2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

略号一覧 1
2.7.1.1　背景及び概観 2
2.7.1.1.1　製剤開発 2
2.7.1.1.2　分析法の概観 2
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 3
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.1.4　付録 3
参考文献一覧 3

略号一覧

略　語	英 語 名 称	日 本 語 名 称
DRSP	drospirenone	ドロスピレノン
EE	ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
GC-MS	gas chromatography-mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー-質量分析
KTZ	ketoconazole	ケトコナゾール
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
RIA	radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

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医療用配合剤である。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。国外においてヤーズ配合錠は、避妊、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、中等度尋常性ざ瘡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。今回、本剤の用法・用量としてフレキシブル処方を用い、子宮内膜症及び月経困難症を申請効能・効果として承認申請を行うこととした。

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。

本項では、製剤開発及び分析法の概観について記載する。

2.7.1.1.1　製剤開発

本申請における臨床データパッケージには、国内第Ⅲ相比較試験 2 試験（試験 15457 及び試験 16114）、国外第Ⅲ相試験 4 試験（試験 310882、試験 308683、試験 311642 及び試験 14701）及び国外第Ⅰ相薬物相互作用試験（試験 16245）の 7 試験が含まれる。

本剤開発のために用いた新たな処方はなく、既承認のヤーズ配合錠の実薬錠と同一処方製剤（2.3.P.1 参照）が上記 7 試験において使用された。

2.7.1.1.2　分析法の概観

本申請における臨床データパッケージに含まれる 7 試験のうち、国内第Ⅲ相試験（試験 15457 及び試験 16114）、国外第Ⅲ相試験（試験 308683）及び第Ⅰ相薬物相互作用試験（試験 16245）において、バリデートされた方法により血清中 DRSP、EE 又はケトコナゾール（KTZ）濃度を測定した。血清中 DRSP 濃度測定はラジオイムノアッセイ（RIA）法又は液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により、血清中 EE 濃度測定はガスクロマトグラフィー-質量分析（GC-MS）法により、血清中 KTZ 濃度測定は LC-MS/MS 法により実施した。各分析物の定量法とその精度、真度及び定量下限値を表 2.7.1.1- 1 に示した。

表 2.7.1.1- 1　各分析物の定量法とその精度、真度及び定量下限値

分析物	試験番号（報告書番号）	定量法	精度（%）	真度（%）	定量下限値	バリデーション試験報告書番号
DRSP	15457（PH-38012） 16114（PH-38457）	LC-MS/MS	日間：1.5-9.0 日内：0.5-9.0	日間：94.8-110 日内：87.8-108	0.100μg/L	UX021，D04
	16245（PH-37358）	LC-MS/MS	日間：0.9-4.0 日内：2.2-5.7	日間：97.4-99.6 日内：97.0-99.9	0.100μg/L	UX021，D02
	308683（A40196）	RIA	日間：3.7-8.9 日内：2.1-13.6	日間：91-103 日内：84-113	0.100μg/L	A29436
EE	15457（PH-38012）	GC-MS	日間：3.4-11.6 日内：1.9-11.7	日間：96.3-99.0 日内：95.0-101	1.00ng/L	SX012，D02
	16245（PH-37358）	GC-MS	日間：3.2-7.6 日内：1.0-7.7	日間：95.2-99.7 日内：96.7-99.5	2.00ng/L	SX012，D01
	308683（A40196）	GC-MS	日間：2.11-5.09 日内：2.09-11.0	日間：99.2-101 日内：96.9-103	10.0ng/L	A26119（OX006，D01）
KTZ	16245（PH-37358）	LC-MS/MS	日間：1.7-2.6 日内：1.8-3.2	日間：97.6-102 日内：97.9-101	5.00μg/L	N-X-BIO-12-012，D01

Source：5.3.5.1.1 PH-38012/Appendix 16.1.10，5.3.5.1.3 PH-38457/Appendix 16.1.10，5.3.3.4.1 PH-37358/Appendix 16.1.10，5.3.1.4.1 A29436，5.3.1.4.2 A26119

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4　付録

該当なし。

参考文献一覧

該当なし。

2.7.2　臨床薬理試験の目次

略号一覧 2

2.7.2.1　背景及び概観..... 3

2.7.2.2　個々の試験結果の要約..... 4

2.7.2.2.1　外国人健康女性被験者を対象として異なる処方を比較した第Ⅲ相試験（試験 308683）における母集団薬物動態解析..... 4

2.7.2.2.2　ケトコナゾール（KTZ）との薬物相互作用試験（試験 16245）..... 13

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析..... 15

2.7.2.4　特別な試験..... 15

2.7.2.5　付録..... 15

参考文献一覧 15

略号一覧

略 語	英 語 名 称	日 本 語 名 称
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
$AUC(0-24)_{md}$	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
$AUC(0-24)_{ss}$	AUC(0-24) at steady state	定常状態の AUC(0-24)
BMI	body mass index	体格指数
BW	body weight	体重
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F1	apparent oral clearance	みかけのクリアランス
$C_{max,md}$	maximum observed drug concentration after multiple dose administration	反復投与後の最高濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DRSP	drospirenone	ドロスピレノン
E2	estradiol	エストラジオール
EE	ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
F1	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
GC-MS	gas chromatography-mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー-質量分析
KTZ	ketoconazole	ケトコナゾール
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性消炎鎮痛剤
PKS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
RIA	radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ
SD	standard deviation	標準偏差
VPC	visual predictive check	-

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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）を 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医療用配合剤である。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。国外においてヤーズ配合錠は、避妊、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、中等度尋常性ざ瘡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。今回、本剤の用法・用量としてフレキシブル処方を用い、子宮内膜症及び月経困難症を申請効能・効果として承認申請を行うこととした。

本剤フレキシブル処方（本剤 1 日 1 錠を 120 日間連続経口投与後 4 日間の休薬期間を含む 124 日間を 1 周期とし、この周期を繰り返す。ただし、各周期の投与開始後 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、休薬後直ちに次の周期を開始する。）を用いて国外で実施した第Ⅲ相試験（試験 308683、5.3.5.2.2 A40196 参照）において、フレキシブル処方、延長周期処方〔124 日（120 日間実薬投与＋4 日間休薬）に延長した期間を 1 周期として固定した処方〕及び従来のヤーズ配合錠の用法・用量である 28 日間周期処方〔28 日を 1 周期とする処方（24 日間実薬投与＋4 日間プラセボ錠投与）〕における DRSP 及び EE の薬物動態について、母集団薬物動態解析（5.3.3.5.1 A47605 参照）により検討した（2.7.2.2.1 参照）。

また、本剤を強い CYP3A 阻害薬であるボセプレビル（800mg 1 日 3 回 7 日間、国内未承認）と併用投与することにより薬物相互作用を検討した最近の試験において、DRSP の曝露量（AUC）が約 2 倍（99%）に増加することが報告された[1,2]。ボセプレビルの影響の機序を含む詳細は明らかではないが、CYP3A4 を介した影響である可能性が否定できないため、典型的な強い CYP3A 阻害薬であるケトコナゾール（KTZ）を用いて、本剤及び DRSP/エストラジオール（E2）配合剤の曝露に対する影響を検討する薬物相互作用試験（試験 16245、5.3.3.4.1 PH-37358 参照）を実施した。本試験の結果を 2.7.2.2.2 に記載した。

上記 2 試験では、バリデートされた方法により血清中 DRSP 及び EE 濃度を測定した。血清中 DRSP 濃度測定はラジオイムノアッセイ（RIA）法又は液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により、血清中 EE 濃度測定はガスクロマトグラフィー-質量分析（GC-MS）法により実施した。

臨床薬理試験の項で要約した上記 2 試験を表 2.7.2.1- 1 に示す。その他の DRSP 及び EE の臨床薬理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）として提出している。

表 2.7.2.1- 1　臨床薬理試験の項で要約した 2 試験

試験番号	報告書番号 (資料添付場所)	治験 実施国	目的
308683	A40196 (5.3.5.2.2)	ドイツ、 カナダ、 オランダ	避妊を希望する健康女性における本剤フレキシブル処方、延長周期処方の 28 日間周期処方に対する安全性及び経口避妊薬としての有効性の検討（第Ⅲ相試験）
	A47605 (5.3.3.5.1)		母集団薬物動態解析の手法を用い、各被験者の DRSP 及び EE の曝露量の推定、投与期間中の薬物動態の時間依存性の評価、並びに共変量の薬物動態に及ぼす影響の検討
16245	PH-37358 (5.3.3.4.1)	ドイツ	本剤又は DRSP/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）経口投与の影響の検討

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　外国人健康女性被験者を対象として異なる処方を比較した第Ⅲ相試験（試験 308683）における母集団薬物動態解析

参照項目：5.3.5.2.2　A40196
5.3.3.5.1　A47605

第Ⅲ相試験（試験 308683）では、外国人健康女性被験者（18～35 歳）を対象として本剤をフレキシブル処方、延長周期処方及び 28 日間周期処方により約 1 年間経口投与した。同試験において得られた血清中 DRSP 及び EE 濃度データを用い、母集団薬物動態解析を実施した。

第 3 及び第 27 週（それぞれ来院 3 及び 5）に採血（被験者ごとに合計 4 点）を行うこととした（各来院時に 1 時間の間隔をあけて 2 点の採血を実施）。更に、延長周期処方群の被験者 20 例では、定常状態の確認のため 5 回の来院時（第 3、7、11、14、17 週）に各 1 点（治験薬投与前）採血することとした。

母集団薬物動態解析には、1096 例から得られた 4042 点（DRSP）及び 1109 例から得られた 4218 点（EE）の定量下限を超える血清中濃度データを用いた。DRSP 及び EE それぞれの母集団薬物動態モデルを構築し、本剤投与下の各被験者での DRSP 及び EE の曝露量を推定すること、薬物動態の時間依存性を評価すること、並びに事前に選択した共変量について薬物動態パラメータに及ぼす影響を検討することを目的として母集団薬物動態解析を実施した。

過去に実施した試験より得られた情報に基づき、DRSP 及び EE の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある共変量として、年齢、体重、体格指数（BMI）、アルコール及び喫煙を選択し、共変量探索を行った。血清中 EE 濃度が得られた被験者の背景を表 2.7.2.2- 1 に示す。また、これら被験者のアルコール消費の内訳（飲まない、めったに飲まない、時々飲む、及びいつも飲む）はそれぞれ 12.1%、51.7%、30.2%及び 6.0%、喫煙の内訳（吸わない及び吸う）はそれぞれ 69.4%及び 30.6%であった。

表 2.7.2.2- 1　EE の血清中濃度が得られた被験者（N=1109）の背景

Covariate	Mean	SD	5 percentile	Median	95 percentile
AGE	24.8	4.4	19	24	34
BW	63.0	8.6	51.0	62.0	79.8
BMI	22.5	2.7	18.8	22.0	28.0

SD: Standard deviation

Source: 5.3.3.5.1　A47605/Table 10.1:9

DRSP

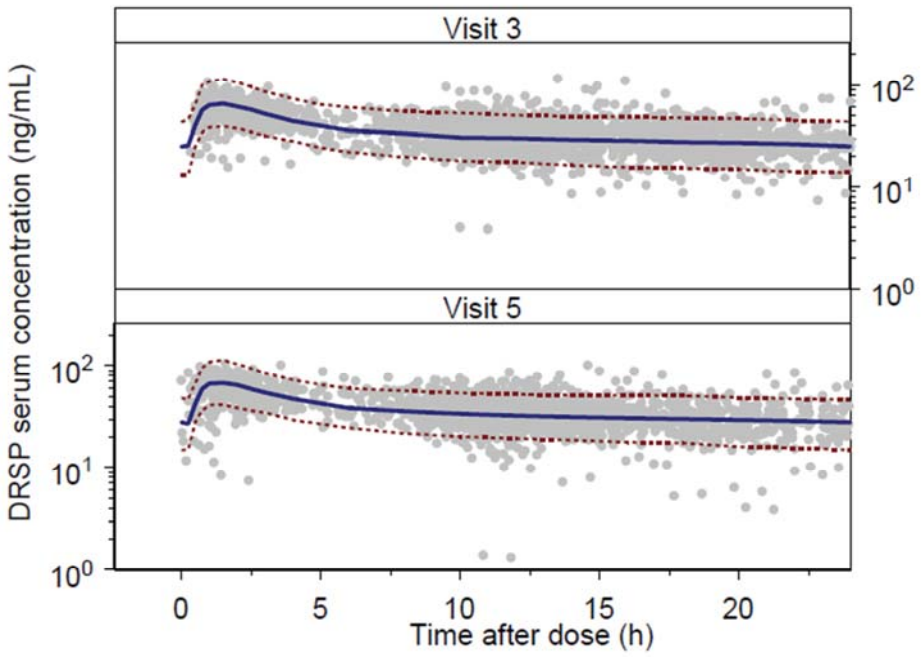
延長周期処方群における DRSP の平均血清中トラフ濃度〔±標準偏差（SD）〕は、第 3 週では 23.1±5.26ng/mL で、その後第 17 週では 28.9±9.65ng/mL となった（表 2.7.2.2- 2）。

表 2.7.2.2- 2　延長周期処方群における DRSP の血清中トラフ濃度（ng/mL）の要約

Time key second level	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Week 3	20	23.1	5.26	16.8	23.5	40.0
Week 7	19	25.5	6.78	14.1	25.1	38.4
Week 11	19	27.0	6.65	15.1	28.5	38.8
Week 14	19	25.5	6.96	9.03	25.7	35.0
Week 17	19	28.9	9.65	12.0	30.1	50.8

Source: 5.3.5.2.2　A40196/Table 176

得られた母集団薬物動態モデルの妥当性を評価するために Visual predictive check（VPC）を行った（図 2.7.2.2- 1）。図に示すように、ほとんどの観察値がモデルによる推定推移の 90%信頼区間（CI）の上限値と下限値の間に含まれていたことから、定常状態における血清中 DRSP 濃度は、1 次吸収過程及び 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより適切に表すことができたと判断した。



grey dots (scatter): observed values of trial 308683
continuous line: predicted median
dashed line: predicted lower and upper limit of 90% of the predictions

Visit 3=week 3, visit 5=week 27

Source: 5.3.3.5.1　A47605/Figure 6.4.1:3

図 2.7.2.2- 1　DRSP の母集団薬物動態モデルの VPC の結果
（上：第 3 週における血清中 DRSP 濃度、下：第 27 週における血清中 DRSP 濃度）

DRSP の母集団薬物動態解析結果を表 2.7.2.2- 3 に示す。第 3 週と第 27 週におけるみかけのクリアランス（CL/F1）を比較した場合、第 3 週（3.52L/h）に比べて第 27 週（3.29L/h）の CL/F1 はわずかに（6.55%）小さかった。共変量探索の結果、DRSP の CL/F1 に関連する共変量として体重のみが検出され、体重増加に伴って CL/F1 が 0.672%/kg 上昇すると推定された。

解析に用いた体重の各代表値における DRSP の推定曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕を表 2.7.2.2- 4 に、推定血清中 DRSP 濃度推移を図 2.7.2.2- 2 に示す。体重 51kg の被験者に比べて体重 79.8kg の被験者での $AUC(0\text{-}24)_{ss}$（それぞれ 918 及び 761ng·h/mL）は 17.2%減少すると推定された。

フレキシブル処方群、延長周期処方群及び 28 日間周期処方群における DRSP の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の個別推定値の分布を図 2.7.2.2- 3 に示す。全被験者における個別推定値の 5 及び 95 パーセンタイル値はそれぞれ 569 及び 1345ng·h/mL であった。各処方群の個別推定値の分布は類似し、共変量解析の結果でも有意差はみられなかった。

表 2.7.2.2- 3 DRSP の母集団薬物動態解析結果

Parameter	Value	Se[a]	CV(%)[b]	LLCI[c]	ULCI[d]
	Fixed effects				
TVCL_visit3/F1 (L/h)	3.52	0.0345	0.98	3.45	3.59
TVCL_visit5/F1 (% difference from visit3)	-6.55	0.857	13.0	-8.28	-4.92
V2/F1 (L)	51.6	1.88	3.64	47.9	55.3
V3/F1 (L)	204	16.3	7.99	172	236
Q3/F1 (L/h)	17.5	0.809	4.62	15.9	19.1
k_a (/h)	2.18	0.18	8.26	1.83	2.53
ALAG (h)	0.372	0.00946	2.54	0.353	0.391
F1	1				
	Fixed covariate effects				
CL_BW (%/kg)	0.672	0.0977	14.5	0.481	0.863
	Random effects: inter-individual variability (IIV), inter-occasion variability (IOV)				
$\omega_{CL/F1(IIV)}^2$	0.268	0.0371	13.8	0.195	0.341
$\omega_{F1(IIV)}^2$	0.204	0.0353	17.3	0.135	0.273
$\omega_{CL/F1*F1(IIV)}^2$	0.213	0.0356	16.7	0.143	0.283
$\omega_{F1(IOV)}^2$	0.0375	0.00229	6.11	0.0330	0.0420
	Random effects: residual error				
σ_1^2prop	0.00923	0.000346	3.75	0.00855	0.0099
σ_1^2add	0.910	0.237	26.0	0.445	1.37

CO2 = (1+CL_BW*(BW-62))
CL = TVCL_visit3*(1+TVCL_visit5*OCA)*EXP(ETA(1))*CO2; (visit 3: OCA=0, visit 5: OCA=1)

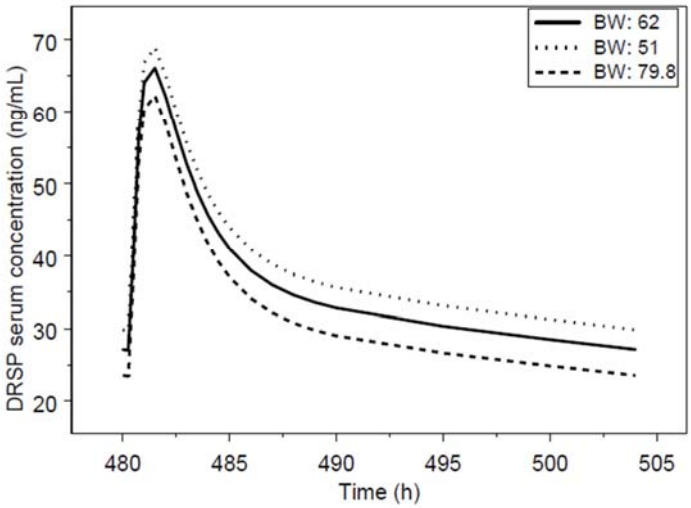
Visit 3=week 3, visit 5=week 27

a: Standard error of parameter estimate
b: Absolute value of coefficient of variation
c: Lower limit of 95% confidence interval
d: Upper limit of 95% confidence interval
Source: 5.3.3.5.1 A47605/Table 6.4.1:1

表 2.7.2.2- 4 各体重での推定 $AUC(0-24)_{ss}$

BW (kg)	$AUC(0-24)_{ss}$ (ng·h/mL)
45 (minimum)	959
51 (5th percentile)	918
62 (median)	851
79.8 (95th percentile)	761
93.1 (maximum)	705

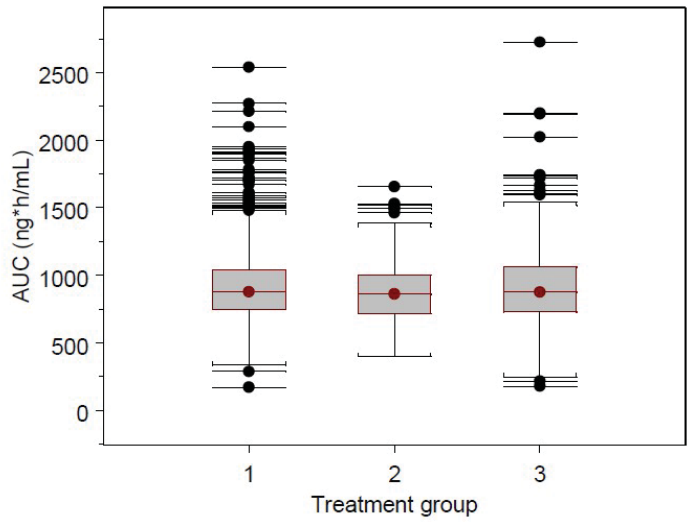
Source: 5.3.3.5.1 A47605/Table 6.4.1:2



dotted line: 5th percentile of the covariate distribution
straight line: median of the covariate distribution
dashed line: 95th percentile of the covariate distribution

Source: 5.3.3.5.1 A47605/Figure 10.2:34

図 2.7.2.2- 2 体重別の推定血清中 DRSP 濃度推移



box: 25th to 75th percentile
horizontal line in box: median
vertical line: extends from the box as far as the data extend, to a distance of at most 1.5 interquartile ranges.
dot with horizontal line: any value more extreme
treatment group 1: flexible regimen
treatment group 2: fixed extended regimen
treatment group 3: 28-day clycle regimen

Source: 5.3.3.5.1 A47605/Figure 10.2:36

図 2.7.2.2- 3 各処方群における DRSP の個別推定 $AUC(0\text{-}24)_{ss}$

EE

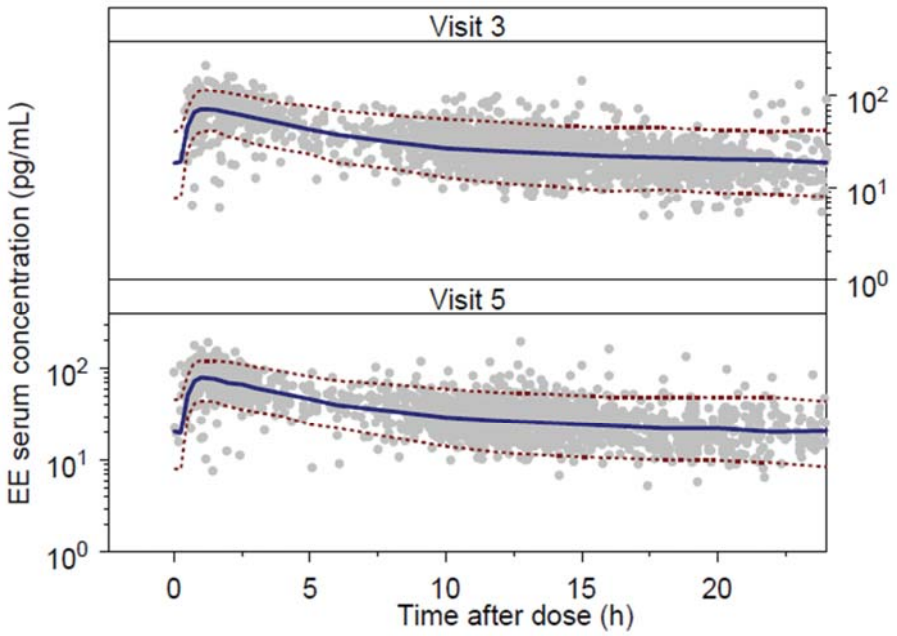
延長周期処方群における EE の平均血清中トラフ濃度（±SD）は、第 3 週では 18.8±8.20pg/mL で、その後第 17 週では 21.6±10.3pg/mL となった。(表 2.7.2.2- 5)

表 2.7.2.2- 5　延長周期処方群における EE の血清中トラフ濃度（pg/mL）の要約

Time key second level	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Week 3	19	18.8	8.20	10.6	16.2	44.7
Week 7	19	17.4	4.35	10.3	17.3	28.8
Week 11	19	17.3	4.19	10.1	16.9	26.5
Week 14	18	17.5	4.57	10.7	16.8	29.1
Week 17	19	21.6	10.3	8.01	19.7	44.3

Source: 5.3.5.2.2　A40196/Table 175

得られた母集団薬物動態モデルの妥当性を評価するため、VPC を行った（図 2.7.2.2- 4）。図に示すように、ほとんどの観察値がモデルの推定推移の 90%CI の上限と下限値の間に含まれていたことから、定常状態における血清中 EE 濃度は、第 2 末梢コンパートメントと中央コンパートメントの見かけの分布容積が等しいと仮定した、1 次吸収過程及び 1 次消失過程を含む 3-コンパートメントモデルにより適切に表すことができたと判断した。



grey dots (scatter): observed values of trial 308683
continuous line: predicted median
dashed line: predicted lower and upper limit of 90% of the predictions

Visit 3=week 3, visit 5=week 27

Source: 5.3.3.5.1　A47605/Figure 6.4.2:3

図 2.7.2.2- 4　EE の母集団薬物動態モデルの VPC の結果
（上：第 3 週における血清中 EE 濃度、下：第 27 週における血清中 EE 濃度）

EE の母集団薬物動態解析結果を表 2.7.2.2- 6 に示す。定常状態におけるみかけのクリアランス（CL/F1）は 25.3L/h（1.24%CV）であった。バイオアベイラビリティ（F1）は、第 3 週に比べて第 27 週でわずかに（8.15%）高かった。共変量探索の結果、EE の CL/F1 に関連する共変量として年齢及び体重が検出された。

解析に用いた年齢と体重の各代表値における EE の推定曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕を表 2.7.2.2- 7 及び表 2.7.2.2- 8 に、推定血清中 EE 濃度推移を図 2.7.2.2- 5 に示す。19 歳の被験者に比べて 34 歳の被験者での $AUC(0\text{-}24)_{ss}$（それぞれ 830 及び 737pg·h/mL、体重 62kg の被験者の場合）は 11.2%減少すると推定された。体重 51kg の被験者に比べて体重 79.8kg の被験者での $AUC(0\text{-}24)_{ss}$（それぞれ 844 及び 715pg·h/mL、年齢 24 歳の被験者の場合）は 15.3%減少すると推定された。

フレキシブル処方群、延長周期処方群及び 28 日間周期処方群における EE の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の個別推定値の分布を図 2.7.2.2- 6 に示す。全被験者における個別推定値の 5 及び 95 パーセンタイル値はそれぞれ 506 及び 1434pg·h/mL であった。各処方群の個別推定値の分布は類似し、共変量解析の結果でも有意差はみられなかった。

表 2.7.2.2- 6 EE の母集団薬物動態解析結果

Parameter	Value	Se[a]	CV(%)[b]	LLCI[c]	ULCI[d]
	Fixed effects				
TVCL/F1 (L/h)	25.3	0.313	1.24	24.7	25.9
V2/F1 (L)	23.9	3.25	13.6	17.5	30.3
V3/F1 (L)	1330	48.1	3.62	1236	1424
V4/F1 (L)	23.9				
Q3/F1 (L/h)	52.9	3.71	7.01	45.6	60.2
Q4/F1 (L/h)	8.49	2.91	34.3	2.78	14.2
k_a (/h)	0.295	0.0206	6.98	0.255	0.335
F1_visit3	1				
F1_visit5 (% difference from visit3)	8.15	0.899	11.0	6.39	9.91
ALAG (h)	0.353	0.00981	2.78	0.334	0.372
	Fixed covariate effects				
CL_AGE (%/LN(year))	20.8	6.06	29.1	8.92	32.7
CL_BW (%/kg)	0.591	0.119	20.1	0.358	0.824
	Random effects: inter-individual variability (IIV)				
$\omega_{CL(IIV)}^2$	0.106	0.00532	5.02	0.0956	0.116
	Random effects: residual error				
σ_1^2prop	0.0593	0.00159	2.68	0.0562	0.0624

F1 = F1_visit3*(1+F1_visit5*OCA); (visit3: OCA=0, visit 5: OCA=1)
CL = TVCL*EXP(ETA_CL)*CO2*CO1; (CO1=(1+CL_AGE*(LOG(AGE)-LOG(24))), CO2=(1+CL_BW*(BW-62)))

Visit 3=week 3, visit 5=week 27

a: Standard error of parameter estimate
b: Absolute value of coefficient of variation
c: Lower limit of 95% confidence interval
d: Upper limit of 95% confidence interval

Source: 5.3.3.5.1 A47605/Table 6.4.2:1

表 2.7.2.2- 7 体重を 62kg に固定したときの各年齢における EE の推定 $AUC(0-24)_{ss}$

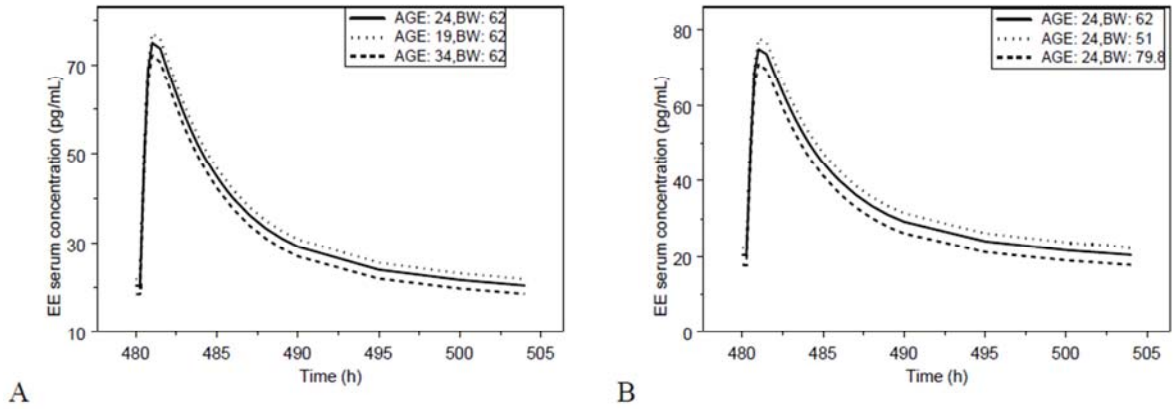
AGE (year)	$AUC(0-24)_{ss}$ (pg·h/mL)
19 (5th percentile)	830
24 (median)	790
34 (95th percentile)	737

Source: 5.3.3.5.1 A47605/Table 6.4.2:2

表 2.7.2.2- 8 年齢を 24 歳に固定したときの各体重における EE の推定 $AUC(0-24)_{ss}$

BW (kg)	$AUC(0-24)_{ss}$ (pg·h/mL)
51 (5th percentile)	844
62 (median)	790
79.8 (95th percentile)	715

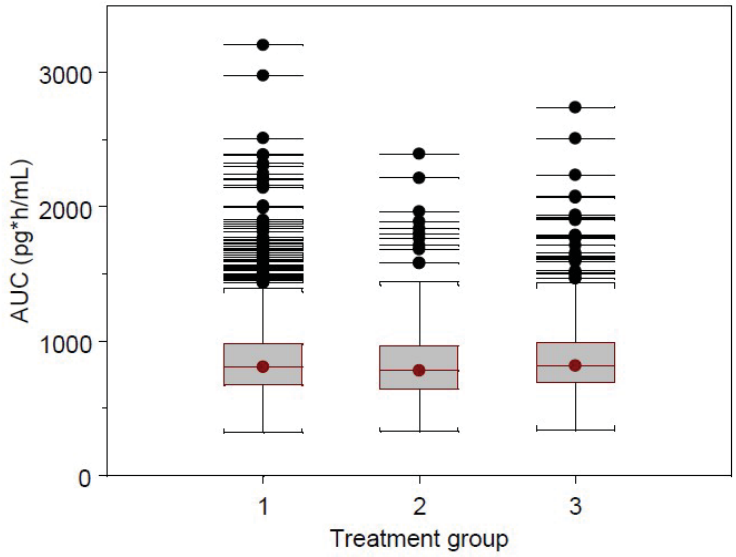
Source: 5.3.3.5.1 A47605/Table 6.4.2:2



dotted line: 5th percentile of the covariate distribution
straight line: median of the covariate distribution
dashed line: 95th percentile of the covariate distribution

Source: 5.3.3.5.1 A47605/Figure 10.2:40

図 2.7.2.2- 5 各年齢ごと（A）又は各体重ごと（B）の推定血清中 EE 濃度推移



box: 25th to 75th percentile
horizontal line in box: median
vertical line: extends from the box as far as the data extend, to a distance of at most 1.5 interquartile ranges.
dot with horizontal line: any value more extreme
treatment group 1: flexible regimen
treatment group 2: fixed extended regimen
treatment group 3: 28-day clycle regimen

Source: 5.3.3.5.1　A47605/Figure 10.2:42

図 2.7.2.2- 6　各処方群における EE の個別推定 $AUC(0\text{-}24)_{ss}$

結論

第Ⅲ相試験（試験 308683）で得られた血清中濃度データを用いて、外国人健康女性に本剤を異なる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、臨床的に意味のないものと考えられた。

2.7.2.2.2 ケトコナゾール（KTZ）との薬物相互作用試験（試験 16245）

参照項目：5.3.3.4.1 PH-37358

本試験の主要目的は、本剤（DRSP/EE）又は DRSP/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ことであった。外国人健康女性被験者 53 例を無作為割付けし、50 例に治験薬を投与した（本剤投与群：26 例、DRSP/E2 投与群：24 例）。被験者には本剤（DRSP 3mg/EE 0.02mg）又は DRSP/E2（DRSP 3mg/E2 1.5mg）を 1 日 1 回 21～28 日間投与した後、本剤又は DRSP/E2 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。試験中止 7 例（有害事象 3 例、同意撤回 3 例、治験実施計画書からの逸脱 1 例）、服薬不遵守 4 例及び薬物動態用試料採集日の治験薬投与後 4 時間以内に有害事象（嘔吐）を発現した 1 例の計 12 例を除く 38 例（本剤投与群：20 例、DRSP/E2 投与群：18 例）を薬物動態解析対象集団（PKS）とした。ここでは、本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 経口投与の影響についての成績のみを記載し、DRSP/E2 を経口投与したときの薬物動態に及ぼす KTZ 経口投与の影響についての成績は 2.7.6.1 に記載した。

健康女性被験者 20 例に本剤を 1 日 1 回単独投与したとき（第 28 日）又は KTZ（200mg、1 日 2 回 10 日間）と併用投与したとき（第 38 日）の血清中 DRSP 及び EE の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2- 9 に示す。また、本剤単独投与時（第 28 日）に対する KTZ 併用投与時（第 38 日）の主要薬物動態パラメータの幾何平均値の比を表 2.7.2.2- 10 に示す。

KTZ を併用投与したとき、DRSP の $C_{max,md}$ の幾何平均値〔幾何変動係数（CV）%〕は 53.8μg/L（19.7%）から 106μg/L（14.4%）に上昇し、$AUC(0\text{-}24)_{md}$ は 648μg·h/L（23.2%）から 1,740μg·h/L（17.4%）に増加した。また、EE の $C_{max,md}$ は 61.4ng/L（35.4%）から 85.5ng/L（37.8%）に上昇し、$AUC(0\text{-}24)_{md}$ は 577ng·h/L（38.4%）から 805ng·h/L（37.4%）に増加した。

第 28 日に対する第 38 日の DRSP の $C_{max,md}$ 及び $AUC(0\text{-}24)_{md}$ の幾何平均値の比（90%CI）は、それぞれ 1.97（1.79～2.17）及び 2.68（2.44～2.95）であり、KTZ の併用投与により DRSP の全身曝露量が中等度に増加することが示された。また、EE の $C_{max,md}$ 及び $AUC(0\text{-}24)_{md}$ の幾何平均値（90%CI）は KTZ の併用投与により 1.39 倍（1.28～1.52）及び 1.40 倍（1.31～1.49）に増加した。

表 2.7.2.2- 9 本剤単独投与時（第 28 日）又は KTZ（200mg、1 日 2 回 10 日間）併用投与時（第 38 日）の血清中 DRSP 及び EE の薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）（PKS、N＝20）

Analyte	Parameter	Unit	Day 28	Day 38
DRSP	$C_{max,md}$	μg/L	53.8 (19.7%)	106 (14.4%)
	$AUC(0\text{-}24)_{md}$	μg·h/L	648 (23.2%)	1740 (17.4%)
EE	$C_{max,md}$	ng/L	61.4 (35.4%)	85.5 (37.8%)
	$AUC(0\text{-}24)_{md}$	ng·h/L	577 (38.4%)	805 (37.4%)

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Table 14.4/12, 14.4/13, 14.4/18, 14.4/19

表 2.7.2.2- 10 本剤単独投与時（第 28 日）に対する KTZ（200mg、1 日 2 回 10 日間）併用投与時（第 38 日）の血清中 DRSP 及び EE の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（幾何平均値／幾何 CV%）（PKS、N＝20）

Analyte	Parameter	Geometric Mean Ratio	90% Confidence Interval
DRSP	$C_{max,md}$	1.97 (19.4%)	1.79 – 2.17
	$AUC(0-24)_{md}$	2.68 (19.4%)	2.44 – 2.95
EE	$C_{max,md}$	1.39 (22.9%)	1.28 – 1.52
	$AUC(0-24)_{md}$	1.40 (16.2%)	1.31 – 1.49

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Table 14.4/37 14.4/38, 14.4/39, 14.4/40

本試験の結果、本剤と KTZ 200mg 1 日 2 回を 10 日間併用投与したとき、DRSP の $AUC(0-24)_{md}$ は 2.68 倍に、EE の $AUC(0-24)_{md}$ は 1.40 倍に増加したことから、本剤と CYP3A 阻害薬である KTZ の間に軽度から中等度の薬物動態学的相互作用が存在することが示された。

本試験結果とホルモン製剤との薬物相互作用に関する知見も考慮し、総合的に薬物相互作用を評価した結果、CYP3A4 は EE、E2 及びすべての一般的な合成黄体ホルモンの代謝に関与していると考えられる。したがって、ホルモン製剤と強い CYP3A 阻害薬を併用投与した場合、ホルモン製剤の曝露量は軽度又は中等度増加するが、相互作用を受けやすい他の CYP3A 基質薬に比べてその影響は小さい。これは、ステロイドホルモンが複数の消失経路を有するためと推定される。また、弱い CYP3A 阻害薬がこれらホルモンの薬物動態に臨床的に意味のある変化をもたらすことは考えにくい[3)]。

また、本試験の安全性及び忍容性の結果から、本剤投与時に予測できない又は新たな安全性所見は認められなかった。KTZ 併用投与時には DRSP の曝露量は中等度増加したが、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や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。

DRSP は抗ミネラルコルチコイド活性を有するため、DRSP 含有製剤が市販されて以来、血清カリウム値上昇のリスクについて検討されてきた。多くの市販後試験において、そのリスクは低いことが明らかとなっている。なかでも海外で実施された大規模研究 INGENIX（YAZ 28-CTD 5.3.6.4 参照）では、DRSP が有する抗ミネラルコルチコイド活性と高カリウム血症やその関連事象の増加との関係について評価され、本剤と EE 含量の異なる DRSP 3mg/EE 0.03mg 配合錠（Yasmin、国内未承認）の使用者にみられた高カリウム血症やその関連事象の頻度はその他の経口避妊薬使用者に比べて高くないことが示されている[4)]。

更に、高カリウム血症を発現する可能性が高い患者を対象とした数試験において、高カリウム血症やその関連事象の増加のリスクについて検討されている。軽度から中等度の腎機能障害患者及びアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤又は非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）を服用する患者を対象として DRSP 3mg を反復投与した臨床試験（試験 303063、98106 及び 304181、それぞれ YAZ 28-CTD 5.3.3.3.2 B682、5.3.3.4.5 B990 及び 5.3.3.4.6 A00824）では、定常状態における血清カリウム値には統計的かつ臨床的に意味のある変動は認められていない。

高用量の DRSP を用いた臨床試験（試験 89092、YAZ 28-CTD 5.4.7 9371）では、健康な閉経後女性 6 例を対象として、DRSP 10mg を 5 日間反復投与し、DRSP の忍容性を検討している。その結

果、DRSP 投与による忍容性は良好であり、安全性上問題となる血清カリウム値を含めた臨床検査値及び心機能パラメータの変動はみられていない。

以上のことから、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が認められるが、安全性及び忍容性の結果から臨床的意味の小さい薬物相互作用であると考えられた。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

試験を通しての結果の比較と解析は、2.7.2.2 に記載した。

2.7.2.4 特別な試験

特別な試験（免疫原性試験、臨床微生物学試験など）は実施していない。

2.7.2.5 付録

該当なし。

参考文献一覧

1) Kasserra C et al., Abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections:27 Feb to 2 Mar 2011:Boston, USA:abstract 118

2) NDA 202258: FDA's Drug Approval Package for Victrelis (boceprevir), Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review

3) Piscitelli S et al., Br J Clin Pharmacol 2012:74:336-345

4) Loughlin J et al., Contraception 2008:78:377-383

2.7.3.A　臨床的有効性（子宮内膜症）の目次

2.7.3.A.1 背景及び概観 3
2.7.3.A.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概観 4
2.7.3.A.1.1.1　国内第Ⅲ相比較試験（試験 15457） 4
2.7.3.A.1.2　有効性評価項目 6
2.7.3.A.1.2.1　主要評価項目 7
2.7.3.A.1.2.2　副次評価項目 8
2.7.3.A.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.A.2.1　有効性の評価に用いた臨床試験の一覧 13
2.7.3.A.2.2　有効性の評価に用いた臨床試験の概要 13
2.7.3.A.2.2.1　有効性の評価対象とした試験の概要 13
2.7.3.A.2.2.1.1　国内第Ⅲ相比較試験（試験 15457） 13
2.7.3.A.3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.3.A.3.1　試験対象集団 16
2.7.3.A.3.1.1　被験者の内訳 16
2.7.3.A.3.1.2　中止した被験者 16
2.7.3.A.3.1.3　解析対象集団の内訳 17
2.7.3.A.3.1.4　人口統計学的及びその他のベースライン特性 18
2.7.3.A.3.1.5　病歴 23
2.7.3.A.3.1.6　前治療薬及び併用薬 23
2.7.3.A.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 24
2.7.3.A.3.2.1　主要評価項目 24
2.7.3.A.3.2.2　副次評価項目 31
2.7.3.A.3.2.2.1　子宮内膜症に伴う疼痛に関する項目 31
2.7.3.A.3.2.2.2　婦人科的検査に関する項目 42
2.7.3.A.3.2.2.3　生理活性に関する項目 47
2.7.3.A.3.2.2.4　生活の質に関する項目 50
2.7.3.A.3.2.2.5　治療の評価に関する項目 55
2.7.3.A.3.2.3　有効性の結論 58
2.7.3.A.3.3　部分集団における結果の比較 59
2.7.3.A.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 61
2.7.3.A.5 効果の持続、耐薬性 65
2.7.3.A.6 付録 66
参考文献一覧 68

略語一覧

略　語	英 語 名 称	日 本 語 名 称
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
DRSP	Drospirenone	ドロスピレノン
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NRS	Numeric rating scale	-
OC	Oral contraceptive	経口避妊薬
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
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

2.7.3.A 臨床的有効性（子宮内膜症）

2.7.3.A.1 背景及び概観

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。ヤーズ配合錠は、用法・用量として 28 日間周期処方を適用し、国外においては、同一成分、同一処方の製剤が、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。

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)]、月経痛のほか、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)]。

子宮内膜症の治療方法は、手術療法と薬物療法に大別される。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る。このうち、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。

EP 配合剤の投与方法として汎用されてきた「28 日間周期処方」の科学的、医学的な根拠は必ずしも明らかではなく[3,4,5)]、従来最も一般的であった 21 日間の連続投与期間を超えて投与を継続する延長処方に関する検討が行われた[6,7)]。

このなかで、子宮内膜症の患者に対する経口避妊薬（OC）の長期・連続投与が試みられ、シプロテロン酢酸の連続投与と同程度の術後症状改善効果が認められた[8)]。また、手術後の OC の 28 日間周期処方によっても症状を再発した女性に対して症状の改善効果が示されている[5)]。最近では、本剤の 28 日間周期処方（24 日間本剤投与後 4 日間休薬）及び 6 ヵ月連続投与処方のいずれも子宮内膜症に対して有効であったことが報告されている[9)]。また、子宮内膜症の診断と管理に関する総説では、OC の連続投与が子宮内膜症に対する治療の第一選択肢として推奨されている[10)]。

一方、Bayer 社では、近年、本剤の投与方法として、28 日間周期処方、延長周期処方及びフレキシブル処方について検討を行ってきた。その結果、避妊を目的として国外で実施した第Ⅲ相試験〔試験 308683 及び試験 311642（91698）[a)]〕において、本剤のフレキシブル処方では、従来の 28 日間周期処方及び延長周期処方と比較し、出血日数が少ないことが示された。更に、月経困難症患者を対象とした試験 310882 において、本剤のフレキシブル処方では 28 日間周期処方と比較し、月経困難症の疼痛を認めた日数が有意に少ないことが検証された。

以上の背景から、本剤のフレキシブル処方の子宮内膜症に対する有効性を検証する国内第Ⅲ相比較試験（試験 15457）を開始した。

本申請では試験 15457 を評価資料とし、本項では子宮内膜症に伴う疼痛の緩和に対する本剤のフレキシブル処方の有効性をプラセボと比較した。

---

a）以降、（91698）を省略し、「試験 311642」と記載する。

2.7.3.A.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概観

有効性の評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.A.1- 1 に示す。

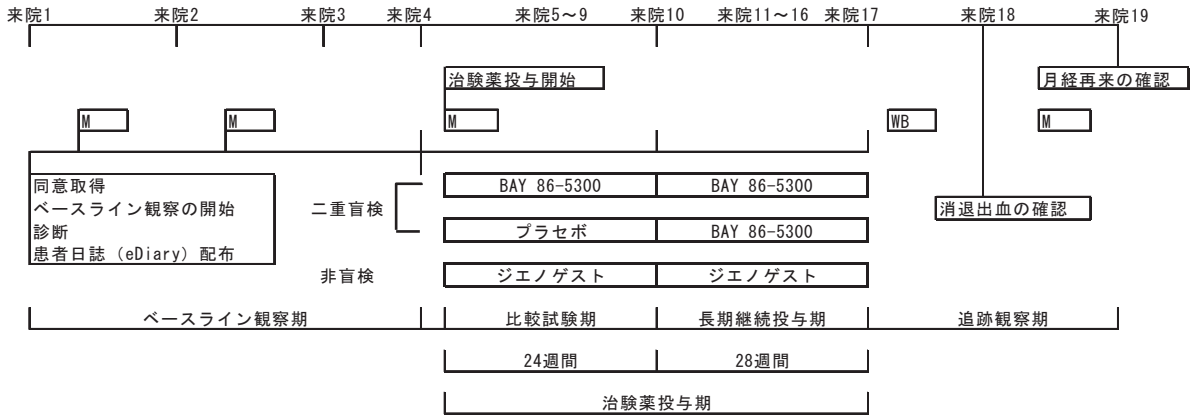
表 2.7.3.A.1- 1　有効性評価の対象とした臨床試験

試験番号 試験の相 参照項目	対象患者	デザイン	投与群、 被験者数（FAS）、 投与期間	用法・用量
試験 15457 国内第Ⅲ相 （5.3.5.1.1、 PH-38012） 2.7.6.2	子宮内膜症と診断された 20 歳以上の女性	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、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	［二重盲検］ 本剤フレキシブル処方群：130 例 プラセボ群：128 例 ［非盲検］ ジエノゲスト群：53 例 比較試験期：24 週間 長期継続投与期： 比較試験期に続く 28 週間（合計 52 週間）	本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群： 月経開始 1 日目から 5 日目より治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。120 日間連続投与し、4 日間の休薬期間を含む 124 日間を 1 サイクルとする。ただし、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、次のサイクルに入る。なお休薬期間は 4 日間を超えてはならない。長期継続投与期において、本剤フレキシブル処方群とプラセボ群は本剤をフレキシブル処方で投与する（来院 10 以降の 4 日間の休薬後に長期継続投与の治験薬に切替える） ジエノゲスト群： 月経開始 2 日目から 5 日目より投与を開始し、ジエノゲストとして 1 日 2mg を 2 回に分けて経口投与する。

2.7.3.A.1.1.1　国内第Ⅲ相比較試験（試験 15457）

参照項目：2.7.6.2

本試験は、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る。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共に、本剤をフレキシブル処方で 1 年間投与したときの長期安全性を検討することを目的とし、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（図 2.7.3.A.1- 1）。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であることから、非盲検下で参照対照薬として設定した。



M：月経、WB：消退出血

図 2.7.3.A.1- 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（来院 1～来院 4、2 回の月経周期）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 Visual analogue scale（VAS）値（60mm 未満／60mm 以上）を層別因子とし、無作為割付けした。

本試験に適切な子宮内膜症の患者を選択するために、以下の主な選択・除外基準を設けた（詳細は、5.3.5.1.1 参照）。

主な選択基準：

- 開腹又は腹腔鏡検査（ラパロスコピー）により子宮内膜症と診断されているもの、画像診断〔経腟超音波検査（TVUS）〕により卵巣チョコレート嚢胞が認められたもの、あるいは内診・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る臨床的に子宮内膜症と診断されたもの
- 無作為割付け前の 2 回の月経周期（ベースライン観察期）における、骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の VAS の最高値が 40mm 以上であったもの

主な除外基準：

- 治験責任（分担）医師により、器質的疾患の外科的治療が優先されると判断されたもの
- 子宮内膜症症状（中等度、高度の痛み）の治療で経口避妊配合剤やプロゲスチンを含むホルモン治療が無効であったもの
- ヤーズ配合錠が禁忌であるもの（ヤーズ配合錠添付文書による）
- ジエノゲストが禁忌であるもの〔ディナゲスト錠 1mg（持田製薬株式会社）添付文書による〕
- 年齢 40 歳以上で卵巣チョコレート嚢胞の長径が 10cm を超えるもの

- ホルモン療法中に悪化する可能性のある心血管系の疾患又は医学的状態のもの
    - コントロール不良な高血圧のあるもの
    - 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症のもの、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症のもの
    - 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のあるもの
    - 血栓性素因のあるもの

ベースライン観察期で 2 回の月経周期を確認した（来院 2 及び来院 3）後、来院 4 で治験薬を交付した。

比較試験期では、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群では月経開始 1 日目から 5 日目、ジエノゲスト群では月経開始 2 日目から 5 日目より治験薬の投与を開始し、投与期間は 24 週間とした。この間、被験者は、28±14 日ごとに定期的に来院した（来院 5～来院 10）。本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群では、治験薬 1 錠を毎日一定の時刻に経口投与した。120 日間連続投与とし、4 日間の休薬期間を含む最大 124 日間を 1 サイクルとした。ただし、各サイクルの投与開始 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、その後次のサイクルに入った。なお、休薬期間は 4 日間を超えないこととした。ジエノゲスト群では、ジエノゲストとして 1 日 2mg を 2 回に分け、経口投与した。

長期継続投与期では、本剤フレキシブル処方群及びジエノゲスト群は比較試験期と同様の治験薬を、プラセボ群ではプラセボ錠に替えて本剤を 28 週間投与した。この間、被験者は、28±14 日ごとに定期的に来院した（来院 11～来院 17）。なお、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群では、比較試験期の終了時点で本剤の投与が継続している場合、3 日間の連続する出血又は点状出血により連続投与が終了した後に長期継続投与期の治験薬に切替えた。

来院 17 以降、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た。

追跡観察期では、治験薬投与終了後の消退出血の確認及び月経再来の確認のため、来院 18 及び来院 19 を設定した。

試験期間中は、性ステロイドホルモン剤、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アナログ、テストステロン誘導体、卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤、性ホルモンの分泌に影響を与える可能性のある薬剤及びその誘導体、治験薬の評価に影響を与えることが推測されるマイナートランキライザーや鎮痙剤、治験薬の薬物代謝に影響を与える可能性のある薬剤及び食品、子宮内膜症の適応を有する漢方薬、及び本治験薬以外の治験薬の併用を禁止した。一方、骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の緩和のため、予防的な使用を除き、鎮痛薬を使用できることとした。その場合、鎮痛薬は被験者が通常使用している鎮痛薬を使用し、試験期間中はその種類と投与経路を可能な限り変更しないこととした。

2.7.3.A.1.2　有効性評価項目

試験 15457 では、最初の来院時（来院 1）に患者日誌（電子媒体、eDiary）を被験者に配布し、主要評価項目及び副次評価項目について、来院 1～来院 4（ベースライン観察期）、来院 8～来

院 10（投与開始から 17～24 週間）及び来院 16～来院 17（48～52 週間）は被験者が毎日の評価を記録した。また、この毎日の評価とは別に、来院 2～来院 17（又は投与中止時）又は来院 19（又は観察中止時）の各来院時に、前回の来院から当該来院までの約 1 ヵ月間の記憶に基づく被験者の評価を記録した。

本試験では、主要評価項目の評価と共に、2.7.3.A.1.2.2 に示す副次評価項目の結果からも主要評価項目で示された有効性が支持されることを、多面的に評価した。

月経困難症を対象としたヤーズ配合錠の国内臨床試験でもみられるように、EP 配合剤の疼痛改善効果は、3 周期目からほぼ定常に達すると考えられた。このことから、本試験における本剤とプラセボの比較期間を 24 週間（1 周期を 4 週間として、6 月経周期に相当）と設定し、プラセボとの比較を二重盲検下で行うことにより有効性を評価した。長期安全性評価を主要目的として、試験は 24 週以降 52 週まで非盲検下で継続した。一方、24 週までの盲検性を担保するため、試験全体を通した「52 週データセット」に加え、以下に示すように、「24 週データセット」を作成し、24 週まで及び 52 週までの評価は、それぞれ「24 週データセット」及び「52 週データセット」を用いて行った。なお、ベースラインから 52 週時までの経時的評価は 52 週データセットに基づいて行った。

- 24 週データセット：
  各被験者が来院 10 に到達した日まで（来院 10 までの中止の場合は中止時来院までと来院 19 に到達した日まで）のデータが入力され、データチェックが完了した時点のものを 24 週データセットとした。これ以降での再考などによりデータに修正が入らないように管理し、52 週データセットのチェック及び修正時には、24 週までのデータを含む 52 週データセットのみを修正し、24 週データセットの修正は行っていない。来院 10 までの中止のデータは来院 17 のデータに含めた。

有効性の解析は最大の解析対象集団（FAS）を対象とした。主要評価項目については治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を対象とした解析も行った。FAS 及び PPS は、以下のとおり定義した。

- FAS：
  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。

- PPS：
  FAS のうち、24 週までに治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者及び Validity Review Meeting で医学的に重大と判断された逸脱のない被験者。治験実施計画書からの重大な逸脱の詳細は、5.3.5.1.1 の 7.6.2.2 に示す。

2.7.3.A.1.2.1　主要評価項目

試験 15457 の有効性主要評価項目は、「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、VAS を用いて測定した。本試験では、従来の疼痛の評価に用いられていた記録用紙を用いた VAS〔100mm の直線で、左端（0mm）を「痛みなし」、右端（100mm）を「最高の痛み」とするスケール〕に替え、電子媒体である eDiary のスクリーン上に表示される VAS〔約 47mm の直線で、左端（0mm）を「痛みなし」、右端（約 47mm）

を「耐えられない痛み」とするスケール〕を用いた。結果の表示には従来の 100mm スケールの VAS 値に換算された値を用いた。被験者は過去 24 時間の中で最も高度に感じた痛みの程度を、eDiary のスクリーン上に毎日指で入力した。なお、一般に、電子媒体のスクリーンを用いた VAS と記録用紙を用いた VAS とで、同等の結果が得られることが報告されている[11)]。

本項目の評価では、以下の点をあらかじめ規定した。

- 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）は、eDiary に毎日〔来院 1～来院 4（ベースライン観察期）及び来院 8～来院 10（投与開始から 17～24 週間）〕記録された VAS（mm）の最大値とした（すなわち、被験者ごとに、各評価期間の中で最も大きかった VAS 値）。被験者は毎日、その日で最も高度な疼痛の程度を VAS に記録した。

- 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化は、〔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における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）〕とした。

- ベースライン観察期は、投与開始前の 8 週間とした。

最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化について、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（60mm 未満又は 60mm 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。

主要評価項目に関連する評価として、「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」を、ベースライン観察期における VAS 値のカテゴリー（60mm 未満又は 60mm 以上）別に解析した。

更に、来院 2～来院 17 の各来院時に、被験者が前回の来院から当該来院までの 1 ヵ月間の記憶の中で最も高度に感じた痛みの程度を eDiary に記録し、その結果に基づき最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の経時的推移を評価した。

2.7.3.A.1.2.2　副次評価項目

有効性の副次評価項目を、表 2.7.3.A.1- 2 に示す。

表 2.7.3.A.1- 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	データ取得時期[a]
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
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
性交痛	患者日誌（eDiary）	毎日及び各来院時
排便痛	患者日誌（eDiary）	毎日及び各来院時
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）	毎日及び各来院時
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）	毎日及び各来院時
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）	毎日及び各来院時
平均的疼痛	患者日誌（eDiary）	毎日のデータより算出
疼痛のあった日数	患者日誌（eDiary）	毎日のデータより算出
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

a：来院 1＝本試験の初回来院

来院 4＝ベースライン観察期終了後の治験薬交付日（ベースラインでの 2 回の月経後、次月経開始前）

来院 10＝比較試験期評価時（24 週）来院（来院 4 から 168±14 日）

来院 17＝長期継続投与期終了時（52 週）来院（来院 4 から 364±14 日）

TVUS：経腟超音波検査

疼痛の評価には VAS 及び 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「月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」は、来院 2～来院 17 の各来院時に、被験者自身が前回の来院か

ら当該来院までの 1 ヵ月の記憶の中で最も強く感じた痛みの程度（NRS 値）を eDiary に記録した。

「性交痛」、「排便痛」、「性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」、「常に感じられ、長期間継続する骨盤痛（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）」は、来院 1～来院 4、来院 8～来院 10 及び来院 16～来院 17 の期間中毎日、被験者自身が最も強く感じた痛みの程度（NRS 値）を eDiary に記録した。更に、来院 2～来院 17 の各来院時に、被験者自身が前回の来院から当該来院までの 1 ヵ月の記憶の中で最も強く感じた痛みの程度を eDiary に記録した。

「平均的疼痛」は、来院 1～来院 4、来院 8～来院 10 及び来院 16～来院 17 の期間中に被験者が毎日 eDiary に記録した骨盤痛の VAS 値に基づき、各期間における VAS 値の合計値を、それぞれ評価した期間の日数で割って算出した。

「疼痛のあった日数」は、来院 1～来院 4、来院 8～来院 10 及び来院 16～来院 17 の期間中に被験者が毎日 eDiary に記録した骨盤痛の VAS 値に基づき、各期間における VAS 値が 10mm 以上、20mm 以上及び 40mm 以上であった日数を、28 日間当たりに換算した日数として算出した。

「ダグラス窩の硬結」、「子宮可動性の制限」及び「骨盤の圧痛」は、来院 1、来院 10 及び来院 17 の各来院時に、治験責任（分担）医師が婦人科的検査を行い、「0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度」の 4 段階で評価した。

「TVUS におけるチョコレート嚢胞の大きさ」は、来院 1、来院 10 及び来院 17 の各来院時に、治験責任（分担）医師が TVUS を行い、「嚢胞の数」及び「交差する長軸及び短軸」を測定した。

「血清エストラジオール濃度」は来院 3（卵胞期に相当）、来院 10 及び来院 11 の各来院時に、「血清プロゲステロン濃度」は来院 4（黄体期に相当）、来院 10 及び来院 11 の各来院時に、それぞれの血清中濃度を測定した。

「子宮内膜厚」は、来院 4（黄体期に相当）、来院 10 及び来院 17 の各来院時に、治験責任（分担）医師が TVUS により測定した。

「鎮痛薬の使用」は、来院 1～来院 19 の期間中毎日、過去 24 時間の鎮痛剤の使用の有無、使用の目的（骨盤痛緩和を目的とするか否か）及び使用した鎮痛薬の数（錠剤数）を、被験者が eDiary に記録した。

「日常活動に対する障害」及び「睡眠に対する障害」は、来院 1～来院 4、来院 8～来院 10 及び来院 16～来院 17 の期間中毎日、被験者自身が日常活動及び睡眠に対する影響の程度を、表 2.7.3.A.1- 3 に示す評価スケールを用いて評価し eDiary に記録した。更に、来院 2～来院 17 の各来院時に、被験者自身が前回の来院から当該来院までに感じた障害の程度を同様に評価して eDiary に記録した。

表 2.7.3.A.1- 3　日常活動に対する障害及び睡眠に対する障害の評価スケール

尺度	評価
1	全く妨げられなかった
2	あまり妨げられなかった
3	妨げられた
4	かなり妨げられた
5	極端に妨げられた

「治療が有効であった被験者の割合」は、来院 1～来院 4 及び来院 8～来院 10 の期間に被験者が毎日 eDiary に記録した骨盤痛の VAS 値に基づき、各評価期間において、以下に示す基準に該当する被験者の割合を算出した。

- 17～24 週における骨盤痛の VAS 値がベースラインから 17mm 以上低下[b)]
- 17～24 週における VAS 値が 40mm 未満
- 上記 2 つの基準を共に満たす

「臨床的全般改善度」は、来院 10 及び来院 17 の各来院時、臨床面接及び予定されていた検査がすべて終了した後に、治験責任（分担）医師が表 2.7.3.A.1- 4 に示す評価スケールを用いて判定した。

表 2.7.3.A.1- 4　臨床的全般改善度の評価スケール

尺度	評価
1	Very much improved（著明な改善）
2	Much improved（改善）
3	Minimally improved（やや改善）
4	No change（変化なし）
5	Minimally worse（やや悪化）
6	Much worse（悪化）
7	Very much worse（著明な悪化）

「臨床的全般満足度」は、来院 10 及び来院 17 の各来院時、臨床面接及び予定されていた検査がすべて終了した後に、被験者が表 2.7.3.A.1- 5 に示す評価スケールを用いて判定した。

b)「17mm の低下」は、被験者数設定の際に想定したプラセボ群の効果（2.7.6.2 参照）

表 2.7.3.A.1- 5　臨床的全般満足度の評価スケール

尺度	評価
1	Very much satisfied（著しく満足）
2	Much satisfied（大変満足）
3	Minimally satisfied（やや満足）
4	Neither satisfied nor dissatisfied（満足でも不満でもない）
5	Minimally dissatisfied（やや不満）
6	Much dissatisfied（大変不満）
7	Very much dissatisfied（著しく不満）

副次評価項目の解析は、連続変数については投与群ごとに要約統計量〔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〕で表示し、分類変数については投与群ごとに頻度を表示した。

2.7.3.A.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.A.2.1　有効性の評価に用いた臨床試験の一覧

有効性の評価に用いた試験 15457 の試験方法及び結果の概略を、表 2.7.3.A.6- 1（付録）に示す。

2.7.3.A.2.2　有効性の評価に用いた臨床試験の概要

2.7.3.A.2.2.1　有効性の評価対象とした試験の概要

2.7.3.A.2.2.1.1　国内第Ⅲ相比較試験（試験 15457）

参照項目：2.7.6.2

子宮内膜症患者（目標被験者数 300 例：本剤フレキシブル処方群 125 例、プラセボ群 125 例、ジエノゲスト群 50 例）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）の改善効果についてプラセボと比較して評価すること、長期安全性及び出血パターンの検討を目的として、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）並行群間試験、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）、長期継続投与試験を実施した。

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群では、それぞれ本剤及びプラセボ錠をフレキシブル処方で 24 週間投与し、その後プラセボ群は本剤に切替え、更に 28 週間（投与開始から 52 週間）投与を継続した。ジエノゲスト群では、ディナゲスト錠 1mg の添付文書に従い、1 日 2mg を 2 回に分け、52 週間投与した。

適格性が確認された 312 例を本剤フレキシブル処方群（130 例）、プラセボ群（129 例）及びジエノゲスト群（53 例）に無作為割付けした。このうち、無作為割付け後に除外基準への抵触が判明し治験薬が投与されなかった 1 例を除く 311 例に治験薬が投与され、261 例が 24 週間の比較試験期を完了し、50 例が比較試験期に試験を中止した。28 週間の長期継続投与期に移行した 261 例のうち 217 例が投与を完了し、44 例が長期継続投与期に試験を中止した。比較試験期及び長期継続投与期共に、主な中止理由は同意撤回及び有害事象であった。

無作為割付けされた 312 例のうち、治験薬を投与されなかった 1 例（プラセボ群）を除く 311 例を 24 週間の比較試験期での FAS とし、有効性の解析対象集団とした。

有効性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）の変化について、その変化量（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の差の点推定値〔95%信頼区間（CI）〕は－26.3mm（－31.6～－20.9mm）であり、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（p＜0.0001）。

比較試験期における有効性の主要な副次評価項目の結果の概要は、以下のとおりであった。

疼痛に関する項目では、出血と関連した時期別の評価である「月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」及び「月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」、特定の状況下での評価である「最も高度な性交痛」、「最も高度な排便痛」及び「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）」、疼痛の種類別に評価した「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）」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）」、全般的評価としての「平均的疼痛」及び「疼痛のあった日数」の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いることが示された。

婦人科的検査に関する項目では、子宮内膜症の診断基準である「ダグラス窩の硬結」、「子宮可動性の制限」及び「骨盤の圧痛」の評価において、程度が中等度又は高度であった被験者の割合は、ベースラインと比較して 24 週時（来院 10）において、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より大きな減少が認められた。

24 週時（来院 10）の「チョコレート嚢胞の大きさ」の平均値は、プラセボ群ではベースラインと比較してほとんど変化がなかったが、本剤フレキシブル処方群では数値的に減少が認められた。

