を効能・効果として承認されている。更に、避妊を望む女性における、中等度尋常性ざ瘡の治療、月経前不快気分障害の症状の治療、及び月経困難症の治療が効能・効果として承認されている国もある（2015 年 9 月 6 日時点：2.7.4.6　参照）。

2.5.1.4.2 国内における臨床開発計画

上述のように、国内では本剤と同一有効成分を含有するヤーズ配合錠が月経困難症を適応として承認されており、有効成分である DRSP 及び EE の薬物動態及び用量設定については既に評価が行われている。本申請における子宮内膜症患者及び月経困難症患者を対象とした本剤の第Ⅲ相比較試験では、DRSP 及び EE の用量はヤーズ配合錠の承認用量に基づいて決定しており（2.7.3.A.4）、また、その用法は国外で実施された第Ⅲ相試験の結果に基づいて決定したこと（2.7.3.A.4）から、本項では国内における第Ⅲ相比較試験の臨床開発計画についてのみ記載した。

なお、臨床薬理に関しては、本剤の異なる処方について検討した試験 308683 において、28 日間周期処方、フレキシブル処方及び延長周期処方における定常状態での DRSP 及び EE の薬物動態を検討し、薬物相互作用試験（試験 16245）において、チトクローム P450（CYP）3A 阻害薬であるケトコナゾール（KTZ）の本剤の曝露に対する影響を検討している。

2.5.1.4.2.1 子宮内膜症

子宮内膜症に関連する諸症状のうち、最も多くの子宮内膜症患者が訴える月経痛を緩和することは、子宮内膜症に対する薬物治療の第一義的な目的と考えられる。ジエノゲスト及び GnRH ア

ゴニストは、周期的な出血を伴う月経そのものを消失させる。一方、これまでの報告から、EP配合剤の投与は、出血時（月経時又は消退出血時）の疼痛に対しては顕著な緩和効果を示すものの、月経時以外の疼痛に対する効果は明らかではない。これらの状況から、EP 配合剤の連続投与により、痛みを伴う消退出血の頻度を低減し、かつ治療期間中の予期しない出血を最小限にする投与方法を子宮内膜症に適用し、出血時（月経時又は消退出血時）に加えて出血時以外の痛みを含めた疼痛を包括的に軽減することは、子宮内膜症の薬物治療に新たな選択肢を提供するものである。

以上より、子宮内膜症患者を対象とし、本剤をフレキシブル処方で 24 週間投与したときの子宮内膜症に伴う骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の緩和効果について、プラセボに対する優越性を検証する国内第Ⅲ相比較試験（試験 15457）を計画した。また、本剤は長期間の投与が想定される薬剤であることから、24 週間の比較試験期に引き続き、52 週間までの長期継続投与期を設け、本剤の長期投与による有効性及び安全性を検討することとした。

2.5.1.4.2.2 月経困難症

本剤をフレキシブル処方で用いた場合、28 日間周期処方に比べ休薬による消退出血の頻度を低減することが可能となる。その結果、フレキシブル処方では、月経痛を伴う消退出血の日数が減少するだけでなく、治療期間中の総出血日数の低減も期待できる。国外で行われた第Ⅲ相試験において、本剤のフレキシブル処方では、28 日間周期処方に比べ投与期間中に出血日数が減少し、更に、機能性月経困難症患者に投与した場合には、治療期間中の月経痛を伴う日数が減少することが示されている[38,39]。

以上より、国外で実施された第Ⅲ相試験（試験 310882）のデザインを参考とし、月経困難症患者を対象とし、本剤をフレキシブル処方で 24 週間投与したときの月経痛を伴う日数について 28 日間周期処方に対する優越性を検証する国内第Ⅲ相比較試験（試験 16114）を計画した。また、本剤は長期間の投与が想定される薬剤であることから、試験途中で治験実施計画書を改訂し、上記子宮内膜症に対する国内第Ⅲ相比較試験（試験 15457）同様に、本剤フレキシブル処方での 52 週間までの長期投与による安全性を検討することとした。

2.5.1.4.3 本申請における臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1- 4（評価資料）及び表 2.5.1- 5（参考資料）に示す。

本剤の子宮内膜症に対する有効性の評価には、プラセボを対照として有効性と安全性を検討した国内第Ⅲ相比較試験（試験 15457）1 試験を評価資料とした。

本剤の月経困難症に対する有効性の評価には、既承認の本剤の 28 日間周期処方を対照として有効性と安全性を比較検討した国内第Ⅲ相比較試験（試験 16114）を評価資料とした。また、国外で機能性月経困難症患者を対象とし、同様に 28 日間周期処方を対照として実施した 1 試験（試験 310882）を参考資料とした。

本剤の安全性評価には、国内第Ⅲ相比較試験 2 試験（試験 15457 及び試験 16114）を評価資料とした。本剤の 52 週間の長期投与時の安全性評価には、同一の投与方法及び投与期間で実施されたこれら 2 試験の成績を併合したデータを用いた。

なお、本剤のフレキシブル処方を検討した国外の 4 試験（試験 310882、試験 308683、試験 311642 及び試験 14701）については、安全性評価の参考資料とした。また、薬物相互作用を検討した試験 16245 を臨床薬理の参考資料とした。

表 2.5.1- 4　臨床データパッケージ（評価資料）

試験番号 （報告書番号） 試験の相 参照項目	目的	デザイン	対象及び被験者数	投与群・投与処方及び投与期間	治験実施施設数 （実施国）
試験 15457 (PH-38012) 第Ⅲ相 5.3.5.1.1 2.7.6.2	日本人の子宮内膜症患者を対象に本剤をフレキシブル処方で 24 週間投与したときの子宮内膜症に伴う骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化について、プラセボに対する優越性を検証するとともに、フレキシブル処方で 52 週間投与したときの長期安全性を検討する	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、及び非盲検、実薬対照（ジエノゲスト）並行群間比較試験（24 週間の比較試験期）、並びにそれに続く 28 週間の非盲検、実薬対照（ジエノゲスト）、長期継続投与試験	子宮内膜症患者 312 例	本剤フレキシブル処方群：52 週間 プラセボ群： フレキシブル処方でプラセボを 24 週間、その後本剤を 28 週間 ジエノゲスト群： 1 日 2mg を 2 回に分け、52 週間経口投与	32 施設 （日本）
試験 16114 (PH-38457) 第Ⅲ相 5.3.5.1.3 2.7.6.3	月経困難症患者を対象に本剤をフレキシブル処方で 24 週間投与したときの 140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数について 28 日間周期処方に対する優越性を検証するとともに、フレキシブル処方で 52 週間投与したときの長期安全性を検討する	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（24 週間の治療期）、並びにそれに続く 28 週間の本剤フレキシブル処方群の長期投与試験	月経困難症スコア合計が 3 点以上の月経困難症患者 216 例	本剤フレキシブル処方群：24 週間、希望者は引き続き 28 週間 本剤 28 日間周期処方群： 24 週間	8 施設 （日本）

表 2.5.1- 5 臨床データパッケージ（参考資料）

試験番号 (報告書番号) 試験の相 参照項目	目的	デザイン	対象及び被験者数	投与群・投与処方及び投与期間	治験実施施設数 (実施国)
試験 16245 (PH-37358) 第Ⅰ相 5.3.3.4.1 2.7.6.1	本剤又は DRSP/エストラジオール（E2）配合剤を経口投与したときの定常状態での薬物動態に及ぼす KTZ（強い CYP3A 阻害薬）経口投与の影響を検討する	多施設共同、非盲検、無作為化試験	18 歳以上及び 45 歳以下の健康成人女性 50 例	本剤（又は DRSP/E2） 投与群：第 1～28 日に本剤（又は DRSP/E2）1 錠を 1 日 1 回投与し、第 29～38 日に本剤 1 錠を 1 日 1 回及び KTZ（200mg、1 錠）を 1 日 2 回 10 日間併用投与	2 施設 （ドイツ）
試験 310882 (A47505) 第Ⅲ相 5.3.5.2.1 2.7.6.4	機能性月経困難症患者を対象に本剤をフレキシブル処方で投与したときの有効性及び安全性を 28 日間周期処方と比較する	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験	18 歳以上 40 歳以下の中等度から高度の機能性月経困難症患者 231 例	フレキシブル処方群： 28 日間周期処方群： いずれの群も、140 日間（以上）	29 施設 （ドイツ、英国）
試験 308683 (A40196) 第Ⅲ相 5.3.5.2.2 2.7.6.5	避妊を希望する健康成人女性を対象に本剤をフレキシブル処方又は延長周期処方で投与したときの安全性及び有効性を 28 日間周期処方と比較検討する	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験	18 歳以上 35 歳以下の健康成人女性 1166 例	[投与期 1] フレキシブル処方群： 延長周期処方群： 28 日間周期処方群： いずれの群も、1 年間 [投与期 2] フレキシブル処方群：1 年間投与	37 施設 （ドイツ、カナダ、オランダ）
試験 311642 (A48294) 第Ⅲ相 5.3.5.2.3 2.7.6.6	避妊を希望する健康成人女性を対象に本剤をフレキシブル処方、フレキシブル S&G 処方及び 28 日間周期処方で投与したときのフレキシブル処方の有効性及び安全性を評価する。またフレキシブル処方の性器出血に対する影響及び安全性を 28 日間周期処方及びフレキシブル S&G 処方と比較する	多施設共同、非盲検、3 群、実薬対照比較試験	18 歳以上 45 歳以下の健康成人女性 1887 例	フレキシブル処方： フレキシブル S&G 処方： 28 日間周期処方 いずれの群も、約 1 年間	84 施設 （米国）
試験 14701 (PH-36986) 第Ⅲ相 5.3.5.2.4 2.7.6.7	避妊を希望する健康成人女性を対象に、本剤の服薬遵守状況に対するディスペンサーのアラーム（ブザー）機能の効果を検討する。また、ディスペンサーを用いてフレキシブル処方により投与した際の本剤の有効性及び安全性について検討する	多施設共同、無作為化、非盲検、群間比較試験（本剤のディスペンサー附属の飲み忘れ通知アラーム有り又は無し）	18 歳以上 35 歳以下の健康成人女性 508 例	フレキシブル処方（アラーム有群）： フレキシブル処方（アラーム無群）： いずれの群も、1 年間	42 施設 （フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、英国）

2.5.1.5 国内規制当局によるガイダンス及び助言

本剤のフレキシブル処方による子宮内膜症患者及び月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相試験を計画するにあたり、医薬品[redacted]相談を実施した。

2.5.1.5.1 子宮内膜症を対象とした対面助言

子宮内膜症患者を対象とした臨床開発計画策定にあたり、[redacted]について独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との医薬品[redacted]相談（[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を行い、機構から以下の助言を得た。

(1) [redacted]について

機構より、[redacted]との助言があった。相談者は、機構の助言に従い[redacted]を了解した。

(2) [redacted]について

機構より、[redacted]との見解が示された。

(3) [redacted]について

機構より、[redacted]との助言があった。以上を踏まえ、[redacted]との機構の見解が示されたため、[redacted]に変更はない。

(4) [redacted]について

機構より、[redacted]との見解が示されたため、[redacted]に変更はない。

2.5.1.5.2 月経困難症を対象とした対面助言

月経困難症患者を対象とした臨床開発計画策定にあたり、[redacted]医薬品[redacted]相談（[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を行い、機構から以下の助言を得た。

(1) [redacted]について

機構より、[redacted]との見解が示されたため、[redacted]に変更はない。

- [redacted]との助言があった。相談者は、[redacted]回答し、機構の助言を了解した。
- [redacted]との助言があった。相談者は、[redacted]回答し、機構の助言を了解した。

(2) [redacted]について

[redacted]機構より、[redacted]との見解が示され、相談者は了解した。[redacted]

しかし、[redacted]

[redacted]医薬品[redacted]（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施した。

機構より、[redacted]との助言があり、申請者は了解した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤フレキシブル処方では、ヤーズ配合錠の実薬錠と同一製剤が用いられている。本剤の生物薬剤学に関する詳細な情報は、既承認のヤーズ配合錠の承認申請資料（以下、YAZ 28-CTD）として提出しており、本剤の承認申請において追加情報はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

DRSP 及び EE の臨床薬理に関する詳細な情報は、YAZ 28-CTD として提出している。本剤の承認申請においては、ヤーズ配合錠の承認以降に実施した以下の臨床薬理試験 2 試験を参考資料として提出することとした。

本剤フレキシブル処方を用いて国外で実施された 4 試験のうち、健康女性被験者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 308683）において、従来の 28 日間周期処方（24 日間実薬投与＋4 日間プラセボ錠投与）とフレキシブル処方及び延長周期処方（120 日間実薬投与＋4 日間休薬）における DRSP 及び EE の定常状態での薬物動態を母集団薬物動態解析により検討した。

また、強い CYP3A 阻害薬である KTZ を用いて、本剤の曝露に対する影響を検討するため薬物相互作用試験（試験 16245）を実施した。

2.5.3.1 異なる処方下での薬物動態

外国人健康女性を対象とした第Ⅲ相試験（試験 308683）にて実施した母集団薬物動態解析において、本剤を異なる処方（28 日間周期処方、フレキシブル処方及び延長周期処方）で投与したときの定常状態（第 3～27 週）における DRSP 及び EE の薬物動態を、母集団薬物動態解析法を用いて適切に表現することができた。DRSP 及び EE の定常状態での薬物動態には投与期間に依存した臨床的に意味のある変化はみられなかった。各処方群において DRSP 及び EE の曝露量に差異はみられなかったことから、処方の違いは DRSP 及び EE の定常状態での薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。DRSP 及び EE の薬物動態に影響を及ぼす共変量として、体重（DRSP 及び EE）及び年齢（EE のみ）が検出されたが、その影響の程度は小さく、臨床的な意味は小さいと考えられた（2.7.2.2.1 参照）。

本剤を日本人及び白人女性に単回あるいは 21 日間反復投与したときの EE 及び DRSP の薬物動態の比較試験（試験 305103）の結果から、民族的要因が EE 及び DRSP の薬物動態に臨床的に問題となるような影響を与えないと考えられた（YAZ 28-CTD 2.5.3.1.1 参照）。更に、日本人及び白人女性を対象に排卵抑制作用を検討した試験（試験 305466 及び試験 308382）では、日本人及び白人女性において本剤の同様な排卵抑制作用が認められたことから、薬力学的にも民族差は考えにくいと結論された（YAZ 28-CTD 2.5.3.2.3.2 参照）。このため、上述の第Ⅲ相試験（試験 308683）で得られた本剤の薬物動態に関する知見は、日本人女性にも外挿することが可能であると推測された。

2.5.3.2 CYP3A 阻害薬との薬物動態学的相互作用

薬物相互作用試験（試験 16245）において、外国人健康女性被験者 20 例に本剤を 1 日 1 回 21～28 日間投与した後、本剤を 1 日 1 回及び KTZ（200mg、1 錠）を 1 日 2 回 10 日間併用投与した。その結果、KTZ の併用投与により DRSP の $AUC(0\text{-}24)_{md}$ は 2.68 倍に、EE の $AUC(0\text{-}24)_{md}$ は 1.4 倍に増加し、本剤と CYP3A 阻害薬である KTZ の間に軽度から中程度の薬物動態学的相互作用が存在することが示された（2.7.2.2.2 参照）。

しかし、本剤単独投与時と KTZ 併用投与時で有害事象プロファイルは類似しており、血清カリウム値を含めた血清電解質及び心電図パラメータのベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変動はみられなかった。このため、本剤と KTZ の併用投与により、軽度から中等度の薬物動態学的相互作用は認められるが、安全性及び忍容性の結果から臨床的な意味は小さい薬物相互作用であると考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 申請効能・効果における有効性評価のための試験

有効性評価に用いた試験の概略を表 2.5.4- 1 に示す。

本剤の子宮内膜症患者に対する有効性は、国内で実施した第Ⅲ相比較試験〔試験 15457（PH-38012）〕の結果に基づき評価した。月経困難症患者に対する有効性は、国内で実施した第Ⅲ相比較試験〔試験 16114（PH-38457）〕の結果に基づき評価した。

表 2.5.4- 1 有効性の評価に用いた試験の概略及び有効性結果の要約

	国内第Ⅲ相比較試験 試験 15457（評価資料）	国内第Ⅲ相比較試験 試験 16114（評価資料）	国外第Ⅲ相比較試験 試験 310882（参考資料）
対象疾患	子宮内膜症	月経困難症	機能性月経困難症
デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、及び非盲検、実薬対照、並行群間比較試験、並びにそれに続く非盲検、実薬対照、長期継続投与試験	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験、並びにそれに続く長期投与試験	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験
投与群	［二重盲検］ 本剤フレキシブル処方（F）群 プラセボ（P）群 ［非盲検］ ジエノゲスト（D）群	本剤フレキシブル処方（F）群 本剤 28 日間周期処方（Y）群	本剤フレキシブル処方（F）群 本剤 28 日間周期処方（Y）群
被験者数 （FAS）	F 群：130 例 P 群：128 例 D 群：53 例	F 群：105 例 Y 群：107 例	F 群：115 例 Y 群：108 例
投与期間	F 群：52 週間 P 群：プラセボを 24 週間、その後本剤を 28 週間 D 群：52 週間	F 群：24 週間、希望者は引き続き 28 週間 Y 群：24 週間	いずれの群も、140 日間（以上）
主要評価項目	ベースライン観察期から比較試験期 17～24 週間までの「最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」の変化 （平均値±標準偏差） F 群：－36.6±23.9mm（n＝114） P 群：－10.7±18.0mm（n＝117） （p＜0.0001、分散分析）	140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数 （平均値±標準偏差） F 群：11.9±9.4 日 Y 群：15.3±11.8 日 （p＝0.0300、t 検定）	140 日間の投与期間における月経痛を伴う日数 （平均値±標準偏差） F 群：10.6±7.8 日 Y 群：14.9±8.9 日 （p＝0.0003）

F 群：本剤フレキシブル処方群、P 群：プラセボ群、D 群：ジエノゲスト群、Y 群：本剤 28 日間周期処方群

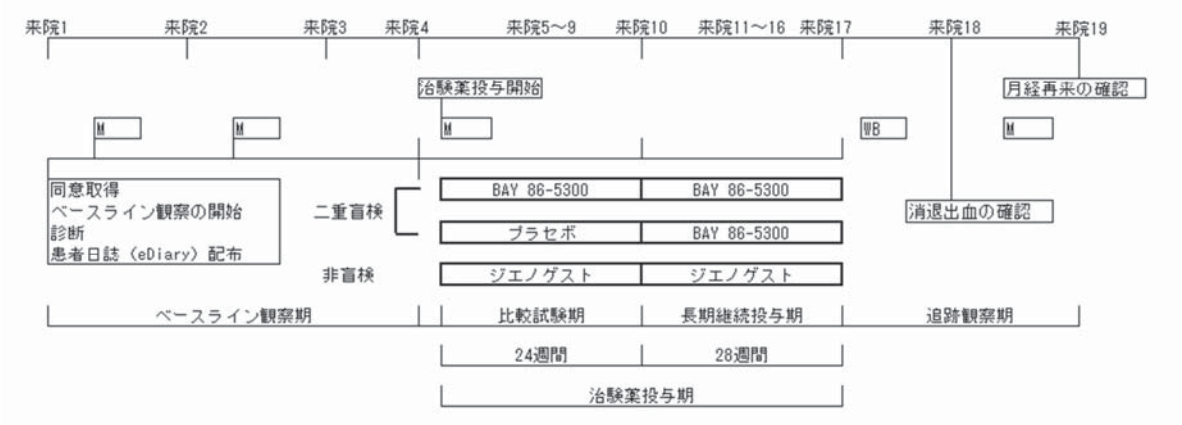
2.5.4.2 試験デザイン

2.5.4.2.1 子宮内膜症を対象とした試験

2.5.4.2.1.1 子宮内膜症を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（試験 15457）

(1) 試験デザイン全般、及びその設定の根拠

試験 15457 は、子宮内膜症患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、及び非盲検、実薬対照（ジエノゲスト）、並行群間比較試験（24 週間の比較試験期）、並びにそれに続く 28 週間の非盲検、実薬対照、長期継続投与試験であり、ベースライン観察期（2 回の月経周期確認）、比較試験期（24 週間）、長期継続投与期（28 週間）及び追跡観察期（月経再来の確認まで）の構成とした。試験デザインを図 2.5.4- 1 に示す。



M：月経、WB：消退出血

図 2.5.4- 1　試験デザイン（試験 15457）

来院 1 で試験参加に文書で同意し、ベースライン観察期で適格であることが確認された子宮内膜症の患者を、本剤フレキシブル処方群、プラセボ群又はジエノゲスト群のいずれかに、2.5：2.5：1 の比率で、ベースラインの骨盤痛の VAS 値（60mm 未満／60mm 以上）を層別因子とし、無作為割付けした。

来院 1 において、被験者に患者日誌（電子媒体、eDiary）及び入力する評価項目を記載した質問票を配布した。被験者は試験期間中、質問票に従って、毎日又は各来院時に eDiary にデータを入力した。ベースライン観察期（来院 1～来院 4、この間に 2 回の月経周期を確認し、来院 4 で治験薬を交付）の後、次の月経時から治験薬の投与を開始し、被験者は、その後 52 週時（来院 17）まで、28±14 日ごとに定期的に来院した（来院 5～来院 17）。治験薬の投与は、来院 17 以降で治験薬の連続投与期間が 24 日間に達した時点で終了し、その後、消退出血の確認及び月経再来の確認のために来院 18 及び来院 19 を設定した。

本試験の主要目的は、日本人の子宮内膜症患者を対象として、本剤をフレキシブル処方で 24 週間投与したときの子宮内膜症に伴う骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化について、プラセボに対する優越性を検証することである。本試験における主要評価項目である骨盤痛（下腹部痛・腰痛）は、疼痛評価で最も一般的に使用されている VAS を被験者が記録することより評価することとした。この評価は主観的であり、評価の公平性という観点から、治験責任（分担）医師に対しても被験者に対しても治療内容をマスクする二重盲検法を用いた。

本剤の有用性を評価するため、子宮内膜症の適応症を有するジエノゲストと出血パターンについて比較した。ジエノゲストは出血の有無にかかわらず連続投与する投与方法であるため、本剤フレキシブル処方と二重盲検下での比較は実質的に困難あることから、非盲検下で参照対照薬として設定した。

比較試験期の期間は、ジエノゲストの承認申請時の臨床試験に基づくと共に、プラセボ群における被験者の負担を考慮して 24 週間に設定した。また、本剤は長期に投与されることが想定されるため、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン「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」（平成 7 年 5 月 24 日、薬審第 592 号）に則り、総投与期間を 52 週間とした。なお、プラセボ群では、倫理的観点から、及び本剤の安全性データを可能な限り多く収集することを目的として、長期継続投与期においてプラセボから実薬に切替え、投与を継続した。

(2) 対象患者及びその設定の根拠

子宮内膜症患者として、開腹又は腹腔鏡検査により確定診断された患者、並びに子宮内膜症由来のチョコレート嚢胞が確認された患者を選択した。更に、子宮内膜症に関する最近のガイドラインでは臨床的に子宮内膜症と診断された患者に対する薬物治療の開始が推奨されていることから、内診・直腸診により、ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限又は骨盤の圧痛のいずれかが認められ、臨床的に子宮内膜症と診断された患者も対象とした。

本剤の有効性である子宮内膜症に伴う疼痛に対する改善効果を、VAS を用いて適切に評価するため、対象とする被験者の VAS の閾値（最低値）を 40mm と設定した。この値は、月経困難症におけるヤーズ配合錠（28 日間周期投与法）の臨床試験（試験 310283）で用いられた「月経困難症スコア」の閾値に対応している[40)]。臨床的に診断された患者の場合には、婦人科的検査所見による子宮内膜症の確認も必要な基準とした。

主な除外基準として、治験責任（分担）医師が原疾患に伴う疼痛の緩和以外の治療（外科手術）を推奨する患者、ホルモン治療が有効でないと予想される患者、ヤーズ配合錠及びディナゲスト錠 1mg の禁忌患者に関連した基準を設定した。

(3) 用法・用量、及びその設定根拠

本試験における 1 日 1 回の投与量は、以下に示す根拠に基づき、月経困難症を効能・効果とするヤーズ配合錠（28 日間周期処方）の承認用量と同様とし、本剤 1 錠（DRSP 3mg 及び EE 0.020mg）とした（2.7.3.A.4 参照）。

<u>対象疾患の違い（月経困難症と子宮内膜症）について：</u>

- ヤーズ配合錠の申請に用いた臨床試験（試験 310283 及び試験 310284）では、本剤の 28 日間周期処方を用い、月経困難症を対象とした。これらの試験には、子宮内膜症を伴う被験者が含まれており、子宮内膜症患者においても、ヤーズ配合錠の有効性が確認されている[41)]。

- EP 配合剤の子宮内膜症患者に対する作用機序は、排卵抑制と子宮内膜増殖抑制であり、正所性子宮内膜だけでなく同様の特性を有する異所性内膜（内膜症病巣）でも同様に増殖が抑制されることによるとされている[42,43,44)]。この作用機序は、基本的に EP 配合剤の月経困難症に対する作用機序と変わるものではない。また、月経困難症も子宮内膜症の重要な症状の一つであり、EP 配合剤によるプロスタグランジンの産生を低下させる作用及びこれによる子宮収縮の抑制[45)]も重要な作用機序の一つとなる。

<u>処方の違い（28 日間周期処方とフレキシブル処方）について：</u>

- 国外試験において、フレキシブル処方は 28 日間周期処方と比べ薬物動態に差がみられないことが示されている。

- 休薬後に引き起こされる消退出血により子宮内膜組織が剥離し、その後新たな内膜が形成される現象が、休薬前の投与期間に影響されることは考えにくい。

- 国外試験（試験 310882）において、28 日間周期処方とフレキシブル処方を比較した結果、フレキシブル処方においてより優れた出血パターンが得られている。

ヤーズ配合錠の承認用量は以下の根拠に基づいて設定した。

DRSP の用量（3mg）：

- DRSP 3mg は、検討した他の用量（1mg 及び 2mg）に比べ、内因性ホルモンレベルをより確実に低下させ、より確実な排卵抑制効果が期待された（試験 310283）。
- 休薬後投与を再開したときの出血パターン（出血日数）について、DRSP 3mg 群では、他の用量群に比べより好ましい結果が得られた（試験 310283）。
- より確実な排卵抑制作用は、治療中の妊娠のリスクを最小限に抑えるためにも重要であり、その作用を示す DRSP の用量は 3mg である（試験 310283）。実際、国外において経口避妊薬として承認され、避妊効果が確認されている DRSP の用量は唯一 3mg のみである。

EE の用量（0.02mg）：

- DRSP 3mg と配合する EE の用量（EE 0.02mg 及び EE 0.03mg）について検討した結果、いずれの用量でも、出血パターン（月経中間期出血の頻度）が、それまでに EP 配合剤について報告されていた範囲内にあることが示された（試験 310284）。
- EE の用量は安全性の観点から低いほうが良いと考えられていることから、0.02mg と決定した。

低用量 EP 配合剤による治療では、休薬により消退出血が引き起こされる。実薬投与期間を延長することにより、休薬による消退出血の頻度を 28 日間周期処方に比べ低減することが期待できることからフレキシブル処方を採用した（2.5.1.3.2 及び 2.5.1.4.1 参照）。

(4) 有効性主要評価項目、及びその設定の根拠

本試験における有効性主要評価項目は、以下の式から算出されるベースライン観察期から比較試験期 17～24 週間までの「最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」の変化とした。

「最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」の変化＝〔17～24 週間における「最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」〕－〔ベースライン観察期（治験薬投与開始前の 8 週間）における「最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」〕

本試験では、子宮内膜症の症状のうち、最も発生頻度が高く、子宮内膜症患者にとって重要と考えられる「最も高度な骨盤痛」の VAS 値を主要変数とすることとした。従来の骨盤痛の評価は、1 周期に 1 度程度の来院時に記録された「患者の長期間の記憶」に基づくものが多く、精度に問題があると共に、骨盤痛発現の時期の特定がなされていなかった。本試験では、子宮内膜症に起因する骨盤痛及びその変化をより正確に評価するために、できる限り記憶に頼らず最も高度な骨盤痛を検出する目的で、毎日、その日（過去 24 時間）に経験した最も高度な骨盤痛の程度を eDiary の VAS 上に記録し、得られたデータから、評価する期間における最も高度な骨盤痛を VAS 値として特定した。

また、本剤をフレキシブル処方で用いた場合、通常の月経周期は消失する。そこで本試験では、投与前及び投与後の一定期間（約 60 日間）、すなわち、投与前のベースライン 2 周期と、プラ

セボとの比較終了直前の期間（来院 8～来院 10）の最大の VAS 値の比較から、最も高度な骨盤痛の変化を求めた。子宮内膜症の重症度評価に従来から汎用されてきた月経時の骨盤痛（月経困難症あるいは月経痛）及び月経時以外の骨盤痛の変化は、有効性の副次評価項目として評価した。

(5)　有効性副次評価項目、及びその設定の根拠

本試験における有効性の副次評価項目は、これまでに行われた子宮内膜症に対する治療効果の評価方法を参考に、子宮内膜症に伴う疼痛に対する効果の多面的な評価を中心に、子宮内膜症に伴う患者の症状、医師による所見、病変、症状が患者の日常生活などに及ぼす影響、並びに EP 配合剤の連続投与が内因性ホルモン及び子宮内膜に及ぼす影響について幅広く評価することを目的として設定した（表 2.5.4- 2）。

表 2.5.4- 2　有効性の副次評価項目（試験 15457）

副次評価項目	データ取得方法	データの取得時期及びその種類
子宮内膜症に伴う疼痛に関する項目		
月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	患者日誌（eDiary）	各来院時における記憶に基づく NRS 値
月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	患者日誌（eDiary）	各来院時における記憶に基づく NRS 値
性交痛	患者日誌（eDiary）	毎日の NRS 値、及び各来院時における記憶に基づく NRS 値
排便痛	患者日誌（eDiary）	毎日の NRS 値、及び各来院時における記憶に基づく NRS 値
性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	患者日誌（eDiary）	毎日の NRS 値、及び各来院時における記憶に基づく NRS 値
常に感じられ、長期間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	患者日誌（eDiary）	毎日の NRS 値、及び各来院時における記憶に基づく NRS 値
急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	患者日誌（eDiary）	毎日の NRS 値、及び各来院時における記憶に基づく NR 値
平均的疼痛	患者日誌（eDiary）	毎日の VAS 値から算出
疼痛のあった日数	患者日誌（eDiary）	毎日の VAS 値から算出
婦人科的検査に関する項目		
ダグラス窩の硬結	婦人科的検査	来院 1、10 及び 17
子宮可動性の制限	婦人科的検査	来院 1、10 及び 17
骨盤の圧痛	婦人科的検査	来院 1、10 及び 17
TVUS によるチョコレート嚢胞の大きさ	婦人科的検査	来院 1、10 及び 17
生理活性に関する項目		
血清エストラジオール濃度	採血	来院 3、10 及び 11
血清プロゲステロン濃度	採血	来院 4、10 及び 11
子宮内膜厚	婦人科的検査	来院 4、10 及び 17
生活の質に関する項目		
鎮痛薬の使用	患者日誌（eDiary）	毎日
日常活動に対する障害	患者日誌（eDiary）	毎日及び各来院時
睡眠に対する障害	患者日誌（eDiary）	毎日及び各来院時
治療の評価に関する項目		
治療が有効であった被験者の割合	患者日誌（eDiary）	
臨床的全般改善度	治験責任（分担）医師による評価	来院 10 及び来院 17
臨床的全般満足度	被験者による評価	来院 10 及び来院 17

NRS： Numeric Rating Scale（0 を「痛みなし」、10 を「最高の痛み」とした 1 刻みの自然数からなる 11 段階のスコア）

子宮内膜症に起因する疼痛については、性交痛及び排便痛並びにこれら以外の疼痛に分けて評価した。性交痛及び排便痛以外の骨盤痛については、本剤フレキシブル処方では定期的な出血の周期が消失すると考えられることから、月経時又は消退出血時とそれ以外の時期とに分けて評価した。また、骨盤痛の種類について、常に感じられ長期間持続する骨盤痛と、急に発症し短期間で消失する一過性の骨盤痛に分けて評価した。更に、投与開始前の来院 1～来院 4、プラセボとの比較終了直前の来院 8～来院 10 及び投与終了直前の来院 16～来院 17 には毎日骨盤痛の VAS を記録し、その間の平均的な骨盤痛（VAS 値の合計を日数で除して求める）の変化及び痛みのあった日数を痛みの程度別に算出して、骨盤痛に対する本剤の効果をより詳細に評価した。なお、痛みの評価は、毎日（24 時間）又は前回来院から当該来院までの期間（約 28 日間）内で最も強く感じた痛みの程度を、被験者が eDiary に記録した。

治験責任（分担）医師の内診・直腸診による評価では、選択基準の一部として用いたダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限及び骨盤の圧痛を評価した。チョコレート嚢胞は必ずしもすべての子宮内膜症患者に認められるわけではないものの、子宮内膜症病変として重要な所見であることから、その大きさの変化について検討した。

また、子宮内膜症の症状の QOL に対する影響を評価するために、鎮痛薬の使用、日常活動への影響及び睡眠に対する影響を評価項目として設定した。

更に、治療が有効であった基準として、これまでに報告されたプラセボ投与による最大の VAS 値の変化（17mm）及び選択基準として用いた VAS 値（40mm）を閾値として設定し、治療が有効であった被験者の割合を算出した。

投与終了時には、被験者及び治験責任（分担）医師による治療及び有効性に対する全般的な評価を行った。

月経困難症患者を対象としたヤーズ配合錠の試験では、本剤投与開始 4 周期目で、内因性の血清エストラジオール濃度及びプロゲステロン濃度が著しく低下し、卵胞成熟抑制効果及び排卵抑制効果が間接的に示された。また、子宮内膜厚は投与前に比べ約 50%菲薄化することが示され、本剤の作用機序を示唆する根拠となった。本試験でもこれらの項目について、卵胞成熟抑制及び排卵抑制の起こる血清エストラジオール濃度及びプロゲステロン濃度の閾値（それぞれ、27.2pg/mL 及び 1.57ng/mL）[46]を設定し、新たな処方及び対象患者におけるこれらの効果を確認した。

なお、子宮内膜症の疼痛に関する評価項目では、有効性主要評価項目の評価は VAS を用いて行い、副次評価項目の評価は、「平均的疼痛」及び「疼痛のあった日数」を除き、Numeric Rating Scale（NRS、0 を「痛みなし」、10 を「最高の痛み」とした 1 刻みの自然数からなる 11 段階のスコア）を用いて行った。

(6) ジエノゲスト群の位置づけ

ジエノゲストは子宮内膜症の適応を有する薬剤であり、安全性及び出血パターンの評価の際に用いる非盲検下での参考群として設定し、本剤の有用性を検討するに際しては有効性の比較を行わないこととした（2.5.4.3.2.1 参照）。

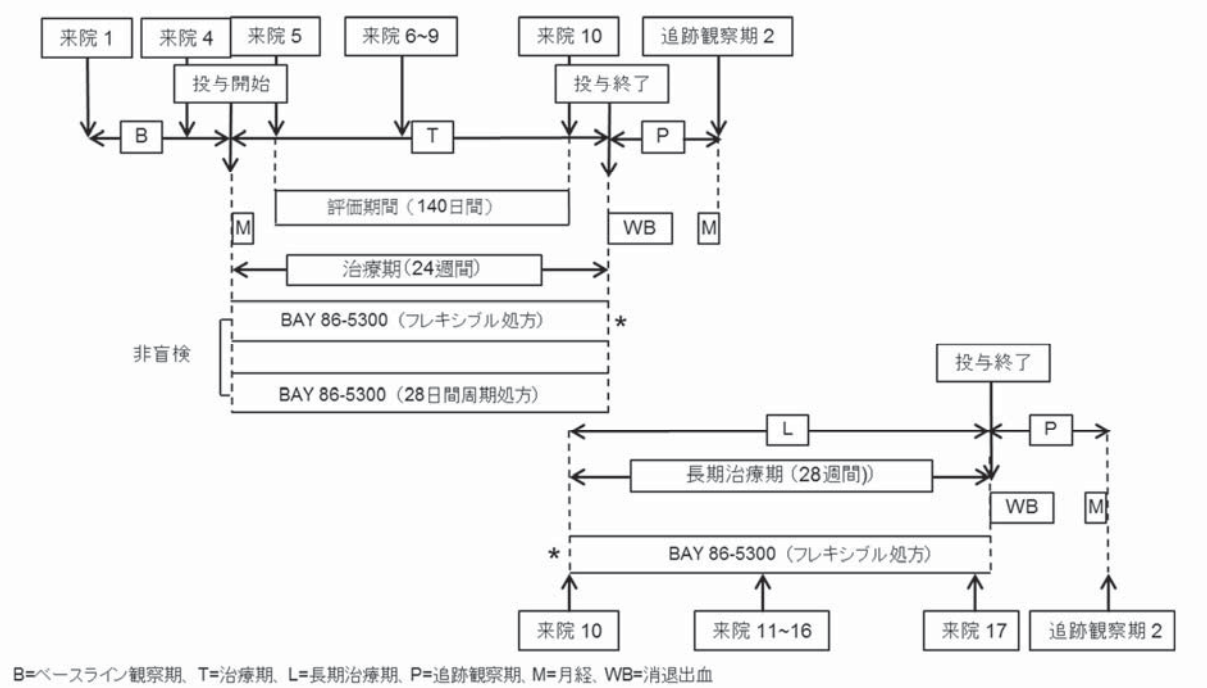
2.5.4.2.2 月経困難症を対象とした試験

2.5.4.2.2.1 月経困難症を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（試験 16114）

(1) 試験デザイン全般、及びその設定根拠

試験 16114 は、月経困難症患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験（24 週間の治療期）、並びにそれに続く 28 週間の長期投与試験（本剤フレキシブル処方群のみ）であり、ベースライン観察期（2 回の月経周期確認）、治療期（24 週間）、長期治療期（28 週間）及び追跡観察期（月経再来の確認まで）の構成とした。試験デザインを図 2.5.4- 2 に示す。

当初は、24 週間の治療期までのデータに基づき有効性及び安全性を評価し、長期安全性については、同時期に実施していた子宮内膜症を対象とした試験 15457 の結果を外挿して評価することを計画していた。しかし、本剤をフレキシブル処方で 52 週間投与したときの長期安全性を評価するために必要な被験者数を確実に集積するために、試験 16114 の治験実施計画書を改訂し、治療期に引き続き長期治療期を設け、本剤フレキシブル処方群で同意が得られた被験者は長期治療期に移行することとした。



*: 長期治療期（本剤フレキシブル処方群のみ）の参加に同意した被験者は来院 10 から長期治療期に移行する。

図 2.5.4- 2　試験デザイン（試験 16114）

来院 1 で試験参加に文書で同意し、ベースライン観察期で適格であることが確認された月経困難症の患者を、フレキシブル処方群又は 28 日間周期処方群のいずれかに、1：1 の比率で無作為割付けした。

来院 1 において各被験者に患者日誌（電子媒体、eDiary）及び入力する評価項目を記載した質問票を配布した。被験者は試験期間中、質問票に従って、毎日又は各来院時に eDiary にデータを入力した。ベースライン観察期（来院 1～来院 4、この間に 2 回の月経周期を確認し、来院 4 で治験薬を交付）の後、次の月経時から治験薬の投与を開始し、被験者は、その後 24 週時（来院 10）まで、来院 4 から 28±14 日ごとに定期的に来院した。長期治療期に移行した被験者については、来院 10 以後 52 週時（来院 17）まで、28±14 日ごとの定期的来院を継続した。治療期で終了した被験者は来院 10 以降で、長期治療期に移行した被験者は来院 17 以降で、治験薬の連続投与期間が 24 日間に達した時点で治験薬の投与を終了し、その後、消退出血の確認及び月経再来の確認のために追跡観察期 1 及び追跡観察期 2 を設定した。

本試験の主要目的は、月経困難症患者を対象として、有効性主要評価項目である 140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数について本剤フレキシブル処方の 28 日間周期処方に対する

優越性を検証することである。国外において、機能性月経困難症患者を対象とした臨床試験（試験 310882）が実施され、その結果、疼痛のあった日数で 28 日間周期処方に対する本剤フレキシブル処方の優越性が示され、出血パターンにおいてもより好ましい結果が得られている。このことから、本試験は試験 310882 と同様のデザインとした。

本試験では、月経困難症患者に対する有効性が既に検証されている本剤の 28 日間周期処方による投与群を対照群として設定し、被験者を本剤フレキシブル処方群又は本剤 28 日間処方群に無作為割付けした。フレキシブル処方と 28 日間周期処方との比較は、同一製剤を異なる処方で比較すること、特に休薬を行う条件がそれぞれの処方で異なることから、二重盲検法を用いたデザインは実質的に極めて困難と考え、非盲検で実施した。

治療期の評価期間は、投与開始後 25 日目から 140 日間とした。フレキシブル処方の本剤連続投与の最長期間は 120 日で、4 日間の休薬期間を設けた。通常、この休薬期間に消退出血が認められるため、フレキシブル処方で少なくとも 1 回の消退出血を認める期間を考慮し、評価期間を 140 日間（28 日間周期処方の 5 周期に相当）とした。一方、初回投与開始から 24 錠目投与終了までの期間では、フレキシブル処方及び 28 日間周期処方で投与内容は異ならず、この期間における成績を群間で比較する必要はないと考えた。これらのことから、投与期間は 28 日間周期処方の 6 周期に相当する 24 週間とし、評価期間は投与開始後 25 日目からの 140 日間とした。

(2)　対象患者、及びその設定の根拠

本試験の対象は、無作為割付けの直前 2 回の月経時（ベースライン観察期）において、いずれも月経痛があり、月経困難症スコア（表 2.5.4- 3）の合計（「月経困難症の程度」と「鎮痛薬の使用」の 2 つのサブスコアの和）がいずれも 3 点以上の月経困難症患者とした。

表 2.5.4- 3　月経困難症スコア

	程度	内容	スコア
月経困難症の程度	なし	なし	0
	軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休息したくなるほど仕事（学業・家事）への支障を来す	2
	重度	1 日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
鎮痛薬の使用	なし	なし	0
	軽度	直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を 1 日使用した	1
	中等度	直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を 2 日使用した	2
	重度	直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を 3 日以上使用した	3

注：ノーベルファーマ株式会社　「IKH-01 の月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験の治験実施計画書　Prog Med 2005:25(3):739-758」。月経期間中は消退出血期間を含む。

本試験では、月経困難症患者の第一の選択基準として、本剤の 28 日間周期処方の有効性及び安全性を評価した国内試験（試験 310283 及び試験 310284）と同じ選択基準を採用した。加えて本試験では、「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」を主要変数とするため、スクリーニング時に月経痛がある患者を選択することとした。試験 310283 において、ベースラインにおける月経時の骨盤痛が「なし」であった被験者は 242 例中 1 例（0.4%）、月経時の腰痛が「なし」であった被験者は 242 例中 38 例（15.7%）であったことから、ベースライン時に月経痛が認められた患者を選択基準に加えても、28 日間周期処方による試験（試験 310283 及び試験 310284）の患者集団と大きく異なることはないと考えられた。

主な除外基準として、治験責任（分担）医師が原疾患に伴う疼痛の緩和以外の治療（外科手術）を推奨する患者、ヤーズ配合錠の禁忌患者に関連した基準を設定した。

(3) 用法・用量、及びその設定根拠

本試験の目的は、月経困難症患者において、本剤のフレキシブル処方を 28 日間周期処方と比較することであり、いずれの処方でも本剤の 1 日 1 回の投与量は、ヤーズ配合錠（28 日間周期処方）の月経困難症に対する承認用量と同様とし、本剤 1 錠（DRSP 3mg 及び EE 0.020mg）とした（2.7.3.B.4 参照）。

(4) 有効性主要評価項目、及びその設定の根拠

本試験における有効性主要評価項目は、「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」とした。

「月経痛」とは、「患者日誌に記録された消退出血又は月経の事象に対応して認められる断続的な骨盤痛又は下腹部痛であり、背部又は腿部に広がることもある。疼痛は出血の 2 日前から認められることもあり、消退出血又は月経の最終日までに終了する」と定義した。被験者は、月経出血（消退出血）の状態にかかわらず、月経痛の評価基準（表 2.5.4- 4）に基づいて自分自身で月経痛の程度を毎日評価し、eDiary に記録することで、月経痛の有無及び程度を、できる限り記憶に頼らず正確に記録するようにした。「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」は、140 日間の評価期間中に少なくとも軽度の月経痛が認められた日数とした。

表 2.5.4- 4 月経痛の評価基準

重症度	定義
なし	疼痛なし
軽度	鎮痛薬を必要とせず、日常活動を害さない程度の月経痛。
中等度	市販の鎮痛薬を必要とする中等度の月経痛。鎮痛薬の服用により、痛みが軽減する。不快症状により通常の日常生活に支障がある。
高度	鎮痛薬を必要とする高度な月経痛。市販の鎮痛薬服用では痛みが緩和しない場合がある。不快症状により仕事や通常の日常活動ができない。

主要評価項目の評価期間は、治験薬投与開始後 25 日目から 140 日間とした。140 日間の評価期間を完了せずに中止・脱落に至った被験者については、少なくとも 70 日以上のデータが得られた場合、実際に評価された日数に基づき外挿（観察された月経痛を伴う日数／実際の観察日数×140 日）した。

本剤フレキシブル処方の目的は、国内において月経困難症を効能・効果として承認されている本剤 28 日間周期処方のベネフィットをより高めることである。フレキシブル処方の最大の特徴は、消退出血とそれに伴う諸症状の発現割合を低減することにある。このフレキシブル処方の最大の特徴を従来の 28 日間周期処方と直接比較検証するために、「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」を本試験の主要評価項目として設定した。

(5) 有効性副次評価項目、及びその設定の根拠

本試験における有効性の副次評価項目は、疼痛の程度の改善の観点及び被験者の QOL に対する影響などについて幅広く評価することを目的として設定した（表 2.5.4- 5）。

表 2.5.4- 5 有効性の副次評価項目（試験 16114）

副次評価項目	データ取得方法	データ取得時期及びその種類
月経困難症の症状緩和に関する項目		
月経困難症スコアのベースラインからの変化	患者日誌（eDiary）	各来院時における記憶に基づくスコア値
VAS 値のベースラインからの変化	患者日誌（eDiary）	各来院時における記憶に基づく VAS 値
140 日間の評価期間中における中等度以上の月経痛を伴う日数	患者日誌（eDiary）	毎日の月経痛の有無及び程度の評価
140 日間の評価期間中における骨盤痛を伴う日数（性器出血事象の発現とは関係なく）	患者日誌（eDiary）	毎日の月経痛の有無及び程度の評価
140 日間の評価期間中における消退出血時の月経痛を伴う日数	患者日誌（eDiary）	毎日の月経痛の有無及び程度の評価
140 日間の評価期間中における不正出血時の月経痛を伴う日数	患者日誌（eDiary）	毎日の月経痛の有無及び程度の評価
鎮痛薬の使用		
140 日間の評価期間中における月経困難症あるいは月経時以外の骨盤痛の緩和に使用された鎮痛薬の使用日数	患者日誌（eDiary）	毎日、使用状況を記録
月経痛により日常活動に支障のあった日数		
140 日間の評価期間中において、月経痛により日常活動に支障のあった日数	患者日誌（eDiary）	毎日、日常活動に対する障害の程度を記録
出血パターン		
全治療期間中、出血及び点状出血のあった日数	患者日誌（eDiary）	毎日、出血の種類及び出血の程度を記録
全治療期間中、出血（点状出血を除く）のあった日数	患者日誌（eDiary）	毎日、出血の種類及び出血の程度を記録
全治療期間中、点状出血のあった日数	患者日誌（eDiary）	毎日、出血の種類及び出血の程度を記録
出血／点状出血事象の回数（平均期間、最長期間及び期間の範囲）	患者日誌（eDiary）	毎日、出血の種類及び出血の程度を記録
点状出血事象の回数（平均期間、最長期間及び期間の範囲）	患者日誌（eDiary）	毎日、出血の種類及び出血の程度を記録
生理活性に関する項目		
血清エストラジオール濃度	採血	来院 3 及び来院 9
血清プロゲステロン濃度	採血	来院 4 及び来院 9
子宮内膜厚	婦人科的検査	来院 4、9 及び 17
治療の評価に関する項目		
臨床的全般改善度	治験責任（分担）医師による評価	来院 10 及び来院 17
臨床的全般満足度	被験者による評価	来院 10 及び来院 17

本剤の作用機序から、低用量 EP 配合剤による月経困難症の諸症状改善の程度が、フレキシブル処方と 28 日間周期処方とで大きく異なることは考えにくい。また、本剤の 28 日間周期処方を用いた臨床試験では、月経困難症スコアを用いて評価した月経困難症の症状及び VAS を用いて評価した月経困難症の主な症状である月経時（消退出血時）の骨盤痛が、ベースライン時に比べ投

与後に改善されることが既に検証されている。本試験においては、これらの諸症状及び骨盤痛が、フレキシブル処方においても 28 日間周期処方と同程度に改善されることを確認するため、「月経困難症スコアのベースラインからの変化」及び「VAS 値のベースラインからの変化」を設定した。

月経困難症患者において、骨盤痛、下腹部痛などの疼痛は、月経時(消退出血時)のみならず、それ以外の時期においても認められる場合がある。特に、子宮内膜症を併発している患者においては、月経中間期においてもこれらの疼痛が認められる場合が多い [2)]。そこで、投与期間中における疼痛の発現状況についてより詳細に検討する目的で、「140 日間の評価期間中における中等度以上の月経痛を伴う日数」、「140 日間の評価期間中における骨盤痛を伴う日数（性器出血事象の発現とは関係なく）」、「140 日間の評価期間中における消退出血時の月経痛を伴う日数」、及び「140 日間の評価期間中における不正出血時の月経痛を伴う日数」を副次変数として設定した。また、上述の月経困難症スコアについては、スコアの合計の個別要素である「鎮痛薬の使用」及び「日常活動に対する支障の程度」についても副次評価項目として設定した。なお、毎日の月経痛の程度は、24 時間で最も強く感じた月経痛の強さを被験者が eDiary に記録した。

従来の 28 日間周期処方に替えてフレキシブル処方を採用する臨床的意義のひとつは、消退出血の頻度を少なくし、結果として全体的な出血日数を減少させることにあるため、「出血パターン」を副次評価項目として設定した。

本剤の有効性の作用機序に基づく項目として、「血清エストラジオール濃度及び血清プロゲステロン濃度」及び「子宮内膜厚」を副次評価項目として設定した（2.5.4.2.1.1 参照）。

また、国外の同様な臨床試験（試験 310882）でも評価した「治験責任（分担）医師及び被験者による有効性に関する全般的な評価」についても副次評価項目として設定した。

2.5.4.2.2.2 月経困難症を対象とした国外第Ⅲ相比較試験（試験 310882、参考資料）

試験 310882 は、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験であり、ベースライン期（2～3 月経周期）及び投与期（140～最大 167 日）の構成とした。対象は、18～40 歳の機能性月経困難症の患者とし、器質性月経困難症患者は除外した。本剤をフレキシブル処方又は 28 日間周期処方で 140 日間以上投与した。

有効性主要評価項目は、「140 日間の投与期間における月経痛を伴う日数」とした。また、有効性の副次評価項目は、「140 日間の投与期間における中等度以上の月経痛を伴う日数」、「140 日間の投与期間における骨盤痛（性器出血事象の発現とは関係なく）を伴う日数」、「140 日間の投与期間における消退出血時の月経痛を伴う日数」、「140 日間の投与期間における不正出血時の月経痛を伴う日数」、「鎮痛薬の使用」、「日常活動の障害」、「出血パターン」、「臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕」及び「臨床的全般満足度（被験者の評価）」とした。なお、「臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕」及び「臨床的全般満足度（被験者の評価）」以外の各項目の評価は、被験者が毎日日誌に記録したデータに基づいて行った。

2.5.4.3 解析方法

2.5.4.3.1 解析対象集団

2.5.4.3.1.1 子宮内膜症を対象とした試験（試験 15457）

無作為割付けされた被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上服用したすべての被験者を最大の解析対象集団（FAS）とした。治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）は FAS の部分集団であり、24 週までに治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者及び Validity Review Meeting で医学的に重大な逸脱と判断された被験者を除外した被験者とした。

2.5.4.3.1.2 月経困難症を対象とした試験（試験 16114）

無作為割付けされた被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を FAS とした。PPS は FAS の部分集団であり、24 週までに治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者及び Validity Review Meeting で医学的に重大な逸脱と判断された被験者を除外した被験者とした。

2.5.4.3.2 解析方法

2.5.4.3.2.1 子宮内膜症を対象とした試験（試験 15457）

(1) 統計学的解析方法

有効性の主要変数である「最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化」について、FAS を対象とし、投与群及びベースライン観察期における VAS 値のカテゴリー（60㎜ 未満又は 60㎜ 以上）を固定因子とした分散分析を用いて、本剤フレキシブル処方群とプラセボ群を、有意水準を 2.5%（片側）として比較した。更に、この分散分析モデルに基づき、両群の差の両側 95%信頼区間（CI）を算出した。また、同様の解析を PPS においても実施した。

有効性の副次変数について、FAS を対象とし、記述的解析を行った。連続変数については要約統計量〔被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、四分位数、最小値、最大値〕を投与群ごとに示し、分類変数は度数分布表を用いて投与群ごとに要約した。

本試験において、非盲検下での参考対照薬として設定したジエノゲストは、子宮内膜症に対して適応を有しており、このことが有効性の評価に影響を及ぼす可能性は否定できない。そのため、本剤フレキシブル処方群との統計学的比較は実施しなかった。

(2) 被験者数設定及びその根拠

本剤フレキシブル処方群の効果については、子宮内膜症患者を対象としたプラセボ対照比較試験である NET/EE 配合錠（4 周期）の結果を参考に－31㎜ とした [36)]。また、プラセボ群の効果及び SD については、得られているデータ中最大の値である－17㎜ 及び 28㎜ とした。

これらの仮定に基づき nQuery Advisor 7.0 を用いて算出した必要被験者数は、片側有意水準 2.5%、検出力 90%として 1 投与群（本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群）当たり 86 例となった。

一方、本剤は長期に投与されることが想定されるため、ICH ガイドライン「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」（平成７年 5 月 24 日、薬審第 592 号）に則り、少なくとも 100 例の被験者に治験薬を 1 年間投与する必要があると考えられる。1 年の投与期間における中止・脱落率を 20%と仮定し、各投与群に割付ける目標被験者数は 125 例とした。なお、参考対照としたジエノゲスト群の被験者数は 50 例とした。本被験者数は、統計学的な検出力の検討に基づいたものではないが、医学的に意味のある出血パターンの比較が可能な被験者数であると考えられる。

2.5.4.3.2.2 月経困難症を対象とした試験（試験 16114）

(1) 統計学的解析方法

有効性の主要変数である「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」について、FAS を対象とし、t 検定を用いて本剤フレキシブル処方群と本剤 28 日間周期処方群を比較した。本剤フレキシブル処方群での平均値の推定値が本剤 28 日間周期処方群のそれより小さく、t 検定における両側 p 値が 0.05 以下であれば、本剤 28 日間周期処方に対する本剤フレキシブル処方の優越性が示されたものとした。更に、両群の差の両側 95%CI を算出した。なお、同様の解析を PPS においても実施した。

なお、140 日間の評価期間を完了せずに中止・脱落に至った被験者については、少なくとも 70 日以上のデータが得られた場合、実際に評価された日数に基づき外挿（観察された月経痛を伴う日数／実際の観察日数×140 日）した。

有効性の副次変数については、FAS を対象とし、記述的解析を行った。連続変数については要約統計量（被験者数、平均値、SD、中央値、四分位数、最小値、最大値）を投与群ごとに示し、分類変数は度数分布表を用いて投与群ごとに要約した。

(2) 被験者数設定及びその根拠

有効性の主要変数である「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」については、国外で実施された第Ⅲ相試験（試験 310882）の成績を参考に、本剤 28 日間周期処方群では平均値及び SD を 14.9 日及び 8.9 日と仮定し、本剤フレキシブル処方群では平均値及び SD を 10.6 日及び 7.8 日と仮定した。

これらの仮定に基づき nQuery Advisor 7.0 を用いて算出した必要被験者数は、両側有意水準 5%、検出力 90%として 1 投与群当たり 81 例となった。評価期間中の中止・脱落率を 20%と仮定し、各投与群に割付ける目標被験者数は 102 例とした。

2.5.4.4 人口統計学的及びその他のベースライン特性

2.5.4.4.1 子宮内膜症を対象とした試験（試験 15457）

参照項目：2.7.3.A.3.1.4

24 週間の比較試験期の FAS では、本剤フレキシブル処方群、プラセボ群及びジエノゲスト群で、年齢（平均値±SD、以下同様）はそれぞれ 35.7±6.9 歳、35.3±6.7 歳及び 33.6±7.4 歳であり、40～49 歳の被験者の割合は、それぞれ 36.9%、27.3%及び 28.3%であった。体重はそれぞれ 53.95±8.52kg、53.00±7.14kg 及び 53.23±7.39kg、体格指数（BMI）はそれぞれ 21.30±2.89kg/m^2、20.95±2.63kg/m^2 及び 21.30±2.73kg/m^2 であった。

ベースラインでの月経周期（日数）は、それぞれ 27.6±6.2 日、27.7±5.4 日及び 27.0±4.6 日、妊娠歴のない被験者の割合はそれぞれ 56.9%、54.7%及び 49.1%、出産経験のない被験者の割合はそれぞれ 60.8%、62.5%及び 60.4%であった。

基礎疾患について、各群で、月経困難症ありの被験者の割合はそれぞれ 62.3%、68.0%及び 73.6%、月経時以外の骨盤痛のある被験者の割合はそれぞれ 46.2%、39.1%及び 34.0%、性交痛のある被験者の割合はそれぞれ 27.7%、28.9%及び 34.0%であった。子宮内膜症の診断はほとんどが臨床診断又は画像診断に基づいて行われており、ラパロスコピーに基づいて診断された被験者の割合はそれぞれ 3.8%、5.5%及び 1.9%であった。子宮筋腫が認められた被験者の割合はそれぞれ 32.3%、28.1%及び 24.5%、子宮腺筋症の疑いのある被験者の割合はそれぞれ 37.7%、32.8%及び 30.2%であった。ベースライン時の出血の程度が高度であった被験者の割合はそれぞれ 49.2%、48.4%及び 47.2%、ベースライン時 2 周期での出血日数の平均値はそれぞれ 11.7 日、12.0 日及び 11.6 日、点状出血日数の平均値はそれぞれ 3.3 日、3.6 日及び 3.5 日であった。

各群で、喫煙者の割合はそれぞれ 13.8%、15.6%及び 18.9%であった。

本剤フレキシブル処方群での 40～49 歳の被験者の割合が、他の 2 群に比べて数値的に高かったことを除いては、検討した人口統計学的及びその他のベースライン特性に、臨床的に考慮する必要があると考えられる群間差は認められなかった。

長期投与期を含む 52 週の FAS でも同様の結果であった。

2.5.4.4.2 月経困難症を対象とした試験（試験 16114）

参照項目：2.7.3.B.3.1.4

24 週間の治療期の FAS では、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群で、年齢（平均値±SD、以下同様）はそれぞれ 28.9±6.0 歳及び 30.4±6.6 歳、体重はそれぞれ 52.56±7.25kg 及び 52.88±7.32kg、BMI はぞれぞれ 20.49±2.53kg/m^2 及び 20.76±2.56kg/m^2 であった。

ベースラインでの月経周期（日数）は、それぞれ 29.6±4.5 日及び 28.8±4.5 日、妊娠歴のない被験者の割合はそれぞれ 83.8%及び 71.0%、出産経験のない被験者の割合はそれぞれ 84.8%及び 77.6%であった。

機能性月経困難症の被験者の割合はそれぞれ 71.4%及び 68.2%、器質性月経困難症において合併している疾患は子宮内膜症がいずれの群でも最も多く、それぞれ 70.0%及び 61.8%であった。ベースライン観察期の出血の程度が高度であった被験者はそれぞれ 41.9%及び 44.9%、ベースライン観察期の 2 周期での出血日数（平均値）はそれぞれ 10.9 日及び 11.2 日、点状出血日数（平均値）はそれぞれ 2.9 日及び 3.6 日であった。

喫煙者の割合はそれぞれ 10.5%及び 12.1%であった。

これらの検討した人口統計学的及びその他のベースライン特性に、臨床的に考慮する必要があると考えられる群間差は認められなかった。

長期治療期を含む 52 週間の FAS でも同様の結果であった。

2.5.4.5 有効性の解析結果

2.5.4.5.1 子宮内膜症を対象とした試験（試験 15457）

2.5.4.5.1.1 有効性主要評価項目：最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化

参照項目：2.7.3.A.3.2.1

(1) 主要評価項目：最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化

試験 15457 の 24 週間の比較試験期の FAS における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の VAS 値を表 2.5.4- 6 に、その変化量の分散分析の結果を表 2.5.4- 7 に示す。

24 週間の比較試験期の FAS における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群で、ベースライン観察期（来院 1～来院 4）がそれぞれ 77.2±16.5mm 及び 77.7±15.6mm、17～24 週時（来院 8～来院 10）がそれぞれ 40.5±25.1mm 及び 66.4±21.8mm であり、変化量はそれぞれ－36.6±23.9mm 及び－10.7±18.0mm であった。変化量の分散分析の結果、本剤フレキシブル処方群とプラセボ群との差の点推定値（95%CI）は－26.3mm（－31.6～－20.9mm）であり、最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化量はプラセボ群に比較して本剤フレキシブル処方群で有意に大きく（$p<0.0001$）、本剤フレキシブル処方のプラセボに対する優越性が検証された。PPS においても同様の結果であった。

また、24 週間の比較試験期の最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の改善は、本剤フレキシブル処方群では、52 週においても維持されていた〔48～52 週時（来院 16～来院 17）のベースラインからの変化量（平均値±SD）：－48.8±24.7mm〕。プラセボ群では、長期継続投与期で本剤に切替えたため、24 週に比べて 52 週〔48～52 週時（来院 16～来院 17）〕で大きく低下した〔ベースラインからの変化量（平均値±SD）：－10.7±18.0mm→－42.2±25.4mm〕（表 2.7.3.A.3- 8）。

なお、参考対照として設定したジエノゲスト群においても、最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）はベースライン観察期に比べて 17～24 週時で低下が認められた。

表 2.5.4- 6 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（24 週）（試験 15457、FAS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	Baseline phase Visit 1-4	130	77.2	16.5				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	40.5	25.1	114	-36.6	23.9	-41.1, -32.2
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	77.7	15.6				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	66.4	21.8	117	-10.7	18.0	-14.0, -7.4

CI: confidence interval, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/1

表 2.5.4- 7 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化量（分散分析）（24 週）（試験 15457、FAS）