安全性の評価では、24 週までに治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合は、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 78.5%（102/130 例）、67.2%（86/128 例）及び 84.9%（45/53 例）、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、それぞれ 56.9%（74/130 例）、21.9%（28/128 例）及び 62.3%（33/53 例）であった。また、52 週までの TEAE の発現割合は、本剤フレキシブル処方群、プラセボ群（24 週以降本剤フレキシブル処方に切替え）及びジエノゲスト群でそれぞれ 91.5%（119/130 例）、91.4%（117/128 例）及び 98.1%（52/53 例）、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、それぞれ 66.2%（86/130 例）、60.9%（78/128 例）及び 66.0%（35/53 例）であった。

投与後 24 週までに本剤フレキシブル処方群又はプラセボ群のいずれかの群で 10%以上の被験者に発現した TEAE〔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における発現割合（被験者数）〕は、鼻咽頭炎〔26.2%（34/130 例）、29.7%（38/128 例）及び 26.4%（14/53 例）〕、性器出血〔21.5%（28/130 例）、4.7%（6/128 例）及び 30.2%（16/53 例）〕、頭痛〔16.9%（22/130 例）、15.6%（20/128 例）及び 17.0%（9/53 例）〕、悪心〔11.5%（15/130 例）、4.7%（6/128 例）及び 1.9%（1/53 例）〕及びプラスミノーゲン増加〔11.5%（15 /130 例）、0%（0/128 例）及び 0%（0/53 例）〕であった。また、投与後 52 週までに本剤フレキシブル処方群又はプラセボ群のいずれかの群で 10%以上の被験者に発現した TEAE〔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における発現割合（被験者数）〕は、鼻咽頭炎〔38.5%（50/130 例）、39.8%（51/128 例）及び 39.6%（21/53 例）〕、頭痛〔25.4%（33/130 例）、25.8%（33/128 例）及び 26.4%（14/53 例）〕、性器出血〔23.8%（31/130 例）、21.9%（28/128 例）及び 32.1%（17/53 例）〕、プラスミノーゲン増加〔18.5%（24/130 例）、7.0%（9/128 例）及び 0%（0/53 例）〕、悪心〔15.4%（20/130 例）、13.3%（17/128 例）及び 3.8%（2/53 例）〕及び不正子宮出血〔10.0%（13/130 例）、11.7%（15/128 例）及び 24.5%（13/53 例）〕であった。

死亡例は認められなかった。重篤な TEAE は、4 例に認められた。比較試験期において、本剤フレキシブル処方群の 1 例に認められた深部静脈血栓症及び肺塞栓症は、いずれも治験薬との関連性ありと判断された。長期継続投与期においては、本剤に切替え後のプラセボ群で気胸、出血性卵巣嚢胞[c)]及び深部静脈血栓症がそれぞれ 1 例に認められ、このうち深部静脈血栓症は治験薬との関連性ありと判断された。

---

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。

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群において、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 13.8%（18 例）及びプラセボ群 10.2%（13 例）であった。このうち、投与後 24 週まで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 例であった。投与後 52 週までに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。

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は、凝固検査異常が 3.1%（4 例）、フィブリン D ダイマー増加が 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複合体増加がそれぞれ 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それぞれ 0.8%（1 例）であった。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)]がそれぞれ 0.8%（1 例）であり、本剤フレキシブル処方に切替え後では、凝固検査異常が 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それぞれ 0.8%（1 例）であった。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の関連性ありとされた。

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。

2.7.3.A.3 全試験を通しての結果の比較と解析

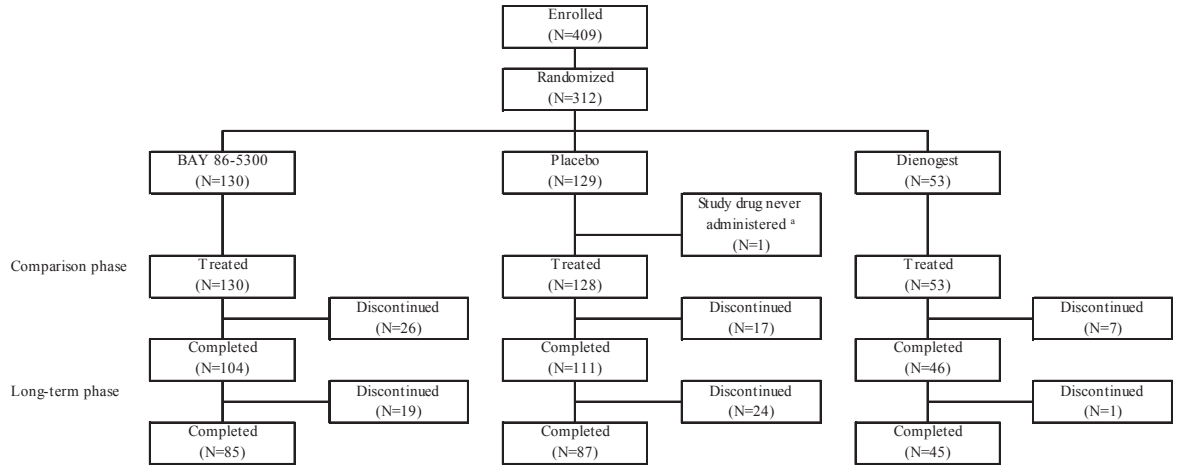
評価資料とした国内第Ⅲ相比較試験（試験 15457）の結果について、以下に示す。

2.7.3.A.3.1 試験対象集団

2.7.3.A.3.1.1 被験者の内訳

試験 15457 における被験者の内訳を図 2.7.3.A.3- 1 に示す。

409 例が本試験に組入れられ、ベースライン観察期で適格性が確認された 312 例を本剤フレキシブル処方群（130 例）、プラセボ群（129 例）又はジエノゲスト群（53 例）に無作為割付けした。プラセボ群の 1 例で、無作為割付け後に除外基準への抵触（卵巣チョコレート嚢胞中に充実性像が認められる）が判明したため治験薬が投与されず、311 例が治験薬の投与を開始した。261 例（本剤フレキシブル処方群 104 例、プラセボ群 111 例及びジエノゲスト群 46 例）が 24 週間の比較試験期を完了し、217 例（本剤フレキシブル処方群 85 例、プラセボ群からの移行 87 例及びジエノゲスト群 45 例）が 28 週間の長期継続投与期を完了した。



a: Study drug did not administered because of violation of exclusion criteria (Patients with ovarian chocolate cysts having solid part in the cyst)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.1/4, Table 14.7/4, Table 14.7/7, Listing 16.2.2.1/2, Listing 16.2.3.1/1

図 2.7.3.A.3- 1 被験者の内訳（試験 15457）

2.7.3.A.3.1.2 中止した被験者

試験 15457 において、24 週間の比較試験期及びその後の長期継続投与期に中止した被験者の中止理由と被験者数を、それぞれ表 2.7.3.A.3- 1 及び表 2.7.3.A.3- 2 に示す。

無作為割付け後、24 週間の比較試験期に中止した被験者は、除外基準に抵触することが判明したために治験薬を投与されなかった 1 例（プラセボ群）を含め 51 例（本剤フレキシブル処方

群 26 例、プラセボ群 18 例及びジエノゲスト群 7 例）であった。最も多かった中止理由は同意撤回で 26 例（本剤フレキシブル処方群 11 例、プラセボ群 9 例及びジエノゲスト群 6 例）であり、次いで、有害事象で 14 例（本剤フレキシブル処方群 12 例、プラセボ群 2 例及びジエノゲスト群 0 例）であった。

28 週間の長期継続投与期に中止した被験者は 44 例（本剤フレキシブル処方群 19 例、プラセボ群 24 例及びジエノゲスト群 1 例）であった。最も多かった中止理由は同意撤回で 18 例（本剤フレキシブル処方群 9 例、プラセボ群 8 例及びジエノゲスト群 1 例）であり、次いで、有害事象で 17 例（本剤フレキシブル処方群 6 例、プラセボ群 11 例及びジエノゲスト群 0 例）であった。

表 2.7.3.A.3- 1　中止した被験者（24 週）（試験 15457）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=129 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=312 (100%)
Completed Treatment-comparison	104 (80.0%)	111 (86.0%)	46 (86.8%)	261 (83.7%)
Not completed	26 (20.0%)	18 (14.0%)	7 (13.2%)	51 (16.3%)
Primary reason				
- of these: Adverse event	12 (46.2%)	2 (11.1%)	0	14 (27.5%)
Lost to follow-up	0	2 (11.1%)	0	2 (3.9%)
Protocol driven decision point	0	3 (16.7%)	1 (14.3%)	4 (7.8%)
Protocol violation	2 (7.7%)	2 (11.1%)	0	4 (7.8%)
Wish for pregnancy	1 (3.8%)	0	0	1 (2.0%)
Withdrawal by subject	11 (42.3%)	9 (50.0%)	6 (85.7%)	26 (51.0%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.1/6

表 2.7.3.A.3- 2　中止した被験者（長期継続投与期間）（試験 15457）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=129 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=312 (100%)
Completed Long-term treatment	85 (65.4%)	87 (67.4%)	45 (84.9%)	217 (69.6%)
Not completed	19 (14.6%)	24 (18.6%)	1 (1.9%)	44 (14.1%)
Primary reason				
- of these: Adverse event	6 (31.6%)	11 (45.8%)	0	17 (38.6%)
Lack of efficacy	0	1 (4.2%)	0	1 (2.3%)
Physician decision	0	1 (4.2%)	0	1 (2.3%)
Protocol driven decision point	1 (5.3%)	3 (12.5%)	0	4 (9.1%)
Protocol violation	3 (15.8%)	0	0	3 (6.8%)
Withdrawal by subject	9 (47.4%)	8 (33.3%)	1 (100.0%)	18 (40.9%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.7/7

2.7.3.A.3.1.3　解析対象集団の内訳

試験 15457 において、24 週間の比較試験期及び長期継続投与期を含む 52 週間の解析対象集団を、それぞれ表 2.7.3.A.3- 3 及び付表 2.7.6.2.a.1- 2 に示す。

24 週間の比較試験期では、無作為割付けされた 312 例のうち、除外基準に抵触することが判明したために治験薬が投与されなかった 1 例（プラセボ群）を除く 311 例（本剤フレキシブル処方群 130 例、プラセボ群 128 例及びジエノゲスト群 53 例）を FAS とした。FAS のうち、治験実施計画書にあらかじめ規定された治験実施計画書からの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の合計 43 例（本剤フレキシブル処方群 22 例、プラセボ群 18 例及びジエノゲスト群 3 例）を除く 269 例（本剤フレキシブル処方群 108 例、プラセボ群 111 例及びジエノゲスト群 50 例）を PPS とした。

長期継続投与期を含む 52 週間の FAS は、24 週時の比較試験期の FAS と一致した。

表 2.7.3.A.3- 3 解析対象集団（24 週）（試験 15457）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=129 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=312 (100%)
Subjects valid for FAS analysis	130 (100.0%)	128 (99.2%)	53 (100.0%)	311 (99.7%)
Subjects valid for per protocol analysis	108 (83.1%)	111 (86.0%)	50 (94.3%)	269 (86.2%)
Subjects valid for PK analysis	117 (90.0%)	0	0	117 (37.5%)
Excluded from FAS analysis	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Subject did not take study drug, or intake unknown, and did not have one data point	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Excluded from per protocol analysis	22 (16.9%)	18 (14.0%)	3 (5.7%)	43 (13.8%)
Subject did not receive correct drug according to randomization code and randomization number	2 (1.5%)	2 (1.6%)	0	4 (1.3%)
Use of an exclusionary medication(s) during study	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Use of an exclusionary medication(s) during study based on CSP version 3.0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
There was not tablet-free interval, but there was the event of at least 3 consecutive days of spotting and/or bleeding. No tablet-free Interval	0	4 (3.1%)	0	4 (1.3%)
There was tablet-free interval,but there was only an event of less than 3 consecutive days of spotting and / or bleeding	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Subject has a treatment compliance of less than 80% based on first study drug intake until last study drug intake for confirmatory phase	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Subject has a treatment compliance of greater than 100% based on first study drug intake until last study drug intake for confirmatory phase	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	3 (1.0%)
Insufficient documentation of treatment compliance	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Daily VAS was not recorded during visit 1 to visit 4 or during visit 8 to visit 10. During Visit 1 to 4 or Visit 8 to 10 was not done.	16 (12.3%)	12 (9.3%)	3 (5.7%)	31 (9.9%)

CSP: Clinical study protocol, FAS: Full analysis set, PK: Pharmacokinetic, VAS: Visual analogue scale

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.1/3

2.7.3.A.3.1.4 人口統計学的及びその他のベースライン特性

試験 15457 において、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 FAS における人口統計学的及びその他のベースライン特性を、それぞれ表 2.7.3.A.3- 4 及び付表 2.7.6.2.a.1- 3 に示す。

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）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（平均値±SD）はそれぞれ 53.95±8.52kg、53.00±7.14kg 及び 53.23±7.39kg、体格指数（BMI）（平均値±SD）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。ベースライン観察期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%、ベースライン観察期の 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。

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

長期継続投与期を含む 52 週間の FAS も同様の結果であった。

本試験の被験者は、市販後の使用が想定される患者集団と大きな違いは無いものと考えられる。

表 2.7.3.A.3- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週）（試験 15457、FAS）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Sex				
Female	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	311 (100.0%)
Race				
ASIAN	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	311 (100.0%)
Ethnicity				
NOT HISPANIC OR LATINO	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	311 (100.0%)
Age (years)				
n	130	128	53	311
Mean	35.7	35.3	33.6	35.2
SD	6.9	6.7	7.4	6.9
Min	22	20	22	20
Median	37.0	35.0	32.0	36.0
Max	47	49	47	49
Age group				
20 - 29	33 (25.4%)	26 (20.3%)	19 (35.8%)	78 (25.1%)
30 - 39	49 (37.7%)	67 (52.3%)	19 (35.8%)	135 (43.4%)
40 - 49	48 (36.9%)	35 (27.3%)	15 (28.3%)	98 (31.5%)
50 - 59	0	0	0	0
>= 60	0	0	0	0
Weight (kg)				
n	130	128	53	311
Mean	53.95	53.00	53.23	53.44
SD	8.52	7.14	7.39	7.77
Min	40.4	37.6	38.0	37.6
Median	52.30	52.30	53.10	52.30
Max	86.0	79.5	76.6	86.0
Weight group				
< 40	0	2 (1.6%)	2 (3.8%)	4 (1.3%)
40 - 49	49 (37.7%)	45 (35.2%)	16 (30.2%)	110 (35.4%)
50 - 59	54 (41.5%)	62 (48.4%)	25 (47.2%)	141 (45.3%)
60 - 69	20 (15.4%)	16 (12.5%)	9 (17.0%)	45 (14.5%)
70 - 79	5 (3.8%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	9 (2.9%)
>= 80	2 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
Height (cm)				
n	130	128	53	311
Mean	159.04	158.98	158.20	158.87
SD	5.54	5.51	5.25	5.47
Min	146.5	145.0	143.0	143.0
Median	159.05	158.95	158.00	158.50
Max	174.5	173.1	170.5	174.5
Body Mass Index (kg/m2)				
n	130	128	53	311
Mean	21.30	20.95	21.30	21.15
SD	2.89	2.63	2.73	2.76
Min	16.8	15.5	15.8	15.5
Median	20.85	20.35	21.00	20.70
Max	29.3	29.3	29.1	29.3

表 2.7.3.A.3- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週）（試験 15457、FAS）（続き）

		BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Systolic Blood Pressure (mmHg)					
n		130	128	53	311
Mean		111.1	111.4	110.9	111.2
SD		11.8	10.5	11.3	11.2
Min		83	80	87	80
Median		110.0	112.5	110.0	110.0
Max		139	138	135	139
Diastolic Blood Pressure (mmHg)					
n		130	128	53	311
Mean		66.6	66.5	67.4	66.7
SD		9.0	8.9	9.3	9.0
Min		38	40	50	38
Median		67.0	66.0	68.0	67.0
Max		89	87	90	90
Smoking History					
Never		101 (77.7%)	94 (73.4%)	33 (62.3%)	228 (73.3%)
Former		11 (8.5%)	14 (10.9%)	10 (18.9%)	35 (11.3%)
Current		18 (13.8%)	20 (15.6%)	10 (18.9%)	48 (15.4%)
Number of pregnancies	0	74 (56.9%)	70 (54.7%)	26 (49.1%)	170 (54.7%)
	1	18 (13.8%)	26 (20.3%)	9 (17.0%)	53 (17.0%)
	2	21 (16.2%)	16 (12.5%)	13 (24.5%)	50 (16.1%)
	3	10 (7.7%)	13 (10.2%)	3 (5.7%)	26 (8.4%)
	>=4	7 (5.4%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	12 (3.9%)
Number of births	0	79 (60.8%)	80 (62.5%)	32 (60.4%)	191 (61.4%)
	1	23 (17.7%)	24 (18.8%)	6 (11.3%)	53 (17.0%)
	2	24 (18.5%)	22 (17.2%)	13 (24.5%)	59 (19.0%)
	3	4 (3.1%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	8 (2.6%)
	>=4	0	0	0	0
Dysmenorrhea	N	49 (37.7%)	41 (32.0%)	14 (26.4%)	104 (33.4%)
	Y	81 (62.3%)	87 (68.0%)	39 (73.6%)	207 (66.6%)
Pelvic pain not related to menses	N	70 (53.8%)	78 (60.9%)	35 (66.0%)	183 (58.8%)
	Y	60 (46.2%)	50 (39.1%)	18 (34.0%)	128 (41.2%)
Dyspareunia	N	81 (62.3%)	77 (60.2%)	33 (62.3%)	191 (61.4%)
	Y	36 (27.7%)	37 (28.9%)	18 (34.0%)	91 (29.3%)
	NA	13 (10.0%)	14 (10.9%)	2 (3.8%)	29 (9.3%)
Findings detected during examination for a different reason	N	91 (70.0%)	99 (77.3%)	41 (77.4%)	231 (74.3%)
	Y	39 (30.0%)	29 (22.7%)	12 (22.6%)	80 (25.7%)
If yes, reason for examination	Routine	35 (89.7%)	26 (89.7%)	9 (75.0%)	70 (87.5%)
	Work-up for infertility	2 (5.1%)	1 (3.4%)	0	3 (3.8%)
	Other	2 (5.1%)	2 (6.9%)	3 (25.0%)	7 (8.8%)
If yes, finding	Clinical signs	1 (2.6%)	2 (6.9%)	2 (16.7%)	5 (6.3%)
	Imaging finding	37 (94.9%)	27 (93.1%)	10 (83.3%)	74 (92.5%)
	Other	1 (2.6%)	0	0	1 (1.3%)

表 2.7.3.A.3- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週）（試験 15457、FAS）（続き）

		BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Endometriosis confirmed by laparoscopy/laparotomy	N	125 (96.2%)	121 (94.5%)	52 (98.1%)	298 (95.8%)
	Y	5 (3.8%)	7 (5.5%)	1 (1.9%)	13 (4.2%)
Uterine Fibroid Visualized	N	88 (67.7%)	92 (71.9%)	40 (75.5%)	220 (70.7%)
	Y	42 (32.3%)	36 (28.1%)	13 (24.5%)	91 (29.3%)
If yes, no. of submucous	0	39 (92.9%)	33 (91.7%)	12 (92.3%)	84 (92.3%)
	1	3 (7.1%)	3 (8.3%)	1 (7.7%)	7 (7.7%)
If yes, no. of subserous	0	22 (52.4%)	22 (61.1%)	6 (46.2%)	50 (54.9%)
	1	12 (28.6%)	11 (30.6%)	6 (46.2%)	29 (31.9%)
	2	5 (11.9%)	0	0	5 (5.5%)
	>2	3 (7.1%)	3 (8.3%)	1 (7.7%)	7 (7.7%)
If yes, no. of intramural	0	17 (40.5%)	10 (27.8%)	5 (38.5%)	32 (35.2%)
	1	19 (45.2%)	15 (41.7%)	4 (30.8%)	38 (41.8%)
	2	3 (7.1%)	4 (11.1%)	2 (15.4%)	9 (9.9%)
	>2	3 (7.1%)	6 (16.7%)	2 (15.4%)	11 (12.1%)
	Missing	0	1 (2.8%)	0	1 (1.1%)
Suspicion of adenomyosis	N	81 (62.3%)	86 (67.2%)	37 (69.8%)	204 (65.6%)
	Y	49 (37.7%)	42 (32.8%)	16 (30.2%)	107 (34.4%)
Cervical smear					
Normal or clinically insignificant cervical smear not requiring further follow-up	Y	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	311 (100.0%)
Anti-phospholipid antibody test					
Cardiolipin IgG Antibody	Negative	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	311 (100.0%)
Dilute Russell's Viper Venom Time Ratio	Negative	130 (100.0%)	127 (100.0%)	52 (98.1%)	309 (99.7%)
	Positive	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Maximum intensity of bleeding/spotting at baseline phase	None	0	0	0	0
	Spotting	0	0	0	0
	Light	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
	Normal	65 (50.0%)	66 (51.6%)	28 (52.8%)	159 (51.1%)
	Heavy	64 (49.2%)	62 (48.4%)	25 (47.2%)	151 (48.6%)
Number of bleeding/spotting days at baseline phase	n	130	128	53	311
	Mean	14.9	15.6	15.1	15.2
	SD	4.1	4.7	3.4	4.3
	Min	6	9	11	6
	Median	14.0	15.0	14.0	14.0
	Max	34	36	26	36

表 2.7.3.A.3- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週）（試験 15457、FAS）（続き）

		BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Number of bleeding days at baseline phase	n	130	128	53	311
	Mean	11.7	12.0	11.6	11.8
	SD	3.2	3.3	2.4	3.1
	Min	5	5	7	5
	Median	12.0	12.0	12.0	12.0
	Max	24	28	18	28
Number of spotting days at baseline phase	n	130	128	53	311
	Mean	3.3	3.6	3.5	3.4
	SD	2.5	3.1	2.5	2.7
	Min	0	0	0	0
	Median	3.0	3.0	3.0	3.0
	Max	12	15	11	15
Menstrual cycle at baseline (days)	n	128	128	52	308
	Mean	27.6	27.7	27.0	27.6
	SD	6.2	5.4	4.6	5.6
	Min	4	4	6	4
	Median	28.0	28.0	27.0	28.0
	Max	38	38	37	38

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.1/8, 14.1/10, 14.1/12, 14.1/14

2.7.3.A.3.1.5 病歴

試験 15457 において、24 週間の比較試験期の FAS における病歴を付表 2.7.6.2.a.1- 4 に示す。なお、52 週間の FAS における病歴は、5.3.5.1.1 に示す（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.7/17）。

24 週間の比較試験期の FAS において、全体で 93.6%（291/311 例）に病歴があり、全体で 30%以上に認められた病歴は、頭痛（46.3%）、子宮平滑筋腫（32.2%）及び子宮腺筋症（30.5%）であった。

2.7.3.A.3.1.6 前治療薬及び併用薬

試験 15457 において、24 週間の比較試験期の FAS における前治療薬を付表 2.7.6.2.a.1- 5 に示し、24 週間の比較試験期及び 52 週間の FAS における併用薬をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 6 及び付表 2.7.6.2.a.1- 7 に示す。なお、52 週間の FAS における前治療薬は、5.3.5.1.1 に示す（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.7/18）。

24 週間の比較試験期の FAS において、全体で 90.4%（281/311 例）の被験者が前治療薬を使用していた。「抗炎症及び抗リウマチ薬」に分類される薬剤が全体の 77.2%の被験者で使用されており、他の前治療薬の使用頻度は全体で 20%未満であった。

24 週間の比較試験期の FAS において、全体で 92.3%（287/311 例）の被験者が併用薬を使用していた。「抗炎症及び抗リウマチ薬」に分類される薬剤が全体の 80.4%の被験者で使用され

ており、次いで「眼科用薬」が 31.8%で、他の併用薬の使用頻度は 30%未満であった。52 週間の FAS での併用薬は、全体で 97.4%（303/311 例）が使用し、「抗炎症及び抗リウマチ薬」に分類される薬剤が全体の 84.2%の被験者で使用されており、次いで「眼科用薬」が 40.5%で、他の併用薬の使用頻度は 40%未満であった。

2.7.3.A.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

有効性の評価資料とした国内第Ⅲ相比較試験（試験 15457）の結果を以下に示す。主に、二重盲検下で検討した本剤フレキシブル処方群とプラセボ群を比較した結果について示した。なお、ジエノゲストについては有効性の比較を目的としないため、その結果のみを示した。

2.7.3.A.3.2.1　　主要評価項目

本剤フレキシブル処方群とプラセボ群

(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 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群で、24 週間の比較試験期における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）を表 2.7.3.A.3- 5（FAS）及び付表 2.7.6.2.a.1- 10（PPS）に、その変化量の分散分析の結果を表 2.7.3.A.3- 6（FAS）及び表 2.7.3.A.3- 7（PPS）に示す。長期継続投与期を含む 52 週間の最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）を表 2.7.3.A.3- 8（FAS）及び付表 2.7.6.2.a.1- 13（PPS）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）においてそれぞれ 77.2±16.5mm 及び 77.7±15.6mm、17～24 週時（来院 8～来院 10）においてそれぞれ 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。なお、PPS においても同様の結果であった。

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〕。プラセボ群における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）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 週で大きく低下した〔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）：－42.2±25.4mm〕。

表 2.7.3.A.3- 5 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 2.7.3.A.3- 6 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

表 2.7.3.A.3- 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、PPS）

Planned Treatment	LS Mean change (StdErr)	Contrast	t-value	p-value (one-sided)	LS Mean difference (95% CI)
BAY 86-5300	-32.9 (2.23)	BAY 86-5300 - Placebo	-9.57	<.0001	-26.3 (-31.7, -20.9)
Placebo	-6.6 (2.23)				

CI: Confidence interval, LS: least squares

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/4

表 2.7.3.A.3- 8　最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 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
	Long-term treatment phase Visit 16-17	86	28.4	28.3	86	-48.8	24.7	-54.1, -43.5
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
	Long-term treatment phase Visit 16-17	90	34.1	24.6	90	-42.2	25.4	-47.5, -36.9

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/1

(2)　ベースラインにおける VAS 値による層別解析

24 週間の比較試験期における、ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛を表 2.7.3.A.3- 9（FAS）及び付表 2.7.6.2.a.1- 97（PPS）に、ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛を表 2.7.3.A.3- 10（FAS）及び付表 2.7.6.2.a.1- 98（PPS）に示す。長期継続投与期を含む 52 週間における、ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛を表 2.7.3.A.3- 11（FAS）及び付表 2.7.6.2.a.1- 101（PPS）に、ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛を表 2.7.3.A.3- 12（FAS）及び付表 2.7.6.2.a.1- 102（PPS）に示す。

24 週間の比較試験期の 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）であり、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数値的に大きな低下を示した。ベースラインでの骨盤痛の症状がより高度な被験者（VAS 値が 60mm 以上）の集団における変化量は、より軽度な被験者（VAS 値が 60mm 未満）の集団における変化量を数値的に上回っていた。なお、PPS においても同様の結果であった。

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 以上の各集団間の変化量は、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 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 以上の集団において大きかった。

表 2.7.3.A.3- 9 ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（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=24)	Baseline phase Visit 1-4	24	53.3	5.0				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	22	29.5	22.0	22	-23.7	21.9	-33.4, -14.0
Placebo (N=21)	Baseline phase Visit 1-4	21	53.4	4.6				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	20	51.8	19.5	20	-1.4	18.9	-10.2, 7.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/5

表 2.7.3.A.3- 10 ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（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=106)	Baseline phase Visit 1-4	106	82.6	13.0				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	92	43.1	25.2	92	-39.7	23.4	-44.6, -34.9
Placebo (N=107)	Baseline phase Visit 1-4	107	82.5	12.2				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	97	69.4	21.2	97	-12.6	17.4	-16.1, -9.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/6

表 2.7.3.A.3- 11 ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 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=24)	Baseline phase Visit 1-4	24	53.3	5.0				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	22	29.5	22.0	22	-23.7	21.9	-33.4, -14.0
	Long-term treatment phase Visit 16-17	14	7.8	10.6	14	-44.2	10.6	-50.3, -38.1
Placebo (N=21)	Baseline phase Visit 1-4	21	53.4	4.6				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	20	51.8	19.5	20	-1.4	18.9	-10.2, 7.5
	Long-term treatment phase Visit 16-17	16	28.5	18.6	16	-24.1	20.6	-35.0, -13.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/3

表 2.7.3.A.3- 12　ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 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=106)	Baseline phase Visit 1-4	106	82.6	13.0				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	92	43.1	25.2	92	-39.7	23.4	-44.6, -34.9
	Long-term treatment phase Visit 16-17	72	32.4	29.0	72	-49.7	26.6	-55.9, -43.5
Placebo (N=107)	Baseline phase Visit 1-4	107	82.5	12.2				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	97	69.4	21.2	97	-12.6	17.4	-16.1, -9.1
	Long-term treatment phase Visit 16-17	74	35.3	25.6	74	-46.1	24.7	-51.9, -40.4

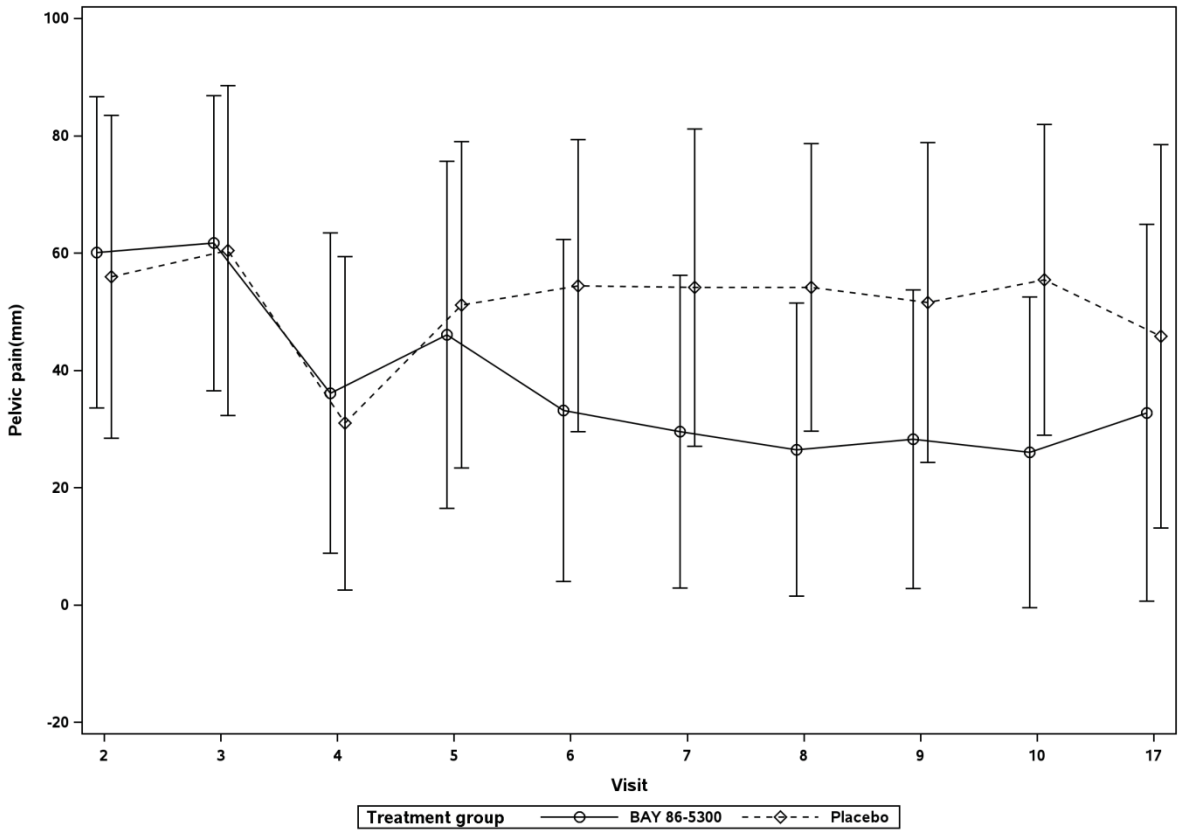
CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/4

(3)　来院ごとの評価に基づく経時的推移

24 週間の比較試験期における、最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の経時的推移を図 2.7.3.A.3- 2（FAS）に、最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示を表 2.7.3.A.3- 13（FAS）に示す。長期継続投与期を含む 52 週間における、最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の経時的推移を図 2.7.3.A.3- 3（FAS）に、最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示を表 2.7.3.A.3- 14（FAS）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 週時（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。



Group		Visit									
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	17
BAY 86-5300	n	128	128	127	128	123	114	114	110	102	26
Placebo	n	127	128	128	125	122	118	115	114	111	15

Visit 17: Visit 17/Treatment discontinuation

来院ごとの評価値が得られた時点で治験薬投与を継続していない症例を含む

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Figure 14.2/1, 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/23

図 2.7.3.A.3- 2 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（平均値±標準偏差）の経時的推移（24 週）（試験 15457、FAS）

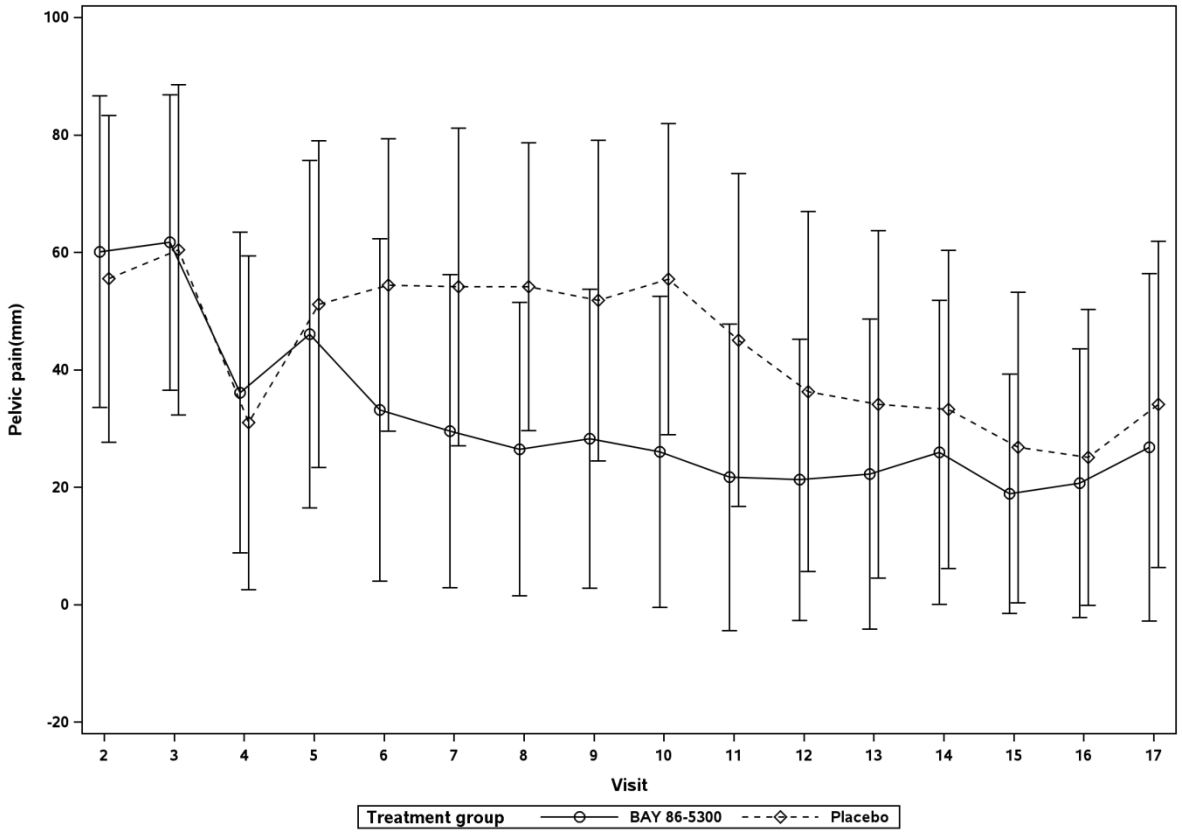
表 2.7.3.A.3- 13　最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示（24 週）（試験 15457、FAS）

Treatment		Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9	Visit 10	Visit 17
BAY-86-5300	n	128	128	127	128	123	114	114	110	102	26
(N=130)	Mean	60.1	61.7	36.1	46.1	33.1	29.6	26.5	28.2	26	32.8
	SD	26.6	25.1	27.3	29.6	29.1	26.7	25	25.5	26.5	32.1
Placebo	n	127	128	128	125	122	118	115	114	111	15
(N=128)	Mean	55.9	60.4	31	51.2	54.5	54.1	54.2	51.6	55.5	45.8
	SD	27.5	28.1	28.4	27.8	24.9	27.1	24.5	27.3	26.5	32.7

SD: Standard deviation

Visit 17: Visit 17/Treatment discontinuation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/23



Group		Visit															
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
BAY 86-5300	n	128	128	127	128	123	114	114	110	102	96	93	92	90	89	85	128
Placebo	n	128	128	128	125	122	118	115	115	111	109	104	100	95	91	90	123

Visit 17: Visit 17/Treatment discontinuation

来院ごとの評価値が得られた時点で治験薬投与を継続していない症例を含む

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Figure 14.8/1, 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/7

図 2.7.3.A.3- 3　最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（平均値±標準偏差）の経時的推移（52 週）（試験 15457、FAS）

表 2.7.3.A.3- 14　最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示（52 週）（試験 15457、FAS）

Treatment		Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9
BAY-86-5300	n	128	128	127	128	123	114	114	110
(N=130)	Mean	60.1	61.7	36.1	46.1	33.1	29.6	26.5	28.2
	SD	26.6	25.1	27.3	29.6	29.1	26.7	25.0	25.5
Placebo	n	128	128	128	125	122	118	115	115
(N=128)	Mean	55.5	60.4	31.0	51.2	54.5	54.1	54.2	51.8
	SD	27.8	28.1	28.4	27.8	24.9	27.1	24.5	27.3

		Visit 10	Visit 11	Visit 12	Visit 13	Visit 14	Visit 15	Visit 16	Visit 17
BAY-86-5300	n	102	96	93	92	90	89	85	128
(N=130)	Mean	26.0	21.7	21.3	22.3	26.0	18.9	20.7	26.8
	SD	26.5	26.1	23.9	26.4	25.9	20.4	22.9	29.6
Placebo	n	111	109	104	100	95	91	90	123
(N=128)	Mean	55.5	45.1	36.3	34.1	33.3	26.8	25.1	34.1
	SD	26.5	28.3	30.7	29.6	27.1	26.4	25.2	27.8

SD: Standard deviation

Visit 17: Visit 17/Treatment discontinuation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/7

ジエノゲスト群

ジエノゲスト群での最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）に関する結果を、付表 2.7.6.2.a.1- 14～付表 2.7.6.2.a.1- 17、付表 2.7.6.2.a.1- 103～付表 2.7.6.2.a.1- 110、付図 2.7.6.2.a.1- 2 及び付図 2.7.6.2.a.1- 3 に示す。

ジエノゲスト群において、最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）は、ベースラインに比べて 17～24 週時（来院 8～来院 10）で顕著な低下が認められた。ベースラインにおける VAS 値による層別解析及び来院ごとの評価に基づく経時的推移でもベースラインからの低下が認められた。

2.7.3.A.3.2.2　副次評価項目

副次評価項目の解析は、FAS を対象として行った。

2.7.3.A.3.2.2.1　子宮内膜症に伴う疼痛に関する項目

本剤フレキシブル処方群とプラセボ群

(1)　月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）

本項目は、各来院時に eDiary に記録された NRS 値に基づいて評価した。

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週間の比較試験期及び長期継続投与期を含む 52 週間における「月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 15 及び付表 2.7.6.2.a.1- 19 に示す。

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）」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、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低下が認められた。

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）」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数値的に同程度の低下を示した。

表 2.7.3.A.3- 15 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（24 週）（試験 15457、FAS）

		Value at visit				Change from visit 3			
Planned Treatment	Visit	n	n*	Mean	SD	n*	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	124	6.4	2.1				
	VISIT 3	128	125	6.6	2.0				
	VISIT 4	127	18	5.4	2.4	18	-0.7	1.4	-1.4, 0.0
	VISIT 5	128	106	5.6	2.5	104	-1.1	1.8	-1.4, -0.7
	VISIT 6	123	92	4.3	2.5	90	-2.5	2.3	-2.9, -2.0
	VISIT 7	114	72	4.1	2.6	70	-2.8	3.0	-3.5, -2.0
	VISIT 8	114	78	3.6	2.1	75	-3.0	2.4	-3.5, -2.4
	VISIT 9	110	74	3.5	2.3	71	-3.2	2.2	-3.7, -2.7
	VISIT 10	102	67	3.8	2.3	65	-3.0	2.3	-3.6, -2.4
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	26	21	4.4	2.9	21	-2.6	2.7	-3.8, -1.3
Placebo (N=128)	VISIT 2	127	119	6.4	1.9				
	VISIT 3	128	125	6.7	2.0				
	VISIT 4	128	19	6.0	2.2	19	-0.5	1.6	-1.3, 0.2
	VISIT 5	125	108	5.9	2.1	105	-0.7	1.9	-1.1, -0.3
	VISIT 6	122	115	5.7	2.2	113	-0.9	2.3	-1.4, -0.5
	VISIT 7	118	109	5.7	2.3	107	-1.0	2.4	-1.4, -0.5
	VISIT 8	115	105	5.9	2.0	102	-0.8	1.9	-1.2, -0.5
	VISIT 9	114	106	5.6	2.3	104	-1.0	2.4	-1.5, -0.5
	VISIT 10	111	106	5.9	2.4	104	-0.9	2.2	-1.3, -0.5
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	15	10	6.2	1.9	9	0.7	1.9	-0.8, 2.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

* The number of subjects with pelvic pain during menstrual or withdrawal bleeding period (except for dyspareunia and defecation pain)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/24

(2) 月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）

本項目は、各来院時に eDiary に記録された NRS 値に基づいて評価した。

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週間の比較試験期及び長期継続投与期を含む 52 週間における「月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 16 及び付表 2.7.6.2.a.1- 21 に示す。

24 週時（来院 10）の「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－1.4±2.6（－1.9～－0.9）及び－0.3±2.7（－0.8～0.2）であり、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低下が認められた。

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、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数値的に同程度の低下を示した。

表 2.7.3.A.3- 16　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）（試験 15457、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 3			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	4.1	2.5				
	VISIT 3	128	4.1	2.3				
	VISIT 4	127	3.5	2.2	127	-0.7	2.2	-1.0, -0.3
	VISIT 5	128	3.2	2.4	127	-0.9	2.5	-1.3, -0.4
	VISIT 6	123	2.7	2.3	122	-1.4	2.6	-1.9, -0.9
	VISIT 7	114	2.0	1.9	113	-2.1	2.1	-2.5, -1.7
	VISIT 8	114	2.1	2.2	112	-2.0	2.6	-2.5, -1.5
	VISIT 9	110	2.5	2.4	108	-1.5	2.6	-2.0, -1.0
	VISIT 10	102	2.6	2.4	101	-1.4	2.6	-1.9, -0.9
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	26	3.6	3.1	26	-1.0	2.8	-2.2, 0.1
Placebo (N=128)	VISIT 2	127	3.3	2.5				
	VISIT 3	128	3.9	2.6				
	VISIT 4	128	3.1	2.6	128	-0.8	2.3	-1.2, -0.4
	VISIT 5	125	3.2	2.6	125	-0.6	2.6	-1.1, -0.2
	VISIT 6	122	3.3	2.5	122	-0.5	2.6	-1.0, -0.1
	VISIT 7	118	3.4	2.6	118	-0.5	2.9	-1.0, 0.0
	VISIT 8	115	3.4	2.5	115	-0.5	2.6	-1.0, 0.0
	VISIT 9	114	3.7	2.6	114	-0.2	2.8	-0.7, 0.3
	VISIT 10	111	3.7	2.5	111	-0.3	2.7	-0.8, 0.2
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	15	3.0	2.9	15	0.1	3.6	-1.9, 2.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/25

(3) 性交痛

本項目は、来院 1～来院 4、来院 8～来院 10 及び来院 16～来院 17 の毎日及び各来院時に eDiary に記録された NRS 値に基づいて評価した。

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週間の比較試験期及び長期継続投与期を含む 52 週間における「最も高度な性交痛」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 17 及び付表 2.7.6.2.a.1- 23 に、「性交痛の平均値」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 18 及び付表 2.7.6.2.a.1- 25 に、性交痛の来院ごとの表示をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 26 及び付表 2.7.6.2.a.1- 27 に示す。

17～24 週時（来院 8～来院 10）の「最も高度な性交痛」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）、「性交痛の平均値」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）であり、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低下が認められた。

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性交痛の低下が認められた。

表 2.7.3.A.3- 17　最も高度な性交痛（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	62	3.5	2.8				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	45	2.4	2.4	41	-1.5	2.4	-2.2, -0.7
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	65	3.0	2.7				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	54	2.5	2.4	48	-0.2	2.1	-0.8, 0.4

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

* The number of subjects with sexual intercourse during the period.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/26

表 2.7.3.A.3- 18　性交痛の平均値（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	62	1.96	1.84				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	45	1.67	1.95	41	-0.35	1.37	-0.78, 0.08
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	65	1.59	1.76				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	54	1.57	1.69	48	0.03	1.30	-0.35, 0.41

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

* The number of subjects with sexual intercourse during the period.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/27

(4)　排便痛

本項目は、来院 1～来院 4、来院 8～来院 10 及び来院 16～来院 17 の毎日及び各来院時に eDiary に記録された NRS 値に基づいて評価した。

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週間の比較試験期及び長期継続投与期を含む 52 週間における「最も高度な排便痛」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 19 及び付表 2.7.6.2.a.1- 29 に、「排便痛の平均値」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 20 及び付表 2.7.6.2.a.1- 31 に、排便痛の来院ごとの表示をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 32 及び付表 2.7.6.2.a.1- 33 に示す。

17～24 週時（来院 8～来院 10）の「最も高度な排便痛」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及びプラセボ群でそれぞれ－2.0±2.6（－2.4～－1.5）及び－0.8±2.6（－1.3～－0.3）、「排便痛の平均値」のベースラインからの変化量〔平均値±SD（95%CI）〕はそれぞれ－0.53±1.03（－0.73～－0.34）及び－0.12±0.87（－0.28～－0.04）であり、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低下が認められた。

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排便痛の低下は、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数値的に同程度の低下を示した。

表 2.7.3.A.3- 19　最も高度な排便痛（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	4.9	2.6				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	2.9	2.4	114	-2.0	2.6	-2.4, -1.5
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	4.6	2.6				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	3.8	2.9	117	-0.8	2.6	-1.3, -0.3

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/29

表 2.7.3.A.3- 20　排便痛の平均値（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	1.30	1.38				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	0.70	1.10	114	-0.53	1.03	-0.73, -0.34
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	1.19	1.45				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	1.10	1.43	117	-0.12	0.87	-0.28, 0.04

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/30

(5) 性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）

本項目は、来院 1～来院 4、来院 8～来院 10 及び来院 16～来院 17 の毎日及び各来院時に eDiary に記録された NRS 値に基づいて評価した。

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週間の比較試験期及び長期継続投与期を含む 52 週間における「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）」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 21 及び付表 2.7.6.2.a.1- 35 に、「性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の平均値」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 22 及び付表 2.7.6.2.a.1- 37

に、「性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」の来院ごとの表示をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 38 及び付表 2.7.6.2.a.1- 39 に示す。

17～24 週時（来院 8～来院 10）の「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）」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－2.9±2.2（－3.3～－2.5）及び－0.9±1.6（－1.2～－0.6）、「性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の平均値」のベースラインからの変化量〔平均値±SD（95%CI）〕はそれぞれ－0.97±1.27（－1.20～－0.73）及び－0.27±0.97（－0.44～－0.09）であり、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低下が認められた。

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数値的に同程度の低下を示した。

表 2.7.3.A.3- 21　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）（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	7.5	1.7				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	4.6	2.3	114	-2.9	2.2	-3.3, -2.5
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	7.6	1.5				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	6.6	2.0	117	-0.9	1.6	-1.2, -0.6

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/32

表 2.7.3.A.3- 22　性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の平均値（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	2.27	1.56				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	1.24	1.54	114	-0.97	1.27	-1.20, -0.73
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	2.24	1.62				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	1.96	1.49	117	-0.27	0.97	-0.44, -0.09

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/33

(6) 常に感じられ、長時間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）

本項目は、来院 1～来院 4、来院 8～来院 10 及び来院 16～来院 17 の毎日及び各来院時に eDiary に記録された NRS 値に基づいて評価した。

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週間の比較試験期及び長期継続投与期を含む 52 週間における「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）」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 23 及び付表 2.7.6.2.a.1- 41 に、「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」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 24 及び付表 2.7.6.2.a.1- 43 に、「常に感じられ、長時間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」の来院ごとの表示をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 44 及び付表 2.7.6.2.a.1- 45 に示す。

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）」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）、「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」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）であり、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低下が認めらた。

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）」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数値的に同程度の低下を示した。

表 2.7.3.A.3- 23　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）（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	6.6	1.9				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	3.5	2.4	114	-3.1	2.2	-3.5, -2.7
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	6.5	1.8				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	5.4	2.2	117	-1.0	2.1	-1.4, -0.6

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012 /Table 14.2/35

表 2.7.3.A.3- 24　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（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	1.69	1.47				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	0.86	1.25	114	-0.77	1.14	-0.98, -0.56
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	1.66	1.47				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	1.37	1.25	117	-0.26	1.00	-0.45, -0.08

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/36

(7) 急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）

本項目は、来院 1～来院 4、来院 8～来院 10 及び来院 16～来院 17 の毎日及び各来院時に eDiary に記録された NRS 値に基づいて評価した。

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週間の比較試験期及び長期継続投与期を含む 52 週間における「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）」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 25 及び付表 2.7.6.2.a.1- 47 に、「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」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 26 及び付表 2.7.6.2.a.1- 49 に、「急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」の来院ごとの表示をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 50 及び付表 2.7.6.2.a.1- 51 に示す。

17～24 週時（来院 8～来院 10）の「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－3.0±2.3（－3.4～－2.6）及び－0.9±2.0（－1.2～－0.5）、「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」のベースラインからの変化量〔平均値±SD（95%CI）〕はそれぞれ－0.93±1.30（－1.17～－0.69）及び－0.26±1.02（－0.45～－0.08）であり、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低下が認められた。

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「急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（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数値的に同程度の低下を示した。

表 2.7.3.A.3- 25 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）（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	7.4	1.9				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	4.4	2.4	114	-3.0	2.3	-3.4, -2.6
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	7.4	1.7				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	6.4	2.3	117	-0.9	2.0	-1.2, -0.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/38

表 2.7.3.A.3- 26 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（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	2.14	1.58				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	1.16	1.50	114	-0.93	1.30	-1.17, -0.69
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	2.13	1.62				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	1.84	1.44	117	-0.26	1.02	-0.45, -0.08

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/39

(8) 平均的疼痛

本項目は、来院 1～来院 4、来院 8～来院 10 及び来院 16～来院 17 の毎日 eDiary に記録された VAS 値に基づいて評価した。

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週間の比較試験期及び長期継続投与期を含む 52 週間における「平均的疼痛」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 27 及び付表 2.7.6.2.a.1- 53 に示す。

17～24 週時（来院 8～来院 10）の「平均的疼痛」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及びプラセボ群でそれぞれ－9.18±13.09（－11.60～－6.75）及び－2.22±10.71（－4.18～－0.26）であり、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低下が認められた。

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。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数値的に同程度の低下を示した。

表 2.7.3.A.3- 27 平均的疼痛（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	19.98	16.05				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	10.26	14.63	114	-9.18	13.09	-11.60, -6.75
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	19.35	16.05				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	16.95	14.85	117	-2.22	10.71	-4.18, -0.26

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/41

(9) 疼痛のあった日数

本項目は、来院 1～来院 4、来院 8～来院 10 及び来院 16～来院 17 の毎日 eDiary に記録された VAS 値に基づいて評価した。

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週間の比較試験期及び長期継続投与期を含む 52 週間における「VAS 値が 10mm 以上、20mm 以上及び 40mm 以上の疼痛のあった日数（28 日当たり）」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 28 及び付表 2.7.6.2.a.1- 55、表 2.7.3.A.3- 29 及び付表 2.7.6.2.a.1- 57、並びに表 2.7.3.A.3- 30 及び付表 2.7.6.2.a.1- 59 に示す。

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（28 日当たり）」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 日、－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ではプラセボ群に比べて数値的に大きな減少が認められた。特に、本剤フレキシブル処方群における VAS 値が選択基準として設定した 40mm 以上の疼痛のあった日数は、投与後（来院 8～来院 10）、ベースライン（来院 1～来院 4）から数値的に半数以下に減少することが示された。

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数値的に同程度の減少を示した。

表 2.7.3.A.3- 28 VAS 値が 10mm 以上の疼痛のあった日数（28 日当たり、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	13.5	8.4				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	8.3	9.7	114	-5.0	8.0	-6.4, -3.5
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	13.0	8.5				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	12.6	9.1	117	-0.5	5.8	-1.5, 0.6

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/42

表 2.7.3.A.3- 29 VAS 値が 20mm 以上の疼痛のあった日数（28 日当たり、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	10.2	8.0				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	5.9	8.5	114	-4.2	6.9	-5.5, -2.9
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	9.9	8.0				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	9.0	8.3	117	-0.8	6.2	-2.0, 0.3

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/43

表 2.7.3.A.3- 30 VAS 値が 40mm 以上の疼痛のあった日数（28 日当たり、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	6.1	6.8				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	2.5	5.8	114	-3.6	6.0	-4.7, -2.5
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	6.0	6.9				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	4.8	6.3	117	-1.1	5.4	-2.1, -0.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/44

ジエノゲスト群

ジエノゲスト群での「骨盤痛」に関する結果を、以下の参照先に示す。

副次評価項目	参照先
月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	5.3.5.1.1 の Table 14.5/22, 14.10/8
月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	5.3.5.1.1 の Table 14.5/23, 14.10/9
性交痛	5.3.5.1.1 の Table 14.5/24, 14/5/25, 14/5/26, 14.10/10, 14.10/11, 14.10/12
排便痛	5.3.5.1.1 の Table 14.5/27, 14.5/28, 14.5/29, 14.10/13, 14.10/14, 14.10/15
性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	5.3.5.1.1 の Table 14.5/30, 14.5/31, 14.5/32, 14.10/16, 14.10/17, 14.10/18
常に感じられ、長期間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	5.3.5.1.1 の Table 14.5/33, 14.5/34, 14.5/35, 14.10/19, 14.10/20, 14.10/21
急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	5.3.5.1.1 の Table 14.5/36, 14.5/37, 14.5/38, 14.10/22, 14.10/23, 14.10/24
平均的疼痛	5.3.5.1.1 の Table 14.5/39, 14.10/25
疼痛のあった日数	5.3.5.1.1 の Table 14.5/40, 14.5/41, 14.5/42, 14.10/26, 14.10/27, 14.10/28

ジエノゲスト群においても骨盤痛についてベースラインからの減少が認められた。

2.7.3.A.3.2.2.2　　婦人科的検査に関する項目

本剤フレキシブル処方群とプラセボ群

(1)　ダグラス窩の硬結

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週時及び 52 週時の「ダグラス窩の硬結」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 31 及び付表 2.7.6.2.a.1- 61 に示す。

24 週時（来院 10）における「ダグラス窩の硬結」が中等度及び高度であった被験者の割合は、本剤フレキシブル処方群ではベースライン（来院１）からそれぞれ、33.1%（43/130 例）→13.5%（14/104 例）、及び 3.8%（5/130 例）→1.0%（1/104 例）の減少を示した。一方、プラセボ群ではそれぞれ、22.7%（29/128 例）→20.7%（23/111 例）、及び 5.5%（7/128 例）→4.5%（5/111 例）であり、本剤フレキシブル処方群における減少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、中等度又は高度であった被験者数が 24 週時に比べて数値的に減少したものの、本剤フレキシブル処方群ほどの減少ではなかった。

表 2.7.3.A.3- 31 ダグラス窩の硬結（24 週）（試験 15457、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
VISIT 1	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)
	NONE	36 (27.7%)	33 (25.8%)
	MILD	46 (35.4%)	59 (46.1%)
	MODERATE	43 (33.1%)	29 (22.7%)
	SEVERE	5 (3.8%)	7 (5.5%)
VISIT 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)
	NONE	44 (42.3%)	38 (34.2%)
	MILD	45 (43.3%)	45 (40.5%)
	MODERATE	14 (13.5%)	23 (20.7%)
	SEVERE	1 (1.0%)	5 (4.5%)
VISIT 17 / Treatment discontinuation	n	26 (100.0%)	15 (100.0%)
	NONE	10 (38.5%)	5 (33.3%)
	MILD	11 (42.3%)	7 (46.7%)
	MODERATE	5 (19.2%)	3 (20.0%)
	SEVERE	0	0
VISIT 18 / Discontinuation of observation 1	n	1 (100.0%)	0
	NONE	0	0
	MILD	1 (100.0%)	0
	MODERATE	0	0
	SEVERE	0	0

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/45

(2) 子宮可動性の制限

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週時及び 52 週時の「子宮可動性の制限」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 32 及び付表 2.7.6.2.a.1- 63 に示す。

24 週時（来院 10）における「子宮可動性の制限」が中等度及び高度であった被験者の割合は、本剤フレキシブル処方群ではベースライン（来院１）からそれぞれ、23.8%（31/130 例）→17.3%（18/104 例）、及び 5.4%（7/130 例）→1.0%（1/104 例）の減少を示した。一方、プラセボ群ではそれぞれ、22.7%（29/128 例）→23.4%（26/111 例）、及び 6.3%（8/128 例）→4.5%（5/111 例）〕であり、本剤フレキシブル処方群における減少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の改善を示した。

表 2.7.3.A.3- 32 子宮可動性の制限（24 週）（試験 15457、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
VISIT 1	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)
	NONE	32 (24.6%)	36 (28.1%)
	MILD	60 (46.2%)	55 (43.0%)
	MODERATE	31 (23.8%)	29 (22.7%)
	SEVERE	7 (5.4%)	8 (6.3%)
VISIT 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)
	NONE	38 (36.5%)	31 (27.9%)
	MILD	47 (45.2%)	49 (44.1%)
	MODERATE	18 (17.3%)	26 (23.4%)
	SEVERE	1 (1.0%)	5 (4.5%)
VISIT 17 / Treatment discontinuation	n	26 (100.0%)	15 (100.0%)
	NONE	8 (30.8%)	5 (33.3%)
	MILD	13 (50.0%)	9 (60.0%)
	MODERATE	5 (19.2%)	1 (6.7%)
	SEVERE	0	0
VISIT 18 / Discontinuation of observation 1	n	1 (100.0%)	0
	NONE	0	0
	MILD	1 (100.0%)	0
	MODERATE	0	0
	SEVERE	0	0

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/46

(3) 骨盤の圧痛

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週時及び 52 週時の「骨盤の圧痛」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 33 及び付表 2.7.6.2.a.1- 65 に示す。

24 週時（来院 10）における「骨盤の圧痛」が中等度及び高度であった被験者の割合は、本剤フレキシブル処方群ではベースライン（来院１）からそれぞれ、38.5%（50/130 例）→12.5%（13/104 例）、及び 3.8%（5/130 例）→1.9%（2/104 例）〕の減少を示した。一方、プラセボ群ではそれぞれ、29.7%（38/128 例）→28.8%（32/111 例）、及び 7.0%（9/128 例）→6.3%（7/111 例）であり、本剤フレキシブル処方群における減少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の改善を示した。

表 2.7.3.A.3- 33 骨盤の圧痛（24 週）（試験 15457、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
VISIT 1	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)
	NONE	25 (19.2%)	30 (23.4%)
	MILD	50 (38.5%)	51 (39.8%)
	MODERATE	50 (38.5%)	38 (29.7%)
	SEVERE	5 (3.8%)	9 (7.0%)
VISIT 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)
	NONE	47 (45.2%)	29 (26.1%)
	MILD	42 (40.4%)	43 (38.7%)
	MODERATE	13 (12.5%)	32 (28.8%)
	SEVERE	2 (1.9%)	7 (6.3%)
VISIT 17 / Treatment discontinuation	n	26 (100.0%)	15 (100.0%)
	NONE	10 (38.5%)	7 (46.7%)
	MILD	10 (38.5%)	4 (26.7%)
	MODERATE	6 (23.1%)	4 (26.7%)
	SEVERE	0	0
VISIT 18 / Discontinuation of observation 1	n	1 (100.0%)	0
	NONE	0	0
	MILD	1 (100.0%)	0
	MODERATE	0	0
	SEVERE	0	0

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/47

(4) チョコレート嚢胞の大きさ

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週時及び 52 週時の「チョコレート嚢胞の数」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 34 及び付表 2.7.6.2.a.1- 67 に、「チョコレート嚢胞の大きさ」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 35 及び付表 2.7.6.2.a.1- 69 に示す。

24 週時（来院 10）の「チョコレート嚢胞の数」のベースライン（来院 1）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－0.7±1.4（－1.1～－0.3）及び 0.0±0.8（－0.2～0.3）であり、本剤フレキシブル処方群におけるチョコレート嚢胞の数の減少はプラセボ群を数値的に上回っていた。「チョコレート嚢胞の大きさ」（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群ではベースライン（来院 1）で 32.55±15.69㎜、24 週時（来院 10）で 22.50±17.17㎜ であり、数値的に縮小が認められたが、プラセボ群ではベースライン（来院 1）で 28.25±15.79㎜、24 週で 29.38±15.44㎜ であり、ほとんど変化がなかった。

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、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数値的に同程度まで縮小した。

表 2.7.3.A.3- 34 チョコレート嚢胞の数（24 週）（試験 15457、FAS）

		Value at visit			Change from visit 1			
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 1	64	2.0	1.5				
	VISIT 10	50	1.2	1.0	50	-0.7	1.4	-1.1, -0.3
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	13	1.4	1.3	13	-0.8	1.1	-1.4, -0.1
Placebo (N=128)	VISIT 1	66	1.3	0.9				
	VISIT 10	54	1.4	0.8	54	0.0	0.8	-0.2, 0.3
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	12	1.3	1.0	12	0.1	0.7	-0.3, 0.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Number of chocolate cysts at each visit is regarded as zero if not measured.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 16.1.9.1.4/1

表 2.7.3.A.3- 35 チョコレート嚢胞の大きさ（24 週）（試験 15457、FAS）

		Geometric			Arithmetic *		
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 1	63	29.87	1.58	64	32.55	15.69
	VISIT 10	40	24.33	1.79	50	22.50	17.17
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	10	35.55	1.55	13	29.54	20.98
Placebo (N=128)	VISIT 1	58	28.86	1.57	65	28.25	15.79
	VISIT 10	49	28.84	1.59	53	29.38	15.44
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	11	28.85	1.36	12	27.67	12.87

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

*Size of chocolate cysts at each visit is regarded as zero if not measured.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 16.1.9.1.4/2

ジエノゲスト群

ジエノゲスト群での「婦人科的検査」に関する結果を、以下の参照先に示す。

副次評価項目	参照先
ダグラス窩の硬結	5.3.5.1.1 の Table 14.5/43, 14.10/29
子宮可動性の制限	5.3.5.1.1 の Table 14.5/44, 14.10/30
骨盤の圧痛	5.3.5.1.1 の Table 14.5/45, 14.10/31
TVUS によるチョコレート嚢胞の大きさ	5.3.5.1.1 の Table 16.1.9.1.4/3, 16.1.9.1.4/4, 16.1.9.1.4/7, 16.1.9.1.4/8

ジエノゲスト群においても、「婦人科的検査」に関して有効性が認められた。

2.7.3.A.3.2.2.3　生理活性に関する項目

本剤フレキシブル処方群とプラセボ群

(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

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、ベースライン（それぞれ来院 3 及び来院 4）、及び投与後 24 週時点での連続した 2 回の来院（来院 10 及び来院 11）で測定し、評価した。

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週時（来院 10）及び長期継続投与期の最初の来院時（来院 11）の「血清エストラジオール濃度」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 36 及び付表 2.7.6.2.a.1- 71 に、「血清エストラジオール濃度が 27.2pg/mL 以上の被験者の割合」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 37 及び付表 2.7.6.2.a.1- 73 に、「血清プロゲステロン濃度」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 38 及び付表 2.7.6.2.a.1- 75 に、「血清プロゲステロン濃度が 1.57ng/mL 以上の被験者の割合」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 39 及び付表 2.7.6.2.a.1- 77 に示す。

24 週時（来院 10）での「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プラセボ群でそれぞれ－103.15±94.81pg/mL（－125.5～－76.7pg/mL）及び 6.37±163.74pg/mL（－24.1～38.1pg/mL）であり、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大きく低下した。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（卵胞発育抑制の閾値とされる[12)]）の被験者の割合」は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 88.5％（92/104 例）及び 7.2％（8/111 例）であり、本剤フレキシブル処方群では卵胞の発育が抑制されたことが示唆された。

24 週時（来院 10）での「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プラセボ群でそれぞれ－8.55±6.30ng/mL（－9.8～－7.4ng/mL）及び－4.79±8.45ng/mL（－6.1～－2.5ng/mL）であり、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大きく低下した。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（排卵抑制の閾値とされる[12)]）の被験者の割合」は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 100.0％（104/104 例）及び 64.9％（72/111 例）であり、本剤フレキシブル処方群では全被験者で排卵が抑制されたことが示唆された。