Planned Treatment	LS Mean change (StdErr)	Contrast	t-value	p-value (one-sided)	LS Mean difference (95% CI)
BAY 86-5300	-32.4 (2.20)	BAY 86-5300 - Placebo	-9.72	<.0001	-26.3 (-31.6, -20.9)
Placebo	-6.2 (2.22)				

CI: confidence interval, LS: least squares

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/2

(2) ベースラインの VAS 値による層別解析

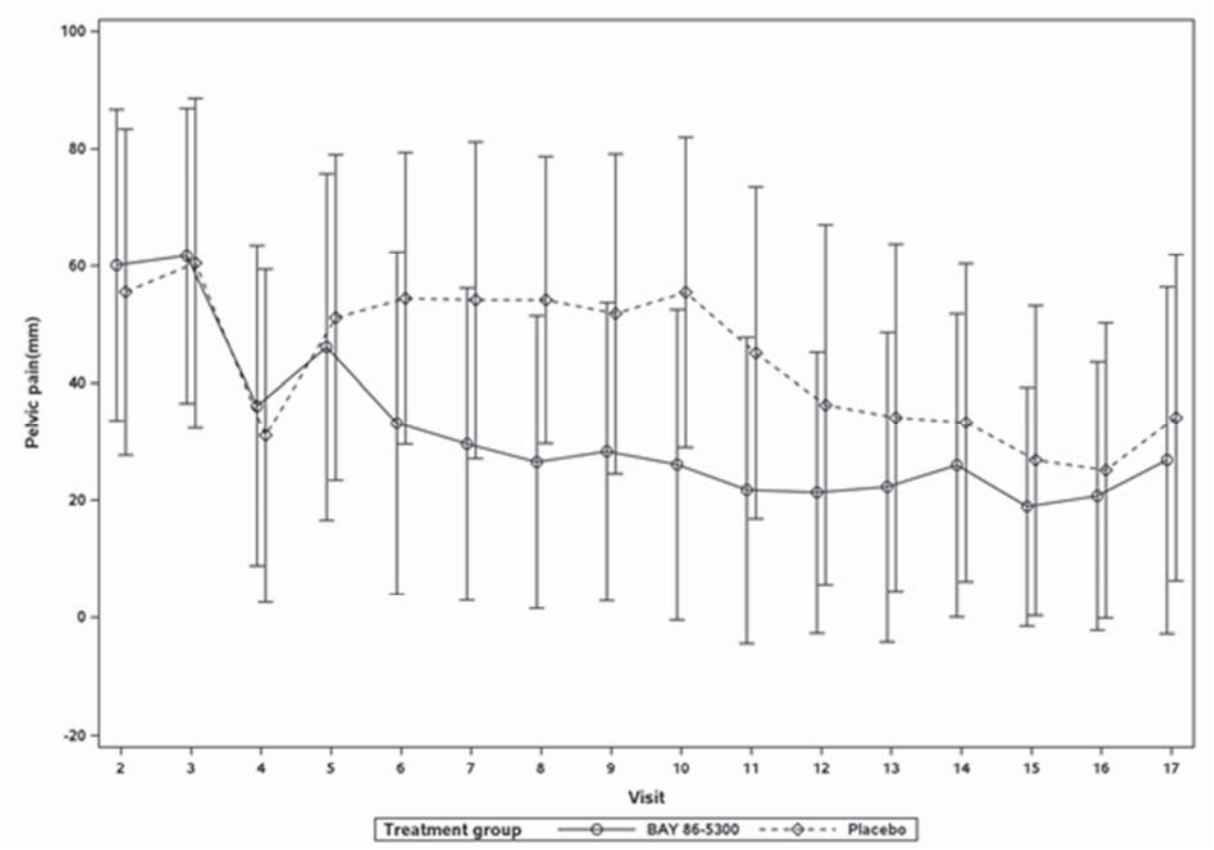
FAS において、ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満及び 60mm 以上の被験者における 17～24 週時（来院 8～来院 10）の最も高度な骨盤痛のベースライン観察期（来院 1～来院 4）からの変化量〔平均値±SD（95%CI）〕は、本剤フレキシブル処方群でそれぞれ－23.7±21.9mm（－33.4～－14.0mm）及び－39.7±23.4mm（－44.6～－34.9mm）、プラセボ群でそれぞれ－1.4±18.9mm（－10.2～7.5mm）及び－12.6±17.4mm（－16.1～－9.1mm）であった。変化量は、ベースラインでの骨盤痛の症状がより軽度な被験者（VAS 値が 60mm 未満）の集団に比べ、より高度な被験者（VAS 値が 60mm 以上）において数値的に大きかったものの、ベースラインでの骨盤痛の程度によらず本剤フレキシブル処方群はプラセボ群に比べて大きな低下を示した（表 2.7.3.A.3- 9 及び表 2.7.3.A.3- 10）。PPS においても同様の結果であった。

なお、52 週時での本剤フレキシブル処方群における、ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満と 60mm 以上の集団での変化量は、それぞれ－44.2±10.6mm 及び－49.7±26.6mm であり、24 週時での評価（それぞれ－23.7±21.9mm 及び－39.7±23.4mm）に比べて、両集団間の差は数値的に小さかった。プラセボ群では、24 週以降に本剤に切替えたため、最も高度な骨盤痛の VAS 値は低下し、その変化量はベースラインでの VAS 値が 60mm 未満に比べて 60mm 以上の集団で数値的に大きかった（表 2.7.3.A.3- 11 及び表 2.7.3.A.3- 12）。

(3) 来院ごとの評価に基づく経時的推移

長期継続投与期を含む 52 週間の FAS における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の経時的推移を図 2.5.4- 3 に示す。

経時的推移の評価は、各来院時における VAS 値に基づいて行った。各来院時の VAS 値は、被験者が前回の来院から当該来院までの約 28 日間に感じた最も高度な骨盤痛を、記憶に基づき eDiary に記録したものであり、毎日、約 24 時間の記憶に基づき eDiary に記録した最も高度な骨盤痛の VAS 値よりも低い値であった。本剤フレキシブル処方群での最も高度な骨盤痛は、ベースライン（来院 3 での評価）に比べ、来院 4 で治験薬を交付して（来院 3 から来院 4 の間は月経がないことが想定されている）投与を開始（来院 4 から来院 5 の間の月経時）した後から低下し始め、低下した VAS 値は 52 週まで維持された。プラセボ群では、24 週（来院 10）まで VAS 値の低下はほとんど認められず、来院 10 以降は本剤に切替えたため低下を示し、52 週時には本剤フレキシブル処方群と同程度まで低下した。



Visit 17: Visit 17/Treatment discontinuation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Figure 14.8/1

図 2.5.4- 3　最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の経時的推移（52 週）（試験 15457、FAS）

2.5.4.5.1.2 有効性副次評価項目

2.5.4.5.1.2.1 子宮内膜症に伴う疼痛に関する項目

参照項目：2.7.3.A.3.2.2.1

(1) 「月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」並びに「月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」

24 週間の比較試験期の FAS における、24 週時（来院 10）の「月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」（NRS 値）のベースライン（来院 3）からの変化量〔平均値±SD（95% CI）〕は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ－3.0±2.3（－3.6～－2.4）及び－0.9±2.2（－1.3～－0.5）であり（表 2.7.3.A.3- 15）、「月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」（NRS 値）ではそれぞれ－1.4±2.6（－1.9～－0.9）及び－0.3±2.7（－0.8～0.2）であった（表 2.7.3.A.3- 16）。これらの結果から、出血の有無にかかわらず、本剤フレキシブル処方群ではプラセボ群に比べて大きな NRS 値の低下が認められ、本剤フレキシブル処方は骨盤痛の改善に有効であると考えられた。

なお、本剤フレキシブル処方群における 24 週間の比較試験期でみられた「月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」及び「月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」の低下は、共に、52 週でも維持されていた。また、プラセボ群では、本剤への切替え後は本剤フレキシブル処方群と同程度の低下を示した（付表 2.7.6.2.a.1- 19 及び付表 2.7.6.2.a.1- 21）。

(2) 「性交痛」、「排便痛」並びに「性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」

24 週間の比較試験期の FAS における、17～24 週時（来院 8～来院 10）の「最も高度な性交痛」（NRS 値）のベースライン観察期（来院 1～来院 4）からの変化量〔平均値±SD（95%CI）〕は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ－1.5±2.4（－2.2～－0.7）及び－0.2±2.1（－0.8～0.4）（表 2.7.3.A.3- 17）、「最も高度な排便痛」（NSR 値）ではそれぞれ－2.0±2.6（－2.4～－1.5）及び－0.8±2.6（－1.3～－0.3）（表 2.7.3.A.3- 19）、「性交痛及び排便痛を除く最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」（NRS 値）ではそれぞれ－2.9±2.2（－3.3～－2.5）及び－0.9±1.6（－1.2～－0.6）であった（表 2.7.3.A.3- 21）。また、「性交痛の平均値」（NRS 値）のベースラインからの変化量〔平均値±SD（95%CI）〕はそれぞれ－0.35±1.37（－0.78～0.08）及び 0.03±1.30（－0.35～0.41）（表 2.7.3.A.3- 18）、「排便痛の平均値」（NRS 値）ではそれぞれ－0.53±1.03（－0.73～－0.34）及び－0.12±0.87（－0.28～0.04）（表 2.7.3.A.3- 20）、「性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の平均値」（NRS 値）ではそれぞれ－0.97±1.27（－1.20～－0.73）及び－0.27±0.97（－0.44～－0.09）であった（表 2.7.3.A.3- 22）。いずれの評価項目においても、本剤フレキシブル処方群ではプラセボ群に比べて数値的に大きな NRS 値の低下が認められた。これらの結果から、本剤フレキシブル処方は骨盤痛に加え、性交や排便といった動作に関わる痛みに対する緩和効果があると考えられた。

なお、本剤フレキシブル処方群における 24 週間の比較試験期でみられた「性交痛」、「排便痛」並びに「性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」の低下は、52 週でも維持されていた。また、プラセボ群では、本剤への切替え後は本剤フレキシブル処方群と同程度の低下

を示した（付表 2.7.6.2.a.1- 23、付表 2.7.6.2.a.1- 25、付表 2.7.6.2.a.1- 29、付表 2.7.6.2.a.1- 31、付表 2.7.6.2.a.1- 35 及び付表 2.7.6.2.a.1- 37）。

(3) 「常に感じられ、長時間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」及び「急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」

24 週間の比較試験期の FAS における、17～24 週時（来院 8～来院 10）の「常に感じられ、長時間継続する最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」（NRS 値）のベースライン観察期（来院 1～来院 4）からの変化量〔平均値±SD（95%CI）〕は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ－3.1±2.2（－3.5～－2.7）及び－1.0±2.1（－1.4～－0.6）（表 2.7.3.A.3- 23）、「急に発症し、短期間で消失する最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」（NRS 値）ではそれぞれ－3.0±2.3（－3.4～－2.6）及び－0.9±2.0（－1.2～－0.5）であった（表 2.7.3.A.3- 25）。また、「常に感じられ、長時間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の平均値」（NRS 値）のベースラインからの変化量〔平均値±SD（95%CI）〕はそれぞれ－0.77±1.14（－0.98～－0.56）及び－0.26±1.00（－0.45～－0.08）（表 2.7.3.A.3- 24）、「急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の平均値」（NRS 値）ではそれぞれ－0.93±1.30（－1.17～－0.69）及び－0.26±1.02（－0.45～－0.08）であった（表 2.7.3.A.3- 26）。どちらの評価項目においても、本剤フレキシブル処方群ではプラセボ群に比べて数値的に大きな NRS 値の低下が認められた。これらの結果から、本剤フレキシブル処方は疼痛の持続時間にかかわらず骨盤痛の緩和効果を有すると考えられた。

なお、本剤フレキシブル処方群における 24 週間の比較試験期でみられた「常に感じられ、長時間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」及び「急に発症し、短期間で消失する最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」の低下は、52 週でも維持されていた。また、プラセボ群では、本剤への切替え後は本剤フレキシブル処方群と同程度の低下を示した（付表 2.7.6.2.a.1- 41、付表 2.7.6.2.a.1- 43、付表 2.7.6.2.a.1- 47 及び付表 2.7.6.2.a.1- 49）。

(4) 「平均的疼痛」及び「疼痛のあった日数」

24 週間の比較試験期の FAS における、17～24 週時（来院 8～来院 10）の「平均的疼痛」（VAS 値）のベースライン観察期（来院 1～来院 4）からの変化量〔平均値±SD（95%CI）〕は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ－9.18±13.09mm（－11.60～－6.75mm）及び－2.22±10.71mm（－4.18～－0.26mm）であり、本剤フレキシブル処方群はプラセボ群に比べて数値的に大きな VAS 値の低下を示しており、平均的疼痛を指標とした場合においても本剤フレキシブル処方は疼痛の改善に有効であると考えられた（表 2.7.3.A.3- 27）。

24 週間の比較試験期の FAS における、17～24 週時（来院 8～来院 10）の「VAS 値が 10mm 以上、20mm 以上及び 40mm 以上の疼痛のあった日数」のベースライン観察期（来院 1～来院 4）からの変化量〔平均値±SD（95%CI）〕は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ－5.0±8.0 日（－6.4～－3.5 日）及び－0.5±5.8 日（－1.5～0.6 日）、－4.2±6.9 日（－5.5～－2.9 日）及び－0.8±6.2 日（－2.0～0.3 日）、並びに－3.6±6.0 日（－4.7～－2.5 日）及び－1.1±5.4 日（－2.1～－0.1 日）であり、VAS 値がいずれの場合でも本剤フレキシブル処方群はプラセボ群に比べて数値的に大きな「疼痛のあった日数」の減少を示しており、疼痛の程度にかかわらず本剤フレキシブル処方は疼痛の改善に有効であると考えられた（表 2.7.3.A.3- 28、表 2.7.3.A.3- 29 及び表 2.7.3.A.3- 30）。

なお、本剤フレキシブル処方群における 24 週間の比較試験期でみられた「平均的疼痛」の低下は、52 週でも維持されていた（付表 2.7.6.2.a.1- 53）。また、本剤フレキシブル処方群における「疼痛のあった日数」の 52 週の結果は、24 週と同様の結果であった。また、プラセボ群では、本剤への切替え後は本剤フレキシブル処方群と同程度の低下を示した（付表 2.7.6.2.a.1- 55、付表 2.7.6.2.a.1- 57 及び付表 2.7.6.2.a.1- 59）。

「平均的疼痛」及び「疼痛のあった日数」は、いずれも、毎日の eDiary に記録された VAS 値に基づく評価である。「平均的疼痛」のベースラインでの平均値（本剤フレキシブル処方群：19.98、プラセボ群：19.35）（表 2.7.3.A.3- 27）は、主要変数とした「最も高度な骨盤痛」のベースラインでの平均値（本剤フレキシブル処方群：77.2mm、プラセボ群：77.7mm）に比べて極めて低値であったことから、強い痛みは限られた期間に起こり、このため 28 日間の平均が低い値になったと考えられる。また、VAS 値が 10mm、20mm 及び 40mm 以上の疼痛があった日数のベースラインの平均値は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 13.5 日及び 13.0 日、10.2 日及び 9.9 日、並びに 6.1 日及び 6.0 日であり（表 2.7.3.A.3- 28、表 2.7.3.A.3 -29 及び表 2.7.3.A.3- 30）、2 周期のベースライン観察期では、強い痛みは限られた期間で起こったと考えられる。本剤フレキシブル処方は、プラセボに比べてより大きく平均的疼痛を低下させると共に、ベースラインでの VAS 値の大きさにかかわらず痛みを緩和する効果を示したことから、本剤フレキシブル処方は子宮内膜症の強い痛みと弱い痛みの両方に対して緩和効果を示すと考えられた。

以上のとおり、子宮内膜症に伴う疼痛に関するいずれの評価項目においても、本剤フレキシブル処方群での改善の程度はプラセボ群を数値的に上回っており、本剤フレキシブル処方は子宮内膜症に伴う骨盤痛の改善に有効であることが、副次評価項目を含めた疼痛に対する多面的評価で確認された。

2.5.4.5.1.2.2 婦人科的検査に関する項目

参照項目：2.7.3.A.3.2.2.2

(1) 「ダグラス窩の硬結」、「子宮可動性の制限」及び「骨盤の圧痛」

医師の内診・直腸診による「ダグラス窩の硬結」、「子宮可動性の制限」及び「骨盤の圧痛」に関する所見は、子宮内膜症の診断基準として汎用されており、試験 15457 の選択基準の一部としても用いた項目である。24 週間の比較試験期の FAS において、24 週時（来院 10）の「ダグラス窩の硬結」、「子宮可動性の制限」及び「骨盤の圧痛」が中等度又は高度であった被験者の割合の平均値は、いずれの評価においても、本剤フレキシブル処方群ではベースライン（来院１）から数値的に減少が認められた。一方プラセボ群では、いずれの評価においても減少は認められず、本剤フレキシブル処方は、「ダグラス窩の硬結」、「子宮可動性の制限」及び「骨盤の圧痛」の改善に有効であることが示唆された（表 2.7.3.A.3- 31、表 2.7.3.A.3- 32 及び表 2.7.3.A.3- 33）。

なお、本剤フレキシブル処方群におけるこれらの評価項目の 52 週の結果は、24 週と同様の結果であった。またプラセボ群では、本剤への切替え後は、いずれの評価項目においても改善傾向を示した（付表 2.7.6.2.a.1- 61、付表 2.7.6.2.a.1- 63 及び付表 2.7.6.2.a.1- 65）。

(2)　チョコレート嚢胞の大きさ

24 週間の比較試験期の FAS において、24 週時（来院 10）の「チョコレート嚢胞の数」及び「チョコレート嚢胞の大きさ」の平均値は、いずれも本剤フレキシブル処方群ではベースライン（来院 1）から数値的に減少が認められた。一方プラセボ群では、いずれの評価においても減少は認められず、本剤フレキシブル処方は、「チョコレート嚢胞」を縮小させる作用がある可能性が示唆された（表 2.7.3.A.3- 34 及び表 2.7.3.A.3- 35）。

なお、本剤フレキシブル処方群におけるこれらの 52 週の結果は、24 週と同様の結果であった。また、プラセボ群では、本剤への切替え後は、チョコレート嚢胞の数に変化は無かったが、大きさは本剤フレキシブル処方群と同程度まで縮小した（付表 2.7.6.2.a.1- 67 及び付表 2.7.6.2.a.1- 69）。

以上のとおり、婦人科的検査に関するいずれの評価項目においても、本剤フレキシブル処方群での改善の程度はプラセボ群を数値的に上回っており、本剤のフレキシブル処方は子宮内膜症に伴う婦人科的検査所見の改善に有効であることが示された。また、本剤のフレキシブル処方にはチョコレート嚢胞を縮小させる作用がある可能性が示唆された。

2.5.4.5.1.2.3 生理活性に関する項目

参照項目：2.7.3.A.3.2.2.3

(1)　血清エストラジオール濃度及び血清プロゲステロン濃度

24 週間の比較試験期の FAS において、本剤フレキシブル処方群では、24 週時（来院 10）に、「血清エストラジオール濃度」の平均値がベースライン（来院 3）から数値的に低下し、プラセボ群では低下は認められなかった（表 2.7.3.A.3- 36）。24 週時（来院 10）での「血清エストラジオール濃度が 27.2pg/mL 未満の被験者の割合」は、本剤フレキシブル処方群で 88.5%（92/104 例）であり、血清エストラジオール濃度はほとんどの被験者で、卵胞成熟を示す閾値とされる 27.2pg/mL[46)]を下回っており、本剤フレキシブル処方には卵胞の発育を抑制する効果があることが示唆された（表 2.7.3.A.3- 37）。

24 週間の比較試験期の FAS において、本剤フレキシブル処方群では、24 週時（来院 10）に、「血清プロゲステロン濃度」の平均値がベースライン（来院 4）から数値的に低下し、その変化量はプラセボ群に比べて大きかった（表 2.7.3.A.3- 38）。24 週時（来院 10）での「血清プロゲステロン濃度が 1.57ng/mL 未満の被験者の割合」は、本剤フレキシブル処方群で 100.0%（104/104 例）であり、血清プロゲステロン濃度は被験者全員で、排卵を示す閾値とされる 1.57ng/mL[46)]を下回っており、本剤フレキシブル処方には排卵を抑制する効果があることが示唆された（表 2.7.3.A.3- 39）。

なお、長期継続投与期の最初の来院である来院 11（長期継続投与開始から 4 週間後）では、本剤フレキシブル処方群の「血清エストラジオール濃度」及び「血清プロゲステロン濃度」は 24 週時（来院 10）と同様の結果であった（付表 2.7.6.2.a.1- 71、付表 2.7.6.2.a.1- 73、付表 2.7.6.2.a.1- 75 及び付表 2.7.6.2.a.1- 77）。

(2)　子宮内膜厚

24 週間の比較試験期の FAS において、本剤フレキシブル処方群では、24 週時（来院 10）に、「子宮内膜厚」の平均値がベースライン（来院 4）から数値的に低下し、その変化量の平均値はプラセボ群と比較して数値的に大きく（表 2.7.3.A.3- 40）、本剤フレキシブル処方には、子宮内膜を菲薄化する効果があることが示唆された。

なお、本剤フレキシブル処方群における 52 週の結果は、24 週と同様の結果であった（付表 2.7.6.2.a.1- 79）。

以上のとおり、本剤のフレキシブル処方には卵胞の発育及び排卵を抑制する効果があることが強く示唆された。また、本剤のフレキシブル処方には子宮内膜を菲薄化する効果があることが示された。

2.5.4.5.1.2.4 生活の質に関する項目

参照項目：2.7.3.A.3.2.2.4

(1)　鎮痛薬の使用

24 週間の比較試験期の FAS において、投与後（来院 9～来院 10）の「鎮痛薬の使用日数」及び投与後（来院 4～来院 10）の「骨盤痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用日数」の平均値は、本剤フレキシブル処方群とプラセボ群で数値的に差を認めなかった（表 2.7.3.A.3- 41 及び表 2.7.3.A.3- 42）。しかし、投与後（来院 8～来院 10）における「骨盤痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用錠数」の平均値は、プラセボ群（8.3～9.0）に比べ本剤フレキシブル処方群（4.8～5.0）で数値的に少なかった。

なお、本剤フレキシブル処方群における 52 週の結果は、24 週と同様の結果であった。また、プラセボ群では、本剤への切替え後も、骨盤痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用日数及び使用錠数は 24 週と同様であった（付表 2.7.6.2.a.1- 81 及び付表 2.7.6.2.a.1- 83）。

(2)　「日常活動に対する障害」及び「睡眠に対する障害」

24 週間の比較試験期の FAS において、投与後（来院 8～来院 10）の「日常活動に対する障害」及び「睡眠に対する障害」が「妨げられた（Moderately）」から「極端に妨げられた（Extremely）」に該当する被験者の割合は、プラセボ群に比べて本剤フレキシブル処方群で数値的に少なかった（表 2.7.3.A.3- 43 及び表 2.7.3.A.3- 45）。更に、投与後（来院 8～来院 10）に「全く妨げられなかった（Not at all）」に該当する被験者の割合は、「日常活動に対する障害」（本剤フレキシブル処方群：38.2～43.9%、プラセボ群：9.9～13.2%）及び「睡眠に対する障害」（本剤フレキシブル処方群：60.0～67.5%、プラセボ群：31.5～33.9%）共に、プラセボ群に比べて本剤フレキシブル処方群で数値的に高く、日常活動及び睡眠に対する障害の緩和効果が認められた（表 2.7.3.A.3- 44 及び表 2.7.3.A.3- 46）。

なお、本剤フレキシブル処方群におけるこれらの障害に対する 52 週の結果は、24 週と同様の結果であった。また、プラセボ群では、本剤への切替え後は、本剤フレキシブル処方群と同程度の改善傾向を示した（付表 2.7.6.2.a.1- 85、付表 2.7.6.2.a.1- 87、付表 2.7.6.2.a.1- 89 及び付表 2.7.6.2.a.1- 91）。

以上のとおり、生活の質に関する項目について、「28 日当たりの鎮痛薬の使用日数」は本剤フレキシブル処方群とプラセボ群とで差が認められなかったが、日常活動及び睡眠に対する障害の程度については、本剤フレキシブル処方群による改善が認められた。

2.5.4.5.1.2.5 治療の評価に関する項目

参照項目：2.7.3.A.3.2.2.5

(1) 治療が有効であった被験者の割合

「24 週時の治療が有効であった被験者の割合」を、以下の 2 つの指標で評価した。

- 17～24 週における骨盤痛の VAS 値がベースラインから 17mm（これまでの報告されたプラセボ投与による VAS 値の最大の変化量）以上低下
- 17～24 週における VAS 値が 40mm（本試験の選択基準で「VAS 値が 40mm 以上」と設定）未満

これら 2 つの指標より、「17～24 週における骨盤痛の VAS 値がベースラインから 17mm 以上低下した被験者の割合」、「17～24 週における VAS 値が 40mm 未満に低下した被験者の割合」及び「17～24 週における骨盤痛の VAS 値がベースラインから 17mm 以上低下、かつ 17～24 週における VAS 値が 40mm 未満に低下した被験者の割合」で治療の有効性を評価した結果、いずれの評価においても、本剤フレキシブル処方群はプラセボ群に比べて治療が有効であった被験者の割合が数値的に高く、子宮内膜症に伴う疼痛の治療に有効であると考えられた（表 2.7.3.A.3- 47）。

(2) 臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕及び臨床的全般満足度（被験者の評価）

24 週時の「臨床的全般改善度」及び「臨床的全般満足度」を、それぞれ治験責任（分担）医師及び被験者が評価した。「臨床的全般改善度」では、「著明な改善」又は「改善」であった被験者の割合は、本剤フレキシブル処方群（48.5%）はプラセボ群（7.9%）に比べて高く、治験責任（分担）医師による評価が高いことが示された（表 2.7.3.A.3- 48）。また、「臨床的全般満足度」では、「著しく満足」又は「大変満足」であった被験者の割合は、本剤フレキシブル処方群（43.1%）はプラセボ群（10.3%）に比べて数値的に高く、被験者による評価が高いことが示された（表 2.7.3.A.3- 49）。

なお、本剤フレキシブル処方群における 52 週の結果は、24 週と同様の結果であった。また、プラセボ群では、本剤への切替え後は、本剤フレキシブル処方群と同程度にまで高い評価となった（付表 2.7.6.2.a.1- 94 及び付表 2.7.6.2.a.1- 96）。

以上のとおり、治療の評価に関する項目について、いずれの基準を用いた場合にも本剤フレキシブル処方群はプラセボ群よりも有効と判断された被験者の割合が数値的に高く、本剤のフレキシブル処方が子宮内膜症に伴う疼痛の治療に有効であると考えられた。また、治験責任（分担）医師による客観的評価及び被験者による主観的評価のいずれにおいても、本剤フレキシブル処方群における改善及び満足の程度がプラセボ群を数値的に上回っており、本剤のフレキシブル処方による治療効果に対する治験責任（分担）医師及び被験者による評価が高いことが示された。

2.5.4.5.2 月経困難症を対象とした試験（試験 16114）

2.5.4.5.2.1 有効性主要評価項目：140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数

参照項目：2.7.3.B.3.2.1

FAS における、「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」及び群間での比較の結果（t 検定）をそれぞれ表 2.5.4- 8 及び表 2.5.4- 9 に示す。

「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」〔平均値±SD（中央値）〕は、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 11.9±9.4（10.0）日及び 15.3±11.8（13.0）日であった。群間差〔平均値（95%CI）〕は－3.4 日（－6.5～－0.3 日）であり、本剤 28 日間周期処方群に比べて本剤フレキシブル処方群で有意に少なく（p＝0.0300）、本剤フレキシブル処方の本剤 28 日間周期処方に対する優越性が検証された。この結果は、国外で実施された試験 310882 における結果と同様の傾向であった。

表 2.5.4- 8　140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数（試験 16114、FAS）

Planned Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	99	11.9	9.4	0	5.1	10.0	15.8	51
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	91	15.3	11.8	0	8.0	13.0	19.3	80

Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation

Subjects with less than 70 days with data were excluded from the analysis, i.e. set to missing.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/1

表 2.5.4- 9　140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数の群間での比較（t 検定）（試験 16114、FAS）

t-test			Treatment difference
DF	t value	p value	Mean (95% CI)
172.16	-2.19	0.0300	-3.4 (-6.5, -0.3)

CI: confidence interval, DF: degrees of freedom

Subjects with less than 70 days with data were excluded from the analysis, i.e. set to missing.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/2

2.5.4.5.2.2 有効性副次評価項目

2.5.4.5.2.2.1 月経困難症の症状緩和に関する項目

参照項目：2.7.3.B.3.2.2.1

(1) 月経困難症スコアのベースラインからの変化

24 週間の治療期において、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群の月経困難症スコア（平均値±SD）は、ベースライン（来院 3）でそれぞれ 4.7±1.0 及び 4.7±1.1、24 週時（来院 10）又は中止時でそれぞれ 2.2±1.8 及び 2.1±1.8 であった。24 週時（来院 10）又は中止時におけるベースラインからの変化量〔平均値±SD（95％CI）〕はそれぞれ－2.5±1.8（－2.9～－2.0）及び－2.6±1.7（－3.0～－2.3）であり、処方によらず本剤投与による月経困難症スコアのベースラインからの低下が示され、変化の程度に群間で差は認められなかった（表 2.7.3.B.3- 9）。

52 週時（来院 17）又は中止時（長期治療期）における本剤フレキシブル処方群の月経困難症スコアのベースラインからの変化量は－2.7±1.8（－3.5～－2.0）で、24 週時の低下が維持されていた（付表 2.7.6.3.a.1- 12）。

(2) VAS 値のベースラインからの変化

24 週間の治療期において、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群の VAS 値（平均値±SD）は、ベースライン（来院 3）でそれぞれ 70.1±13.3mm 及び 71.2±16.3mm、24 週時（来院 10）又は中止時でそれぞれ 32.9±24.8mm 及び 34.2±25.4mm であった。24 週時（来院 10）又は中止時におけるベースラインからの変化量〔平均値±SD（95％CI）〕はそれぞれ－35.6±26.9mm（－42.3～－28.9mm）及び－37.2±29.0mm（－43.1～－31.3mm）であり、処方によらず本剤投与による VAS 値のベースラインからの低下が示され、変化の程度に群間で差は認められなかった（表 2.7.3.B.3- 10）。

52 週時（来院 17）又は中止時（長期治療期）における本剤フレキシブル処方群の VAS 値のベースラインからの変化量は－41.1±25.7mm（－51.4～－30.7mm）で、24 週時の低下が維持されていた（付表 2.7.6.3.a.1- 14）。

以上のとおり、月経困難症の症状緩和に関する両評価項目において、本剤フレキシブル処方の症状緩和効果は本剤 28 日間周期処方と同程度であり、期待する月経困難症の症状緩和効果を有することが確認された。

2.5.4.5.2.2.2 骨盤痛に関する項目

参照項目：2.7.3.B.3.2.2.2

骨盤痛に関する項目の結果を表 2.5.4- 10 に示す。

24 週間の治療期において、「140 日間の評価期間中における中等度以上の月経痛を伴う日数」（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 3.6±4.6 日及び 4.8±4.8 日（群間差：－1.2 日、95%CI：－2.6～0.1 日）、「140 日間の評価期間中における骨盤痛を伴う日数（性器出血事象の発現とは関係なく）」（平均値±SD）はそれぞれ 14.4±15.7 日及び 17.8±18.4 日（群間差：－3.5 日、95%CI：－8.3～1.4 日）、「140 日間の評価期間中における消退出血時の月経痛を伴う日数」（平均値±SD）はそれぞれ 11.3±9.5 日及び 13.1±8.8 日（群間差：－1.8 日、95%CI：－4.4～0.9 日）、「140 日間の評価期間中における不正出血時の月経痛を伴う日数」（平均値±SD）はそれぞれ 0.5±1.3 日及び 2.2±5.5 日（群間差：－1.6 日、95%CI：－2.8～－0.5 日）であり、評価したこれらの全項目を通じ、本剤 28 日間周期処方群に比べて本剤フレキシブル処方群で少ない傾向が示された。なお、国外で実施された試験 310882 では、「140 日間の投与期間における不正出血時の月経痛を伴う日数」については本剤フレキシブル処方群と本剤 28 日間周期処方群で差が認められなかったものの、他の項目は本試験の結果と同様であった（2.7.6.4 参照）。

表 2.5.4- 10　骨盤痛に関する項目（24 週）（試験 16114、FAS）

Parameters (over 140 days of treatment)	Flexible (N = 99) Mean ± SD Median (Range)	28-day cyclic (N = 91) (Mean ± SD) Median (Range)	Treatment difference	95% CI
Number of days with at least moderate dysmenorrheic pain	3.6 ± 4.6 2.0 (0 – 21)	4.8 ± 4.8 4.0 (0 – 19)	-1.2	-2.6, 0.1
Number of days with pelvic pain (independent of occurrence of vaginal bleeding)	14.4 ± 15.7 10.2 (0 – 106)	17.8 ± 18.4 13.0 (0 – 137)	-3.5	-8.3, 1.4
Number of days with dysmenorrheic pain associated with withdeawal bleeding	11.3 ± 9.5 9.0 (0 – 50)	13.1 ± 8.8 11.0 (0 – 55)	-1.8	-4.4, 0.9
Number of days with dysmenorrheic pain associated with unschesuled bleeding	0.5 ± 1.3 0.0 (0 – 8)	2.2 ± 5.5 0.0 (0 – 36)	-1.6	-2.8, -0.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Subjects with less than 70 days with data were excluded from the analysis, i.e. set to missing.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/51 - 14.2/54

以上のとおり、骨盤痛に関する評価項目では、出血の有無に関わらない骨盤痛及び消退出血時の月経痛は、本剤 28 日間周期処方に比べて本剤フレキシブル処方で高い効果（症状のある日数の減少）が認められた。これは、疼痛は主に出血時に生じるため、本剤フレキシブル処方で消退出血の回数が減少したことに起因すると考えられた。

2.5.4.5.2.2.3 鎮痛薬の使用

参照項目：2.7.3.B.3.2.2.3

24 週間の治療期において、「140 日間の評価期間中における月経困難症あるいは月経時以外の骨盤痛の緩和に使用された鎮痛薬の使用日数」（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 4.9±8.0 日及び 7.4±11.2 日（群間差：－2.6 日、95%CI：－5.2～0.1 日）であった（表 2.7.3.B.3- 16）。この結果は、国外で実施された試験 310882 における結果と同様であった（2.7.6.4 参照）。

以上のとおり、鎮痛薬の使用日数の平均値は本剤 28 日間周期処方群に比べて本剤フレキシブル処方群で数値的に少なかった。これは、疼痛は主に出血時に生じるため、本剤フレキシブル処方で消退出血の回数が減少したことに起因すると考えられた。

2.5.4.5.2.2.4 月経痛により日常活動に支障のあった日数

参照項目：2.7.3.B.3.2.2.4

24 週間の治療期において、「140 日間の評価期間中において、月経痛により日常活動に支障のあった日数」（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 15.8±19.7 日及び 17.8±18.8 日（群間差：－2.0 日、95%CI：－7.5～3.5 日）であった（表 2.7.3.B.3- 17）。この結果は、国外で実施された試験 310882 における結果と同様であった（2.7.6.4 参照）。

以上のとおり、月経痛により日常活動に支障のあった日数の平均値は、本剤 28 日間周期処方群に比べて本剤フレキシブル処方群で数値的に少なかった。これは、疼痛は主に出血時に生じるため、本剤フレキシブル処方で消退出血の回数が減少したことに起因すると考えられた。

2.5.4.5.2.2.5 出血パターン

参照項目：2.7.3.B.3.2.2.5

試験 16114 における出血パターンに関する結果を表 2.5.4- 11 に示す。

24 週間の治療期において、全治療期間中の「出血及び点状出血のあった日数」（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 46.8±16.2 日及び 46.0±14.9 日、全治療期間中の「出血（点状出血を除く）のあった日数」（平均値±SD）はそれぞれ 25.9±9.3 日及び 29.4±8.0 日、全治療期間中の「点状出血のあった日数」（平均値±SD）はそれぞれ 21.1±14.6 日及び 16.5±13.6 日であった。全治療期間中の出血／点状出血の「回数」（平均値±SD、以下同様）はそれぞれ 5.1±2.0 回及び 7.4±1.9 回、「平均期間」はそれぞれ 7.8±2.1 日及び 5.3±1.6 日、「最長期間」はそれぞれ 11.4±2.9 日及び 8.0±3.9 日、並びに「期間の範囲」はそれぞれ 7.8±4.5 日及び 4.8±3.6 日であった。全治療期間中の点状出血事象の「回数」（平均値±SD、以下同様）はそれぞれ 1.1±1.5 回及び 0.7±1.8 回、「平均期間」はそれぞれ 1.0±1.1 日及び 0.7±1.5 日、「最長期間」はそれぞれ 1.4±1.9 日及び 0.9±2.2 日、並びに「期間の範囲」はそれぞれ 0.7±1.6 日及び 0.6±2.0 日であった。

「出血及び点状出血のあった日数」の平均値に群間で数値的に差は認められなかった。しかし、「出血（点状出血を除く）のあった日数」の平均値は本剤 28 日間周期処方群に比べて本剤フレキシブル処方群で数値的に少なく、「点状出血のあった日数」の平均値は本剤 28 日間周期処方群に比べて本剤フレキシブル処方群で数値的に多かった。出血／点状出血の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲の平均値では、本剤 28 日間周期処方群に比べて本剤フレキシブル処方群では、出血／点状出血の回数は数値的に少なく、一方、平均期間、最長期間及び期間の範囲は数

値的に長かった。点状出血の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲には、群間で大きな差は認められなかった。なお、これらの結果は、国外で実施された試験 310882 における最初の 90 日間での結果と同様の傾向であった（2.7.6.4 参照）。

表 2.5.4- 11 出血パターン（24 週）（試験 16114、FAS）

Parameters (over treatment phase)	Flexible Mean ± SD Median (Range) (n)	28-day cyclic Mean ± SD Median (Range) (n)
Number of days with bleeding and spotting	46.8 ± 16.2 44.5 (9 – 105) (40)	46.0 ± 14.9 42.0 (23 – 110) (39)
Number of days with bleeding (excluding spotting-only days)	25.9 ± 9.3 27.0 (8 – 42) (40)	29.4 ± 8.0 28.0 (15 – 48) (39)
Number of days with spotting	21.1 ± 14.6 19.5 (1 – 78) (40)	16.5 ± 13.6 14.0 (1 – 80) (39)
Number of bleeding/spotting eposodes	5.1 ± 2.0 5.0 (1 – 10) (40)	7.4 ± 1.9 7.0 (5 – 16) (39)
Mean length of bleeding/spotting episodes	7.8 ± 2.1 7.6 (3 – 14) (40)	5.3 ± 1.6 5.0 (2 – 10) (39)
Maximum length of bleeding/spotting episodes	11.4 ± 2.9 11.0 (5 – 21) (40)	8.0 ± 3.9 6.0 (4 – 23) (39)
Range of length of bleeding/spotting episodes	7.8 ± 4.5 8.0 (0 – 20) (40)	4.8 ± 3.6 4.0 (0 – 18) (39)
Number of spotting-only episodes	1.1 ± 1.5 1.0 (0 – 6) (40)	0.7 ± 1.8 0.0 (0 -9) (39)
Mean length of spotting-only episodes	1.0 ± 1.1 1.0 (0 – 4) (40)	0.7 ± 1.5 0.0 (0 – 7) (39)
Maximum length of spotting-only episodes	1.4 ± 1.9 1.0 (0 – 7) (40)	0.9 ± 2.2 0.0 (0 – 12) (39)
Range of spotting-only episodes	0.7 ± 1.6 0.0 (0 – 6) (40)	0.6 ± 2.0 0.0 (0 – 11) (39)

SD: Standard deviation

Data of first 190 days considered only!

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/14.2/57 - 14.2/67

以上のとおり、出血／点状出血の日数に、処方による差は認められなかったが、出血（点状出血を除く）の日数は、本剤 28 日間周期処方に比べて本剤フレキシブル処方で少なく、点状出血の日数は本剤フレキシブル処方で多いことが示された。

2.5.4.5.2.2.6 生理活性に関する項目

参照項目：2.7.3.B.3.2.2.6

(1) 血清エストラジオール濃度及び血清プロゲステロン濃度

来院 9 の「血清エストラジオール濃度」のベースライン（来院 3）からの変化量〔平均値±SD（95％CI）〕は、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ－92.24 ± 106.58pg/mL（－113.5～－71.0pg/mL）及び－78.58 ± 129.31pg/mL（－106.3～－50.9pg/mL）であり、いずれの群においてもベースラインからの顕著な低下が認められた（表 2.7.3.B.3- 28）。「血清エストラジオール濃度が 27.2pg/mL 未満の被験者の割合」は、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 93.9%及び 81.4%であり、血清エストラジオール濃度はほとんどの被験者で、卵胞成熟を示す閾値とされる 27.2pg/mL[46)]を下回っており、いずれの処方においても卵胞の発育を抑制する効果が示唆された（表 2.7.3.B.3- 29）。

来院 9 の「血清プロゲステロン濃度」のベースライン（来院 4）からの変化量〔平均値±SD（95％CI）〕は、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ－7.87±6.45ng/mL（－9.2～－6.6ng/mL）及び－8.30±6.78ng/mL（－9.8～－6.8ng/mL）であり、いずれの群においてもベースラインからの顕著な低下が認められた（表 2.7.3.B.3- 30）。「血清プロゲステロン濃度が 1.57ng/mL 未満の被験者の割合」は、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 96.0%及び 98.8%であり、血清プロゲステロン濃度はほとんどの被験者で、排卵を示す閾値とされる 1.57ng/mL[46)]を下回っており、いずれの処方においても排卵を抑制する効果が示唆された（表 2.7.3.B.3- 31）。

(2) 子宮内膜厚

来院 9 における子宮内膜厚のベースライン（来院 4）からの変化量〔平均値±SD（95%CI）〕は、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ－7.7±4.1mm（－8.5～－6.9mm）及び－7.2±3.5mm（－7.9～－6.4mm）であり、いずれの処方においても子宮内膜を菲薄化する効果があることが示唆された（表 2.7.3.B.3- 32）。

以上のとおり、生理活性に関する項目では、本剤フレキシブル処方群と本剤 28 日間周期処方群とで同様の結果が得られており、本剤フレキシブル処方においても本剤 28 日間周期処方と同様の卵胞の発育抑制効果、排卵抑制効果、及び子宮内膜の菲薄化効果が得られることが確認された。

2.5.4.5.2.2.7 治療の評価に関する項目

参照項目：2.7.3.B.3.2.2.7

24 週時（来院 10）又は中止時における「臨床的全般改善度」及び「臨床的全般満足度」を、それぞれ治験責任（分担）医師及び被験者が評価した。「臨床的全般改善度」が「著明な改善」又は「改善」であった被験者の割合は、本剤フレキシブル処方群（64.8%）及び本剤 28 日間周期処方群（59.4%）で同程度の評価であった。この中で、「著明な改善」であった被験者の割合

は、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 21.9%（23/105 例）及び 14.2%（15/106 例）であり、本剤フレキシブル処方群で数値的に高かった（表 2.7.3.B.3- 33）。「臨床的全般満足度」が「著しく満足」又は「大変満足」であった被験者の割合は、本剤フレキシブル処方群（54.3%）及び本剤 28 日間周期処方群（50.9%）で同程度の評価であった。この中で、「著しく満足」であった被験者の割合は、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 16.2%（17/105 例）及び 5.7%（6/106 例）であり、本剤フレキシブル処方群で数値的に高かった（表 2.7.3.B.3- 34）。52 週時（来院 17）又は中止時（長期治療期）では、本剤フレキシブル処方群で「臨床的全般改善度」が「著明な改善」又は「改善」であった被験者の割合は 71.2%（42/59 例）、「臨床的満足度」が「著しく満足」又は「大変満足」であった被験者の割合は 74.6%（44/59 例）であり、長期治療期に移行した集団においても、高い評価が得られた（付表 2.7.6.3.a.1- 37 及び付表 2.7.6.3.a.1- 39）。

以上のとおり、治験責任（分担）医師及び被験者による治療に対する評価において、本剤フレキシブル処方群で高い評価（「著明な改善」及び「著しく満足」）が得られた被験者の割合は、本剤 28 日間周期処方群に比べて数値的に高いことが示された。

2.5.4.5.3 部分集団の有効性の結果

2.5.4.5.3.1 子宮内膜症を対象とした試験（試験 15457）

参照項目：2.7.3.A.3.3

24 週での「最も高度な骨盤痛のベースラインからの変化量」について、年齢（30 歳未満、30～39 歳、40 歳以上）、体重（50kg 未満、50kg 以上）、子宮内膜症を除く病歴の有無、妊娠歴の有無、出産歴の有無、臨床症状（月経困難症あり、月経時以外の骨盤痛あり、性交痛あり）、ベースラインでの血清エストラジオール濃度（27.2pg/mL 以上、27.2pg/mL 未満）、ベースラインでの血清プロゲステロン濃度（1.57ng/mL 以上、1.57ng/mL 未満）、子宮内膜症の診断別（臨床症状、臨床症状以外、Laparoscopy/Laparotomy）、子宮筋腫の有無、腺筋症疑いの有無、及び骨盤痛又は腰痛緩和のための鎮痛薬の使用の有無別に、部分集団解析を行った。

その結果、項目により部分集団の被験者数が少なく、評価には限界があったものの、検討した部分集団では本剤フレキシブル処方の有効性に影響を及ぼす要因は認められなかった（表 2.7.3.A.3- 50）。

2.5.4.5.3.2 月経困難症を対象とした試験（試験 16114）

参照項目：2.7.3.B.3.3

「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」、「月経困難症スコアのベースラインからの変化」及び「VAS 値のベースラインからの変化」について、年齢（30 歳未満、30～39 歳、40 歳以上）、体重（50kg 未満、50kg 以上）、月経困難症を除く病歴の有無、妊娠歴の有無、出産歴の有無、ベースラインでの血清エストラジオール濃度（27.2pg/mL 以上、27.2pg/mL 未満）、ベースラインでの血清プロゲステロン濃度（1.57ng/mL 以上、1.57ng/mL 未満）、月経困難症の診断（機能性、器質性）、器質性月経困難症の疾患別（子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症）、

鎮痛薬の使用の有無、及びベースラインでの月経困難症スコア別に、部分集団解析を行った（表 2.7.3.B.3- 35、表 2.7.3.B.3- 36 及び表 2.7.3.B.3- 37）。

その結果、項目により部分集団の被験者数が少なく、評価には限界があったものの、検討した部分集団では本剤フレキシブル処方の有効性に影響を及ぼす要因は認められなかった。

2.5.4.6 有効性の結論

2.5.4.6.1 子宮内膜症

試験 15457 において、本剤をフレキシブル処方で投与した際の有効性を、プラセボと比較した結果、以下の結論を得た。

- 主要評価項目であるベースライン観察期から比較試験期 17～24 週間までの「最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」の変化量について、本剤フレキシブル処方のプラセボに対する優越性が検証された。

  当該変化量（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群で－36.6±23.9mm、プラセボ群で－10.7±18.0mm であり、変化量の分散分析の結果（本剤フレキシブル処方群－プラセボ群）〔点推定値（95%CI）〕は－26.3mm（－31.6～－20.9mm）で、最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化量はプラセボ群に比べて本剤フレキシブル処方群で有意に大きかった（p＜0.0001）。

- 本剤のフレキシブル処方は子宮内膜症に伴う骨盤痛の全般的な改善に有効であることが示された。

  子宮内膜症に起因すると考えられる多岐にわたる疼痛を、骨盤痛、月経痛及び性交痛の評価を含む副次評価項目により多面的に評価した結果、「疼痛に関する項目」の 9 項目について、例外なく、本剤フレキシブル処方群での改善の程度はプラセボ群を数値的に上回っていた。

- 本剤フレキシブル処方は医師による婦人科的検査での子宮内膜症所見を改善することが示唆された。

- 血清エストラジオール濃度、血清プロゲステロン濃度及び子宮内膜厚の評価結果から、子宮内膜症患者においても、本剤フレキシブル処方による卵胞の成熟及び排卵の抑制が示唆され、子宮内膜の菲薄化が起こることが確認された。

- 本剤フレキシブル処方は、子宮内膜症患者における QOL の向上に有効であることが示唆された。

- 「治療が有効であった被験者の割合」の検討結果から、本剤フレキシブル処方が子宮内膜症に伴う疼痛の治療に有効であることが示された。

- 「臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕」及び「臨床的全般満足度（被験者の評価）」の評価結果から、本剤フレキシブル処方による治療効果に対する治験責任（分担）医師及び被験者による評価が高いことが示された。

以上の結果から、本剤フレキシブル処方は、子宮内膜症に伴う疼痛の緩和に対し有効であると結論された。

2.5.4.6.2 月経困難症

試験 16114 において、本剤をフレキシブル処方で投与した際の有効性を、28 日間周期処方と比較した結果、以下の結論を得た。

- 主要評価項目である 140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数について、本剤フレキシブル処方の本剤 28 日間周期処方に対する優越性が検証された。

  当該日数は、本剤フレキシブル処方群で 11.9±9.4 日、本剤 28 日間周期処方群で 15.3±11.8 日であった。また、群間差〔平均値（95%CI）〕は−3.4 日（−6.5〜−0.3 日）であり、本剤 28 日間周期処方群に比べて本剤フレキシブル処方群で有意に少なかった（p＝0.0300、t 検定）。

- 主要評価項目の結果は、副次評価項目である「140 日間の評価期間中における中等度以上の月経痛を伴う日数」など、月経痛を伴う日数に関する評価結果により裏付けられた。

- 出血パターンに関する評価項目では、出血日数（点状出血を除く）は本剤 28 日間周期処方群に比べて本剤フレキシブル処方群で低値を示し、点状出血の日数では高値を示し、出血／点状出血の日数では、群間で大きな差は認められなかった。

- 月経困難症に伴う症状の改善及び疼痛の緩和について、それぞれ、副次評価項目である「月経困難症スコアのベースラインからの変化」及び「VAS 値のベースラインからの変化」の評価結果から、いずれの処方でも本剤は月経困難症の症状を改善し疼痛を緩和すること、及び本剤フレキシブル処方の効果は、従来の本剤 28 日間周期処方に匹敵することが示された。

- 本剤が処方によらず月経困難症に伴う症状の改善及び疼痛の緩和に有効であることは、「生理活性に関する項目」である「血清エストラジオール濃度及び血清プロゲステロン濃度」並びに「子宮内膜厚」のすべての評価において、いずれの群においても、内因性ホルモン濃度及び子宮内膜に対する同様な生理活性が認められたことからも裏付けられた。

- 「鎮痛薬の使用」及び「月経痛により日常活動に支障のあった日数」、並びに「治療の評価に関する項目」での評価においても、本剤 28 日間周期処方に比べ本剤フレキシブル処方はより好ましいことが示された。

以上の結果から、本剤フレキシブル処方は、本剤 28 日間周期処方に比べ、治療期間中の出血の日数及び月経痛を伴う日数を低下させ、一方、月経困難症の症状改善及び疼痛緩和については本剤 28 日間周期処方と同程度の効果を有することにより、月経困難症患者の治療中の負担をより効果的に軽減できる可能性が示された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価計画

子宮内膜症患者及び月経困難症患者における本剤フレキシブル処方の安全性は、国内第Ⅲ相比較試験 2 試験（試験 15457 及び試験 16114）の成績に基づいて評価することとした。また、両試験の対象被験者は、基礎疾患以外には違いがなく、本剤の投与方法（フレキシブル処方）、人口統計学的特性に関する選択基準、安全性評価計画及び安全性評価項目に大きな違いが無いことから、本剤フレキシブル処方群については 2 試験を併合して長期安全性を評価することとした。また、2 試験の本剤フレキシブル処方群の人口統計学的特性に大きな差が無かったことからも、2 試験の結果を併合することは妥当であると考えた（2.5.4.4 参照）。なお、試験 15457 のプラセボ群は、長期継続投与期に本剤に切替えているが、本剤フレキシブル処方群の併合データとしては取り扱わないこととした。

併合解析は、試験 15457 及び試験 16114 共に FAS を対象とし、それぞれの試験の本剤フレキシブル処方群全例について併合解析を行った。更に、試験 16114 では、本剤フレキシブル処方群で同意が得られた被験者のみが長期治療期に移行したことから、試験 15457 で 24 週の比較試験期を終了した被験者（すなわち、24 週までに中止した被験者を除く）と試験 16114 で長期治療期への参加に同意した被験者（すなわち、24 週までに中止又は終了した被験者を除く）についての併合解析も実施することとした。

併合解析では、2 試験の中止例の中止時データ及び試験 16114 で長期治療期に移行しなかった被験者（来院 10 まで）の来院 10 の取り扱いをそろえるため、来院ごとの表示では、両試験とも来院 17 を「最終評価時（final evaluation visit）」とし、両試験での中止例の中止時データ及び試験 16114 で長期治療期に移行しなかった被験者の来院 10 データはすべて「最終評価時（final evaluation visit）」データに加えることとした。また、来院 18 を「追跡観察期 1（post treatment 1）」、来院 19 を「追跡観察期 2（post treatment 2）」と表示した。

なお、併合解析に関する表中では、以下のグループ名を用いた。

グループ名	詳細
YAZ-flex (E)	本剤フレキシブル処方群（子宮内膜症を対象とした試験 15457）
YAZ-flex (Dys)	本剤フレキシブル処方群（月経困難症を対象とした試験 16114）
YAZ-cyclic	本剤 28 日間周期処方群
Yaz flex 24w	本剤フレキシブル処方群の併合解析（24 週データ）
Yaz flex 52w	本剤フレキシブル処方群の併合解析（52 週データ）
Yaz flex 52w (long term phase)	本剤フレキシブル処方群のうち、試験 15457 で 24 週間の比較試験期を終了した被験者及び試験 16114 で長期治療期への参加に同意した被験者の併合解析（52 週データ）

安全性の評価項目は、試験 15457 及び試験 16114 共に有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び婦人科的検査とし、試験 15457 では月経／性器出血、血清 C 反応性蛋白（CRP）及び血清 CA125 についても評価に含めた。また、本剤が DRSP を含む EP 配合剤であることを踏まえ、これらに加えて、注目すべき有害事象として、「血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連すると考えられる治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）」、「EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の TEAE」、「DRSP 投与に関連すると考えられる TEAE」及び「器質性月経困難症における器質性疾患に関連すると考えられる TEAE」についての検討も計画した。

なお、国内 2 試験と同様の用法・用量を用いて国外で実施された 4 試験は、国内 2 試験とは異なる背景を有する被験者を対象としていることから、国内 2 試験の成績から得られた安全性プロファイルとの異同について考察することを目的とし、参考資料として示すこととした。

安全性の評価に用いた国内第Ⅲ相比較試験 2 試験の概略を、表 2.5.5- 1 に示す。

表 2.5.5- 1　安全性の評価に用いた国内第Ⅲ相比較試験の概略

	国内第Ⅲ相比較試験 試験 15457（評価資料）	国内第Ⅲ相比較試験 試験 16114（評価資料）
対象疾患	子宮内膜症	月経困難症
デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、及び非盲検、実薬対照、並行群間比較試験、並びにそれに続く非盲検、実薬対照、長期継続投与試験	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験、並びにそれに続く長期投与試験
投与群	［二重盲検］ 本剤フレキシブル処方群 プラセボ群 ［非盲検］ ジエノゲスト群	本剤フレキシブル処方群 本剤 28 日間周期処方群
被験者数（安全性解析対象）	本剤フレキシブル処方群：130 例 プラセボ群：128 例 ジエノゲスト群：53 例	本剤フレキシブル処方群：105 例 本剤 28 日間周期処方群：107 例
投与期間	本剤フレキシブル処方群：52 週間 プラセボ群：24 週間（プラセボ） ＋28 週間（本剤）、 ジエノゲスト群：52 週間	本剤フレキシブル処方群：24 週間 ＋28 週間（投与継続に同意した被験者のみ） 本剤 28 日間周期処方群：24 週間

2.5.5.2 被験者集団及び全般的な曝露状況

2.5.5.2.1 被験者集団

安全性評価対象は、試験 15457 では FAS とした。試験 16114 では「治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者」を安全性解析対象集団（SAF）とし、FAS と同一であった。したがって、安全性の評価対象とした 2 試験の被験者集団は、有効性の評価に用いた集団と同一であった。なお、52 週間の長期安全性については、本剤フレキシブル処方群のみの結果に基づいて評価した。

安全性の評価に用いた被験者のうち、本剤をフレキシブル処方で投与された被験者の人口統計学的及びその他のベースライン特性は、試験 15457 及び試験 16114 で、年齢（平均値±SD、以下同様）はそれぞれ 35.7±6.9 歳及び 28.9±6.0 歳、体重はそれぞれ 53.95±8.52kg 及び 52.56±7.25kg、BMI はそれぞれ 21.30±2.89kg/m^2 及び 20.49±2.53kg/m^2、ベースラインでの月経周期はそれぞれ 27.6±6.2 日及び 29.6±4.5 日であった（2.5.4.4 参照）。併合解析では、24 週の FAS において、年齢（平均値±SD、以下同様）は 32.6±7.3 歳、体重は 53.33±7.99kg、BMI は 20.94±2.76kg/m^2、ベースラインでの月経周期は 28.5±5.6 日であった。妊娠歴のない被験者は 68.9%、出産経験のない被験者は 71.5%であった。喫煙者は 12.3%であった（表 2.7.4.1- 12）。

2.5.5.2.2 全般的な曝露状況

参照項目：2.7.4.1.2

治験薬の投与期間（平均値±SD）は、試験 15457 の 24 週までの評価では、本剤フレキシブル処方群、プラセボ群及びジエノゲスト群でそれぞれ 136.5±36.2 日、140.6±28.9 日及び 157.1±31.5 日、52 週までの評価ではそれぞれ 266.1±106.8 日、280.3±87.7 日及び 325.6±93.4 日であった。試験 16114 の 24 週までの評価では、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 147.3±29.2 日及び 142.5±50.8 日、52 週までの評価では本剤フレキシブル処方群で 245.5±100.6 日であった。試験 16114 の本剤フレキシブル処方群で長期治療期に移行した被験者では 329.2±23.6 日であった。併合解析における 24 週までの評価では 141.3±33.6 日、52 週までの評価では 256.9±104.4 日であり、このうち長期投与期に移行した被験者では 318.8±44.8 日であった（表 2.7.4.1- 3 及び表 2.7.4.1- 4）。

休薬期間を除く治験薬の服薬遵守率（平均値±SD）は、試験 15457 の 24 週までの評価では、本剤フレキシブル処方群、プラセボ群及びジエノゲスト群でそれぞれ 99.86±0.95％、99.65±1.04％及び 98.83±1.59％、52 週までの評価ではそれぞれ 99.81±1.03％、99.71±0.95%及び 99.19±1.20%であった。試験 16114 の 24 週までの評価では、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 99.89±0.43%及び 99.77±1.22%、52 週までの評価では本剤フレキシブル処方群で 99.87±0.43%であった。試験 16114 の本剤フレキシブル処方群で長期治療期に移行した被験者では 99.90±0.24%であった。併合解析における 24 週までの評価では 99.87±0.76%、52 週までの評価では 99.84±0.82%であり、このうち長期投与期に移行した被験者では 99.88±0.47%であった（表 2.7.4.1- 5 及び表 2.7.4.1- 6）。

治験薬の投与錠数（平均値±SD）は、試験 15457 の 24 週までの評価では、本剤フレキシブル処方群、プラセボ群及びジエノゲスト群でそれぞれ 136.3±36.3 錠、139.4±29.8 錠及び 310.5±62.7 錠、52 週までの評価ではそれぞれ 265.7±106.7 錠、277.8±89.6 錠及び 644.9±185.6 錠であった。試験 16114 の 24 週までの評価では、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 147.2±29.2 錠及び 142.1±50.7 錠、本剤フレキシブル処方群の 52 週までの評価では 245.3±100.5 錠であった。試験 16114 の本剤フレキシブル処方群で長期治療期に移行した被験者では 328.8±23.5 錠であった。併合解析における 24 週までの評価では 141.2±33.7 錠、52 週までの評価では 256.6±104.3 錠であり、このうち長期投与期に移行した被験者では 318.4±44.6 錠であった（表 2.7.4.1- 7 及び表 2.7.4.1- 8）。

本剤フレキシブル処方群の Cycle length（最初の投与開始日又は休薬後の投与開始日から休薬終了日まで、平均値±SD）は、24 週までの評価では試験 15457 及び試験 16114 でそれぞれ 43.9±20.1 日及び 42.5±15.4 日であり、併合解析では 43.3±18.0 日であった。52 週までの評価では試験 15457 及び試験 16114 でそれぞれ 49.1±25.6 日及び 46.6±20.9 日であり、併合解析では 48.0±23.7 日、このうち長期投与期に移行した被験者では 49.5±24.9 日であった。なお、Cycle length 中の本剤投与日数（平均値±SD）は、24 週までの評価では試験 15457 及び試験 16114 でそれぞれ 38.3±19.7 日及び 37.0±15.1 日であり、併合解析では 37.7±17.7 日であった。52 週までの評価では試験 15457 及び試験 16114 でそれぞれ 43.5±24.9 日及び 40.7±20.0 日であり、併合解析では 42.3±22.9 日、このうち長期投与期に移行した被験者では 43.8±23.9 日であった（表 2.7.4.1- 9 及び表 2.7.4.1- 10）。

本剤フレキシブル処方群の 52 週での休薬期間の遵守状況について、休薬期間が正確に 4 日間であったサイクルの割合は、試験 15457 及び試験 16114 でそれぞれ 80.6%及び 82.0%であり、併合解析では 81.2%、このうち長期投与期に移行した被験者では 81.6%であった。また、休薬期間が 3～7 日間の範囲であったサイクルの割合は、試験 15457 及び試験 16114 でそれぞれ

97.8%及び 97.1%であり、併合解析では 97.5%、このうち長期投与期に移行した被験者では 97.9%であった（表 2.7.4.1- 11）。

試験 15457 及び試験 16114 共に、服薬及び休薬期間の遵守は良好であり、2 試験間で曝露量に大きな差は無かった。また、Cycle length の分布傾向もほぼ同様であった。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の評価方法

(1) 全般的な評価方法

試験 15457 及び試験 16114 の両試験共に、比較試験期である投与後 24 週までの有害事象については比較対照群（試験 15457 ではプラセボ群、試験 16114 では本剤 28 日間周期処方群）との比較を行った。また、両試験の対象被験者は、基礎疾患以外には違いが無く、本剤のフレキシブル処方による投与方法も同様であることから、2 試験の本剤フレキシブル処方群の結果を併合して有害事象を評価することは妥当であると判断し、24 週までの結果に加えて 52 週までの長期安全性の評価に用いた。なお、試験 15457 におけるジエノゲスト群の結果は参考として示した。

(2) 有害事象の評価方法

有害事象とは、同意書に署名した後に被験者に生じた好ましくない医療上のあらゆるできごと、すなわち、好ましくなく意図しない徴候（臨床検査値の異常所見を含む）、症状あるいは疾病とした。すべての有害事象について、重篤度、重症度、治験薬との因果関係を評価した。有害事象の収集期間は、同意書に署名した日から追跡調査終了までとした。有害事象のうち、治験薬投与開始から最終投与の 38 日後までに発現した有害事象を TEAE と定義し、主に TEAE に基づき評価した。