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 週後）においても、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）における結果と同様であった。また、プラセボ群では、本剤への切替え後の来院 11 では、「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」共に、本剤フレキシブル処方群と数値的に同程度の低下を示した。

表 2.7.3.A.3- 36 血清エストラジオール濃度（pg/mL）（24 週）（試験 15457、FAS）

		Value at visit			Change from visit3			
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 3	130	117.90	91.14				
	VISIT 10	104	16.90	36.60	104	-103.15	94.81	-125.5, -76.7
Placebo (N=128)	VISIT 3	128	138.89	121.92				
	VISIT 10	111	138.90	126.48	111	6.37	163.74	-24.1, 38.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Lower/Upper limit of quantification will be substituted by this limit.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 16.1.9.1.3.1/7

表 2.7.3.A.3- 37 血清エストラジオール濃度が 27.2pg/mL 以上の被験者の割合（24 週）（試験 15457、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
VISIT 3	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)
	>= 27.2 pg/mL	124 (95.4%)	121 (94.5%)
	< 27.2 pg/mL	6 (4.6%)	7 (5.5%)
VISIT 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)
	>= 27.2 pg/mL	12 (11.5%)	103 (92.8%)
	< 27.2 pg/mL	92 (88.5%)	8 (7.2%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/51

表 2.7.3.A.3- 38 血清プロゲステロン濃度（ng/mL）（24 週）（試験 15457、FAS）

		Value at visit			Change from visit4			
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 4	130	9.02	6.35				
	VISIT 10	104	0.73	0.25	104	-8.55	6.30	-9.8, -7.4
Placebo (N=128)	VISIT 4	128	8.34	6.31				
	VISIT 10	111	3.54	5.24	111	-4.79	8.45	-6.1, -2.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Lower/Upper limit of quantification will be substituted by this limit.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 16.1.9.1.3.1/8

表 2.7.3.A.3- 39 血清プロゲステロン濃度が 1.57ng/mL 以上の被験者の割合（24 週）（試験 15457、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
VISIT 4	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)
	>= 1.57 ng/mL	108 (83.1%)	104 (81.3%)
	< 1.57 ng/mL	22 (16.9%)	24 (18.8%)
VISIT 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)
	>= 1.57 ng/mL	0	39 (35.1%)
	< 1.57 ng/mL	104 (100.0%)	72 (64.9%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/53

(2) 子宮内膜厚

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週時及び 52 週時の「子宮内膜厚」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 40 及び付表 2.7.6.2.a.1- 79 に示す。

24 週時（来院 10）の「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プラセボ群でそれぞれ－6.6±4.1mm（－7.4～－5.8mm）及び－2.3±3.9mm（－3.0～－1.5mm）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子宮内膜の菲薄化が認められた。

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数値的に同程度までの菲薄化が認められた。

表 2.7.3.A.3- 40 子宮内膜厚（mm）（24 週）（試験 15457、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 4			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 4	130	10.7	3.8				
	VISIT 10	104	4.2	2.4	104	-6.6	4.1	-7.4, -5.8
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	26	6.1	3.4	26	-4.3	4.8	-6.3, -2.4
Placebo (N=128)	VISIT 4	128	10.9	3.9				
	VISIT 10	110	8.6	4.1	110	-2.3	3.9	-3.0, -1.5
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	15	8.1	4.2	15	-3.0	4.5	-5.5, -0.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/54

ジエノゲスト群

ジエノゲスト群での「生理活性」に関する結果を、以下の参照先に示す。

副次評価項目	参照先
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	5.3.5.1.1 の Table 14.5/48, 14.5/49, 14.5/50, 14.5/51, 14.10/34, 14.10/35, 14.10/36, 14.10/37, 16.1.9.1.3.2/5, 16.1.9.1.3.2/6, 16.1.9.1.3.4/6, 16.1.9.1.3.4/7
子宮内膜厚	5.3.5.1.1 の Table 14.5/52, 14.10/38

ジエノゲスト群においても、「生理活性」に関して有効性が認められた。

2.7.3.A.3.2.2.4　　生活の質に関する項目

本剤フレキシブル処方群とプラセボ群

(1)　鎮痛薬の使用

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週間の比較試験期及び長期継続投与期を含む 52 週間における「鎮痛薬の使用日数」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 41 及び付表 2.7.6.2.a.1- 81 に、「骨盤痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用日数及び錠数」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 42 及び付表 2.7.6.2.a.1- 83 に示す。

24 週での 28 日当たりの「鎮痛薬の使用日数」（平均値±SD）は、来院 9～来院 10 で、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 4.5±3.9 日及び 4.8±4.3 日、28 日当たりの「骨盤痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用日数」（平均値）は、来院 4～来院 10 で、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 3.1～5.1 日及び 3.6～4.4 日であり、本剤フレキシブル処方群とプラセボ群で鎮痛薬の使用日数に大きな差は認められなかった。しかし、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では、プラセボ群（8.3～9.0）に比べて本剤フレキシブル処方群（4.8～5.0）で数値的に少ない傾向が認められた。

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数値的に 24 週と同様であった。

表 2.7.3.A.3- 41 鎮痛薬の使用日数（28 日当たり、24 週）（試験 15457、FAS）

Planned Treatment	Visit	n1	n2	Value at visit: Number of days Mean	Value at visit: Number of days SD
BAY 86-5300	VISIT 1 - VISIT 2	130	88	6.6	4.9
	VISIT 2 - VISIT 3	130	94	4.4	3.1
	VISIT 3 - VISIT 4	130	39	6.6	6.4
	VISIT 4 - VISIT 5	130	94	5.4	4.7
	VISIT 5 - VISIT 6	129	76	6.1	6.1
	VISIT 6 - VISIT 7	125	74	4.6	5.3
	VISIT 7 - VISIT 8	117	65	4.8	4.7
	VISIT 8 - VISIT 9	114	59	4.4	3.4
	VISIT 9 - VISIT 10	110	64	4.5	3.9
	VISIT 17 - VISIT 18	26	8	9.0	9.2
	VISIT 18 - VISIT 19	18	14	3.6	2.6
Placebo	VISIT 1 - VISIT 2	128	99	6.1	5.0
	VISIT 2 - VISIT 3	128	102	5.1	5.0
	VISIT 3 - VISIT 4	128	43	8.0	6.9
	VISIT 4 - VISIT 5	128	93	5.3	5.0
	VISIT 5 - VISIT 6	125	94	5.2	4.3
	VISIT 6 - VISIT 7	123	91	5.0	4.2
	VISIT 7 - VISIT 8	120	88	4.5	3.6
	VISIT 8 - VISIT 9	117	87	5.4	4.8
	VISIT 9 - VISIT 10	115	85	4.8	4.3
	VISIT 17 - VISIT 18	15	8	4.6	4.1
	VISIT 18 - VISIT 19	12	11	5.0	3.7

SD: Standard deviation

n1: The number of assessable subjects in the visit

n2: The number of subjects with at least one rescue medication

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/55

表 2.7.3.A.3- 42 骨盤痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用日数及び錠数（28 日当たり、24 週）（試験 15457、FAS）

Planned Treatment	Visit	n1	n2	Value at visit: Number of days Mean	Number of days SD	Number of tablets Mean	Number of tablets SD
BAY 86-5300	VISIT 1 - VISIT 2	130	82	5.9	4.5	11.6	9.3
	VISIT 2 - VISIT 3	130	92	3.5	2.7	7.2	6.1
	VISIT 3 - VISIT 4	130	22	6.3	6.0	10.9	12.8
	VISIT 4 - VISIT 5	130	84	4.2	3.2	8.3	7.4
	VISIT 5 - VISIT 6	129	53	5.1	5.8	8.7	13.9
	VISIT 6 - VISIT 7	125	44	4.2	5.4	7.5	11.6
	VISIT 7 - VISIT 8	117	34	3.8	3.5	4.9	4.0
	VISIT 8 - VISIT 9	114	37	3.1	2.5	4.8	4.1
	VISIT 9 - VISIT 10	110	34	3.2	2.8	5.0	5.3
	VISIT 17 - VISIT 18	26	6	10.5	10.4	21.2	26.4
	VISIT 18 - VISIT 19	18	13	2.8	1.8	4.0	2.7
Placebo	VISIT 1 - VISIT 2	128	91	5.2	4.5	10.9	11.5
	VISIT 2 - VISIT 3	128	99	3.7	3.8	7.5	8.6
	VISIT 3 - VISIT 4	128	22	7.0	5.8	10.0	9.6
	VISIT 4 - VISIT 5	128	84	3.9	3.5	8.1	9.7
	VISIT 5 - VISIT 6	125	82	3.9	3.7	7.4	8.8
	VISIT 6 - VISIT 7	123	82	4.0	3.8	7.8	9.2
	VISIT 7 - VISIT 8	120	81	3.6	2.9	6.6	7.1
	VISIT 8 - VISIT 9	117	75	4.4	4.4	9.0	11.2
	VISIT 9 - VISIT 10	115	77	3.9	4.0	8.3	11.1
	VISIT 17 - VISIT 18	15	8	3.6	2.6	7.0	8.6
	VISIT 18 - VISIT 19	12	10	4.6	2.7	9.9	10.7

SD: Standard deviation
n1: The number of assessable subjects in the visit
n2: The number of subjects with at least one rescue medication[for easing pelvic pain]
Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/56

(2) 日常活動に対する障害

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週間の比較試験期及び長期継続投与期を含む 52 週間における「日常活動に対する障害があった日数」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 43 及び付表 2.7.6.2.a.1- 85 に示し、「日常活動に対する障害の来院ごとの表示」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 44 及び付表 2.7.6.2.a.1- 87 に示す。

17～24 週時（来院 8～来院 10）において、「日常活動に対する障害」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い傾向が認められた。更に、来院ごとの評価では、来院 8～来院 10 において「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、本剤フレキシブル処方群では 38.2～43.9%、プラセボ群では 9.9～13.2%であり、プラセボ群に比べ本剤フレキシブル処方群で数値的に高い割合を示した。

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の改善傾向を示した。

表 2.7.3.A.3- 43 日常活動に対する障害があった日数（24 週）（試験 15457、FAS）

Period	Assessment	BAY 86-5300 (N=130) Number of subjects per day in reference period	BAY 86-5300 (N=130) Number of days with interference Mean(SD)	Placebo (N=128) Number of subjects per day in reference period	Placebo (N=128) Number of days with interference Mean(SD)
Baseline phase Visit 1-4	n	130		128	
	Not at all	74.3 (57.2%)	32.0 (15.6)	75.4 (58.9%)	33.0 (15.7)
	Slightly	34.1 (26.2%)	14.7 (11.3)	31.8 (24.8%)	13.9 (11.2)
	Moderately	14.3 (11.0%)	6.2 (7.6)	13.7 (10.7%)	6.0 (7.1)
	Quite a bit	3.6 (2.8%)	1.6 (2.5)	3.2 (2.5%)	1.4 (2.6)
	Extremely	0.9 (0.7%)	0.4 (1.0)	0.7 (0.5%)	0.3 (1.1)
Treatment comparison phase Visit 8-10	n	114		117	
	Not at all	80.6 (70.7%)	39.6 (18.5)	72.7 (62.1%)	34.8 (16.9)
	Slightly	21.0 (18.4%)	10.3 (13.6)	28.3 (24.2%)	13.6 (13.2)
	Moderately	5.5 (4.8%)	2.7 (4.8)	10.2 (8.7%)	4.9 (6.9)
	Quite a bit	2.1 (1.9%)	1.0 (5.7)	2.9 (2.5%)	1.4 (2.6)
	Extremely	0.1 (0.1%)	0.1 (0.4)	0.3 (0.3%)	0.2 (0.6)

SD: Standard deviation

Reference period is defined as 56 day in baseline and comparison phase.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/57

表 2.7.3.A.3- 44 日常活動に対する障害の来院ごとの表示（24 週）（試験 15457、FAS）

Planned Treatment	Visit	n	Not at all	Slightly	Moderately	Quite a bit	Extremely
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	8 (6.3%)	44 (34.4%)	43 (33.6%)	27 (21.1%)	6 (4.7%)
	VISIT 3	128	4 (3.1%)	43 (33.6%)	41 (32.0%)	31 (24.2%)	9 (7.0%)
	VISIT 4	127	30 (23.6%)	66 (52.0%)	23 (18.1%)	7 (5.5%)	1 (0.8%)
	VISIT 5	128	22 (17.2%)	46 (35.9%)	36 (28.1%)	17 (13.3%)	7 (5.5%)
	VISIT 6	123	44 (35.8%)	50 (40.7%)	17 (13.8%)	9 (7.3%)	3 (2.4%)
	VISIT 7	114	48 (42.1%)	41 (36.0%)	19 (16.7%)	6 (5.3%)	0
	VISIT 8	114	50 (43.9%)	52 (45.6%)	9 (7.9%)	3 (2.6%)	0
	VISIT 9	110	42 (38.2%)	46 (41.8%)	17 (15.5%)	5 (4.5%)	0
	VISIT 10	102	42 (41.2%)	45 (44.1%)	8 (7.8%)	6 (5.9%)	1 (1.0%)
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	26	8 (30.8%)	12 (46.2%)	3 (11.5%)	0	3 (11.5%)
Placebo (N=128)	VISIT 2	127	12 (9.4%)	44 (34.6%)	46 (36.2%)	23 (18.1%)	2 (1.6%)
	VISIT 3	128	8 (6.3%)	34 (26.6%)	52 (40.6%)	30 (23.4%)	4 (3.1%)
	VISIT 4	128	49 (38.3%)	52 (40.6%)	20 (15.6%)	6 (4.7%)	1 (0.8%)
	VISIT 5	125	15 (12.0%)	41 (32.8%)	38 (30.4%)	23 (18.4%)	8 (6.4%)
	VISIT 6	122	15 (12.3%)	47 (38.5%)	34 (27.9%)	24 (19.7%)	2 (1.6%)
	VISIT 7	118	15 (12.7%)	40 (33.9%)	32 (27.1%)	26 (22.0%)	5 (4.2%)
	VISIT 8	115	12 (10.4%)	44 (38.3%)	36 (31.3%)	19 (16.5%)	4 (3.5%)
	VISIT 9	114	15 (13.2%)	41 (36.0%)	36 (31.6%)	19 (16.7%)	3 (2.6%)
	VISIT 10	111	11 (9.9%)	37 (33.3%)	35 (31.5%)	23 (20.7%)	5 (4.5%)
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	15	4 (26.7%)	4 (26.7%)	5 (33.3%)	2 (13.3%)	0

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/58

(3) 睡眠に対する障害

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週間の比較試験期及び長期継続投与期を含む 52 週間における「睡眠に対する障害があった日数」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 45 及び付表 2.7.6.2.a.1- 89 に示し、「睡眠に対する障害の来院ごとの表示」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 46 及び付表 2.7.6.2.a.1- 91 に示す。

17～24 週時（来院 8～来院 10）において、「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い傾向が認められた。更に、来院ごとの評価では、来院 8～来院 10 において「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、本剤フレキシブル処方群では 60.0～67.5%、プラセボ群では 31.5～33.9%であり、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い割合を示した。

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の改善傾向を示した。

表 2.7.3.A.3- 45　睡眠に対する障害があった日数（24 週）（試験 15457、FAS）

		BAY 86-5300 (N=130)		Placebo (N=128)	
Period	Assessment	Number of subjects per day in reference period	Number of days with interference Mean(SD)	Number of subjects per day in reference period	Number of days with interference Mean(SD)
Baseline phase Visit 1-4	n	130		128	
	Not at all	90.3 (69.5%)	38.9 (15.1)	92.9 (72.6%)	40.6 (14.9)
	Slightly	25.8 (19.9%)	11.1 (11.4)	22.2 (17.4%)	9.7 (10.6)
	Moderately	8.3 (6.4%)	3.6 (6.6)	7.6 (6.0%)	3.3 (6.1)
	Quite a bit	2.3 (1.8%)	1.0 (2.0)	1.5 (1.2%)	0.7 (2.0)
	Extremely	0.5 (0.4%)	0.2 (0.7)	0.4 (0.3%)	0.2 (0.8)
Treatment comparison phase Visit 8-10	n	114		117	
	Not at all	90.6 (79.5%)	44.5 (16.4)	85.7 (73.3%)	41.0 (16.6)
	Slightly	14.3 (12.6%)	7.0 (12.0)	21.6 (18.4%)	10.3 (13.9)
	Moderately	2.9 (2.5%)	1.4 (3.9)	5.3 (4.5%)	2.5 (5.3)
	Quite a bit	1.3 (1.2%)	0.7 (5.1)	1.7 (1.4%)	0.8 (1.8)
	Extremely	0.1 (0.1%)	0.0 (0.3)	0.3 (0.2%)	0.1 (0.5)

SD: Standard deviation

n: The number of subjects with at least one score.
Specific terms are defined as 56 day in baseline and comparison phase, 28 day in Long-term treatment phase.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/59

表 2.7.3.A.3- 46 睡眠に対する障害の来院ごとの表示（24 週）（試験 15457、FAS）

Planned Treatment	Visit	n	Not at all	Slightly	Moderately	Quite a bit	Extremely
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	22 (17.2%)	56 (43.8%)	33 (25.8%)	15 (11.7%)	2 (1.6%)
	VISIT 3	128	22 (17.2%)	46 (35.9%)	38 (29.7%)	14 (10.9%)	8 (6.3%)
	VISIT 4	127	57 (44.9%)	47 (37.0%)	17 (13.4%)	5 (3.9%)	1 (0.8%)
	VISIT 5	128	50 (39.1%)	36 (28.1%)	29 (22.7%)	10 (7.8%)	3 (2.3%)
	VISIT 6	123	78 (63.4%)	26 (21.1%)	10 (8.1%)	7 (5.7%)	2 (1.6%)
	VISIT 7	114	71 (62.3%)	31 (27.2%)	9 (7.9%)	3 (2.6%)	0
	VISIT 8	114	77 (67.5%)	31 (27.2%)	3 (2.6%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)
	VISIT 9	110	66 (60.0%)	31 (28.2%)	11 (10.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
	VISIT 10	102	64 (62.7%)	29 (28.4%)	4 (3.9%)	4 (3.9%)	1 (1.0%)
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	26	14 (53.8%)	9 (34.6%)	1 (3.8%)	0	2 (7.7%)
Placebo (N=128)	VISIT 2	127	36 (28.3%)	53 (41.7%)	25 (19.7%)	13 (10.2%)	0
	VISIT 3	128	26 (20.3%)	46 (35.9%)	39 (30.5%)	13 (10.2%)	4 (3.1%)
	VISIT 4	128	79 (61.7%)	31 (24.2%)	14 (10.9%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)
	VISIT 5	125	41 (32.8%)	41 (32.8%)	32 (25.6%)	10 (8.0%)	1 (0.8%)
	VISIT 6	122	35 (28.7%)	55 (45.1%)	17 (13.9%)	14 (11.5%)	1 (0.8%)
	VISIT 7	118	37 (31.4%)	51 (43.2%)	16 (13.6%)	13 (11.0%)	1 (0.8%)
	VISIT 8	115	39 (33.9%)	49 (42.6%)	17 (14.8%)	9 (7.8%)	1 (0.9%)
	VISIT 9	114	38 (33.3%)	41 (36.0%)	23 (20.2%)	10 (8.8%)	2 (1.8%)
	VISIT 10	111	35 (31.5%)	40 (36.0%)	23 (20.7%)	9 (8.1%)	4 (3.6%)
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	15	5 (33.3%)	4 (26.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	0

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/60

ジエノゲスト群

ジエノゲスト群での「生活の質」に関する結果を、以下の参照先に示す。

副次評価項目	参照先
鎮痛薬の使用	5.3.5.1.1 の Table 14.5/53, 14.5/54, 14.10/39, 14.10/40
日常活動に対する障害	5.3.5.1.1 の Table 14.5/55, 14.5/56, 14.10/41, 14.10/42
睡眠に対する障害	5.3.5.1.1 の Table 14.5/57, 14.5/58, 14.10/43, 14.10/44

ジエノゲスト群においても、「生活の質」に関して有効性が認められた。

2.7.3.A.3.2.2.5 治療の評価に関する項目

本剤フレキシブル処方群とプラセボ群

(1) 治療が有効であった被験者の割合

本項目は、来院 1～来院 4 及び来院 8～来院 10 の毎日 eDiary に記録された VAS 値に基づいて評価した。

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週間の比較試験期における「治療が有効であった被験者の割合」を表 2.7.3.A.3- 47 に示す。

24 週時（来院 10）の「治療が有効であった被験者の割合」〔平均値（95%CI）〕は、「VAS 値がベースラインから 17mm 以上低下した被験者の割合」では本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 79.8%（71.3～86.8%）及び 32.5%（24.1～41.8%）、「17～24 週に VAS 値が 40mm 未満に低下した被験者の割合」ではそれぞれ 53.5%（43.9～62.9%）及び 12.8%（7.4～20.3%）、「VAS 値がベースラインから 17mm 以上低下、かつ 17～24 週に VAS 値が 40mm 未満に低下した被験者の割合」はそれぞれ 50.9%（41.3～60.4%）及び 12.0%（6.7～19.3%）であり、いずれの評価で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いことが示された。

表 2.7.3.A.3- 47　治療が有効であった被験者の割合（24 週）（試験 15457、FAS）

Criteria	BAY 86-5300(N=130)			Placebo(N=128)		
	n	%	95%CI*	n	%	95%CI*
Number of assessable subjects	114			117		
Change from baseline <=-17 mm in VAS	91	79.8	71.3-86.8	38	32.5	24.1-41.8
VAS in comparison phase <40 mm	61	53.5	43.9-62.9	15	12.8	7.4-20.3
Change from baseline <=-17 mm and VAS in comparison phase <40 mm	58	50.9	41.3-60.4	14	12.0	6.7-19.3

CI: Confidence interval, VAS: Visual analogue scale

* Exact confidence limit

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/61

(2) 臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕

本項目は、24 週時（来院 10）及び 52 週時（来院 17）に、治験責任（分担）医師が評価した。

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週時及び 52 週時の「臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 48 及び付表 2.7.6.2.a.1- 94 に示す。

24 週時（来院 10）の「臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕」が「著明な改善」又は「改善」であった被験者は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 48.5%（63/130 例）及び 7.9%（10/126 例）であり、本剤フレキシブル処方群の治験責任（分担）医師による評価はプラセボ群に比べて数値的に高いことが示された。

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数値的に同程度にまで高い評価となった。

表 2.7.3.A.3- 48 臨床的全般改善度：治験責任（分担）医師の評価（24 週）（試験 15457、FAS）

Assessment	BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
Number of assessable subjects	130 (100.0%)	126 (100.0%)
Very much improved	14 (10.8%)	1 (0.8%)
Much improved	49 (37.7%)	9 (7.1%)
Minimally improved	50 (38.5%)	23 (18.3%)
No change	14 (10.8%)	81 (64.3%)
Minimally worse	2 (1.5%)	9 (7.1%)
Much worse	0	2 (1.6%)
Very much worse	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Very much improved / Much improved	63 (48.5%)	10 (7.9%)
Minimally improved / No change	64 (49.2%)	104 (82.5%)
Minimally worse / Much worse / Very much worse	3 (2.3%)	12 (9.5%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/62

(3) 臨床的全般満足度（被験者の評価）

試験 15457 の本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、24 週時及び 52 週時の「臨床的全般満足度（被験者の評価）」をそれぞれ表 2.7.3.A.3- 49 及び付表 2.7.6.2.a.1- 96 に示す。

24 週時（来院 10）の「臨床的全般満足度（被験者の評価）」が「著しく満足」又は「大変満足」であった被験者は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 43.1%（56/130 例）及び 10.3%（13/126 例）であり、本剤フレキシブル処方群の被験者による評価はプラセボ群に比べて数値的に高いことが示された。

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数値的に同程度にまで高い評価となった。

表 2.7.3.A.3- 49 臨床的全般満足度：被験者の評価（24 週）（試験 15457、FAS）

Assessment	BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
Number of assessable subjects	130 (100.0%)	126 (100.0%)
Very much satisfied	16 (12.3%)	0
Much satisfied	40 (30.8%)	13 (10.3%)
Minimally satisfied	41 (31.5%)	24 (19.0%)
Neither satisfied nor dissatisfied	22 (16.9%)	48 (38.1%)
Minimally dissatisfied	7 (5.4%)	24 (19.0%)
Much dissatisfied	1 (0.8%)	11 (8.7%)
Very much dissatisfied	3 (2.3%)	6 (4.8%)
Very much satisfied / Much satisfied	56 (43.1%)	13 (10.3%)
Minimally satisfied / Neither satisfied nor dissatisfied	63 (48.5%)	72 (57.1%)
Minimally dissatisfied / Much dissatisfied / Very much dissatisfied	11 (8.5%)	41 (32.5%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/63

ジエノゲスト群

ジエノゲスト群での「治療の評価」に関する結果を、以下の参照先に示す。

副次評価項目	参照先
治療が有効であった被験者の割合	5.3.5.1.1 の Table 14.5/59
臨床的全般改善度	5.3.5.1.1 の Table 14.5/60, 14.10/45
臨床的全般満足度	5.3.5.1.1 の Table 14.5/61, 14.10/46

ジエノゲスト群においても、「治療の評価」に関して有効性が認められた。

2.7.3.A.3.2.3　有効性の結論

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。

その結果、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（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群で－36.6±23.9㎜、プラセボ群で－10.7±18.0㎜ 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－プラセボ群）〔点推定値（95%CI）〕は－26.3㎜（－31.6～－20.9㎜）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。

子宮内膜症に伴う疼痛は多岐にわたるため、従来から汎用されてきた評価項目である、月経痛、慢性骨盤痛及び性交痛[13)] を含む多面的な副次評価項目を設定し、その結果に基づいて疼痛の評価を行った。その結果、骨盤痛を多面的に評価した「骨盤痛に関する項目」の全 9 項目について、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骨盤痛の改善に有効であることが示された。

子宮内膜症の臨床的診断に用いられる「婦人科的検査に関する項目」では、いずれの評価においても、本剤フレキシブル処方群でプラセボ群を数値的に上回る改善効果が認められ、子宮内膜症病変であるチョコレート嚢胞の縮小が認められたことから、本剤フレキシブル処方による子宮内膜症における婦人科的検査項目での改善が示唆された。

「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」の評価では、本剤フレキシブル処方により、これらの内因性ホルモンの血清中濃度が、ほとんどすべての被験者において、卵胞成熟及び排卵を抑制する閾値 [12)] 未満に低下することが示された。また、「子宮内膜厚」の評価結果も含め、本剤フレキシブル処方は、子宮内膜症患者においても、卵胞成熟抑制作用、排卵抑制作用及び子宮内膜の菲薄化作用を示すことが示唆された。

「生活の質に関する項目」については、いずれの評価においても、本剤フレキシブル処方の効果がプラセボを上回り、生活の質が改善することが示唆された。

「治療の評価に関する項目」である「治療が有効であった被験者の割合」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。更に、「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。

以上の結果から、本剤の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高い有効性を示すことが確認された。

2.7.3.A.3.3　部分集団における結果の比較

試験 15457 において、FAS を対象として本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群の「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、以下の項目について部分集団解析を行った。

- 年齢別（30 歳未満、30～39 歳、40 歳以上）
- 体重別（50kg 未満、50kg 以上）
- 子宮内膜症を除く病歴の有無別
- 妊娠歴の有無別
- 出産歴の有無別
- 臨床症状別（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別（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別（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）
- 子宮筋腫の有無別
- 腺筋症疑いの有無別
- 骨盤痛又は腰痛緩和のための鎮痛薬の使用の有無別

部分集団解析の結果を、表 2.7.3.A.3- 50 に示す。

部分集団解析では、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 部分集団における最も高度な骨盤痛のベースラインからの変化（24 週）（試験 15457、FAS）

Subgroups		Change from Baseline at Treatment comparison phase Visit 8-10					
		BAY 86-5300			Placebo		
		n	Mean	SD	n	Mean	SD
Age							
	<30	31	-40.0	20.3	20	-8.4	16.0
	30 - 39	41	-38.9	25.3	63	-11.0	19.4
	>= 40	42	-31.9	24.8	34	-11.3	16.9
Weight							
	< 50kg	43	-31.9	22.8	41	-16.3	18.6
	>= 50kg	71	-39.5	24.3	76	-7.6	17.1
Medical history excluding endometriosis							
	No	9	-42.8	19.1	7	-20.3	21.9
	Yes	105	-36.1	24.3	110	-10.0	17.7
Pregnancy history							
	No	69	-37.5	23.5	62	-10.2	17.8
	Yes	45	-35.3	24.7	55	-11.2	18.5
Birth history							
	No	73	-37.5	23.4	72	-10.4	17.2
	Yes	41	-35.0	25.0	45	-11.0	19.6
Clinical symptom							
	Dysmenorrhea	71	-35.2	19.8	81	-10.9	17.3
	Pelvic pain not related to menses	53	-30.5	22.5	48	-7.0	15.8
	Dyspareunia	32	-32.1	20.5	36	-9.4	16.6
Baseline serum estradiol level							
	>= 27.2 pg/mL	108	-37.1	24.2	111	-10.4	18.0
	< 27.2 pg/mL	6	-28.8	16.8	6	-15.0	20.4
Baseline serum progesterone levelmL							
	>= 1.57 ng/mL	94	-35.8	25.2	95	-10.5	18.5
	< 1.57 ng/mL	20	-40.4	16.9	22	-11.3	16.4
Diagnostics for endometriosis							
	Clinical symptoms	76	-34.1	22.9	86	-10.5	17.5
	Other than clinical symptoms	35	-41.2	26.0	25	-11.8	20.9
	Laparoscopy/laparotomy	3	-48.7	18.5	6	-7.8	16.0
Uterine fibroid visualized							
	No	78	-37.4	25.2	83	-9.8	17.1
	Yes	36	-34.9	21.0	34	-12.8	20.3
Suspicion of adenomyosis							
	No	72	-37.9	24.0	78	-10.1	17.4
	Yes	42	-34.5	24.0	39	-11.8	19.5
Prior pain relief medication to reduce pelvic pain or back pain							
	No	8	-32.5	35.7	6	-25.8	23.6
	Yes	85	-36.3	24.1	94	-9.9	17.5
	Unknown	21	-39.3	18.3	17	-9.6	17.7

SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/9 - 14.2/22

2.7.3.A.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

試験 15457 における用法・用量

用量

試験 15457 における DRSP 及び EE の用量は、月経困難症を対象としたヤーズ配合錠の承認用量とした。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）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[14]こと、一般的に、EP 配合剤の子宮内膜症に対する作用機序は、月経困難症に対する作用機序と基本的に変わらないと考えられること、及び 28 日間周期処方とフレキシブル処方とで薬物動態に差が認められていないことから（2.7.2.2.1）、本用量を子宮内膜症患者を対象とした試験 15457 に用いることは妥当と考えた。

DRSP の用量は、月経困難症を対象とし、DRSP 用量として 1mg、2mg 及び 3mg の 3 用量（EE は 0.02mg で固定）を用いて検討したプラセボ対照比較試験（試験 310283）の結果及び国外で得られていた情報に基づき、以下の観点から 3mg と設定した。

1.　ホルモン剤による治療中の妊娠リスクを最小限に抑える。

試験 310283 において、卵胞期における血清エストラジオール濃度及び黄体期における血清プロゲステロン濃度の上昇が、DRSP/EE 配合剤を投与した被験者では著しく抑制されることが確認された。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の検討から、より完全に排卵を抑制するためには、DRSP 用量として 1mg あるいは 2mg では不十分であり、3mg が必要とされると考えられた。また、国外においては、DRSP を含有する OC 開発の過程で至適用量として 3mg が選択された結果、臨床試験において排卵抑制効果及び避妊効果が確認され、国外で OC として使用されている DRSP の唯一の用量は 3mg である。

2.　DRSP/EE 配合剤の投与後早期に起こる出血日数の増加を早く投与前のレベルに回復する（試験 310283）。

試験 310283 において、投与前及び投与開始後 4 周期目までの各周期における出血／点状出血の日数について検討した結果、EP 配合剤で一般的にみられるように、投与開始後 1 周期目の出血日数は増加するものの、DRSP 3mg 投与群では、投与開始後 2 周期目で既に出血日数が投与前のレベルまで回復した。これに比べ、DRSP 1mg 投与群及び DRSP 2mg 投与群では出血日数の回復が速やかでなく、特に DRSP 1mg 投与群では投与開始後 4 周期目においても、投与前レベルまでの完全な回復がみられなかった。この結果からも、DRSP 3mg が至適用量と考えられた。

EE の用量の検討は、月経困難症を対象とし、EE の用量の妥当性検討を含む長期投与試験（試験 310284）の結果及び国外で得られている情報に基づき、以下の観点から 0.020mg と設定した。

1.　EE 0.03mg と EE 0.02mg はいずれも許容できる月経調節作用を示す（試験 310284）。

試験 310284 において、EE の配合量を 0.02mg 及び 0.03mg とし、投与開始後第 6 周期での中間期出血の発現率を検討した。その結果、両用量とも中間期出血の発現率は、既存の 1 相性低用量 OC の国内臨床試験で得られた発現率に基づいた許容レベルを下回っており、十分に月経周期調節が可能であることが確認された。

2.　EE の配合量は月経困難症に対する有効性に影響しない。

試験 310284 において、DRSP 3mg/EE 0.02mg と DRSP 3mg/EE 0.03mg は、ベースラインからの月経困難症スコアの低下に関して同程度の効果を示し、EE の用量が月経困難症に対する有効性に影響しないことが示された。

3.　国内で承認されている EP 配合剤に使用されている最低用量である。

一般的に、子宮に対する作用及び血栓症、血栓塞栓症のリスクを含め、安全性の観点から EE の配合量は低い方がよいと考えられており、EP 配合剤の開発では、黄体ホルモン成分による出血の制御が許容範囲内である限り、EE 配合量のより低い EP 製剤が望ましいと考えられる。上記の中間期出血の発現率及び月経困難症に対する有効性に満足できる最低用量として、EE の配合量は 0.02mg が適切と考える。

以上より、試験 15457 における DRSP 及び EE の用量としてそれぞれ 3mg 及び 0.020mg を用いることは妥当と判断した。

用法

試験 15457 における用法は、1 周期当たりの日数を固定しないフレキシブル処方とした。

フレキシブル処方では、本剤（DRSP 3mg/EE 0.020mg）を 1 日 1 回 1 錠で 120 日間連続経口投与し、4 日間の休薬期間を含む 124 日間を 1 サイクルとした。ただし、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 日間の休薬を行い次のサイクルに入ることとした。なお、休薬期間は 4 日間を超えてはならないこととした。

EP 配合剤の投与方法としては、これまでに「28 日間周期処方」、「連続投与法」、「延長周期処方」及び「フレキシブル処方」が検討されてきた。最も一般的である「28 日間周期処方」は、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）であり、最も一般的に使用されている投与方法である。しかし、この投与方法は、自然の月経周期を模したものであり、必ずしも科学的、医学的な裏付けがあるものではない[3,4,5]。延長周期処方は、1 周期の期間を 28 日よりも延長した投与方法である。この投与方法は、28 日周期処方に比べより確実な卵巣機能抑制が期待され[6,7]、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[15]、子宮内膜症の諸症状と重複するものが多い。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の使用に関するガイドライン（2015 年版）では、「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[16]。EP 配合剤の延長周期処方では、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一般的に知られており、出血の発現時に休薬の時期を一致させることで、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ている[17]。この連続投与期間中の出血の状態により休薬し、1 周期当たりの日数を固定しない用法が「フレキシブル処方」である。

Bayer 社では、本剤の処方について検討を行ってきた（表 2.7.3.A.4- 1）。これまでに、延長周期処方及びフレキシブル処方に関する比較検討を行った国外での 3 つの第Ⅲ相試験（避妊を目的とした試験 308683 及び試験 311642、月経困難症を対象とした試験 310882）が終了している（表 2.7.3.A.4- 2）。いずれの試験でも、本剤の 28 日間周期処方と本剤のフレキシブル処方を

比較しており、試験 308683 及び試験 311642 では出血日数が 28 日間周期処方に比べてフレキシブル処方で有意に少ないことが示された（2.7.6.5 及び 2.7.6.6）。更に、試験 310882 では、機能性月経困難症患者を対象に、本剤のフレキシブル処方と 28 日間周期処方とを比較した結果、主要評価項目である「140 日間の投与期間における月経痛を伴う日数」は、28 日間周期処方に比べてフレキシブル処方で有意に少ないことが示された（2.7.6.4）。

表 2.7.3.A.4- 1　本剤の処方名とその内容

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 周期とする処方
フレキシブル処方	本剤を最短 24 日間から最長 120 日間連続投与する。本剤投与の期間中に 3 日間以上の連続する出血／点状出血を認めた場合、4 日間休薬する。その後直ちに新たな 24 日間（最短）～120 日間（最長）の本剤投与を開始する。
フレキシブル S&G 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。

表 2.7.3.A.4- 2　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） 資料保管場所	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	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	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	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。

これらの経緯及び検討結果に基づき、試験 15457 における用法としてフレキシブル処方を用いることは妥当と判断した。

申請製剤の推奨用法・用量

上述の検討結果に基づき、子宮内膜症を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（試験 15457）では、本剤（DRSP 3mg/EE 0.020mg）をフレキシブル処方で投与したときの子宮内膜症に対する有効性をプラセボを対照に検討した。その結果、以下のとおり主要評価項目でプラセボに対する有効性が検証され、すべての副次評価項目において、主要評価項目で示された有効性と矛盾のない一貫した結果が得られた。

- 主要評価項目である FAS における「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（平均値±SD）は、プラセボ群（－10.7±18.0mm）に比べて本剤フレキシブル処方群（－36.6±23.9mm）と大きく、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）。

- 副次評価項目として検討した「月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」、「月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」、「最も高度な性交痛」、「最も高度な排便痛」、「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）」、「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）」、「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）」、「平均的疼痛」、「VAS 値が 10mm 以上、20mm 以上及び 40mm 以上の疼痛のあった日数」、「ダグラス窩の硬結」、「子宮可動性の制限」、「チョコレート嚢胞の大きさ」、「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」、「子宮内膜厚」、「鎮痛薬の使用日数」、「日常活動に対する障害があった日数」、「睡眠に対する障害があった日数」、「治療が有効であった被験者の割合」、「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）」のいずれの項目においても、プラセボ群に比べて本剤フレキシブル処方群での有効性が認められた。

- 本試験で確認された本剤の安全性プロファイルは、これまでに EP 配合剤で知られているものと同様であり、安全性に新たな問題は認められなかった。

以上より、本剤申請製剤の推奨用量として、ヤーズ配合錠の承認用量を採用することは妥当と判断し、DRSP 3mg/EE 0.020mg（本剤）（1 日 1 回）を用いることとした。また、推奨用法として、フレキシブル処方を採用することは妥当と判断した。すなわち、「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」とした。

2.7.3.A.5　効果の持続、耐薬性

ヤーズ配合錠の月経困難症を対象とした長期投与試験（試験 310284）において、ヤーズ配合錠の月経困難症に対する効果が 52 週間にわたり持続することが確認されている。EP 配合剤は、排卵及び子宮内膜の増殖を抑制し、子宮内膜中のプロスタグランジン濃度を卵胞期初期レベルに維持することで月経困難症の疼痛を軽減すると考えられている。また、国内第Ⅲ相比較試験（試験 310283）において、ヤーズ配合錠の子宮内膜厚の菲薄化効果、卵胞期の血清エストラジオール濃度上昇抑制効果及び黄体期の血清プロゲステロン濃度上昇抑制効果が確認されており、実際、国外で承認されている避妊の効果は、本剤の投与を続ける限り長期間継続することが知られている。EP 配合剤による避妊効果の主たる作用機序が排卵抑制作用であることから、本申請製剤の継続投与により、排卵抑制作用も維持されるものと考えられる。したがって、本申請製剤を継続して投与する限り、月経困難症と同様に子宮内膜症に伴う疼痛緩和に対する効果は持続するものと考える。

本剤フレキシブル処方の子宮内膜症に対する有効性を評価した試験 15457 では、主要評価項目である最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の評価、並びに子宮内膜症に伴う疼痛に関する 9 項目、婦人科的検査に関する項目、生理活性に関する項目、生活の質に関する項目及び治療の評価に関する項目を含む副次評価項目の評価のすべてにおいて、投与後 24 週で認められた効果が投与後 52 週においても減弱せず継続することが示された。これらのことから、本剤フレキシブル処方の子宮内膜症に対する効果は、28 日間周期処方を適用しているヤーズ配合錠と同様に、処方によらず、投与を続ける限り長期間継続すると考えられた。試験 15457 では、ほとんどの被験者で長期継続投与期終了後に月経の再来を確認している。したがって、本剤使用中は長期間にわたって子宮内膜症に伴う疼痛緩和効果が維持されるが、本剤の投与中止により子宮内膜症の症状が再燃する可能性がある。

2.7.3.A.6　付録

表 2.7.3.A.6- 1　有効性の評価に用いた試験の試験方法及び結果の概略

試験番号 試験の相	対象患者	デザイン	投与群・ 被験者数（FAS）	用法・用量	投与期間	主要評価項目及びその解析結果	試験実施期間
試験 15457 国内第Ⅲ相 （5.3.5.1.1、 PH-38012） 2.7.6.2	子宮内膜症と診断された 20 歳以上の女性	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、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	［二重盲検］ 本剤フレキシブル処方群： 130 例 プラセボ群： 128 例 ［非盲検］ ジエノゲスト群： 53 例	本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群： 月経開始 1 日目から 5 日目より治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。120 日間連続投与し、4 日間の休薬期間を含む 124 日間を 1 サイクルとする。ただし、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、次のサイクルに入る。なお休薬期間は 4 日間を超えてはならない。 ジエノゲスト群： 月経開始 2 日目から 5 日目より投与を開始し、ジエノゲストとして 1 日 2mg を 2 回に分けて経口投与する。	比較試験期： 24 週間 長期継続投与期： 比較試験期に引き続く 28 週間（プラセボ群では、本剤に切替え） 合計 52 週間	［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 本剤フレキシブル処方群： －36.6±23.9mm プラセボ群： －10.7±18.0mm 本剤フレキシブル処方群とプラセボ群の差（分散分析） －26.3mm （p<0.0001）	2012 年 10 月 ～ 2014 年 12 月

参考文献一覧

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

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

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

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

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

8) Vercellini P et al., Fertil Steril 2002:77(1):52-61（5.4.72に添付）

9) Mabrouk M et al., Gynecol Endocrin 2011:1-4（5.4.73に添付）

10) Winkel CA, Obstet Gynecol 2003:102(2):397-408（5.4.74に添付）

11) Jamison RN et al., Pain 2002:99:341-347（5.4.76に添付）

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

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

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

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

16) 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編　2015:40（5.4.11に添付）

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

2.7.3.B　臨床的有効性（月経困難症）の目次

2.7.3.B.1 背景及び概観 3
2.7.3.B.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概観 4
2.7.3.B.1.1.1　有効性評価の対象とした臨床試験（試験 16114） 5
2.7.3.B.1.1.2　有効性評価の参考とした臨床試験（試験 310882） 8
2.7.3.B.1.2　有効性評価項目 8
2.7.3.B.1.2.1　主要評価項目 9
2.7.3.B.1.2.2　副次評価項目 10
2.7.3.B.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.3.B.2.1　有効性の評価に用いた臨床試験の一覧 15
2.7.3.B.2.2　有効性の評価に用いた臨床試験の概要 15
2.7.3.B.2.2.1　有効性評価の対象とした臨床試験 15
2.7.3.B.2.2.2　有効性評価の参考とした臨床試験 17
2.7.3.B.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.3.B.3.1　試験対象集団 18
2.7.3.B.3.1.1　被験者の内訳 18
2.7.3.B.3.1.2　中止した被験者 19
2.7.3.B.3.1.3　解析対象集団の内訳 20
2.7.3.B.3.1.4　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 21
2.7.3.B.3.1.5　病歴 25
2.7.3.B.3.1.6　前治療薬及び併用薬 25
2.7.3.B.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 26
2.7.3.B.3.2.1　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 26
2.7.3.B.3.2.2　副次評価項目 27
2.7.3.B.3.2.3　有効性の結論 47
2.7.3.B.3.3　部分集団における結果の比較 48
2.7.3.B.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 52
2.7.3.B.5 効果の持続、耐薬性 54
2.7.3.B.6 付録 55
参考文献一覧 57

略語一覧

略　語	英 語 名 称	日 本 語 名 称
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
DRSP	Drospirenone	ドロスピレノン
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
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
SD	Standard deviation	標準偏差
TVUS	Transvaginal ultrasonography	経腟超音波検査
VAS	Visual Analogue Scale	－
VRS	Verbal Rating 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 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

2.7.3.B　臨床的有効性（月経困難症）

2.7.3.B.1　背景及び概観

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。ヤーズ配合錠は、用法・用量として 28 日間周期処方を適用し、国外においては、同一成分、同一処方の製剤が、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。

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[1)]、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同時に訴える場合もある。月経困難症は、上記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[2)]。

国内では月経困難症の治療薬として 3 種類の低用量エストロゲン・プロゲスチン（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／EE 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、前述のとおり、ヤーズ配合錠が月経困難症の適応で 2010 年に承認されている。最近のガイドライン[3)]では、低用量 EP 配合剤は非ステロイド性抗炎症薬（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。しかしながら、これらの低用量 EP 配合剤はすべて 28 日間周期処方が用いられており、国内では、ヤーズ配合錠で用いられている 24 日間連続投与（24 日間実薬投与＋4 日間休薬）を超えて、長期連続投与を用法・用量とする低用量 EP 配合剤は承認されていない。

EP 配合剤の投与方法として汎用されてきた「28 日間周期処方」に変えて、EP 配合剤使用時の休薬に伴うホルモンの消退に起因する諸症状の軽減[4)]を目的として、投与周期を延長した処方に関する検討がなされてきた。近年、Bayer 社では、本剤の投与方法として、28 日間周期処方、延長周期処方及び使用者の出血状態により投与周期を調節するフレキシブル処方について検討を行い、避妊を目的とした国外第Ⅲ相試験〔試験 308683 及び試験 311642（91698）[a]〕において、フレキシブル処方は、28 日間周期処方及び延長周期処方に比べて出血日数が少ないことが確認された。更に、機能性月経困難症患者を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 310882）において、フレキシブル処方は、従来の 28 日間周期処方と比較し、月経困難症の疼痛を認めた日数が有意に少ないことが検証された。

以上の背景から、本剤のフレキシブル処方の月経困難症に対する有効性を検証する国内第Ⅲ相比較試験（試験 16114）を開始した。

---

[a] 以降、（91698）を省略し、「試験 311642」と記載する。

本申請では、試験 16114 を評価資料とし、本項では月経困難症に対する本剤のフレキシブル処方での有効性を 28 日間周期処方と比較した。また、国外で同様の試験デザインで機能性月経困難症患者を対象として実施された試験 310882 は参考資料とした。

2.7.3.B.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概観

有効性の評価に用いた臨床試験及び参考とした臨床試験の概要をそれぞれ表 2.7.3.B.1- 1 及び表 2.7.3.B.1- 2 に示す。

表 2.7.3.B.1- 1　有効性評価の対象とした臨床試験

試験番号 試験の相 参照項目	対象患者	デザイン	投与群、 被験者数、 投与期間	用法・用量
試験 16114 国内第Ⅲ相 （5.3.5.1.3、 PH-38457） 2.7.6.3	月経困難症と診断された 20 歳以上の女性	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	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 治療期：24 週間 長期治療期： 治療期に引き続く 28 週間（合計 52 週間） 本剤フレキシブル処方群で長期治療期に参加を希望した被験者を対象とし、本剤をフレキシブル処方で投与する（ただし、24 週で直近の連続投与期間が 24 日間に満たない場合には、24 日間に達するまで投与を継続した後に長期治療期に移行する）	本剤フレキシブル処方群： 月経開始 1 日目から 5 日目より治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。120 日間連続投与し、4 日間の休薬期間を含む 124 日間を 1 サイクルとする。ただし、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、次のサイクルに入る。なお休薬期間は 4 日間を超えてはならない。 本剤 28 日間周期処方群： 月経開始 1 日目から 5 日目より治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。本剤を 24 日間連続で投与し、続いてプラセボ錠を 4 日間投与する 28 日間を 1 周期とし、出血が終わっているか又は続いているかにかかわらず、次の周期の錠剤を投与する。

表 2.7.3.B.1- 2　有効性評価の参考とした臨床試験

試験番号 試験の相 参照項目	対象患者	デザイン	投与群、 被験者数、 投与期間	用法・用量
試験 310882 国外第Ⅲ相 （5.3.5.2.1、A47505） 2.7.6.4	中等度又は高度な機能性月経困難症と診断された 18 歳以上 40 歳以下の女性	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験	本剤フレキシブル処方群：115 例 本剤 28 日間周期処方群：108 例 投与期間：140 日間	本剤フレキシブル処方群： ベースラインでの 2 回の月経周期に続く次の月経初日より治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。120 日間連続投与し、4 日間の休薬期間を含む 124 日間を 1 サイクルとする。ただし、各サイクルの本剤の連続投与期間は少なくとも 24 日間とし、3 日間の連続する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、次のサイクルを開始する。 本剤 28 日間周期処方群： ベースラインでの 2 回の月経周期に続く次の月経初日より治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。本剤を 24 日間連続で投与し、続いてプラセボ錠を 4 日間投与する 28 日間を 1 周期とし、出血が終わっているか又は続いているかにかかわらず、次の周期の錠剤を投与する。

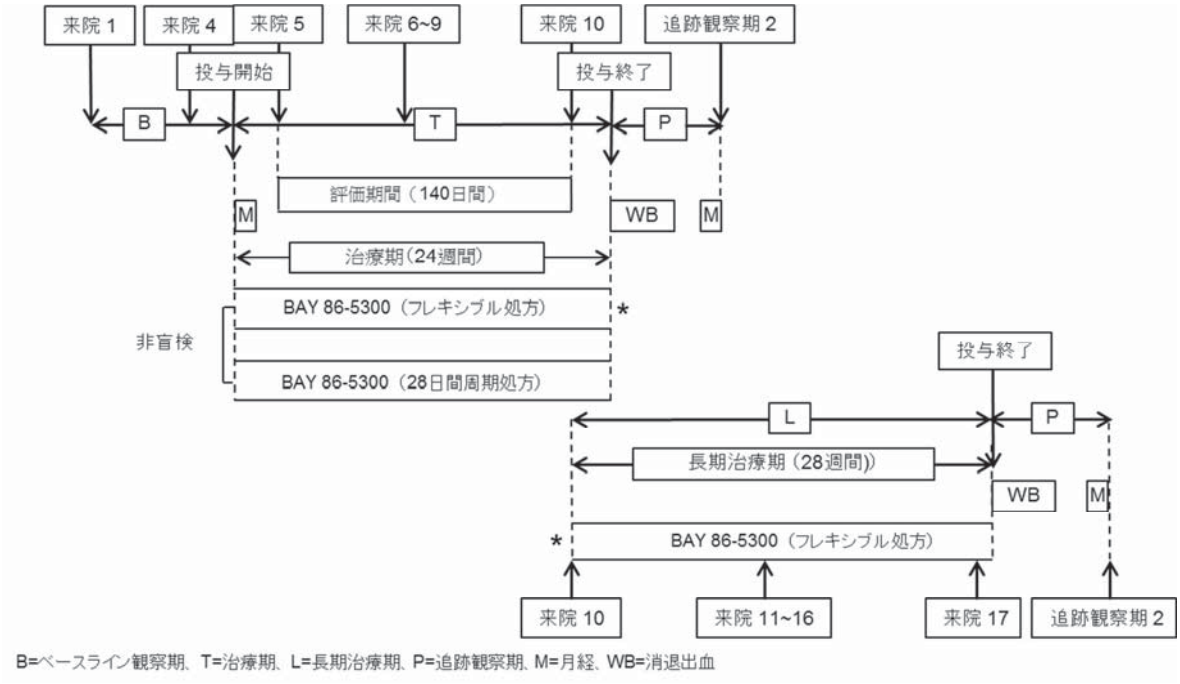
2.7.3.B.1.1.1　有効性評価の対象とした臨床試験（試験 16114）

参照項目：2.7.6.3

本試験は、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）である。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、本剤の 28 日間周期処方に対する優越性を検証すると共に、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ことを目的とし、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（図 2.7.3.B.1- 1）。国外においても、機能性月経困難症患者を対象とした本剤のフレキシブル処方の臨床試験（試験 310882）が実施され、フレキシブル処方の 28 日間周期処方に対する優越性が示されている。このため、本試験では試験 310882 の基本的なデザインを採用した。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の評価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ることにより、本剤フレキシブル処方群で長期治療期への参加を希望する被験者を対象に 52 週まで本剤の投与を継続した。なお、本剤 28 日間周期処方群では長期治療期は設定せず、24 週間の治療期までの投与とした。

本試験では、対照群として、月経困難症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設定した。評価の公平性という観点からは、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が望ましいが、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であるため、非盲検とした。



*: 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 2.7.3.B.1- 1　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性が確認された月経困難症患者を本剤フレキシブル処方群又は本剤 28 日間周期処方群のいずれかに無作為割付けした。本試験に適切な月経困難症の患者を選択するために、以下の主な選択基準・除外基準を設けた（詳細は、2.7.6.3 参照）。

主な選択基準：

- 無作為割付け前、直前 2 回の月経時（ベースライン観察期）において、月経困難症スコアの合計がいずれも 3 点以上のもの
- 無作為割付け前、直前 2 回の月経時において、月経痛があるもの
- 同意取得時に年齢 20 歳以上のもの。ただし、35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者は除く。
- 無作為割付け前、直前 2 回の月経周期（ベースライン観察期）が 25～38 日間であったもの
- 試験期間中にバリア法（非ホルモン避妊法）で避妊できるもの

主な除外基準：

- 治験責任（分担）医師により、器質的疾患の外科的治療が優先されると判断されたもの
- 年齢 40 歳以上で卵巣チョコレートのう胞の長径が 10cm を超えるもの
- 卵巣チョコレートのう胞中に充実性像が認められるもの
- ヤーズ配合錠が禁忌であるもの（ヤーズ配合錠添付文書による）
- ホルモン療法中に悪化する可能性のある心血管系の疾患又は医学的状態を示すもの
    - コントロール不良な高血圧のあるもの
    - 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症のもの、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症のもの
    - 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往のあるもの
    - 血栓性素因のあるもの

ベースライン観察期（来院 1～治験薬投与開始まで）で、被験者は 2 回の月経周期を確認し（来院 2 及び来院 3）、来院 4 で治験薬の交付を受けた。

治療期では、両群とも、月経開始 1 日目から 5 日目より治験薬の投与を開始し、投与期間は 24 週間とした。この間、被験者は、28±14 日ごとに定期的に来院した（来院 5～来院 10）。本剤フレキシブル処方群では、本剤 1 錠を毎日一定の時刻に経口投与した。120 日間連続投与し、4 日間の休薬期間を含む最大 124 日間を 1 サイクルとした。ただし、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 日間連続して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、その後次のサイクルを開始した。なお、休薬期間は 4 日間を超えないこととした。本剤 28 日間周期処方群では、ヤーズ配合錠の添付文書に従い、本剤 1 錠を毎日一定の時刻に、最初の 24 日間は本剤を、続く 4 日間はプラセボ錠を投与した。28 日間を 1 周期とし、出血が終わっているか又は続いているかにかかわらず、29 日目から次の周期を開始した。

長期治療期では、本剤フレキシブル処方群の被験者のうち、長期治療期への参加を希望した被験者のみを対象に、本剤をフレキシブル処方で 28 週間投与した。この間、被験者は、28±14 日ごとに定期的に来院した（来院 11～来院 17）。

追跡観察期では、来院 10 又は来院 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た後の消退出血の確認及び月経再来の確認のため、追跡観察期 1 及び追跡観察期 2 を設定した。

試験期間中は、性ステロイドホルモン剤、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アナログ、テストステロン誘導体、卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤、性ホルモンの分泌に影響を与える可能性のある薬剤及びその誘導体、治験薬の評価に影響を与えることが推測されるマイナートランキライザーや鎮痙剤、治験薬の薬物代謝に影響を与える可能性のある薬剤及び食品、月経困難症あるいは子宮内膜症の適応を有する漢方薬、及び本治験薬以外の治験薬の併用を禁止した。一方、月経困難症又は骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の緩和のため、予防的な使用を除き、鎮痛薬を使用することができることとした。その場合、鎮痛薬は被験者が通常使用しているものを

使用し、試験期間中はその種類と投与経路を可能な限り変更しないこととした。本試験の有効性の評価期間は 140 日間（28 日間周期処方の 5 周期に相当）とした。本剤の初回投与から 24 錠目投与終了までの期間は両投与群で同じであり、この期間を排除し、投与開始後 25 日目から 140 日間を評価期間とした。

2.7.3.B.1.1.2　有効性評価の参考とした臨床試験（試験 310882）

参照項目：2.7.6.4

本試験は、中等度又は高度の機能性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、並行群間比較試験である。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ことを目的とし、ベースライン期及び投与期の構成とした。本試験では、同一製剤を異なる処方で投与したときの有効性の比較を行った。対照群としては、経口避妊薬として承認されている本剤の 28 日間周期処方による投与群を設定した。

来院 1 で試験参加に文書で同意し、ベースライン期に 3 回の月経期間を設け、前治療薬をウォッシュアウトし、このうち最後の 2 回の月経期間で適格性が確認された中等度又は高度な機能性月経困難症患者を本剤フレキシブル処方群又は本剤 28 日間周期処方群のいずれかに無作為割付けした。本試験に適切な月経困難症の患者を選択するため、以下の主な選択基準を設けた。

主な選択基準：

- 中等度又は高度の機能性月経困難症（すなわち、月経に関連した中等度又は高度な骨盤痛を、直前 6 回の月経周期のうち少なくとも 4 回発現）を有する健康な女性
- ベースラインの月経 2 周期で共に自己評価による月経痛スコア[5)]の合計が 8 以上のもの
- 18 歳以上 40 歳以下で、喫煙については 18 歳以上 30 歳以下では 1 日 10 本を超えないこと、31 歳以上は非喫煙者のみ
- 来院 1 又は来院 1 直前 3 ヵ月以内の子宮頸部細胞診で異常が認められないもの

投与期では、両群とも、ベースライン期の最後の 2 回の月経が終了した後、次の月経の初日に治験薬の投与を開始し、投与期間は少なくとも 140 日間とした。本剤フレキシブル処方群では、本剤を 1 日 1 錠 120 日間連続投与し、4 日間の休薬期間を含む 124 日間を 1 サイクルとした。ただし、各サイクルの本剤の連続投与期間は少なくとも 24 日間とし、3 日間の連続する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、次のサイクルを開始した。投与開始から 140 日目の時点で、最終サイクルの連続投与日数が 24 日間に満たない場合には 24 日間に達するまで投与を継続することとした。本剤 28 日間周期処方群では、本剤を 1 日 1 回 24 日間投与し、続く 4 日間はプラセボを投与した。28 日間を 1 周期とし、出血が終わっているか又は続いているかにかかわらず、29 日目から次の周期を開始した。

2.7.3.B.1.2　有効性評価項目

試験 16114 では、最初の来院時に患者日誌（eDiary）を被験者に配布し、「Verbal Rating Scale（VRS）で測定した日々の月経痛」（表 2.7.3.B.1- 6）、「鎮痛薬の使用（使用の有無及

び服用数）」及び「日常活動に対する障害」について、来院 1～追跡観察期 2 の間、毎日被験者が評価し、記憶に基づく不確実性を可能な限り排除した。また、「月経又は消退出血の有無」、「月経困難症スコア（月経困難症の程度及び鎮痛薬の使用）」（表 2.7.3.B.1- 4）並びに「Visual Analogue Scale（VAS）で測定した月経期間中又は消退出血期間中の骨盤痛（下腹部痛及び腰痛を含み性交痛及び排便痛を除く）」については、来院 2～追跡観察期 2 の間、各来院時に被験者が記憶に基づいて評価した。

本試験では、主要評価項目（2.7.3.B.1.2.1）の評価と共に、後述する副次評価項目（2.7.3.B.1.2.2）の結果により主要評価項目で示された有効性が支持されることを、多面的に評価した。

本試験は、当初、投与期間を、投与開始からの 28 日間周期処方の 6 周期に当たる 24 週間として開始し、その後、上述のように、長期安全性の評価に必要な被験者数を確実に集積するために試験実施中に治験実施計画書を改訂し、52 週まで投与期間を延長した。このことから、試験全体を通した「52 週データセット」に加え、以下に示すように、「24 週データセット」を作成し、24 週まで及び 52 週までの評価は、それぞれ「24 週データセット」及び「52 週データセット」を用いて行った。なお、ベースラインから 52 週時までの経時的評価は 52 週データセットに基づいて行った。

- 24 週データセット：
  長期治療期に参加した被験者については来院 10 に到達した日まで、長期治療期に参加していない被験者については追跡観察期もしくは月経再来追跡調査に到達した日まで（来院 10 までの中止の場合は中止時来院までと追跡調査期に到達した日まで）のデータが入力され、データチェックが完了した時点のものを 24 週データセットとした。これ以降での再考などによりデータに修正が入らないように管理し、52 週データセットのチェック及び修正時には、24 週までのデータを含む 52 週データセットのみを修正し、24 週データセットの修正は行っていない。来院 10 までの中止のデータは来院 10 のデータに含めた。

有効性の解析は最大の解析対象集団（FAS）を対象とした。主要評価項目については治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を対象とした解析も行った。FAS 及び PPS は、以下のとおり定義した。

- FAS：
  無作為割付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

- PPS：
  FAS のうち、24 週までに治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者。治験実施計画書からの重大な逸脱は、5.3.5.1.3 に示す（5.3.5.1.3　PH-38457/Section 7.6.2.2 参照）。

2.7.3.B.1.2.1　　主要評価項目

試験 16114 の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。月経痛は、表 2.7.3.B.1- 6 に示す基準で、被験者が毎日 eDiary に記録した。本項目の評価に当たっては、以下の点をあらかじめ規定した。

- 「月経痛」とは、「eDiary 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、自分自身で月経痛の程度を毎日評価し、eDiary に記録した。月経痛の記録は、来院 1 から追跡観察期 2 までの期間を通じて実施した。
- 主要評価変数の評価期間は、治験薬投与開始後 25 日目から 140 日間とした。
- 「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」は、上述の 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。

FAS において、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、t 検定を用いて本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群を比較した。本剤フレキシブル処方群での主要変数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、本剤の 28 日間周期処方に対するフレキシブル処方の優越性が示されたものとした。両群の差の 95%信頼区間（CI）も算出した。また、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において、実際に評価された日数に基づき、以下の式で求められる数値を「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」として取り扱った。

（「観察された月経痛を伴う日数」／「実際の観察日数」）×140

2.7.3.B.1.2.2　副次評価項目

有効性の副次評価項目を、表 2.7.3.B.1- 3 に示す。

表 2.7.3.B.1- 3　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 [1)]
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
VAS 値のベースラインからの変化	患者日誌（eDiary）	各来院時
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
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
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
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
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
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
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
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
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／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
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
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

1）来院 9：来院 4（ベースライン観察期最終来院）から 140±14 日後
来院 10：治療期の投与終了時来院〔来院 4（ベースライン観察期最終来院）から 168＋14 日〕
来院 17：長期治療期投与終了時来院〔来院 4（ベースライン観察期最終来院）から 364±14 日〕

「月経困難症スコア」は、来院 2～追跡観察期 2 の間、前回から今回の来院までの間に月経出血又は消退出血があった場合に、表 2.7.3.B.1- 4 に示すスコアに従って被験者が eDiary に来院ごとに記録した。月経困難症スコアは、「月経困難症の程度」と「鎮痛薬の使用」の 2 つのサブスコアの合計を算出した。なお、当該サイクルにおける消退出血の定義は、表 2.7.3.B.1- 5 に示す。

表 2.7.3.B.1- 4　月経困難症スコア

	程度	内容	月経困難症スコア
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。

表 2.7.3.B.1- 5　当該サイクルにおける消退出血の定義

投与群	定義
本剤フレキシブル処方群	以下に当てはまる出血を当該サイクルの消退出血とした。 ・　出血が当該サイクルの休薬期間開始の 4 日前、又はそれ以降に終了している、かつ、 ・　出血が次サイクルの開始から 4 日目までには始まっている。 なお、この基準を満たす出血が当該サイクル中に 2 回以上起こった場合には、最初の出血を当該サイクルの消退出血とした。
本剤 28 日間周期処方群	以下のいずれかに当てはまる出血を当該サイクルの消退出血とした。 ・　当該サイクルの 21 日目又はそれ以降から開始し、そのサイクルの少なくとも 25 日目まで継続する、又は、 ・　当該サイクルの 25 日目、又は次サイクルの 25 日目までに開始する。 なお、この基準を満たす出血が当該サイクル中に 2 回以上起こった場合には、最初の出血を当該サイクルの消退出血とした。