有害事象の重症度は、「軽度」、「中等度」、「高度」の 3 段階に分類した。

有害事象の治験薬との関連性は、「関連なし」及び「関連あり」の 2 分類で評価した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化し、器官別大分類別及び基本語別に集計した。それぞれの解析で用いた MedDRA の version は、以下のとおりである。

- 試験 15457：version 17.1
- 試験 16114：version 18.0
- 試験 15457 と試験 16114 の併合解析：version 18.0

2.5.5.3.2 有害事象

参照項目：2.7.4.2.1

(1) 子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（試験 15457）

24 週間の比較試験期における本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群の TEAE の要約を表 2.5.5- 2 に、長期継続投与期を含む 52 週間の治験薬投与期における TEAE の要約を表 2.5.5- 3 に示す。

24 週間の比較試験期において、TEAE は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 78.5%（102/130 例）及び 67.2%（86/128 例）、治験薬と関連のある TEAE は、それぞれ 56.9%（74/130 例）及び 21.9%（28/128 例）の被験者に認められ、本剤フレキシブル処方群での発現割合は、プラセボ群に比べて数値的に高かった。両群とも、ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度な TEAE が認められた被験者は本剤フレキシブル処方群の 1 例のみであった。重篤な TEAE は、本剤フレキシブル処方群で 0.8%（1/130 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、プラセボ群〔1.6%（2/128 例）〕に比べて、本剤フレキシブル処方群〔9.2%（12/130 例）〕で数値的に高かった。死亡に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

長期継続投与期を含む 52 週間の治験薬投与期において、TEAE は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群（長期継続投与期に本剤フレキシブル処方に切替え）でそれぞれ 91.5%（119/130 例）及び 91.4%（117/128 例）、治験薬と関連のある TEAE は、それぞれ 66.2%（86/130 例）及び 60.9%（78/128 例）に認められた。両群とも、ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度な TEAE は本剤フレキシブル処方群の 1 例及びプラセボ群の 2 例に認められた。重篤な TEAE は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 0.8%（1/130 例）及び 2.3%（3/128 例）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 13.8%（18/130 例）及び 10.2%（13/128 例）に認められ、発現割合に群間で大きな差は無かった。死亡に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

なお、24 週間の比較試験期におけるジエノゲスト群の TEAE は 84.9%（45/53 例）、治験薬と関連のある TEAE は 62.3%（33/53 例）の被験者に認められた。TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。長期継続投与期を含む 52 週間の治験薬投与期においては、TEAE は 98.1%（52/53 例）、治験薬と関連のある TEAE は 66.0%（35/53 例）の被験者に認められた。TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。24 週間の比較試験期及び長期継続投与期を含む 52 週間の治験薬投与期において、重篤な TEAE、死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 2.7.4.2- 3 及び表 2.7.4.2- 4）。

表 2.5.5- 2 TEAE の要約（24 週）（試験 15457、FAS）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Total N=258 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events:			
Any AE	102 (78.5%)	86 (67.2%)	188 (72.9%)
Any study drug-related AE	74 (56.9%)	28 (21.9%)	102 (39.5%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Maximum intensity for any AE			
MILD	94 (72.3%)	77 (60.2%)	171 (66.3%)
MODERATE	7 (5.4%)	9 (7.0%)	16 (6.2%)
SEVERE	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Maximum intensity for study drug related AE			
MILD	68 (52.3%)	27 (21.1%)	95 (36.8%)
MODERATE	5 (3.8%)	1 (0.8%)	6 (2.3%)
SEVERE	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
AE with outcome death	0	0	0
Any SAE	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Any study drug-related SAE	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	12 (9.2%)	2 (1.6%)	14 (5.4%)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0

AE: adverse event, SAE: serious adverse event

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.1/2

表 2.5.5- 3 TEAE の要約（52 週）（試験 15457、FAS）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Total N=258 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events:			
Any AE	119 (91.5%)	117 (91.4%)	236 (91.5%)
Any study drug-related AE	86 (66.2%)	78 (60.9%)	164 (63.6%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Maximum intensity for any AE			
MILD	104 (80.0%)	95 (74.2%)	199 (77.1%)
MODERATE	14 (10.8%)	20 (15.6%)	34 (13.2%)
SEVERE	1 (0.8%)	2 (1.6%)	3 (1.2%)
Maximum intensity for study drug related AE			
MILD	78 (60.0%)	72 (56.3%)	150 (58.1%)
MODERATE	7 (5.4%)	5 (3.9%)	12 (4.7%)
SEVERE	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
AE with outcome death	0	0	0
Any SAE	1 (0.8%)	3 (2.3%)	4 (1.6%)
Any study drug-related SAE	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	18 (13.8%)	13 (10.2%)	31 (12.0%)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

AE: adverse event, SAE: serious adverse event

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.1/2

(2) 月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（試験 16114）

24 週間の治療期における TEAE の要約を表 2.5.5- 4 に、長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期における TEAE の要約を表 2.5.5- 5 に示す。

24 週間の治療期において、TEAE は、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 91.4%（96/105 例）及び 90.7%（97/107 例）、治験薬と関連のある TEAE は、それぞれ 69.5%（73/105 例）及び 71.0%（76/107 例）の被験者に認められ、発現割合に群間で差は認められなかった。両群とも、すべての TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度な TEAE は認められなかった。重篤な TEAE は、本剤 28 日間周期処方群で 0.9%（1/107 例）に認められ、本剤フレキシブル処方群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 1.0%（1/105 例）及び 5.6%（6/107 例）であった。死亡に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期において、本剤フレキシブル処方群で、TEAE は 94.3%（99/105 例）、治験薬と関連のある TEAE は 76.2%（80/105 例）の被験者に認められた。すべての TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度な TEAE は認められなかった。重篤な TEAE は 1.0%（1/105 例）、治験薬の投与中止に至った TEAE は 1.0%（1/105 例）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.5.5- 4 TEAE の要約（24 週）（試験 16114、SAF）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	96 (91.4%)	97 (90.7%)	193 (91.0%)
Any study drug-related AE	73 (69.5%)	76 (71.0%)	149 (70.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	93 (88.6%)	93 (86.9%)	186 (87.7%)
MODERATE	3 (2.9%)	4 (3.7%)	7 (3.3%)
Maximum intensity for study drug related AE			
MILD	72 (68.6%)	74 (69.2%)	146 (68.9%)
MODERATE	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
AE with outcome death	0	0	0
Any SAE	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Any study drug-related SAE	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	1 (1.0%)	6 (5.6%)	7 (3.3%)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0

AE: adverse event, SAE: serious adverse event

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.1/2

表 2.5.5- 5 TEAE の要約（52 週）（試験 16114、SAF）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	99 (94.3%)	97 (90.7%)	196 (92.5%)
Any study drug-related AE	80 (76.2%)	77 (72.0%)	157 (74.1%)
Any AE related to procedures required by the protocol	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	95 (90.5%)	93 (86.9%)	188 (88.7%)
MODERATE	4 (3.8%)	4 (3.7%)	8 (3.8%)
Maximum intensity for study drug related AE			
MILD	79 (75.2%)	75 (70.1%)	154 (72.6%)
MODERATE	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
AE with outcome death	0	0	0
Any SAE	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Any study drug-related SAE	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	1 (1.0%)	6 (5.6%)	7 (3.3%)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0

AE: adverse event, SAE: serious adverse event

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.1/2

(3) 併合解析

24 週間の比較試験期における TEAE の要約を表 2.5.5- 6 に、長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期における TEAE の要約を表 2.5.5- 7 に示す。

本剤フレキシブル処方群の有害事象の発現傾向に、2 試験間で大きな違いは認められなかった。

併合解析における 24 週までの TEAE の発現割合は 84.3%（198/235 例）、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 62.6%（147/235 例）であった。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度な TEAE が認められた被験者は 1 例のみであった。重篤な TEAE の発現割合は 0.4%（1/235 例）、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 5.5%（13/235 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

併合解析における 52 週までの TEAE の発現割合は 92.8%（218/235 例）、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 70.6%（166/235 例）であった。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度な TEAE が認められた被験者は 1 例のみであった。重篤な TEAE の発現割合は 0.9%（2/235 例）、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 8.1%（19/235 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。なお、長期投与期に移行した被験者集団でも同様な結果であった。

併合解析における有害事象のプロファイルは、国外で実施された 4 試験（試験 310882、試験 308683、試験 311642 及び試験 14701）と、大きな違いは無かった（2.7.6.4～2.7.6.7 参照）。

表 2.5.5- 6　TEAE の要約（24 週）（本剤フレキシブル処方群、試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

	Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events:			
Any AE	102 (78.5%)	96 (91.4%)	198 (84.3%)
Any study drug-related AE	74 (56.9%)	73 (69.5%)	147 (62.6%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	1 (1.0%)	1 (0.4%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	94 (72.3%)	93 (88.6%)	187 (79.6%)
MODERATE	7 (5.4%)	3 (2.9%)	10 (4.3%)
SEVERE	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Maximum intensity for study drug related AE			
MILD	68 (52.3%)	72 (68.6%)	140 (59.6%)
MODERATE	5 (3.8%)	1 (1.0%)	6 (2.6%)
SEVERE	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
AE with outcome death	0	0	0
Any SAE	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Any study drug-related SAE	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	12 (9.2%)	1 (1.0%)	13 (5.5%)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0

AE: adverse event, SAE: serious adverse event

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114 /Table 1.3/6

表 2.5.5- 7 TEAE の要約（52 週）（本剤フレキシブル処方群、試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

	Study 15457		Study 16114		Pooled	
	YAZ-flex (E) N=130 (100%)	YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events:						
Any AE	119 (91.5%)	95 (91.3%)	99 (94.3%)	57 (96.6%)	218 (92.8%)	152 (93.3%)
Any study drug-related AE	86 (66.2%)	66 (63.5%)	80 (76.2%)	48 (81.4%)	166 (70.6%)	114 (69.9%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Maximum intensity for any AE						
MILD	104 (80.0%)	85 (81.7%)	95 (90.5%)	53 (89.8%)	199 (84.7%)	138 (84.7%)
MODERATE	14 (10.8%)	10 (9.6%)	4 (3.8%)	4 (6.8%)	18 (7.7%)	14 (8.6%)
SEVERE	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Maximum intensity for study drug related AE						
MILD	78 (60.0%)	63 (60.6%)	79 (75.2%)	47 (79.7%)	157 (66.8%)	110 (67.5%)
MODERATE	7 (5.4%)	3 (2.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	8 (3.4%)	4 (2.5%)
SEVERE	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
AE with outcome death	0	0	0	0	0	0
Any SAE	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Any study drug-related SAE	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	18 (13.8%)	6 (5.8%)	1 (1.0%)	0	19 (8.1%)	6 (3.7%)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0	0	0	0

AE: adverse event, SAE: serious adverse event

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114 /Table 1.3/8

2.5.5.3.2.1 比較的よく見られるTEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1.1

(1) 子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（試験15457）

24週間の比較試験期及び長期継続投与期を含む52週間の治験薬投与期において、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群で比較的よく見られるTEAE（いずれかの群で発現割合が2%以上）を表2.5.5- 8（24週）及び表2.5.5- 9（52週）に示す。

24週間の比較試験期において、本剤フレキシブル処方群で5%以上の被験者に発現したTEAEは、鼻咽頭炎26.2%（34例）、性器出血21.5%（28例）、頭痛16.9%（22例）、悪心及びプラスミノーゲン増加が各11.5%（15例）、不正子宮出血7.7%（10例）であった。一方、プラセボ群で5%以上の被験者に発現したTEAEは、鼻咽頭炎29.7%（38例）、頭痛15.6%（20例）、下痢及び出血性卵巣嚢胞[b)]が各7.0%（9例）であった。本剤フレキシブル処方群でプラセボ群より5%以上発現割合が高かったTEAEは、性器出血（本剤フレキシブル処方群：21.5%、プラセボ群：4.7%、以下同様）、プラスミノーゲン増加（11.5%、0%）及び悪心（11.5%、4.7%）であった。

長期継続投与期を含む52週間の治験薬投与期において、本剤フレキシブル処方群で5%以上の被験者に発現したTEAEは、鼻咽頭炎38.5%（50例）、頭痛25.4%（33例）、性器出血23.8%（31例）、プラスミノーゲン増加18.5%（24例）、悪心15.4%（20例）、不正子宮出血10.0%（13例）、インフルエンザ6.2%（8例）、凝固検査異常、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加及び子宮平滑筋腫が各5.4%（7例）であった。一方、プラセボ群（長期継続投与期に本剤に切替え）で5%以上の被験者に発現したTEAEは、鼻咽頭炎39.8%（51例）、頭痛25.8%（33例）、性器出血21.9%（28例）、悪心13.3%（17例）、不正子宮出血11.7%（15例）、出血性卵巣嚢胞[b)]10.2%（13例）、下痢及びトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加が各8.6%（11例）、上腹部痛、胃腸炎及びプラスミノーゲン増加が各7.0%（9例）、凝固検査異常及び子宮平滑筋腫が各5.5%（7例）であった。本剤フレキシブル処方群では、24週と52週で発現したTEAEに大きな違いは無く、発現割合の大きな変化も無かった。一方、プラセボ群では、24週以降に本剤に切替えとなり、本剤フレキシブル処方群で認められた事象がプラセボ群でも同様に認められた。

なお、ジエノゲスト群では、24週間の比較試験期において5%以上の被験者に発現したTEAEは、性器出血30.2%（16例）、鼻咽頭炎26.4%（14例）、不正子宮出血22.6%（12例）、頭痛17.0%（9例）、気管支炎7.5%（4例）、下痢及び胃腸炎が各5.7%（3例）であり、長期継続投与期を含む52週間の治験薬投与期において5%以上の被験者に発現したTEAEは、鼻咽頭炎39.6%（21例）、性器出血32.1%（17例）、頭痛26.4%（14例）、不正子宮出血24.5%（13例）、胃腸炎11.3%（6例）、気管支炎7.5%（4例）、下痢、咽頭炎及び背部痛が各5.7%（3例）であった（表2.7.4.2- 11及び表2.7.4.2- 12）。

---

b) 「出血性卵巣嚢胞」（MedDRA基本語）は、治験責任（分担）医師により「卵巣チョコレート嚢胞」と報告され、MedDRA下層語で「卵巣チョコレート嚢胞」とコードされた事象。

表 2.5.5- 8 比較的よく見られる TEAE（いずれかの群で発現割合≧2%）（24 週）（試験 15457、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Total N=258 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		102 (78.5%)	86 (67.2%)	188 (72.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	26 (20.0%)	22 (17.2%)	48 (18.6%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (2.3%)	0	3 (1.2%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (3.1%)	5 (3.9%)	9 (3.5%)
Diarrhoea	下痢	2 (1.5%)	9 (7.0%)	11 (4.3%)
Nausea	悪心	15 (11.5%)	6 (4.7%)	21 (8.1%)
Vomiting	嘔吐	3 (2.3%)	3 (2.3%)	6 (2.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.8%)	3 (2.3%)	8 (3.1%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.3%)	2 (1.6%)	5 (1.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	48 (36.9%)	53 (41.4%)	101 (39.1%)
Influenza	インフルエンザ	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	34 (26.2%)	38 (29.7%)	72 (27.9%)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	3 (2.3%)	0	3 (1.2%)
Investigations	臨床検査	23 (17.7%)	7 (5.5%)	30 (11.6%)
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	4 (3.1%)	0	4 (1.6%)
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	15 (11.5%)	0	15 (5.8%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	4 (3.1%)	4 (3.1%)	8 (3.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	3 (2.3%)	3 (2.3%)	6 (2.3%)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	30 (23.1%)	23 (18.0%)	53 (20.5%)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	3 (2.3%)	0	3 (1.2%)
Headache	頭痛	22 (16.9%)	20 (15.6%)	42 (16.3%)
Somnolence	傾眠	4 (3.1%)	2 (1.6%)	6 (2.3%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	48 (36.9%)	28 (21.9%)	76 (29.5%)
Breast pain	乳房痛	3 (2.3%)	0	3 (1.2%)
Genital haemorrhage	性器出血	28 (21.5%)	6 (4.7%)	34 (13.2%)
Haemorrhagic ovarian cyst [a]	出血性卵巣嚢胞	1 (0.8%)	9 (7.0%)	10 (3.9%)
Menorrhagia	月経過多	4 (3.1%)	1 (0.8%)	5 (1.9%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	10 (7.7%)	5 (3.9%)	15 (5.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	10 (7.7%)	9 (7.0%)	19 (7.4%)
Eczema	湿疹	4 (3.1%)	3 (2.3%)	7 (2.7%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary system organ class and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary system organ class.
a: Haemorrhagic ovarian cyst was reported by investigators as adverse events relating to ovarian chocolate cyst and coded to lowest level term ovarian chocolate cyst.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.1/3

表 2.5.5- 9 比較的よく見られる TEAE（いずれかの群で発現割合≧2%）（52 週）（試験 15457、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Total N=258 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		119 (91.5%)	117 (91.4%)	236 (91.5%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	6 (4.6%)	1 (0.8%)	7 (2.7%)
Vertigo	回転性めまい	4 (3.1%)	0	4 (1.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	40 (30.8%)	40 (31.3%)	80 (31.0%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (2.3%)	1 (0.8%)	4 (1.6%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (3.8%)	9 (7.0%)	14 (5.4%)
Dental caries	齲歯	4 (3.1%)	1 (0.8%)	5 (1.9%)
Diarrhoea	下痢	4 (3.1%)	11 (8.6%)	15 (5.8%)
Gastritis	胃炎	0	3 (2.3%)	3 (1.2%)
Nausea	悪心	20 (15.4%)	17 (13.3%)	37 (14.3%)
Stomatitis	口内炎	2 (1.5%)	4 (3.1%)	6 (2.3%)
Vomiting	嘔吐	5 (3.8%)	4 (3.1%)	9 (3.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	11 (8.5%)	9 (7.0%)	20 (7.8%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	5 (3.8%)	3 (2.3%)	8 (3.1%)
Immune system disorders	免疫系障害	4 (3.1%)	2 (1.6%)	6 (2.3%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	4 (3.1%)	1 (0.8%)	5 (1.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	71 (54.6%)	74 (57.8%)	145 (56.2%)
Cystitis	膀胱炎	4 (3.1%)	4 (3.1%)	8 (3.1%)
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (3.1%)	9 (7.0%)	13 (5.0%)
Influenza	インフルエンザ	8 (6.2%)	5 (3.9%)	13 (5.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	50 (38.5%)	51 (39.8%)	101 (39.1%)
Periodontitis	歯周炎	1 (0.8%)	3 (2.3%)	4 (1.6%)
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (2.3%)	2 (1.6%)	5 (1.9%)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	4 (3.1%)	2 (1.6%)	6 (2.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (3.1%)	10 (7.8%)	14 (5.4%)
Contusion	挫傷	1 (0.8%)	3 (2.3%)	4 (1.6%)
Investigations	臨床検査	41 (31.5%)	29 (22.7%)	70 (27.1%)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	4 (3.1%)	0	4 (1.6%)
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	7 (5.4%)	7 (5.5%)	14 (5.4%)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	5 (3.8%)	3 (2.3%)	8 (3.1%)
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	24 (18.5%)	9 (7.0%)	33 (12.8%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	7 (5.4%)	11 (8.6%)	18 (7.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	15 (11.5%)	16 (12.5%)	31 (12.0%)
Arthralgia	関節痛	1 (0.8%)	5 (3.9%)	6 (2.3%)
Back pain	背部痛	4 (3.1%)	2 (1.6%)	6 (2.3%)
Pain in extremity	四肢痛	3 (2.3%)	2 (1.6%)	5 (1.9%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	8 (6.2%)	7 (5.5%)	15 (5.8%)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	7 (5.4%)	7 (5.5%)	14 (5.4%)

表 2.5.5- 9 比較的よく見られる TEAE（いずれかの群で発現割合≧2%）（52 週）（試験 15457、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Total N=258 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	44 (33.8%)	38 (29.7%)	82 (31.8%)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	3 (2.3%)	1 (0.8%)	4 (1.6%)
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.3%)	0	3 (1.2%)
Headache	頭痛	33 (25.4%)	33 (25.8%)	66 (25.6%)
Somnolence	傾眠	4 (3.1%)	2 (1.6%)	6 (2.3%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	55 (42.3%)	63 (49.2%)	118 (45.7%)
Breast pain	乳房痛	3 (2.3%)	0	3 (1.2%)
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	3 (2.3%)	0	3 (1.2%)
Genital haemorrhage	性器出血	31 (23.8%)	28 (21.9%)	59 (22.9%)
Haemorrhagic ovarian cyst [a]	出血性卵巣嚢胞	2 (1.5%)	13 (10.2%)	15 (5.8%)
Menorrhagia	月経過多	4 (3.1%)	2 (1.6%)	6 (2.3%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	13 (10.0%)	15 (11.7%)	28 (10.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (6.9%)	6 (4.7%)	15 (5.8%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (0.8%)	3 (2.3%)	4 (1.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	16 (12.3%)	16 (12.5%)	32 (12.4%)
Eczema	湿疹	6 (4.6%)	5 (3.9%)	11 (4.3%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary system organ class and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary system organ class.
a: Haemorrhagic ovarian cyst was reported by investigators as adverse events relating to ovarian chocolate cyst and coded to lowest level term ovarian chocolate cyst.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.1/3

(2) 月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（試験 16114）

24 週間の治療期において、比較的よく見られる TEAE（いずれかの群で発現割合が 2%以上）を表 2.5.5- 10 に示す。

24 週間の治療期において、本剤フレキシブル処方群で 5%以上の被験者に発現した TEAE は、性器出血 35.2%（37 例）、頭痛 21.9%（23 例）、鼻咽頭炎 21.0%（22 例）、プラスミノーゲン増加 20.0%（21 例）、不正子宮出血 11.4%（12 例）、悪心 10.5%（11 例）、胃腸炎及びトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加が各 8.6%（9 例）、フィブリン D ダイマー増加 6.7%（7 例）及び咽頭炎 5.7%（6 例）であった。一方、本剤 28 日間周期処方群で 5%以上の被験者に発現した TEAE は、性器出血 26.2%（28 例）、鼻咽頭炎 25.2%（27 例）、頭痛 20.6%（22 例）、プラスミノーゲン増加 17.8%（19 例）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加 13.1%（14 例）、不正子宮出血 11.2%（12 例）、胃腸炎 8.4%（9 例）、悪心 7.5%（8 例）、咽頭炎 6.5%（7 例）及びフィブリン D ダイマー増加 5.6%（6 例）であった。本剤フレキシブル処方群と本剤 28 日間周期処方群での TEAE の種類及び発現割合に、大きな差は無かった。

長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期において、本剤フレキシブル処方群で 5%以上の被験者に発現した TEAE は、性器出血 38.1%（40 例）、鼻咽頭炎 31.4%（33 例）、プラスミノーゲン増加及び頭痛が各 24.8%（26 例）、不正子宮出血 14.3%（15 例）、胃腸炎及びトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加が各 12.4%（13 例）、悪心 11.4%（12 例）、咽頭炎 8.6%（9 例）及びフィブリン D ダイマー増加 6.7%（7 例）であった（表 2.7.4.2- 14）。本剤フレキシブル処方群で、24 週と 52 週で発現した TEAE に大きな違いは無く、発現割合にも大きな変化は無かった。

表 2.5.5- 10 比較的よく見られる TEAE（いずれかの群で発現割合≧2%）（24 週）（試験 16114、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		96 (91.4%)	97 (90.7%)	193 (91.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	22 (21.0%)	25 (23.4%)	47 (22.2%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.0%)	4 (3.7%)	5 (2.4%)
Nausea	悪心	11 (10.5%)	8 (7.5%)	19 (9.0%)
Stomatitis	口内炎	0	5 (4.7%)	5 (2.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	11 (10.5%)	9 (8.4%)	20 (9.4%)
Malaise	倦怠感	4 (3.8%)	4 (3.7%)	8 (3.8%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.9%)	4 (3.7%)	7 (3.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	40 (38.1%)	46 (43.0%)	86 (40.6%)
Gastroenteritis	胃腸炎	9 (8.6%)	9 (8.4%)	18 (8.5%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	22 (21.0%)	27 (25.2%)	49 (23.1%)
Pharyngitis	咽頭炎	6 (5.7%)	7 (6.5%)	13 (6.1%)
Investigations	臨床検査	30 (28.6%)	34 (31.8%)	64 (30.2%)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	7 (6.7%)	6 (5.6%)	13 (6.1%)
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	21 (20.0%)	19 (17.8%)	40 (18.9%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	9 (8.6%)	14 (13.1%)	23 (10.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	12 (11.4%)	8 (7.5%)	20 (9.4%)
Back pain	背部痛	4 (3.8%)	3 (2.8%)	7 (3.3%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.9%)	5 (4.7%)	7 (3.3%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
Fibroadenoma of breast	乳腺線維腺腫	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	27 (25.7%)	28 (26.2%)	55 (25.9%)
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.9%)	3 (2.8%)	6 (2.8%)
Headache	頭痛	23 (21.9%)	22 (20.6%)	45 (21.2%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	54 (51.4%)	45 (42.1%)	99 (46.7%)
Breast pain	乳房痛	2 (1.9%)	4 (3.7%)	6 (2.8%)
Genital haemorrhage	性器出血	37 (35.2%)	28 (26.2%)	65 (30.7%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	12 (11.4%)	12 (11.2%)	24 (11.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (7.6%)	2 (1.9%)	10 (4.7%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (2.9%)	2 (1.9%)	5 (2.4%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary system organ class and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary system organ class.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.1/4

(3)　併合解析

24 週間の比較試験期及び長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期において、本剤フレキシブル処方群で比較的よく見られる TEAE（いずれかの群で発現割合が 2%以上）を表 2.5.5- 11（24 週）及び表 2.5.5- 12（52 週）に示す。

試験 15457 及び試験 16114 の本剤フレキシブル処方群における TEAE の種類及び発現割合に大きな差は無く、TEAE の発現に疾患の影響は認められなかった。

併合解析において 5%以上の被験者に発現した TEAE は、24 週まででは、性器出血 27.7%（65 例）、鼻咽頭炎 23.8%（56 例）、頭痛 19.1%（45 例）、プラスミノーゲン増加 15.3%（36 例）、悪心 11.1%（26 例）、不正子宮出血 9.4%（22 例）及びトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加 5.5%（13 例）であった。52 週まででは、鼻咽頭炎 35.3%（83 例）、性器出血 30.2%（71 例）、頭痛 25.1%（59 例）、プラスミノーゲン増加 21.3%（50 例）、悪心 13.6%（32 例）、不正子宮出血 11.9%（28 例）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加 8.5%（20 例）、胃腸炎 7.2%（17 例）、インフルエンザ及びフィブリン D ダイマー増加が各 5.1%（12 例）であり、24 週までと大きな違いは無かった。また、長期投与期に移行した被験者での結果は、52 週までの結果と大きな違いは無かった。

表 2.5.5- 11 比較的よく見られる TEAE（いずれかの群で発現割合≧2%）（24 週）（本剤フレキシブル処方群、試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

		Study 15457	Study 16114	Pooled
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		YAZ-flex (E) N=130 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		102 (78.5%)	96 (91.4%)	198 (84.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (2.3%)	1 (1.0%)	4 (1.7%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (3.1%)	2 (1.9%)	6 (2.6%)
Nausea	悪心	15 (11.5%)	11 (10.5%)	26 (11.1%)
Vomiting	嘔吐	3 (2.3%)	1 (1.0%)	4 (1.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Malaise	倦怠感	0	4 (3.8%)	4 (1.7%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.3%)	3 (2.9%)	6 (2.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (1.5%)	9 (8.6%)	11 (4.7%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	34 (26.2%)	22 (21.0%)	56 (23.8%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	6 (5.7%)	6 (2.6%)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	3 (2.3%)	1 (1.0%)	4 (1.7%)
Investigations	臨床検査			
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	4 (3.1%)	0	4 (1.7%)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	2 (1.5%)	7 (6.7%)	9 (3.8%)
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	15 (11.5%)	21 (20.0%)	36 (15.3%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	4 (3.1%)	9 (8.6%)	13 (5.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Back pain	背部痛	1 (0.8%)	4 (3.8%)	5 (2.1%)
Nervous system disorders	神経系障害			
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	3 (2.3%)	0	3 (1.3%)
Dizziness	活動性めまい	1 (0.8%)	3 (2.9%)	4 (1.7%)
Headache	頭痛	22 (16.9%)	23 (21.9%)	45 (19.1%)
Somnolence	傾眠	4 (3.1%)	1 (1.0%)	5 (2.1%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害			
Breast pain	乳房痛	3 (2.3%)	2 (1.9%)	5 (2.1%)
Genital haemorrhage	性器出血	28 (21.5%)	37 (35.2%)	65 (27.7%)
Menorrhagia	月経過多	4 (3.1%)	1 (1.0%)	5 (2.1%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	10 (7.7%)	12 (11.4%)	22 (9.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (1.5%)	3 (2.9%)	5 (2.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害			
Eczema	湿疹	4 (3.1%)	0	4 (1.7%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary system organ class and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary system organ class.

Only events with a relative frequency of >= 2% in any treatment group are presented.

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/ Table 1.3/10, 1.3/14

表 2.5.5- 12　比較的よく見られる TEAE（いずれかの群で発現割合≧2%）（52 週）（本剤フレキシブル処方群、試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	Study 15457 YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		119 (91.5%)	95 (91.3%)	99 (94.3%)	57 (96.6%)	218 (92.8%)	152 (93.3%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Vertigo	回転性めまい	4 (3.1%)	4 (3.8%)	2 (1.9%)	1 (1.7%)	6 (2.6%)	5 (3.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (2.3%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	5 (2.1%)	4 (2.5%)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (3.8%)	3 (2.9%)	3 (2.9%)	3 (5.1%)	8 (3.4%)	6 (3.7%)
Constipation	便秘	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Dental caries	齲歯	4 (3.1%)	3 (2.9%)	3 (2.9%)	2 (3.4%)	7 (3.0%)	5 (3.1%)
Diarrhoea	下痢	4 (3.1%)	4 (3.8%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	6 (2.6%)	6 (3.7%)
Gastritis	胃炎	0	0	3 (2.9%)	2 (3.4%)	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Haemorrhoids	痔核	0	0	2 (1.9%)	2 (3.4%)	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Nausea	悪心	20 (15.4%)	16 (15.4%)	12 (11.4%)	8 (13.6%)	32 (13.6%)	24 (14.7%)
Toothache	歯痛	2 (1.5%)	2 (1.9%)	3 (2.9%)	3 (5.1%)	5 (2.1%)	5 (3.1%)
Vomiting	嘔吐	5 (3.8%)	2 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	6 (2.6%)	3 (1.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Malaise	倦怠感	2 (1.5%)	2 (1.9%)	4 (3.8%)	2 (3.4%)	6 (2.6%)	4 (2.5%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	5 (3.8%)	4 (3.8%)	4 (3.8%)	2 (3.4%)	9 (3.8%)	6 (3.7%)
Pyrexia	発熱	2 (1.5%)	2 (1.9%)	4 (3.8%)	4 (6.8%)	6 (2.6%)	6 (3.7%)
Immune system disorders	免疫系障害						
Seasonal allergy	季節性アレルギー	4 (3.1%)	4 (3.8%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	5 (2.1%)	5 (3.1%)

表 2.5.5- 12 比較的よく見られる TEAE（いずれかの群で発現割合≧2%）（52 週）（本剤フレキシブル処方群、試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	Study 15457 YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Bronchitis	気管支炎	2 (1.5%)	1 (1.0%)	3 (2.9%)	3 (5.1%)	5 (2.1%)	4 (2.5%)
Cystitis	膀胱炎	4 (3.1%)	4 (3.8%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	5 (2.1%)	5 (3.1%)
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (3.1%)	4 (3.8%)	13 (12.4%)	7 (11.9%)	17 (7.2%)	11 (6.7%)
Gingivitis	歯肉炎	0	0	2 (1.9%)	2 (3.4%)	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Influenza	インフルエンザ	8 (6.2%)	7 (6.7%)	4 (3.8%)	2 (3.4%)	12 (5.1%)	9 (5.5%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	50 (38.5%)	46 (44.2%)	33 (31.4%)	19 (32.2%)	83 (35.3%)	65 (39.9%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (1.5%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	4 (1.7%)	4 (2.5%)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (1.5%)	2 (1.9%)	9 (8.6%)	7 (11.9%)	11 (4.7%)	9 (5.5%)
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (2.3%)	3 (2.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	4 (1.7%)	4 (2.5%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	3 (2.9%)	1 (1.7%)	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	4 (3.1%)	3 (2.9%)	2 (1.9%)	1 (1.7%)	6 (2.6%)	4 (2.5%)
Investigations	臨床検査						
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	4 (3.1%)	4 (3.8%)	0	0	4 (1.7%)	4 (2.5%)
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	7 (5.4%)	5 (4.8%)	0	0	7 (3.0%)	5 (3.1%)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	5 (3.8%)	3 (2.9%)	7 (6.7%)	2 (3.4%)	12 (5.1%)	5 (3.1%)
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	24 (18.5%)	18 (17.3%)	26 (24.8%)	17 (28.8%)	50 (21.3%)	35 (21.5%)
Protein S decreased	プロテインS減少	1 (0.8%)	1 (1.0%)	4 (3.8%)	4 (6.8%)	5 (2.1%)	5 (3.1%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	7 (5.4%)	6 (5.8%)	13 (12.4%)	8 (13.6%)	20 (8.5%)	14 (8.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Arthralgia	関節痛	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Back pain	背部痛	4 (3.1%)	4 (3.8%)	5 (4.8%)	3 (5.1%)	9 (3.8%)	7 (4.3%)
Pain in extremity	四肢痛	3 (2.3%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	5 (2.1%)	2 (1.2%)

表 2.5.5- 12 比較的よく見られる TEAE（いずれかの群で発現割合≧2%）（52 週）（本剤フレキシブル処方群、試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Study 15457		Study 16114		Pooled	
		YAZ-flex (E) N=130 (100%)	YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）						
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	7 (5.4%)	7 (6.7%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	8 (3.4%)	8 (4.9%)
Nervous system disorders	神経系障害						
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	3 (2.3%)	2 (1.9%)	0	0	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.3%)	3 (2.9%)	5 (4.8%)	3 (5.1%)	8 (3.4%)	6 (3.7%)
Headache	頭痛	33 (25.4%)	28 (26.9%)	26 (24.8%)	17 (28.8%)	59 (25.1%)	45 (27.6%)
Somnolence	傾眠	4 (3.1%)	4 (3.8%)	1 (1.0%)	0	5 (2.1%)	4 (2.5%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害						
Breast pain	乳房痛	3 (2.3%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	0	5 (2.1%)	1 (0.6%)
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	3 (2.3%)	3 (2.9%)	0	0	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Genital haemorrhage	性器出血	31 (23.8%)	26 (25.0%)	40 (38.1%)	28 (47.5%)	71 (30.2%)	54 (33.1%)
Menorrhagia	月経過多	4 (3.1%)	3 (2.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	5 (2.1%)	4 (2.5%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	13 (10.0%)	11 (10.6%)	15 (14.3%)	10 (16.9%)	28 (11.9%)	21 (12.9%)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0	2 (1.9%)	2 (3.4%)	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (1.5%)	1 (1.0%)	4 (3.8%)	4 (6.8%)	6 (2.6%)	5 (3.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Eczema	湿疹	6 (4.6%)	5 (4.8%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	7 (3.0%)	6 (3.7%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary system organ class and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary system organ class.

Only events with a relative frequency of >= 2% in any treatment group are presented.

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/12, 1.3/16

2.5.5.3.2.2 治験薬と関連のあるTEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1.2

(1) 子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（試験15457）

24週間の比較試験期において、本剤フレキシブル処方群で5%以上の被験者に発現した治験薬と関連のあるTEAEは、性器出血21.5%（28例）、プラスミノーゲン増加10.8%（14例）、悪心10.0%（13例）、不正子宮出血7.7%（10例）及び頭痛6.2%（8例）であり、プラセボ群では5%以上の被験者に発現した治験薬と関連のあるTEAEは無かった。本剤フレキシブル処方群でプラセボ群より5%以上発現割合が高かった治験薬と関連のあるTEAEは、性器出血（本剤フレキシブル処方群：21.5%、プラセボ群：3.1%、以下同様）、プラスミノーゲン増加（10.8%、0%）及び悪心（10.0%、2.3%）であった（表2.7.4.2- 17）。

長期継続投与期を含む52週間の治験薬投与期において、本剤フレキシブル処方群で5%以上の被験者に発現した治験薬と関連のあるTEAEは、性器出血23.8%（31例）、プラスミノーゲン増加17.7%（23例）、悪心11.5%（15例）、不正子宮出血10.0%（13例）、頭痛9.2%（12例）、凝固検査異常及びトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加が各5.4%（7例）であった。プラセボ群（長期継続投与期に本剤に切替え）で5%以上の被験者に発現した治験薬と関連のあるTEAEは、性器出血21.1%（27例）、不正子宮出血11.7%（15例）、悪心10.2%（13例）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加7.8%（10例）、プラスミノーゲン増加7.0%（9例）、頭痛6.3%（8例）及び凝固検査異常5.5%（7例）であった（表2.7.4.2- 18）。本剤フレキシブル処方群では、24週と52週で発現した治験薬と関連のあるTEAEに大きな違いは無く、発現割合の大きな変化も無かった。一方、プラセボ群では、24週以降に本剤に切替えとなり、本剤フレキシブル処方群で認められた事象がプラセボ群でも同様に認められた。

なお、ジエノゲスト群では、24週間の比較試験期において5%以上に認められた治験薬と関連のあるTEAEは、性器出血30.2%（16例）及び不正子宮出血22.6%（12例）で、長期継続投与期を含む52週間の治験薬投与期において5%以上に認められた治験薬と関連のあるTEAEは、性器出血32.1%（17例）、不正子宮出血24.5%（13例）及び頭痛5.7%（3例）であった（表2.7.4.2- 19及び表2.7.4.2- 20）。

(2) 月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（試験16114）

24週間の治療期において、本剤フレキシブル処方群で5%以上の被験者に発現した治験薬と関連のあるTEAEは、性器出血35.2%（37例）、プラスミノーゲン増加20.0%（21例）、不正子宮出血11.4%（12例）、悪心9.5%（10例）、頭痛8.6%（9例）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加7.6%（8例）及びフィブリンDダイマー増加6.7%（7例）であった。一方、本剤28日間周期処方群で5%以上の被験者に発現した治験薬と関連のあるTEAEは、性器出血26.2%（28例）、プラスミノーゲン増加16.8%（18例）、頭痛13.1%（14例）、不正子宮出血11.2%（12例）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加9.3%（10例）、悪心6.5%（7例）及びフィブリンDダイマー増加5.6%（6例）であった。本剤フレキシブル処方群と本剤28日間周期処方群でのTEAEの種類及び発現割合に、大きな差は無かった（表2.7.4.2- 21）。

長期治療期を含む52週間の治験薬投与期において、本剤フレキシブル処方群で5%以上の被験者に発現した治験薬と関連のあるTEAEは、性器出血38.1%（40例）、プラスミノーゲン増加24.8%（26例）、不正子宮出血14.3%（15例）、悪心及び頭痛が各9.5%（10例）、トロンビ

ン・アンチトロンビンⅢ複合体増加 8.6%（9 例）及びフィブリン D ダイマー増加 6.7%（7 例）であった（表 2.7.4.2- 22）。本剤フレキシブル処方群で、24 週と 52 週で発現した治験薬と関連のある TEAE に大きな違いは無く、発現割合の大きな変化も無かった。

(3) 併合解析

試験 15457 及び試験 16114 の本剤フレキシブル処方群における治験薬と関連のある TEAE の種類及び発現割合に、大きな差は無く、TEAE の発現に疾患の影響は認められなかった。

併合解析において、5%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある TEAE は、24 週まででは性器出血 27.7%（65 例）、プラスミノーゲン増加 14.9%（35 例）、悪心 9.8%（23 例）、不正子宮出血 9.4%（22 例）、頭痛 7.2%（17 例）及びトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加 5.1%（12 例）であった（表 2.7.4.2- 23）。52 週まででは、性器出血 30.2%（71 例）、プラスミノーゲン増加 20.9%（49 例）、不正子宮出血 11.9%（28 例）、悪心 10.6%（25 例）、頭痛 9.4%（22 例）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加 6.8%（16 例）及びフィブリン D ダイマー増加 5.1%（12 例）であり、24 週までの傾向と大きな違いは無かった。また、長期投与期に移行した被験者での傾向も、52 週までの結果と大きな違いは無かった（表 2.7.4.2- 24）。

2.5.5.3.2.3 重症度別の TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1.3

(1) 子宮内膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（試験 15457）

24 週間の比較試験期において、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群で発現した TEAE の多くは最大重症度が軽度であり〔本剤フレキシブル処方群：72.3%（94 例）、プラセボ群：60.2%（77 例）〕、最大重症度が中等度の TEAE の発現割合は本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 5.4%（7 例）及び 7.0%（9 例）であった（5.3.5.1.1　PH-38012/Table 14.3.1/9）。最大重症度が高度の TEAE は、本剤フレキシブル処方群の 1 例（0.8%、肺塞栓症及び深部静脈血栓症）に認められ、肺塞栓症及び深部静脈血栓症はいずれも治験薬と関連ありと判断された。肺塞栓症の転帰は回復、深部静脈血栓症は軽快であった（5.3.5.1.1　PH-38012/Table 14.3.1/9、Listing 16.2.7.1.1/1）（なお、深部静脈血栓症は、その後の追跡調査で回復となった：5.3.5.1.1　PH-38012/Listing 16.2.7.1.2/1）。

長期継続投与期を含む 52 週間の治験薬投与期においても、発現した TEAE の多くは最大重症度が軽度であり〔本剤フレキシブル処方群：80.0%（104 例）、プラセボ群（長期継続投与期に本剤に切替え）：74.2%（95 例）〕、最大重症度が中等度の TEAE の発現割合は本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 10.8%（14 例）及び 15.6%（20 例）であった（5.3.5.1.1　PH-38012/Table 14.9.1/9）。最大重症度が高度の TEAE は、本剤フレキシブル処方群の 1 例（0.8%、肺塞栓症及び深部静脈血栓症）、プラセボ群の 2 例（1.6%、気胸及び深部静脈血栓症が各 1 例）に認められた。本剤フレキシブル処方群の 1 例は、上述の 24 週間の比較試験期での発現例であり、プラセボ群の 2 例は、本剤フレキシブル処方への切替え後に報告された。気胸は治験薬との関連性なし、深部静脈血栓症は治験薬との関連性ありと判断され、転帰はいずれも軽快であった（5.3.5.1.1　PH-38012/Table 14.9.1/9、Listing 16.2.7.1.2/1）（なお、深部静脈血栓症は、その後の追跡調査で回復となった：5.3.5.1.1　PH-38012/Listing 16.2.7.1.2/1）。

なお、ジエノゲスト群では、24 週間の比較試験期及び長期継続投与期を含む 52 週間の治験薬投与期に発現した TEAE の最大重症度はいずれも軽度又は中等度であった（5.3.5.1.1　PH-38012/Table 14.6.1/9、14.11.1/9）。

(2) 月経困難症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（試験 16114）

24 週間の治療期において、最大重症度が軽度の TEAE の発現割合は本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 88.6%（93 例）及び 86.9%（93 例）、中等度の TEAE の発現割合はそれぞれ 2.9%（3 例）及び 3.7%（4 例）であった。最大重症度が高度の TEAE は認められなかった（5.3.5.1.3　PH-38457/Table 14.3.1/12）。

長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期において、本剤フレキシブル処方群で発現した TEAE の多くは最大重症度が軽度であり〔90.5%（95 例）〕、最大重症度が中等度の TEAE の発現割合は 3.8%（4 例）であった。最大重症度が高度の TEAE は認められなった（5.3.5.1.3　PH-38457/Table 14.6.1/12）。

(3) 併合解析

24 週まででは、最大重症度が軽度の TEAE の発現割合は 79.6%（187 例）、中等度の TEAE の発現割合は 4.3%（10 例）、高度の TEAE の発現割合は 0.4%（1 例）であった（5.3.5.3.1　IA_15457/16114/Table 1.3/58）。また、52 週まででは、最大重症度が軽度の TEAE の発現割合は 84.7%（199 例）、中等度の TEAE の発現割合は 7.7%（18 例）、高度の TEAE の発現割合は 0.4%（1 例）であった。長期投与期に移行した被験者では、高度の TEAE を発現した被験者は認められなかった（5.3.5.3.1　IA_15457/16114/Table 1.3/60）。

2.5.5.3.2.4 発現時期区分別の TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1.4

併合解析において、TEAE の初発の発現割合は投与開始～3 ヵ月後が 75.3%（177/235 例）、4～6 ヵ月後が 50.9%（113/222 例）、7～9 ヵ月後が 37.2%（77/207 例）、10～12 ヵ月後が 40.8%（62/152 例）及び 12 ヵ月以降が 12.6%（18/143 例）であり、最も発現割合が高かった期間は、投与開始～3 ヵ月後であった（表 2.7.4.2- 25）。また、治験薬と関連のある TEAE の初発の発現割合は投与開始～3 ヵ月後が 58.7%（138/235 例）、4～6 ヵ月後が 18.5%（41/222 例）、7～9 ヵ月後が 13.5%（28/207 例）、10～12 ヵ月後が 11.8%（18/152 例）及び 12 ヵ月以降が 1.4%（2/143 例）であり、すべての TEAE と同様に、最も発現割合が高かった期間は、投与開始～3 ヵ月後であった（表 2.7.4.2- 25）。

比較的よく見られる TEAE 及び比較的よく見られる治験薬と関連のある TEAE は、いずれも投与開始～3 ヵ月後で初発の発現割合が高く、遅延的に認められるものは無かった。また、疾患別で発現割合に大きな差は無く、疾患による影響は見られなかった。

2.5.5.3.3 死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.5.5.3.3.1 死亡

参照項目：2.7.4.2.1.2

国内で実施した 2 試験では、死亡例は認められなかった。

国外で実施された 4 試験では、1 試験（試験 311642）で 1 例死亡例が認められ、他の 3 試験（試験 310882、試験 308683 及び試験 14701）では死亡例は認められなかった。試験 311642 で認められた死亡例（1 例、本剤 28 日間周期処方群）は、飛行機事故による死亡であった（2.7.6.6 参照）。

2.5.5.3.3.2 その他の重篤な有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.3

試験 15457 では、重篤な TEAE が本剤フレキシブル処方群の 1 例に 2 件（肺塞栓症及び深部静脈血栓症）、プラセボ群の 3 例に 3 件（気胸、出血性卵巣嚢胞[c)]及び深部静脈血栓症）認められた（表 2.7.4.2- 30 及び表 2.7.4.2- 31）。プラセボ群の 3 例に認められた 3 件の重篤な TEAE はいずれも本剤に切替え後に発現した。本剤フレキシブル処方群に発現した肺塞栓症及び深部静脈血栓症はいずれも治験薬との関連性ありと判断され、転帰は肺塞栓症が回復、深部静脈血栓症が軽快であった（なお、深部静脈血栓症は、その後の追跡調査で回復となった：5.3.5.1.1　PH-38012/Listing 16.2.7.1.2/1）。プラセボ群に発現した深部静脈血栓症は治験薬との関連性ありと判断され、その他の 2 事象はいずれも治験薬との関連性なしと判断された。転帰は出血性卵巣嚢胞 [c)]が回復、気胸及び深部静脈血栓症が軽快であった（なお、深部静脈血栓症は、その後の追跡調査で回復となった：5.3.5.1.1　PH-38012/Listing 16.2.7.1.2/1）。ジエノゲスト群では、重篤な TEAE は認められなかった（表 2.7.4.2- 3 及び表 2.7.4.2- 4）。

試験 16114 では、24 週間の治療期に重篤な TEAE が本剤 28 日間周期処方群の 1 例に 1 件（てんかん）、長期治療期に本剤フレキシブル処方群の 1 例に 1 件（虫垂炎）認められた。転帰はてんかんが回復、虫垂炎が軽快であった。いずれも治験薬との関連性なしと判断された（表 2.7.4.2- 32 及び表 2.7.4.2- 33）。

参考資料とした国外 4 試験（試験 310882、試験 308683、試験 311642 及び試験 14701）のうち、試験 310882 では重篤な有害事象は認められなかった。

試験 308683 では、重篤な有害事象が、本剤フレキシブル処方群で 19 例（3.0%）に 23 件、本剤延長周期処方群で 7 例（3.3%）に 9 件、本剤 28 日間周期処方群で 3 例（1.4%）に 3 件の計 29 例（2.7%）に 35 件認められた。複数の被験者に認められた重篤な有害事象は腹痛（フレキシブル処方群 2 例）及び卵巣嚢胞（本剤フレキシブル処方群及び本剤延長周期処方群で各 1 例）であった（表 2.7.4.2- 35）。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は 3 例（全被験者

---

c）「出血性卵巣嚢胞」（MedDRA 基本語）は、治験責任（分担）医師により「卵巣チョコレート嚢胞」と報告され、MedDRA 下層語で「卵巣チョコレート嚢胞」とコードされた事象。

のうち 0.3%）で、限局性結節性過形成、子宮平滑筋腫及び深部静脈血栓症（いずれも本剤フレキシブル処方群）であった（表 2.7.4.7- 13）。

試験 311642 では、重篤な有害事象が、本剤フレキシブル処方群 0.9%（12 例）、本剤フレキシブル S&G 処方群 2.6%（6 例）及び本剤 28 日間周期処方群 0.9%（2 例）に認められた。複数の被験者に認められた重篤な有害事象は、虫垂炎（本剤フレキシブル処方群 2 例）、うつ病（本剤フレキシブル処方群及び本剤フレキシブル S&G 処方群で各 1 例）、自然流産（本剤フレキシブル処方群 2 例及び本剤 28 日間周期処方群 1 例）であった（表 2.7.4.2- 36）。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、本剤フレキシブル処方群に発現した急性胆嚢炎の 1 例のみであった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は 6 例に認められ、内訳はインフルエンザ、虫垂炎、骨盤脱、甲状腺癌、うつ病及び乳癌であった（表 2.7.4.7- 14）。

試験 14701 では、全体で 12 例（2.4%）に重篤な TEAE が認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された（表 2.7.4.2- 37）。2 例が重篤な TEAE（1 例は回腸狭窄、1 例は深部静脈血栓症及び肺塞栓症）により試験を中止し、回腸狭窄の転帰は回復、深部静脈血栓症及び肺塞栓症の転帰は軽快であった。その他の重篤な TEAE の転帰はいずれも回復であった（表 2.7.4.7- 15）。

2.5.5.3.3.3 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.3.3.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.4.1

試験 15457 において、長期継続投与期を含む 52 週間の治験薬投与期での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、本剤フレキシブル処方群で 13.8%（18 例）及びプラセボ群で 10.2%（13 例）であった。このうち、24 週間の比較試験期に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は本剤フレキシブル処方群で 12 例、プラセボ群で 2 例であり、プラセボ群で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE の多く（11/13 例）は、本剤に切替え後の事象であった。本剤フレキシブル処方群で治験薬の投与中止に至った TEAE は、凝固検査異常 3.1%（4 例）、フィブリン D ダイマー増加 2.3%（3 例）、凝血異常、プラスミノーゲン増加及びトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加が各 1.5%（2 例）、上腹部痛、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、片頭痛、無感情、乳房痛、子宮出血、肺塞栓症及び深部静脈血栓症が各 0.8%（1 例）であった。一方、プラセボ群で、プラセボ投与時に治験薬の投与中止に至った TEAE は、頭痛及び出血性卵巣嚢胞[d)]が各 0.8%（1 例）であり、本剤フレキシブル処方に切替え後では、凝固検査異常 4.7%（6 例）、凝血異常、視力障害、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、頭蓋内動脈瘤及び深部静脈血栓症が各 0.8%（1 例）であった（表 2.7.4.2- 38 及び表 2.7.4.2- 39）。このうち、出血性卵巣嚢胞 [d)]及び頭蓋内動脈瘤の各 1 例は治験薬との関連性が否定されたが、他の事象はすべて治験薬と関連ありとされた（5.3.5.1.1　PH-38012/Table 14.9.2/3）。

試験 16114 において、24 週間の治療期での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、本剤フレキシブル処方群で 1.0%（1 例）及び本剤 28 日間周期処方群で 5.6%（6 例）であった。

---

d)「出血性卵巣嚢胞」（MedDRA 基本語）は、治験責任（分担）医師により「卵巣チョコレート嚢胞」と報告され、MedDRA 下層語で「卵巣チョコレート嚢胞」とコードされた事象。

本剤フレキシブル処方群で治験薬の投与中止に至った TEAE は、血小板数減少 1.0%（1 例）のみであった。一方、本剤 28 日間周期処方群では、フィブリン D ダイマー増加及び頭痛が各 1.9%（2 例）、下痢、悪心、胸部不快感、倦怠感及び末梢性浮腫が各 0.9%（1 例）であった（表 2.7.4.2- 40）。長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期では、本剤フレキシブル処方群において治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 24 週間の治療期と同程度であった（表 2.7.4.2- 41）。

2.5.5.3.3.3.2 特に注目する TEAE

特に注目する TEAE として、本剤の薬理学的特徴及びこれまでに知られている類薬の安全性、並びにヤーズ配合錠の医薬品リスク管理計画書及び添付文書に示された本剤のリスクを考慮し、「血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連すると考えられる TEAE」、「EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の TEAE」、「DRSP 投与に関連すると考えられる TEAE」及び「器質性月経困難症における器質性疾患に関連すると考えられる TEAE」について検討した。

2.5.5.3.3.3.2.1 血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連すると考えられる TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.1

正確な機序は明らかではないが、疫学調査により、EP 配合剤の使用と心筋梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症及び脳血管障害などの動脈・静脈血栓症との関連性が示唆されている。国内で販売されている EP 配合剤の添付文書には、血栓症が臨床的に重大な有害事象であることが記載されている。これらの事象の発現はまれであり、低用量 EP 配合剤の使用者における静脈血栓症の発症リスクは、妊娠や出産に関連して発症するリスクと比べた場合には低いものの、EP 配合剤を使用していない非妊娠女性と比べた場合には 2〜3 倍高いと報告されている[47,48]。これらのことから、「血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連すると考えられる TEAE」として、「血栓症に関連する TEAE」及び「血液凝固系検査異常に関連する TEAE」の発現状況について検討した。

長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期において、「血栓症に関連する TEAE」は、試験 15457 では本剤フレキシブル処方群で 0.8%（1 例）に深部静脈血栓症及び肺塞栓症（同一被験者に発現）が認められ、プラセボ群で 0.8%（1 例）に深部静脈血栓症が認められた。なお、プラセボ群で認められた深部静脈血栓症は、投与開始 24 週以降に本剤に切替えられた後に発現した事象であった。試験 16114 では、本剤 28 日間周期処方群で 0.9%（1 例）に単麻痺が認められ、本剤フレキシブル処方群では認められなかった。「血液凝固系検査異常に関連する TEAE」は、試験 15457 では本剤フレキシブル処方群で 28.5%（37 例）、プラセボ群で 20.3%（26 例）に認められた。なお、プラセボ群における 24 週までの発現割合は 3.1%（4 例）であり、多くの事象は本剤に切替え後に発現した。試験 16114 では、本剤フレキシブル処方群で 35.2%（37 例）及び本剤 28 日間処方群で 29.9%（32 例）に認められた。併合解析での発現割合は、「血栓症に関連する TEAE」が 0.4%（1 例）、「血液凝固系検査異常に関連する TEAE」が 31.5%（74 例）であった〔表 2.7.4.7- 16（24 週）及び表 2.7.4.2- 43（52 週）〕。

以上のとおり、本剤フレキシブル処方群での「血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連すると考えられる TEAE」の発現割合は、プラセボ群と比較して数値的に高いものの、本剤 28 日間周期処方群と比較して数値的に大きな差は無く、フレキシブル処方により血栓症（血栓塞栓症を含む）のリスクが高くなることは示唆されなかった。

試験 15457 で認められた深部静脈血栓症の臨床経過の概要を 2.7.4.2.1.3 に示し、臨床的評価の詳細を 2.7.4.2.1.4.2.1 に示す。本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群の各 1 例には以下に示すリスクが認められた。

本剤フレキシブル処方群で認められた 1 例（被験者番号：200300017）は、投与開始前に無症状ながらも D ダイマーの軽度上昇を認めており、D ダイマー値のみで血栓症の有無は判断できないものの、無症候性の血栓症が存在した可能性は否定できない被験者であった。一方、プラセボ群で本剤に切替え後に認められた 1 例（被験者番号：200300001）は、年齢が 45 歳であり、年齢的に深部静脈血栓症のリスクが高まっていたことが考えられた。また、2 例とも、服薬開始後 3 ヵ月程度での発症であり、この期間は深部静脈血栓症のリスクが高いとされる時期であった。

2.5.5.3.3.3.2.2 EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.2

これまでに、EP 配合剤の投与に伴い、血栓症（血栓塞栓症を含む）のほかに、悪心、頭痛、性器出血、不正子宮出血などの、胃腸障害、神経系障害並びに生殖系及び乳房障害に分類される有害事象が報告されてきた。このことから、EP 配合剤に関連すると考えられるその他の TEAE として、「悪心」、「頭痛」、「不正子宮出血又は性器出血」、「乳癌」、「良性及び悪性の肝腫瘍」、「子宮頸癌」及び「トリグリセリド増加」の発現状況について検討した。

長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期において、「EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の TEAE」の発現割合は、試験 15457 では本剤フレキシブル処方群で 56.2%（73 例）、プラセボ群で 54.7%（70 例）であった。なお、プラセボ群における 24 週までの発現割合は 27.3%（35 例）であった。試験 16114 では、本剤フレキシブル処方群で 66.7%（70 例）、本剤 28 日間周期処方群で 56.1%（60 例）であった。併合解析での発現割合は、60.9%（143 例）であった〔表 2.7.4.7- 17（24 週）及び表 2.7.4.2- 44（52 週）〕。

以上のとおり、本剤フレキシブル処方群での「EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の TEAE」の発現割合は、プラセボ群に比較して数値的に高いものの、本剤 28 日間周期処方群と同程度であり、フレキシブル処方により「EP 配合剤に関連すると考えられるその他の TEAE」のリスクが高くなることは示されなかった。なお、認められた TEAE の重症度はすべて軽度又は中等度であった（5.3.5.3.1 IA_15457/16114 Table 1.6/44）。

2.5.5.3.3.3.2.3 DRSP 投与に関連すると考えられる TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.3

本剤（DRSP 3mg/EE 0.020mg）に含まれる DRSP は、プロゲストゲン作用及び抗アンドロゲン作用に加え抗ミネラルコルチコイド作用を有する。特に本剤と他剤を併用した場合には血清カリウム値上昇が考えられる。このことから、「高カリウム血症」の事象の発現状況について検討した。

試験 15457 及び試験 16114 共に「高カリウム血症」に関連する TEAE は認められなかった。

2.5.5.3.3.3.2.4 器質性月経困難症における器質性疾患に関連すると考えられる TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.4

器質性月経困難症における器質性疾患（子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫など）の悪化が考えられることから、子宮内膜症、子宮腺筋症及び子宮筋腫の悪化に関する事象の発現状況について検討した。

長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期において、「器質性月経困難症における器質性疾患に関連すると考えられる TEAE」の発現割合は、試験 15457 では本剤フレキシブル処方群で 6.9%（9 例）、プラセボ群で 15.6%（20 例）であり、プラセボ群における 24 週までの発現割合は 10.2%（13 例）であった。試験 16114 では本剤フレキシブル処方群で 1.9%（2 例）であり、本剤 28 日間周期処方群では認められなかった。併合解析での発現割合は 4.7%（11 例）であった〔表 2.7.4.7- 18（24 週）及び表 2.7.4.2- 45（52 週）〕。

以上のとおり、本剤フレキシブル処方群での「器質性月経困難症における器質性疾患に関連すると考えられる TEAE」の発現割合はプラセボ群及び本剤 28 日間周期処方群と同程度であり、本剤フレキシブル処方により「器質性月経困難症における器質性疾患に関連すると考えられる TEAE」のリスクが高くなることは示されなかった。なお、認められた TEAE の重症度はすべて軽度又は中等度であった（5.3.5.3.1 IA_15457/16114 Table 1.6/44）。

2.5.5.3.4 有害事象発現に対する投与量、投与方法及び投与期間の関係

併合解析において、本剤フレキシブル処方群での発現時期区分別の TEAE の発現割合は、投与開始～3 ヵ月後で 75.3%、4～6 ヵ月後で 50.9%、7～9 ヵ月後で 37.2%、10～12 ヵ月後で 40.8%及び 12 ヵ月以降で 12.6%であり、TEAE の発現割合は投与開始から比較的早期に高いことが示された。また、特に遅延して発現する傾向を示す TEAE は認められなかった。このことから、本剤の総投与量に依存して有害事象の発現割合が増加することはなく、懸念される有害事象が新たに発現する可能性は低いと考えられる。

試験 16114 において、月経困難症患者における本剤フレキシブル処方と 28 日間周期処方の安全性を比較した。その結果、比較的よく見られる TEAE の種類、発現割合及び重症度並びに治験薬と関連のある TEAE の種類及び発現割合に群間で大きな差は無かった。重篤な TEAE は本剤フレキシブル処方群及び 28 日間周期処方群で各 1 例に認められ、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は本剤フレキシブル処方群で 1.0%（1 例）、本剤 28 日間周期処方群で 5.6%（6 例）であった。また、「血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連すると考えられる TEAE」、「EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の TEAE」及び「器質性月経困難症における器質性疾患に関連すると考えられる TEAE」についても群間で大きな差は認められなかった。これらのことから、本剤の投与方法が有害事象の発現に及ぼす影響は低いと考えられる。

2.5.5.3.5 部分集団における有害事象

参照項目：2.7.4.5.1、2.7.4.5.2

試験 15457 及び試験 16114 の 2 試験の本剤フレキシブル処方群を併合し、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合について部分集団での解析を行った結果、年齢、体重、子宮筋腫の

有無、子宮内膜症／チョコレート嚢胞の既往の有無、子宮腺筋症疑いの有無、喫煙歴、併用薬の有無、並びに血糖降下剤、ラモトリギン、高カリウム血症を誘発する可能性のある薬剤、抗血栓剤及びNSAIDsの併用の有無による影響は認められなかった。

2.5.5.4 臨床検査の評価

参照項目：2.7.4.3

試験15457、試験16114及び併合解析の結果を以下にまとめた。

血液学的検査では、本剤フレキシブル処方により臨床上問題となるような変化は認められなかった。

血液生化学的検査では、本剤フレキシブル処方の被験者の 10%以上で異常高値が認められたパラメータは CRP、コレステロール、トリグリセリド、HDL コレステロール及び鉄であり、被験者の 10%以上で異常低値が認められたパラメータは血中尿素窒素、総蛋白、LDH、ALP、コレステロール及び鉄であった。これらは本剤の 28 日間周期処方でも認められており、処方の違いによるものではないと考えられた。