本試験では、従来の疼痛の評価に用いられていた記録用紙を用いた VAS〔100mm の直線で、左端（0mm）を「痛みなし」、右端（100mm）を「最高の痛み」とするスケール〕に替え、電子媒体である eDiary のスクリーン上に表示される VAS〔約 47mm の直線で、左端（0mm）を「痛みなし」、右端（約 47mm）を「耐えられない痛み」とするスケール〕を用いた。結果の表示には従来の 100mm スケールの VAS 値に換算された値を用いた。来院 2～追跡観察期 2 の間、表 2.7.3.B.1- 5 の定義に従い、前回から今回の来院までの間に月経出血又は消退出血があった場合には、被験者はその月経期間中又は消退出血期間中の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の程度（VAS 値）を、eDiary のスクリーンに来院ごとに指で入力した。なお、一般に、電子媒体のスクリーンを用いた VAS と記録用紙を用いた VAS とで、同等の結果が得られることが報告されている[6)]。

「月経痛」は、月経出血（消退出血）の状態にかかわらず、表 2.7.3.B.1- 6 に示す基準に従って月経痛（下腹部痛・腰痛を含む骨盤痛）の程度を、来院 1～追跡観察期 2 の間、被験者が毎日評価し、24 時間で最も強く感じた月経痛の強さを eDiary に記録した。

表 2.7.3.B.1- 6　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活動に支障がある。
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。

「鎮痛薬の使用」は、来院 1～追跡観察期 2 の間、過去 24 時間に使用した鎮痛薬の数（錠剤数）を被験者が eDiary に毎日記録した。

「月経痛による日常活動に対する障害」は、表 2.7.3.B.1- 7 に示す評価スケールで、来院 1～追跡観察期 2 の間、過去 24 時間における日常活動に対する障害の程度を被験者が評価し、eDiary に毎日記録した。

表 2.7.3.B.1- 7　月経痛による日常活動に対する障害の評価スケール

尺度	評価
1	全く妨げられなかった
2	あまり妨げられなかった
3	妨げられた
4	かなり妨げられた
5	極端に妨げられた

「出血パターン」は、来院 1～追跡観察期 2 の間、出血の程度を表 2.7.3.B.1- 8 及び表 2.7.3.B.1- 9 に示す定義及び分類に基づき、出血事象を被験者が eDiary に毎日記録した。

表 2.7.3.B.1- 8　出血の程度分類

コード	分類	定義
1	なし	出血がない
2	点状	被験者の経験から、以前の通常の月経よりも出血量が少なく、生理用品（パンティーライナーは除く）を必要としない程度
3	軽度	被験者の経験から、以前の通常の月経よりも出血量は少ないが、生理用品を必要とする程度
4	正常	被験者の経験から、以前の通常の月経と同程度の出血量
5	高度	被験者の経験から、以前の通常の月経よりも出血量が多い

表 2.7.3.B.1- 9　出血又は点状出血の発現及び点状出血のみの発現に関する定義

コード	区分	定義
出血の程度 2～5	出血又は点状出血の発現期間	前後に 2 日以上の出血がない期間がある、1 日以上の出血又は点状出血がある期間をいう
出血の程度 2	点状出血のみの発現期間	前後に 2 日以上の出血がない期間がある、1 日以上の点状出血がある期間をいう
出血の程度 1	出血がない期間	前後に 1 日以上の出血又は点状出血がある、出血又は点状出血がない期間をいう

「血清エストラジオール濃度」は来院 3（卵胞期に相当）及び来院 9、「血清プロゲステロン濃度」は来院 4（黄体期に相当）及び来院 9 の各来院時に、それぞれの血清中濃度を測定した。

「子宮内膜厚」は、来院 4（黄体期に相当）、来院 9 及び来院 17 の各来院時に、治験責任（分担）医師が経腟超音波検査（TVUS）により測定した。

「臨床的全般改善度」は、来院 10 及び来院 17 の各来院時に、治験責任（分担）医師が表 2.7.3.B.1- 10 に示す評価スケールを用いて判定した。

表 2.7.3.B.1- 10　臨床的全般改善度の評価スケール

尺度	評価
1	Very much improved（著明な改善）
2	Much improved（改善）
3	Minimally improved（やや改善）
4	No change（変化なし）
5	Minimally worse（やや悪化）
6	Much worse（悪化）
7	Very much worse（著明な悪化）

「臨床的全般満足度」は、来院 10 及び来院 17 の各来院時に、被験者が表 2.7.3.B.1- 11 に示す評価スケールを用いて判定した。

表 2.7.3.B.1- 11　臨床的全般満足度の評価スケール

尺度	評価
1	Very much satisfied（著しく満足）
2	Much satisfied（大変満足）
3	Minimally satisfied（やや満足）
4	Neither satisfied nor dissatisfied（満足でも不満でもない）
5	Minimally dissatisfied（やや不満）
6	Much dissatisfied（大変不満）
7	Very much dissatisfied（著しく不満）

副次評価項目の解析は、FAS について行った。連続変数については投与群ごとに要約統計量〔被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、四分位値、最小値及び最大値〕で表示し、分類変数については投与群ごとに度数分布表を用いて要約した。

2.7.3.B.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.B.2.1　有効性の評価に用いた臨床試験の一覧

有効性の評価に用いた試験 16114 の試験方法及び結果の概略を、表 2.7.3.B.6- 1（付録）に示す。

2.7.3.B.2.2　有効性の評価に用いた臨床試験の概要

2.7.3.B.2.2.1　有効性評価の対象とした臨床試験

2.7.3.B.2.2.1.1　国内第Ⅲ相比較試験（試験 16114）

参照項目：2.7.6.3

月経困難症患者（目標被験者数 204 例：本剤フレキシブル処方群 102 例、本剤 28 日間周期処方群 102 例）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月経痛を含む諸症状の改善効果について、本剤 28 日間周期処方と比較して評価すること、長期安全性の検討及び出血パターンの評価を目的として、多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検比較試験並びにそれに続く 28 週間の本剤フレキシブル処方群の非対照、非盲検、長期継続投与試験を実施した。

本試験では、試験実施途中に治験実施計画書を改訂し、本剤フレキシブル処方群では、本剤をフレキシブル処方で 24 週間の投与が終了した後、継続投与を希望する被験者は更に 28 週間（投与開始から 52 週間）投与を継続できることとした。

適格性が確認された 216 例を、本剤フレキシブル処方群（108 例）又は本剤 28 日間周期処方群（108 例）に無作為割付けした。このうち、無作為割付け後に治験薬が投与されなかった 3 例〔同意撤回 2 例、有害事象（手首関節骨折）1 例〕及び治験薬の投与状況が確認できなかった 1 例の合計 4 例を除く 212 例に治験薬が投与された。30 例が治療期に試験を中止し、182 例が 24 週間の治療期を完了した。28 週間の長期治療期に移行した本剤フレキシブル処方群の 59 例のうち 58 例が長期治療期を完了し、1 例が長期治療期に試験を中止した。いずれの期間においても、主な中止理由は同意撤回及び有害事象であった。

無作為割付けされた 216 例のうち、治験薬が投与されなかった又は投与状況が確認できなかった 4 例（本剤フレキシブル処方群 3 例、本剤 28 日間周期処方群 1 例）を除く 212 例を 24 週間の治療期での FAS とし、有効性の解析対象集団とした。

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」（平均値±SD）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。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、t 検定）、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。

治療期における有効性の主要な副次評価項目の結果の概要は以下のとおりであった。

月経困難症の症状緩和に関する項目では、「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」に群間で大きな差はみられず、消退出血時の症状緩和の程度は処方によらないことが示された。一方、「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」のいずれの評価においても本剤フレキシブル処方群での日数は本剤 28 日間周期処方群を数値的に下回っており、本剤のフレキシブル処方は月経困難症の症状のある日数の低減に有効であることが示唆された。

月経痛による日常生活への支障に関する項目では、「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」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。

出血パターンに関する評価項目では、数値的に見た場合、「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少なく、「点状出血のあった日数」の平均値は多く、「出血及び点状出血のあった日数」の平均値では、群間で差は認められなかった。

安全性の評価では、24 週までに治験薬投与下で発現した有害事象（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 91.4%（96/105 例）及び 90.7%（97/107 例）であり、治験薬と関連のある TEAE の発現割合はそれぞれ 69.5%（73/105 例）及び 71.0%（76/107 例）であった。また、本剤フレキシブル処方群での 52 週までの TEAE の発現割合は 94.3%（99/105 例）、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 76.2%（80/105 例）であった。

投与後 24 週までにいずれかの群で 10%以上の被験者に発現した TEAE〔本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群における発現割合（被験者数）〕は、性器出血〔35.2%（37 例）及び 26.2%（28 例）〕、頭痛〔21.9%（23 例）及び 20.6%（22 例）〕、鼻咽頭炎〔21.0%（22 例）及び 25.2%（27 例）〕、プラスミノーゲン増加〔20.0%（21 例）及び 17.8%（19 例）〕、不正子宮出血〔11.4%（12 例）及び 11.2%（12 例）〕、悪心〔10.5%（11 例）及び 7.5%（8 例）〕及びトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加〔8.6%（9 例）及び 13.1%（14 例）〕であった。また、投与後 52 週までに本剤フレキシブル処方群で 10%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）及び悪心 11.4%（12 例）であった。

死亡例は認められなかった。重篤な TEAE は、2 例に認められた。24 週間の治療期において、本剤 28 日間周期処方群の 1 例にてんかんが認められたが、治験薬との関連性はなしと判断された。長期治療期においては、本剤フレキシブル処方群の 1 例に虫垂炎が認められたが、治験薬との関連性はなしと判断された。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、24 週間の治療期で、本剤フレキシブル処方群 1.0%（1 例）及び本剤 28 日間周期処方群 5.6%（6 例）であった。本剤フレキシブル処方群における長期治療期では治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。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は、血小板数減少が 1.0%（1 例）のみであった。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、末梢性浮腫が各 0.9%（1 例）であった。

2.7.3.B.2.2.2　有効性評価の参考とした臨床試験

2.7.3.B.2.2.2.1　国外第Ⅲ相比較試験（試験 310882、参考資料）

参照項目：2.7.6.4

機能性月経困難症患者（目標被験者数 216 例：本剤フレキシブル処方群 108 例、本剤 28 日間周期処方群 108 例）を対象に、本剤をフレキシブル処方で 140 日間投与したときの月経痛を含む諸症状の改善効果について、本剤 28 日間周期処方と比較して評価することを目的として、多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検比較試験を実施した。

適格性が確認された 231 例を、本剤フレキシブル処方群（119 例）又は本剤 28 日間周期処方群（112 例）に無作為割付けした。このうち、210 例が 140 日間の投与期を完了し、13 例が試験を中止した。主な中止理由は有害事象及び同意撤回であった。

無作為割付けされた 231 例のうち、治験薬を投与しなかった 3 例（本剤フレキシブル処方群 2 例、本剤 28 日間周期処方群 1 例）及び治験薬の投与状況が確認できなかった 5 例（本剤フレキシブル処方群 2 例、本剤 28 日間周期処方群 3 例）を除く 223 例を FAS とし、有効性の解析対象集団とした。

有効性主要評価項目である「140 日間の投与期間における月経痛を伴う日数」（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群で 10.6±7.8 日、本剤 28 日間周期処方群で 14.9±8.9 日であった。群間差（本剤フレキシブル処方群－本剤 28 日間周期処方群）（95％CI）は－4.2 日（－6.5～－2.0 日）であり、フレキシブル処方群で有意に少なく（p＝0.0003）、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。

有効性の副次評価項目では、140 日間の投与期間中に「中等度以上の月経痛」、「骨盤痛（性器出血事象の発現とは関係なく）」、「消退出血時の月経痛」及び「日常活動の障害」が認められた日数は、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少なく、フレキシブル処方は機能性月経困難症の症状改善に有効であることが示された。

安全性について、有害事象は本剤フレキシブル処方群で 38.3％（44/115 例）に 75 件、本剤 28 日間周期処方群で 35.2％（38/108 例）に 70 件認められ、発現割合は群間で大きく異ならなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例であった。

以上より、本剤のフレキシブル処方は 28 日間周期処方に比べて、機能性月経困難症の症状を著明に緩和できることが示された。フレキシブル処方の安全性のプロファイルは、これまでに報告されている経口避妊薬の安全性プロファイルと同様であった。

2.7.3.B.3　全試験を通しての結果の比較と解析

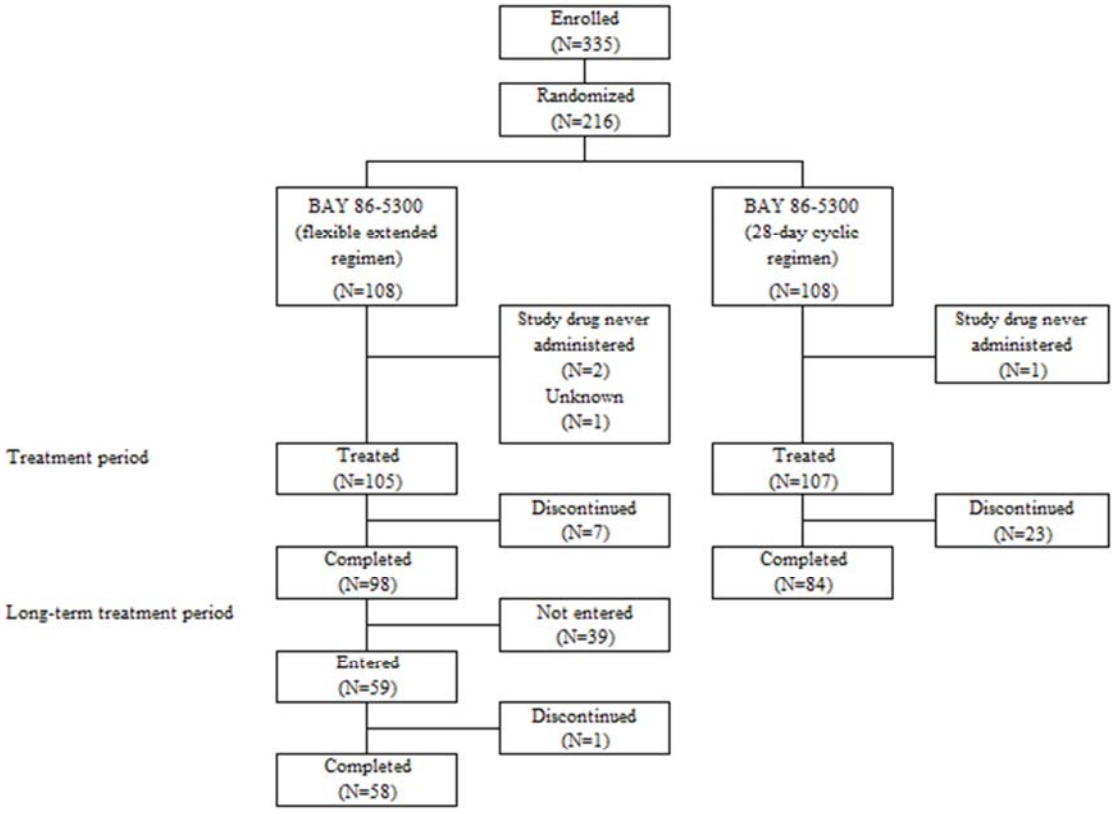
2.7.3.B.3.1　試験対象集団

評価資料とした国内第Ⅲ相比較試験（試験 16114）の結果について以下に示す。参考資料とした国外第Ⅲ相比較試験（試験 310882）の結果は、2.7.6.4 に示す。

2.7.3.B.3.1.1　被験者の内訳

試験 16114 における被験者の内訳を図 2.7.3.B.3- 1 に示す。

335 例が本試験に組入れられ、ベースライン観察期で適格性が確認された 216 例を本剤フレキシブル処方群（108 例）又は本剤 28 日間周期処方群（108 例）に無作為割付けした。治験薬が投与されなかった 3 例（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）及び投与状況が確認できなかった 1 例（本剤フレキシブル処方群）を除く 212 例が治験薬の投与を開始した。治験薬を投与されなかった 3 例の内訳は、同意撤回 2 例、有害事象（手首関節骨折）1 例であった。182 例（本剤フレキシブル処方群 98 例及び本剤 28 日間周期処方群 84 例）が 24 週間の治療期を完了し、本剤フレキシブル処方群の 59 例が 28 週間の長期治療期に移行し、58 例が長期治療期を完了した。



Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.1/5, 14.4/5

図 2.7.3.B.3- 1 被験者の内訳（試験 16114）

2.7.3.B.3.1.2 中止した被験者

試験 16114 において、24 週間の治療期及びその後の長期治療期に中止した被験者の中止理由とその被験者数を、それぞれ表 2.7.3.B.3- 1 及び表 2.7.3.B.3- 2 に示す。

無作為割付け後、24 週間の治療期に中止した被験者は、治験薬を投与されなかった 3 例（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）及び治験薬の投与状況が不明であった 1 例（本剤フレキシブル処方群）を含む 34 例（本剤フレキシブル処方群 10 例及び本剤 28 日間周期処方群 24 例）であった。最も多かった中止理由は同意撤回で 17 例（本剤フレキシブル処方群 5 例及び本剤 28 日間周期処方群 12 例）であり、次いで有害事象で 8 例（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 6 例）であった。

28 週間の長期治療期に中止した被験者は 1 例（本剤フレキシブル処方群）で、中止理由は同意撤回であった。

表 2.7.3.B.3- 1　中止した被験者（24 週間の治療期）（試験 16114）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=108 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=108 (100%)	Total N=216 (100%)
Completed Treatment phase	98 (90.7%)	84 (77.8%)	182 (84.3%)
Not completed	10 (9.3%)	24 (22.2%)	34 (15.7%)
Primary reason			
- of these: Adverse event	2 (20.0%)	6 (25.0%)	8 (23.5%)
Lost to follow-up	1 (10.0%)	1 (4.2%)	2 (5.9%)
Physician decision	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
Protocol driven decision point	0	3 (12.5%)	3 (8.8%)
Protocol violation	1 (10.0%)	2 (8.3%)	3 (8.8%)
Withdrawal by subject	5 (50.0%)	12 (50.0%)	17 (50.0%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.1/7

表 2.7.3.B.3- 2　中止した被験者（28 週間の長期治療期）（試験 16114）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=108 (100%)	Total N=108 (100%)
Subject enter the extension phase	59 (54.6%)	59 (54.6%)
Completed Long-term treatment phase	58 (53.7%)	58 (53.7%)
Not completed	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Primary reason		
- of these: Withdrawal by subject	1 (100.0%)	1 (100.0%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/ Table 14.4/8

2.7.3.B.3.1.3　解析対象集団の内訳

試験 16114 において、24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間の解析対象集団を、それぞれ表 2.7.3.B.3- 3 及び付表 2.7.6.3.a.1- 3 に示す。

24 週間の治療期では、無作為割付けされた 216 例のうち、治験薬を投与されなかった又は投与状況が確認できなかった 4 例（本剤フレキシブル処方群 3 例及び本剤 28 日間周期処方群 1 例）を除く 212 例（本剤フレキシブル処方群 105 例及び本剤 28 日間周期処方群 107 例）を FAS とした。また、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の合計 14 例（本剤フレキシブル処方群 7 例及び本剤 28 日間周期処方群 7 例：FAS での除外例も含む）を除く 202 例（本剤フレキシブル処方群 101 例及び本剤 28 日間周期処方群 101 例）を PPS とした。

長期治療期を含む 52 週間の FAS は、24 週間の治療期の FAS と一致していた。

表 2.7.3.B.3- 3 解析対象集団（24 週）（試験 16114）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=108 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=108 (100%)	Total N=216 (100%)
Subjects valid for safety analysis	105 (97.2%)	107 (99.1%)	212 (98.1%)
Subjects valid for FAS analysis	105 (97.2%)	107 (99.1%)	212 (98.1%)
Subjects valid for per protocol analysis	101 (93.5%)	101 (93.5%)	202 (93.5%)
Excluded from safety analysis	3 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Subject did not take study drug, or intake unknown, and did not have one data point	3 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Excluded from FAS analysis	3 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Subject did not take study drug, or intake unknown, and did not have one data point	3 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Excluded from per protocol analysis *	7 (6.5%)	7 (6.5%)	14 (6.5%)
Use of an exclusionary medication(s) by 24 weeks	1 (0.9%)	3 (2.8%)	4 (1.9%)
Use of the prior and concomitant medication which may have an influence on the evaluation of the efficacy during study	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.3%)
Subject has a treatment compliance of less than 80% based on first study drug intake until last study drug intake for Treatment phase	2 (1.9%)	0	2 (0.9%)
Subject has a treatment compliance of greater than 120% based on first study drug intake until last study drug intake for Treatment phase	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)
Insufficient documentation of treatment compliance	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)

FAS: full analysis set

* Including the subjects who are invalid for FAS according to protocol.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/ Table 14.1/4

2.7.3.B.3.1.4 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

試験 16114 において、24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間の FAS における人口統計学的及びその他のベースライン特性を、それぞれ表 2.7.3.B.3- 4 及び付表 2.7.6.3.a.1- 4 に示す。

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、体格指数（BMI）はそれぞれ 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はそれぞれ 83.8%及び 71.0%、出産経験のない被験者はそれぞれ 84.8%及び 77.6%であった。

機能性月経困難症の被験者はそれぞれ 71.4%及び 68.2%、器質性月経困難症の被験者はそれぞれ 28.6%及び 31.8%、合併する器質性疾患では子宮内膜症を合併する被験者が最も多く、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。

喫煙者はそれぞれ 10.5%及び 12.1%であった。

長期治療期を含む 52 週間の FAS も同様の結果であった。

本試験の被験者は、市販後の使用が想定される患者集団と大きな違いは無いものと考えられる。

表 2.7.3.B.3- 4　人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週）（試験 16114、FAS）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
Sex			
Female	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Race			
ASIAN	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Ethnicity			
NOT HISPANIC OR LATINO	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Age (years)			
n	105	107	212
Mean	28.9	30.4	29.7
SD	6.0	6.6	6.4
Min	20	20	20
Median	28.0	30.0	29.0
Max	46	45	46
Age group			
20 - 29	62 (59.0%)	51 (47.7%)	113 (53.3%)
30 - 39	35 (33.3%)	44 (41.1%)	79 (37.3%)
40 - 49	8 (7.6%)	12 (11.2%)	20 (9.4%)
50 - 59	0	0	0
>= 60	0	0	0
Weight (kg)			
n	105	107	212
Mean	52.56	52.88	52.72
SD	7.25	7.32	7.27
Min	39.0	40.4	39.0
Median	51.10	51.50	51.10
Max	73.5	77.2	77.2
Weight group			
< 40	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
40 - 49	40 (38.1%)	43 (40.2%)	83 (39.2%)
50 - 59	48 (45.7%)	48 (44.9%)	96 (45.3%)
60 - 69	14 (13.3%)	13 (12.1%)	27 (12.7%)
70 - 79	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
>= 80	0	0	0
Height (cm)			
n	105	107	212
Mean	159.90	159.31	159.60
SD	5.14	5.39	5.27
Min	146.8	146.0	146.0
Median	160.10	158.70	159.00
Max	170.0	172.2	172.2

表 2.7.3.B.3- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週）（試験 16114、FAS）（続き）

		BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
Body Mass Index (kg/m2)				
n		105	107	212
Mean		20.49	20.76	20.63
SD		2.53	2.56	2.54
Min		16.1	16.3	16.1
Median		20.30	20.30	20.30
Max		27.7	29.7	29.7
Systolic Blood Pressure (mmHg)				
n		105	107	212
Mean		108.1	110.7	109.4
SD		9.4	10.8	10.2
Min		86	84	84
Median		108.0	110.0	109.0
Max		132	136	136
Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
n		105	107	212
Mean		63.6	66.7	65.2
SD		7.5	8.9	8.3
Min		48	46	46
Median		63.0	65.0	65.0
Max		82	88	88
Smoking History				
Never		88 (83.8%)	78 (72.9%)	166 (78.3%)
Former		6 (5.7%)	16 (15.0%)	22 (10.4%)
Current		11 (10.5%)	13 (12.1%)	24 (11.3%)
Number of pregnancies	0	88 (83.8%)	76 (71.0%)	164 (77.4%)
	1	6 (5.7%)	14 (13.1%)	20 (9.4%)
	2	6 (5.7%)	9 (8.4%)	15 (7.1%)
	3	4 (3.8%)	7 (6.5%)	11 (5.2%)
	>=4	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Number of births	0	89 (84.8%)	83 (77.6%)	172 (81.1%)
	1	5 (4.8%)	9 (8.4%)	14 (6.6%)
	2	11 (10.5%)	12 (11.2%)	23 (10.8%)
	3	0	3 (2.8%)	3 (1.4%)
	>=4	0	0	0
Type of Dysmenorrhea				
Primary dysmenorrhea		75 (71.4%)	73 (68.2%)	148 (69.8%)
Secondary dysmenorrhea		30 (28.6%)	34 (31.8%)	64 (30.2%)
If secondary				
Secondary dysmenorrhea Endometriosis				
No		9 (30.0%)	13 (38.2%)	22 (34.4%)
Yes		21 (70.0%)	21 (61.8%)	42 (65.6%)
Uterine fibroids				
No		22 (73.3%)	22 (64.7%)	44 (68.8%)
Yes		8 (26.7%)	12 (35.3%)	20 (31.3%)
Adenomyosis				
No		27 (90.0%)	26 (76.5%)	53 (82.8%)
Yes		3 (10.0%)	8 (23.5%)	11 (17.2%)

表 2.7.3.B.3- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週）（試験 16114、FAS）（続き）

		BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
Uterine Fibroid Visualized	N	97 (92.4%)	94 (87.9%)	191 (90.1%)
	Y	8 (7.6%)	13 (12.1%)	21 (9.9%)
If yes, no. of submucous	0	8 (100.0%)	13 (100.0%)	21 (100.0%)
If yes, no. of subserous	0	5 (62.5%)	6 (46.2%)	11 (52.4%)
	1	3 (37.5%)	6 (46.2%)	9 (42.9%)
	2	0	1 (7.7%)	1 (4.8%)
If yes, no. of intramural	0	2 (25.0%)	7 (53.8%)	9 (42.9%)
	1	5 (62.5%)	6 (46.2%)	11 (52.4%)
	2	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)
Suspicion of adenomyosis	N	100 (95.2%)	99 (92.5%)	199 (93.9%)
	Y	5 (4.8%)	8 (7.5%)	13 (6.1%)
Cervical smear				
Normal or clinically insignificant cervical smear not requiring further follow-up	Y	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Anti-phospholipid antibody test				
Cardiolipin IgG Antibody	Negative	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Dilute Russell's Viper Venom Time Ratio	Negative	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Maximum intensity of bleeding/spotting at baseline phase	None	0	0	0
	Spotting	0	0	0
	Light	0	0	0
	Normal	61 (58.1%)	59 (55.1%)	120 (56.6%)
	Heavy	44 (41.9%)	48 (44.9%)	92 (43.4%)
Number of bleeding/spotting days at baseline phase	n	105	107	212
	Mean	13.8	14.7	14.3
	SD	2.8	3.7	3.3
	Min	8	9	8
	Median	14.0	14.0	14.0
	Max	23	32	32
Number of bleeding days at baseline phase	n	105	107	212
	Mean	10.9	11.2	11.0
	SD	2.2	2.6	2.4
	Min	6	5	5
	Median	11.0	11.0	11.0
	Max	18	18	18

表 2.7.3.B.3- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週）（試験 16114、FAS）（続き）

		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 spotting days at baseline phase	n	105	107	212
	Mean	2.9	3.6	3.3
	SD	2.2	2.8	2.5
	Min	0	0	0
	Median	2.0	3.0	3.0
	Max	10	17	17
Menstrual cycle at baseline (days)	n	105	107	212
	Mean	29.6	28.8	29.2
	SD	4.5	4.5	4.5
	Min	4	6	4
	Median	30.0	29.0	29.0
	Max	38	38	38

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

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.1/9, 14.1/11, 14.1/13, 14.1/15

2.7.3.B.3.1.5 病歴

試験 16114 において、24 週間の治療期の FAS における病歴を付表 2.7.6.3.a.1- 5 に示す。なお、52 週間の FAS における病歴は、5.3.5.1.3 に示す（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.4/18）。

24 週間の治療期の FAS において、全体で 82.1%（174/212 例）に病歴があり、全体で 10%以上に認められた病歴は、頭痛（42.0%）、季節性アレルギー（30.2%）、子宮内膜症（21.2%）、子宮平滑筋腫（10.8%）及び月経前症候群（10.4%）であった。

2.7.3.B.3.1.6 前治療薬及び併用薬

試験 16114 において、24 週間の治療期の FAS における前治療薬を付表 2.7.6.3.a.1- 6 に、24 週間の治療期及び 52 週間の FAS における併用薬をそれぞれ付表 2.7.6.3.a.1- 7 及び付表 2.7.6.3.a.1- 8 に示す。なお、52 週間の FAS における前治療薬は、5.3.5.1.3 に示す（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.4/19）。

すべての被験者が前治療薬を使用しており、「抗炎症及び抗リウマチ薬」に分類される薬剤が全体の 78.8%の被験者で使用されており、次いで「鎮痛薬」が 36.8%で、他の前治療薬の使用頻度は全体で 20%未満であった。

24 週間の治療期の FAS において、全体で 98.6%（209/212 例）の被験者が併用薬を使用しており、「抗炎症及び抗リウマチ薬」に分類される薬剤が全体の 80.2%の被験者で使用されており、次いで「鎮痛薬」が 39.6%、「眼科用薬」が 32.1%であり、他の併用薬の使用頻度は 30%未満であった。

長期治療期を含む 52 週間の FAS では、本剤フレキシブル処方群において、98.1%（103/105 例）の被験者が併用薬を使用しており、「抗炎症及び抗リウマチ薬」に分類される薬剤が全体の

85.7%の被験者で使用され、次いで「鎮痛薬」が 49.5%、「眼科用薬」が 40.0%、「全身性抗菌薬」が 37.1%であり、他の併用薬の使用頻度は 30%未満であった。

2.7.3.B.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

主に、有効性の評価資料とした国内第Ⅲ相比較試験（試験 16114）の結果を以下に示し、本剤フレキシブル処方群と本剤 28 日間周期処方群の比較を中心に記載した。試験 310882 で同様な評価が行われていた場合、それらの結果を参考として示した（結果の概要は、2.7.6.4 に示す）。

2.7.3.B.3.2.1　　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

試験 16114 において、24 週間の治療期における「140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数」を表 2.7.3.B.3- 5（FAS）及び表 2.7.3.B.3- 7（PPS）に、群間での比較（t 検定）の結果を表 2.7.3.B.3- 6（FAS）及び表 2.7.3.B.3- 8（PPS）に示す。

FAS において、24 週間の治療期の「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）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 日及び 15.3±11.8 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。なお、PPS での結果も同様であった。

国外試験である試験 310882 においても、「140 日間の投与期間における月経痛を伴う日数」（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 10.6±7.8 日及び 14.9±8.9 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いことが示された（p＝0.0003）（2.7.6.4 参照）。

表 2.7.3.B.3- 5　140 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 2.7.3.B.3- 6　140 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

表 2.7.3.B.3- 7　140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数（試験 16114、PPS）

Planned Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=101)	96	11.6	9.1	0	5.1	10.0	15.2	51
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=101)	86	15.5	12.0	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 14.2/3

表 2.7.3.B.3- 8　140 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、PPS）

t-test			Treatment difference
DF	t value	p value	Mean (95% CI)
158.26	-2.45	0.0155	-3.9 (-7.0, -0.8)

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 14.2/4

2.7.3.B.3.2.2　副次評価項目

副次評価項目の解析は、FAS を対象として行った。

2.7.3.B.3.2.2.1　月経困難症の症状緩和に関する項目

(1)　月経困難症スコアのベースラインからの変化

各来院において、前回の来院から当該来院までの間に消退出血があった被験者における消退出血期間中の月経困難症スコアを評価した。

試験 16114 において、24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間における「月経困難症スコアのベースラインからの変化」をそれぞれ表 2.7.3.B.3- 9 及び付表 2.7.6.3.a.1- 12 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た。

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。

表 2.7.3.B.3- 9 月経困難症スコアのベースラインからの変化（24 週）（試験 16114、FAS）

		Value at visit			Change from visit 3			
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	VISIT 2	105	4.7	1.0				
	VISIT 3	105	4.7	1.0				
	VISIT 5	95	4.3	1.3	95	-0.4	1.2	-0.6, -0.1
	VISIT 6	71	2.7	1.8	71	-2.0	1.7	-2.4, -1.6
	VISIT 7	48	1.9	1.9	48	-2.9	2.1	-3.5, -2.2
	VISIT 8	61	2.1	1.7	61	-2.6	1.7	-3.0, -2.2
	VISIT 9	58	1.7	1.6	58	-3.0	1.8	-3.5, -2.6
	VISIT 10 / TREATMENT DISCONTINUATION DURING TREATMENT PHASE	64	2.2	1.8	64	-2.5	1.8	-2.9, -2.0
	POST TREATMENT VISIT1	37	2.4	1.6	37	-2.5	1.9	-3.1, -1.8
	POST TREATMENT VISIT2	43	3.5	1.8	43	-1.4	1.7	-1.9, -0.9
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	VISIT 2	107	4.6	1.1				
	VISIT 3	107	4.7	1.1				
	VISIT 5	86	4.1	1.5	86	-0.6	1.4	-0.9, -0.3
	VISIT 6	81	2.6	1.6	81	-2.1	1.7	-2.5, -1.8
	VISIT 7	84	2.4	1.7	84	-2.4	1.8	-2.8, -2.0
	VISIT 8	80	2.2	1.8	80	-2.6	1.8	-3.0, -2.2
	VISIT 9	77	2.2	1.8	77	-2.6	1.7	-3.0, -2.2
	VISIT 10 / TREATMENT DISCONTINUATION DURING TREATMENT PHASE	96	2.1	1.8	96	-2.6	1.7	-3.0, -2.3
	POST TREATMENT VISIT1	64	2.5	1.8	64	-2.3	1.9	-2.8, -1.8
	POST TREATMENT VISIT2	99	3.3	1.7	99	-1.4	1.7	-1.7, -1.0

CI: confidence interval, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/19

(2) VAS 値のベースラインからの変化

各来院において、前回の来院から当該来院までの間に消退出血があった被験者における消退出血期間中の VAS 値を評価した。

試験 16114 において、24 週間の治療期における「VAS 値のベースラインからの変化」を表 2.7.3.B.3- 10 に、VAS 値の経時的推移を図 2.7.3.B.3- 2 に示す。長期治療期を含む 52 週間における「VAS 値のベースラインからの変化」を付表 2.7.6.3.a.1- 14 に、VAS 値の経時的推移を図 2.7.3.B.3- 3 に、VAS 値の来院ごとの表示を表 2.7.3.B.3- 11 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た。

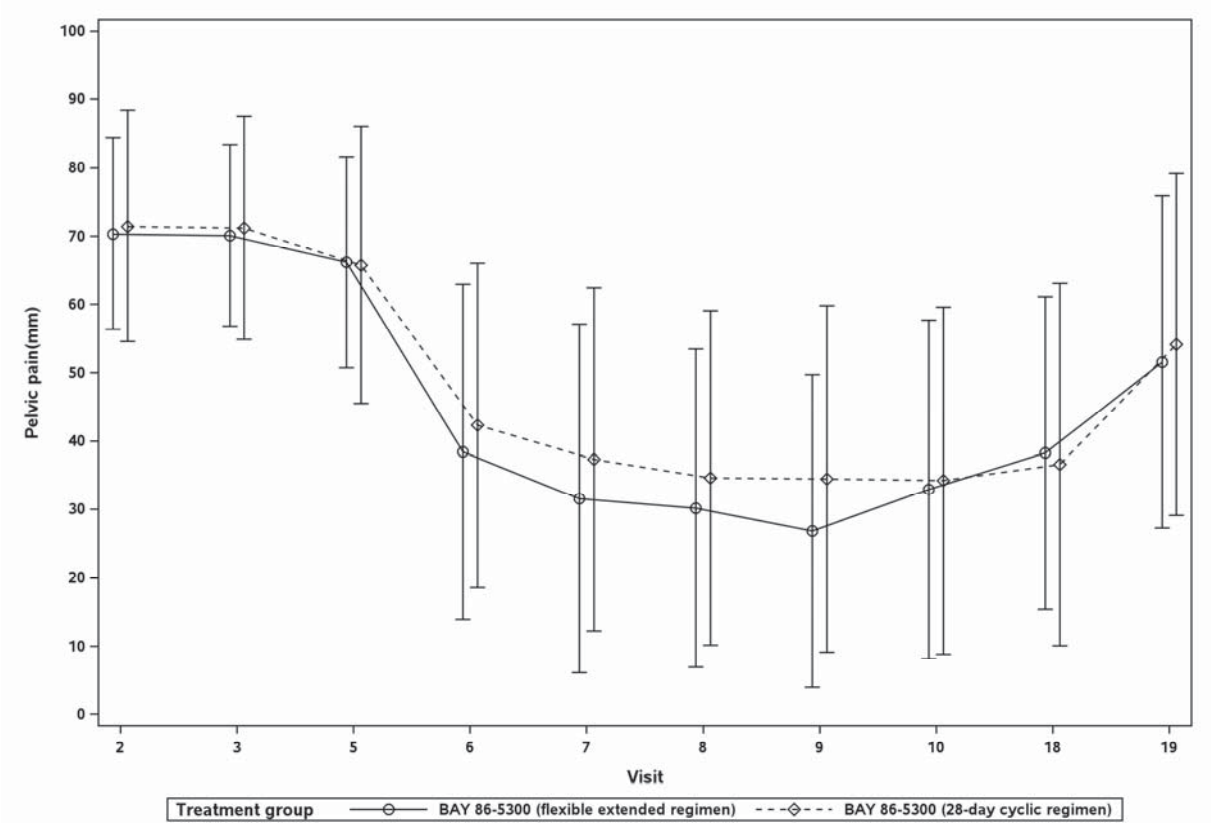
52 週時（来院 17）又は中止時（長期治療期）における本剤フレキシブル処方群の VAS 値のベースラインからの変化量は－41.1±25.7mm（－51.4～－30.7mm）で、24 週時の低下が維持されていた。

表 2.7.3.B.3- 10 VAS 値のベースラインからの変化（24 週）（試験 16114、FAS）

		Value at visit			Change from visit 3			
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	VISIT 2	105	70.4	14.0				
	VISIT 3	105	70.1	13.3				
	VISIT 5	95	66.2	15.4	95	-3.2	13.9	-6.0, -0.3
	VISIT 6	71	38.5	24.5	71	-30.7	24.7	-36.5,-24.8
	VISIT 7	48	31.6	25.5	48	-40.9	26.9	-48.7,-33.1
	VISIT 8	61	30.2	23.3	61	-38.5	23.8	-44.6,-32.4
	VISIT 9	58	26.8	22.9	58	-44.1	24.9	-50.6,-37.5
	VISIT 10 / TREATMENT DISCONTINUATION DURING TREATMENT PHASE	64	32.9	24.8	64	-35.6	26.9	-42.3,-28.9
	POST TREATMENT VISIT1	37	38.3	22.8	37	-29.8	29.1	-39.5,-20.0
	POST TREATMENT VISIT2	43	51.6	24.4	43	-16.9	26.8	-25.2, -8.7
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	VISIT 2	107	71.5	16.9				
	VISIT 3	107	71.2	16.3				
	VISIT 5	86	65.7	20.3	86	-6.7	18.9	-10.7, -2.6
	VISIT 6	81	42.3	23.7	81	-29.0	24.0	-34.3,-23.7
	VISIT 7	84	37.3	25.1	84	-34.8	28.2	-40.9,-28.6
	VISIT 8	80	34.6	24.5	80	-38.7	27.7	-44.8,-32.5
	VISIT 9	77	34.5	25.3	77	-37.8	27.2	-44.0,-31.7
	VISIT 10 / TREATMENT DISCONTINUATION DURING TREATMENT PHASE	96	34.2	25.4	96	-37.2	29.0	-43.1,-31.3
	POST TREATMENT VISIT1	64	36.6	26.5	64	-35.3	29.0	-42.6,-28.1
	POST TREATMENT VISIT2	99	54.1	25.0	99	-16.6	26.4	-21.8,-11.3

CI: confidence interval, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/37



Group		Visit									
		2	3	5	6	7	8	9	10	18	19
BAY 86-5300 (flexible extended regimen)	n	105	105	95	71	48	61	58	64	37	43
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)	n	107	107	86	81	84	80	77	96	64	99

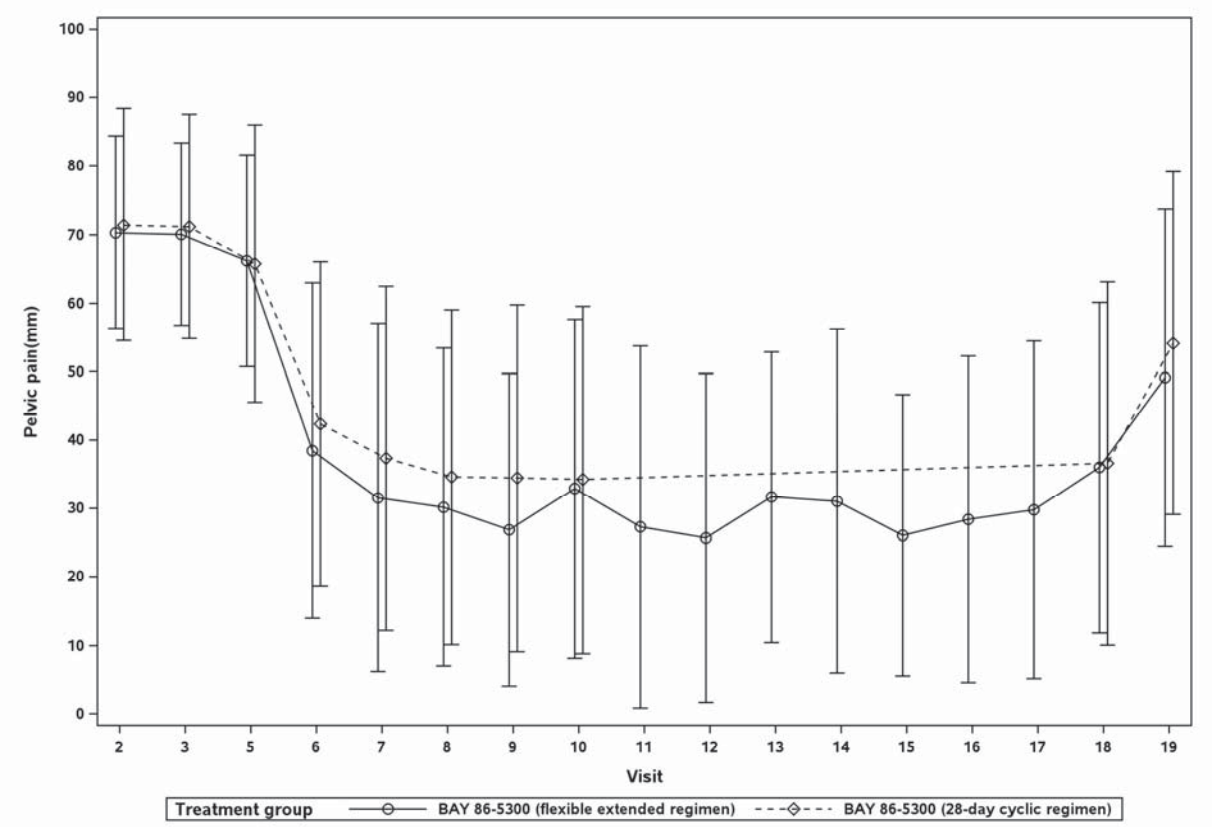
Subjects who are treatment discontinuation during treatment phase are included at Visit 10

Visit 10: Visit 10/Treatment discontinuation during treatment phase, Visit 18: Post treatment visit 1, Visit 19: Post treatment visit 2

来院ごとの評価値が得られた時点で治験薬投与を継続していない症例を含む

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/ Figure 14.2/1, 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/37

図 2.7.3.B.3- 2 VAS 値（平均値±標準偏差）の経時的推移（24 週）（試験 16114、FAS）



Group		Visit																
		2	3	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
BAY 86-5300 (flexible extended regimen)	n	105	105	95	71	48	61	58	64	30	28	24	27	30	25	26	89	93
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)	n	107	107	86	81	84	80	77	96	-	-	-	-	-	-	-	64	99

Subjects who are treatment discontinuation during treatment phase are included at Visit 10

Visit 10: Visit 10/Treatment discontinuation during treatment phase, Visit 17: Visit 17/Treatment discontinuation during long-term treatment phase, Visit 18: Post treatment visit 1, Visit 19: Post treatment visit 2

来院ごとの評価値が得られた時点で治験薬投与を継続していない症例を含む

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/ Figure 14.5/1, 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/7

図 2.7.3.B.3- 3 VAS 値（平均値±標準偏差）の経時的推移（52 週）（試験 16114、FAS）

表 2.7.3.B.3- 11 VAS 値の来院ごとの表示（52 週）（試験 16114、FAS）

Treatment		Visit 2	Visit 3	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9	Visit 10
BAY-86-5300	n	105	105	95	71	48	61	58	64
(flexible extended regimen)	Mean	70.4	70.1	66.2	38.5	31.6	30.2	26.8	32.9
(N=105)	SD	14.0	13.3	15.4	24.5	25.5	23.3	22.9	24.8
BAY 86-5300	n	107	107	86	81	84	80	77	96
(28-day cyclic regimen)	Mean	71.5	71.2	65.7	42.3	37.3	34.6	34.5	34.2
(N=107)	SD	16.9	16.3	20.3	23.7	25.1	24.5	25.3	25.4

		Visit 11	Visit 12	Visit 13	Visit 14	Visit 15	Visit 16	Visit 17	Post treatment visit 1	Post treatment visit 2
BAY-86-5300	n	30	28	24	27	30	25	26	89	93
(flexible extended regimen)	Mean	27.3	25.6	31.7	31.0	26.0	28.4	29.8	36.0	49.1
(N=105)	SD	26.5	24.1	21.2	25.2	20.6	23.9	24.7	24.1	24.7
BAY 86-5300	n	-	-	-	-	-	-	-	64	99
(28-day cyclic regimen)	Mean	-	-	-	-	-	-	-	36.6	54.1
(N=107)	SD	-	-	-	-	-	-	-	26.5	25.0

SD: standard deviation

Visit 10: Visit 10/Treatment discontinuation during treatment phase

Visit 17: Visit 17/Treatment discontinuation during long-term treatment phase

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/7

2.7.3.B.3.2.2.2 骨盤痛に関する項目

(1) 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

試験 16114 において、24 週間の治療期における「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」を表 2.7.3.B.3- 12 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〔平均値（95%CI）〕は－1.2 日（－2.6～0.1 日）であった。

なお、国外試験である試験 310882 においても、本評価項目について同様な結果が得られている（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 4.0±3.1 日及び 6.5±5.3 日、2.7.6.4 参照）。

表 2.7.3.B.3- 12 140 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（試験 16114、FAS）

	Value at visit								Treatment difference
Planned Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean (95% CI)
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	99	3.6	4.6	0	0.0	2.0	5.0	21	-1.2 (-2.6, 0.1)
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	91	4.8	4.8	0	1.0	4.0	8.0	19	

CI: confidence interval, 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 14.2/51

(2) 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）

試験 16114 において、24 週間の治療期における「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）」を表 2.7.3.B.3- 13 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、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 14.4±15.7 日及び 17.8±18.4 日、群間差〔平均値（95%CI）〕は－3.5 日（－8.3～1.4 日）であった。

なお、国外試験である試験 310882 においても、本評価項目について同様な結果が得られている（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 12.2±9.1 日及び 15.6±9.5 日、2.7.6.4 参照）。

表 2.7.3.B.3- 13 140 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）（試験 16114、FAS）

	Value at visit								Treatment difference
Planned Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean (95% CI)
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	99	14.4	15.7	0	5.1	10.2	16.5	106	-3.5 (-8.3, 1.4)
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	91	17.8	18.4	0	8.0	13.0	22.0	137	

CI: confidence interval, 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 14.2/52

(3) 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

試験 16114 において、24 週間の治療期における「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」を表 2.7.3.B.3- 14 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消退出血時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 11.3±9.5 日及び 13.1±8.8 日、群間差〔平均値（95%CI）〕は－1.8 日（－4.4～0.9 日）であった。

なお、国外試験である試験 310882 においても、本評価項目について同様な結果が得られている（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 5.2±6.3 日及び 9.3±6.5 日、2.7.6.4 参照）。

表 2.7.3.B.3- 14 140 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（試験 16114、FAS）

Planned Treatment	Value at visit								Treatment difference
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean (95% CI)
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	99	11.3	9.5	0	5.0	9.0	15.3	50	-1.8 (-4.4, 0.9)
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	91	13.1	8.8	0	7.0	11.0	17.2	55	

CI: confidence interval, 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 14.2/53

(4) 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

試験 16114 において、24 週間の治療期における「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」を表 2.7.3.B.3- 15 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不正出血時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 0.5±1.3 日及び 2.2±5.5 日、群間差〔平均値（95%CI）〕は－1.6 日（－2.8～－0.5 日）であった。

なお、国外試験である試験 310882 では、本剤フレキシブル処方群（5.4±4.3 日）と本剤 28 日間周期処方群（5.5±4.4 日）で差は認められなかった（2.7.6.4 参照）。

表 2.7.3.B.3- 15 140 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（試験 16114、FAS）

Planned Treatment	Value at visit								Treatment difference
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean (95% CI)
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	99	0.5	1.3	0	0.0	0.0	0.0	8	-1.6 (-2.8, -0.5)
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	91	2.2	5.5	0	0.0	0.0	2.0	36	

CI: confidence interval, 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 14.2/54

2.7.3.B.3.2.2.3 鎮痛薬の使用

(1) 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

試験 16114 において、24 週間の治療期における「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」を表 2.7.3.B.3- 16 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（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 4.9±8.0 日（2.1 日）及び 7.4±11.2 日（4.0 日）、群間差〔平均値（95%CI）〕は－2.6 日（－5.2～0.1 日）であった。

なお、国外試験である試験 310882 においても、本評価項目について同様な結果が得られている（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 4.7±5.1 日及び 5.7±6.0 日、2.7.6.4 参照）。

表 2.7.3.B.3- 16 140 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（試験 16114、FAS）

	Value at visit								Treatment difference
Planned Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean (95% CI)
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	105	4.9	8.0	0	0.0	2.1	5.2	49	-2.6 (-5.2, 0.1)
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	107	7.4	11.2	0	1.0	4.0	10.2	87	

CI: confidence interval, 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 14.2/55

2.7.3.B.3.2.2.4 月経痛により日常活動に支障のあった日数

(1) 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

試験 16114 において、24 週間の治療期における「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」を表 2.7.3.B.3- 17 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（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 15.8±19.7 日（9.1 日）及び 17.8±18.8 日（12.9 日）、群間差〔平均値（95% CI）〕は－2.0 日（－7.5～3.5 日）であった。

なお、国外試験である試験 310882 においても、本評価項目について同様な結果が得られている（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 6.9±7.0 日及び 9.0±8.3 日、2.7.6.4 参照）。

表 2.7.3.B.3- 17 140 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（試験 16114、FAS）

	Value at visit								Treatment difference
Planned Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean (95% CI)
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	101	15.8	19.7	0	4.2	9.1	18.8	122	-2.0 (-7.5, 3.5)
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	92	17.8	18.8	0	7.3	12.9	21.7	139	

CI: confidence interval, 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 14.2/56

2.7.3.B.3.2.2.5 出血パターン

(1) 全治療期間中、出血及び点状出血のあった日数

試験 16114 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」を表 2.7.3.B.3- 18（24 週）及び付表 2.7.6.3.a.1- 22（52 週）に示す。また、参照期間を 90 日間としたときの「出血及び点状出血のあった日数」を表 2.7.3.B.3- 19（24 週）及び 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/19（52 週）に示す。

24 週間の治療期において、全治療期間中に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 日であり、群間で差は認められなかった。参照期間を 90 日間としたとき、最初の 90 日間に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 26.6±10.2 日及び 29.3±9.1 日であった。

なお、国外試験である試験 310882 において、最初の 90 日間での結果は、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 19.9±13.0 日及び 25.3±9.1 日、最初の 120 日間の結果はそれぞれ 26.6±17.3 日及び 33.8±12.1 日であり、本剤フレキシブル処方群の日数の平均値は、本剤 28 日間周期処方群を数値的に下回っていた（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.2.1.5/1、14.2.1.6/1）。

表 2.7.3.B.3- 18 全治療期間中、出血及び点状出血のあった日数（24 週）（試験 16114、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	46.8	16.2	9	36.5	44.5	55.5	105
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	46.0	14.9	23	37.0	42.0	54.0	110

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

Data of first 190 days considered only!

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/57

表 2.7.3.B.3- 19 出血及び点状出血のあった日数（参照期間：90 日間）（24 週）（試験 16114、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	68	26.6	10.2	3	19.5	25.0	31.5	65
	2	61	19.0	10.9	0	14.0	18.0	22.0	72
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	61	29.3	9.1	12	23.0	27.0	34.0	56
	2	59	14.6	7.2	0	12.0	13.0	16.0	47

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

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/68

(2) 全治療期間中、出血（点状出血を除く）のあった日数

試験 16114 において、全治療期間中の「出血（点状出血を除く）のあった日数」を表 2.7.3.B.3- 20（24 週）及び付表 2.7.6.3.a.1- 24（52 週）に示す。また、参照期間を 90 日間

としたときの「出血（点状出血を除く）のあった日数」を表 2.7.3.B.3- 21（24 週）及び 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/20（52 週）に示す。

24 週間の治療期において、全治療期間中に出血（点状出血を除く）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 25.9±9.3 日及び 29.4±8.0 日であり、本剤フレキシブル処方群における日数の平均値は、本剤 28 日間周期処方群を数値的に下回っていた。参照期間を 90 日間としたとき、最初の 90 日間に出血（点状出血を除く）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 14.3±6.8 日及び 18.5±6.5 日であった。

表 2.7.3.B.3- 20 全治療期間中、出血（点状出血を除く）のあった日数（24 週）（試験 16114、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	25.9	9.3	8	20.0	27.0	35.0	42
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	29.4	8.0	15	23.0	28.0	36.0	48

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

Data of first 190 days considered only!

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/58

表 2.7.3.B.3- 21 出血（点状出血を除く）のあった日数（参照期間：90 日間）（24 週）（試験 16114、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	68	14.3	6.8	3	9.0	14.0	17.0	37
	2	61	10.9	7.8	0	6.0	10.0	13.0	45
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	61	18.5	6.5	6	14.0	17.0	21.0	38
	2	59	9.4	3.5	0	7.0	9.0	12.0	22

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

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/69

(3) 全治療期間中、点状出血のあった日数

試験 16114 において、全治療期間中の「点状出血のあった日数」を表 2.7.3.B.3- 22（24 週）及び付表 2.7.6.3.a.1- 26（52 週）に示す。また、参照期間を 90 日間としたときの「点状出血のあった日数」を表 2.7.3.B.3- 23（24 週）及び 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/21（52 週）に示す。

24 週間の治療期において、全治療期間中に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 21.1±14.6 日及び 16.5±13.6 日であり、本剤フレキシブル処方群における日数の平均値は、本剤 28 日間周期処方群を数値的に上回っていた。参照期間を 90 日間としたとき、最初の 90 日間に点状出血のあった日数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 12.3±8.6 日及び 10.8±7.3 日であった。

表 2.7.3.B.3- 22 全治療期間中、点状出血のあった日数（24 週）（試験 16114、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	21.1	14.6	1	9.0	19.5	28.5	78
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	16.5	13.6	1	8.0	14.0	20.0	80

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

Data of first 190 days considered only!

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/59

表 2.7.3.B.3- 23 点状出血のあった日数（参照期間：90 日間）（24 週）（試験 16114、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	68	12.3	8.6	0	6.0	11.5	17.0	50
	2	61	7.9	6.0	0	3.0	7.0	11.0	27
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	61	10.8	7.3	0	5.0	9.0	14.0	38
	2	59	5.1	5.9	0	2.0	3.0	6.0	38

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

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/70

(4) 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

試験 16114 において、全治療期間中の「出血／点状出血の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲」を表 2.7.3.B.3- 24（24 週）及び付表 2.7.6.3.a.1- 28（52 週）に示す。また、参照期間を 90 日間としたときの「出血／点状出血の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲」を表 2.7.3.B.3- 25（24 週）及び 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/22～14.5/25（52 週）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及び本剤 28 日間周期処方群で、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は、数値的に見た場合、出血／点状出血の回数は少なく、平均期間、最長期間及び期間の範囲は長かった。参照期間を 90 日間としたとき、最初の 90 日間では、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群で、出血／点状出血の「回数」（平均値±SD、以下同様）はそれぞれ 2.4±1.2 回及び 3.3±0.9 回、「平均期間」はそれぞれ 8.8±3.1 日及び 6.2±2.5 日、「最長期間」はそれぞれ 11.0±3.5 日及び 8.7±4.9 日、並びに「期間の範囲」はそれぞれ 4.4±4.7 日及び 4.6±5.1 日であった。

表 2.7.3.B.3- 24 全治療期間中の出血／点状出血事象の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲（24 週）（試験 16114、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of bleeding/spotting episodes over treatment phase									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	5.1	2.0	1	4.0	5.0	6.0	10
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	7.4	1.9	5	7.0	7.0	8.0	16
Mean length of bleeding/spotting episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	7.8	2.1	3	6.4	7.6	8.9	14
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	5.3	1.6	2	4.5	5.0	6.0	10
Maximum length of bleeding/spotting episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	11.4	2.9	5	9.0	11.0	13.0	21
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	8.0	3.9	4	6.0	6.0	9.0	23
Range of length of bleeding/spotting episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	7.8	4.5	0	5.5	8.0	10.0	20
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	4.8	3.6	0	2.0	4.0	6.0	18

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

Data of first 190 days considered only!

*Unit: days

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/60, 14.2/61, 14.2/62, 14.2/63

表 2.7.3.B.3- 25 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（参照期間：90 日間）（24 週）（試験 16114、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of bleeding/spotting episodes									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	68	2.4	1.2	0	2.0	2.0	3.0	7
	2	61	2.4	1.2	0	2.0	2.0	3.0	7
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	61	3.3	0.9	2	3.0	3.0	4.0	8
	2	59	3.1	1.2	0	3.0	3.0	3.0	8
Mean length of bleeding/spotting episodes *									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	68	8.8	3.1	0	6.5	9.0	10.5	17
	2	61	7.5	3.3	0	5.3	8.0	9.0	20
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	61	6.2	2.5	2	4.5	6.0	6.7	15
	2	59	5.2	1.9	0	4.0	5.0	6.3	10
Maximum length of bleeding/spotting episodes*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	68	11.0	3.5	0	9.0	10.5	11.0	24
	2	61	9.7	4.2	0	8.0	10.0	11.0	26
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	61	8.7	4.9	3	6.0	7.0	11.0	24
	2	59	6.7	3.1	0	5.0	6.0	8.0	17
Range of length of bleeding/spotting episodes*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	68	4.4	4.7	0	1.0	2.0	8.0	20
	2	61	4.2	4.7	0	0.0	2.0	8.0	19
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	61	4.6	5.1	0	1.0	3.0	6.0	21
	2	59	2.7	2.7	0	1.0	2.0	4.0	13

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

*Unit: days

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/71, 14.2/72, 14.2/73, 14.2/74

(5) 点状出血事象の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲

試験 16114 において、全治療期間中の「点状出血事象の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲」を表 2.7.3.B.3- 26（24 週）及び付表 2.7.6.3.a.1- 30（52 週）に示す。また、参照期間を 90 日間としたときの「点状出血事象の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲」を表 2.7.3.B.3- 27（24 週）及び 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/26～14.5/29（52 週）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及び本剤 28 日間周期処方群で、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 日であり、群間で差は認められなかった。参照期間を 90 日間としたとき、最初の 90 日間では、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群で、点状出血事象の「回数」（平均値±SD、以下同様）はそれぞれ 0.6±1.0 回及び 0.3±0.8 回、「平均期間」はそれぞれ 0.8±1.8 日及び 0.5±1.4 日、「最長期間」はそれぞれ 1.1±2.3 日及び 0.7±1.9 日、並びに「期間の範囲」はそれぞれ 0.6±1.7 日及び 0.3±1.6 日であった。

表 2.7.3.B.3- 26 全治療期間中の点状出血事象の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲（24 週）（試験 16114、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of spotting-only episodes over treatment phase									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	1.1	1.5	0	0.0	1.0	1.5	6
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	0.7	1.8	0	0.0	0.0	1.0	9
Mean length of spotting-only episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	1.0	1.1	0	0.0	1.0	1.6	4
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	0.7	1.5	0	0.0	0.0	1.0	7
Maximum length of spotting-only episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	1.4	1.9	0	0.0	1.0	2.0	7
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	0.9	2.2	0	0.0	0.0	1.0	12
Range of length of spotting-only episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	0.7	1.6	0	0.0	0.0	0.0	6
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	0.6	2.0	0	0.0	0.0	0.0	11

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

Data of first 190 days considered only!