血液凝固系検査では、本剤フレキシブル処方により異常高値（被験者の 10%以上）を示したパラメータは、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体、フィブリノーゲン、D ダイマー、プロテイン C 及びプラスミノーゲン活性で、異常低値（被験者の 10%以上）を示したパラメータは活性化部分トロンビン時間及びプロテイン S であった。これらは本剤の 28 日間周期処方でも認められており、処方の違いによるものではないと考えられた。

尿検査では、本剤フレキシブル処方により臨床上問題となるような変化は認められなかった。

以上より、本剤をフレキシブル処方で投与することで、臨床検査値に新たに懸念される事項は認められなかった。

2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.5.1 バイタルサイン

参照項目：2.7.4.4.1

体重、血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数に、本剤フレキシブル処方により臨床上問題となるような変化は認められなかった。

2.5.5.5.2 心電図所見

試験15457及び試験16114では、心電図検査を実施しなかった。

2.5.5.5.3 その他の安全性評価項目

2.5.5.5.3.1 婦人科的検査

参照項目：2.7.4.4.3.1

(1) 乳房検査

52 週までの併合解析において、ベースライン（来院 1）及び最終評価時に、乳房検査で「正常」と判定された被験者の割合はそれぞれ 86.8%（204/235 例）及び 81.7%（192/235 例）、「異常（重大でない所見）」はそれぞれ 9.8%（23/235 例）及び 12.3%（29/235 例）、「異常（重大な所見）」はそれぞれ 3.4%（8/235 例）及び 6.0%（14/235 例）であり、「異常」と判定された被験者の割合は本剤投与後に増加した。しかし、試験 16114 の結果から、乳房検査での異常所見の増加は処方の違いによるものではないと考えられ、これらの異常所見に乳癌を示す兆候は認められなかった。

(2) 双合診

52 週までの併合解析において、ベースライン（来院 1）及び最終評価時に、双合診で「正常」と判定された被験者の割合はそれぞれ 83.4%（196/235 例）及び 92.3%（217/235 例）、「異常（重大でない所見）」はそれぞれ 8.9%（21/235 例）及び 3.8%（9/235 例）、「異常（重大な所見）」はそれぞれ 7.7%（18/235 例）及び 3.8%（9/235 例）であり、「異常」と判定された被験者の割合は投与後に減少した。

(3) TVUS

52 週までの併合解析において、ベースライン（来院 1）及び最終評価時に、TVUS で「正常」と判定された被験者の割合はそれぞれ 88.1%（207/235 例）及び 86.4%（203/235 例）、「異常（重大でない所見）」はそれぞれ 1.3%（3/235 例）及び 0.4%（1/235 例）、「異常（重大な所見）」はそれぞれ 10.6%（25/235 例）及び 13.2%（31/235 例）であり、「異常」と判定された被験者の割合は投与後に増加した。

試験 15457 では、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群のいずれにおいても、来院 1（ベースライン）に比べ、来院 10（24 週時）、更に来院 17（52 週時）で、TVUS による異常所見の増加が認められた。臨床的に重要な異常所見が認められた被験者において、該当する来院までに報告された関連する TEAE は、子宮筋腫、子宮腺筋症、出血性卵巣嚢胞[e)]、その他（卵管水腫及び子宮ポリープ）であった（表 2.7.4.4- 6）。

子宮筋腫については、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群において、来院 10 までに各 3 例、来院 10 から来院 17 までにそれぞれ 4 例及び 3 例で報告された。子宮腺筋症は、来院 10 まででは報告がなく、来院 10 から来院 17 までに両群で各 1 例の報告があった。そのほかに、来院 10 及び来院 17 までに、それぞれ卵管水腫（プラセボ群）及び子宮ポリープ（本剤フレキシブル処方群）が各 1 例報告されていた。これらの TVUS の異常所見に関連する TEAE は発現割合が低く、評価には限界があったものの、群間で差は無いと考えられた。

---

e) 「出血性卵巣嚢胞」（MedDRA 基本語）は、治験責任（分担）医師により「卵巣チョコレート嚢胞」と報告され、MedDRA 下層語で「卵巣チョコレート嚢胞」とコードされた事象。

子宮内膜症に関連する出血性卵巣嚢胞 e)については、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群において、来院 10 までにそれぞれ 1 例及び 6 例、来院 10 から来院 17 までにそれぞれ 1 例及び 8 例に報告された。来院 17 においてプラセボ群で新たに出血性卵巣嚢胞 e)が認められた 8 例のうち、4 例はプラセボから本剤への切替え前に投与を中止した被験者であり、24 週時から 52 週時までで本剤投与期間中に当該異常所見が認められた被験者は 4 例であった。更に、その 4 例のうち 2 例は本剤への切替え後約 1 ヵ月で投与を中止した被験者であり、実質的には 24 週時から 52 週時までの本剤投与期間中にプラセボ群で当該異常所見が認められた被験者は 2 例と考えられた。これらのことを考慮すると、本剤投与期間中も子宮内膜症に関連する出血性卵巣嚢胞 e)が少数例に認められたものの（半年間で 1～2 例）、本剤フレキシブル処方群ではプラセボ群（半年間で 6 例）に比べ、当該 TEAE の発現割合は低いと考えられた。

試験 16114 の 24 週までの評価では、「異常（重大でない所見）」と判定された被験者の割合（来院 1→来院 10）は、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 1.9%（2/105 例）→0 及び 0→0.9%（1/106 例）、「異常（重大な所見）」と判定された被験者の割合（来院 1→来院 10）は、それぞれ 22.9%（24/105 例）→21.0%（22/105 例）及び 26.2%（28/107 例）→23.6%（25/106 例）であり、「異常」と判定された被験者の割合の投与前後の変化に処方間で差は無かった（5.3.5.1.3　PH-38457 Table 14.3.5/7）。

以上の比較・検討から、本剤をフレキシブル処方で投与することにより、TVUS 所見が悪化する可能性は低いと考えられた。

2.5.5.5.3.2 骨密度検査（DXA）

参照項目：2.7.4.4.3.2

骨密度のベースラインから 24 週時（来院 10）までの変化量（平均値±SD）に、本剤フレキシブル処方群とプラセボ群間（0.0038±0.0408g/cm^2 及び 0.0040±0.0243g/cm^2）、本剤フレキシブル処方群と本剤 28 日間周期処方群間（0.0066±0.0222g/cm^2 及び 0.0033±0.0189g/cm^2）に差は認められなかった。また、52 週までの併合解析における本剤フレキシブル処方群のベースラインから最終評価時までの変化量（平均値±SD、0.0126±0.00539g/cm^2）は、臨床上問題となるような変化ではなかった。

2.5.5.5.3.3 月経再来までの日数

参照項目：2.7.4.4.3.3

長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期において、治験薬投与終了後の月経再来までの日数（平均値±SD）は、試験 15457 では 33.3±10.4 日、試験 16117 では 34.5±7.7 日、併合解析では 33.8±9.2 日であった。

2.5.5.5.3.4 月経／性器出血

参照項目：2.7.4.4.3.4

試験 15457 における「月経／性器出血」を表 2.5.5- 13 に要約し、その詳細を以下に記載した。なお、試験 16114 において有効性の副次評価項目として評価した「出血パターン」は 2.5.4.5.2.2.5 に記載した。

表 2.5.5- 13 月経／性器出血の要約（参照期間：90 日）（24 週）（試験 15457、FAS）

	Reference Period	BAY 86-5300 Mean ± SD Median (Range)	Placebo Mean ± SD Median (Range)	Dienogest Mean ± SD Median (Range)
Number of bleeding/spotting days	1	27.4±14.7 23.0 (5 – 69)	25.1±8.2 23.0 (12 – 59)	43.4±21.3 38.0 (3 – 81)
	2	20.2±13.0 20.0 (0 - 73)	22.5±10.6 20.5 (6 – 81)	26.1±25.8 17.5 (0 – 89)
Number of bleeding days (excluding spotting-only days)	1	17.2±9.2 16.0 (3 – 49)	19.2±6.0 19.0 (8 – 41)	22.0±11.9 21.5 (2 – 55)
	2	11.3±8.8 10.0 (0 – 59)	16.9±7.9 16.0 (4 – 59)	7.6±11.2 10.0 (0 – 50)
Number of spotting-only days	1	10.2±8.4 8.0 (0 – 38)	6.0±5.1 5.0 (0 – 27)	21.4±16.8 14.0 (1 – 56)
	2	9.0±8.1 7.0 (0 – 42)	5.6±5.7 4.0 (0 – 34)	18.5±21.9 11.5 (0 – 76)
Number of bleeding/spotting episodes	1	2.5±1.2 2.0 (1 – 7)	3.1±1.0 3.0 (1 – 9)	2.8±1.7 2.5 (0 – 8)
	2	2.4±1.6 2.0 (0 – 7)	3.2±1.1 3.0 (0 – 7)	2.3±2.1 1.5 (0 – 7)
Mean length of bleeding/spotting episodes	1	8.7±4.4 9.0 (1 – 27)	6.8±2.5 6.3 (3 – 19)	26.9±25.3 17.5 (0 – 91)
	2	8.0±4.4 8.8 (0 – 30)	6.7±5.3 6.0 (0 – 50)	3.7±4.0 3.0 (0 – 15)
Maximum length of bleeding/spotting episodes	1	11.8±5.7 11.0 (1 – 35)	8.6±6.0 7.0 (5 – 56)	45.2±39.6 29.5 (0 – 145)
	2	10.1±5.0 10.0 (0 – 35)	7.7±5.2 7.0 (0 – 50)	6.3±7.8 3.5 (0 – 29)
Range of length of bleeding/spotting episodes	1	6.0±6.1 3.0 (0 – 24)	3.2±6.3 1.5 (0 – 53)	33.5±39.7 22.0 (0 – 144)
	2	3.8±4.7 2.0 (0 – 19)	2.1±2.2 1.0 (0 – 9)	4.2±7.5 0.0 (0 – 28)
Number of spotting-only episodes	1	0.7±0.9 0.0 (0 – 4)	0.3±0.9 0.0 (0 – 6)	0.9±1.1 1.0 (0 – 4)
	2	0.7±1.2 0.0 (0 - 5)	0.2±0.6 0.0 (0 – 3)	1.2±1.6 1.0 (0 – 5)
Mean length of spotting-only episodes	1	1.0±1.7 0.0 (0 – 10)	0.4±1.0 0.0 (0 – 5)	1.4±2.1 1.0 (0 – 10)
	2	0.8±1.4 0.0 (0 – 8)	0.3±0.8 0.0 (0 – 6)	2.2±3.9 1.0 (0 – 15)
Maximum length of spotting-only episodes	1	1.2±2.3 0.0 (0 – 13)	0.5±1.3 0.0 (0 – 7)	2.3±4.9 1.0 (0 – 25)
	2	1.0±1.8 0.0 (0 – 8)	0.3±0.9 0.0 (0 – 6)	3.1±5.9 1.0 (0 – 29)
Range of length of spotting-only episodes	1	0.6±1.8 0.0 (0 – 12)	0.2±0.7 0.0 (0 – 4)	1.7±4.7 0.0 (0 – 24)
	2	0.4±1.0 0.0 (0 – 4)	0.1±0.7 0.0 (0 – 6)	2.2±5.7 0.0 (0 – 28)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.5/10 - 14.3.5/20, 14.6.5/10 - 14.6.5/20

「点状出血又は出血の発現日数」（平均値±SD）は、最初の 90 日間で、本剤フレキシブル処方群、プラセボ群及びジエノゲスト群（以下、同順）で、それぞれ 27.4±14.7 日、25.1±8.2

日及び 43.4±21.3 日、続く 90 日間でそれぞれ 20.2±13.0 日、22.5±10.6 日及び 26.1±25.8 日であった。投与開始後 180 日間における本剤フレキシブル処方群での「点状出血又は出血の発現日数」は、プラセボ群と同程度であり、ジエノゲスト群に比べ数値的に少なく、その後、投与継続により、減少が認められた。しかし、日数減少の程度はジエノゲスト群に比べ顕著ではなかった（表 2.7.4.4- 14）。

「出血（点状出血を除く）の発現日数」（平均値±SD）は、最初の 90 日間でそれぞれ 17.2±9.2 日、19.2±6.0 日及び 22.0±11.9 日、続く 90 日間でそれぞれ 11.3±8.8 日、16.9±7.9 日及び 7.6±11.2 日であった。投与開始後 90 日間における本剤フレキシブル処方群での「出血（点状出血を除く）の発現日数」は、プラセボ群及びジエノゲスト群と比べて数値的に少なく、その後、投与継続により、減少が認められた。しかし、日数減少の程度はジエノゲスト群に比べて顕著ではなかった（表 2.7.4.4- 16）。

「点状出血のみの発現日数」（平均値±SD）は、最初の 90 日間でそれぞれ 10.2±8.4 日、6.0±5.1 日及び 21.4±16.8 日、続く 90 日間でそれぞれ 9.0±8.1 日、5.6±5.7 日及び 18.5±21.9 日であった。投与開始後 180 日間における本剤フレキシブル処方群での「点状出血のみの発現日数」は、数値的に見た場合、プラセボ群に比べて多く、ジエノゲスト群に比べて少なかった（表 2.7.4.4- 18）。

「点状出血又は出血の発現回数」（平均値±SD）は、最初の 90 日間でそれぞれ 2.5±1.2 回、3.1±1.0 回及び 2.8±1.7 回、続く 90 日間でそれぞれ 2.4±1.6 回、3.2±1.1 回及び 2.3±2.1 回であった。投与開始後 180 日間における本剤フレキシブル処方群での「点状出血又は出血の発現回数」は、数値的に見た場合、プラセボ群に比べて少なく、ジエノゲスト群との間では差は無かった（表 2.7.4.4- 20）。

「点状出血又は出血事象の平均期間」（平均値±SD）は、最初の 90 日間でそれぞれ 8.7±4.4 日、6.8±2.5 日及び 26.9±25.3 日で、続く 90 日間でそれぞれ 8.0±4.4 日、6.7±5.3 日及び 3.7±4.0 日であった。投与開始後 90 日間における本剤フレキシブル処方群での「点状出血又は出血事象の平均期間」は、数値的に見た場合、プラセボ群に比べて長く、ジエノゲスト群に比べて短かった（表 2.7.4.4- 22）。

「点状出血又は出血事象の最長期間」（平均値±SD）は、最初の 90 日間でそれぞれ 11.8±5.7 日、8.6±6.0 日及び 45.2±39.6 日、続く 90 日間でそれぞれ 10.1±5.0 日、7.7±5.2 日及び 6.3±7.8 日であった。最初の 90 日間における本剤フレキシブル処方群での「点状出血又は出血事象の最長期間」は、数値的に見た場合、プラセボ群に比べて長く、ジエノゲスト群に比べて短かった（表 2.7.4.4- 24）。

「点状出血又は出血事象の期間の範囲」（平均値±SD）は、最初の 90 日間でそれぞれ 6.0±6.1 日、3.2±6.3 日及び 33.5±39.7 日、続く 90 日間でそれぞれ 3.8±4.7 日、2.1±2.2 日及び 4.2±7.5 日であった。投与開始後 90 日間における本剤フレキシブル処方群での「点状出血又は出血事象の期間の範囲」は、数値的に見た場合、プラセボ群に比べて大きくジエノゲスト群に比べて小さかった（表 2.7.4.4- 26）。

「点状出血のみの発現回数」（平均値±SD）は、最初の 90 日間でそれぞれ 0.7±0.9 回、0.3±0.9 回及び 0.9±1.1 回、続く 90 日間でそれぞれ 0.7±1.2 回、0.2±0.6 回及び 1.2±1.6 回であった。投与開始後最初の 90 日間及びそれに続く 90 日間における「点状出血のみの発現回数」は、いずれの投与群でも少なかったものの、各群で大きな差は無いと考えられた（いずれも中央値が 0.0～1.0 回、第 3 四分位値が 0.0～2.0 回、最大値が 3～6 回）（表 2.7.4.4- 28）。

「点状出血事象のみの平均期間」（平均値±SD）は、最初の 90 日間でそれぞれ 1.0±1.7 日、0.4±1.0 日及び 1.4±2.1 日、続く 90 日間でそれぞれ 0.8±1.4 日、0.3±0.8 日及び 2.2±3.9 日であった。投与開始後最初の 90 日間及びそれに続く 90 日間における「点状出血事象のみの平均期間」は、いずれの投与群でも短かったものの、本剤フレキシブル処方群の日数（中央値が各 0.0 日、第 3 四分位値が各 1.0 日、最大値がそれぞれ 10 日及び 8 日）は、プラセボ群（中央値が各 0.0 日、第 3 四分位値が各 0.0 日、最大値がそれぞれ 5 日及び 6 日）との間に大きな差は無く、ジエノゲスト群（中央値が各 1.0 日、第 3 四分位値がそれぞれ 2.4 日及び 2.6 日、最大値がそれぞれ 10 日及び 15 日）に比べて短いと考えられた（表 2.7.4.4- 30）。

「点状出血事象のみの最長期間」（平均値±SD）は、最初の 90 日間でそれぞれ 1.2±2.3 日、0.5±1.3 日及び 2.3±4.9 日、続く 90 日間でそれぞれ 1.0±1.8 日、0.3±0.9 日及び 3.1±5.9 日であった。投与開始後最初の 90 日間及びそれに続く 90 日間における「点状出血事象のみの最長期間」は、いずれの投与群でも短かったものの、本剤フレキシブル処方群の日数（中央値が各 0.0 日、第 3 四分位値が各 1.0 日、最大値がそれぞれ 13 日及び 8 日）は、プラセボ群（中央値が各 0.0 日、第 3 四分位値が各 0.0 日、最大値がそれぞれ 7 日及び 6 日）との間に大きな差は無く、ジエノゲスト群（中央値が各 1.0 日、第 3 四分位値がそれぞれ 3.0 日及び 3.5 日、最大値がそれぞれ 25 日及び 29 日）に比べて短いと考えられた（表 2.7.4.4- 32）。

「点状出血事象のみの期間の範囲」（平均値±SD）は、最初の 90 日間でそれぞれ 0.6±1.8 日、0.2±0.7 日及び 1.7±4.7 日、続く 90 日間でそれぞれ 0.4±1.0 日、0.1±0.7 日及び 2.2±5.7 日であった。「点状出血事象のみの期間の範囲」、すなわち、個人内でのばらつきの中央値は各群においていずれも 0.0 日、第 3 四分位値は本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群ではいずれも 0.0 日、ジエノゲスト群ではいずれも 1.0 日であった。一方、最大値は、本剤フレキシブル処方群でそれぞれ 12 日及び 4 日、プラセボ群で 4 日及び 6 日、ジエノゲスト群で 24 日及び 28 日であった（表 2.7.4.4- 34）。

2.5.5.6 有害事象の予防、軽減、管理方法

本項では、本剤フレキシブル処方の、有害事象を含むリスク全般の管理方法として、医薬品リスク管理計画書（1.11 参照）の基本的な作成方針について記載する。個別のリスク及び管理方法に関する考察は、「2.5.6.3　リスク」の項にまとめた。

本剤フレキシブル処方は、既に月経困難症を効能・効果として承認されている本剤と同一成分含有のヤーズ配合錠と投与方法及び対象患者集団が若干異なるものの、以下の理由により両剤の安全性プロファイルに差異はないと考え、本剤フレキシブル処方の医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項(重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク)を、ヤーズ配合錠の医薬品リスク管理計画書と同一事項として設定した。

(1)　投与方法の違い

本剤の投与方法はフレキシブル処方を用いており、ヤーズ配合錠では 28 日間周期処方を用いている。フレキシブル処方と 28 日間周期処方では、休薬を開始する基準（フレキシブル処方では、投与開始後 25 日目から 120 日目の間で少なくとも 3 日間の連続する出血又は点状出血が認められた場合に 4 日間休薬、28 日間周期処方では、24 日間連続投与後に 4 日間休薬）が異なり、フレキシブル処方では、1 サイクル（新たな投与開始から休薬後の再投与開始まで）の長さが、28 日間周期処方に比べて長くなる。すなわち、フレキシブル処方では、本剤の連続投与期間が長くなり、休薬の頻度が低減する。これらの投与方法の違いが本剤の安全性に及ぼす影響につい

ては、国内外の臨床試験（試験 16114、試験 310882、試験 308683 及び試験 311642）において検討され、異なる投与方法間で有害事象発現のプロファイルに大きな違いは認められていない。また、投与方法の違いによる EE 及び DRSP の曝露量の違いは認められず、本剤投与後に認められる凝固・線溶系パラメータの変動についても投与方法による違いはなかった。更に、本剤フレキシブル処方製剤発売後に得られた市販後データに基づく安全性プロファイルは、ヤーズ配合錠で報告されている安全性プロファイルと大きく異なることはなかった（2.5.5.9、2.5.6.4 参照）。これらのことから、本剤の投与方法の違いによる安全性プロファイルに差異が生じる可能性は低いものと判断した。

(2)　対象患者集団の違い

ヤーズ配合錠の投与対象は月経困難症の患者集団であり、本剤フレキシブル処方では、月経困難症の患者集団に子宮内膜症の患者集団が加わる。しかしながら、ヤーズ配合錠の臨床試験において機能性月経困難症患者と器質性月経困難症患者で安全性に大きな違いは認められなかったこと、及び月経困難症患者を対象とした試験 16114 と子宮内膜症患者を対象とした試験 15457 の安全性の成績に大きな違いは認められなかったこと（2.7.4 参照）から、これらの対象患者集団の違いが本剤のリスクに影響する可能性は低いと考えた。一方、月経困難症の患者集団と子宮内膜症の患者集団を比較した場合、月経困難症患者全般（特に機能性月経困難症の患者集団）に比べ子宮内膜症の患者集団では、患者の年齢が高い傾向が認められた（2.7.4 参照）。本剤の重要なリスクの 1 つである血栓症関連のリスクは年齢の上昇と共に増加することが知られており、この点については、ヤーズ配合錠の添付文書と同様に本剤の添付文書案の「慎重投与」の項中で注意喚起を行っている。

(3)　本剤フレキシブル処方及びヤーズ配合錠発売後の市販後安全性情報

本剤フレキシブル処方及びヤーズ配合錠発売後の本剤の安全性情報については、2.7.4.6 及び 2.5.5.9 にまとめた。

国外における本剤フレキシブル処方の市販後の安全性プロファイルは血栓症関連事象も含め、国内外における 28 日間周期処方の安全性プロファイルと比べて大きく異なるものではなかった。

2.5.5.7 長期投与時の安全性

「有害事象発現に対する投与量、投与方法及び投与期間の関係」の項（2.5.5.3.4）で記載したように、特に遅延して発現する傾向を示す TEAE は認められず、懸念される有害事象が新たに発現する傾向はないと考えられる。

また、本剤をフレキシブル処方で 52 週間までの長期にわたって投与した場合の TEAE は、24 週までの結果から予測される範囲内の種類及び発現割合であり、52 週を超えて長期に投与した場合においても、この傾向が続く可能性が高いと考えられた。

更に、国外においては、避妊を望む女性に本剤フレキシブル処方を投与したときの忍容性は高く、2 年間まで投与したときの安全性プロファイルは他の EP 配合剤で知られているものと同様であったことが報告されている[49)]。これらのことから、本剤は、用法の違いにかかわらず、長期投与が可能な製剤であると考えられた。

2.5.5.8 依存性、薬物乱用、過量投与、反跳現象

試験 15457 及び試験 16114 では、1 日の規定用量を超えた投与は報告されなかった。非臨床試験において、過量投与に伴う重篤な障害が予想される所見は得られていない。経口避妊薬の一般的な使用経験から、過量投与により、嘔気、嘔吐、及び若年女性での性器出血を起こすことがある。特定の解毒剤がないことから、症状にあわせて処置を行う必要がある。本剤（DRSP 3mg/EE 0.020mg）の配合成分である DRSP 及び EE の非臨床試験において依存性を示すデータはない。市販の DRSP 製剤及び EE 製剤に関して依存性、離脱症状や乱用の報告はない。

試験 15457 及び試験 16114 では、投与中止に起因する有害事象は報告されていない。ただし、ヤーズ配合錠を 4 周期（試験 310283：報告書番号 A41540）あるいは 13 周期（試験 310284：報告書番号 A41541　改訂 1）投与した月経困難症患者において、投与中止 1 周期後の月経困難症スコアの合計は、投与中に比べベースライン値に近い値を示し、ヤーズ配合錠の月経困難症に対する有効性は、投与中止後減弱あるいは消失することが示唆された。このことから、本剤をフレキシブル処方で投与した場合においても、投与中止により子宮内膜症又は月経困難症の症状の再燃あるいは悪化の可能性がある。

2.5.5.9 市販後データ

本剤フレキシブル処方の国外における承認適応症は「避妊」、「避妊を望む女性における中等度尋常性ざ瘡の治療」、「避妊を望む女性における月経前不快気分障害の症状の治療」、及び「避妊を望む女性における月経困難症の治療」であり、また、販売国は 4 ヵ国であるためこれまでに集積された市販後データ（30,351 婦人年）は 28 日間周期処方に比べ、使用経験が少ない（2015 年 9 月 6 日カットオフ）。

世界における本剤フレキシブル処方の市販後の安全性データは限られているものの、自発報告から得られた主な有害事象（表 2.7.4.6- 2）はこれまでに 28 日間周期処方で知られている有害事象と異なるものではなかった。また、血栓塞栓症関連事象の推定報告頻度（2.64 件/10,000 婦人年）も、28 日間周期処方について推定されている頻度（8.1 件/10,000 婦人年）を超えるものではなかった（2015 年 9 月 6 日カットオフ、介入臨床試験の被験者を除く）。これらのことから、本剤フレキシブル処方の市販後の安全性プロファイルは血栓症関連事象も含め、28 日間周期処方の安全性プロファイルと比べて大きく異なるものではないと考えられた。

なお、国内においては、28 日間周期処方（ヤーズ配合錠）の市販後（2010 年 11 月販売開始）、3 例の血栓症関連事象による死亡例が報告された時点（2014 年 1 月）で安全性速報を配布し、添付文書の「使用上の注意」に「警告」を新設するなどの安全対策を講じた。その後、2 例の死亡例が報告されたが、1 例は安全性速報の配布前の発現例であり、他の 1 例は、冠動脈の高度の陳旧性石灰化を来たしていたことから、これが一因となった可能性も疑われる動脈性血栓関連事象（急性心筋梗塞）の報告例であった。

2.5.5.10 安全性の結論

評価資料とした試験 15457 及び試験 16114 における安全性プロファイルは、EP 配合剤で知られているものと異なるものではなく、新たな対象集団である子宮内膜症患者への適用、及び本剤の投与方法の変更（フレキシブル処方）により、新たな安全性上の問題点は認められなかった。

試験 15457 において、治験薬と関連ありと判断された重篤な TEAE である肺塞栓症及び深部静脈血栓症については、添付文書などにより注意喚起を行うことに加え、患者カードなどにより、血栓症の発現及び重篤化を最小限に抑える必要がある。また、適切な市販後の調査によりリスク評価を継続することも重要と考える。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 背景

2.5.6.1.1 疾患又は病態

子宮内膜症の症状は、下腹部痛、腰痛、排便時痛及び性交痛などの疼痛症状のほか、不妊症など多岐にわたり、更に、長期間継続するものも多い。このうち、疼痛は最も一般的な症状であり、子宮収縮を伴う月経時だけでなく、月経時以外にも感じられる。多岐にわたる疼痛は、活動度、睡眠など、QOL に及ぼす影響も大きく、社会的影響や経済的損失も少なくない。

月経困難症は、月経に伴って起こる諸症状の総称であり、月経痛だけでなく、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、下痢、いらいら及び憂うつなどの随伴症状も引き起こす。原因により、器質性と機能性に分類され、発症時期、あるいは月経痛の性質などに差が認められるものの、全般的な症状に大きな違いはない。これらの症状は、閉経までの間、毎月ほぼ定期的に起こるため、QOL の低下を招く。

厚生労働科学研究の調査[15)]によると、月経困難症の症状に対して何らかの医学的介入が必要な女性は全体の 3 分の 1 に達し、全体の約 4 分の 1 で過去半年間において労働や学業への影響があったとされている。また、近年約 2 万人の日本人女性を対象に行われた月経関連症状に関する調査[16)]では、月経があると回答した女性のうち、17.2%の女性が最近 3 ヵ月以内に月経関連症状による労働への影響があったと回答した。このように、月経随伴症状が家事、労働、学業及び女性の QOL に及ぼす影響は大きく、女性の社会進出が強く求められている日本の現状において、経済的負担を含め、社会的にも大きな影響を及ぼしている。

2.5.6.1.2 現在の治療法

子宮内膜症の根本的治療は、外科的療法による病変の除去以外にないが、再発率は高い。薬物療法は、疼痛の緩和とそれに伴う QOL の改善を主たる目的として使用される。また、子宮内膜症に関連する不妊症の薬物療法による改善効果は、臨床的に確立されていない。

月経困難症の治療は、器質的疾患の外科的治療が優先される場合を除き、薬物療法が主体であり、疼痛緩和とそれに伴う QOL の改善が主たる治療目的となる。

これらの疾患に対する薬物療法は、疼痛緩和を主要目的とし、諸症状の管理を目指すものであることから、長期投与が可能であること、QOL の低下をもたらす副作用が少ないことが求められる。しかし、子宮内膜症の治療薬として汎用されてきた GnRH アゴニストは、低エストロゲン症状をきたすことから、投与期間に制限がある。ジエノゲストは、子宮内膜症に対する有効性が確立され広く使用されるようになった製剤であるが、プロゲスチン単剤特有の、投与開始初期における連続する出血は治療の中止や QOL の低下を招く恐れが高い。一方、EP 配合剤は、月経困難症の治療薬として、近年日本のガイドラインでも推奨されるようになったが[50)]、すべて 28 日間周期投与であり、消退出血に伴う諸症状の改善には、QOL の観点からより好ましい用法が望まれ

る。以上より、これらの疾患に伴う疼痛を主とする諸症状の緩和に有効であり、長期投与が可能、かつ副作用による QOL の低下を招きにくい治療薬が求められている。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 子宮内膜症におけるベネフィット

本剤フレキシブル処方の子宮内膜症患者に対する重要なベネフィットは、子宮内膜症に伴う様々な種類の疼痛を改善することである。これまでに行われた子宮内膜症患者を対象とした臨床試験では、Biberoglu KO と Behrman SJ によるスコア[51]を基本とし、月経痛、慢性骨盤痛及び性交痛の 3 項目により疼痛に対する有効性が評価されてきた。一方、本申請の評価資料とした試験 15457 では、主要評価項目及び 9 項目の副次評価項目により、疼痛を多面的に評価し、本剤フレキシブル処方の子宮内膜症に伴う疼痛に対する幅広い緩和効果が示された。

更に試験 15457 では、子宮内膜症の診断に用いられる婦人科的検査所見における改善効果に加え、作用機序に関わる効果として、卵胞成熟抑制作用及び排卵抑制作用を示唆する内因性ホルモンレベルの低下、及び子宮内膜の菲薄化が認められた。また、QOL の改善や本剤フレキシブル処方が有効であった被験者の割合、並びに治験責任（分担）医師及び被験者による治療の評価からも、疼痛に対する有効性を支持する結果が得られた。

2.5.6.2.2 月経困難症におけるベネフィット

本剤フレキシブル処方の月経困難症患者に対するベネフィットは、低用量 EP 配合剤の 28 日間周期処方での消退出血に伴う諸症状（主に疼痛）の頻度を減少できることである。低用量 EP 配合剤を用いても、月経困難症の症状は完全に消失するものではなく、試験 16114 では用法に関係なく消退出血時にある程度の症状が残ることが示された。すなわち、低用量 EP 配合剤を用いても、月経中の月経困難症の症状は残る。本剤フレキシブル処方は、症状の緩和効果そのものは従来の 28 日間周期処方と同程度の水準を維持しつつ、疼痛頻度を減少させ、患者の負担を軽減することにより、全体的な QOL 向上に有効であることが示された。