*Unit: days

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/64, 14.2/65, 14.2/66, 14.2/67

表 2.7.3.B.3- 27 点状出血事象の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲（参照期間：90 日間）（24 週）（試験 16114、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of spotting-only episodes									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	68	0.6	1.0	0	0.0	0.0	1.0	5
	2	61	0.4	0.8	0	0.0	0.0	1.0	4
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	61	0.3	0.8	0	0.0	0.0	0.0	5
	2	59	0.2	0.8	0	0.0	0.0	0.0	5
Mean length of spotting-only episodes*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	68	0.8	1.8	0	0.0	0.0	1.0	11
	2	61	0.5	1.4	0	0.0	0.0	1.0	10
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	61	0.5	1.4	0	0.0	0.0	0.0	7
	2	59	0.3	0.9	0	0.0	0.0	0.0	6
Maximum length of spotting-only episodes *									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	68	1.1	2.3	0	0.0	0.0	1.0	11
	2	61	0.5	1.4	0	0.0	0.0	1.0	10
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	61	0.7	1.9	0	0.0	0.0	0.0	12
	2	59	0.3	1.1	0	0.0	0.0	0.0	8
Range of length of spotting-only episodes*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	68	0.6	1.7	0	0.0	0.0	0.0	9
	2	61	0.0	0.1	0	0.0	0.0	0.0	1
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	61	0.3	1.6	0	0.0	0.0	0.0	11
	2	59	0.1	0.4	0	0.0	0.0	0.0	3

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

*Unit: days

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/75, 14.2/76, 14.2/77, 14.2/78

2.7.3.B.3.2.2.6 生理活性に関する項目

(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

試験 16114 において、24 週間の治療期における血清エストラジオール濃度を表 2.7.3.B.3- 28 に、血清エストラジオール濃度が 27.2pg/mL 以上の被験者の割合を表 2.7.3.B.3- 29 に、血清プロゲステロン濃度を表 2.7.3.B.3- 30 に、血清プロゲステロン濃度が 1.57ng/mL 以上の被験者の割合を表 2.7.3.B.3- 31 に示す。

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。「血清エストラジオール濃度が 27.2pg/mL 未満（卵胞発育抑制の閾値とされる[7)]）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、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。

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。「血清プロゲステロン濃度が 1.57ng/mL 未満（排卵抑制の閾値とされる[7]）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、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- 28　血清エストラジオール濃度（pg/mL）（試験 16114、FAS）

		Value at visit			Change from visit 3			
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	VISIT 3	105	104.58	109.03				
	VISIT 9	99	12.85	34.86	99	-92.24	106.58	-113.5, -71.0
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	VISIT 3	107	108.46	86.25				
	VISIT 9	86	31.52	83.75	86	-78.58	129.31	-106.3, -50.9

CI: confidence interval, SD: standard deviation

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/93

表 2.7.3.B.3- 29　血清エストラジオール濃度が 27.2pg/mL 以上の被験者の割合（試験 16114、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)
VISIT 3	n	105 (100.0%)	107 (100.0%)
	>= 27.2 pg/mL	93 (88.6%)	102 (95.3%)
	< 27.2 pg/mL	12 (11.4%)	5 (4.7%)
VISIT 9	n	99 (100.0%)	86 (100.0%)
	>= 27.2 pg/mL	6 (6.1%)	16 (18.6%)
	< 27.2 pg/mL	93 (93.9%)	70 (81.4%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/94

表 2.7.3.B.3- 30 血清プロゲステロン濃度（ng/mL）（試験 16114、FAS）

		Value at visit			Change from visit 4			
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	VISIT 4	105	9.17	6.62				
	VISIT 9	99	0.94	0.95	99	-7.87	6.45	-9.2, -6.6
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	VISIT 4	107	8.93	6.49				
	VISIT 9	86	0.75	0.26	86	-8.30	6.78	-9.8, -6.8

CI: confidence interval, SD: standard deviation

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/95

表 2.7.3.B.3- 31 血清プロゲステロン濃度が 1.57ng/mL 以上の被験者の割合（試験 16114、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)
VISIT 4	n	105 (100.0%)	107 (100.0%)
	>= 1.57 ng/mL	85 (81.0%)	84 (78.5%)
	< 1.57 ng/mL	20 (19.0%)	23 (21.5%)
VISIT 9	n	99 (100.0%)	86 (100.0%)
	>= 1.57 ng/mL	4 (4.0%)	1 (1.2%)
	< 1.57 ng/mL	95 (96.0%)	85 (98.8%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/96

(2) 子宮内膜厚

試験 16114 において、24 週間の治療期における子宮内膜厚を表 2.7.3.B.3- 32 に示す。

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ベースラインからの顕著な低下が認められ、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 子宮内膜厚（mm）（試験 16114、FAS）

		Value at visit			Change from visit 4			
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	VISIT 4	105	12.1	3.8				
	VISIT 9	99	4.4	2.1	99	-7.7	4.1	-8.5, -6.9
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	VISIT 4	107	11.1	3.1				
	VISIT 9	86	3.8	1.7	86	-7.2	3.5	-7.9, -6.4

CI: confidence interval, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/97

2.7.3.B.3.2.2.7 治療の評価に関する項目

(1) 臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕

試験 16114 において、24 週時（来院 10）又は中止時及び 52 週時（来院 17）又は中止時（長期治療期）における「臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕」を、それぞれ表 2.7.3.B.3- 33 及び付表 2.7.6.3.a.1- 37 に示す。

24 週時（来院 10）又は中止時における「臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕」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及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 64.8%（68/105 例）及び 59.4%（63/106 例）であり、処方によらず同程度の評価が得られた。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）であった。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「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）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。

なお、国外試験である試験 310882 において、「臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕」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で 87.0%（100/115 例）及び本剤 28 日間周期処方群で 76.8%（83/108 例）であった（2.7.6.4 参照）。

表 2.7.3.B.3- 33 臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕（24 週）（試験 16114、FAS）

Assessment	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)
Number of assessable subjects	105 (100.0%)	106 (100.0%)
Very much improved	23 (21.9%)	15 (14.2%)
Much improved	45 (42.9%)	48 (45.3%)
Minimally improved	26 (24.8%)	27 (25.5%)
No change	10 (9.5%)	14 (13.2%)
Minimally worse	1 (1.0%)	0
Much worse	0	2 (1.9%)
Very much improved / Much improved	68 (64.8%)	63 (59.4%)
Minimally improved / No change	36 (34.3%)	41 (38.7%)
Minimally worse / Much worse / Very much worse	1 (1.0%)	2 (1.9%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/98

(2) 臨床的全般満足度（被験者の評価）

試験 16114 において、24 週時（来院 10）又は中止時及び 52 週時（来院 17）又は中止時（長期治療期）における「臨床的全般満足度（被験者の評価）」を、それぞれ表 2.7.3.B.3- 34 及び付表 2.7.6.3.a.1- 39 に示す。

24 週時（来院 10）又は中止時における「臨床的全般満足度（被験者の評価）」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及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 54.3%（57/105 例）及び 50.9%（54/106 例）であり、処方によらず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）であった。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「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。

なお、国外試験である試験 310882 において、「臨床的全般満足度（被験者の評価）」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で 76.5%（88/115 例）及び本剤 28 日間周期処方群で 74.1%（80/108 例）であった（2.7.6.4 参照）。

表 2.7.3.B.3- 34 臨床的全般満足度（被験者の評価）（24 週）（試験 16114、FAS）

Assessment	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)
Number of assessable subjects	105 (100.0%)	106 (100.0%)
Very much satisfied	17 (16.2%)	6 (5.7%)
Much satisfied	40 (38.1%)	48 (45.3%)
Minimally satisfied	35 (33.3%)	35 (33.0%)
Neither satisfied nor dissatisfied	9 (8.6%)	11 (10.4%)
Minimally dissatisfied	3 (2.9%)	5 (4.7%)
Much dissatisfied	0	1 (0.9%)
Very much dissatisfied	1 (1.0%)	0
Very much satisfied / Much satisfied	57 (54.3%)	54 (50.9%)
Minimally satisfied / Neither satisfied nor dissatisfied	44 (41.9%)	46 (43.4%)
Minimally dissatisfied / Much dissatisfied / Very much dissatisfied	4 (3.8%)	6 (5.7%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/99

2.7.3.B.3.2.3 有効性の結論

主要評価項目である 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」（平均値±SD）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。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較して本剤フレキシブル処方群で有意に少なく（p＝0.0300、t 検定）、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、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」等、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。

一方、消退出血時の月経痛の症状の緩和に関しては、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」及びの「VAS 値のベースラインからの変化」の結果から、本剤フレキシブル処方は、従来の本剤 28 日間周期処方に匹敵する月経困難症症状の緩和効果を持つことが示された。このことは、「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」の評価結果に両群で差が認められなかっ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、本剤フレキシブル処方は本剤 28 日間周期処方に比べ好ましいことが示された。

以上より、本剤フレキシブル処方は、本剤 28 日間周期処方に比べ、月経困難症の症状に対しては同程度の緩和効果を示し、更に症状の頻度を低減する効果が確認されたことから、月経困難症患者の治療中の負担を軽減できる可能性が示された。

2.7.3.B.3.3　部分集団における結果の比較

試験 16114 において、24 週間の治療期の 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」、「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、以下の項目について部分集団解析を行った。

- 年齢別（30 歳未満、30～39 歳、40 歳以上）
- 体重別（50kg 未満、50kg 以上）
- 月経困難症を除く病歴の有無別
- 妊娠歴の有無別
- 出産歴の有無別
- 月経困難症の診断別（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）
- ベースラインでの血清エストラジオール濃度別（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別（1.57ng/mL 以上、1.57ng/mL 未満）
- ベースラインでの月経困難症スコア別
- 鎮痛薬の使用の有無別

部分集団解析の結果を表 2.7.3.B.3- 35、表 2.7.3.B.3- 36 及び表 2.7.3.B.3- 37 に示す。

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」に関する解析では、ほとんどの部分集団で、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。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日数が多かった部分集団（Secondary dysmenorrhea:Endometriosis＝No 及び Secondary dysmenorrhea:Adenomyosis＝Yes）は、いずれも被験者数が 10 例以下の集団であった。

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」に関する解析では、いずれの項目についても、部分集団によらず、月経困難症スコア及び VAS 値のベースラインからの低下が認められ、症状の軽減が示された。

これらの部分集団解析では、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.B.3- 35 部分集団における 140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数（試験 16114、FAS）

Subgroups	Number of days with dysmenorrheic pain over 140 days					
	BAY 86-5300 (Flexible extended regimen)			BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Age						
<30	60	11.1	9.0	43	14.5	12.0
30 - 39	32	12.5	9.3	37	15.4	9.6
>= 40	7	15.8	13.4	11	17.9	17.6
Weight						
< 50kg	41	13.7	11.3	39	15.9	12.9
>= 50kg	58	10.6	7.6	52	14.8	11.0
Medical history excluding dysmenorrhea						
No	18	7.9	5.5	16	11.9	7.9
Yes	81	12.7	9.9	75	16.0	12.4
Pregnancy history						
No	85	11.8	9.8	64	16.3	12.8
Yes	14	12.2	7.2	27	12.8	8.6
Birth history						
No	85	11.8	9.8	69	15.7	12.6
Yes	14	12.2	7.2	22	13.8	9.1
Type of dysmenorrhea						
Primary	69	11.0	8.8	65	14.3	11.0
Secondary	30	13.8	10.7	26	17.8	13.4
Secondary dysmenorrhea: Endometriosis						
No	9	16.6	11.5	10	10.0	6.1
Yes	21	12.5	10.4	16	22.7	14.6
Secondary dysmenorrhea: Uterine fibroids						
No	22	13.9	11.0	17	19.8	14.8
Yes	8	13.4	10.7	9	14.0	10.0
Secondary dysmenorrhea: Adenomyosis						
No	27	12.8	10.5	19	21.3	13.9
Yes	3	22.7	10.2	7	8.2	4.9
Baseline serum estradiol level						
>= 27.2 pg/mL	88	11.5	9.3	86	15.0	11.9
< 27.2 pg/mL	11	14.8	10.2	5	19.9	9.5
Baseline serum progesterone levelmL						
>= 1.57 ng/mL	80	11.7	9.6	72	15.1	11.1
< 1.57 ng/mL	19	12.6	8.9	19	15.8	14.6
Baseline total dysmenorrhea score						
3-4	37	8.2	5.3	37	11.3	7.2
5-6	62	14.0	10.6	54	18.0	13.5
Prior pain relief medication to reduce pelvic pain or back pain						
Yes	99	11.9	9.4	91	15.3	11.8

SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/5-14.2/17

表 2.7.3.B.3- 36 部分集団における月経困難症スコアのベースラインからの変化（24 週）（試験 16114、FAS）

Subgroups		Change from Visit 3 to Visit 10 in total dysmenorrhea score					
		BAY 86-5300 (Flexible extended regimen)			BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)		
		n	Mean	SD	n	Mean	SD
Age							
	<30	40	-2.5	1.8	47	-2.6	1.7
	30 - 39	20	-2.8	1.9	39	-2.4	1.6
	>= 40	4	-1.3	1.3	10	-3.7	1.8
Weight							
	< 50kg	27	-2.1	1.8	40	-2.9	1.7
	>= 50kg	37	-2.8	1.8	56	-2.4	1.7
Medical history excluding dysmenorrhea							
	No	12	-2.8	1.7	16	-3.3	1.7
	Yes	52	-2.4	1.9	80	-2.5	1.7
Pregnancy history							
	No	57	-2.5	1.8	68	-2.4	1.7
	Yes	7	-2.7	1.9	28	-3.0	1.8
Birth history							
	No	58	-2.4	1.9	75	-2.5	1.7
	Yes	6	-3.2	1.6	21	-2.9	1.8
Type of dysmenorrhea							
	Primary	45	-2.6	1.9	66	-2.9	1.8
	Secondary	19	-2.3	1.8	30	-2.0	1.5
Secondary dysmenorrhea: Endometriosis							
	No	6	-1.5	1.8	10	-2.5	1.5
	Yes	13	-2.6	1.7	20	-1.8	1.5
Secondary dysmenorrhea: Uterine fibroids							
	No	13	-2.6	1.7	20	-2.0	1.6
	Yes	6	-1.5	1.8	10	-2.2	1.5
Secondary dysmenorrhea: Adenomyosis							
	No	18	-2.3	1.8	25	-2.0	1.5
	Yes	1	-1.0	-	5	-2.0	1.6
Baseline serum estradiol level							
	>= 27.2 pg/mL	56	-2.4	1.9	91	-2.6	1.7
	< 27.2 pg/mL	8	-3.3	1.5	5	-2.4	1.7
Baseline serum progesterone levelmL							
	>= 1.57 ng/mL	50	-2.7	1.9	74	-2.6	1.8
	< 1.57 ng/mL	14	-1.9	1.4	22	-2.8	1.6
Baseline total dysmenorrhea score							
	3-4	23	-2.0	1.1	39	-2.2	1.3
	5-6	41	-2.8	2.1	57	-2.9	1.9
Prior pain relief medication to reduce pelvic pain or back pain							
	Yes	64	-2.5	1.8	96	-2.6	1.7

SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/20-14.2/32

表 2.7.3.B.3- 37 部分集団における VAS 値のベースラインからの変化（24 週）（試験 16114、FAS）

Subgroups	Change from Visit 3 to Visit 10 in pelvic pain during menstrual or withdrawal bleeding period measured by VAS					
	BAY 86-5300 (Flexible extended regimen)			BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Age						
<30	40	-35.3	26.5	47	-36.8	29.7
30 - 39	20	-40.9	28.1	39	-35.7	30.3
>= 40	4	-12.0	9.3	10	-45.1	20.4
Weight						
< 50kg	27	-30.1	23.9	40	-38.4	25.8
>= 50kg	37	-39.5	28.5	56	-36.4	31.4
Medical history excluding dysmenorrhea						
No	12	-42.8	25.1	16	-49.2	29.3
Yes	52	-33.9	27.2	80	-34.8	28.6
Pregnancy history						
No	57	-36.1	26.3	68	-35.2	29.4
Yes	7	-30.9	33.3	28	-42.2	27.9
Birth history						
No	58	-35.5	26.5	75	-36.4	30.2
Yes	6	-36.3	32.8	21	-40.2	25.1
Type of dysmenorrhea						
Primary	45	-36.7	28.4	66	-40.6	29.8
Secondary	19	-32.8	23.2	30	-29.9	26.4
Secondary dysmenorrhea: Endometriosis						
No	6	-23.5	24.6	10	-39.6	31.2
Yes	13	-37.1	22.1	20	-25.1	23.0
Secondary dysmenorrhea: Uterine fibroids						
No	13	-37.4	21.7	20	-29.9	28.2
Yes	6	-22.8	25.1	10	-29.9	23.9
Secondary dysmenorrhea: Adenomyosis						
No	18	-34.1	23.1	25	-27.4	25.1
Yes	1	-9.0	-	5	-42.6	32.3
Baseline serum estradiol level						
>= 27.2 pg/mL	56	-35.4	26.6	91	-37.4	29.2
< 27.2 pg/mL	8	-36.9	30.5	5	-34.0	28.5
Baseline serum progesterone levelmL						
>= 1.57 ng/mL	50	-37.5	27.9	74	-37.3	30.6
< 1.57 ng/mL	14	-28.6	22.2	22	-36.9	23.9
Baseline total dysmenorrhea score						
3-4	23	-35.9	23.6	39	-35.9	29.7
5-6	41	-35.4	28.8	57	-38.2	28.8
Prior pain relief medication to reduce pelvic pain or back pain						
Yes	64	-35.6	26.9	96	-37.2	29.0

SD: standard deviation, VAS: visual analogue scale

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/38-14.2/50

2.7.3.B.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

試験 16114 における用法・用量

用量

試験 16114 における DRSP 及び EE の用量は、28 日間周期処方とフレキシブル処方とで薬物動態に差が認められていないこと（2.7.2.2.1）、及び本試験は同一用量の製剤を用いて異なる処方間の比較を行うことを目的としたことから、月経困難症を対象としたヤーズ配合錠の承認用量とした。

ヤーズ配合錠の承認用量設定に関する臨床情報は 2.7.3.A.4 に示した。以下に要点をまとめる。

DRSP の用量は、月経困難症を対象とし、DRSP 用量として 1mg、2mg 及び 3mg の 3 用量（EE は 0.02mg で固定）を用いて検討したプラセボ対照比較試験（試験 310283）の結果から、(1) 卵胞期における血清エストラジオール濃度及び黄体期における血清プロゲステロン濃度の上昇の完全な抑制、(2) DRSP/EE 配合剤の投与開始時に起こる出血日数増加の早期回復に基づき、3mg とした。また、本用量は、国外において避妊効果が確認されている唯一の用量である。

EE の用量は、月経困難症を対象とし、EE の用量の妥当性検討を含む長期投与試験（試験 310284）の結果から、(1) EE 0.02mg は、EE 0.03mg と同様に、許容できる月経調節作用を示したこと、及び(2) EE の配合量は月経困難症に対する有効性に影響がなかったことに基づき、0.02mg とした。また、本用量は、国内で承認されている EP 配合剤に使用されていた最低用量であることからも推奨用量として妥当と考えられた。

以上より、試験 16114 における DRSP 及び EE の用量としてそれぞれ 3mg 及び 0.020mg を用いることは妥当と判断した。

用法

試験 16114 における用法は、1 周期当たりの日数を固定しないフレキシブル処方とした。

設定の根拠及び用法に関する臨床情報については、2.7.3.A.4 に記載した。

申請製剤の推奨用法・用量

上述の検討結果に基づき、国内第Ⅲ相比較試験（試験 16114）では、本剤（DRSP 3mg／EE 0.020mg）をフレキシブル処方で投与したときの月経困難症に対する有効性を本剤の 28 日間周期処方を対照に検討した。その結果、以下のとおり主要評価項目で 28 日間周期処方に対する優越性が検証され、副次評価項目においても主要評価項目で示された有効性と矛盾のない一貫した結果が得られた。

- 主要評価項目である 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」（平均値±SD）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

に少なく（p＝0.0300、t 検定）、本剤のフレキシブル処方の 28 日間周期処方に対する優越性が検証された。

- 副次評価項目として検討した「骨盤痛に関する項目」、「鎮痛薬の使用」、「月経痛により日常活動に支障のあった日数」、「出血パターン」、「生理活性に関する項目」及び「治療の評価に関する項目」での結果によっても裏付けられ、本剤のフレキシブル処方の月経困難症に対する有効性が示された。

- 本試験において確認された本剤の安全性プロファイルは、これまでに EP 配合剤で知られているものと同様であり、安全性に新たな問題は認められなかった。

以上より、本剤申請製剤の推奨用量として、ヤーズ配合錠の承認用量を採用することは妥当と判断し、DRSP 3mg/EE 0.020mg（本剤）（1 日 1 回）を用いることとした。また、推奨用法として、フレキシブル処方を採用することは妥当と判断した。すなわち、本申請製剤の推奨用法・用量は、「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」とした。

2.7.3.B.5　効果の持続、耐薬性

ヤーズ配合錠の月経困難症を対象とした長期投与試験（試験 310284）において、ヤーズ配合錠の月経困難症に対する効果が 52 週間にわたり持続することが確認されている。EP 配合剤は、排卵及び子宮内膜の増殖を抑制し、子宮内膜中のプロスタグランジン濃度を卵胞期初期レベルに維持することで月経困難症の疼痛を軽減すると考えられている。また、国内第Ⅲ相比較試験（試験 310283）において、ヤーズ配合錠の子宮内膜厚の菲薄化効果、卵胞期の血清エストラジオール濃度上昇抑制効果及び黄体期の血清プロゲステロン濃度上昇抑制効果が確認されており、実際、国外で承認されている避妊の効果は、本剤の投与を続ける限り長期間継続することが知られている。EP 配合剤による避妊効果の主たる作用機序が排卵抑制作用であることから、本申請製剤の継続投与により、排卵抑制作用も維持されるものと考えられる。したがって、本申請製剤を継続して投与する限り、月経困難症と同様に子宮内膜症に伴う疼痛緩和に対する効果は持続するものと考える。

本剤フレキシブル処方の月経困難症に対する有効性を評価した試験 16114 では、月経困難症スコア及び VAS を用いて月経困難症の症状に対する本剤フレキシブル処方の緩和効果を評価した結果、本剤 28 日間周期処方と同程度であることが示され、本剤の生理活性を評価し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に関する比較でも、処方による違いはみられなかった。一方、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、投与後 24 週で認められた本剤フレキシブル処方による月経困難症の症状緩和効果が、投与後 52 週においても減弱せず継続することが示された。これらのことから、本剤フレキシブル処方の月経困難症に対する効果は、28 日間周期処方を適用しているヤーズ配合錠と同様に、処方によらず、投与を続ける限り長期間継続すると考えられた。本試験では、ほとんどの被験者で長期継続投与期終了後に月経の再来を確認している。したがって、本剤使用中は長期間にわたって月経困難症の改善効果が維持されるが、本剤の投与中止により月経困難症が再燃する可能性がある。

2.7.3.B.6　付録

表 2.7.3.B.6- 1　有効性の評価に用いた試験の試験方法及び結果の概略

試験番号 試験の相 参照項目	対象患者	デザイン	投与群・被験者数	用法・用量	投与期間	主要評価項目及びその解析結果	試験実施期間
試験 16114 国内第Ⅲ相 （5.3.5.1.3、PH-38457） 2.7.6.3	月経困難症と診断された 20 歳以上の女性	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	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	本剤フレキシブル処方群： 月経開始 1 日目から 5 日目より治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。120 日間連続投与し、4 日間の休薬期間を含む 124 日間を 1 サイクルとする。ただし、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、次のサイクルに入る。なお休薬期間は 4 日間を超えてはならない。 本剤 28 日間周期処方群： 月経開始 1 日目から 5 日目より治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。本剤を 24 日間連続で投与し、続いてプラセボ錠を 4 日間投与する 28 日間を 1 周期とし、出血が終わっているか又は続いているかにかかわらず、次の周期の錠剤を投与する。	治療期：24 週間 長期治療期： 治療期に引き続く 28 週間（合計 52 週間） 本剤フレキシブル処方群で長期治療期に参加を希望した被験者を対象とし、本剤をフレキシブル処方で投与する（ただし、24 週で直近の連続投与期間が 24 日間に満たない場合には、24 日間に達するまで投与を継続した後に長期治療期に移行する）	［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（平均値±標準偏差） 本剤フレキシブル処方群： 11.9±9.4 日 本剤 28 日間周期処方群： 15.3±11.8 日 （p=0.0300）	2013 年 7 月～ 2015 年 8 月

参考文献一覧

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 2013:175（5.4.13に添付）

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

3) 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）

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

5) Andersch B et al., Am J Obstet Gynecol 1982:144:655-660（5.4.75に添付）

6) Jamison RN et al., Pain 2002:99:341-347（5.4.76に添付）

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

2.7.4　臨床的安全性の目次

2.7.4.1　医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概観 4
2.7.4.1.1.2　安全性評価に用いた臨床試験 8
2.7.4.1.1.2.1　子宮内膜症を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（試験15457） 8
2.7.4.1.1.2.2　月経困難症を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（試験16114） 8
2.7.4.1.1.3　安全性の評価計画 9
2.7.4.1.1.3.1　併合解析 10
2.7.4.1.1.3.2　安全性の評価項目 11
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 26
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 26
2.7.4.1.3.2　病歴 35
2.7.4.2　有害事象 36
2.7.4.2.1　有害事象の解析 36
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 45
2.7.4.2.1.1.1　TEAE 45
2.7.4.2.1.1.2　治験薬と関連のある TEAE 60
2.7.4.2.1.1.3　重症度別の TEAE 70
2.7.4.2.1.1.4　発現時期区分別の TEAE 71
2.7.4.2.1.2　死亡 82
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 82
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 96
2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った TEAE 96
2.7.4.2.1.4.2　特に注目する TEAE 103
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別 TEAE の解析 110
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 117
2.7.4.3　臨床検査値の評価 118
2.7.4.3.1　血液学的検査 118
2.7.4.3.2　血液生化学的検査 129
2.7.4.3.3　血液凝固系検査パラメータ 147
2.7.4.3.4　尿検査 161

2.7.4.4　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 161
2.7.4.4.1　バイタルサイン 161
2.7.4.4.2　心電図所見 167
2.7.4.4.3　その他の安全性評価項目 167
2.7.4.4.3.1　婦人科的検査 167
2.7.4.4.3.2　骨密度検査（DXA） 170
2.7.4.4.3.3　月経再来までの日数 176
2.7.4.4.3.4　月経／性器出血 177
2.7.4.4.3.5　周期調節 187
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 200
2.7.4.5.1　内因性要因 200
2.7.4.5.2　外因性要因 201
2.7.4.5.3　薬物相互作用 202
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 203
2.7.4.5.5　過量投与 203
2.7.4.5.6　薬物乱用 204
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 204
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 204
2.7.4.6　市販後データ 204
2.7.4.6.1　本剤フレキシブル処方の国内データ 205
2.7.4.6.2　本剤フレキシブル処方の国外データ 205
2.7.4.6.3　ヤーズ配合錠 209
2.7.4.6.3.1　国内データ 209
2.7.4.6.3.1.1　使用成績調査 209
2.7.4.6.3.1.2　自発報告 209
2.7.4.6.3.2　国外データ 210
2.7.4.6.4　市販後データのまとめ 211
参考文献一覧 212

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
ALT	Alanine aminotransferase (＝GPT)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase (＝GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the blood concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
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
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
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ
HDL	High density lipoprotein	高比重リポタンパク
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SMQ	Standardised MedDRA Queries	標準検索式
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

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

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概観

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。

子宮内膜症及び月経困難症の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 2 試験（それぞれ試験 15457 及び試験 16114）の成績に基づいて評価した。また、個々の試験ごとの評価に加え、これらの 2 試験の成績を併合した結果により本剤をフレキシブル処方で投与した場合の長期安全性を評価した（5.3.5.3.1 IA_15457/16114）。国外では、避妊を目標適応とした 3 つの第Ⅲ相試験〔試験 308683、試験 311642（91698）[a)]及び試験 14701〕並びに月経困難症を対象とした第Ⅲ相試験（試験 310882）の合計 4 試験が、本剤フレキシブル処方を用いて実施されている。臨床的安全性評価の項では、国内 2 試験を評価資料とし、国外 4 試験の成績は参考資料とした。国外 4 試験の概要を 2.7.6.4～2.7.6.7 に示す。

安全性の評価及び参考資料とした臨床試験の概要を、それぞれ表 2.7.4.1- 1 及び表 2.7.4.1-2 に示す。

a）以降、（91698）は省略し、試験 311642 と記載する。

表 2.7.4.1- 1　安全性評価の対象とした臨床試験（評価資料）

試験番号 試験の相 参照項目	対象患者	デザイン	投与群、 被験者数（安全性解析対象被験者数）、 投与期間	用法・用量
試験 15457 国内第Ⅲ相 （5.3.5.1.1、 PH-38012） 2.7.6.2	子宮内膜症と診断された 20 歳以上の女性	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	［二重盲検］ 本剤フレキシブル処方群：130 例 プラセボ群：128 例 ［非盲検］ ジエノゲスト群：53 例 比較試験期：24 週間 長期継続投与期： 比較試験期に続く 28 週間（合計 52 週間）	本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群： 月経開始 1 日目から 5 日目より治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。120 日間連続投与し、4 日間の休薬期間を含む 124 日間を 1 サイクルとする。ただし、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、次のサイクルに入る。なお休薬期間は 4 日間を超えてはならない。 長期継続投与期では、本剤フレキシブル処方群とプラセボ群は本剤をフレキシブル処方で投与する（来院 10 以降の 4 日間の休薬後に長期継続投与の治験薬に切替える） ジエノゲスト群： 月経開始 2 日目から 5 日目より投与を開始し、ジエノゲストとして 1 日 2mg を 2 回に分けて経口投与する。
試験 16114 国内第Ⅲ相 （5.3.5.1.3、 PH-38457） 2.7.6.3	月経困難症と診断された 20 歳以上の女性	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	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 治療期：24 週間 長期治療期： 治療期に続く 28 週間（合計 52 週間） 本剤フレキシブル処方群で長期治療期に参加を希望した被験者を対象とし、本剤をフレキシブル処方で投与する（ただし、24 週で直近の連続投与期間が 24 日間に満たない場合には、24 日間に達するまで投与を継続した後に長期治療期に移行する）	本剤フレキシブル処方群： 月経開始 1 日目から 5 日目より治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。120 日間連続投与し、4 日間の休薬期間を含む 124 日間を 1 サイクルとする。ただし、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、次のサイクルに入る。なお休薬期間は 4 日間を超えてはならない。 本剤 28 日間周期処方群： 月経開始 1 日目から 5 日目より治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。本剤を 24 日間連続で投与し、続いてプラセボ錠を 4 日間投与する 28 日間を 1 周期とし、出血が終わっているか又は続いているかにかかわらず、次の周期の錠剤を投与する。

表 2.7.4.1- 2　安全性評価の参考とした臨床試験（参考資料）

試験番号 試験の相 参照項目	対象患者	デザイン	投与群、 被験者数（安全性解析対象被験者数）、 投与期間	用法・用量
試験 310882 国外第Ⅲ相 （5.3.5.2.1、A47505） 2.7.6.4	中等度又は高度な機能性月経困難症と診断された 18 歳以上 40 歳以下の女性	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験	本剤フレキシブル処方群：115 例 本剤 28 日間周期処方群：108 例 投与期間：140 日間	本剤フレキシブル処方群： ベースラインでの 2 回の月経周期に続く次の月経初日より治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。120 日間連続投与し、4 日間の休薬期間を含む 124 日間を 1 サイクルとする。ただし、各サイクルの本剤の連続投与期間は少なくとも 24 日間とし、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、次のサイクルに入る。 本剤 28 日間周期処方群： ベースラインでの 2 回の月経周期に続く次の月経初日より治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。本剤を 24 日間連続で投与し、続いてプラセボ錠を 4 日間投与する 28 日間を 1 周期とし、出血が終わっているか又は続いているかにかかわらず、次の周期の錠剤を投与する。
試験 308683 国外第Ⅲ相 （5.3.5.2.2、A40196） 2.7.6.5	避妊を希望する 18 歳以上 35 歳以下の健康な女性	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験	本剤フレキシブル処方群：642 例 本剤延長周期処方群：209 例 本剤 28 日間周期処方群：216 例 投与期間： 投与 1 期は 1 年間の比較試験期 投与 2 期は 1 年間の継続投与試験期	本剤フレキシブル処方群： ランダム化後の最初の月経又は消退出血の初日から治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。120 日間連続投与し、4 日間の休薬を含む 124 日間を 1 サイクルとする。ただし、各サイクルの本剤の連続投与期間は少なくとも 24 日間とし、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、4 日間の休薬を行い、次のサイクルに入る。 本剤延長周期処方群： ランダム化後の最初の月経又は消退出血の初日から治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。出血の有無にかかわらず、120 日間連続投与し、4 日間の休薬を行う 124 日間を 1 サイクルとする。 本剤 28 日間周期処方群： ランダム化後の最初の月経又は消退出血の初日から治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。本剤を 24 日間連続で投与し、続いてプラセボ錠を 4 日間投与する 28 日間を 1 周期とし、出血が終わっているか又は続いているかにかかわらず、次の周期の錠剤を投与する。

表 2.7.4.1- 2　安全性評価の参考とした臨床試験（参考資料）（続き）

試験番号 試験の相 参照項目	対象患者	デザイン	投与群、 被験者数（安全性解析対象被験者数）、 投与期間	用法・用量
試験 311642 国外第Ⅲ相 （5.3.5.2.3、A48294） 2.7.6.6	避妊を希望する 18 歳以上 45 歳以下の健康な女性	多施設共同、非盲検、3 群、実薬対照比較試験	本剤フレキシブル処方群：1,406 例 本剤フレキシブル S&G（Stop and Go）処方群：232 例 本剤 28 日間周期処方群：226 例 投与期間： 約 1 年間（フレキシブル処方は 372～399 日、28 日間周期処方は 364 日）	本剤フレキシブル処方群： スクリーニング後の最初の月経又は消退出血の初日から治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。120 日間連続投与し、4 日間の休薬を含む 124 日間を 1 サイクルとする。ただし、各サイクルの本剤の連続投与期間は少なくとも 24 日間とし、3 日間の連続する出血又は点状出血を認めた場合には、その時点で 4 日間の休薬を行い、次のサイクルに入る。 本剤フレキシブル S&G 処方群： スクリーニング後の最初の月経又は消退出血の初日から治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。120 間連続投与し、4 日間の休薬を含む 124 日間を 1 サイクルとする。ただし、各サイクルの本剤の連続投与期間は少なくとも 24 日間とする。各サイクルの投与 25～120 日の間であれば、出血が無くても 4 日間休薬することを可とする。また、120 日間の連続投与期間中に 3 日間の連続する出血又は点状出血を認めた場合にも、4 日間休薬することを可とする。4 日間の休薬後は、ただちに次のサイクルの投与を開始する。 本剤 28 日間周期投与群： スクリーニング後の最初の月経又は消退出血の初日から治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始する。本剤を 24 日間連続で投与し、続いてプラセボ錠を 4 日間投与する 28 日間を 1 周期とし、出血が終わっているか又は続いているかにかかわらず、次の周期の錠剤を投与する。
試験 14701 国外第Ⅲ相 （5.3.5.2.4、PH-36986） 2.7.6.7	避妊を希望する 18 歳以上 35 歳以下の健康な女性	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）	アラーム有群：250 例 アラーム無群：249 例 投与期間：364 日間	両群とも、用法・用量は同じ。 治験薬の投与開始日は、過去にホルモン剤による避妊治療をしていない被験者は月経の開始日から、ホルモン剤による避妊治療からの切替えの場合はその治療サイクルが終了した直後とする。治験薬の 1 日 1 錠経口投与を少なくとも 24 日間連続で続け、25～120 日の間に 4 日間の休薬を行い、引き続き次のサイクルの投与を開始する。投与 25～120 日の間に 3 日間の連続する出血又は点状出血を認めた場合には、4 日間休薬する。

2.7.4.1.1.2　安全性評価に用いた臨床試験

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

試験 15457 は、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（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る。

比較試験期においては、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群では月経開始 1 日目から 5 日目、ジエノゲスト群では月経開始 2 日目から 5 日目より治験薬の投与を開始し、投与期間は 24 週間とした。本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群では、治験薬 1 錠を毎日一定の時刻に経口投与した。120 日間連続投与とし、4 日間の休薬期間を含む最大 124 日間を 1 サイクルとした。ただし、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、その後次のサイクルに入った。なお、休薬期間は 4 日間を超えないこととした。ジエノゲスト群では、ジエノゲスト（ディナゲスト錠 1mg、持田製薬株式会社）として 1 日 2mg を 2 回に分け、経口投与した。

長期継続投与期においては、本剤フレキシブル処方群では比較試験期と同様の治験薬投与を継続し、プラセボ群では、プラセボ錠を本剤に切替え、フレキシブル処方で 28 週間投与した。なお、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群では、比較試験期終了時来院（来院 10）以降もその時点で使用している治験薬を最長 120 日間まで継続して投与し、120 日間の連続投与に続く 4 日間の休薬期間内に来院して長期継続投与試験用の治験薬を交付した。ただし、来院 10 以降の投与期間中に、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、この出血又は点状出血に続く 4 日間の休薬期間内に来院して長期継続投与試験用の治験薬を交付した。

本剤フレキシブル処方の安全性は、24 週間の比較試験期の成績に基づくプラセボ群との比較により評価すると共に、長期継続投与期を含む 52 週間の治験薬投与期の成績についても評価した。また、参考としてジエノゲストの成績も示し、必要に応じて本剤との比較も検討した。

なお、有効性と安全性の結果の要約は 2.7.3.A.2 に示し、試験の概要は 2.7.6.2 に示す。

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

試験 16114 は、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）である。試験デザインは、国外で実施された第Ⅲ相試験（試験 310882）を参考とした。本試験では、本剤をフレキシブル処方で 1 年間投与したときの長期安全性を検討するため、試験実施中に治験実施計画書を改訂し、本剤フレキシブル処方群の投与期間を 52 週間に延長した。

治療期では、両群とも、月経開始 1 日目から 5 日目より治験薬の投与を開始し、投与期間は 24 週間とした。本剤フレキシブル処方群では、本剤 1 錠を毎日一定の時刻に経口投与した。120 日間連続投与し、4 日間の休薬期間を含む最大 124 日間を 1 サイクルとした。ただし、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、その後次のサイクルに入った。なお、休薬期間は 4 日間を超えないこととした。本剤 28 日間周期処方群では、最初の 24 日間は本剤を、続

く 4 日間はプラセボ錠を 1 日 1 錠、毎日一定の時刻に経口投与した。28 日間を 1 周期とし、出血が終わっているか又は続いているかにかかわらず、29 日目から次の周期に入った。

本剤フレキシブル処方群の長期治療期は、本剤フレキシブル処方群の被験者のうち長期治療期への参加を希望した被験者のみを対象とし、本剤をフレキシブル処方で更に 28 週間投与を継続した。

本剤フレキシブル処方の安全性は、24 週間の治療期の成績に基づく本剤 28 日間周期処方群との比較により評価すると共に、長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期の成績についても評価した。

なお、有効性と安全性の結果の要約は 2.7.3.B.2 に示し、その詳細は 2.7.6.3 に示す。

2.7.4.1.1.3　安全性の評価計画

安全性解析対象集団は、試験 15457 では最大の解析対象集団（FAS）とし、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 回以上服用した被験者とした。試験 16114 では安全性解析対象集団（SAF）とし、治験薬を少なくとも 1 回以上服用した被験者とした。なお、試験 16114 の SAF は FAS と同一であった。

本剤をフレキシブル処方で投与した場合の安全性の評価は、試験 15457 及び試験 16114 共に、24 週目までの成績の対照群との比較に基づいて行った。また、両試験共に本剤フレキシブル処方群は 52 週目までの投与を行っており、24 週目までに加え、52 週目までの長期投与時の評価も行った。試験 15457 では 24 週までの二重盲検試験に続き 52 週まで非盲検下で継続した。また、試験 16114 では試験実施中に治験実施計画書を改訂し、52 週まで投与期間を延長した。これらのことから、両試験とも、試験全体を通した「52 週データセット」に加え、以下に示すように、「24 週データセット」を作成し、24 週まで及び 52 週までの解析には、それぞれ「24 週データセット」及び「52 週データセット」を用いた。

- 24 週データ：
  試験 15457 では、各被験者が来院 10 に到達した日まで（来院 10 までの中止の場合は中止時来院までと来院 19 に到達した日まで）のデータが入力され、試験 16114 では、長期治療期に参加した被験者については来院 10 に到達した日まで、長期治療期に参加していない被験者については追跡観察期若しくは月経再来追跡調査に到達した日まで（来院 10 までの中止の場合は中止時来院までと追跡調査期に到達した日まで）のデータが入力され、データチェックが完了した時点のものを 24 週データとした。これ以降での再考などによりデータに修正が入らないように管理し、52 週データセットのチェック及び修正時には、24 週データセットの修正は行っていない。試験 15457 では、来院 10 までの中止のデータは来院 17 のデータに、試験 16114 では来院 10 までの中止のデータは来院 10 のデータに含めた。

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 についても評価した。なお、検査内容の詳細とスケジュールは、試験 15457 は 2.7.6.2、試験 16114 は 2.7.6.3 に記載した。

2.7.4.1.1.3.1　併合解析

本剤の安全性の評価は、個々の試験における評価と共に、本剤フレキシブル処方の長期投与時の安全性評価を主要目的として、試験 15457 及び試験 16114 の本剤フレキシブル処方群の成績に関する併合解析を実施した。以下の点より、試験成績を併合することは妥当と判断した。

- 日本人の月経困難症患者を対象としたヤーズ配合錠の国内第Ⅲ相試験 2 試験（試験 310283 及び試験 310284）の追加解析を行った結果、本剤を 28 日間周期処方で月経困難症患者に投与した場合、器質性疾患を持たない機能性月経困難症の患者と、子宮内膜症、子宮筋腫又は子宮腺筋症を有する患者との間で有害事象の種類及び発現割合に大きな差は認められなかったことから、本剤の安全性プロファイルに基礎疾患の違いによる影響はないと考えられる[1)]。

- また、試験 15457 と試験 16114 での本剤の投与方法（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差は無いことから、これらの 2 試験を併合した成績で本剤フレキシブル処方の長期安全性を評価することは妥当であると判断した。

併合解析を行う 2 試験の投与群と投与期間の概略を図 2.7.4.1- 1 に示す。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かった。

併合解析は、試験 15457 及び試験 16114 共に FAS を対象とし、以下の 2 パターンで行った。

- 試験 15457 及び試験 16114 の FAS 全例についての併合解析
- 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

また、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、併合解析での来院ごとの表示には以下のルールを適用した。

- 試験 15457 及び試験 16114 の両試験で、来院 17 を「最終評価時（final evaluation visit）」、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。

- 試験 15457 及び試験 16114 の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）

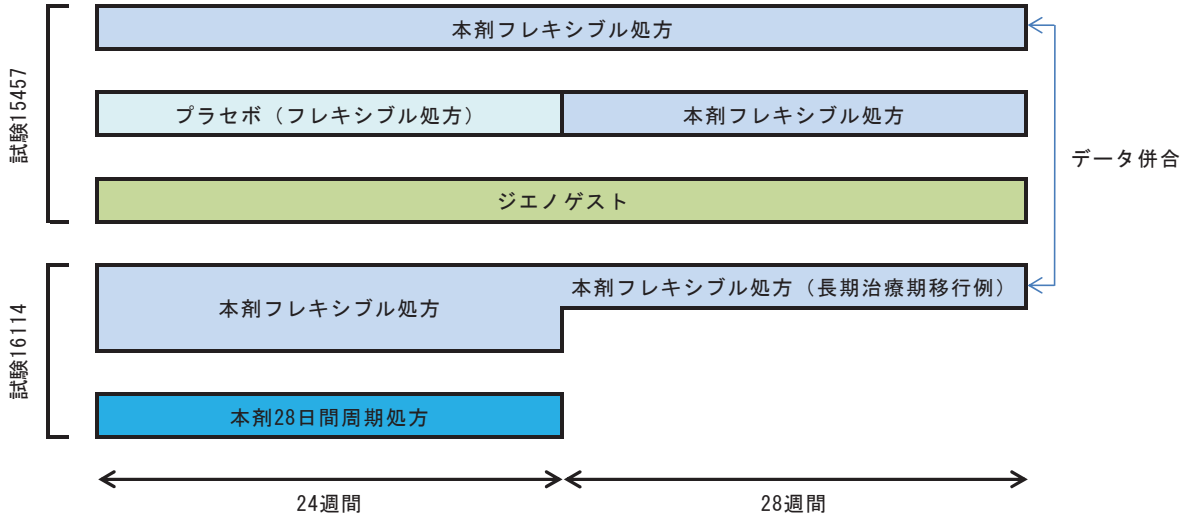


図 2.7.4.1- 1　併合解析における試験及び投与群

2.7.4.1.1.3.2　安全性の評価項目

評価資料とした試験 15457 及び試験 16114 における安全性の評価項目について、以下に記載した。

2.7.4.1.1.3.2.1　有害事象

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治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）と定義し、主に TEAE に基づいて有害事象を評価した。

報告された有害事象名は、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。解析に用いた MedDRA version は、試験 15457 では version 17.1、試験 16114 及び併合解析では version 18.0 とした。

有害事象の発現割合の集計にあたっては、同一被験者に同一基本語の有害事象が複数回発現した場合、有害事象発現被験者数は各基本語で 1 例とした。

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。

治験薬との因果関係は、以下の「関連なし」及び「関連あり」の 2 分類で評価した。

「関連なし」：以下のような場合が該当する。

- 他に明確な原因が存在する（例えば、手術部位における機械的な出血）。
- 妥当性が無い（例えば、被験者が車にひかれたが、治験薬はその誘因であるかもしれない見当識障害を起こさないと考えられる場合、あるいは治験薬初回投与の数日後にがんが発現した場合など）。

「関連あり」：治験薬投与と有害事象発現との関連性を疑うことが合理的であるもの。

発現時期別の有害事象は、3 ヵ月（90 日間）ごとで集計した。同一被験者に同一基本語の有害事象が複数回発現した場合、最初に発現した有害事象のみを集計に用いた。

重篤な有害事象とは、治験薬の投与にかかわらず治験実施中に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものとした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院、又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- その他、治験責任（分担）医師により、医学的に重大なため重篤と判断されたもの

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った TEAE を評価した。また、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」、「エストロゲン・プロゲスチン（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。検討内容を以下に示す。

(1)　血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連すると考えられる TEAE

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[2)]。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（EE＜50μg）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[3)]。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、以下に示す「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。

- 「血栓症に関連する TEAE」は、MedDRA 標準検索式（SMQ）における「動脈の塞栓及び血栓（SMQ）」、「静脈の塞栓及び血栓（SMQ）」及び「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓及び血栓（SMQ）」のサブ SMQ に含まれる事象

- 「血液凝固系検査異常に関連する TEAE」として、MedDRA 基本語の以下の MedDRA の高位用語：凝固及び出血検査、凝固不全

(2) EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の TEAE

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 配合剤投与に関連すると考えられるその他の TEAE として以下に示す TEAE の発現状況について検討した。

- 「悪心」として、MedDRA 基本語の以下の事象：悪心、嘔吐

- 「頭痛」として、MedDRA 高位グループ用語の以下の事象：頭痛

- 「不正子宮出血又は性器出血」として、以下の Bayer 社製剤固有 MedDRA 検索式：[PBMQ] Female genital bleeding pattern alterations (LCS) [V8] (5.3.5.3.1 IA_15457/16114 PBMQ Female Genital Bleeding Pattern Alterations 参照)

- 「乳癌」として、MedDRA SMQ における「悪性および詳細不明の乳房新生物（SMQ）」の狭域検索に含まれる事象

- 「良性及び悪性の肝腫瘍」として、MedDRA SMQ における「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SMQ）」及び「悪性および詳細不明の肝新生物（SMQ）」のサブ SMQ に含まれる事象

- 「子宮頸癌」として、MedDRA 高位用語の以下の事象：悪性子宮頚部新生物

- 「トリグリセリド増加」として、MedDRA 基本語の以下の事象：血中トリグリセリド増加、高トリグリセリド血症

(3) DRSP 投与に関連すると考えられる TEAE

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ことから、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のリスクが考えられる。このことから、「高カリウム血症」として、MedDRA 基本語の以下の事象を検討した。

- 高カリウム血症、血中カリウム増加、血中カリウム異常

(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

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」として、MedDRA 基本語の以下の事象を検討した。

- 子宮内膜症、出血性卵巣嚢胞、腺筋症、子宮平滑筋腫

部分集団解析は、試験 15457 及び試験 16114 の本剤フレキシブル処方群を併合した集団を対象とし、以下の部分集団で TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合を集計した。

〔部分集団〕

- 年齢（20～29 歳、30～39 歳、40～49 歳）
- 体重（50kg 未満、50kg 以上）
- 喫煙歴（喫煙経験なし、過去に喫煙経験あり、現在喫煙している）
- 子宮筋腫の有無（あり、なし）
- 子宮内膜症／チョコレート嚢胞の既往（あり、なし）
- 子宮腺筋症疑いの有無（あり、なし）
- 併用薬の有無（あり、なし）

2.7.4.1.1.3.2.2 臨床検査及び尿検査

以下の検査項目について測定した。

(1) 血液学的検査

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球数、血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン、プラスミノーゲン、D ダイマー、アンチトロンビンⅢ、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体、プロテイン C、プロテイン S

(2) 血液生化学検査

AST、ALT、γ-GTP、LDH、ALP、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、血中尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、鉄、Ca、Cl、Na、K、無機 P、血清 CRP（試験 15457 のみ）、血清 CA125（試験 15457 のみ）

(3) 尿検査

蛋白定性、糖定性、潜血反応試験、ウロビリノーゲン定性

2.7.4.1.1.3.2.3 バイタルサイン、体重及び心電図

体重、血圧及び脈拍数を測定した。なお、評価資料とした試験 15457 及び試験 16114 では、心電図測定は実施しなかった。

2.7.4.1.1.3.2.4 その他の安全性評価項目

その他の安全性項目として、婦人科的検査〔乳房検査、双合診、経腟超音波検査（TVUS）〕、骨密度検査〔二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）〕、月経／性器出血（試験 15457 のみ）の調査を実施した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

安全性の解析対象とした被験者数は、24 週までの評価では、試験 15457 では本剤フレキシブル処方群 130 例、プラセボ群 128 例及びジエノゲスト群 53 例、試験 16114 では本剤フレキシブル処方群 105 例及び本剤 28 日間周期処方群 107 例、併合解析による本剤フレキシブル処方群 235 例であった（5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.1/5）。52 週までの評価では、試験 15457 では本剤フレキシブル処方群 130 例、プラセボ群 128 例及びジエノゲスト群 53 例、試験 16114 では本剤フレキシブル処方群 105 例（このうち、長期治療期に移行した被験者は 59 例）及び本剤 28 日間周期処方群 107 例（ただし、本剤 28 日間周期処方群は 24 週まで）、併合解析による本剤フレキシブル処方群 235 例であり、このうち長期投与期に移行した被験者は 163 例であった（表 2.7.4.7- 1）。

(1) 治験薬の投与期間

試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析における治験薬の投与期間を表 2.7.4.1- 3（24 週）及び表 2.7.4.1- 4（52 週）に示す。

治験薬の投与期間〔平均値±標準偏差（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、本剤フレキシブル処方群の 52 週までの評価では 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 日で、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。

治験薬の投与期間区分別に関する試験 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 141～168 日の被験者が最も多く、それぞれ 70.8%、74.2%及び 52.8%であった。52 週までの評価では、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群では 309～336 日の被験者が最も多く、それぞれ 33.1%及び 46.9%、ジエノゲスト群では 337～364 日の被験者が最も多く 45.3%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 日間周期処方群共に 141～168 日の被験者が最も多く、それぞれ 87.6%及び 78.5%であった。本剤フレキシブル処方群の 52 週までの評価では、309～336 日の被験者が

最も多く 36.2%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 309～336 日の被験者が最も多く 64.4%であった。併合解析における 24 週までの評価では 141～168 日の被験者が最も多く 78.3%であり、52 週までの評価では 309～336 日の被験者が最も多く 34.5%であった。このうち長期投与期に移行した被験者では 309～336 日の被験者が最も多く 49.7%であった。

表 2.7.4.1- 3 治験薬の投与期間（24 週）（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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Duration of treatment (days)						
missing	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
1 to 28	3 (2.3%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	10 (9.3%)	5 (2.1%)
29 to 56	9 (6.9%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	3 (2.9%)	4 (3.7%)	12 (5.1%)
57 to 84	2 (1.5%)	3 (2.3%)	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.3%)
85 to 112	7 (5.4%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	0	3 (2.8%)	7 (3.0%)
113 to 140	14 (10.8%)	20 (15.6%)	3 (5.7%)	4 (3.8%)	3 (2.8%)	18 (7.7%)
141 to 168	92 (70.8%)	95 (74.2%)	28 (52.8%)	92 (87.6%)	84 (78.5%)	184 (78.3%)
169 to 196	3 (2.3%)	1 (0.8%)	19 (35.8%)	3 (2.9%)	1 (0.9%)	6 (2.6%)
Duration of treatment (days)						
n	130	127	53	105	107	235
Nmiss	0	1	0	0	0	0
Mean	136.5	140.6	157.1	147.3	142.5	141.3
SD	36.2	28.9	31.5	29.2	50.8	33.6
Min	22	10	2	5	1	5
Q1	139.0	141.0	158.0	148.0	164.0	144.0
Median	148.5	147.0	165.0	153.0	167.0	151.0
Q3	156.0	155.0	171.0	160.0	168.0	158.0
Max	171	190	187	174	169	174

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

Treatment duration does not include gaps in study medication.

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.2/1

表 2.7.4.1- 4 治験薬の投与期間（52 週）（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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Duration of treatment (days)									
missing	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
1 to 28	3 (2.3%)	0	4 (3.1%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	0	10 (9.3%)	5 (2.1%)	0
29 to 56	9 (6.9%)	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	3 (2.9%)	0	4 (3.7%)	12 (5.1%)	0
57 to 84	2 (1.5%)	0	3 (2.3%)	0	1 (1.0%)	0	2 (1.9%)	3 (1.3%)	0
85 to 112	6 (4.6%)	0	3 (2.3%)	1 (1.9%)	0	0	3 (2.8%)	6 (2.6%)	0
113 to 140	2 (1.5%)	0	0	3 (5.7%)	2 (1.9%)	0	3 (2.8%)	4 (1.7%)	0
141 to 168	8 (6.2%)	4 (3.8%)	5 (3.9%)	1 (1.9%)	36 (34.3%)	0	84 (78.5%)	44 (18.7%)	4 (2.5%)
169 to 196	5 (3.8%)	5 (4.8%)	6 (4.7%)	0	3 (2.9%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	8 (3.4%)	6 (3.7%)
197 to 224	2 (1.5%)	2 (1.9%)	7 (5.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
225 to 252	3 (2.3%)	3 (2.9%)	6 (4.7%)	0	0	0	0	3 (1.3%)	3 (1.8%)
253 to 280	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
281 to 308	6 (4.6%)	6 (5.8%)	5 (3.9%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	7 (3.0%)	7 (4.3%)
309 to 336	43 (33.1%)	43 (41.3%)	60 (46.9%)	0	38 (36.2%)	38 (64.4%)	0	81 (34.5%)	81 (49.7%)
337 to 364	38 (29.2%)	38 (36.5%)	26 (20.3%)	24 (45.3%)	18 (17.1%)	18 (30.5%)	0	56 (23.8%)	56 (34.4%)
365 to 392	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	21 (39.6%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Duration of treatment (days)									
n	130	104	127	53	105	59	107	235	163
Nmiss	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Mean	266.1	312.9	280.3	325.6	245.5	329.2	142.5	256.9	318.8
SD	106.8	52.4	87.7	93.4	100.6	23.6	50.8	104.4	44.8
Min	22	154	10	2	5	179	1	5	154
Q1	183.0	314.0	238.0	349.0	154.0	323.0	164.0	157.0	318.0
Median	325.0	331.5	322.0	360.0	316.0	331.0	167.0	320.0	331.0
Q3	340.0	342.0	335.0	368.0	333.0	339.0	168.0	337.0	341.0
Max	375	375	353	377	369	369	169	375	375

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

Treatment duration does not include gaps in study medication.

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.2/3

(2) 治験薬の服薬遵守率

試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析における治験薬の服薬遵守率を表 2.7.4.1- 5（24 週）及び表 2.7.4.1- 6（52 週）に示す。

休薬期間を除く治験薬の服薬遵守率（平均値±SD）について、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%、本剤フレキシブル処方群の 52 週までの評価では 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%で、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 治験薬の服薬遵守率（%）（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

Study Identifier	Parameter	Treatment	n	Nmiss	Mean	SD
Study 15457	Compliance *	YAZ-flex (E) (N=130)	130	0	92.77	3.46
		Placebo (N=128)	127	1	91.52	2.44
		Dienogest (N=53)	53	0	98.83	1.59
	Compliance **	YAZ-flex (E) (N=130)	130	0	99.86	0.95
		Placebo (N=128)	127	1	99.65	1.04
Study 16114	Compliance *	YAZ-cyclic (N=107)	107	0	99.17	3.07
		YAZ-flex (Dys) (N=105)	105	0	92.59	2.86
	Compliance **	YAZ-cyclic (N=107)	107	0	99.77	1.22
		YAZ-flex (Dys) (N=105)	105	0	99.89	0.43
Pooled	Compliance *	Yaz-flex 24w (N=235)	235	0	92.69	3.20
	Compliance **	Yaz-flex 24w (N=235)	235	0	99.87	0.76

SD: standard deviation

Compliance(%) * is defined as number of tablets taken / treatment period including tablet-free intervals.
Compliance(%) ** is defined as number of tablets taken / treatment period excluding tablet-free intervals.

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.1/45

表 2.7.4.1- 6 治験薬の服薬遵守率（%）（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

Study Identifier	Parameter	Treatment	n	Nmiss	Mean	SD
Study 15457	Compliance *	YAZ-flex (E) (N=130)	130	0	92.78	3.19
		YAZ-flex (E, long term phase) (N=104)	104	0	92.60	2.75
		Placebo (N=128)	127	1	91.22	2.55
		Dienogest (N=53)	53	0	99.19	1.20
	Compliance **	YAZ-flex (E) (N=130)	130	0	99.81	1.03
		YAZ-flex (E, long term phase) (N=104)	104	0	99.87	0.56
		Placebo (N=128)	127	1	99.71	0.95
Study 16114	Compliance *	YAZ-cyclic (N=107)	107	0	99.17	3.07
		YAZ-flex (Dys) (N=105)	105	0	92.72	2.86
		YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59)	59	0	92.84	2.19
	Compliance **	YAZ-cyclic (N=107)	107	0	99.77	1.22
		YAZ-flex (Dys) (N=105)	105	0	99.87	0.43
		YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59)	59	0	99.90	0.24
Pooled	Compliance *	Yaz-flex 52w (N=235)	235	0	92.76	3.04
		Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)	163	0	92.69	2.56
	Compliance **	Yaz-flex 52w (N=235)	235	0	99.84	0.82
		Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)	163	0	99.88	0.47

SD: standard deviation

Compliance(%) * is defined as number of tablets taken / treatment period including tablet-free intervals.
Compliance(%) ** is defined as number of tablets taken / treatment period excluding tablet-free intervals.

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.1/47

(3) 治験薬の投与量

試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析における治験薬の投与錠数を表 2.7.4.1- 7（24 週）及び表 2.7.4.1- 8（52 週）に示す。

治験薬の投与錠数（平均値±SD）について、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 錠で、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。

なお、安全性評価の参考とした国外 4 試験の本剤フレキシブル処方群での治験薬投与錠数又は投与期間は、それぞれの試験の投与期間に依存し、試験 310882 で 151.8±31.8 錠、試験 308683 で 564.0±225.49 錠、試験 311642 で 325.5±101.3 日及び試験 14701 で 329.0±85.3 錠であった（それぞれ、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2、5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.4 参照）。

表 2.7.4.1- 7 治験薬の投与錠数（24 週）（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)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 24w (N=235)
Number of tablets taken	n	130	128	53	105	107	235
	Nmiss	0	0	0	0	0	0
	Mean	136.3	139.4	310.5	147.2	142.1	141.2
	SD	36.3	29.8	62.7	29.2	50.7	33.7
	Min	22	10	4	5	1	5
	Q1	139.0	139.5	311.0	148.0	160.0	144.0
	Median	148.0	146.5	327.0	153.0	166.0	151.0
	Q3	156.0	154.0	337.0	160.0	168.0	158.0
	Max	171	188	373	174	169	174

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

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.2/9

表 2.7.4.1- 8 治験薬の投与錠数（52 週）（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)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Number of tablets taken	n	130	104	128	53	105	59	107	235	163
	Nmiss	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mean	265.7	312.5	277.8	644.9	245.3	328.8	142.1	256.6	318.4
	SD	106.7	52.1	89.6	185.6	100.5	23.5	50.7	104.3	44.6
	Min	22	154	10	4	5	179	1	5	154
	Q1	183.0	314.0	233.5	692.0	154.0	322.0	160.0	157.0	318.0
	Median	325.0	330.5	321.5	715.0	316.0	331.0	166.0	320.0	331.0
	Q3	339.0	342.0	334.0	730.0	333.0	338.0	168.0	336.0	340.0
	Max	375	375	353	751	369	369	169	375	375

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

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.2/11

(4) Cycle length

試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析における、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）を表 2.7.4.1- 9（24 週）及び表 2.7.4.1- 10（52 週）に示す。

本剤フレキシブル処方群の Cycle length（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 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）（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)	Study 16114 YAZ-flex (Dys)	Pooled Yaz-flex 24w
Cycle length (days)	n	351	322	673
	Nmiss	0	0	0
	Mean	43.9	42.5	43.3
	SD	20.1	15.4	18.0
	Min	7	6	6
	Q1	31.0	32.0	31.0
	Median	38.0	40.0	39.0
	Q3	50.0	49.0	49.0
	Max	135	124	135
Number of days per cycle with pill intake	n	351	322	673
	Nmiss	0	0	0
	Mean	38.3	37.0	37.7
	SD	19.7	15.1	17.7
	Min	1	2	1
	Q1	27.0	27.0	27.0
	Median	33.0	35.0	34.0
	Q3	44.0	44.0	44.0
	Max	129	120	129
Number of pills taken per cycle	n	351	322	673
	Nmiss	0	0	0
	Mean	38.4	37.1	37.8
	SD	19.8	15.2	17.7
	Min	1	2	1
	Q1	27.0	27.0	27.0
	Median	33.0	35.0	34.0
	Q3	44.0	44.0	44.0
	Max	129	120	129
Break length (days)	n	351	322	673
	Nmiss	0	0	0
	Mean	4.4	4.4	4.4
	SD	2.8	2.4	2.6
	Min	3	3	3
	Q1	4.0	4.0	4.0
	Median	4.0	4.0	4.0
	Q3	4.0	4.0	4.0
	Max	44	35	44

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

The last cycle of each subject is not evaluated.

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.2/14

表 2.7.4.1- 10 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）（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)	YAZ-flex (E, long term phase)	YAZ-flex (Dys)	YAZ-flex (Dys, long term phase)	Yaz-flex 52w	Yaz-flex 52w (long term phase)
Cycle length (days)	n	677	633	510	371	1187	1004
	Nmiss	0	0	0	0	0	0
	Mean	49.1	49.7	46.6	49.1	48.0	49.5
	SD	25.6	25.9	20.9	22.9	23.7	24.9
	Min	6	6	6	6	6	6
	Q1	32.0	32.0	32.0	33.0	32.0	33.0
	Median	42.0	42.0	42.0	43.0	42.0	43.0
	Q3	57.0	57.0	54.0	57.0	55.0	57.0
	Max	217	217	155	155	217	217
Number of days per cycle with pill intake	n	677	633	510	371	1187	1004
	Nmiss	0	0	0	0	0	0
	Mean	43.5	44.3	40.7	43.1	42.3	43.8
	SD	24.9	25.1	20.0	21.7	22.9	23.9
	Min	1	1	2	2	1	1
	Q1	27.0	28.0	27.0	28.0	27.0	28.0
	Median	36.0	37.0	36.0	39.0	36.0	37.0
	Q3	52.0	52.0	48.0	51.0	50.0	52.0
	Max	204	204	146	146	204	204
Number of pills taken per cycle	n	677	633	510	371	1187	1004
	Nmiss	0	0	0	0	0	0
	Mean	43.6	44.4	40.8	43.2	42.4	44.0
	SD	24.9	25.2	20.1	21.9	23.0	24.0
	Min	1	1	2	2	1	1
	Q1	28.0	28.0	27.0	28.0	27.0	28.0
	Median	36.0	37.0	37.0	39.0	36.0	37.5
	Q3	52.0	53.0	48.0	51.0	50.0	52.0
	Max	204	204	146	146	204	204
Break length (days)	n	677	633	510	371	1187	1004
	Nmiss	0	0	0	0	0	0
	Mean	4.3	4.2	4.4	4.3	4.3	4.2
	SD	2.2	1.3	2.5	2.3	2.3	1.7
	Min	3	3	3	3	3	3
	Q1	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	Median	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	Q3	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	Max	44	26	39	39	44	39

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

The last cycle of each subject is not evaluated.

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.2/16

(5) 休薬期間の遵守状況

試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析における、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を表 2.7.4.1- 11 に示す。

本剤フレキシブル処方群において、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。休薬期間が規定の 4 日間より短かったサイクルの割合は、試験 15457 及び試験 16114 でそれぞれ 6.1%及び 6.1%であり、併合解析では

6.1%、このうち長期投与期に移行した被験者では 6.2%であった。休薬期間が規定の 4 日間よりも長かったサイクルの割合は、試験 15457 及び試験 16114 でそれぞれ 13.3%及び 12.0%であり、併合解析では 12.7%、このうち長期投与期に移行した被験者では 12.3%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 休薬期間の遵守状況（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)	YAZ-flex (E, long term phase)	YAZ-flex (Dys)	YAZ-flex (Dys, long term phase)	Yaz-flex 52w	Yaz-flex 52w (long term phase)
Pill-breaks of less than 4 days						
n	677 (100.0%)	633 (100.0%)	510 (100.0%)	371 (100.0%)	1187 (100.0%)	1004 (100.0%)
NO	636 (93.9%)	596 (94.2%)	479 (93.9%)	346 (93.3%)	1115 (93.9%)	942 (93.8%)
YES	41 (6.1%)	37 (5.8%)	31 (6.1%)	25 (6.7%)	72 (6.1%)	62 (6.2%)
Pill-breaks of exactly 4 days						
n	677 (100.0%)	633 (100.0%)	510 (100.0%)	371 (100.0%)	1187 (100.0%)	1004 (100.0%)
NO	131 (19.4%)	116 (18.3%)	92 (18.0%)	69 (18.6%)	223 (18.8%)	185 (18.4%)
YES	546 (80.6%)	517 (81.7%)	418 (82.0%)	302 (81.4%)	964 (81.2%)	819 (81.6%)
Pill-breaks of more than 4 days						
n	677 (100.0%)	633 (100.0%)	510 (100.0%)	371 (100.0%)	1187 (100.0%)	1004 (100.0%)
NO	587 (86.7%)	554 (87.5%)	449 (88.0%)	327 (88.1%)	1036 (87.3%)	881 (87.7%)
YES	90 (13.3%)	79 (12.5%)	61 (12.0%)	44 (11.9%)	151 (12.7%)	123 (12.3%)
Pill-breaks between 3 and 7 days						
n	677 (100.0%)	633 (100.0%)	510 (100.0%)	371 (100.0%)	1187 (100.0%)	1004 (100.0%)
NO	15 (2.2%)	12 (1.9%)	15 (2.9%)	9 (2.4%)	30 (2.5%)	21 (2.1%)
YES	662 (97.8%)	621 (98.1%)	495 (97.1%)	362 (97.6%)	1157 (97.5%)	983 (97.9%)

The last cycle of each subject is not evaluated.
Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.2/18、1.2/20、1.2/22、1.2/24

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

(1) 安全性の評価資料とした試験（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析）

試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析における人口統計学的及びその他のベースライン特性を表 2.7.4.1- 12（24 週）及び表 2.7.4.7- 2～表 2.7.4.7- 4（52 週）に示す。

試験 15457 の 24 週の 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）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（平均値±SD）はそれぞれ 53.95±8.52kg、53.00±7.14kg 及び 53.23±7.39kg、体格指数（BMI）（平均値±SD）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、平均値±SD）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（2.7.3.A.3.1.4 参照）。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（2.7.3.A.3.1.4 参照）。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。各群での喫煙者の割合はそれぞれ 13.8%、15.6%及び 18.9%であった。

試験 16114 では、SAF と FAS が同一であった。24 週の SAF 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）はそれぞれ 28.9±6.0 歳及び 30.4±6.6 歳、体重（平均値±SD）はそれぞれ 52.56±7.25kg 及び 52.88±7.32kg、BMI（平均値±SD）はそれぞれ 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、平均値±SD）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。月経困難症の診断では機能性月経困難症の割合がそれぞれ 71.4%及び 68.2%であり、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、その割合はそれぞれ 70.0%及び 61.8%であった（2.7.3.B.3.1.4 参照）。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の割合はそれぞれ 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。

併合解析では、24 週の FAS において、年齢（平均値±SD）は 32.6±7.3 歳、体重（平均値±SD）は 53.33±7.99kg、BMI（平均値±SD）は 20.94±2.76kg/m^2 であった。ベースラインでの月経周期（日数、平均値±SD）は 28.5±5.6 日、妊娠歴のない被験者の割合は 68.9%、出産経験のない被験者の割合は 71.5%であった。喫煙者の割合は 12.3%であった。

長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期の評価集団での人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、24 週でのものと同様であった。また、長期投与期に移行した被験者の併合解析結果は、52 週間の治験薬投与期の評価集団での併合解析結果と同様であった。

表 2.7.4.1- 12　人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週）（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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Sex						
Female	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)
Race						
ASIAN	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)
Ethnicity						
NOT HISPANIC OR LATINO	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)
Age (years)						
n	130	128	53	105	107	235
Nmiss	0	0	0	0	0	0
Mean	35.7	35.3	33.6	28.9	30.4	32.6
SD	6.9	6.7	7.4	6.0	6.6	7.3
Min	22	20	22	20	20	20
Q1	29.0	31.0	27.0	24.0	25.0	27.0
Median	37.0	35.0	32.0	28.0	30.0	32.0
Q3	42.0	40.5	40.0	32.0	35.0	39.0
Max	47	49	47	46	45	47
Age group						
20-29	33 (25.4%)	26 (20.3%)	19 (35.8%)	62 (59.0%)	51 (47.7%)	95 (40.4%)
30-39	49 (37.7%)	67 (52.3%)	19 (35.8%)	35 (33.3%)	44 (41.1%)	84 (35.7%)
40-49	48 (36.9%)	35 (27.3%)	15 (28.3%)	8 (7.6%)	12 (11.2%)	56 (23.8%)

表 2.7.4.1- 12　人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

	Study 15457			Study 16114		Pooled
	YAZ-flex (E) N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Weight (kg)						
n	130	128	53	105	107	235
Nmiss	0	0	0	0	0	0
Mean	53.95	53.00	53.23	52.56	52.88	53.33
SD	8.52	7.14	7.39	7.25	7.32	7.99
Min	40.4	37.6	38.0	39.0	40.4	39.0
Q1	47.70	48.45	48.70	47.50	47.50	47.50
Median	52.30	52.30	53.10	51.10	51.50	51.90
Q3	59.10	56.35	58.30	57.40	57.30	58.20
Max	86.0	79.5	76.6	73.5	77.2	86.0
Weight group						
<40	0	2 (1.6%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
40-49	49 (37.7%)	45 (35.2%)	16 (30.2%)	40 (38.1%)	43 (40.2%)	89 (37.9%)
50-59	54 (41.5%)	62 (48.4%)	25 (47.2%)	48 (45.7%)	48 (44.9%)	102 (43.4%)
60-69	20 (15.4%)	16 (12.5%)	9 (17.0%)	14 (13.3%)	13 (12.1%)	34 (14.5%)
70-79	5 (3.8%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	3 (2.8%)	7 (3.0%)
>=80	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Height (cm)						
n	130	128	53	105	107	235
Nmiss	0	0	0	0	0	0
Mean	159.04	158.98	158.20	159.90	159.31	159.42
SD	5.54	5.51	5.25	5.14	5.39	5.37
Min	146.5	145.0	143.0	146.8	146.0	146.5
Q1	155.60	155.95	155.60	156.00	155.40	156.00
Median	159.05	158.95	158.00	160.10	158.70	159.20
Q3	162.70	162.00	161.80	164.00	162.70	163.00
Max	174.5	173.1	170.5	170.0	172.2	174.5

表 2.7.4.1- 12 人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

	Study 15457			Study 16114		Pooled
	YAZ-flex (E) N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Body Mass Index (kg/m2)						
n	130	128	53	105	107	235
Nmiss	0	0	0	0	0	0
Mean	21.30	20.95	21.30	20.49	20.76	20.94
SD	2.89	2.63	2.73	2.53	2.56	2.76
Min	16.8	15.5	15.8	16.1	16.3	16.1
Q1	19.00	19.10	19.60	18.70	18.80	18.90
Median	20.85	20.35	21.00	20.30	20.30	20.50
Q3	22.70	22.30	22.50	21.80	22.50	22.50
Max	29.3	29.3	29.1	27.7	29.7	29.3
Systolic Blood Pressure (mmHg)						
n	130	128	53	105	107	235
Nmiss	0	0	0	0	0	0
Mean	111.1	111.4	110.9	108.1	110.7	109.8
SD	11.8	10.5	11.3	9.4	10.8	10.9
Min	83	80	87	86	84	83
Q1	103.0	104.0	103.0	102.0	104.0	103.0
Median	110.0	112.5	110.0	108.0	110.0	109.0
Q3	119.0	118.5	116.0	114.0	119.0	117.0
Max	139	138	135	132	136	139
Diastolic Blood Pressure (mmHg)						
n	130	128	53	105	107	235
Nmiss	0	0	0	0	0	0
Mean	66.6	66.5	67.4	63.6	66.7	65.3
SD	9.0	8.9	9.3	7.5	8.9	8.5
Min	38	40	50	48	46	38
Q1	61.0	60.0	61.0	59.0	61.0	60.0
Median	67.0	66.0	68.0	63.0	65.0	65.0
Q3	73.0	73.0	73.0	68.0	72.0	71.0
Max	89	87	90	82	88	89
Smoking History						
Never	101 (77.7%)	94 (73.4%)	33 (62.3%)	88 (83.8%)	78 (72.9%)	189 (80.4%)
Former	11 (8.5%)	14 (10.9%)	10 (18.9%)	6 (5.7%)	16 (15.0%)	17 (7.2%)
Current	18 (13.8%)	20 (15.6%)	10 (18.9%)	11 (10.5%)	13 (12.1%)	29 (12.3%)

表 2.7.4.1- 12　人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

		Study 15457			Study 16114		Pooled
		YAZ-flex (E) (N=130)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 24w (N=235)
Number of pregnancies	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)
	0	74 (56.9%)	70 (54.7%)	26 (49.1%)	88 (83.8%)	76 (71.0%)	162 (68.9%)
	1	18 (13.8%)	26 (20.3%)	9 (17.0%)	6 (5.7%)	14 (13.1%)	24 (10.2%)
	2	21 (16.2%)	16 (12.5%)	13 (24.5%)	6 (5.7%)	9 (8.4%)	27 (11.5%)
	3	10 (7.7%)	13 (10.2%)	3 (5.7%)	4 (3.8%)	7 (6.5%)	14 (6.0%)
	>=4	7 (5.4%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	8 (3.4%)
Number of births	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)
	0	79 (60.8%)	80 (62.5%)	32 (60.4%)	89 (84.8%)	83 (77.6%)	168 (71.5%)
	1	23 (17.7%)	24 (18.8%)	6 (11.3%)	5 (4.8%)	9 (8.4%)	28 (11.9%)
	2	24 (18.5%)	22 (17.2%)	13 (24.5%)	11 (10.5%)	12 (11.2%)	35 (14.9%)
	3	4 (3.1%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0	3 (2.8%)	4 (1.7%)
	>=4	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.1- 12　人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

		Study 15457			Study 16114		Pooled
		YAZ-flex (E) (N=130)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 24w (N=235)
Uterine Fibroid Visualized	NO	88 (67.7%)	92 (71.9%)	40 (75.5%)	97 (92.4%)	94 (87.9%)	185 (78.7%)
	YES	42 (32.3%)	36 (28.1%)	13 (24.5%)	8 (7.6%)	13 (12.1%)	50 (21.3%)
If yes, no. of submucous	0	39 (92.9%)	33 (91.7%)	12 (92.3%)	8 (100.0%)	13 (100.0%)	47 (94.0%)
	1	3 (7.1%)	3 (8.3%)	1 (7.7%)	0	0	3 (6.0%)
If yes, no. of subserous	0	22 (52.4%)	22 (61.1%)	6 (46.2%)	5 (62.5%)	6 (46.2%)	27 (54.0%)
	1	12 (28.6%)	11 (30.6%)	6 (46.2%)	3 (37.5%)	6 (46.2%)	15 (30.0%)
	2	5 (11.9%)	0	0	0	1 (7.7%)	5 (10.0%)
	>2	3 (7.1%)	3 (8.3%)	1 (7.7%)	0	0	3 (6.0%)
If yes, no. of intramural	0	17 (40.5%)	10 (27.8%)	5 (38.5%)	2 (25.0%)	7 (53.8%)	19 (38.0%)
	1	19 (45.2%)	15 (41.7%)	4 (30.8%)	5 (62.5%)	6 (46.2%)	24 (48.0%)
	2	3 (7.1%)	4 (11.1%)	2 (15.4%)	1 (12.5%)	0	4 (8.0%)
	>2	3 (7.1%)	6 (16.7%)	2 (15.4%)	0	0	3 (6.0%)
	Missing	0	1 (2.8%)	0	0	0	0
Suspicion of adenomyosis	NO	81 (62.3%)	86 (67.2%)	37 (69.8%)	100 (95.2%)	99 (92.5%)	181 (77.0%)
	YES	49 (37.7%)	42 (32.8%)	16 (30.2%)	5 (4.8%)	8 (7.5%)	54 (23.0%)
Medical history with endometriosis/endometriotic cyst	NO	0	0	0	84 (80.0%)	86 (80.4%)	84 (35.7%)
	YES	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	21 (20.0%)	21 (19.6%)	151 (64.3%)
Cervical smear							
Normal or clinically insignificant cervical smear not requiring further follow-up	YES	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)

表 2.7.4.1- 12　人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

		Study 15457			Study 16114		Pooled
		YAZ-flex (E) (N=130)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 24w (N=235)
Anti-phospholipid antibody test							
Cardiolipin IgG Antibody	Negative	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)
Dilute Russell's Viper Venom Time Ratio	Negative	130 (100.0%)	127 (100.0%)	52 (98.1%)	105 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)
	Positive	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Maximum intensity of bleeding/spotting at baseline phase	None	0	0	0	0	0	0
	Spotting	0	0	0	0	0	0
	Light	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
	Normal	65 (50.0%)	66 (51.6%)	28 (52.8%)	61 (58.1%)	59 (55.1%)	126 (53.6%)
	Heavy	64 (49.2%)	62 (48.4%)	25 (47.2%)	44 (41.9%)	48 (44.9%)	108 (46.0%)
Number of bleeding/spotting days at baseline phase	n	130	128	53	105	107	235
	Nmiss	0	0	0	0	0	0
	Mean	14.9	15.6	15.1	13.8	14.7	14.5
	SD	4.1	4.7	3.4	2.8	3.7	3.6
	Min	6	9	11	8	9	6
	Q1	12.0	12.0	13.0	12.0	12.0	12.0
	Median	14.0	15.0	14.0	14.0	14.0	14.0
	Q3	17.0	18.0	17.0	15.0	16.0	16.0
	Max	34	36	26	23	32	34
Number of bleeding days at baseline phase	n	130	128	53	105	107	235
	Nmiss	0	0	0	0	0	0
	Mean	11.7	12.0	11.6	10.9	11.2	11.3
	SD	3.2	3.3	2.4	2.2	2.6	2.8
	Min	5	5	7	6	5	5
	Q1	9.0	10.0	10.0	9.0	10.0	9.0
	Median	12.0	12.0	12.0	11.0	11.0	11.0
	Q3	14.0	14.0	13.0	12.0	13.0	13.0
	Max	24	28	18	18	18	24

表 2.7.4.1- 12　人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

		Study 15457			Study 16114		Pooled
		YAZ-flex (E) (N=130)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 24w (N=235)
Number of spotting days at baseline phase	n	130	128	53	105	107	235
	Nmiss	0	0	0	0	0	0
	Mean	3.3	3.6	3.5	2.9	3.6	3.1
	SD	2.5	3.1	2.5	2.2	2.8	2.3
	Min	0	0	0	0	0	0
	Q1	1.0	1.5	2.0	2.0	2.0	1.0
	Median	3.0	3.0	3.0	2.0	3.0	3.0
	Q3	5.0	5.0	5.0	4.0	5.0	4.0
	Max	12	15	11	10	17	12
Menstrual cycle at baseline (days)	n	128	128	52	105	107	233
	Nmiss	2	0	1	0	0	2
	Mean	27.6	27.7	27.0	29.6	28.8	28.5
	SD	6.2	5.4	4.6	4.5	4.5	5.6
	Min	4	4	6	4	6	4
	Q1	26.0	26.0	25.0	27.0	27.0	27.0
	Median	28.0	28.0	27.0	30.0	29.0	29.0
	Q3	31.0	31.0	28.5	32.0	31.0	31.0
	Max	38	38	37	38	38	38

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

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.1/9、1.1/13、1.1/17

(2)　安全性評価の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〕

安全性の参考とした国外 4 試験の主な人口統計学的及びその他のベースライン特性を、以下に記載する。

試験 310882 の FAS の全例では、年齢（平均値±SD、以下同様）は 25.5±5.0 歳、体重は 63.40±9.30kg、BMI は 22.476±2.967kg/m^2 であった（2.7.6.4 参照）。

試験 308683 の FAS の全例では、年齢（平均値±SD、以下同様）は、24.7±4.37 歳、体重は 63.27±8.664kg、BMI は 22.546±2.7173 kg/m^2 であった（2.7.6.5 参照）。

試験 311642 の FAS の全例では、年齢（平均値±SD、以下同様）は、25.7±5.2 歳、体重は 65.5±11.4kg、BMI は 24.17±3.74 kg/m^2 であった（2.7.6.6 参照）。

試験 14701 の FAS の全例では、年齢（平均値±SD、以下同様）は、25.5±4.1 歳、体重は 62.25±9.81kg、BMI は 22.52±2.98kg/m^2 であった（2.7.6.7 参照）。

2.7.4.1.3.2　病歴

試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析における病歴を表 2.7.4.7- 5（24 週）及び表 2.7.4.7- 6（52 週）に示す。

試験 15457 の 24 週の FAS では、全体で 93.6%（291/311 例）に病歴があり、全体で 10%以上に認められた病歴は、頭痛（46.3%）、子宮平滑筋腫（32.2%）、子宮腺筋症（30.5%）、季節性アレルギー（29.6%）及び鉄欠乏性貧血（12.2%）であった（付表 2.7.6.2.a.1- 4）。

試験 16114 の 24 週の FAS では、全体で 82.1%（174/212 例）に病歴があり、全体で 10%以上に認められた病歴は、頭痛（42.0%）、季節性アレルギー（30.2%）、子宮内膜症（21.2%）、子宮平滑筋腫（10.8%）及び月経前症候群（10.4%）であった（付表 2.7.6.3.a.1- 5）。

併合解析における 24 週の FAS では、87.7%（206/235 例）に病歴があり、10%以上に認められた病歴は、頭痛（44.3%）、季節性アレルギー（24.7%）、子宮平滑筋腫（23.0%）、子宮腺筋症（20.9%）、子宮内膜症及び月経前症候群（各 10.2%）であった。

長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期の評価集団での病歴は、24 週でのものと同様であった。また、長期投与期に移行した被験者の併合解析結果は、52 週間の治験薬投与期の評価集団での結果と同様であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 子宮内膜症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（試験 15457）

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群

24 週間の比較試験期における TEAE の要約を表 2.7.4.2- 1 に示し、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 2.7.4.2- 2 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）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 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 は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 9.2%（12/130 例）及び 1.6%（2/128 例）に認められた。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（2.7.6.2 参照）。

表 2.7.4.2- 1 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 2.7.4.2- 2 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

ジエノゲスト群

24 週間の比較試験期における TEAE の要約を表 2.7.4.2- 3 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 2.7.4.2- 4 に示す。

24 週間の比較試験期において、TEAE は 84.9%（45/53 例）、治験薬と関連のある TEAE は 62.3%（33/53 例）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。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。

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 98.1%（52/53 例）、治験薬と関連のある TEAE は 66.0%（35/53 例）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。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（2.7.6.2 参照）。

表 2.7.4.2- 3 TEAE の要約：ジエノゲスト群（24 週）（試験 15457、FAS）

	Dienogest N=53 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events:	
Any AE	45 (84.9%)
Any study drug-related AE	33 (62.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0
Maximum intensity for any AE	
MILD	42 (79.2%)
MODERATE	3 (5.7%)
Maximum intensity for study drug related AE	
MILD	31 (58.5%)
MODERATE	2 (3.8%)
AE with outcome death	0
Any SAE	0
Any study drug-related SAE	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0
Discontinuation of study drug due to AE	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0

AE: adverse event, SAE: serious adverse event

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.1/2

表 2.7.4.2- 4 TEAE の要約：ジエノゲスト群（52 週）（試験 15457、FAS）

	Dienogest N=53 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events:	
Any AE	52 (98.1%)
Any study drug-related AE	35 (66.0%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0
Maximum intensity for any AE	
MILD	47 (88.7%)
MODERATE	5 (9.4%)
Maximum intensity for study drug related AE	
MILD	33 (62.3%)
MODERATE	2 (3.8%)
AE with outcome death	0
Any SAE	0
Any study drug-related SAE	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0
Discontinuation of study drug due to AE	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0

AE: adverse event, SAE: serious adverse event

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.11.1/2

(2) 月経困難症患者を対象とした第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 2.7.4.2- 5 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 2.7.4.2- 6 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）に認められた。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 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）に認められた。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）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（2.7.6.3 参照）。

表 2.7.4.2- 5　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 2.7.4.2- 6 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

本剤フレキシブル処方群の 24 週間の比較試験期における TEAE の要約を表 2.7.4.2- 7 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 2.7.4.2- 8 に示す。なお、本剤フレキシブル処方群以外の群を含む TEAE の要約を表 2.7.4.7- 7（24 週）及び表 2.7.4.7- 8（52 週）に示す。

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（5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/1）。

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（5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/3）。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 2.7.4.2- 7　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 2.7.4.2- 8 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

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 TEAE

(1) 子宮内膜症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（試験 15457）

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群

24 週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、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）をそれぞれ表 2.7.4.2- 9 及び表 2.7.4.2-10 に示す。なお、すべての TEAE は 2.7.6.2 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。

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 2.7.4.2- 9 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%)

AE: adverse event, LLT: lowest level term

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 AEs relating to ovarian chocolate cyst and coded to LLT ovarian chocolate cyst.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.1/3

表 2.7.4.2- 10 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 2.7.4.2- 10 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%)

AE: adverse event, LLT: lowest level term

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 AEs relating to ovarian chocolate cyst and coded to LLT ovarian chocolate cyst.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.1/3

ジエノゲスト群

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、比較的よく見られる TEAE（発現割合が 2%以上）をそれぞれ表 2.7.4.2- 11 及び表 2.7.4.2- 12 に示す。なお、すべての TEAE は 2.7.6.2 に示す。

24 週間の比較試験期において、ジエノゲスト群で 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、ジエノゲスト群で 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 比較的よく見られる TEAE（発現割合≧2%）：ジエノゲスト群（24 週）（試験 15457、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Dienogest N=53 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		45 (84.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (15.1%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (3.8%)
Diarrhoea	下痢	3 (5.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (9.4%)
Pyrexia	発熱	2 (3.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	20 (37.7%)
Bronchitis	気管支炎	4 (7.5%)
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (5.7%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	14 (26.4%)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (3.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (7.5%)
Back pain	背部痛	2 (3.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	10 (18.9%)
Headache	頭痛	9 (17.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	29 (54.7%)
Genital haemorrhage	性器出血	16 (30.2%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	12 (22.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (9.4%)
Alopecia	脱毛症	2 (3.8%)

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: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.1/3

表 2.7.4.2- 12 比較的よく見られる TEAE（発現割合≧2%）：ジエノゲスト群（52 週）（試験 15457、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Dienogest N=53 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		52 (98.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (22.6%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (3.8%)
Diarrhoea	下痢	3 (5.7%)
Nausea	悪心	2 (3.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (11.3%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (3.8%)
Pyrexia	発熱	2 (3.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	26 (49.1%)
Bronchitis	気管支炎	4 (7.5%)
Gastroenteritis	胃腸炎	6 (11.3%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	21 (39.6%)
Pharyngitis	咽頭炎	3 (5.7%)
Investigations	臨床検査	4 (7.5%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	2 (3.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (15.1%)
Arthralgia	関節痛	2 (3.8%)
Back pain	背部痛	3 (5.7%)
Myalgia	筋肉痛	2 (3.8%)
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）	4 (7.5%)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	2 (3.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	17 (32.1%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (3.8%)
Headache	頭痛	14 (26.4%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	31 (58.5%)
Genital haemorrhage	性器出血	17 (32.1%)
Haemorrhagic ovarian cyst [a]	出血性卵巣嚢胞	2 (3.8%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	13 (24.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (9.4%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (3.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	11 (20.8%)
Acne	ざ瘡	2 (3.8%)
Alopecia	脱毛症	2 (3.8%)
Dermatitis	皮膚炎	2 (3.8%)
Eczema	湿疹	2 (3.8%)

AE: adverse event, LLT: lowest level term

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 AEs relating to ovarian chocolate cyst and coded to LLT ovarian chocolate cyst

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.11.1/3

(2)　月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（試験 16114）

24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期において、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）をそれぞれ表 2.7.4.2- 13 及び表 2.7.4.2- 14 に示す。なお、すべての TEAE は 2.7.6.3 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。

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- 13 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

表 2.7.4.2- 14 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 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		99 (94.3%)	97 (90.7%)	196 (92.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	27 (25.7%)	25 (23.4%)	52 (24.5%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (2.9%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Dental caries	齲歯	3 (2.9%)	2 (1.9%)	5 (2.4%)
Diarrhoea	下痢	2 (1.9%)	4 (3.7%)	6 (2.8%)
Gastritis	胃炎	3 (2.9%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Nausea	悪心	12 (11.4%)	8 (7.5%)	20 (9.4%)
Stomatitis	口内炎	1 (1.0%)	5 (4.7%)	6 (2.8%)
Toothache	歯痛	3 (2.9%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	15 (14.3%)	9 (8.4%)	24 (11.3%)
Malaise	倦怠感	4 (3.8%)	4 (3.7%)	8 (3.8%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (3.8%)	4 (3.7%)	8 (3.8%)
Pyrexia	発熱	4 (3.8%)	0	4 (1.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	55 (52.4%)	46 (43.0%)	101 (47.6%)
Bronchitis	気管支炎	3 (2.9%)	0	3 (1.4%)
Gastroenteritis	胃腸炎	13 (12.4%)	9 (8.4%)	22 (10.4%)
Influenza	インフルエンザ	4 (3.8%)	2 (1.9%)	6 (2.8%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	33 (31.4%)	27 (25.2%)	60 (28.3%)
Pharyngitis	咽頭炎	9 (8.6%)	7 (6.5%)	16 (7.5%)
Tonsillitis	扁桃炎	3 (2.9%)	0	3 (1.4%)
Investigations	臨床検査	37 (35.2%)	34 (31.8%)	71 (33.5%)
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	26 (24.8%)	19 (17.8%)	45 (21.2%)
Protein S decreased	プロテインS減少	4 (3.8%)	2 (1.9%)	6 (2.8%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	13 (12.4%)	14 (13.1%)	27 (12.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	14 (13.3%)	8 (7.5%)	22 (10.4%)
Back pain	背部痛	5 (4.8%)	3 (2.8%)	8 (3.8%)
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）	3 (2.9%)	3 (2.8%)	6 (2.8%)
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	32 (30.5%)	28 (26.2%)	60 (28.3%)
Dizziness	浮動性めまい	5 (4.8%)	3 (2.8%)	8 (3.8%)
Headache	頭痛	26 (24.8%)	22 (20.6%)	48 (22.6%)

表 2.7.4.2- 14 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 16114、SAF）（続き）

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%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	62 (59.0%)	47 (43.9%)	109 (51.4%)
Breast pain	乳房痛	2 (1.9%)	4 (3.7%)	6 (2.8%)
Genital haemorrhage	性器出血	40 (38.1%)	28 (26.2%)	68 (32.1%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	15 (14.3%)	13 (12.1%)	28 (13.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (9.5%)	2 (1.9%)	12 (5.7%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (3.8%)	2 (1.9%)	6 (2.8%)

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 14.6.1/4

(3) 併合解析

本剤フレキシブル処方群において、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）をそれぞれ表 2.7.4.2- 15 及び表 2.7.4.2- 16 に示す。なお、本剤フレキシブル処方群以外の群を含むすべての TEAE を、表 2.7.4.7- 9（24 週）及び表 2.7.4.7- 10（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。

併合解析における比較的よく見られる TEAE 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）で認められたものと、大きな違いは無く（2.7.6.4～2.7.6.7 参照）、EP 配合剤で予想されるものであった。

表 2.7.4.2- 15　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）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
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	外陰部腟カンジダ症	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	浮動性めまい	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%)

表 2.7.4.2- 15 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）（続き）

		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%)
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 1.3/14

表 2.7.4.2- 16 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）

		Study 15457		Study 16114		Pooled	
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		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%)
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 2.7.4.2- 16 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 2.7.4.2- 16 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 1.3/16

2.7.4.2.1.1.2 治験薬と関連のある TEAE

(1) 子宮内膜症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（試験 15457）

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群

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、比較的よく見られる治験薬と関連のある TEAE（いずれかの群で発現割合が 2%以上）をそれぞれ表 2.7.4.2- 17 及び表 2.7.4.2- 18 に示す。なお、すべての治験薬と関連のある TEAE は 2.7.6.2 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）、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。

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- 17 比較的よく見られる治験薬と関連のある 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		74 (56.9%)	28 (21.9%)	102 (39.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14 (10.8%)	4 (3.1%)	18 (7.0%)
Nausea	悪心	13 (10.0%)	3 (2.3%)	16 (6.2%)
Investigations	臨床検査	22 (16.9%)	5 (3.9%)	27 (10.5%)
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	14 (10.8%)	0	14 (5.4%)
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%)
Nervous system disorders	神経系障害	12 (9.2%)	7 (5.5%)	19 (7.4%)
Headache	頭痛	8 (6.2%)	5 (3.9%)	13 (5.0%)
Somnolence	傾眠	3 (2.3%)	2 (1.6%)	5 (1.9%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	46 (35.4%)	11 (8.6%)	57 (22.1%)
Breast pain	乳房痛	3 (2.3%)	0	3 (1.2%)
Genital haemorrhage	性器出血	28 (21.5%)	4 (3.1%)	32 (12.4%)
Menorrhagia	月経過多	4 (3.1%)	1 (0.8%)	5 (1.9%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	10 (7.7%)	4 (3.1%)	14 (5.4%)

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: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.1/5

表 2.7.4.2- 18 比較的よく見られる治験薬と関連のある 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		86 (66.2%)	78 (60.9%)	164 (63.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	16 (12.3%)	15 (11.7%)	31 (12.0%)
Nausea	悪心	15 (11.5%)	13 (10.2%)	28 (10.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.6%)	1 (0.8%)	7 (2.7%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.3%)	1 (0.8%)	4 (1.6%)
Investigations	臨床検査	38 (29.2%)	27 (21.1%)	65 (25.2%)
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	23 (17.7%)	9 (7.0%)	32 (12.4%)
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%)	10 (7.8%)	17 (6.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	15 (11.5%)	9 (7.0%)	24 (9.3%)
Headache	頭痛	12 (9.2%)	8 (6.3%)	20 (7.8%)
Somnolence	傾眠	3 (2.3%)	2 (1.6%)	5 (1.9%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	52 (40.0%)	46 (35.9%)	98 (38.0%)
Breast pain	乳房痛	3 (2.3%)	0	3 (1.2%)
Genital haemorrhage	性器出血	31 (23.8%)	27 (21.1%)	58 (22.5%)
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%)

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: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.1/5

ジエノゲスト群

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、比較的よく見られる治験薬と関連のある TEAE（発現割合が 2%以上）をそれぞれ表 2.7.4.2- 19 及び表 2.7.4.2- 20 に示す。なお、すべての TEAE は 2.7.6.2 に示す。

24 週間の比較試験期において、ジエノゲスト群で 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、ジエノゲスト群で 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 比較的よく見られる治験薬と関連のある TEAE（発現割合≧2%）：ジエノゲスト群（24 週）（試験 15457、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Dienogest N=53 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		33 (62.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (7.5%)
Diarrhoea	下痢	2 (3.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.8%)
Headache	頭痛	2 (3.8%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	29 (54.7%)
Genital haemorrhage	性器出血	16 (30.2%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	12 (22.6%)

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: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.1/5

表 2.7.4.2- 20 比較的よく見られる治験薬と関連のある TEAE（発現割合≧2%）：ジエノゲスト群（52 週）（試験 15457、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Dienogest N=53 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		35 (66.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (7.5%)
Diarrhoea	下痢	2 (3.8%)
Investigations	臨床検査	2 (3.8%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	2 (3.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (7.5%)
Headache	頭痛	3 (5.7%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	30 (56.6%)
Genital haemorrhage	性器出血	17 (32.1%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	13 (24.5%)

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: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.11.1/5

(2) 月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（試験 16114）

24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期において、比較的よく見られる治験薬と関連のある TEAE（いずれかの群で発現割合が 2%以上）をそれぞれ表 2.7.4.2- 21 及び表 2.7.4.2- 22 に示す。なお、すべての TEAE は、2.7.6.3 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。

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- 21　比較的よく見られる治験薬と関連のある 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		73 (69.5%)	76 (71.0%)	149 (70.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (11.4%)	12 (11.2%)	24 (11.3%)
Nausea	悪心	10 (9.5%)	7 (6.5%)	17 (8.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (8.6%)	7 (6.5%)	16 (7.5%)
Malaise	倦怠感	4 (3.8%)	4 (3.7%)	8 (3.8%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.9%)	3 (2.8%)	6 (2.8%)
Investigations	臨床検査	29 (27.6%)	29 (27.1%)	58 (27.4%)
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%)	18 (16.8%)	39 (18.4%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	8 (7.6%)	10 (9.3%)	18 (8.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	12 (11.4%)	17 (15.9%)	29 (13.7%)
Headache	頭痛	9 (8.6%)	14 (13.1%)	23 (10.8%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	53 (50.5%)	44 (41.1%)	97 (45.8%)
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%)

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 14.3.1/6

表 2.7.4.2- 22 比較的よく見られる治験薬と関連のある TEAE（いずれかの群で発現割合≧2%）（52 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		80 (76.2%)	77 (72.0%)	157 (74.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (11.4%)	12 (11.2%)	24 (11.3%)
Nausea	悪心	10 (9.5%)	7 (6.5%)	17 (8.0%)
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%)	7 (6.5%)	18 (8.5%)
Malaise	倦怠感	4 (3.8%)	4 (3.7%)	8 (3.8%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (3.8%)	3 (2.8%)	7 (3.3%)
Investigations	臨床検査	35 (33.3%)	29 (27.1%)	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	26 (24.8%)	18 (16.8%)	44 (20.8%)
Protein S decreased	プロテインS減少	4 (3.8%)	1 (0.9%)	5 (2.4%)
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%)	10 (9.3%)	19 (9.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	14 (13.3%)	17 (15.9%)	31 (14.6%)
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.9%)	2 (1.9%)	5 (2.4%)
Headache	頭痛	10 (9.5%)	14 (13.1%)	24 (11.3%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	59 (56.2%)	46 (43.0%)	105 (49.5%)
Breast pain	乳房痛	2 (1.9%)	4 (3.7%)	6 (2.8%)
Genital haemorrhage	性器出血	40 (38.1%)	28 (26.2%)	68 (32.1%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	15 (14.3%)	13 (12.1%)	28 (13.2%)

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 14.6.1/6

(3) 併合解析

本剤フレキシブル処方群において、24 週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ける比較的よく見られる治験薬と関連のある TEAE（いずれかの群で発現割合が 2%以上）をそれぞれ表 2.7.4.2- 23 及び表 2.7.4.2- 24 に示す。なお、本剤フレキシブル処方群以外の群を含むすべての治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.7- 11（24 週）及び表 2.7.4.7- 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。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。

併合解析における比較的よく見られる治験薬と関連のある TEAE 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）で認められたものと、大きな違いは無く（2.7.6.4～2.7.6.7 参照）、EP 配合剤で予想されるものであった。

表 2.7.4.2- 23　比較的よく見られる治験薬と関連のある 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）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Nausea	悪心	13 (10.0%)	10 (9.5%)	23 (9.8%)
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	0	4 (3.8%)	4 (1.7%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (1.5%)	3 (2.9%)	5 (2.1%)
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	14 (10.8%)	21 (20.0%)	35 (14.9%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	4 (3.1%)	8 (7.6%)	12 (5.1%)
Nervous system disorders	神経系障害			
Headache	頭痛	8 (6.2%)	9 (8.6%)	17 (7.2%)
Somnolence	傾眠	3 (2.3%)	1 (1.0%)	4 (1.7%)
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%)

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 1.3/35

表 2.7.4.2- 24　比較的よく見られる治験薬と関連のある 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		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%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (1.5%)	0	2 (1.9%)	2 (3.4%)	4 (1.7%)	2 (1.2%)
Nausea	悪心	15 (11.5%)	12 (11.5%)	10 (9.5%)	6 (10.2%)	25 (10.6%)	18 (11.0%)
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	0	4 (3.8%)	2 (3.4%)	4 (1.7%)	2 (1.2%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.3%)	2 (1.9%)	4 (3.8%)	2 (3.4%)	7 (3.0%)	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	23 (17.7%)	17 (16.3%)	26 (24.8%)	17 (28.8%)	49 (20.9%)	34 (20.9%)
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%)	9 (8.6%)	5 (8.5%)	16 (6.8%)	11 (6.7%)
Nervous system disorders	神経系障害						
Dizziness	浮動性めまい	0	0	3 (2.9%)	2 (3.4%)	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Headache	頭痛	12 (9.2%)	10 (9.6%)	10 (9.5%)	7 (11.9%)	22 (9.4%)	17 (10.4%)
Somnolence	傾眠	3 (2.3%)	3 (2.9%)	1 (1.0%)	0	4 (1.7%)	3 (1.8%)

表 2.7.4.2- 24 比較的よく見られる治験薬と関連のある 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%)
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%)
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%)

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 1.3/37

2.7.4.2.1.1.3　重症度別の TEAE

(1)　子宮内膜症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（試験 15457）

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群

24 週間の比較試験期に発現した 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の関連性ありと判断された。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）。

ジエノゲスト群

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第Ⅲ相比較試験（試験 16114）

24 週間の治療期に発現した 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：88.6%（93 例）、本剤 28 日間周期処方群：86.9%（93 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本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 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も、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 は認められなかった（5.3.5.1.3　PH-38457/Table 14.6.1/12）。

(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ける重症度別の TEAE を、5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/58（24 週）及び 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/60（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 の重症度に大きな差は無く、TEAE の重症度に疾患の影響は認められなかった。

併合解析において、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。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。

TEAE の最大重症度に関する本剤フレキシブル処方群での併合解析の結果は、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）での結果と、大きな違いは無かった（2.7.6.4～2.7.6.7 参照）。

2.7.4.2.1.1.4 発現時期区分別の TEAE

発現時期区分別の TEAE は、本剤フレキシブル処方群で検討した。

併合解析における発現時期区分別の TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の初発の発現時期別（3 ヵ月区分）の発現割合の要約を表 2.7.4.2- 25 に示す。また、試験 15457 及び試験 16114 における比較的よく見られる TEAE（発現割合が 2%以上）の初発の発現時期別（3 ヵ月区分）の発現割合を、それぞれ表 2.7.4.2- 26 及び表 2.7.4.2- 27 に示し、比較的よく見られる治験薬と関連のある TEAE（発現割合が 2%以上）の初発の発現時期別（3 ヵ月区分）の発現割合を、それぞれ表 2.7.4.2- 28 及び表 2.7.4.2- 29 に示す。また、併合解析において、本剤フレキシブル処方群以外の群を含む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）の初発の発現時期別（3 ヵ月区分）の発現割合を 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/24 に、比較的よく見られる治験薬と関連のある TEAE（いずれかの群で発現割合が 2%以上）の初発の発現時期別（3 ヵ月区分）の発現割合を 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/44 に示す。

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。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、最も発現割合が高かった期間は、すべての TEAE と同様に、投与開始～3 ヵ月後であった。

表 2.7.4.2- 26 及び表 2.7.4.2- 27 示した比較的よく見られる TEAE のうち、試験 15457 又は試験 16114 のいずれかで発現割合が 5%以上の TEAE について、3 ヵ月毎の発現率の推移の概要を以下に示す。悪心（試験 15457 での発現割合：15.4%、試験 16114 での発現割合：11.4%、以下同様）、プラスミノーゲン増加（18.5%、24.8%）、頭痛（25.4%、24.8%）、性器出血

（23.8%、38.1%）及び不正子宮出血（10.0%、14.3%）の発現割合は、投与開始～3 ヵ月後に最も高く、その後低下する傾向が認められた。また、胃腸炎（3.1%、12.4%）、インフルエンザ（6.2%、3.8%）、鼻咽頭炎（38.5%、31.4%）、凝固検査値異常（5.4%、－）、フィブリン D ダイマー増加（3.8%、6.7%）、及びトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加（5.4%、12.4%）の発現割合については、全評価期間を通して散発的に認められ、投与期間の延長に伴って発現割合が増加する傾向は認められなかった。試験 15457 で認められた子宮平滑筋腫（7 例、5.4%）は、投与開始～3 ヵ月後には認められず、4～6 ヵ月後、7～9 ヵ月後、及び 10～12 ヵ月後にそれぞれ 2 例（1.7%）、1 例（0.9%）、3 例（3.2%）に認められた。しかし、投与開始～3 ヵ月後の期間中には、経腟超音波検査を含む婦人科検査が計画されていなかったため（付表 2.7.6.2.a.1- 1 参照）子宮平滑筋腫が報告されなかったと考えられること、治験薬と関連のある TEAE として報告された子宮平滑筋腫は無かったこと（付表 2.7.6.2.a.1- 122 参照）、また、試験 15457 試験のプラセボ群においても、プラセボ投与期間中の 4～6 ヵ月後に 3 例（2.4%）の被験者で子宮平滑筋腫が発現していること（5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/24　参照）から、本剤の長期投与により子宮平滑筋腫の発現が増加することはないと考えられた。

表 2.7.4.2- 28 及び表 2.7.4.2- 29 に示した治験薬と関連のある比較的よく見られる TEAE のうち、試験 15457 又は試験 16114 のいずれかで発現割合が 5%以上の TEAE について、3 ヵ月毎の発現率の推移の概要を以下に示す。悪心（試験 15457 での発現割合：11.5%、試験 16114 での発現割合：9.5%、以下同様）、プラスミノーゲン増加（17.7%、24.8%）、頭痛（9.2%、9.5%）、性器出血（23.8%、38.1%）及び不正子宮出血（10.0%、14.3%）の発現割合は、投与開始～3 ヵ月後に最も高く、その後低下する傾向が認められた。また、凝固検査値異常（5.4%、－）、フィブリン D ダイマー増加（3.8%、6.7%）及びトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加（5.4%、8.6%）の発現割合については、全評価期間を通して散発的に認められ、投与期間の延長に伴って発現割合が増加する傾向は認められなかった。

上述のように、本剤の長期投与に伴って発現する又は発現割合が増加することが示唆される TEAE は認められなかった。

表 2.7.4.2- 25　発現時期区分別の TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合の要約（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）

	Day 1-90	Day 91-180	Day 181-270	Day 271-360	Day >360
Number (%) of subjects with at least one adverse event					
Yaz-flex 52w	177 (75.3%) (N=235)	113 (50.9%) (N=222)	77 (37.2%) (N=207)	62 (40.8%) (N=152)	18 (12.6%) (N=143)
Yaz-flex 52w (long term phase)	121 (74.2%) (N=163)	81 (49.7%) (N=163)	75 (46.0%) (N=163)	62 (40.8%) (N=152)	18 (12.6%) (N=143)
Number (%) of subjects with at least one drug-related adverse event					
Yaz-flex 52w	138 (58.7%) (N=235)	41 (18.5%) (N=222)	28 (13.5%) (N=207)	18 (11.8%) (N=152)	2 (1.4%) (N=143)
Yaz-flex 52w (long term phase)	91 (55.8%) (N=163)	25 (15.3%) (N=163)	28 (17.2%) (N=163)	18 (11.8%) (N=152)	2 (1.4%) (N=143)

Only the first event per subject and preferred term will be counted.

For each interval the subjects under risk are those for who a treatment-emergent adverse event would be possible within the interval.

A month equals 30 days.

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/22, Table 1.3/42

表 2.7.4.2- 26 発現時期区分別の 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、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Total	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month > 12 (Day > 360)	Missing AE onset
Number of subjects evaluated		130	130	121	109	94	85	130
All TEAEs		119 (91.5%)	91 (70.0%)	57 (47.1%)	50 (45.9%)	31 (33.0%)	7 (8.2%)	2 (1.5%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	6 (4.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (2.8%)	1 (1.1%)	0	0
Vertigo	回転性めまい	4 (3.1%)	0	1 (0.8%)	2 (1.8%)	1 (1.1%)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	0	0	0	0
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	40 (30.8%)	21 (16.2%)	7 (5.8%)	9 (8.3%)	5 (5.3%)	1 (1.2%)	1 (0.8%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (3.8%)	4 (3.1%)	0	0	1 (1.1%)	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Dental caries	齲歯	4 (3.1%)	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
Diarrhoea	下痢	4 (3.1%)	0	2 (1.7%)	2 (1.8%)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	0	0	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	20 (15.4%)	13 (10.0%)	2 (1.7%)	4 (3.7%)	1 (1.1%)	0	0
Stomatitis	口内炎	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0
Toothache	歯痛	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	5 (3.8%)	3 (2.3%)	0	1 (0.9%)	0	1 (1.2%)	0
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%)	3 (2.3%)	3 (2.5%)	2 (1.8%)	2 (2.1%)	1 (1.2%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	5 (3.8%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)	1 (1.1%)	0	0
Pyrexia	発熱	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	4 (3.1%)	0	1 (0.8%)	2 (1.8%)	1 (1.1%)	0	0
Oral allergy syndrome	口腔アレルギー症候群	0	0	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	4 (3.1%)	0	1 (0.8%)	2 (1.8%)	1 (1.1%)	0	0

表 2.7.4.2- 26 発現時期区分別の 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、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Total	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month > 12 (Day > 360)	Missing AE onset
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	71 (54.6%)	30 (23.1%)	27 (22.3%)	21 (19.3%)	13 (13.8%)	0	0
Bronchitis	気管支炎	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	4 (3.1%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (3.1%)	0	3 (2.5%)	0	1 (1.1%)	0	0
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	8 (6.2%)	0	2 (1.7%)	4 (3.7%)	2 (2.1%)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	50 (38.5%)	22 (16.9%)	15 (12.4%)	10 (9.2%)	3 (3.2%)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	1 (0.8%)	0	0	1 (0.9%)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (1.5%)	0	0	0	2 (2.1%)	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.9%)	1 (1.1%)	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	4 (3.1%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	1 (0.9%)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (3.1%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0	0	0
Contusion	挫傷	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	41 (31.5%)	22 (16.9%)	8 (6.6%)	11 (10.1%)	7 (7.4%)	2 (2.4%)	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	4 (3.1%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0	0	0
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	7 (5.4%)	4 (3.1%)	0	0	3 (3.2%)	0	0
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	5 (3.8%)	2 (1.5%)	0	3 (2.8%)	0	0	0
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	24 (18.5%)	16 (12.3%)	3 (2.5%)	4 (3.7%)	1 (1.1%)	0	0
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%)	2 (1.5%)	2 (1.7%)	2 (1.8%)	1 (1.1%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0
Dehydration	脱水	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2- 26　発現時期区分別の 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、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Total	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month > 12 (Day > 360)	Missing AE onset
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	15 (11.5%)	4 (3.1%)	5 (4.1%)	4 (3.7%)	4 (4.3%)	0	0
Arthralgia	関節痛	1 (0.8%)	0	0	1 (0.9%)	0	0	0
Back pain	背部痛	4 (3.1%)	0	1 (0.8%)	3 (2.8%)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	0	1 (1.1%)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)	0	2 (2.1%)	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	0	0	0	0	0
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%)	0	3 (2.5%)	1 (0.9%)	3 (3.2%)	1 (1.2%)	0
Fibroadenoma of breast	乳腺線維腺腫	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Ovarian germ cell teratoma benign	卵巣胚細胞良性奇形腫	0	0	0	0	0	0	0
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	7 (5.4%)	0	2 (1.7%)	1 (0.9%)	3 (3.2%)	1 (1.2%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	44 (33.8%)	22 (16.9%)	9 (7.4%)	7 (6.4%)	6 (6.4%)	1 (1.2%)	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	3 (2.3%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.9%)	1 (1.1%)	0	0
Headache	頭痛	33 (25.4%)	16 (12.3%)	6 (5.0%)	6 (5.5%)	4 (4.3%)	1 (1.2%)	0
Migraine	片頭痛	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	4 (3.1%)	4 (3.1%)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	5 (3.8%)	4 (3.1%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
Depression	うつ病	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2- 26　発現時期区分別の 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、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Total	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month > 12 (Day > 360)	Missing AE onset
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	55 (42.3%)	45 (34.6%)	7 (5.8%)	6 (5.5%)	2 (2.1%)	1 (1.2%)	1 (0.8%)
Breast pain	乳房痛	3 (2.3%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.9%)	1 (1.1%)	0	0
Genital haemorrhage	性器出血	31 (23.8%)	25 (19.2%)	3 (2.5%)	3 (2.8%)	0	0	0
Haemorrhagic ovarian cyst	出血性卵巣嚢胞	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	0	0	1 (1.2%)	0
Menorrhagia	月経過多	4 (3.1%)	4 (3.1%)	0	0	0	0	0
Metrorrhagia	不正子宮出血	13 (10.0%)	10 (7.7%)	1 (0.8%)	2 (1.8%)	0	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (6.9%)	5 (3.8%)	0	3 (2.8%)	1 (1.1%)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.8%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	16 (12.3%)	8 (6.2%)	4 (3.3%)	2 (1.8%)	2 (2.1%)	1 (1.2%)	0
Acne	ざ瘡	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Alopecia	脱毛症	1 (0.8%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	0
Dermatitis	皮膚炎	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.8%)	0	0	1 (0.9%)	0	0	0
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	0	0	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	6 (4.6%)	3 (2.3%)	2 (1.7%)	0	0	1 (1.2%)	0
Night sweats	寝汗	0	0	0	0	0	0	0
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	0	0	0	0	0	0	0

1. Number of subjects evaluated is the number of subject who was in the study at the first day of each period.
2. Use start of medication as day 1.
3. Only the first event(including serious adverse event) will be considered.
Source: 5.3.5.1.2 15457_add/Table 2.1/8

表 2.7.4.2- 27　発現時期区分別の 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 16114、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Total	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month > 12 (Day > 360)	Missing AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	105	105	101	98	58	58	105
All TEAEs	All TEAEs	99 (94.3%)	86 (81.9%)	56 (55.4%)	27 (27.6%)	31 (53.4%)	11 (19.0%)	1 (1.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	27 (25.7%)	17 (16.2%)	7 (6.9%)	4 (4.1%)	3 (5.2%)	2 (3.4%)	1 (1.0%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (2.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
Dental caries	齲歯	3 (2.9%)	2 (1.9%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
Gastritis	胃炎	3 (2.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.7%)	0
Nausea	悪心	12 (11.4%)	11 (10.5%)	0	0	1 (1.7%)	0	0
Toothache	歯痛	3 (2.9%)	0	2 (2.0%)	0	1 (1.7%)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	15 (14.3%)	10 (9.5%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0
Malaise	倦怠感	4 (3.8%)	4 (3.8%)	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (3.8%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
Pyrexia	発熱	4 (3.8%)	2 (1.9%)	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	55 (52.4%)	26 (24.8%)	21 (20.8%)	14 (14.3%)	11 (19.0%)	2 (3.4%)	0
Bronchitis	気管支炎	3 (2.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	13 (12.4%)	6 (5.7%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	3 (5.2%)	0	0
Influenza	インフルエンザ	4 (3.8%)	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	33 (31.4%)	12 (11.4%)	12 (11.9%)	4 (4.1%)	3 (5.2%)	2 (3.4%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	9 (8.6%)	6 (5.7%)	0	3 (3.1%)	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	3 (2.9%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	0
Investigations	臨床検査	37 (35.2%)	19 (18.1%)	15 (14.9%)	5 (5.1%)	5 (8.6%)	0	0
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	7 (6.7%)	4 (3.8%)	3 (3.0%)	0	0	0	0
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	26 (24.8%)	10 (9.5%)	11 (10.9%)	4 (4.1%)	1 (1.7%)	0	0
Protein S decreased	プロテインS減少	4 (3.8%)	2 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	13 (12.4%)	5 (4.8%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	3 (5.2%)	0	0

表 2.7.4.2- 27　発現時期区分別の 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 16114、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Total	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month > 12 (Day > 360)	Missing AE onset
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	14 (13.3%)	9 (8.6%)	3 (3.0%)	0	3 (5.2%)	1 (1.7%)	0
Back pain	背部痛	5 (4.8%)	3 (2.9%)	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	32 (30.5%)	22 (21.0%)	8 (7.9%)	2 (2.0%)	2 (3.4%)	2 (3.4%)	0
Dizziness	浮動性めまい	5 (4.8%)	2 (1.9%)	1 (1.0%)	0	0	2 (3.4%)	0
Headache	頭痛	26 (24.8%)	19 (18.1%)	4 (4.0%)	2 (2.0%)	1 (1.7%)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	62 (59.0%)	53 (50.5%)	3 (3.0%)	3 (3.1%)	5 (8.6%)	2 (3.4%)	0
Genital haemorrhage	性器出血	40 (38.1%)	37 (35.2%)	0	1 (1.0%)	2 (3.4%)	0	0
Metrorrhagia	不正子宮出血	15 (14.3%)	11 (10.5%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (3.4%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (9.5%)	3 (2.9%)	5 (5.0%)	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (3.8%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0	0	1 (1.7%)	0

1. Number of subjects evaluated is the number of subject who was in the study at the first day of each period.
2. Use start of medication as day 1.
3. Only the first event(including serious adverse event) will be considered.

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 2.1/8

表 2.7.4.2- 28　発現時期区分別の治験薬と関連のある 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、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Total	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month > 12 (Day > 360)	Missing AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	130	130	121	109	94	85	130
All TEAEs	All TEAEs	86 (66.2%)	70 (53.8%)	17 (14.0%)	18 (16.5%)	11 (11.7%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	16 (12.3%)	12 (9.2%)	2 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (1.1%)	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	15 (11.5%)	11 (8.5%)	2 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (1.1%)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.6%)	2 (1.5%)	2 (1.7%)	0	2 (2.1%)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (1.1%)	0	0
Investigations	臨床検査	38 (29.2%)	21 (16.2%)	7 (5.8%)	10 (9.2%)	7 (7.4%)	0	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	4 (3.1%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0	0	0
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	7 (5.4%)	4 (3.1%)	0	0	3 (3.2%)	0	0
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	5 (3.8%)	2 (1.5%)	0	3 (2.8%)	0	0	0
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	23 (17.7%)	15 (11.5%)	3 (2.5%)	4 (3.7%)	1 (1.1%)	0	0
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%)	2 (1.5%)	2 (1.7%)	2 (1.8%)	1 (1.1%)	0	0
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）	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Fibroadenoma of breast	乳腺線維腺腫	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	15 (11.5%)	10 (7.7%)	3 (2.5%)	2 (1.8%)	2 (2.1%)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	12 (9.2%)	6 (4.6%)	2 (1.7%)	2 (1.8%)	2 (2.1%)	0	0
Somnolence	傾眠	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2- 28 発現時期区分別の治験薬と関連のある 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、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Total	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month > 12 (Day > 360)	Missing AE onset
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	52 (40.0%)	44 (33.8%)	6 (5.0%)	5 (4.6%)	1 (1.1%)	0	0
Breast pain	乳房痛	3 (2.3%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Genital haemorrhage	性器出血	31 (23.8%)	25 (19.2%)	3 (2.5%)	3 (2.8%)	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	4 (3.1%)	4 (3.1%)	0	0	0	0	0
Metrorrhagia	不正子宮出血	13 (10.0%)	10 (7.7%)	1 (0.8%)	2 (1.8%)	0	0	0

1. Number of subjects evaluated is the number of subject who was in the study at the first day of each period.
2. Use start of medication as day 1.
3. Only the first event(including serious adverse event) will be considered.

Source: 5.3.5.1.2 15457_add/Table 2.1/10

表 2.7.4.2- 29　発現時期区分別の治験薬と関連のある 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 16114、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Total	Month 1 to 3 (Day 1- 90)	Month 4 to 6 (Day 91 - 180)	Month 7 to 9 (Day 181 - 270)	Month 10 to 12 (Day 271 - 360)	Month > 12 (Day > 360)	Missing AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	105	105	101	98	58	58	105
All TEAEs	All TEAEs	80 (76.2%)	68 (64.8%)	24 (23.8%)	10 (10.2%)	7 (12.1%)	2 (3.4%)	1 (1.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (11.4%)	10 (9.5%)	2 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
Nausea	悪心	10 (9.5%)	10 (9.5%)	0	0	0	0	0
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%)	8 (7.6%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
Malaise	倦怠感	4 (3.8%)	4 (3.8%)	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (3.8%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
Investigations	臨床検査	35 (33.3%)	19 (18.1%)	14 (13.9%)	5 (5.1%)	2 (3.4%)	0	0
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	7 (6.7%)	4 (3.8%)	3 (3.0%)	0	0	0	0
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	26 (24.8%)	10 (9.5%)	11 (10.9%)	4 (4.1%)	1 (1.7%)	0	0
Protein S decreased	プロテインS減少	4 (3.8%)	2 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
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%)	5 (4.8%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	14 (13.3%)	11 (10.5%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.7%)	0
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	1 (1.7%)	0
Headache	頭痛	10 (9.5%)	9 (8.6%)	0	1 (1.0%)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	59 (56.2%)	52 (49.5%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	5 (8.6%)	1 (1.7%)	0
Genital haemorrhage	性器出血	40 (38.1%)	37 (35.2%)	0	1 (1.0%)	2 (3.4%)	0	0
Metrorrhagia	不正子宮出血	15 (14.3%)	11 (10.5%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (3.4%)	0	0

1. Number of subjects evaluated is the number of subject who was in the study at the first day of each period.
2. Use start of medication as day 1.
3. Only the first event(including serious adverse event) will be considered.

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 2.1/10

2.7.4.2.1.2　死亡

国内で実施した 2 試験では、死亡例は認められなかった。

国外で実施した 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）。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

(1)　子宮内膜症患者を対象とした第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ける重篤な有害事象一覧を、それぞれ表 2.7.4.2- 30 及び表 2.7.4.2- 31 に示す。また、重篤な有害事象を発現した被験者におけるすべての有害事象の一覧を付表 2.7.6.2.a.1- 127 に示す。

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群において、24 週間の比較試験期及びその後の 28 週間の長期継続投与期を含む 52 週間の治験薬投与期において、4 例に重篤な TEAE が認められた。なお、TEAE 以外の重篤な有害事象は 3 例に認められた。比較試験期における重篤な TEAE は、本剤フレキシブル処方群 1 例に認められた肺塞栓症及び深部静脈血栓症であり、いずれも治験薬との関連性ありと判断された。長期継続投与期における重篤な TEAE は、本剤に切替え後のプラセボ群の 3 例に認められた気胸、出血性卵巣嚢胞[c)]及び深部静脈血栓症であった。このうち、深部静脈血栓症は治験薬との関連性ありと判断され、その他の事象はいずれも治験薬との関連性なしと判断された。治験薬との関連性ありと判断された 2 例の重篤な TEAE について、それらの臨床経過の概要を以下に記載する。

肺塞栓症及び深部静脈血栓症（本剤フレキシブル処方群、比較試験期）

本剤フレキシブル処方群の 1 例は、29 歳女性（被験者番号：200300017）で、2013 年 5 月 18 日から 2013 年 8 月 21 日まで本剤を服用した。2013 年 8 月 21 日の診断で肺塞栓症及び深部静脈血栓症の徴候が既に 2013 年 8 月 7 日にあったことが判明し、この時点では非重篤、重症度は軽度、治験薬との関連性ありと判断され、両事象により、治験薬の投与中止となった。2013 年 8 月 22 日の時点では両事象共に未消失。2013 年 8 月 23 日、両事象とも重症度が高度に悪化。入院加療を必要とし、重篤な有害事象とされた。2013 年 9 月 2 日、肺塞栓症は薬物治療により消失。2013 年 9 月 6 日、深部静脈血栓症は薬物治療により軽快した（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）。

深部静脈血栓症（本剤に切替え後のプラセボ群、長期継続投与期）

プラセボ群の 1 例は、45 歳女性（被験者番号：200300001）で、2012 年 12 月 26 日から 2013 年 6 月 13 日までプラセボを、2013 年 6 月 18 日から 2013 年 9 月 16 日まで本剤を服用した。本

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。

剤に切替え後の 2013 年 9 月 21 日に、深部静脈血栓症が発現し、重篤（入院加療必要）、重症度は高度、治験薬との関連性ありと判断された。被験者は、2013 年 9 月 17 日から 4 日間の休薬期間に入っており、本事象発現により治験薬の投与は中止となった。2013 年 10 月 5 日、本事象は薬物治療により軽快した（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、重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2- 30 重篤な有害事象の一覧（24 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Unique Subject Identifier/Age/ Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Intensity	Related to study drug	Related to protocol-required procedure	Reason for seriousness	Onset/stop date (study day)	Duration (days)	Action taken	Other specific treatment of adverse event	Outcome/ specify
BAY 86-5300	154572003000 17/29/F/A	Vascular disorders/ Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症）/ Deep vein thrombosis	Y	SEVERE	Y	N	Requires or Prolongs Hospitalization	23AUG2013/98, 06SEP2013/112	15	NOT APPLICABLE		RECOVERING/ RESOLVING
		Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Pulmonary embolism（肺塞栓症）/Pulmonary embolism and thrombosis	Y	SEVERE	Y	N	Requires or Prolongs Hospitalization	23AUG2013/98, 02SEP2013/108	11	NOT APPLICABLE		RECOVERED/RESOLVED
	154572003300 12/26/F/A	Infections and infestations/Peritonitis（腹膜炎）/Suspicion of Pelvic Peritonitis	N	MILD	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	02AUG2013/-60, 08AUG2013/-54	7	NOT APPLICABLE		RECOVERED/RESOLVED
Placebo	154572001800 01/45/F/A	Gastrointestinal disorders/Tooth impacted（埋伏歯）/Lower right No.8 level impacted tooth	N	MODERATE	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	06MAR2013/-8, 18MAR2013/5	13	DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RESOLVED
	154572001900 18/22/F/A	Reproductive system and breast disorders/Ovarian haemorrhage（卵巣出血）/Ovarian hemorrhage	N	MILD	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	24MAR2013/-60, 28MAR2013/-56	5	NOT APPLICABLE	NONE	RECOVERED/RESOLVED

AE: adverse event, SOC: system organ class
A = Asian, F = female
MedDRA version 17.1

If AE started on or before end of drug administration, study day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset date of AE minus medication start date) plus 1 day.
If AE started after end of drug administration, the study day is calculated from the last day of study drug administration. (Onset date of AE minus end date of medication)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.2/2

表 2.7.4.2- 31 重篤な有害事象の一覧（52 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Unique Subject Identifier/Age/ Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Intensity	Related to study drug	Related to protocol-required procedure	Reason for seriousness	Onset/stop date (study day)	Duration (days)	Action taken	Other specific treatment of adverse event	Outcome/ specify	Occurred after switching to BAY 86-5300
BAY 86-5300	154572003000 17/29/F/A	Vascular disorders/Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症）/Deep vein thrombosis	Y	SEVERE	Y	N	Requires or Prolongs Hospitalization	23AUG2013/ 98, 06SEP2013/112	15	NOT APPLICABLE		RECOVERING /RESOLVING	
		Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Pulmonary embolism（肺塞栓症）/Pulmonary embolism and thrombosis	Y	SEVERE	Y	N	Requires or Prolongs Hospitalization	23AUG2013/ 98, 02SEP2013/108	11	NOT APPLICABLE		RECOVERED/ RESOLVED	
	154572003300 12/26/F/A	Infections and infestations/Peritonitis（腹膜炎）/Suspicion of Pelvic Peritonitis	N	MILD	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	02AUG2013/-60, 08AUG2013/-54	7	NOT APPLICABLE		RECOVERED/ RESOLVED	
Placebo	154572000700 06/39/F/A	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Pneumothorax（気胸）/Right pneumothorax	Y	SEVERE	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	23JAN2014/370, 29JAN2014/376	7	NOT APPLICABLE	OTHER	RECOVERING /RESOLVING	Y
	154572001600 02/34/F/A	Reproductive system and breast disorders/Haemorrhagic ovarian cyst [a]（出血性卵巣嚢胞）/Right ovarian chocolate cyst worsening	Y	MODERATE	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	09OCT2013/203, 15OCT2013/209	7	NOT APPLICABLE	OTHER	RECOVERED/ RESOLVED	
	154572001800 01/45/F/A	Gastrointestinal disorders/Tooth impacted（埋伏歯）/Lower right No.8 level impacted tooth	N	MODERATE	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	06MAR2013/ -8, 07MAR2013/ -7	2	NOT APPLICABLE		RECOVERING /RESOLVING	

表 2.7.4.2- 31 重篤な有害事象の一覧（52 週）（試験 15457、FAS）（続き）

Treatment group	Unique Subject Identifier/Age/ Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Intensity	Related to study drug	Related to protocol-required procedure	Reason for seriousness	Onset/stop date (study day)	Duration (days)	Action taken	Other specific treatment of adverse event	Outcome/ specify	Occurred after switching to BAY 86-5300
	154572001900 18/22/F/A	Reproductive system and breast disorders/Ovarian haemorrhage（卵巣出血）/Ovarian hemorrhage	N	MILD	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	24MAR2013/ -60, 28MAR2013/ -56	5	NOT APPLICABLE	NONE	RECOVERED/ RESOLVED	
	154572003000 01/45/F/A	Vascular disorders/Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症）/Deep vein thrombosis	Y	SEVERE	Y	N	Requires or Prolongs Hospitalization	21SEP2013/270, 05OCT2013/284	15	DRUG WITHDRAWN		RECOVERING /RESOLVING	Y

AE: adverse event, SOC: system organ class

A = Asian, F = female

MedDRA version 17.1

If AE started on or before end of drug administration, study day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset date of AE minus medication start date) plus 1 day.