2.5.6.2.3 出血パターンについて

月経困難症を対象とした、国内第Ⅲ相比較試験である試験 16114 及び国外第Ⅲ相試験である試験 310882 において、一定期間あたりの出血日数は、28 日間周期処方群に比べフレキシブル処方群で少ないことが示された。出血事象の多くは消退出血であり、月経困難症患者の消退出血の頻度をより減少させることはフレキシブル処方のベネフィットといえる。

避妊を目的とした国外第Ⅲ相試験である試験 308683 及び試験 311642 では、本剤フレキシブル処方群での出血／点状出血の日数は、28 日間周期処方群に比べて少ないのみでなく、延長周期処方群、あるいはフレキシブル S&G（Stop and Go）処方群と比べても少なかった。このように、本剤フレキシブル処方は出血パターンに関して最も好ましい用法と考えられる。

消退出血のほかに、投与中に起こる予期せぬ出血／点状出血は、使用者の QOL を低下させるホルモン製剤特有のリスクとして一般的に知られている。試験 15457 において、投与開始初期の出血／点状出血の日数がジエノゲストに比べ少ないことも本剤フレキシブル処方のベネフィットといえる。特にジエノゲスト群の 30 日ごとの参照期間におけるデータでは、投与開始 24 週間のうち 4 参照期間で、出血／点状出血の日数の最大値が 30 日であり、これらの参照期間では 30 日間毎日出血した被験者がいたことを意味している。また、第 3 四分位値が 20 日以上、すなわち 4

分の 1 以上の被験者が 30 日中 20 日以上出血した参照期間が 3 期間あることから、ジエノゲスト群ではかなりの被験者において出血／点状出血が長期間連続していたことがわかる。一方、本剤フレキシブル処方群では、最大値が 30 日であった参照期間が 3 期間あるものの、第 3 四分位値は第 1 参照期間が 17 日その後の期間中は 24 週間まで 10～12 日であった。更に、ジエノゲストの処方では、不正出血が生じた場合でも投与を継続し、自然に止まるのを待つ、あるいは症状により出血の原因を精査することになる。これに対し、本剤フレキシブル処方では、出血が生じた場合にはそれに続く休薬によって消退出血を起こすことで、出血を管理することが可能である。ホルモン製剤に一般的な投与中に出血を休薬により管理できることも本剤フレキシブル処方のベネフィットの一つと考える。以上より、QOL の観点から、投与開始初期における出血パターンは、本剤フレキシブル処方の方がジエノゲストよりも好ましいと考えられる。

2.5.6.2.4 長期投与について

試験 15457 及び試験 16114 において、投与開始後 24 週までの有効性が投与 52 週時にも維持されていたことが示され、投与を継続することで治療効果が維持されることが示唆された。

安全性について、試験 15457 及び試験 16114 では、治験薬と関連のある TEAE の多くは投与開始後 24 週以内に報告されており、52 週まで投与を継続することによる発現割合の増加もわずかであった。このことから、長期投与により有害事象に関連するリスクが上昇する可能性は低いと考えられる。

更に、本剤はこれまで国内外で多くの長期投与がされており、適応症の違いや用法の違いにかかわらず、長期投与時においてもベネフィットがリスクを上回ることが知られている。

このように、有効性及び安全性の観点から、本剤フレキシブル処方は子宮内膜症に伴う疼痛及び月経困難症の長期のマネジメントに適していると考えられる。

2.5.6.2.5 妊娠リスクの最小化

ホルモン製剤使用中の妊娠のリスクは可能な限り最小化する必要がある。試験 15457 及び試験 16114 では、本剤フレキシブル処方により内因性エストロゲンレベル及びプロゲステロンレベルが、それぞれ卵胞成熟抑制及び排卵抑制を示唆するレベル以下にまで低下した。これらの結果は、試験 310283 で 28 日間周期処方について示された結果と同様であった。国外試験（試験 308683、試験 311642）では、本剤フレキシブル処方による避妊効果が示されており、その効果は 28 日間周期処方と同様であった。

日本人における、本剤フレキシブル処方の避妊効果を検証する臨床試験は行っていないものの、前述の結果より、本剤フレキシブル処方投与中の妊娠の可能性は低いと考えられる。

2.5.6.2.6 ベネフィット評価の限界と臨床試験でのアプローチ

試験 15457 において、子宮内膜症患者のベースラインにおける最も高度な疼痛の程度は、毎日記録した eDiary による VAS の平均値では、77～78mm であった。これに対し、来院ごとに記憶に基づいて前回の来院から当該来院までの最も高度な疼痛を評価した VAS の平均値では、約 60mm

であり明らかな差が認められた。一方、VAS 値と NRS 値は評価方法が同じであれば対応する結果（VAS 値は NRS 値のほぼ 10 倍の値）が得られた。ジエノゲストの効果（来院ごとの評価）について、VAS 値のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、プラセボを対照として二重盲検下で行った国外試験では－27.4±22.9mm（12 週時）、GnRH アゴニストを対照として二重盲検下で行った国内試験では－30.2±31.8mm（24 週時）であった[52,53]。一方、非盲検下で行った試験 15457 では－40.3±27.8mm（来院 3 から来院 7 の変化量）であり、二重盲検下で行った国内外の 2 試験の結果と差が認められた。なお、ベースラインでの平均値（±SD）は上述の国外試験では 56.8±18.0mm、試験 15457 では 60.1±24.0mm で差はなかった。上述のジエノゲストの国外試験及び国内試験は承認前の二重盲検試験であり、一方、試験 15457 はジエノゲストの承認後、臨床現場に定着した後の非盲検試験であることから、試験 15457 のジエノゲストの疼痛評価の結果にはこれらのことが影響したものと推察される。このように、疼痛の評価は被験者の主観的評価に基づくものであり、異なる条件下、異なる方法で得られたデータの直接比較は、科学的妥当性を欠くのみならず、誤った結論を導く可能性も否定できない。

試験 15457 では、子宮内膜症に伴う疼痛を、出血の有無、疼痛の種類など、様々な角度から評価し、同一条件、二重盲検下でプラセボとの比較を行い、疼痛評価における主観的要素の極小化を図った。その結果、それぞれの評価により効果の程度の群間差は異なるものの、いずれの評価においても、本剤フレキシブル処方群の成績はプラセボ群の成績を上回っており、本剤フレキシブル処方が子宮内膜症に伴う疼痛の緩和に有効であることが示された。

試験 16114 は、試験実施上の困難性を考慮し、非盲検下で実施した。更に、月経痛及び骨盤痛を含む有効性の評価は被験者の主観的な評価に基づくものである。したがって、試験 16114 の有効性評価からこれらの影響の可能性を排除することは困難と考えられた。

このことから、試験 16114 では、主要評価項目である「月経痛を伴う日数」に加えて、副次評価項目として月経痛の程度及び出血との関係から月経痛又は骨盤痛を伴う日数を多面的に評価することにより、非盲検試験及び主観的な評価の限界を補うことを計画した。その結果、いずれの評価項目においても、140 日の評価期間における本剤フレキシブル処方群での骨盤痛を伴う日数は、28 日間周期処方群における日数を下回っており、本剤フレキシブル処方が骨盤痛を伴う日数の低減に有効であることが示された。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 EP 配合剤に関連する血栓症（血栓塞栓症を含む）のリスク

EP 配合剤の使用と血栓症リスクとの関連については、これまでの疫学研究から、よく知られている。

EP 配合剤についての前向きコホート研究では、静脈血栓症リスクの上昇は、主に投与開始後 3 ヵ月間に起こることが示されており、EP 配合剤の服用を初めて開始した場合、あるいは 4 週間以上の休薬の後に、同じあるいは異なる EP 配合剤の服用を再開した場合にリスクが上昇する。低用量 EP 配合剤の服用者における静脈血栓症のリスクは、EP 配合剤を服用していない非妊娠女性の 2～3 倍であるが、妊娠や出産に伴うリスクに比べると低いと報告されている[47,48,54,55]。

EP 配合剤に伴う静脈血栓症のリスクにはエストロゲン成分が関与するといわれている。一方、プロゲスチンの種類による静脈血栓症のリスクの違いについては、未だ科学的な議論が残されている。DRSP 含有 EP 配合剤と LNG 含有 EP 配合剤における静脈血栓症リスクを比較した種々の疫学研究が行われており、差はないという報告から DRSP 含有 EP 配合剤ではリスクが約 3 倍上昇す

るという報告まである[48,56,57,58,59,60,61,62]。このうち一部の研究では[59,60,62]、試験デザインに重大な限界があったにもかかわらず、起こりうるバイアスについての適切な対応がなされていない。一方、YAZ について検討した International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives (INAS-OC)[58]を含め、避妊を目的とした EP 配合剤の大規模前向きコホート試験 3 試験などからは、DRSP 含有 EP 配合剤における静脈血栓症リスクは LNG 含有 EP 配合剤を含むその他の EP 配合剤におけるリスクと同程度であるという有力なエビデンスが得られている[48,56,57,58,61]。このように、これまでの報告からは、EP 配合剤の種類の違いによって静脈血栓症リスクに差があることを支持する結論的なエビデンスは得られていない。

試験 15457 では、1 例の肺塞栓症併発例を含む、計 2 例の深部静脈血栓症を認めた。2 例とも本剤フレキシブル処方の投与開始から約 3 ヵ月後の発現であり、EP 配合剤投与開始後の血栓症の発現リスクが高いと考えられている 3 ヵ月以内[48]での発現であった。また、1 例は年齢が 45 歳で、加齢と共に血栓症のリスクは高くなることが知られていることから[63,64,65]、血栓症のリスクが高かったと考えられる。試験 16114 では血栓症（血栓塞栓症を含む）の有害事象は認められなかった。凝固線溶系臨床検査値について、試験 15457 で臨床検査値異常を示した被験者の割合が本剤フレキシブル処方群でプラセボ群に比べて 10%以上高かった項目は、プラスミノーゲン活性（高値）、プロテイン C（高値）、D ダイマー（高値）、プロテイン S（低値）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（低値）であり、これまで 28 日間周期処方で知られている変動と同様であった。試験 16114 においても、本剤フレキシブル処方群における凝固線溶検査値における変動は、本剤 28 日間周期処方群と同様であった。

休薬期間の頻度を少なくすることにより、より安定したホルモンレベルが維持され、ホルモンの変動はより少なくなる。米国では 2003 年以来、いくつかの経口避妊配合剤（COC）で、延長処方が承認されている。これらのほとんどの製剤では、84 日間の連続した実薬の投与に続き 7 日間の休薬期間を置くことが求められている。変法として、休薬期間にプラセボの代わりに低用量の EE 錠（10μg）の服薬を行う製剤もある。2007 年からは、レボノルゲストレル 90μg と EE 20μg を含有する配合剤の 365 日間連続投与が米国で可能になった。COC の延長投与の導入の後、新たな処方に関する使用経験が蓄積されつつある[66,67,68]。現在のところ、従来の 28 日間周期処方に比べて COC の延長周期処方での血栓症リスクが高い、あるいは低いことを示唆する証左は得られていない。一方、疫学的研究では、4 週間あるいはそれ以上の休薬期間の後、静脈血栓症のリスクは上昇する傾向にあることが見出されている[54]。このことから、ホルモンの変動は静脈血栓症のリスクに対しマイナス効果を及ぼす可能性があるという仮説が導かれる。したがって、フレキシブル処方により休薬期間の頻度を下げることが血栓症のリスクを上昇させる可能性は低いと考えられる。

世界における本剤フレキシブル処方使用時の血栓症の自発報告頻度（介入臨床試験の被験者を除く）は、2.64 件/10,000 婦人年（2015 年 9 月 6 日データカットオフ）であり、本剤の 28 日間周期処方での 8.1 件/10,000 婦人年と比べ増加はみられていない。

国外試験の試験 308683 における血清中薬物濃度解析の結果、本剤フレキシブル処方での EE 及び DRSP の曝露量は本剤 28 日間周期処方時と同様であることが示された。また、同試験において、D ダイマー値、プロトロンビン・フラグメント値、ファクターⅦ活性値及びプロテイン C 活性値の増加、及び活性化プロテイン C 抵抗性及びプロテイン S 活性値の減少は、本剤フレキシブル処方群、28 日間周期処方群、及び延長周期処方群で同程度であり、また、凝固系パラメータの変動はこれまで知られている COC によるものと同様であることが示された。この結果は、EE/ジエノゲスト配合剤を従来の処方と延長周期処方とで比較し、凝固系の変数への影響は 3 ヵ月以内に定常状態に達すること、投与開始後 3 ヵ月から 12 ヵ月にわたって認められるこの影響は、従来の処方と延長周期処方とで実質的に差のないことを明らかにした Wiegratz ら[69]の報告と一致していた。

以上より、本剤をフレキシブル処方により投与した場合の血栓症のリスクは、28 日間周期処方の場合と同様であると考えられる。

本剤の薬物動態についての民族差は認められておらず、DRSP 代謝に関与する酵素についても、民族差が懸念される CYP2C19 は関与しないことが知られている。本剤 28 日間周期処方の市販後データでは、国内自発報告での血栓症関連の副作用の累積報告頻度は 9.5 例／10,000 婦人年であり、異なる国における自発報告データは報告プロセスが異なることからも比較は困難であるものの、国外での本剤 28 日間周期処方での血栓症の累積報告頻度である 8.1 件／10,000 婦人年と同様であった。

以上より、非日本人と比べて日本人における血栓症リスクが高い可能性は低いと考える。

子宮内膜症及び月経困難症は、深部静脈血栓症関連のガイドライン[70,71]にもリスク因子としては挙げられておらず、これらの疾患と深部静脈血栓症リスクの関連は明らかではない。また子宮内膜症を含む器質性月経困難症患者においても、検索した限り血栓症のリスクの上昇は報告されていない。また、国内外の自発報告および国外前向き試験の結果から、本剤の 28 日間周期処方を国内において月経困難症に対して使用した場合と、国外において避妊を目的として使用した場合とで、血栓症のリスクに差があるとは考えにくい。これらのことから、本剤を子宮内膜症及び月経困難症に対して使用した場合の血栓症のリスクが避妊目的で使用した場合と比べて上昇する可能性は低いと考える。

以上より、月経困難症あるいは子宮内膜症の日本人に対して、本剤をフレキシブル処方で投与したときの血栓症のリスクは、これまでに EP 配合剤を、避妊目的、あるいは月経困難症に対して投与した際に一般的に知られている血栓症のリスクと異ならないと考える。ただし、試験 15457 及び試験 16114 の被験者背景（2.5.4.4 及び表 2.7.4.1- 12 参照）からも示唆されるように、一般的に、子宮内膜症患者は月経困難症患者に比べて年齢層が高く、背景因子として血栓症のリスクが高い患者がより多く含まれると考えられる。したがって、このような患者、特に 40 歳以上の患者に本剤を投与する場合には治療上のリスク・ベネフィットを十分に考慮する必要があることを添付文書に記載することとした。

2.5.6.3.2 EP 配合剤に関連するその他の潜在的リスク

EP 配合剤に関連するその他の重要な潜在的リスクとして、乳癌、良性及び悪性の肝腫瘍、子宮頸癌が知られている。試験 15457 及び試験 16114 では、これらの有害事象は報告されていない。また、試験 15457 及び試験 16114 において、これまで EP 配合剤の副作用として知られている悪心、頭痛、性器出血などの事象について、本剤をフレキシブル処方により投与された子宮内膜症患者又は月経困難症患者で特別に発現割合が高い事象は認められなかった。また、試験 15457 及び試験 16114 の併合解析の結果から、子宮内膜症を含めた器質的疾患の有無など、本剤フレキシブル処方が対象となる患者集団に特有の背景因子による有害事象の種類や発現割合に差は認められなかった。

2.5.6.3.3 DRSP の薬理作用に関連するリスク

DRSP は、プロゲスチンの中で、天然プロゲステロンに最も近い受容体結合プロファイルを示す。また、抗アンドロゲン作用のほかに抗ミネラルコルチコイド作用があることから、特に本剤と他剤を併用した場合には高カリウム血症を惹起するリスクがある。このため、腎機能に障害の

ある患者では特に注意を要する。試験 15457 及び試験 16114 において、計 11 例が本剤フレキシブル処方投与中に血清カリウム値が異常高値を示した（52 週データ）。しかし、いずれも異常値は一過性であり、関連する心血管系事象も見られなかったことから、臨床的に問題はないと考えた。

2.5.6.3.4 器質性月経困難症及び子宮内膜症の患者におけるリスク

子宮内膜症及び月経困難症の患者が有する器質的疾患のなかには、エストロゲン／プロゲストゲン依存性のものが含まれる。本剤は EP 配合剤であり、エストロゲン及びプロゲスチンを含有するため、これらの器質的疾患を悪化させるリスクがある。試験 15457 及び試験 16114 において、TVUS により子宮筋腫、子宮腺筋症、及び子宮内膜症に関連する出血性卵巣嚢胞[f)]の悪化の可能性について検討した結果、本剤をフレキシブル処方で投与することにより TVUS 所見が悪化する可能性は低く、器質的疾患を悪化させるというエビデンスは得られなかった。

2.5.6.3.5 リスク評価の限界

臨床試験に基づくリスク評価は、被験者数及び投与期間が限られていることから、特に発現頻度が低い（例えば 10 例/10,000 婦人年程度）有害事象などについての評価は困難であることが多い。更に、臨床試験では治験薬投与はウォッシュアウト期後に開始されることが多いこと、血栓症など、投与開始初期に発現することの多い有害事象は試験期間の早期に多く発現すると考えられることから、早期に発現する有害事象の発現割合を長期投与時の発現割合に一般化することは困難である。

本剤フレキシブル処方の市販後の安全性情報は限られている。すなわち、本剤フレキシブル処方が市販されている国は世界で 4 ヵ国にすぎず、市販後情報が得られている国は世界でオーストラリア１ヵ国のみであるため、市販後での曝露量が限られている。また、本剤 28 日間周期処方の月経困難症に対する安全性情報は、日本を含め数ヵ国に限られている。また、市販後における自発報告に基づく安全性情報はメディアなどの影響を受けやすいことから報告時期により大きく変動することに加え、製剤の認知度や自発報告の報告プロセスが国によって異なることも、製剤のリスク評価を困難にすると考えられる。

このため、市販後調査により症例を更に積み重ねることにより、より詳細なリスク評価を行う必要があると考える。

2.5.6.4 リスクの管理方法

ヤーズ配合錠で行っている管理方法と同様、血栓症のリスクを最小化する方策として、添付文書の「警告」、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに、血栓症に関する注意を記載して注意喚起を行うことと

---

f）「出血性卵巣嚢胞」（MedDRA 基本語）は、治験責任（分担）医師により「卵巣チョコレート嚢胞」と報告され、MedDRA 下層語で「卵巣チョコレート嚢胞」とコードされた事象。

する。これらに加え、患者携帯カードなどの患者向け資材の作成、及び配布を行うことにより、更に血栓症の発症及び重篤化のリスクを低減することを計画している。

本剤をフレキシブル処方で投与中に、下肢の急激な疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害などの血栓症が疑われる症状が認められた場合には、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診すること、また、本剤服薬中は患者携帯カードを携帯し、他の診療科、医療機関を受診する際には提示することを、処方医師及び患者に周知することで、できるだけ早期に血栓症を発見し、重篤化を防ぐことが可能である。

また、ヤーズ配合錠と同様、重要な潜在的リスクと考えられる、乳癌、良性及び悪性の肝腫瘍、子宮頸癌、高カリウム血症、及び子宮内膜症あるいは器質性月経困難症の悪化について、添付文書に記載し、注意喚起を行うこととする。

更に、市販後調査及び自発報告により本剤フレキシブル処方の安全性プロファイルを評価することにより、さらなるリスク評価を行っていく予定である。

本剤フレキシブル処方のリスクは、適切なリスク管理が行われれば、これまでに EP 配合剤で知られているリスクと同程度であると考える。

2.5.6.5 ベネフィット／リスクのバランス

2.5.6.5.1 ベネフィット及びリスクの要点並びにベネフィットとリスクの比較

本剤フレキシブル処方の重要なベネフィットは、子宮内膜症患者集団においては、子宮内膜症に伴うあらゆる種類の疼痛が確実に緩和されることであり、月経困難症患者集団においては、従来の処方に比べ月経痛の頻度が改善されることである。これらのベネフィットは、いずれも患者の QOL の向上につながる。一方、本剤フレキシブル処方の重要なリスクは血栓症で、非常にまれではあるが死に至ることもある。しかしながら、血栓症のリスクは、本剤の 28 日間周期処方を含む EP 配合剤でこれまで知られていたリスクであり、上述のとおり、処方の違い、対象患者集団の違いによりリスクが上昇する可能性は低い。また、適切なリスク管理により、血栓症の発現を低減させ、発現後の重篤化を低減できる。その他のリスクは、従来から知られている EP 配合剤のリスク、ヤーズ配合錠のリスクから予想されるものであり、適切な管理が可能である。

これらのことから、リスクを適切に管理することにより、本剤フレキシブル処方のベネフィットはリスクを上回ると考えられる。

2.5.6.5.2 現行の治療法全般における予想される位置付け

本剤フレキシブル処方は、子宮内膜症に対する現行の薬物療法において、子宮内膜症に伴う疼痛の改善が期待でき、GnRH アゴニストの欠点である長期継続使用の禁止、及びプロゲスチン単剤の欠点である投与開始初期の連続した性器出血の両方を克服できる製剤として、新たな選択肢を提供するものである。

本剤フレキシブル処方は、月経困難症に対する現行の薬物療法における第一選択肢である低用量 EP 配合剤と同程度の症状緩和効果が期待できることに加え、従来の 28 日間周期処方に比べ月経痛の頻度低減が可能な製剤として新たな選択肢を提供するものである。

また、本剤フレキシブル処方は、いずれの患者集団においても、現行治療法でのメディカルニーズに対応できる製剤として女性の QOL 改善に貢献できることが期待される。

2.5.6.5.3 推奨用法・用量の選択について

本剤の用量については、子宮内膜症患者を含む月経困難症患者を対象としたヤーズ配合錠の臨床試験で検討され、妥当性が確認された（2.7.3.A.4 参照）。また、ヤーズ配合錠の用量は、ホルモン剤による治療中の妊娠リスクをより低く抑えることができ、安全性の観点からも推奨される。本剤のフレキシブル処方は、国外での臨床試験結果及び文献報告に基づいて決定した。フレキシブル処方は、従来の 28 日間周期処方に比べ投与中の出血／点状出血日数を低減するだけでなく、EP 配合剤の連続投与は 28 日間周期投与に比べ子宮内膜症に伴う疼痛の緩和において優れていることが報告されている [21)]。また、月経困難症に対しても試験 16114 と同様な結果が国外でも得られている（2.7.3.A.4 参照）。

試験 15457 及び試験 16114 において、子宮内膜症及び月経困難症に対する本剤フレキシブル処方の有効性がそれぞれ示されたことから、子宮内膜症患者及び月経困難症患者に対して本剤フレキシブル処方を用いることは妥当と考えられた。上述のとおりフレキシブル処方により本剤のリスクが上昇する可能性は低いことから、安全性の観点からも、本推奨用法・用量は妥当と考えられた。

2.5.6.6 全体を通じてのまとめ

以上のことから、リスクを適切に管理することにより、本剤フレキシブル処方のベネフィットはリスクを上回ると期待され、子宮内膜症に伴う疼痛及び月経困難症の薬物療法における有用な選択肢を新たに提供できると判断した。

2.5.7 参考文献

1) 産科婦人科用語集・用語解説集　改訂第3版, 日本産科婦人科学会編 2013:214 (5.4.1に添付)

2) 子宮内膜症取扱い規約　第2部　治療編・診療編, 日本産科婦人科学会編 金原出版株式会社 2010:1-2 (5.4.2に添付)

3) Treloar SA et al., Am J Obstet Gynecol 2010:202:534.e1-e6 (5.4.3に添付)

4) 百枝幹雄, 産科と婦人科 2005:72(3)294-301 (5.4.4に添付)

5) 小畑孝四郎, 産科と婦人科 2005:72(3):302-309 (5.4.5に添付)

6) 谷口文紀ら, 産婦人科治療 2011:102(3):221-228 (5.4.6に添付)

7) 子宮内膜症取扱い規約　第2部　治療編・診療編, 日本産科婦人科学会編 金原出版株式会社 2010:15-16 (5.4.7に添付)

8) 松本貴ら, 産科と婦人科 2008:75(1):62-71 (5.4.8に添付)

9) 子宮内膜症取扱い規約　第2部　治療編・診療編, 日本産婦人科学会編 金原出版株式会社 2010:38-42 (5.4.9に添付)

10) 木村文則ら, 産婦人科治療 2011:102(3):249-254 (5.4.10に添付)

11) 低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬ガイドライン (2015 年度版) 日本産科婦人科学会　2015:40 (5.4.11に添付)

12) Davis L et al., Cochrane Database Syst Rev 2008:3:1-30 (5.4.12に添付)

13) 産科婦人科用語集・用語解説集　改訂第3版, 日本産科婦人科学会編 2013:175 (5.4.13に添付)

14) 岩佐弘一ら, 臨床婦人科産科 2005:59(7):990-993 (5.4.14に添付)

15) 武谷雄二, 平成12年度厚生科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 研究報告書　リプロダクティブ・ヘルス (性と生殖に関する健康) から見た子宮内膜症等の予防、診断、治療に関する研究 2001:503-550 (5.4.15に添付)

16) Tanaka E et al., J Med Econ 2013:16(11):1255-1266 (5.4.16に添付)

17) 南佐和子, 臨床婦人科産科 2005:59(7):994-997 (5.4.17に添付)

18) 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2014, 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集・監修 113-114 (5.4.18に添付)

19) Kaunitz AM et al., Contraception 2000:62:277-284 (5.4.19に添付)

20) Thomas SL et al., Lancet 2000:355:922-924 (5.4.20 に添付)

21) Vercellini P et al., Fertil Steril 2003:80(3):560-563 (5.4.21 に添付)

22) Loudon NB et al., Br Med J 1977:2:487-490 (5.4.22 に添付)

23) Wiegratz I et al., Drugs 2004:64(21):2447-2462 (5.4.23 に添付)

24) Archer DF, Contraception 2006:74:359-366 (5.4.24 に添付)

25) Lin K et al., J Womens Health 2007:16(8):1171-1180 (5.4.25 に添付)

26) Sulak PJ, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008:22(2):355-374 (5.4.26 に添付)

27) Birtch RL et al., Contraception 2006:73:235-243 (5.4.27 に添付)

28) Sulak PJ et al., Obstet Gynecol 2000:95(2):261-266 (5.4.28 に添付)

29) Wiegratz I et al., Contraception 2004:69:37-42 (5.4.29 に添付)

30) Sulak PJ et al., Contraception 2006:73:41-45 (5.4.30 に添付)

31) Gerschultz KL et al., J Adolesc Health 2007:40:151-157 (5.4.31 に添付)

32) 黒田恵司ら, エンドメトリオーシス研会誌 2007:137-143 (5.4.32 に添付)

33) 北麻里子ら, 日エンドメトリオーシス会誌 2010:31:225-227 (5.4.33 に添付)

34) Sulak PJ et al., Contraception 2004:70:281-287 (5.4.34 に添付)

35) Sulak PJ et al., Am J Obstet Gynecol 2006:195:935-941 (5.4.35 に添付)

36) Harada T et al., Fertil Steril 2008:90(5):1583-1588 (5.4.36 に添付)

37) 百枝幹雄ら, 産科と婦人科 2010:77(8):977-988 (5.4.37 に添付)

38) Klipping C et al., J Fam Plann Reprod Health Care 2012:38:73-83 (5.4.38 に添付)

39) Strowitzki T et al., J Fam Plann Reprod Health Care 2012:38:94-101 (5.4.39 に添付)

40) 百枝幹雄ら, 産科と婦人科 2008:75(9):1165-1181 (5.4.40 に添付)

41) Momoeda M et al., Int J Womens Health 2014:6:989-998 (5.4.41 に添付)

42) 久慈直昭, 産科と婦人科 2008:75(1):39-43 (5.4.42 に添付)

43) 百枝幹雄, 産科と婦人科　2010:77(7):821-826 (5.4.43 に添付)

44) 子宮内膜症取扱い規約　第2部　治療編・診療編, 日本産科婦人科学会編 金原出版株式会社 2010:18 (5.4.44 に添付)

45) Kido A et al., Human Reproduc 2007:22(7):2066-2071 (5.4.45 に添付)

46) Hoogland HJ et al., Contraception 1993:47(6):583-590 (5.4.46 に添付)

47) Reid R et al., Int J Gynaecol Obstet 2011:112(3):252-256 (5.4.47 に添付)

48) Dinger JC et al., Contraception 2007:75(5):344-354 (5.4.48 に添付)

49) Klipping C et al., J Fam Plann Reprod Health Care 2012:38(2):84-93 (5.4.49 に添付)

50) 低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬ガイドライン (2015 年度版) 日本産科婦人科学会 2015:36 (5.4.50 に添付)

51) Biberoglu KO et al., Am J Obstet Gynecol 1981:139:645-654 (5.4.51 に添付)

52) Palombo-Kinne E, Clinical Study Report No. A32473, 29 Oct 2007:89-92 (5.4.52 に添付)

53) Harada T et al., Fertil Steril 2009:91(3):675-681 (5.4.53 に添付)

54) Dinger J et al., Abstracts of the 26th ICPE 2010, Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2010:19:S214–215. Abstract 507 (5.4.54 に添付)

55) 低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬ガイドライン (2015 年度版) 日本産科婦人科学会 2015:72 (5.4.55 に添付)

56) Seeger JD et al., Obstet Gynecol 2007:110:587-593 (5.4.56 に添付)

57) Heinemann K et al., Abstracts of the 28th ICPE 2012, Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012:169. Abstracts 360 (5.4.57 に添付)

58) Dinger J et al., Contraception 2014:89(4):253-263 (5.4.58 に添付)

59) Lidegaard O et al., BMJ 2009:339:b2890:1-8 (5.4.59 に添付)

60) van Hylckama Vlieg A et al., BMJ:2009:339:b2921:1-8 (5.4.60 に添付)

61) Dinger J et al., J Fam Plann Reprod Health Care 2010:36:123-129 (5.4.61 に添付)

62) Jick SS et al., BMJ 2011:340:d2151:1-8 (5.4.62 に添付)

63) Beckman MG et al., Am J Prev Med 2010:38, 4S:S495-S501 (5.4.63 に添付)

64) Geerts WH et al., Chest 2008:133, 6S:381S-453S (5.4.64 に添付)

65) Anderson FA Jr et al., Circulation 2003:107, 23S:I9-I16 (5.4.65 に添付)

66) Davis M et al., Reproductive Health 2007 Scientific Abstracts Minneapolis, MN, Contraception 2007:76:172. Abstract P42 (5.4.66 に添付)

67) Davis MG et al., J Fam Pract 2010:59(5):E9-E13 (5.4.67 に添付)

68) Krishnan S et al., Int J Womens Health 2010:2:235-239 (5.4.68 に添付)

69) Wiegratz I et al., Contraception 2008:78:384-391 (5.4.69 に添付)

70) 安藤太三ら, 日本循環器学会等の合同研究班：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2009 年改訂版) (5.4.70 に添付)

71) 中村真潮, 静脈血栓塞栓症予防のガイドライン, EBNURSING 2007:7(3):298-305 (5.4.71 に添付)