If AE started after end of drug administration, the study day is calculated from the last day of study drug administration. (Onset date of AE minus end date of medication)

a: Haemorrhagic ovarian cyst was reported by investigators as AEs relating to ovarian chocolate cyst and coded to lowest level term ovarian chocolate cyst

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.2/2

(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 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期における重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2- 32 及び表 2.7.4.2- 33 に示す。また、重篤な有害事象を発現した被験者におけるすべての有害事象の一覧を付表 2.7.6.3.a.1- 48 に示す。

24 週間の治療期において、重篤な TEAE が 1 例に認められ、TEAE 以外の重篤な有害事象が 1 例に認められた。重篤な TEAE は、本剤 28 日間周期処方群の 1 例に認められたてんかんであり、治験薬との関連性なしと判断された。転帰は回復であった。

本剤フレキシブル処方群における長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期では、長期治療期に重篤な TEAE として虫垂炎が 1 例に認められ、治験薬との関連性なしと判断された。転帰は軽快であった。

表 2.7.4.2- 32 重篤な有害事象の一覧（24 週）（試験 16114、SAF）

Treatment group	Unique Subject Identifier/Age/ Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Intensity	Related to study drug	Related to protocol-required procedure	Reason for seriousness	Onset/stop date (study day)	Duration (days)	Action taken	Other specific treatment of adverse event	Outcome/ specify
BAY 86-5300 (flexible extended regimen)	161142000400 02/26/F/A	Reproductive system and breast disorders/Ovarian haemorrhage（卵巣出血）/right ovarian haemorrhage	N	MODERATE	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	05SEP2013/-40, 08SEP2013/-37	4	NOT APPLICABLE		RECOVERED/RESOLVED
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)	161142000200 37/26/F/A	Nervous system disorders/Epilepsy（てんかん）/Epilepsy seizure	Y	MODERATE	N	N	Other Medically Important Serious Event	31MAR2014/13, 31MAR2014/13	1	DOSE NOT CHANGED	NONE	RECOVERED/RESOLVED

AE: adverse event, SOC: system organ class

A = Asian, F = female

MedDRA version 18.0

If AE started on or before end of drug administration, study day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset date of AE minus medication start date) plus 1 day.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.2/2

表 2.7.4.2- 33 重篤な有害事象の一覧（52 週）（試験 16114、SAF）

Treatment group	Unique Subject Identifier/Age/ Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Intensity	Related to study drug	Related to protocol-required procedure	Reason for seriousness	Onset/stop date (study day)	Duration (days)	Action taken	Other specific treatment of adverse event	Outcome/ specify	Occurred after entering long-term treatment phase
BAY 86-5300 (flexible extended regimen)	161142000400 02/26/F/A	Reproductive system and breast disorders/Ovarian haemorrhage（卵巣出血）/right ovarian haemorrhage	N	MODERATE	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	05SEP2013/-40, 08SEP2013/-37	4	NOT APPLICABLE		RECOVERED/ RESOLVED	
	161142000600 20/22/F/A	Infections and infestations/Appendicitis（虫垂炎）/Acute appendicitis	Y	MODERATE	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	16MAR2015/357, ---------/		NOT APPLICABLE	OTHER	RECOVERING/ RESOLVING	Y
AY 86-5300 (28-day cyclic regimen)	161142000200 37/26/F/A	Nervous system disorders/Epilepsy（てんかん）/Epilepsy seizure	Y	MODERATE	N	N	Other Medically Important Serious Event	31MAR2014/13, 31MAR2014/13	1	DOSE NOT CHANGED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED	

AE: adverse event, SOC: system organ class

A = Asian, F = female

MedDRA version 18.0

If AE started on or before end of drug administration, study day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset date of AE minus medication start date) plus 1 day.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.2/2

(3)　併合解析

本剤フレキシブル処方群の長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期における重篤な TEAE の発現割合を表 2.7.4.2- 34 に示す。本剤フレキシブル処方群以外の群を含むすべての重篤な TEAE を、5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/26（24 週）及び 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/28（52 週）に示す。

併合解析における重篤な TEAE は、虫垂炎が 0.4%（1 例）、肺塞栓症が 0.4%（1 例）及び深部静脈血栓症が 0.4%（1 例）であった。肺塞栓症と深部静脈血栓症は同一被験者に生じた事象であり、本事象により試験中止となった（長期投与期前）。

表 2.7.4.2- 34　重篤な有害事象（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		1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Appendicitis	虫垂炎	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Vascular disorders	血管障害	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

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: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/29

(4)　参考資料（試験 310882、試験 308683、試験 311642 及び試験 14701）

試験 310882 では、重篤な有害事象は認められなかった。

試験 308683、試験 311642 及び試験 14701 における重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-35、表 2.7.4.2- 36 及び表 2.7.4.2- 37 に示し、その一覧表をそれぞれ表 2.7.4.7- 13、表 2.7.4.7- 14 及び表 2.7.4.7- 15 に示す。

試験 308683 では、重篤な有害事象は、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（本剤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。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は 3 例（全被験者のうち 0.3%）に認められ、いずれも本剤フレキシブル処方群であった。治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象は、限局性結節性過形成、子宮平滑筋腫及び深部静脈血栓症であった。

試験 311642 では、重篤な有害事象は、合計で 20 例（1.1%）に認められ、投与群別では本剤フレキシブル処方群で 12 例（0.9%）、本剤フレキシブル S&G（Stop and Go）処方群で 6 例（2.6%）及び本剤 28 日間周期処方群で 2 例（0.9%）であった。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。飛行機事故による死亡が 1 例認められた。治験薬との関連性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、本事象により治験薬の投与は中止しなかった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は本剤フレキシブル処方群の 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、うつ病及び乳癌の各 1 例であった。

試験 14701 では、全体で 12 例（2.4%）に重篤な TEAE が認められ、いずれも治験薬との関連はなしと判断された。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た。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 2.7.4.2- 35 重篤な有害事象（試験 308683、FAS）

Preferred term MedDRA version 11.1		Flexible N = 642 (100%)		Extended N = 209 (100%)		28 Days N = 216 (100%)		Overall N = 1067 (100%)	
Any SAE		19	(3.0%)	7	(3.3%)	3	(1.4%)	29	(2.7%)
Abdominal pain	腹痛	2	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(0.2%)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1	(0.2%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)	2	(0.2%)
Asthenia	無力症	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Appendicitis	虫垂炎	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Gynaecological chlamydia infection	婦人科クラミジア感染	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Vulval abscess	外陰部膿瘍	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Concussion	脳振盪	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Fall	転倒・転落	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Foot fracture	足骨折	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Ligament rupture	靭帯断裂	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Postoperative thrombosis	術後血栓症	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Thrombosis	血栓症	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Focal nodular hyperplasia	限局性結節性過形成	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Loss of consciousness	意識消失	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Calculus urinary	尿路結石	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Renal colic	腎仙痛	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Pelvic pain	骨盤痛	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Pelvic peritoneal adhesions	骨盤腹膜癒着症	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Nasal polyps	鼻茸	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Contusion	挫傷	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Perineal abscess	会陰膿瘍	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Road traffic accident	交通事故	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Venous insufficiency	静脈不全	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)	1	(<0.1%)
Bladder neoplasm	膀胱新生物	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.5%)	1	(<0.1%)
Cervix carcinoma stage 0	子宮頚部癌第 0 期	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.5%)	1	(<0.1%)
Rash generalised	全身性皮疹	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.5%)	1	(<0.1%)

SAE: serious adverse event

Flexible: BAY 86-5300 flexible extended regimen group, Extended: BAY 86-5300 extended cycle regimen group, 28 Days: BAY 86-5300 28-day cyclic regimen group

Source: 5.3.5.2.2 A40196/Table 228

表 2.7.4.2- 36 重篤な有害事象（試験 311642、FAS）

Preferred term MedDRA version 12.1		YAZ Flex N = 1406 n (%)	YAZ S&G N = 232 n (%)	YAZ N = 226 n (%)	Overall N = 1864 n (%)
Any SAE		12 (0.9%)	6 (2.6%)	2 (0.9%)	20 (1.1%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (0.4%)	0	1 (<0.1%)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Appendicitis	虫垂炎	2 (0.1%)	0	0	2 (0.1%)
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (0.4%)	0	1 (<0.1%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (0.4%)	0	1 (<0.1%)
Influenza	インフルエンザ	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Pneumonia	肺炎	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	1 (0.4%)	0	1 (<0.1%)
Sepsis	敗血症	0	1 (0.4%)	0	1 (<0.1%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.4%)	0	1 (<0.1%)
Accident	事故	0	0	1 (0.4%)	1 (<0.1%)
Dehydration	脱水	0	1 (0.4%)	0	1 (<0.1%)
Breast cancer	乳癌	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Malignant melanoma	悪性黒色腫	0	1 (0.4%)	0	1 (<0.1%)
Thyroid cancer	甲状腺癌	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Abortion spontaneous	自然流産	2 (0.1%)	0	1 (0.4%)	3 (0.2%)
Depression	うつ病	1 (<0.1%)	1 (0.4%)	0	2 (0.1%)
Renal failure	腎不全	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Pelvic prolapse	骨盤脱	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)

SAE: serious adverse event

YAZ Flex: BAY 86-5300 flexible extended regimen group, YAZ S&G: BAY 86-5300 Flexible extended S&G (Stop and Go) regimen group, YAZ: BAY 86-5300 28-day cyclic regimen group

Source: 5.3.5.2.3 A48294/Table 147

表 2.7.4.2- 37 重篤な有害事象（試験 14701、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0		Activated buzzer N=250 (100%)	De-activated buzzer N=249 (100%)	Total N=499 (100%)
ANY SAE		5 (2.0%)	7 (2.8%)	12 (2.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Ileal stenosis	回腸狭窄	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Meningitis viral	ウイルス性髄膜炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
Road traffic accident	交通事故	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Tendon injury	腱損傷	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Investigations	臨床検査	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Arthroscopy	関節鏡検査	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Otic examination	耳科検査	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
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）	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Cholesteatoma	真珠腫	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Abortion spontaneous	自然流産	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Skin disorder	皮膚障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Mammoplasty	乳房形成	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Vascular disorders	血管障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

SAE: serious adverse event
The activated buzzer group used the CADDY with the acoustic alarm activated and the de-activated buzzer group with deactivated acoustic alarm function.
Note: Adverse events are sorted by primary system organ class (alphabetically) and preferred term (in descending order of total frequency).
Note: A subject is counted only once within each preferred term of any primary system organ class.
Source: 5.3.5.2.4 PH-36986 /Table 14.3.2/1

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、国内第Ⅲ相試験 2 試験（試験 15457 及び試験 16114）で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE 及び特に注目する TEAE〔「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」〕を評価した。

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

(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ける治験薬の投与中止に至った TEAE を、それぞれ表 2.7.4.2- 38 及び表 2.7.4.2- 39 に示す。

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群において、24 週間の比較試験期及びその後の 28 週間の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 13.8%（18 例）及びプラセボ群 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 例であった。52 週間の治験薬投与期において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、凝固検査異常が 3.1%（4 例）、フィブリン D ダイマー増加が 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、凝固検査異常が 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。

ジエノゲスト群では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、表 2.7.4.2- 4）。

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。

表 2.7.4.2- 38 治験薬の投与中止に至った TEAE（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		12 (9.2%)	2 (1.6%)	14 (5.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Nausea	悪心	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Investigations	臨床検査	7 (5.4%)	0	7 (2.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
Headache	頭痛	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Migraine	片頭痛	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Apathy	無感情	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)
Breast pain	乳房痛	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Haemorrhagic ovarian cyst [a]	出血性卵巣嚢胞	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Uterine haemorrhage	子宮出血	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Vascular disorders	血管障害	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)

AE: adverse event, LLT: lowest level term

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 AEs relating to ovarian chocolate cyst and coded to LLT ovarian chocolate cyst.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/ Table 14.3.1/8

表 2.7.4.2- 39 治験薬の投与中止に至った TEAE（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		18 (13.8%)	13 (10.2%)	31 (12.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)
Coagulopathy	凝血異常	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Visual impairment	視力障害	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Nausea	悪心	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Investigations	臨床検査	11 (8.5%)	7 (5.5%)	18 (7.0%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	4 (3.1%)	6 (4.7%)	10 (3.9%)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	3 (2.3%)	0	3 (1.2%)
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.8%)	2 (1.6%)	3 (1.2%)
Headache	頭痛	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Migraine	片頭痛	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Apathy	無感情	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)
Breast pain	乳房痛	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Haemorrhagic ovarian cyst [a]	出血性卵巣嚢胞	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Uterine haemorrhage	子宮出血	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Vascular disorders	血管障害	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)

AE: adverse event, LLT: lowest level term

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 AEs relating to ovarian chocolate cyst and coded to LLT ovarian chocolate cyst.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/ Table 14.9.1/8

(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 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期における治験薬の投与中止に至った TEAE を、それぞれ表 2.7.4.2- 40 及び表 2.7.4.2- 41 に示す。

24 週間の治療期において、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 1.0%（1 例）及び本剤 28 日間周期処方群 5.6%（6 例）であった。

本剤フレキシブル処方群における長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期では、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。

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、血小板数減少が 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　治験薬の投与中止に至った TEAE（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		1 (1.0%)	6 (5.6%)	7 (3.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Nausea	悪心	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Malaise	倦怠感	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Investigations	臨床検査	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Headache	頭痛	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)

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 14.3.1/11

表 2.7.4.2- 41 治験薬の投与中止に至った TEAE（52 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		1 (1.0%)	6 (5.6%)	7 (3.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Nausea	悪心	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Malaise	倦怠感	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Investigations	臨床検査	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Headache	頭痛	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)

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 14.6.1/11

(3) 併合解析

本剤フレキシブル処方群の長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期における治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2- 42 に示す。本剤フレキシブル処方群以外の群を含むすべての治験薬の投与中止に至った TEAE を 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/54（24 週）及び 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/56（52 週）に示す。

併合解析において、治験薬の投与中止に至った TEAE は、凝固検査異常 1.7%（4 例）、フィブリン D ダイマー増加 1.3%（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 0.9%（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、血小板数減少、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 0.4%（1 例）であった。

表 2.7.4.2- 42 治験薬の投与中止に至った TEAE（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		18 (13.8%)	6 (5.8%)	1 (1.0%)	0	19 (8.1%)	6 (3.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Coagulopathy	凝血異常	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Nausea	悪心	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Investigations	臨床検査	11 (8.5%)	4 (3.8%)	1 (1.0%)	0	12 (5.1%)	4 (2.5%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	4 (3.1%)	2 (1.9%)	0	0	4 (1.7%)	2 (1.2%)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	3 (2.3%)	1 (1.0%)	0	0	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.9%)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)	0
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	2 (1.5%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Migraine	片頭痛	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Apathy	無感情	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (1.5%)	0	0	0	2 (0.9%)	0
Breast pain	乳房痛	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Uterine haemorrhage	子宮出血	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

表 2.7.4.2- 42 治験薬の投与中止に至った TEAE（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）

		Study 15457		Study 16114		Pooled	
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		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%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Vascular disorders	血管障害	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

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: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/57

2.7.4.2.1.4.2 特に注目する TEAE

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

血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連すると考えられる TEAE の 52 週までの発現割合を表 2.7.4.2- 43 に示し、24 週までの発現割合を表 2.7.4.7- 16 に示す。

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）、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、プラセボ群の 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 日間周期処方群で 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。

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、プラセボ群と比べてやや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血栓症（血栓塞栓症を含む）のリスクが高くなることは示されなかった。

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 その他の重篤な有害事象」に示し、臨床的評価について以下に示す。

1 例（被験者番号：200300017）は本剤フレキシブル処方群で、投与開始 82 日目に深部静脈血栓症を発現し、112 日目に軽快した。本事象は、臨床検査、心電図検査、造影 CT 検査及び血管・血流超音波検査の結果により診断された。本事象の重症度は高度で、治験薬との関連性ありと判断された。本被験者（年齢 29 歳、BMI 20.7kg/m^2）は、喫煙歴が無く、問診上は血栓症に関連する病歴及び血栓性素因は有していなかったが（血栓性素因についての遺伝学的検査は施行していない）、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。

他の 1 例（被験者番号：200300001）はプラセボ群で、本剤フレキシブル処方に切替え後の投与開始 261 日目（本剤切替え後 87 日目）に発現し、284 日目に軽快した。本事象は、臨床検査、心電図検査、造影 CT 及び血管・血流超音波検査の結果により診断された。本事象の重症度は高度で、治験薬との関連性ありと判断された。本被験者（BMI 19.1kg/m^2）は、喫煙歴が無く、問診上は血栓症に関連する病歴及び血栓性素因は有していなかったが（血栓性素因についての遺伝学的検査は施行していない）、年齢が 45 歳であった。年齢増加は深部静脈血栓症のリスク因子であり[4,5]、40 歳以上での発症率が高くなることが知られており、10 年刻みで深部静脈血栓症のリスクは約 2 倍増加することが知られている[6]。

2 例とも、服用開始後 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。なお、ジエノゲスト群では、血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連すると考えられる TEAE は認められなかった。

表 2.7.4.2- 43　血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連すると考えられる TEAE（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）

AEI grouping level 2 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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		38 (29.2%)	28 (26.9%)	27 (21.1%)	2 (3.8%)	37 (35.2%)	23 (39.0%)	32 (29.9%)	75 (31.9%)	51 (31.3%)
AE related to Thrombosis	血栓症に関連する有害事象	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Monoplegia	単麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Coagulation test abnormality	血液凝固系検査異常	37 (28.5%)	28 (26.9%)	26 (20.3%)	2 (3.8%)	37 (35.2%)	23 (39.0%)	32 (29.9%)	74 (31.5%)	51 (31.3%)
Activated partial thromboplastin time shortened	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Blood fibrinogen increased	血中フィブリノゲン増加	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	2 (1.9%)	1 (1.7%)	0	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	7 (5.4%)	5 (4.8%)	7 (5.5%)	0	0	0	0	7 (3.0%)	5 (3.1%)
Coagulopathy	凝血異常	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	5 (3.8%)	3 (2.9%)	3 (2.3%)	0	7 (6.7%)	2 (3.4%)	6 (5.6%)	12 (5.1%)	5 (3.1%)
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	24 (18.5%)	18 (17.3%)	9 (7.0%)	0	26 (24.8%)	17 (28.8%)	19 (17.8%)	50 (21.3%)	35 (21.5%)
Protein S decreased	プロテインＳ減少	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	4 (3.8%)	4 (6.8%)	2 (1.9%)	5 (2.1%)	5 (3.1%)

表 2.7.4.2- 43 血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連すると考えられる TEAE（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）

		Study 15457				Study 16114			Pooled	
AEI grouping level 2 Preferred term MedDRA version 18.0		YAZ-flex (E) N=130 (100%)	YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
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%)	11 (8.6%)	2 (3.8%)	13 (12.4%)	8 (13.6%)	14 (13.1%)	20 (8.5%)	14 (8.6%)

AE: adverse event, AEI: adverse events of interest

Adverse events are sorted in alphabetical order by preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term.

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/39

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

EP配合剤投与に関連すると考えられるその他のTEAEの52週までの発現割合を表2.7.4.2- 44に示し、24週までの発現割合を表2.7.4.7- 17に示す。

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、プラセボ群の24週までにおける発現割合は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。

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、プラセボ群に比べ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配合剤投与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）。

表 2.7.4.2- 44 EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の TEAE（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）

AEI grouping level 1 AEI grouping level 2 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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
AEs specific for EP product		73 (56.2%)	60 (57.7%)	70 (54.7%)	40 (75.5%)	70 (66.7%)	44 (74.6%)	60 (56.1%)	143 (60.9%)	104 (63.8%)
Nausea	悪心	23 (17.7%)	17 (16.3%)	17 (13.3%)	2 (3.8%)	12 (11.4%)	8 (13.6%)	8 (7.5%)	35 (14.9%)	25 (15.3%)
Nausea	悪心	20 (15.4%)	16 (15.4%)	17 (13.3%)	2 (3.8%)	12 (11.4%)	8 (13.6%)	8 (7.5%)	32 (13.6%)	24 (14.7%)
Vomiting	嘔吐	5 (3.8%)	2 (1.9%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	6 (2.6%)	3 (1.8%)
Headache	頭痛	34 (26.2%)	28 (26.9%)	33 (25.8%)	14 (26.4%)	28 (26.7%)	18 (30.5%)	24 (22.4%)	62 (26.4%)	46 (28.2%)
Headache	頭痛	33 (25.4%)	28 (26.9%)	33 (25.8%)	14 (26.4%)	26 (24.8%)	17 (28.8%)	22 (20.6%)	59 (25.1%)	45 (27.6%)
Migraine	片頭痛	1 (0.8%)	0	0	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (1.7%)	0	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.9%)	0	0
Metrorrhagia or genital bleeding	不正子宮出血又は性器出血	49 (37.7%)	40 (38.5%)	46 (35.9%)	30 (56.6%)	56 (53.3%)	39 (66.1%)	42 (39.3%)	105 (44.7%)	79 (48.5%)
Genital haemorrhage	性器出血	31 (23.8%)	26 (25.0%)	28 (21.9%)	17 (32.1%)	40 (38.1%)	28 (47.5%)	28 (26.2%)	71 (30.2%)	54 (33.1%)
Menorrhagia	月経過多	4 (3.1%)	3 (2.9%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	5 (2.1%)	4 (2.5%)
Menstruation irregular	不規則月経	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	13 (10.0%)	11 (10.6%)	15 (11.7%)	13 (24.5%)	15 (14.3%)	10 (16.9%)	13 (12.1%)	28 (11.9%)	21 (12.9%)
Uterine haemorrhage	子宮出血	2 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Breast cancer	乳癌	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Breast calcifications	乳癌石灰化	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Increase of Triglycerides	トリグリセリド増加	4 (3.1%)	4 (3.8%)	0	0	0	0	0	4 (1.7%)	4 (2.5%)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	4 (3.1%)	4 (3.8%)	0	0	0	0	0	4 (1.7%)	4 (2.5%)

AE: adverse event, AEI: adverse events of interest

Adverse events are sorted in alphabetical order by preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term.

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/47

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

DRSP 投与に関連すると考えられる TEAE として、「高カリウム血症」に関連する TEAE の発現状況を検討した結果、試験 15457 及び試験 16114 共に発現は認められなかった。

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に関連すると考えられる TEAE

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）に関連すると考えられる TEAE の 52 週までの発現割合を表 2.7.4.2- 45 に示し、24 週までの発現割合を表 2.7.4.7- 18 に示す。

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。

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、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）。

表 2.7.4.2- 45　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（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）

AEI grouping level 1 AEI grouping level 2 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 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
AEs related to organic disease in Organic dysmenorrhea		9 (6.9%)	9 (8.7%)	20 (15.6%)	4 (7.5%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	0	11 (4.7%)	11 (6.7%)
Worsen of endometriosis, adenomyosis and fibroid		9 (6.9%)	9 (8.7%)	20 (15.6%)	4 (7.5%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	0	11 (4.7%)	11 (6.7%)
Adenomyosis	腺筋症	0	0	2 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
Endometriosis	子宮内膜症	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Haemorrhagic ovarian cyst	出血性卵巣嚢胞	2 (1.5%)	2 (1.9%)	13 (10.2%)	2 (3.8%)	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	7 (5.4%)	7 (6.7%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	8 (3.4%)	8 (4.9%)

AE: adverse event, AEI: adverse events of interest

Adverse events are sorted in alphabetical order by preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term.

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/47

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別 TEAE の解析

(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）

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群

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ける器官別大分類別の TEAE の発現割合を、それぞれ表 2.7.4.2- 46 及び表 2.7.4.2- 47 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発現割合が 10%以上であった器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」が 36.9%（48 例）、「生殖系および乳房障害」が 36.9%（48 例）、「神経系障害」が 23.1%（30 例）、「胃腸障害」が 20.0%（26 例）及び「臨床検査」が 17.7%（23 例）であった。プラセボ群に比べて本剤フレキシブル処方群で発現割合が 10%以上高かった器官別大分類は、「臨床検査」及び「生殖系および乳房障害」であった。「血管障害」は、プラセボ群では認められなかったが、本剤フレキシブル処方群で 2 例に認められた。

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発現割合が 10%以上であった器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」が 54.6%（71 例）、「生殖系および乳房障害」が 42.3%（55 例）、「神経系障害」が 33.8%（44 例）、「臨床検査」が 31.5%（41 例）、「胃腸障害」が 30.8%（40 例）、「皮膚および皮下組織障害」が 12.3%（16 例）及び「筋骨格系および結合組織障害」が 11.5%（15 例）であった。

表 2.7.4.2- 46 器官別大分類別 TEAE（24 週）（試験 15457、FAS）

Primary system organ class 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%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)
Eye disorders	眼障害	3 (2.3%)	2 (1.6%)	5 (1.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	26 (20.0%)	22 (17.2%)	48 (18.6%)
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%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	48 (36.9%)	53 (41.4%)	101 (39.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (3.1%)	3 (2.3%)	7 (2.7%)
Investigations	臨床検査	23 (17.7%)	7 (5.5%)	30 (11.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (5.4%)	6 (4.7%)	13 (5.0%)
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%)
Nervous system disorders	神経系障害	30 (23.1%)	23 (18.0%)	53 (20.5%)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (3.1%)	1 (0.8%)	5 (1.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	48 (36.9%)	28 (21.9%)	76 (29.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.8%)	2 (1.6%)	7 (2.7%)
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%)
Vascular disorders	血管障害	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/ Table 14.3.1/3

表 2.7.4.2- 47 器官別大分類別 TEAE（52 週）（試験 15457、FAS）

Primary system organ class 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%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (2.3%)	1 (0.8%)	4 (1.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	6 (4.6%)	1 (0.8%)	7 (2.7%)
Eye disorders	眼障害	5 (3.8%)	8 (6.3%)	13 (5.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	40 (30.8%)	40 (31.3%)	80 (31.0%)
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%)
Immune system disorders	免疫系障害	4 (3.1%)	2 (1.6%)	6 (2.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	71 (54.6%)	74 (57.8%)	145 (56.2%)
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%)
Investigations	臨床検査	41 (31.5%)	29 (22.7%)	70 (27.1%)
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%)
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%)
Nervous system disorders	神経系障害	44 (33.8%)	38 (29.7%)	82 (31.8%)
Psychiatric disorders	精神障害	5 (3.8%)	1 (0.8%)	6 (2.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	55 (42.3%)	63 (49.2%)	118 (45.7%)
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%)
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%)
Vascular disorders	血管障害	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/ Table 14.9.1/3

ジエノゲスト群

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ける器官別大分類別の TEAE の発現割合を、それぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 121 及び付表 2.7.6.2.a.1- 122 に示す。

24 週間の比較試験期において、ジエノゲスト群で発現割合が 10%以上であった器官別大分類は、「生殖系および乳房障害」が 54.7%（29 例）、「感染症および寄生虫症」が 37.7%（20 例）、「神経系障害」が 18.9%（10 例）及び「胃腸障害」が 15.1%（8 例）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、ジエノゲスト群で発現割合が 10%以上であった器官別大分類は、「生殖系および乳房障害」が 58.5%（31 例）、「感染症および寄生虫症」が 49.1%（26 例）、「神経系障害」が 32.1%（17 例）、「胃腸障害」が 22.6%（12 例）、「皮膚および皮下組織障害」が 20.8%（11 例）、「筋骨格系および結合組織障害」が 15.1%（8 例）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」が 11.3%（6 例）であった。

(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 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期における器官別大分類別の TEAE の発現割合を、それぞれ表 2.7.4.2- 48 及び表 2.7.4.2- 49 に示す。

24 週間の治療期において、発現割合が 10%以上であった器官別大分類は、本剤フレキシブル処方群では「生殖系および乳房障害」が 51.4%（54 例）、「感染症および寄生虫症」が 38.1%（40 例）、「臨床検査」が 28.6%（30 例）、「神経系障害」が 25.7%（27 例）、「胃腸障害」が 21.0%（22 例）、「筋骨格系および結合組織障害」が 11.4%（12 例）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」が 10.5%（11 例）であった。一方、本剤 28 日間周期処方群では「感染症および寄生虫症」が 43.0%（46 例）、「生殖系および乳房障害」が 42.1%（45 例）、「臨床検査」が 31.8%（34 例）、「神経系障害」が 26.2%（28 例）及び「胃腸障害」が 23.4%（25 例）であった。

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発現割合が 10%以上であった器官別大分類は、「生殖系および乳房障害」が 59.0%（62 例）、「感染症および寄生虫症」が 52.4%（55 例）、「臨床検査」が 35.2%（37 例）、「神経系障害」が 30.5%（32 例）、「胃腸障害」が 25.7%（27 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 14.3%（15 例）及び「筋骨格系および結合組織障害」が 13.3%（14 例）であった。

表 2.7.4.2- 48 器官別大分類別 TEAE（24 週）（試験 16114、SAF）

Primary system organ class 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%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	3 (2.9%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Eye disorders	眼障害	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	22 (21.0%)	25 (23.4%)	47 (22.2%)
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%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	40 (38.1%)	46 (43.0%)	86 (40.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
Investigations	臨床検査	30 (28.6%)	34 (31.8%)	64 (30.2%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
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%)
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%)
Nervous system disorders	神経系障害	27 (25.7%)	28 (26.2%)	55 (25.9%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.0%)	3 (2.8%)	4 (1.9%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	54 (51.4%)	45 (42.1%)	99 (46.7%)
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%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (2.9%)	8 (7.5%)	11 (5.2%)
Vascular disorders	血管障害	3 (2.9%)	0	3 (1.4%)

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

A subject is counted only once within any primary system organ class.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/ Table 14.3.1/4

表 2.7.4.2- 49 器官別大分類別 TEAE（52 週）（試験 16114、SAF）

Primary system organ class 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		99 (94.3%)	97 (90.7%)	196 (92.5%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	4 (3.8%)	1 (0.9%)	5 (2.4%)
Eye disorders	眼障害	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	27 (25.7%)	25 (23.4%)	52 (24.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	15 (14.3%)	9 (8.4%)	24 (11.3%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	55 (52.4%)	46 (43.0%)	101 (47.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (3.8%)	1 (0.9%)	5 (2.4%)
Investigations	臨床検査	37 (35.2%)	34 (31.8%)	71 (33.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	14 (13.3%)	8 (7.5%)	22 (10.4%)
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 (2.9%)	3 (2.8%)	6 (2.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	32 (30.5%)	28 (26.2%)	60 (28.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.0%)	3 (2.8%)	4 (1.9%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	62 (59.0%)	47 (43.9%)	109 (51.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (9.5%)	2 (1.9%)	12 (5.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (5.7%)	8 (7.5%)	14 (6.6%)
Vascular disorders	血管障害	3 (2.9%)	0	3 (1.4%)

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

A subject is counted only once within any primary system organ class.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/ Table 14.6.1/4

(3) 併合解析

併合解析における器官別大分類別の TEAE の発現割合を、表 2.7.4.2- 50（24 週）及び表 2.7.4.2- 51（52 週）に示す。

24 週までの併合解析で発現割合 10%以上であった器官別大分類は、「生殖系および乳房障害」が 43.4%（102 例）、「感染症および寄生虫症」が 37.4%（88 例）、「神経系障害」が 24.3%（57 例）、「臨床検査」が 22.6%（53 例）及び「胃腸障害」が 20.4%（48 例）であった。

52 週までの併合解析で発現割合が 10%以上であった器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」が 53.6%（126 例）、「生殖系および乳房障害」が 49.8%（117 例）、「臨床検査」が 33.2%（78 例）、「神経系障害」が 32.3%（76 例）、「胃腸障害」が 28.5%（67 例）、「筋骨格系および結合組織障害」が 12.3%（29 例）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」が 11.1%（26 例）であった。長期投与期に移行した被験者の併合解析での器官別大分類の発現割合は 52 週までの併合解析と同程度であった。

表 2.7.4.2- 50　器官別大分類別 TEAE（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）

Primary system organ class MedDRA version 18.0		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 at least one such adverse event		102 (78.5%)	96 (91.4%)	198 (84.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (0.9%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.5%)	3 (2.9%)	5 (2.1%)
Eye disorders	眼障害	3 (2.3%)	1 (1.0%)	4 (1.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	26 (20.0%)	22 (21.0%)	48 (20.4%)
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%)	11 (10.5%)	16 (6.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	48 (36.9%)	40 (38.1%)	88 (37.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (3.1%)	2 (1.9%)	6 (2.6%)
Investigations	臨床検査	23 (17.7%)	30 (28.6%)	53 (22.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (1.0%)	1 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (5.4%)	12 (11.4%)	19 (8.1%)
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%)	2 (1.9%)	5 (2.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	30 (23.1%)	27 (25.7%)	57 (24.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (3.1%)	1 (1.0%)	5 (2.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.5%)	0	2 (0.9%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	48 (36.9%)	54 (51.4%)	102 (43.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.8%)	8 (7.6%)	13 (5.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	10 (7.7%)	3 (2.9%)	13 (5.5%)
Vascular disorders	血管障害	2 (1.5%)	3 (2.9%)	5 (2.1%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary system organ class.
A subject is counted only once within any primary system organ class.
Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/18

表 2.7.4.2- 51 器官別大分類別 TEAE（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 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%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (2.3%)	2 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	4 (1.7%)	3 (1.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	6 (4.6%)	5 (4.8%)	4 (3.8%)	2 (3.4%)	10 (4.3%)	7 (4.3%)
Eye disorders	眼障害	5 (3.8%)	5 (4.8%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	7 (3.0%)	7 (4.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	40 (30.8%)	32 (30.8%)	27 (25.7%)	21 (35.6%)	67 (28.5%)	53 (32.5%)
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%)	10 (9.6%)	15 (14.3%)	8 (13.6%)	26 (11.1%)	18 (11.0%)
Immune system disorders	免疫系障害	4 (3.1%)	4 (3.8%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	5 (2.1%)	5 (3.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	71 (54.6%)	66 (63.5%)	55 (52.4%)	34 (57.6%)	126 (53.6%)	100 (61.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (3.1%)	2 (1.9%)	4 (3.8%)	4 (6.8%)	8 (3.4%)	6 (3.7%)
Investigations	臨床検査	41 (31.5%)	32 (30.8%)	37 (35.2%)	23 (39.0%)	78 (33.2%)	55 (33.7%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	15 (11.5%)	14 (13.5%)	14 (13.3%)	7 (11.9%)	29 (12.3%)	21 (12.9%)
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%)	8 (7.7%)	3 (2.9%)	1 (1.7%)	11 (4.7%)	9 (5.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	44 (33.8%)	37 (35.6%)	32 (30.5%)	21 (35.6%)	76 (32.3%)	58 (35.6%)
Psychiatric disorders	精神障害	5 (3.8%)	4 (3.8%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	6 (2.6%)	5 (3.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	55 (42.3%)	45 (43.3%)	62 (59.0%)	43 (72.9%)	117 (49.8%)	88 (54.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (6.9%)	7 (6.7%)	10 (9.5%)	7 (11.9%)	19 (8.1%)	14 (8.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	16 (12.3%)	14 (13.5%)	6 (5.7%)	4 (6.8%)	22 (9.4%)	18 (11.0%)
Vascular disorders	血管障害	2 (1.5%)	1 (1.0%)	3 (2.9%)	3 (5.1%)	5 (2.1%)	4 (2.5%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary system organ class.
A subject is counted only once within any primary system organ class.
Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/20

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

2.7.6.2（試験 15457）及び 2.7.6.3（試験 16114）に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

(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）

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群における、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血液学的検査パラメータが異常高値を示した被験者をそれぞれ表 2.7.4.3- 1 及び表 2.7.4.3- 2 に、異常低値を示した被験者をそれぞれ表 2.7.4.3- 3 及び表 2.7.4.3- 4 に示し、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ける血液学的検査パラメータのベースラインからの変化をそれぞれ表 2.7.4.3- 5 及び表 2.7.4.3- 6 に示す。臨床検査値の基準値一覧は 5.3.5.1.2 に示す（5.3.5.1.2 15457_add/Table 3.1/1）。

24 週間の比較試験期において、血液学的検査のパラメータで異常高値又は異常低値を示した割合は本剤フレキシブル処方群とプラセボ群で数値的に差が無かった。また、血液学的検査の各パラメータの平均値にベースラインからの大きな変化は認められなかった。

本剤フレキシブル処方群における 52 週間の治験薬投与期での結果は、24 週間の比較試験期と同様であった。

なお、ジエノゲスト群における結果は、5.3.5.1.1 に示す（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.4/1 、 14.6.4/2 、 14.6.4/26 ～ 14.6.4/30 、 14.11.4/1 、 14.11.4/2 、 14.11.4/26 ～ 14.11.4/30）。

表 2.7.4.3- 1 血液学的検査パラメータが異常高値を示した被験者（24 週）（試験 15457、FAS）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (N=130) Num/Den(%)	Placebo (N=128) Num/Den(%)	TOTAL (N=258) Num/Den(%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	0/130	1/126 (0.8%)	1/256 (0.4%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	0/130	0/126	0/256
Erythrocytes (T/L) in Blood	1/129 (0.8%)	2/127 (1.6%)	3/256 (1.2%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	1/128 (0.8%)	4/126 (3.2%)	5/254 (2.0%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	4/124 (3.2%)	5/124 (4.0%)	9/248 (3.6%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.4/1

表 2.7.4.3- 2 血液学的検査パラメータが異常高値を示した被験者（52 週）（試験 15457、FAS）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (N=130) Num/Den(%)	Placebo (N=128) Num/Den(%)	TOTAL (N=258) Num/Den(%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	2/130 (1.5%)	2/126 (1.6%)	4/256 (1.6%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	1/130 (0.8%)	1/126 (0.8%)	2/256 (0.8%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	1/129 (0.8%)	3/127 (2.4%)	4/256 (1.6%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	3/128 (2.3%)	9/126 (7.1%)	12/254 (4.7%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	5/124 (4.0%)	7/124 (5.6%)	12/248 (4.8%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.4/1

表 2.7.4.3- 3 血液学的検査パラメータが異常低値を示した被験者（24 週）（試験 15457、FAS）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (N=130) Num/Den(%)	Placebo (N=128) Num/Den(%)	TOTAL (N=258) Num/Den(%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	6/116 (5.2%)	15/116 (12.9%)	21/232 (9.1%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	5/113 (4.4%)	11/113 (9.7%)	16/226 (7.1%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	9/126 (7.1%)	14/123 (11.4%)	23/249 (9.2%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	4/126 (3.2%)	14/121 (11.6%)	18/247 (7.3%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	1/130 (0.8%)	1/127 (0.8%)	2/257 (0.8%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.4/2

表 2.7.4.3- 4 血液学的検査パラメータが異常低値を示した被験者（52 週）（試験 15457、FAS）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (N=130) Num/Den(%)	Placebo (N=128) Num/Den(%)	TOTAL (N=258) Num/Den(%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	8/116 (6.9%)	21/116 (18.1%)	29/232 (12.5%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	8/113 (7.1%)	17/113 (15.0%)	25/226 (11.1%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	10/126 (7.9%)	16/123 (13.0%)	26/249 (10.4%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	13/126 (10.3%)	16/121 (13.2%)	29/247 (11.7%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	1/130 (0.8%)	2/127 (1.6%)	3/257 (1.2%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.4/2

表 2.7.4.3- 5　血液学的検査パラメータのベースラインからの変化（24 週）（試験 15457、FAS）

	BAY 86-5300									Placebo								
	visit 4			visit 10			Change from visit 4			visit 4			visit 10			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Hematocrit (%)	130	38.38	3.32	104	38.66	2.36	104	0.17	2.90	128	38.47	3.17	111	37.99	3.53	111	-0.41	2.68
Hemoglobin (g/dL)	130	12.60	1.39	104	12.77	0.89	104	0.12	1.12	128	12.62	1.26	111	12.38	1.30	111	-0.22	0.97
Erythrocytes (T/L)	130	4.371	0.306	104	4.315	0.329	104	-0.056	0.253	128	4.366	0.327	111	4.308	0.382	111	-0.045	0.252
Leukocytes (GIGA/L)	130	5.592	1.327	104	5.555	1.167	104	-0.087	1.029	128	5.737	1.425	111	5.334	1.508	111	-0.344	1.347
Platelets (GIGA/L)	130	265.1	63.5	104	266.9	51.7	104	0.8	45.5	128	256.9	55.2	111	258.4	56.5	111	3.2	38.9

SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.4/26-14.3.4/30

表 2.7.4.3- 6　血液学的検査パラメータのベースラインからの変化（52 週）（試験 15457、FAS）

	BAY 86-5300									Placebo								
	visit 4			visit 17/ Treatment discontinuation			Change from visit 4			visit 4			visit 17/ Treatment discontinuation			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Hematocrit (%)	130	38.38	3.32	130	38.49	2.86	130	0.11	3.19	128	38.47	3.17	126	38.44	2.68	126	0.01	2.57
Hemoglobin (g/dL)	130	12.60	1.39	130	12.71	1.07	130	0.11	1.23	128	12.62	1.26	126	12.62	1.02	126	0.02	0.96
Erythrocytes (T/L)	130	4.371	0.306	130	4.289	0.349	130	-0.081	0.274	128	4.366	0.327	126	4.320	0.340	126	-0.042	0.252
Leukocytes (GIGA/L)	130	5.592	1.327	130	5.548	1.408	130	-0.044	1.127	128	5.737	1.425	126	5.790	2.053	126	0.101	2.038
Platelets (GIGA/L)	130	265.1	63.5	130	271.3	54.3	130	6.2	41.7	128	256.9	55.2	126	265.9	54.6	126	8.5	38.3

SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.4/26-14.9.4/30

(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 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期において、血液学的検査パラメータが異常高値を示した被験者をそれぞれ表 2.7.4.3- 7 及び表 2.7.4.3- 8 に、異常低値を示した被験者をそれぞれ表 2.7.4.3- 9 及び表 2.7.4.3- 10 に示し、24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期における血液学的検査パラメータのベースラインからの変化をそれぞれ表 2.7.4.3- 11 及び表 2.7.4.3- 12 に示す。臨床検査値の基準値一覧は 5.3.5.1.4 に示す（5.3.5.1.4 16114_add/Table 3.1/1）。

24 週間の治療期において、血液学的検査のパラメータで異常高値又は異常低値を示した割合は本剤フレキシブル処方群と本剤 28 日間周期処方群で数値的に差が無かった。また、血液学的検査の各パラメータの平均値にベースラインからの大きな変化は認められなかった。

本剤フレキシブル処方群における 52 週間の治験薬投与期での結果は、24 週間の治療期と同様であった。

表 2.7.4.3- 7　血液学的検査パラメータが異常高値を示した被験者（24 週）（試験 16114、SAF）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105) Num/Den(%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107) Num/Den(%)	TOTAL (N=212) Num/Den(%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	1/104 (1.0%)	1/104 (1.0%)	2/208 (1.0%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	0/105	1/104 (1.0%)	1/209 (0.5%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	0/104	1/105 (1.0%)	1/209 (0.5%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	4/105 (3.8%)	2/102 (2.0%)	6/207 (2.9%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	3/101 (3.0%)	2/103 (1.9%)	5/204 (2.5%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.4/1

表 2.7.4.3- 8 血液学的検査パラメータが異常高値を示した被験者（52 週）（試験 16114、SAF）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105) Num/Den(%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107) Num/Den(%)	TOTAL (N=212) Num/Den(%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	2/104 (1.9%)	1/104 (1.0%)	3/208 (1.4%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	1/105 (1.0%)	1/104 (1.0%)	2/209 (1.0%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	2/104 (1.9%)	1/105 (1.0%)	3/209 (1.4%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	4/105 (3.8%)	2/102 (2.0%)	6/207 (2.9%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	6/101 (5.9%)	2/103 (1.9%)	8/204 (3.9%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.4/1

表 2.7.4.3- 9 血液学的検査パラメータが異常低値を示した被験者（24 週）（試験 16114、SAF）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105) Num/Den(%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107) Num/Den(%)	TOTAL (N=212) Num/Den(%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	9/102 (8.8%)	4/103 (3.9%)	13/205 (6.3%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	3/101 (3.0%)	3/102 (2.9%)	6/203 (3.0%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	3/105 (2.9%)	4/106 (3.8%)	7/211 (3.3%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	6/104 (5.8%)	8/104 (7.7%)	14/208 (6.7%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	1/105 (1.0%)	0/104	1/209 (0.5%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.4/2

表 2.7.4.3- 10　血液学的検査パラメータが異常低値を示した被験者（52 週）（試験 16114、SAF）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105) Num/Den(%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107) Num/Den(%)	TOTAL (N=212) Num/Den(%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	9/102 (8.8%)	4/103 (3.9%)	13/205 (6.3%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	3/101 (3.0%)	3/102 (2.9%)	6/203 (3.0%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	4/105 (3.8%)	4/106 (3.8%)	8/211 (3.8%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	9/104 (8.7%)	8/104 (7.7%)	17/208 (8.2%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	1/105 (1.0%)	0/104	1/209 (0.5%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.4/2

表 2.7.4.3- 11　血液学的検査パラメータのベースラインからの変化（24 週）（試験 16114、SAF）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen)									BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)								
	visit 4			visit 10 / Treatment discontinuation during treatment phase			Change from visit 4			visit 4			visit 10/ Treatment discontinuation during treatment phase			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Hematocrit (%)	105	39.08	2.51	105	38.48	2.23	105	-0.60	2.06	107	39.22	2.59	106	39.03	2.49	106	-0.22	2.44
Hemoglobin (g/dL)	105	12.91	0.97	105	12.83	0.79	105	-0.08	0.81	107	12.96	0.99	106	13.00	0.92	106	0.03	0.91
Erythrocytes (T/L)	105	4.400	0.275	105	4.304	0.271	105	-0.096	0.224	107	4.397	0.282	106	4.346	0.284	106	-0.051	0.253
Leukocytes (GIGA/L)	105	6.062	1.341	105	5.551	1.459	105	-0.511	1.488	107	6.083	1.656	106	5.484	1.369	106	-0.585	1.387
Platelets (GIGA/L)	105	265.7	54.5	105	266.2	59.2	105	0.5	38.2	107	259.4	56.0	106	263.3	45.6	106	4.0	39.1

SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.4/24-14.3.4/28

表 2.7.4.3- 12　血液学的検査パラメータのベースラインからの変化（52 週）（試験 16114、SAF）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen)								
	visit 4			visit 17 / Treatment discontinuation during long-term phase			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Hematocrit (%)	105	39.08	2.51	59	38.88	2.21	59	0.03	2.64
Hemoglobin (g/dL)	105	12.91	0.97	59	13.17	0.79	59	0.33	1.05
Erythrocytes (T/L)	105	4.400	0.275	59	4.409	0.313	59	0.003	0.213
Leukocytes (GIGA/L)	105	6.062	1.341	59	5.514	1.397	59	-0.464	1.157
Platelets (GIGA/L)	105	265.7	54.5	59	271.2	57.9	59	-6.2	40.4

SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.4/24-14.6.4/28

(3)　併合解析

長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期において、血液学的検査パラメータが異常高値を示した被験者を表 2.7.4.3- 13 に、異常低値を示した被験者を表 2.7.4.3- 14 に示し、長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期における血液学的検査パラメータのベースラインからの変化を表 2.7.4.3- 15 に示す。

長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期において、併合解析で血液学的検査のパラメータで異常高値又は異常低値を示した割合は疾患ごとに数値的に差は無かった。また、血液学的検査の各パラメータの平均値にベースラインからの大きな変化は認められなかった。なお、長期投与期に移行した被験者のみの併合解析でも同様であった。

なお、24 週間の比較試験期における結果は、5.3.5.3.1 に示す（5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.5/1、1.5/3、1.5/30～1.5/34）。

表 2.7.4.3- 13 血液学的検査パラメータが異常高値を示した被験者（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	
Laboratory test	YAZ-flex (E) (N=130) Num/Den(%)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104) Num/Den(%)	YAZ-flex (Dys) (N=105) Num/Den(%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59) Num/Den(%)	Yaz-flex 52w (N=235) Num/Den(%)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163) Num/Den(%)
HEMATOLOGY						
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	2/130 (1.5%)	2/104 (1.9%)	2/104 (1.9%)	1/ 59 (1.7%)	4/234 (1.7%)	3/163 (1.8%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	1/130 (0.8%)	1/104 (1.0%)	1/105 (1.0%)	1/ 59 (1.7%)	2/235 (0.9%)	2/163 (1.2%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	1/129 (0.8%)	1/104 (1.0%)	2/104 (1.9%)	2/ 59 (3.4%)	3/233 (1.3%)	3/163 (1.8%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	3/128 (2.3%)	3/102 (2.9%)	4/105 (3.8%)	0/ 59	7/233 (3.0%)	3/161 (1.9%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	5/124 (4.0%)	4/ 99 (4.0%)	6/101 (5.9%)	4/ 56 (7.1%)	11/225 (4.9%)	8/155 (5.2%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.
The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.
Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.5/2

表 2.7.4.3- 14 血液学的検査パラメータが異常低値を示した被験者（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	
Laboratory test	YAZ-flex (E) (N=130) Num/Den(%)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104) Num/Den(%)	YAZ-flex (Dys) (N=105) Num/Den(%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59) Num/Den(%)	Yaz-flex 52w (N=235) Num/Den(%)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163) Num/Den(%)
HEMATOLOGY						
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	8/116 (6.9%)	6/ 93 (6.5%)	9/102 (8.8%)	8/ 58 (13.8%)	17/218 (7.8%)	14/151 (9.3%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	8/113 (7.1%)	7/ 91 (7.7%)	3/101 (3.0%)	3/ 57 (5.3%)	11/214 (5.1%)	10/148 (6.8%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	10/126 (7.9%)	9/101 (8.9%)	4/105 (3.8%)	3/ 59 (5.1%)	14/231 (6.1%)	12/160 (7.5%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	13/126 (10.3%)	10/101 (9.9%)	9/104 (8.7%)	8/ 58 (13.8%)	22/230 (9.6%)	18/159 (11.3%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	1/130 (0.8%)	1/104 (1.0%)	1/105 (1.0%)	0/ 59	2/235 (0.9%)	1/163 (0.6%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.
The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.
Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.5/4

表 2.7.4.3- 15　血液学的検査パラメータのベースラインからの変化（52 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）

	Pooled: Yaz-flex 52w									Pooled: Yaz-flex 52w (long term phase)								
	visit 4			Final evaluation visit			Change from visit 4			visit 4			Final evaluation visit			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Hematocrit (%)	235	38.69	3.00	235	38.67	2.59	235	-0.03	2.83	163	38.62	2.88	163	38.67	2.68	163	0.05	3.03
Hemoglobin (g/dL)	235	12.74	1.23	235	12.86	0.97	235	0.12	1.11	163	12.72	1.21	163	12.91	0.99	163	0.19	1.19
Erythrocytes (T/L)	235	4.384	0.292	235	4.324	0.330	235	-0.059	0.250	163	4.384	0.284	163	4.327	0.349	163	-0.058	0.261
Leukocytes (GIGA/L)	235	5.802	1.351	235	5.578	1.417	235	-0.224	1.234	163	5.764	1.336	163	5.541	1.373	163	-0.223	1.132
Platelets (GIGA/L)	235	265.3	59.5	235	268.7	56.6	235	3.3	41.4	163	270.2	62.2	163	273.3	55.9	163	3.1	41.0

SD: standard deviation

Visit 17 will be presented as "Final evaluation visit (Fin. ev. vis.)" for both studies.

For YAZ-cyclic patients and YAZ-flex patients who did not enter the long term treatment period in study 16114, visit 10 will be presented as "Final evaluation visit (Fin. ev. vis.)".

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.5/68-1.5/72

2.7.4.3.2 血液生化学的検査

(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）

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群における、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血液生化学的検査パラメータが異常高値を示した被験者をそれぞれ表 2.7.4.3- 16 及び表 2.7.4.3- 17 に、異常低値を示した被験者をそれぞれ表 2.7.4.3- 18 及び表 2.7.4.3- 19 に示し、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ける血液生化学的検査パラメータのベースラインからの変化をそれぞれ表 2.7.4.3- 20 及び表 2.7.4.3- 21 に示す。臨床検査値の基準値一覧は 5.3.5.1.2 に示す（5.3.5.1.2 15457_add/Table 3.1/1）。

24 週間の比較試験期において、血液生化学的検査のパラメータで異常高値を示した被験者の割合がいずれかの群で 10%以上、又はプラセボ群に比べて本剤フレキシブル処方群で 10%以上高かったパラメータは、トリグリセリド（本剤フレキシブル処方群 37.2%、プラセボ群 12.8%）、コレステロール（本剤フレキシブル処方群 13.8%、プラセボ群 11.1%）及び CA125（本剤フレキシブル処方群 4.9%、プラセボ群 13.4%）であった。プラセボ群におけるこれらの異常高値を示した被験者の割合の本剤に切替え後の変化は、トリグリセリドが 12.8%→37.6%、コレステロールが 11.1%→24.8%であり、CA125 は 13.4%→15.5%であった。また、これらのパラメータの来院 4 から来院 10 までの変化量（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群で、トリグリセリドがそれぞれ 64.95±91.06mg/dL 及び－2.43±47.48mg/dL、コレステロールがそれぞれ 6.54 ± 22.83mg/dL 及び 0.50 ± 19.86mg/dL、CA125 がそれぞれ－9.0±18.1U/mL 及び 13.1±6.3U/mL であった。

24 週間の比較試験期において、血液生化学的検査のパラメータで異常低値を示した被験者の割合がいずれかの群で 10%以上、又はプラセボ群に比べて本剤フレキシブル処方群で 10%以上高かったパラメータは、鉄（本剤フレキシブル処方群 25.5%、プラセボ群 45.2%）、ALP（本剤フレキシブル処方群 23.3%、プラセボ群 2.5%）、血中尿素窒素（本剤フレキシブル処方群 13.7%、プラセボ群 12.2%）及びトリグリセリド（本剤フレキシブル処方群 4.4%、プラセボ群 36.6%）であった。プラセボ群におけるこれらの異常低値を示した被験者の割合の本剤に切替え後の変化は、鉄が 45.2%→52.4%、ALP が 2.5%→23.0%、血中尿素窒素が 12.2%→15.4%及びトリグリセリドが 36.6%→40.6%であった。また、これらのパラメータの来院 4 から来院 10 までの変化量（平均値±SD）は、上述した異常高値に関するパラメータ以外では、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群で、鉄がそれぞれ 16.0±61.7μg/dL 及び－5.5±49.7μg/dL、ALP がそれぞれ－36.3±28.7U/L 及び－1.5±26.3U/L、血中尿素窒素がそれぞれ－0.3±2.7mg/dL 及び－0.4±2.7mg/dL であった。

本剤フレキシブル処方群における 52 週間の治験薬投与期での結果は、24 週間の比較試験期と同様であった。

なお、ジエノゲスト群における結果は、5.3.5.1.1 に示す（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.4/1、14.6.4/2、14.6.4/5～14.6.4/25、14.11.4/1、14.11.4/2、14.11.4/5～14.11.4/25）。

表 2.7.4.3- 16 血液生化学的検査パラメータが異常高値を示した被験者（24 週）（試験 15457、FAS）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (N=130) Num/Den(%)	Placebo (N=128) Num/Den(%)	TOTAL (N=258) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Calcium (mg/dL) in Serum	0/130	0/127	0/257
Phosphate (mg/dL) in Serum	2/129 (1.6%)	2/122 (1.6%)	4/251 (1.6%)
Sodium (mmol/L) in Serum	0/130	0/127	0/257
Potassium (mmol/L) in Serum	5/129 (3.9%)	2/127 (1.6%)	7/256 (2.7%)
Chloride (mmol/L) in Serum	1/128 (0.8%)	0/127	1/255 (0.4%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	6/130 (4.6%)	1/124 (0.8%)	7/254 (2.8%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	3/129 (2.3%)	4/124 (3.2%)	7/253 (2.8%)
Protein (g/dL) in Serum	0/130	1/126 (0.8%)	1/256 (0.4%)
Albumin (g/dL) in Serum	0/130	0/127	0/257
C Reactive Protein (mg/dL) in Serum	11/124 (8.9%)	11/123 (8.9%)	22/247 (8.9%)
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	1/128 (0.8%)	0/125	1/253 (0.4%)
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	1/129 (0.8%)	1/124 (0.8%)	2/253 (0.8%)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	1/127 (0.8%)	1/124 (0.8%)	2/251 (0.8%)
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	0/129	1/127 (0.8%)	1/256 (0.4%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	0/130	0/127	0/257
Bilirubin (mg/dL) in Serum	3/125 (2.4%)	1/126 (0.8%)	4/251 (1.6%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	16/116 (13.8%)	13/117 (11.1%)	29/233 (12.4%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	42/113 (37.2%)	15/117 (12.8%)	57/230 (24.8%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	9/128 (7.0%)	5/122 (4.1%)	14/250 (5.6%)
Iron (ug/dL) in Serum	11/121 (9.1%)	6/122 (4.9%)	17/243 (7.0%)
Cancer Antigen 125 (U/mL) in Blood	5/102 (4.9%)	13/ 97 (13.4%)	18/199 (9.0%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.4/1

表 2.7.4.3- 17 血液生化学的検査パラメータが異常高値を示した被験者（52 週）（試験 15457、FAS）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (N=130) Num/Den(%)	Placebo (N=128) Num/Den(%)	TOTAL (N=258) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Calcium (mg/dL) in Serum	1/130 (0.8%)	2/127 (1.6%)	3/257 (1.2%)
Phosphate (mg/dL) in Serum	3/129 (2.3%)	5/122 (4.1%)	8/251 (3.2%)
Sodium (mmol/L) in Serum	1/130 (0.8%)	0/127	1/257 (0.4%)
Potassium (mmol/L) in Serum	8/129 (6.2%)	2/127 (1.6%)	10/256 (3.9%)
Chloride (mmol/L) in Serum	2/128 (1.6%)	6/127 (4.7%)	8/255 (3.1%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	7/130 (5.4%)	3/124 (2.4%)	10/254 (3.9%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	4/129 (3.1%)	5/124 (4.0%)	9/253 (3.6%)
Protein (g/dL) in Serum	0/130	1/126 (0.8%)	1/256 (0.4%)
Albumin (g/dL) in Serum	0/130	0/127	0/257
C Reactive Protein (mg/dL) in Serum	17/124 (13.7%)	23/123 (18.7%)	40/247 (16.2%)
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	3/128 (2.3%)	4/125 (3.2%)	7/253 (2.8%)
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	4/129 (3.1%)	4/124 (3.2%)	8/253 (3.2%)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	3/127 (2.4%)	4/124 (3.2%)	7/251 (2.8%)
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	0/129	1/127 (0.8%)	1/256 (0.4%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	0/130	0/127	0/257
Bilirubin (mg/dL) in Serum	3/125 (2.4%)	1/126 (0.8%)	4/251 (1.6%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	22/116 (19.0%)	29/117 (24.8%)	51/233 (21.9%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	58/113 (51.3%)	44/117 (37.6%)	102/230 (44.3%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	16/128 (12.5%)	22/122 (18.0%)	38/250 (15.2%)
Iron (ug/dL) in Serum	18/121 (14.9%)	18/122 (14.8%)	36/243 (14.8%)
Cancer Antigen 125 (U/mL) in Blood	6/102 (5.9%)	15/ 97 (15.5%)	21/199 (10.6%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.4/1

表 2.7.4.3- 18 血液生化学的検査パラメータが異常低値を示した被験者（24 週）（試験 15457、FAS）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (N=130) Num/Den(%)	Placebo (N=128) Num/Den(%)	TOTAL (N=258) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Calcium (mg/dL) in Serum	8/128 (6.3%)	2/124 (1.6%)	10/252 (4.0%)
Phosphate (mg/dL) in Serum	4/128 (3.1%)	1/127 (0.8%)	5/255 (2.0%)
Sodium (mmol/L) in Serum	2/130 (1.5%)	1/127 (0.8%)	3/257 (1.2%)
Potassium (mmol/L) in Serum	1/129 (0.8%)	2/126 (1.6%)	3/255 (1.2%)
Chloride (mmol/L) in Serum	0/130	0/127	0/257
Creatinine (mg/dL) in Serum	0/129	0/124	0/253
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	17/124 (13.7%)	15/123 (12.2%)	32/247 (13.0%)
Protein (g/dL) in Serum	5/124 (4.0%)	9/123 (7.3%)	14/247 (5.7%)
Albumin (g/dL) in Serum	2/130 (1.5%)	0/127	2/257 (0.8%)
C Reactive Protein (mg/dL) in Serum	0/130	0/125	0/255
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/130	1/127 (0.8%)	1/257 (0.4%)
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	1/130 (0.8%)	1/127 (0.8%)	2/257 (0.8%)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	0/130	0/127	0/257
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	11/124 (8.9%)	8/120 (6.7%)	19/244 (7.8%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	30/129 (23.3%)	3/122 (2.5%)	33/251 (13.1%)
Bilirubin (mg/dL) in Serum	10/129 (7.8%)	5/127 (3.9%)	15/256 (5.9%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	6/114 (5.3%)	11/114 (9.6%)	17/228 (7.5%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	4/ 90 (4.4%)	37/101 (36.6%)	41/191 (21.5%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	0/129	2/127 (1.6%)	2/256 (0.8%)
Iron (ug/dL) in Serum	25/ 98 (25.5%)	38/ 84 (45.2%)	63/182 (34.6%)
Cancer Antigen 125 (U/mL) in Blood	0/130	0/125	0/255

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.4/2

表 2.7.4.3- 19 血液生化学的検査パラメータが異常低値を示した被験者（52 週）（試験 15457、FAS）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (N=130) Num/Den(%)	Placebo (N=128) Num/Den(%)	TOTAL (N=258) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Calcium (mg/dL) in Serum	10/128 (7.8%)	5/124 (4.0%)	15/252 (6.0%)
Phosphate (mg/dL) in Serum	5/128 (3.9%)	8/127 (6.3%)	13/255 (5.1%)
Sodium (mmol/L) in Serum	4/130 (3.1%)	1/127 (0.8%)	5/257 (1.9%)
Potassium (mmol/L) in Serum	2/129 (1.6%)	4/126 (3.2%)	6/255 (2.4%)
Chloride (mmol/L) in Serum	2/130 (1.5%)	0/127	2/257 (0.8%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	1/129 (0.8%)	1/124 (0.8%)	2/253 (0.8%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	27/124 (21.8%)	19/123 (15.4%)	46/247 (18.6%)
Protein (g/dL) in Serum	14/124 (11.3%)	15/123 (12.2%)	29/247 (11.7%)
Albumin (g/dL) in Serum	6/130 (4.6%)	6/127 (4.7%)	12/257 (4.7%)
C Reactive Protein (mg/dL) in Serum	0/130	0/125	0/255
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/130	1/127 (0.8%)	1/257 (0.4%)
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	1/130 (0.8%)	1/127 (0.8%)	2/257 (0.8%)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	0/130	0/127	0/257
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	15/124 (12.1%)	12/120 (10.0%)	27/244 (11.1%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	33/129 (25.6%)	28/122 (23.0%)	61/251 (24.3%)
Bilirubin (mg/dL) in Serum	11/129 (8.5%)	8/127 (6.3%)	19/256 (7.4%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	9/114 (7.9%)	15/114 (13.2%)	24/228 (10.5%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	6/ 90 (6.7%)	41/101 (40.6%)	47/191 (24.6%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	0/129	2/127 (1.6%)	2/256 (0.8%)
Iron (ug/dL) in Serum	33/ 98 (33.7%)	44/ 84 (52.4%)	77/182 (42.3%)
Cancer Antigen 125 (U/mL) in Blood	0/130	0/125	0/255

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.4/2

表 2.7.4.3- 20 血液生化学的検査パラメータのベースラインからの変化（24 週）（試験 15457、FAS）

	BAY 86-5300									Placebo								
	visit 4			visit 10			Change from visit 4			visit 4			visit 10			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Calcium (mg/dL)	130	8.812	0.348	104	8.846	0.327	104	0.034	0.354	128	8.802	0.326	111	8.815	0.311	111	0.045	0.329
Phosphate (mg/dL)	130	3.486	0.425	104	3.301	0.447	104	-0.184	0.503	128	3.595	0.491	111	3.592	0.409	111	0.011	0.482
Sodium (mmol/L)	130	138.5	1.5	104	138.0	1.4	104	-0.5	1.8	128	138.5	1.3	111	138.4	1.3	111	0.0	1.5
Potassium (mmol/L)	130	4.154	0.332	104	4.174	0.297	104	0.013	0.307	128	4.101	0.305	111	4.123	0.293	111	0.018	0.298
Chloride (mmol/L)	130	104.3	1.8	104	103.9	1.7	104	-0.4	2.3	128	103.9	1.6	111	104.0	1.8	111	0.0	1.9
Creatinine (mg/dL)	130	0.603	0.068	104	0.637	0.080	104	0.034	0.057	128	0.609	0.089	111	0.609	0.077	111	0.003	0.055
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	130	12.1	3.2	104	11.6	2.8	104	-0.3	2.7	128	12.3	3.0	111	11.9	2.9	111	-0.4	2.7
Protein (g/dL)	130	7.118	0.373	104	7.054	0.353	104	-0.056	0.347	128	7.123	0.391	111	7.085	0.393	111	-0.005	0.396
Albumin (g/dL)	130	4.36	0.26	104	4.14	0.22	104	-0.22	0.21	128	4.36	0.24	111	4.31	0.23	111	-0.02	0.24
C Reactive Protein (mg/dL)	130	0.088	0.163	104	0.168	0.244	104	0.085	0.284	128	0.063	0.050	111	0.129	0.373	111	0.064	0.379
Aspartate Aminotransferase (U/L)	130	18.15	5.02	104	17.95	5.32	104	0.17	4.33	128	18.40	5.94	111	17.95	4.28	111	-0.68	6.32
Alanine Aminotransferase (U/L)	130	14.89	7.59	104	14.06	6.35	104	-0.59	6.60	128	15.82	10.74	111	14.41	5.74	111	-1.84	10.51
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	130	17.7	12.1	104	17.5	11.2	104	-0.4	7.3	128	17.1	14.8	111	16.0	6.4	111	-1.5	14.0
Lactate Dehydrogenase (U/L)	130	151.4	25.5	104	148.7	27.6	104	-2.6	13.7	128	149.4	19.8	111	151.8	21.3	111	2.1	15.6
Alkaline Phosphatase (U/L)	130	170.7	42.6	104	134.8	33.8	104	-36.3	28.7	128	160.5	36.4	111	160.8	36.0	111	-1.5	26.3
Bilirubin (mg/dL)	130	0.602	0.254	104	0.504	0.227	104	-0.106	0.214	128	0.557	0.181	111	0.550	0.191	111	0.009	0.180
Cholesterol (mg/dL)	130	182.43	29.89	104	189.39	27.64	104	6.54	22.83	128	183.20	25.58	111	183.63	25.99	111	0.50	19.86
Triglycerides (mg/dL)	130	85.91	56.83	104	153.36	122.48	104	64.95	91.06	128	82.14	43.75	111	80.63	49.17	111	-2.43	47.48
HDL Cholesterol (mg/dL)	130	65.44	12.34	104	72.71	11.27	104	7.37	9.27	128	67.63	12.77	111	65.99	13.38	111	-1.45	8.66
Iron (ug/dL)	130	81.3	48.6	104	95.9	45.3	104	16.0	61.7	128	79.6	47.5	111	72.7	40.9	111	-5.5	49.7
Cancer Antigen 125 (U/mL)	130	28.3	27.9	104	19.6	21.5	104	-9.0	18.1	128	26.1	25.4	111	39.5	61.8	111	13.1	46.3

SD: standard deviation

Below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) substituted by the corresponding LLOQ or ULOQ.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.4/5-14.3.4/13, 14.3.4/15-14.3.4/25, 16.1.9.1.3.1/1

表 2.7.4.3- 21 血液生化学的検査パラメータのベースラインからの変化（52 週）（試験 15457、FAS）

	BAY 86-5300									Placebo								
	visit 4			visit 17 / Treatment discontinuation			Change from visit 4			visit 4			visit 17 / Treatment discontinuation			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Calcium (mg/dL)	130	8.812	0.348	130	8.875	0.348	130	0.063	0.348	128	8.802	0.326	126	8.817	0.352	126	0.022	0.310
Phosphate (mg/dL)	130	3.486	0.425	130	3.524	0.463	130	0.038	0.488	128	3.595	0.491	126	3.456	0.448	126	-0.134	0.508
Sodium (mmol/L)	130	138.5	1.5	130	138.1	1.5	130	-0.5	1.6	128	138.5	1.3	126	138.0	1.3	126	-0.5	1.6
Potassium (mmol/L)	130	4.154	0.332	130	4.183	0.335	130	0.029	0.340	128	4.101	0.305	126	4.102	0.295	126	0.002	0.290
Chloride (mmol/L)	130	104.3	1.8	130	103.8	1.8	130	-0.6	2.0	128	103.9	1.6	126	104.0	2.1	126	0.1	1.8
Creatinine (mg/dL)	130	0.603	0.068	130	0.627	0.080	130	0.024	0.061	128	0.609	0.089	126	0.631	0.087	126	0.024	0.061
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	130	12.1	3.2	130	11.7	2.8	130	-0.4	2.8	128	12.3	3.0	126	11.9	2.7	126	-0.4	2.6
Protein (g/dL)	130	7.118	0.373	130	7.042	0.378	130	-0.076	0.345	128	7.123	0.391	126	7.025	0.414	126	-0.093	0.360
Albumin (g/dL)	130	4.36	0.26	130	4.17	0.26	130	-0.19	0.20	128	4.36	0.24	126	4.16	0.26	126	-0.20	0.23
C Reactive Protein (mg/dL)	130	0.088	0.163	130	0.150	0.186	130	0.062	0.238	128	0.063	0.050	126	0.257	0.881	126	0.194	0.883
Aspartate Aminotransferase (U/L)	130	18.15	5.02	130	18.95	6.11	130	0.81	6.72	128	18.40	5.94	126	18.37	5.49	126	-0.06	6.34
Alanine Aminotransferase (U/L)	130	14.89	7.59	130	15.19	9.41	130	0.30	10.42	128	15.82	10.74	126	15.15	10.01	126	-0.71	11.93
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	130	17.7	12.1	130	18.1	14.8	130	0.3	14.7	128	17.1	14.8	126	16.4	9.3	126	-0.5	12.4
Lactate Dehydrogenase (U/L)	130	151.4	25.5	130	150.0	23.4	130	-1.5	15.0	128	149.4	19.8	126	149.2	22.7	126	-0.3	17.6
Alkaline Phosphatase (U/L)	130	170.7	42.6	130	139.2	36.5	130	-31.5	30.2	128	160.5	36.4	126	132.9	30.1	126	-27.6	27.6
Bilirubin (mg/dL)	130	0.602	0.254	130	0.520	0.200	130	-0.082	0.236	128	0.557	0.181	126	0.504	0.205	126	-0.049	0.180
Cholesterol (mg/dL)	130	182.43	29.89	130	194.48	29.94	130	12.05	27.15	128	183.20	25.58	126	191.08	31.11	126	7.90	21.55
Triglycerides (mg/dL)	130	85.91	56.83	130	150.28	167.32	130	64.37	138.93	128	82.14	43.75	126	123.51	90.82	126	42.02	77.37
HDL Cholesterol (mg/dL)	130	65.44	12.34	130	74.49	13.34	130	9.05	9.55	128	67.63	12.77	126	74.93	13.88	126	7.16	9.61
Iron (ug/dL)	130	81.3	48.6	130	92.0	37.0	130	10.7	54.5	128	79.6	47.5	126	90.2	47.2	126	10.3	54.9
Cancer Antigen 125 (U/mL)	130	28.3	27.9	130	20.9	25.3	130	-7.3	22.3	128	26.1	25.4	126	31.6	96.5	126	5.4	87.1

SD: standard deviation

Below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) substituted by the corresponding LLOQ or ULOQ.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.4/5-14.9.4/13, 14.9.4/15-14.9.4/25, 16.1.9.1.3.3/1

(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 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期において、血液生化学的検査パラメータが異常高値を示した被験者をそれぞれ表 2.7.4.3- 22 及び表 2.7.4.3- 23 に、異常低値を示した被験者をそれぞれ表 2.7.4.3- 24 及び表 2.7.4.3- 25 に示し、24 週間の治療期及び長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期における血液生化学的検査パラメータのベースラインからの変化をそれぞれ表 2.7.4.3- 26 及び表 2.7.4.3- 27 に示す。臨床検査値の基準値一覧は 5.3.5.1.4 に示す（5.3.5.1.4 16114_add/Table 3.1/1）。

24 週間の治療期において、血液生化学的検査のパラメータで異常高値を示した被験者の割合がいずれかの群で 10%以上であったパラメータは、トリグリセリド（本剤フレキシブル処方群 33.0%、本剤 28 日間周期処方群 18.2%）、HDL コレステロール（本剤フレキシブル処方群 20.0%、本剤 28 日間周期処方群 16.3%）及びコレステロール（本剤フレキシブル処方群 10.8%、本剤 28 日間周期処方群 14.4%）であった。これらのパラメータの来院 4 から来院 10 までの変化量（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、トリグリセリドがそれぞれ 39.21±52.82mg/dL 及び 27.64±61.03mg/dL、HDL コレステロールがそれぞれ 7.51±11.08mg/dL 及び 7.17±9.40mg/dL、コレステロールがそれぞれ 7.99±24.45mg/dL 及び 13.63±20.60mg/dL であった。

24 週間の治療期において、血液生化学的検査のパラメータで異常低値を示した被験者の割合がいずれかの群で 10%以上であったパラメータは、ALP（本剤フレキシブル処方群 26.7%、本剤 28 日間周期処方群 17.8%）、鉄（本剤フレキシブル処方群 25.8%、本剤 28 日間周期処方群 19.8%）、コレステロール（本剤フレキシブル処方群 16.5%、本剤 28 日間周期処方群 14.0%）、血中尿素窒素（本剤フレキシブル処方群 14.6%、本剤 28 日間周期処方群 9.2%）及びトリグリセリド（本剤フレキシブル処方群 6.6%、本剤 28 日間周期処方群 14.1%）であった。これらのパラメータの来院 4 から来院 10 までの変化量（平均値±SD）は、上述した異常高値に関するパラメータ以外では、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群で、ALP がそれぞれ－32.6±27.4U/L 及び－27.7±30.3U/L、鉄がそれぞれ 1.1±48.3μg/dL 及び 8.7±53.7μg/dL、血中尿素窒素がそれぞれ 0.2±2.8mg/dL 及び－0.3±2.9mg/dL であった。

本剤フレキシブル処方群における長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期での結果は、24 週間の治療期と同様であった。

表 2.7.4.3- 22 血液生化学的検査パラメータが異常高値を示した被験者（24 週）（試験 16114、SAF）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105) Num/Den(%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107) Num/Den(%)	TOTAL (N=212) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Calcium (mg/dL) in Serum	1/105 (1.0%)	1/105 (1.0%)	2/210 (1.0%)
Phosphate (mg/dL) in Serum	4/102 (3.9%)	3/102 (2.9%)	7/204 (3.4%)
Sodium (mmol/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Potassium (mmol/L) in Serum	3/104 (2.9%)	2/103 (1.9%)	5/207 (2.4%)
Chloride (mmol/L) in Serum	2/103 (1.9%)	3/105 (2.9%)	5/208 (2.4%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	6/105 (5.7%)	4/104 (3.8%)	10/209 (4.8%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	3/105 (2.9%)	2/105 (1.9%)	5/210 (2.4%)
Protein (g/dL) in Serum	3/105 (2.9%)	4/105 (3.8%)	7/210 (3.3%)
Albumin (g/dL) in Serum	0/105	0/105	0/210
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/104	2/105 (1.9%)	2/209 (1.0%)
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	2/105 (1.9%)	2/105 (1.9%)	4/210 (1.9%)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	5/103 (4.9%)	3/105 (2.9%)	8/208 (3.8%)
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	0/104	0/105	0/209
Bilirubin (mg/dL) in Serum	1/103 (1.0%)	0/103	1/206 (0.5%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	11/102 (10.8%)	14/ 97 (14.4%)	25/199 (12.6%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	33/100 (33.0%)	18/ 99 (18.2%)	51/199 (25.6%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	20/100 (20.0%)	16/ 98 (16.3%)	36/198 (18.2%)
Iron (ug/dL) in Serum	6/100 (6.0%)	7/103 (6.8%)	13/203 (6.4%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/ Table 14.3.4/1

表 2.7.4.3- 23 血液生化学的検査パラメータが異常高値を示した被験者（52 週）（試験 16114、SAF）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105) Num/Den(%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107) Num/Den(%)	TOTAL (N=212) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Calcium (mg/dL) in Serum	2/105 (1.9%)	1/105 (1.0%)	3/210 (1.4%)
Phosphate (mg/dL) in Serum	6/102 (5.9%)	3/102 (2.9%)	9/204 (4.4%)
Sodium (mmol/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Potassium (mmol/L) in Serum	3/104 (2.9%)	2/103 (1.9%)	5/207 (2.4%)
Chloride (mmol/L) in Serum	2/103 (1.9%)	3/105 (2.9%)	5/208 (2.4%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	6/105 (5.7%)	4/104 (3.8%)	10/209 (4.8%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	3/105 (2.9%)	2/105 (1.9%)	5/210 (2.4%)
Protein (g/dL) in Serum	3/105 (2.9%)	4/105 (3.8%)	7/210 (3.3%)
Albumin (g/dL) in Serum	0/105	0/105	0/210
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	1/104 (1.0%)	2/105 (1.9%)	3/209 (1.4%)
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	4/105 (3.8%)	2/105 (1.9%)	6/210 (2.9%)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	7/103 (6.8%)	3/105 (2.9%)	10/208 (4.8%)
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	0/104	0/105	0/209
Bilirubin (mg/dL) in Serum	2/103 (1.9%)	0/103	2/206 (1.0%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	15/102 (14.7%)	14/ 97 (14.4%)	29/199 (14.6%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	42/100 (42.0%)	18/ 99 (18.2%)	60/199 (30.2%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	27/100 (27.0%)	16/ 98 (16.3%)	43/198 (21.7%)
Iron (ug/dL) in Serum	11/100 (11.0%)	7/103 (6.8%)	18/203 (8.9%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/ Table 14.6.4/1

表 2.7.4.3- 24 血液生化学的検査パラメータが異常低値を示した被験者（24 週）（試験 16114、SAF）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105) Num/Den(%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107) Num/Den(%)	TOTAL (N=212) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Calcium (mg/dL) in Serum	3/105 (2.9%)	3/104 (2.9%)	6/209 (2.9%)
Phosphate (mg/dL) in Serum	1/104 (1.0%)	2/104 (1.9%)	3/208 (1.4%)
Sodium (mmol/L) in Serum	1/105 (1.0%)	0/105	1/210 (0.5%)
Potassium (mmol/L) in Serum	0/104	1/104 (1.0%)	1/208 (0.5%)
Chloride (mmol/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Creatinine (mg/dL) in Serum	1/101 (1.0%)	0/104	1/205 (0.5%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	14/ 96 (14.6%)	9/ 98 (9.2%)	23/194 (11.9%)
Protein (g/dL) in Serum	5/101 (5.0%)	7/103 (6.8%)	12/204 (5.9%)
Albumin (g/dL) in Serum	0/104	0/105	0/209
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	0/104	0/105	0/209
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	7/ 93 (7.5%)	5/ 97 (5.2%)	12/190 (6.3%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	27/101 (26.7%)	18/101 (17.8%)	45/202 (22.3%)
Bilirubin (mg/dL) in Serum	7/105 (6.7%)	3/102 (2.9%)	10/207 (4.8%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	14/ 85 (16.5%)	12/ 86 (14.0%)	26/171 (15.2%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	5/ 76 (6.6%)	10/ 71 (14.1%)	15/147 (10.2%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	1/104 (1.0%)	0/105	1/209 (0.5%)
Iron (ug/dL) in Serum	23/ 89 (25.8%)	16/ 81 (19.8%)	39/170 (22.9%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/ Table 14.3.4/2

表 2.7.4.3- 25 血液生化学的検査パラメータが異常低値を示した被験者（52 週）（試験 16114、SAF）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105) Num/Den(%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107) Num/Den(%)	TOTAL (N=212) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Calcium (mg/dL) in Serum	5/105 (4.8%)	3/104 (2.9%)	8/209 (3.8%)
Phosphate (mg/dL) in Serum	2/104 (1.9%)	2/104 (1.9%)	4/208 (1.9%)
Sodium (mmol/L) in Serum	1/105 (1.0%)	0/105	1/210 (0.5%)
Potassium (mmol/L) in Serum	0/104	1/104 (1.0%)	1/208 (0.5%)
Chloride (mmol/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Creatinine (mg/dL) in Serum	2/101 (2.0%)	0/104	2/205 (1.0%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	19/ 96 (19.8%)	9/ 98 (9.2%)	28/194 (14.4%)
Protein (g/dL) in Serum	10/101 (9.9%)	7/103 (6.8%)	17/204 (8.3%)
Albumin (g/dL) in Serum	1/104 (1.0%)	0/105	1/209 (0.5%)
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	0/104	0/105	0/209
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	11/ 93 (11.8%)	5/ 97 (5.2%)	16/190 (8.4%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	29/101 (28.7%)	18/101 (17.8%)	47/202 (23.3%)
Bilirubin (mg/dL) in Serum	8/105 (7.6%)	3/102 (2.9%)	11/207 (5.3%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	14/ 85 (16.5%)	12/ 86 (14.0%)	26/171 (15.2%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	5/ 76 (6.6%)	10/ 71 (14.1%)	15/147 (10.2%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	1/104 (1.0%)	0/105	1/209 (0.5%)
Iron (ug/dL) in Serum	29/ 89 (32.6%)	16/ 81 (19.8%)	45/170 (26.5%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.4/2

表 2.7.4.3- 26 血液生化学的検査パラメータのベースラインからの変化（24 週）（試験 16114、SAF）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen)									BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)								
	visit 4			visit 10 / Treatment discontinuation during treatment phase			Change from visit 4			visit 4			visit 10 / Treatment discontinuation during treatment phase			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Calcium (mg/dL)	105	8.954	0.345	105	8.926	0.368	105	-0.029	0.386	106	8.958	0.329	106	8.969	0.341	105	0.014	0.350
Phosphate (mg/dL)	105	3.705	0.406	105	3.547	0.509	105	-0.158	0.519	106	3.645	0.460	106	3.573	0.434	105	-0.070	0.511
Sodium (mmol/L)	105	138.2	1.3	105	138.7	1.4	105	0.5	1.9	106	138.1	1.3	106	139.0	1.4	105	0.9	1.7
Potassium (mmol/L)	105	4.092	0.296	105	4.191	0.297	105	0.099	0.341	106	4.160	0.350	106	4.203	0.296	105	0.041	0.381
Chloride (mmol/L)	105	104.0	1.9	105	104.4	1.8	105	0.4	2.3	106	103.8	1.8	106	104.1	1.6	105	0.2	2.1
Creatinine (mg/dL)	105	0.593	0.077	105	0.634	0.079	105	0.042	0.054	106	0.605	0.075	106	0.633	0.082	105	0.028	0.061
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	105	11.4	2.6	105	11.5	2.7	105	0.2	2.8	106	12.0	2.9	106	11.8	2.8	105	-0.3	2.9
Protein (g/dL)	105	7.146	0.386	105	7.006	0.419	105	-0.140	0.401	106	7.163	0.348	106	7.066	0.359	105	-0.096	0.366
Albumin (g/dL)	105	4.43	0.25	105	4.20	0.24	105	-0.23	0.26	106	4.45	0.24	106	4.28	0.24	105	-0.17	0.24
Aspartate Aminotransferase (U/L)	105	18.39	6.59	105	17.61	3.45	105	-0.78	6.35	106	17.69	3.85	106	18.12	5.50	105	0.43	5.76
Alanine Aminotransferase (U/L)	105	14.45	5.77	105	14.63	6.36	105	0.18	6.66	106	13.79	5.05	106	14.38	6.97	105	0.57	6.56
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	105	17.0	9.1	105	18.5	10.9	105	1.6	8.5	106	16.6	7.4	106	17.7	9.7	105	1.1	7.6
Lactate Dehydrogenase (U/L)	105	144.5	20.8	105	141.7	20.4	105	-2.8	14.6	106	146.8	18.4	106	147.5	20.5	105	1.1	17.4
Alkaline Phosphatase (U/L)	105	167.2	54.4	105	134.6	50.7	105	-32.6	27.4	106	163.9	37.6	106	136.7	34.3	105	-27.7	30.3
Bilirubin (mg/dL)	105	0.639	0.241	105	0.509	0.175	105	-0.130	0.232	106	0.604	0.238	106	0.504	0.180	105	-0.100	0.214
Cholesterol (mg/dL)	105	174.20	25.50	105	182.19	28.70	105	7.99	24.45	106	174.28	27.79	106	188.09	28.76	105	13.63	20.60
Triglycerides (mg/dL)	105	76.23	45.40	105	115.44	54.41	105	39.21	52.82	106	76.51	58.40	106	104.53	60.76	105	27.64	61.03
HDL Cholesterol (mg/dL)	105	66.68	13.70	105	74.19	14.77	105	7.51	11.08	106	67.10	13.21	106	74.29	14.06	105	7.17	9.40
Iron (ug/dL)	105	90.9	44.1	105	92.0	32.5	105	1.1	48.3	106	83.6	44.3	106	92.5	35.2	105	8.7	53.7

SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.4/5-14.3.4/23

表 2.7.4.3- 27　血液生化学的検査パラメータのベースラインからの変化（52 週）（試験 16114、SAF）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen)								
	visit 4			visit 17 / Treatment discontinuation during long-term treatment phase			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Calcium (mg/dL)	105	8.954	0.345	59	8.917	0.385	59	0.025	0.434
Phosphate (mg/dL)	105	3.705	0.406	59	3.519	0.562	59	-0.175	0.600
Sodium (mmol/L)	105	138.2	1.3	59	138.7	1.4	59	0.7	1.9
Potassium (mmol/L)	105	4.092	0.296	59	4.129	0.322	59	0.064	0.402
Chloride (mmol/L)	105	104.0	1.9	59	103.3	2.0	59	-0.5	2.4
Creatinine (mg/dL)	105	0.593	0.077	59	0.621	0.078	59	0.023	0.059
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	105	11.4	2.6	59	11.6	2.9	59	0.1	2.9
Protein (g/dL)	105	7.146	0.386	59	6.971	0.397	59	-0.173	0.371
Albumin (g/dL)	105	4.43	0.25	59	4.21	0.22	59	-0.22	0.26
Aspartate Aminotransferase (U/L)	105	18.39	6.59	59	17.53	4.11	59	-0.73	8.20
Alanine Aminotransferase (U/L)	105	14.45	5.77	59	14.05	5.23	59	-0.98	6.78
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	105	17.0	9.1	59	17.1	9.5	59	-0.2	7.4
Lactate Dehydrogenase (U/L)	105	144.5	20.8	59	138.9	18.5	59	-6.0	13.9
Alkaline Phosphatase (U/L)	105	167.2	54.4	59	136.6	39.2	59	-34.8	34.2
Bilirubin (mg/dL)	105	0.639	0.241	59	0.500	0.179	59	-0.103	0.216
Cholesterol (mg/dL)	105	174.20	25.50	59	189.66	25.21	59	12.19	22.09
Triglycerides (mg/dL)	105	76.23	45.40	59	125.07	59.51	59	45.49	61.35
HDL Cholesterol (mg/dL)	105	66.68	13.70	59	79.63	15.97	59	11.93	11.35
Iron (ug/dL)	105	90.9	44.1	59	107.9	43.4	59	21.4	59.9

SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.4/5-14.6.4/23

(3)　併合解析

長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期において、血液生化学的検査パラメータが異常高値を示した被験者を表 2.7.4.3- 28 に、異常低値を示した被験者を表 2.7.4.3- 29 に示し、長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期における血液生化学的検査パラメータのベースラインからの変化を表 2.7.4.3- 30 に示す。

長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期において、血液生化学的検査のパラメータで異常高値又は異常低値を示した割合は、疾患間で数値的に差は無かった。

血液生化学的検査のパラメータで異常高値を示した被験者の割合が 10%以上であったパラメータは、トリグリセリド（46.9%）、HDL コレステロール（18.9%）、コレステロール（17.0%）、CRP（13.7%）及び鉄（13.1%）であった。これらのパラメータの来院 4 から最終評価時までの変化量（平均値±SD）は、トリグリセリドが 55.52±110.57mg/dL、HDL コレステロールが 9.31±10.54mg/dL、コレステロールが 11.23±25.26mg/dL、CRP が 0.062±0.238mg/dL 及び鉄が 10.9±54.8μg/dL であった。

血液生化学的検査のパラメータで異常低値を示した被験者の割合が 10%以上であったパラメータは、鉄（33.2%）、ALP（27.0%）、血中尿素窒素（20.9%）、LDH（12.0%）、コレステロール（11.6%）及び総蛋白（10.7%）であった。これらのパラメータの来院 4 から最終評価時までの変化量（平均値±SD）は、上述した異常高値に関するパラメータ以外では、ALP が－32.5±30.3U/L、血中尿素窒素が－0.2±2.8mg/dL、LDH が－2.7±14.8U/L 及び総蛋白が－0.127±0.357g/dL であった。

なお、24 週間の比較試験期における結果は、5.3.5.3.1 に示す（5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.5/1、1.5/3、1.5/9～1.5/29）。

表 2.7.4.3- 28 血液生化学的検査パラメータが異常高値を示した被験者（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	
Laboratory test	YAZ-flex (E) (N=130) Num/Den(%)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104) Num/Den(%)	YAZ-flex (Dys) (N=105) Num/Den(%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59) Num/Den(%)	Yaz-flex 52w (N=235) Num/Den(%)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY						
Calcium (mg/dL) in Serum	1/130 (0.8%)	1/104 (1.0%)	2/105 (1.9%)	1/ 59 (1.7%)	3/235 (1.3%)	2/163 (1.2%)
Phosphate (mg/dL) in Serum	3/129 (2.3%)	3/103 (2.9%)	6/102 (5.9%)	5/ 58 (8.6%)	9/231 (3.9%)	8/161 (5.0%)
Sodium (mmol/L) in Serum	1/130 (0.8%)	1/104 (1.0%)	0/105	0/ 59	1/235 (0.4%)	1/163 (0.6%)
Potassium (mmol/L) in Serum	8/129 (6.2%)	8/103 (7.8%)	3/104 (2.9%)	2/ 58 (3.4%)	11/233 (4.7%)	10/161 (6.2%)
Chloride (mmol/L) in Serum	2/128 (1.6%)	2/102 (2.0%)	2/103 (1.9%)	2/ 57 (3.5%)	4/231 (1.7%)	4/159 (2.5%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	7/130 (5.4%)	7/104 (6.7%)	6/105 (5.7%)	2/ 59 (3.4%)	13/235 (5.5%)	9/163 (5.5%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	4/129 (3.1%)	4/103 (3.9%)	3/105 (2.9%)	3/ 59 (5.1%)	7/234 (3.0%)	7/162 (4.3%)
Protein (g/dL) in Serum	0/130	0/104	3/105 (2.9%)	2/ 59 (3.4%)	3/235 (1.3%)	2/163 (1.2%)
Albumin (g/dL) in Serum	0/130	0/104	0/105	0/ 59	0/235	0/163
C Reactive Protein (mg/dL) in Serum	17/124 (13.7%)	17/100 (17.0%)			17/124 (13.7%)	17/100 (17.0%)
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	3/128 (2.3%)	3/103 (2.9%)	1/104 (1.0%)	1/ 58 (1.7%)	4/232 (1.7%)	4/161 (2.5%)
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	4/129 (3.1%)	3/104 (2.9%)	4/105 (3.8%)	2/ 59 (3.4%)	8/234 (3.4%)	5/163 (3.1%)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	3/127 (2.4%)	3/102 (2.9%)	7/103 (6.8%)	3/ 57 (5.3%)	10/230 (4.3%)	6/159 (3.8%)
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	0/129	0/103	0/105	0/ 59	0/234	0/162
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	0/130	0/104	0/104	0/ 58	0/234	0/162
Bilirubin (mg/dL) in Serum	3/125 (2.4%)	2/ 99 (2.0%)	2/103 (1.9%)	1/ 59 (1.7%)	5/228 (2.2%)	3/158 (1.9%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	22/116 (19.0%)	19/ 94 (20.2%)	15/102 (14.7%)	13/ 57 (22.8%)	37/218 (17.0%)	32/151 (21.2%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	58/113 (51.3%)	50/ 89 (56.2%)	42/100 (42.0%)	26/ 55 (47.3%)	100/213 (46.9%)	76/144 (52.8%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	16/128 (12.5%)	15/103 (14.6%)	27/100 (27.0%)	18/ 55 (32.7%)	43/228 (18.9%)	33/158 (20.9%)
Iron (ug/dL) in Serum	18/121 (14.9%)	15/ 97 (15.5%)	11/100 (11.0%)	6/ 55 (10.9%)	29/221 (13.1%)	21/152 (13.8%)
Cancer Antigen 125 (U/mL) in Blood	6/102 (5.9%)	4/ 82 (4.9%)			6/102 (5.9%)	4/ 82 (4.9%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.5/2

表 2.7.4.3- 29 血液生化学的検査パラメータが異常低値を示した被験者（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	
Laboratory test	YAZ-flex (E) (N=130) Num/Den(%)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104) Num/Den(%)	YAZ-flex (Dys) (N=105) Num/Den(%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59) Num/Den(%)	Yaz-flex 52w (N=235) Num/Den(%)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY						
Calcium (mg/dL) in Serum	10/128 (7.8%)	9/103 (8.7%)	5/105 (4.8%)	3/ 59 (5.1%)	15/233 (6.4%)	12/162 (7.4%)
Phosphate (mg/dL) in Serum	5/128 (3.9%)	2/102 (2.0%)	2/104 (1.9%)	2/ 58 (3.4%)	7/232 (3.0%)	4/160 (2.5%)
Sodium (mmol/L) in Serum	4/130 (3.1%)	4/104 (3.8%)	1/105 (1.0%)	1/ 59 (1.7%)	5/235 (2.1%)	5/163 (3.1%)
Potassium (mmol/L) in Serum	2/129 (1.6%)	2/104 (1.9%)	0/104	0/ 58	2/233 (0.9%)	2/162 (1.2%)
Chloride (mmol/L) in Serum	2/130 (1.5%)	2/104 (1.9%)	0/105	0/ 59	2/235 (0.9%)	2/163 (1.2%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	1/129 (0.8%)	1/103 (1.0%)	2/101 (2.0%)	1/ 57 (1.8%)	3/230 (1.3%)	2/160 (1.3%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	27/124 (21.8%)	24/ 98 (24.5%)	19/ 96 (19.8%)	14/ 55 (25.5%)	46/220 (20.9%)	38/153 (24.8%)
Protein (g/dL) in Serum	14/124 (11.3%)	12/ 98 (12.2%)	10/101 (9.9%)	7/ 58 (12.1%)	24/225 (10.7%)	19/156 (12.2%)
Albumin (g/dL) in Serum	6/130 (4.6%)	5/104 (4.8%)	1/104 (1.0%)	1/ 59 (1.7%)	7/234 (3.0%)	6/163 (3.7%)
C Reactive Protein (mg/dL) in Serum	0/130	0/104			0/130	0/104
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/130	0/104	0/105	0/ 59	0/235	0/163
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	1/130 (0.8%)	1/104 (1.0%)	0/104	0/ 58	1/234 (0.4%)	1/162 (0.6%)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	0/130	0/104	0/105	0/ 59	0/235	0/163
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	15/124 (12.1%)	14/ 99 (14.1%)	11/ 93 (11.8%)	9/ 54 (16.7%)	26/217 (12.0%)	23/153 (15.0%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	33/129 (25.6%)	29/104 (27.9%)	29/101 (28.7%)	15/ 58 (25.9%)	62/230 (27.0%)	44/162 (27.2%)
Bilirubin (mg/dL) in Serum	11/129 (8.5%)	10/103 (9.7%)	8/105 (7.6%)	4/ 59 (6.8%)	19/234 (8.1%)	14/162 (8.6%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	9/114 (7.9%)	8/ 92 (8.7%)	14/ 85 (16.5%)	8/ 49 (16.3%)	23/199 (11.6%)	16/141 (11.3%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	6/ 90 (6.7%)	4/ 73 (5.5%)	5/ 76 (6.6%)	3/ 41 (7.3%)	11/166 (6.6%)	7/114 (6.1%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	0/129	0/103	1/104 (1.0%)	0/ 58	1/233 (0.4%)	0/161
Iron (ug/dL) in Serum	33/ 98 (33.7%)	27/ 78 (34.6%)	29/ 89 (32.6%)	17/ 46 (37.0%)	62/187 (33.2%)	44/124 (35.5%)
Cancer Antigen 125 (U/mL) in Blood	0/130	0/104			0/130	0/104

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.5/4

表 2.7.4.3- 30 血液生化学的検査パラメータのベースラインからの変化（52 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）

	Pooled: Yaz-flex 52w									Pooled: Yaz-flex 52w (long term phase)								
	visit 4			Final evaluation visit			Change from visit 4			visit 4			Final evaluation visit			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Calcium (mg/dL)	235	8.876	0.353	235	8.889	0.367	235	0.013	0.385	163	8.841	0.340	163	8.890	0.374	163	0.049	0.389
Phosphate (mg/dL)	235	3.584	0.430	235	3.517	0.495	235	-0.067	0.538	163	3.560	0.448	163	3.542	0.503	163	-0.018	0.531
Sodium (mmol/L)	235	138.4	1.4	235	138.3	1.5	235	0.0	1.8	163	138.3	1.4	163	138.2	1.5	163	0.0	1.8
Potassium (mmol/L)	235	4.126	0.317	235	4.176	0.326	235	0.049	0.358	163	4.126	0.323	163	4.158	0.340	163	0.031	0.368
Chloride (mmol/L)	235	104.2	1.9	235	103.8	1.9	235	-0.4	2.1	163	104.1	2.0	163	103.6	1.9	163	-0.5	2.2
Creatinine (mg/dL)	235	0.598	0.072	235	0.625	0.079	235	0.027	0.060	163	0.601	0.072	163	0.622	0.081	163	0.021	0.059
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	235	11.8	3.0	235	11.6	2.8	235	-0.2	2.8	163	11.7	3.0	163	11.6	2.9	163	-0.1	2.8
Protein (g/dL)	235	7.130	0.378	235	7.003	0.388	235	-0.127	0.357	163	7.122	0.368	163	7.004	0.387	163	-0.118	0.357
Albumin (g/dL)	235	4.39	0.26	235	4.18	0.25	235	-0.21	0.23	163	4.39	0.25	163	4.19	0.24	163	-0.20	0.23
C Reactive Protein (mg/dL)	130	0.088	0.163	130	0.150	0.186	130	0.062	0.238	104	0.083	0.162	104	0.161	0.201	104	0.078	0.252
Aspartate Aminotransferase (U/L)	235	18.26	5.76	235	18.50	5.20	235	0.24	6.71	163	17.95	6.02	163	18.37	5.77	163	0.42	7.19
Alanine Aminotransferase (U/L)	235	14.69	6.83	235	15.00	8.07	235	0.31	8.79	163	14.79	6.48	163	14.75	6.63	163	-0.03	7.22
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	235	17.4	10.9	235	18.0	13.0	235	0.6	12.1	163	17.7	11.9	163	18.5	14.1	163	0.7	13.4
Lactate Dehydrogenase (U/L)	235	148.3	23.7	235	145.6	22.1	235	-2.7	14.8	163	148.9	24.7	163	145.0	22.3	163	-3.9	14.7
Alkaline Phosphatase (U/L)	235	169.1	48.2	235	136.7	37.7	235	-32.5	30.3	163	171.1	49.8	163	136.8	36.2	163	-34.4	32.5
Bilirubin (mg/dL)	235	0.618	0.248	235	0.514	0.191	235	-0.104	0.236	163	0.607	0.244	163	0.512	0.183	163	-0.096	0.230
Cholesterol (mg/dL)	235	178.75	28.25	235	189.98	29.58	235	11.23	25.26	163	180.91	27.73	163	192.52	28.38	163	11.61	25.78
Triglycerides (mg/dL)	235	81.58	52.15	235	137.10	131.34	235	55.52	110.57	163	85.21	56.32	163	145.90	150.66	163	60.69	127.00
HDL Cholesterol (mg/dL)	235	65.99	12.95	235	75.30	14.69	235	9.31	10.54	163	66.20	13.26	163	76.82	14.76	163	10.63	10.40
Iron (ug/dL)	235	85.6	46.8	235	96.4	38.0	235	10.9	54.8	163	82.3	48.4	163	98.4	39.2	163	16.2	55.0
Cancer Antigen 125 (U/mL) in Blood	130	28.3	27.9	130	20.9	25.3	130	-7.3	22.3	104	28.7	29.4	104	19.1	22.6	104	-9.6	18.6

SD: standard deviation

Lower/Upper limit of quantification will be substituted by this limit.

Visit 17 will be presented as "Final evaluation visit (Fin. ev. vis.)" for both studies.

For YAZ-cyclic patients and YAZ-flex patients who did not enter the long term treatment period in study 16114, visit 10 will be presented as "Final evaluation visit (Fin. ev. vis.)".

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.5/47-1.5/67

2.7.4.3.3 血液凝固系検査パラメータ

(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）

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群において、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血液凝固系検査パラメータが異常高値を示した被験者をそれぞれ表 2.7.4.3- 31 及び表 2.7.4.3- 32 に、異常低値を示した被験者をそれぞれ表 2.7.4.3- 33 及び表 2.7.4.3- 34 に示し、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ける血液凝固系検査パラメータのベースラインからの変化をそれぞれ表 2.7.4.3- 35 及び表 2.7.4.3- 36 に示す。臨床検査値の基準値一覧は 5.3.5.1.2 に示す（5.3.5.1.2 15457_add/Table 3.1/1）。

24 週間の比較試験期において、血液凝固系検査のパラメータで異常高値を示した被験者の割合がいずれかの群で 20%以上、又はプラセボ群に比べて本剤フレキシブル処方群で 10%以上高かったパラメータは、プラスミノーゲン活性（本剤フレキシブル処方群 81.5%、プラセボ群 46.7%）、プロテイン C（本剤フレキシブル処方群 33.1%、プラセボ群 5.7%）、D ダイマー（本剤フレキシブル処方群 21.1%、プラセボ群 9.1%）及びトロンビン-アンチトロンビンⅢ複合体（本剤フレキシブル処方群 35.0%、プラセボ群 31.8%）であった。プラセボ群におけるこれらの異常高値を示した被験者の割合の本剤に切替え後の変化は、それぞれ 46.7%→73.3%、5.7%→28.7%、9.1%→28.1%及び 31.8%→51.8%であった。これらのパラメータの来院 4 から来院 10 までの変化量（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群で、プラスミノーゲン活性がそれぞれ 39.3±15.2 及び 1.2±8.9、プロテイン C がそれぞれ 27.97±13.92%及び 3.46±12.18%、D ダイマーがそれぞれ 0.103±0.329mg/L 及び 0.001 ± 0.267mg/L 、トロンビン-アンチトロンビンⅢ複合体がそれぞれ－0.00077±0.00784μg/mL 及び 0.00044±0.00397μg/mL であった。

24 週間の比較試験期において、血液凝固系検査のパラメータで異常低値を示した被験者の割合が 20%以上、又はプラセボ群に比べて本剤フレキシブル処方群で 10%以上高かったパラメータは、活性化部分トロンボプラスチン時間（本剤フレキシブル処方群 36.0%、プラセボ群 16.7%）及びプロテイン S（本剤フレキシブル処方群 17.3%、プラセボ群 3.9%）であった。プラセボ群におけるこれらの異常低値を示した被験者の割合の本剤に切替え後の変化は、それぞれ 16.7%→35.8%及び 3.9%→23.6%であった。これらのパラメータの来院 4 から来院 10 までの変化量（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群で、活性化部分トロンボプラスチン時間がそれぞれ－2.61±3.06 秒及び－0.10±2.37 秒、プロテイン S がそれぞれ－19.0±13.8%及び 2.3±12.3%であった。

本剤フレキシブル処方群における 52 週間の治験薬投与期での結果は、24 週間の比較試験期と同様であった。

なお、ジエノゲスト群における結果は、5.3.5.1.1 に示す（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.4/1 、 14.6.4/2 、 14.6.4/31 ～ 14.6.4/39 、 14.11.4/1 、 14.11.4/2 、 14.11.4/31 ～ 14.11.4/39）。

表 2.7.4.3- 31 血液凝固系検査パラメータが異常高値を示した被験者（24 週）（試験 15457、FAS）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (N=130) Num/Den(%)	Placebo (N=128) Num/Den(%)	TOTAL (N=258) Num/Den(%)
COAGULATION			
Prothrombin Time (sec) in Plasma	3/125 (2.4%)	4/125 (3.2%)	7/250 (2.8%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	0/126	1/125 (0.8%)	1/251 (0.4%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	36/103 (35.0%)	35/110 (31.8%)	71/213 (33.3%)
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	2/128 (1.6%)	1/126 (0.8%)	3/254 (1.2%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	10/127 (7.9%)	6/126 (4.8%)	16/253 (6.3%)
D-Dimer (mg/L) in Plasma	26/123 (21.1%)	11/121 (9.1%)	37/244 (15.2%)
Protein C (%) in Plasma - Calculated	41/124 (33.1%)	7/122 (5.7%)	48/246 (19.5%)
Protein S (%) in Plasma - Calculated	0/128	0/127	0/255
Plasminogen Activity	22/ 27 (81.5%)	14/ 30 (46.7%)	36/ 57 (63.2%)

sec: second

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.4/1

表 2.7.4.3- 32 血液凝固系検査パラメータが異常高値を示した被験者（52 週）（試験 15457、FAS）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (N=130) Num/Den(%)	Placebo (N=128) Num/Den(%)	TOTAL (N=258) Num/Den(%)
COAGULATION			
Prothrombin Time (sec) in Plasma	9/125 (7.2%)	7/125 (5.6%)	16/250 (6.4%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	6/126 (4.8%)	2/125 (1.6%)	8/251 (3.2%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	51/103 (49.5%)	57/110 (51.8%)	108/213 (50.7%)
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	6/128 (4.7%)	1/126 (0.8%)	7/254 (2.8%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	17/127 (13.4%)	19/126 (15.1%)	36/253 (14.2%)
D-Dimer (mg/L) in Plasma	38/123 (30.9%)	34/121 (28.1%)	72/244 (29.5%)
Protein C (%) in Plasma - Calculated	56/124 (45.2%)	35/122 (28.7%)	91/246 (37.0%)
Protein S (%) in Plasma - Calculated	0/128	0/127	0/255
Plasminogen Activity	22/ 27 (81.5%)	22/ 30 (73.3%)	44/ 57 (77.2%)

sec: second

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.4/1

表 2.7.4.3- 33 血液凝固系検査パラメータが異常低値を示した被験者（24 週）（試験 15457、FAS）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (N=130) Num/Den(%)	Placebo (N=128) Num/Den(%)	TOTAL (N=258) Num/Den(%)
COAGULATION			
Prothrombin Time (sec) in Plasma	3/127 (2.4%)	2/125 (1.6%)	5/252 (2.0%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	40/111 (36.0%)	20/120 (16.7%)	60/231 (26.0%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	0/127	0/127	0/254
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	0/127	2/126 (1.6%)	2/253 (0.8%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	0/127	4/126 (3.2%)	4/253 (1.6%)
D-Dimer (mg/L) in Plasma	0/128	0/127	0/255
Protein C (%) in Plasma - Calculated	0/128	0/127	0/255
Protein S (%) in Plasma - Calculated	22/127 (17.3%)	5/127 (3.9%)	27/254 (10.6%)
Plasminogen Activity	0/123	0/124	0/247

sec: second

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.4/2

表 2.7.4.3- 34 血液凝固系検査パラメータが異常低値を示した被験者（52 週）（試験 15457、FAS）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (N=130) Num/Den(%)	Placebo (N=128) Num/Den(%)	TOTAL (N=258) Num/Den(%)
COAGULATION			
Prothrombin Time (sec) in Plasma	3/127 (2.4%)	6/125 (4.8%)	9/252 (3.6%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	47/111 (42.3%)	43/120 (35.8%)	90/231 (39.0%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	0/127	1/127 (0.8%)	1/254 (0.4%)
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	1/127 (0.8%)	2/126 (1.6%)	3/253 (1.2%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	1/127 (0.8%)	4/126 (3.2%)	5/253 (2.0%)
D-Dimer (mg/L) in Plasma	0/128	0/127	0/255
Protein C (%) in Plasma - Calculated	0/128	1/127 (0.8%)	1/255 (0.4%)
Protein S (%) in Plasma - Calculated	40/127 (31.5%)	30/127 (23.6%)	70/254 (27.6%)
Plasminogen Activity	0/123	0/124	0/247

sec: second

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.4/2

表 2.7.4.3- 35 血液凝固系検査パラメータのベースラインからの変化（24 週）（試験 15457、FAS）

	BAY 86-5300									Placebo								
	visit 4			visit 10			Change from visit 4			visit 4			visit 10			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Prothrombin Time (sec)	128	11.34	0.70	104	11.37	0.72	104	0.07	0.73	128	11.29	0.64	110	11.48	0.66	110	0.22	0.65
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	128	29.94	3.54	104	27.36	3.15	104	-2.61	3.06	128	29.92	3.08	110	29.70	3.04	110	-0.10	2.37
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL)	128	0.00441	0.00682	104	0.00400	0.00403	103	-0.00077	0.00784	128	0.00335	0.00314	110	0.00358	0.00397	110	0.00044	0.00397
Antithrombin (%)	128	103.0	10.9	104	101.3	9.0	104	-2.8	10.3	128	101.8	10.1	110	102.9	9.7	110	1.3	9.2
Fibrinogen (g/L)	128	2.65	0.54	104	2.97	0.56	104	0.31	0.53	128	2.60	0.50	110	2.75	0.63	110	0.14	0.68
D-Dimer (mg/L)	128	0.641	0.242	104	0.737	0.314	103	0.103	0.329	128	0.640	0.203	110	0.635	0.229	110	0.001	0.267
Protein C (%)	128	103.16	17.07	104	132.10	21.99	103	27.97	13.92	128	102.75	16.71	110	106.15	15.75	110	3.46	12.18
Protein S (%)	128	92.4	16.0	104	74.5	14.2	104	-19.0	13.8	128	89.0	14.2	110	91.5	13.8	110	2.3	12.3
Plasminogen Activity	128	107.8	16.4	104	147.7	22.1	104	39.3	15.2	128	106.0	12.7	110	107.2	12.9	110	1.2	8.9

SD: standard deviation, sec: second

Below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) substituted by the corresponding LLOQ or ULOQ.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.4/31, 14.3.4/32, 14.3.4/34, 14.3.4/35, 14.3.4/38, 14.3.4/39, 16.1.9.1.3.1/2, 16.1.9.1.3.1/3, 16.1.9.1.3.1/4

表 2.7.4.3- 36 血液凝固系検査パラメータのベースラインからの変化（52 週）（試験 15457、FAS）

	BAY 86-5300									Placebo								
	visit 4			visit 17 / Treatment discontinuation			Change from visit 4			visit 4			visit 17 / Treatment discontinuation			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Prothrombin Time (sec)	128	11.34	0.70	130	11.44	0.86	128	0.11	0.83	128	11.29	0.64	125	11.52	1.76	125	0.22	1.82
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	128	29.94	3.54	130	28.57	3.88	128	-1.36	3.16	128	29.92	3.08	125	28.91	3.08	125	-1.07	3.03
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL)	128	0.00441	0.00682	130	0.00400	0.00624	128	-0.00045	0.00848	128	0.00335	0.00314	125	0.00353	0.00257	125	0.00018	0.00367
Antithrombin (%)	128	103.0	10.9	130	102.1	11.6	130	-0.9	13.2	128	101.8	10.1	125	100.6	9.4	125	-0.9	10.2
Fibrinogen (g/L)	128	2.65	0.54	130	3.03	0.56	128	0.37	0.55	128	2.60	0.50	125	3.05	0.63	125	0.44	0.66
D-Dimer (mg/L)	128	0.641	0.242	130	0.760	0.609	128	0.123	0.567	128	0.640	0.203	125	0.678	0.262	125	0.037	0.261
Protein C (%)	128	103.16	17.07	130	133.94	23.47	128	30.66	16.28	128	102.75	16.71	125	127.22	23.84	125	25.13	19.52
Protein S (%)	128	92.4	16.0	130	76.3	18.1	130	-16.2	15.9	128	89.0	14.2	125	75.0	18.1	125	-13.6	18.2
Plasminogen Activity	128	107.8	16.4	130	143.1	25.5	128	35.0	18.2	128	106.0	12.7	125	135.9	22.8	125	30.2	19.5

SD: standard deviation, sec: second

Below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) substituted by the corresponding LLOQ or ULOQ.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.4/34, 14.9.4/38, 16.1.9.1.3.3/2-16.1.9.1.3.3/8

(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 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期において、血液凝固系検査パラメータが異常高値を示した被験者をそれぞれ表 2.7.4.3- 37 及び表 2.7.4.3- 38 に、異常低値を示した被験者をそれぞれ表 2.7.4.3- 39 及び表 2.7.4.3- 40 に示し、24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期における血液凝固系検査パラメータのベースラインからの変化をそれぞれ表 2.7.4.3- 41 及び表 2.7.4.3- 42 に示す。臨床検査値の基準値一覧は 5.3.5.1.4 に示す（5.3.5.1.4 16114_add/Table 3.1/1）。

24 週間の治療期において、血液凝固系検査のパラメータで異常高値を示した割合がいずれかの群で 20%以上であったパラメータは、プラスミノーゲン活性（本剤フレキシブル処方群 91.6%、本剤 28 日間周期処方群 81.4%）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体（本剤フレキシブル処方群 38.3%、本剤 28 日間周期処方群 30.4%）、プロテイン C（本剤フレキシブル処方群 27.5%、本剤 28 日間周期処方群 23.8%）及び D ダイマー（本剤フレキシブル処方群 21.2%、本剤 28 日間周期処方群 16.8%）であった。これらのパラメータの来院 4 から来院 10 までの変化量（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、プラスミノーゲン活性がそれぞれ 36.4±15.5%及び 26.3±17.0%、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体がそれぞれ 0.00125±0.00477μg/mL 及び 0.00097±0.00470μg/mL、プロテイン C がそれぞれ 25.71±18.78%及び 21.38±15.64%、D ダイマーがそれぞれ 0.109±0.553mg/L 及び 0.022±0.188mg/L であった。

24 週間の治療期において、血液凝固系検査のパラメータで異常低値を示した被験者の割合がいずれかの群で 20%以上であったパラメータは、プロテイン S（本剤フレキシブル処方群 23.3%、本剤 28 日間周期処方群 11.0%）及び活性化部分トロンビン時間（本剤フレキシブル処方群 23.0%、本剤 28 日間周期処方群 22.8%）であった。これらのパラメータの来院 4 から来院 10 までの変化量（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、プロテイン S がそれぞれ－19.6±16.9%及び－14.5±19.0%、活性化部分トロンビン時間がそれぞれ－1.19±3.30 秒及び－0.62±2.77 秒であった。

本剤フレキシブル処方群における 52 週間の治験薬投与期での結果は、24 週間の治療期と同様であった。

表 2.7.4.3- 37 血液凝固系検査パラメータが異常高値を示した被験者（24 週）（試験 16114、SAF）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105) Num/Den(%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107) Num/Den(%)	TOTAL (N=212) Num/Den(%)
COAGULATION			
Prothrombin Time (sec) in Plasma	2/ 99 (2.0%)	2/ 99 (2.0%)	4/198 (2.0%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	0/103	2/103 (1.9%)	2/206 (1.0%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	36/ 94 (38.3%)	28/ 92 (30.4%)	64/186 (34.4%)
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	0/101	3/101 (3.0%)	3/202 (1.5%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	17/100 (17.0%)	15/100 (15.0%)	32/200 (16.0%)
D-Dimer (mg/L) in Plasma	21/ 99 (21.2%)	17/101 (16.8%)	38/200 (19.0%)
Plasminogen Activity (%) in Plasma - calculated	87/ 95 (91.6%)	79/ 97 (81.4%)	166/192 (86.5%)
Protein C (%) in Plasma - Calculated	28/102 (27.5%)	24/101 (23.8%)	52/203 (25.6%)
Protein S (%) in Plasma - Calculated	0/104	0/104	0/208

sec: second

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/ Table 14.3.4/1

表 2.7.4.3- 38 血液凝固系検査パラメータが異常高値を示した被験者（52 週）（試験 16114、SAF）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105) Num/Den(%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107) Num/Den(%)	TOTAL (N=212) Num/Den(%)
COAGULATION			
Prothrombin Time (sec) in Plasma	2/ 99 (2.0%)	2/ 99 (2.0%)	4/198 (2.0%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	0/103	2/103 (1.9%)	2/206 (1.0%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	39/ 94 (41.5%)	28/ 92 (30.4%)	67/186 (36.0%)
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	1/101 (1.0%)	3/101 (3.0%)	4/202 (2.0%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	21/100 (21.0%)	15/100 (15.0%)	36/200 (18.0%)
D-Dimer (mg/L) in Plasma	21/ 99 (21.2%)	17/101 (16.8%)	38/200 (19.0%)
Plasminogen Activity (%) in Plasma - calculated	88/ 95 (92.6%)	79/ 97 (81.4%)	167/192 (87.0%)
Protein C (%) in Plasma - Calculated	34/102 (33.3%)	24/101 (23.8%)	58/203 (28.6%)
Protein S (%) in Plasma - Calculated	0/104	0/104	0/208

sec: second

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/ Table 14.6.4/1

表 2.7.4.3- 39 血液凝固系検査パラメータが異常低値を示した被験者（24 週）（試験 16114、SAF）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105) Num/Den(%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107) Num/Den(%)	TOTAL (N=212) Num/Den(%)
COAGULATION			
Prothrombin Time (sec) in Plasma	0/104	1/103 (1.0%)	1/207 (0.5%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	23/100 (23.0%)	23/101 (22.8%)	46/201 (22.9%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	2/104 (1.9%)	3/104 (2.9%)	5/208 (2.4%)
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	2/104 (1.9%)	0/104	2/208 (1.0%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	0/104	0/104	0/208
D-Dimer (mg/L) in Plasma	0/104	0/104	0/208
Plasminogen Activity (%) in Plasma - calculated	0/103	0/101	0/204
Protein C (%) in Plasma - Calculated	0/104	0/103	0/207
Protein S (%) in Plasma - Calculated	24/103 (23.3%)	11/100 (11.0%)	35/203 (17.2%)

sec: second

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/ Table 14.3.4/2

表 2.7.4.3- 40 血液凝固系検査パラメータが異常低値を示した被験者（52 週）（試験 16114、SAF）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105) Num/Den(%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107) Num/Den(%)	TOTAL (N=212) Num/Den(%)
COAGULATION			
Prothrombin Time (sec) in Plasma	0/104	1/103 (1.0%)	1/207 (0.5%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	28/100 (28.0%)	23/101 (22.8%)	51/201 (25.4%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	12/104 (11.5%)	3/104 (2.9%)	15/208 (7.2%)
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	2/104 (1.9%)	0/104	2/208 (1.0%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	0/104	0/104	0/208
D-Dimer (mg/L) in Plasma	0/104	0/104	0/208
Plasminogen Activity (%) in Plasma - calculated	0/103	0/101	0/204
Protein C (%) in Plasma - Calculated	0/104	0/103	0/207
Protein S (%) in Plasma - Calculated	29/103 (28.2%)	11/100 (11.0%)	40/203 (19.7%)

sec: second

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/ Table 14.6.4/2

表 2.7.4.3- 41 血液凝固系検査パラメータのベースラインからの変化（24 週）（試験 16114、SAF）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen)									BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)								
	visit 4			visit 10 / Treatment discontinuation during treatment phase			Change from visit 4			visit 4			visit 10 / Treatment discontinuation during treatment phase			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Prothrombin Time (sec)	104	11.68	0.74	104	11.46	0.67	103	-0.20	0.75	106	11.66	0.71	105	11.54	0.72	104	-0.13	0.75
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	104	30.83	3.19	104	29.65	2.91	103	-1.19	3.30	106	30.67	3.18	105	30.17	3.18	104	-0.62	2.77
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL)	104	0.00262	0.00215	104	0.00386	0.00415	103	0.00125	0.00477	106	0.00312	0.00583	105	0.00353	0.00436	104	0.00097	0.00470
Antithrombin (%)	104	105.1	9.2	104	99.8	9.7	103	-5.3	8.0	106	105.7	10.3	105	104.9	10.7	104	-1.0	9.9
Fibrinogen (g/L)	104	2.84	0.58	104	3.17	0.65	103	0.31	0.65	106	2.85	0.59	105	2.96	0.59	104	0.09	0.67
D-Dimer (mg/L)	104	0.635	0.224	104	0.744	0.555	103	0.109	0.553	106	0.602	0.207	105	0.625	0.270	104	0.022	0.188
Protein C (%)	104	103.89	15.52	104	129.95	19.69	103	25.71	18.78	106	105.64	15.68	105	127.29	19.36	104	21.38	15.64
Protein S (%)	104	92.1	15.5	104	72.6	16.9	103	-19.6	16.9	106	92.6	17.9	105	78.2	17.5	104	-14.5	19.0
Plasminogen Activity	104	107.5	13.4	104	144.3	18.6	103	36.4	15.5	106	107.8	13.9	105	134.3	21.3	104	26.3	17.0

SD: standard deviation, sec: second

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.4/29, 14.3.4/30, 14.3.4/32, 14.3.4/33, 14.3.4/35, 14.3.4/36, 14.3.4/37, 14.3.4/41, 14.3.4/42

表 2.7.4.3- 42 血液凝固系検査パラメータのベースラインからの変化（52 週）（試験 16114、SAF）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen)								
	visit 4			visit 17 / Treatment discontinuation during long-term treatment phase			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Prothrombin Time (sec)	104	11.68	0.74	58	11.26	0.59	57	-0.30	0.78
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	104	30.83	3.19	58	29.99	3.15	57	-0.95	3.08
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL)	104	0.00262	0.00215	58	0.00206	0.00143	57	-0.00070	0.00299
Antithrombin (%)	104	105.1	9.2	58	98.6	9.2	57	-6.8	8.4
Fibrinogen (g/L)	104	2.84	0.58	58	3.08	0.62	57	0.18	0.68
D-Dimer (mg/L)	104	0.635	0.224	58	0.593	0.190	57	-0.093	0.304
Protein C (%)	104	103.89	15.52	58	127.33	17.40	57	21.53	16.06
Protein S (%)	104	92.1	15.5	58	74.0	14.4	57	-18.6	14.9
Plasminogen Activity	104	107.5	13.4	58	143.7	18.5	57	34.8	17.5

SD: standard deviation, sec: second

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.4/29, 14.6.4/30, 14.6.4/32, 14.6.4/33, 14.6.4/35, 14.6.4/36, 14.6.4/37, 14.6.4/41, 16.6.4/42

(3) 併合解析

長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期において、血液凝固系検査パラメータが異常高値を示した被験者を表 2.7.4.3- 43 に、異常低値を示した被験者を表 2.7.4.3- 44 に示し、長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期における血液凝固系検査パラメータのベースラインからの変化を表 2.7.4.3- 45 に示す。

長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期において、血液凝固系検査のパラメータで異常高値又は異常低値を示した割合は、疾患間で数値的に差は無かった。

血液凝固系検査のパラメータで異常高値を示した被験者の割合が 20%以上であったパラメータは、プラスミノーゲン活性（90.2%）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体（45.7%）、プロテイン C（39.8%）及び D ダイマー（26.6%）であった。これらのパラメータの来院 4 から最終評価時までの変化量（平均値±SD）は、プラスミノーゲン活性が 35.2±17.6、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体が－0.00008±0.00684 μg/mL、プロテイン C が 27.52±17.24%及び D ダイマーが 0.092±0.551mg/L であった。

異常低値を示した被験者の割合が 20%以上であったパラメータは、活性化部分トロンビン時間（35.5%）及びプロテイン S（30.0%）であった。これらのパラメータの来院 4 から最終評価時までの変化量（平均値±SD）は、活性化部分トロンビン時間が－1.24±3.29 秒及びプロテイン S が－17.5±15.6%であった。

なお、24 週間の比較試験期における結果は、5.3.5.3.1 に示す（5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.5/1、1.5/3、1.5/35～1.5/43）。

表 2.7.4.3- 43 血液凝固系検査パラメータが異常高値を示した被験者（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	
Laboratory test	YAZ-flex (E) (N=130) Num/Den(%)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104) Num/Den(%)	YAZ-flex (Dys) (N=105) Num/Den(%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59) Num/Den(%)	Yaz-flex 52w (N=235) Num/Den(%)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163) Num/Den(%)
COAGULATION						
Prothrombin Time (sec) in Plasma	9/125 (7.2%)	9/102 (8.8%)	2/ 99 (2.0%)	0/ 56	11/224 (4.9%)	9/158 (5.7%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	6/126 (4.8%)	6/101 (5.9%)	0/103	0/ 58	6/229 (2.6%)	6/159 (3.8%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	51/103 (49.5%)	44/ 83 (53.0%)	39/ 94 (41.5%)	21/ 52 (40.4%)	90/197 (45.7%)	65/135 (48.1%)
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	6/128 (4.7%)	5/103 (4.9%)	1/101 (1.0%)	1/ 57 (1.8%)	7/229 (3.1%)	6/160 (3.8%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	17/127 (13.4%)	14/102 (13.7%)	21/100 (21.0%)	15/ 55 (27.3%)	38/227 (16.7%)	29/157 (18.5%)
D-Dimer (mg/L) in Plasma	38/123 (30.9%)	33/ 99 (33.3%)	21/ 99 (21.2%)	9/ 54 (16.7%)	59/222 (26.6%)	42/153 (27.5%)
Plasminogen Activity (%) in Plasma - calculated	22/ 27 (81.5%)	17/ 21 (81.0%)	88/ 95 (92.6%)	52/ 54 (96.3%)	110/122 (90.2%)	69/ 75 (92.0%)
Protein C (%) in Plasma - Calculated	56/124 (45.2%)	51/ 99 (51.5%)	34/102 (33.3%)	22/ 56 (39.3%)	90/226 (39.8%)	73/155 (47.1%)
Protein S (%) in Plasma - Calculated	0/128	0/103	0/104	0/ 58	0/232	0/161

sec: second

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment.
Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.
The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.5/2

表 2.7.4.3- 44　血液凝固系検査パラメータが異常低値を示した被験者（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）

	Study 15457		Study 16114		Pooled	
Laboratory test	YAZ-flex (E) (N=130) Num/Den(%)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104) Num/Den(%)	YAZ-flex (Dys) (N=105) Num/Den(%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59) Num/Den(%)	Yaz-flex 52w (N=235) Num/Den(%)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163) Num/Den(%)
COAGULATION						
Prothrombin Time (sec) in Plasma	3/127 (2.4%)	3/102 (2.9%)	0/104	0/ 58	3/231 (1.3%)	3/160 (1.9%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	47/111 (42.3%)	40/ 88 (45.5%)	28/100 (28.0%)	14/ 56 (25.0%)	75/211 (35.5%)	54/144 (37.5%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	0/127	0/103	12/104 (11.5%)	11/ 58 (19.0%)	12/231 (5.2%)	11/161 (6.8%)
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	1/127 (0.8%)	1/103 (1.0%)	2/104 (1.9%)	1/ 58 (1.7%)	3/231 (1.3%)	2/161 (1.2%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	1/127 (0.8%)	1/102 (1.0%)	0/104	0/ 58	1/231 (0.4%)	1/160 (0.6%)
D-Dimer (mg/L) in Plasma	0/128	0/103	0/104	0/ 58	0/232	0/161
Plasminogen Activity (%) in Plasma - calculated	0/123	0/ 99	0/103	0/ 57	0/226	0/156
Protein C (%) in Plasma - Calculated	0/128	0/103	0/104	0/ 58	0/232	0/161
Protein S (%) in Plasma - Calculated	40/127 (31.5%)	36/103 (35.0%)	29/103 (28.2%)	20/ 57 (35.1%)	69/230 (30.0%)	56/160 (35.0%)

sec: second

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.
The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.5/4

表 2.7.4.3- 45　血液凝固系検査パラメータのベースラインからの変化（52 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）

	Pooled: Yaz-flex 52w									Pooled: Yaz-flex 52w (long term phase)								
	visit 4			Final evaluation visit			Change from visit 4			visit 4			Final evaluation visit			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Prothrombin Time (sec)	232	11.49	0.74	234	11.42	0.79	231	-0.06	0.83	161	11.40	0.70	162	11.40	0.80	160	0.01	0.84
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)	232	30.34	3.41	234	29.07	3.62	231	-1.24	3.29	161	30.37	3.45	162	29.17	3.88	160	-1.17	3.19
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL)	232	0.00361	0.00533	234	0.00354	0.00508	231	-0.00008	0.00684	161	0.00400	0.00619	162	0.00306	0.00348	160	-0.00096	0.00616
Antithrombin (%)	232	104.0	10.2	234	100.7	10.9	231	-3.3	11.5	161	104.6	9.6	162	100.7	10.7	160	-3.8	11.1
Fibrinogen (g/L)	232	2.74	0.56	234	3.06	0.61	231	0.32	0.64	161	2.74	0.57	162	3.10	0.57	160	0.36	0.62
D-Dimer (mg/L)	232	0.638	0.233	234	0.728	0.567	231	0.092	0.551	161	0.650	0.214	162	0.651	0.250	160	0.002	0.297
Protein C (%)	232	103.49	16.36	234	131.24	22.16	231	27.52	17.24	161	104.38	17.67	162	133.66	22.31	160	28.89	16.87
Protein S (%)	232	92.3	15.8	234	74.9	16.9	231	-17.5	15.6	161	93.1	15.9	162	74.7	17.2	160	-18.4	15.5
Plasminogen Activity	232	107.7	15.1	234	143.2	22.9	231	35.2	17.6	161	108.3	16.4	162	145.5	22.8	160	36.8	16.9

SD: standard deviation, sec: second

Lower/Upper limit of quantification will be substituted by this limit.

Visit 17 will be presented as "Final evaluation visit (Fin. ev. vis.)" for both studies.

For YAZ-cyclic patients and YAZ-flex patients who did not enter the long term treatment period in study 16114, visit 10 will be presented as "Final evaluation visit (Fin. ev. vis.)".

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.5/73-1.5/81

2.7.4.3.4　尿検査

本剤フレキシブル処方群の併合解析における尿検査の結果を表 2.7.4.7- 19（24 週）及び表 2.7.4.7- 20（52 週）に示す。

24 週の治療期及び長期投与期を含む 52 週間の長期投与期において、尿検査の項目で臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

なお、試験 15457 の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における結果は、5.3.5.1.1 に示し（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.4/42 、 14.6.4/42 、 14.9.4/42 、 14.11.4/42）、試験 16114 の本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群における結果は、5.3.5.1.3 に示す（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.4/40、14.6.4/40）。

2.7.4.4　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

2.7.4.4.1　バイタルサイン

(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）

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群の、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ける体重、血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数のベースラインからの変化をそれぞれ表 2.7.4.4- 1 及び表 2.7.4.4- 2 に示す。

体重、血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数に臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

なお、ジエノゲスト群における結果は、5.3.5.1.1 に示す（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.5/1～14.6.5/4、14.11.5/1～14.11.5/4）。

表 2.7.4.4- 1 バイタルサインの変化（24 週）（試験 15457、FAS）

	BAY 86-5300									Placebo								
	visit 4			visit 10			Change from visit 4			visit 4			visit 10			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Weight (kg)	130	53.9	8.5	104	54.0	8.4	104	-0.2	1.8	128	53.0	7.1	111	53.7	7.6	111	0.2	1.7
Systolic Blood Pressure (mmHg)	130	111.1	11.8	104	112.8	12.0	104	1.4	11.7	128	111.4	10.6	111	110.6	11.7	111	-0.9	11.1
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	130	66.7	9.1	104	69.3	10.2	104	2.3	10.1	128	66.4	9.2	111	68.1	9.1	111	1.6	7.8
Pulse Rate (BEATS/MIN)	130	77.7	11.2	104	76.7	11.0	104	-1.0	10.5	128	76.3	11.2	111	75.5	12.3	111	-1.1	9.1

MIN: minute, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.5/1-14.3.5/4

表 2.7.4.4- 2 バイタルサインの変化（52 週）（試験 15457、FAS）

	BAY 86-5300									Placebo								
	visit 4			visit 17 / Treatment discontinuation			Change from visit 4			visit 4			visit 17 / Treatment discontinuation			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Weight (kg)	130	53.9	8.5	130	53.9	8.0	130	0.0	2.1	128	53.0	7.1	126	53.1	7.3	126	0.0	2.2
Systolic Blood Pressure (mmHg)	130	111.1	11.8	130	112.9	12.6	130	1.8	12.1	128	111.4	10.6	126	111.8	11.4	126	0.3	11.7
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	130	66.7	9.1	130	68.8	9.5	130	2.1	9.7	128	66.4	9.2	126	69.8	9.0	126	3.3	8.4
Pulse Rate (BEATS/MIN)	130	77.7	11.2	130	78.0	11.3	130	0.3	9.5	128	76.3	11.2	126	77.3	11.3	126	1.0	9.9

MIN: minute, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/1-14.9.5/4

(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 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期における体重、血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数のベースラインからの変化をそれぞれ表 2.7.4.4- 3 及び表 2.7.4.4- 4 に示す。

体重、血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数に臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

表 2.7.4.4- 3 バイタルサインの変化（24 週）（試験 16114、SAF）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen)									BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)								
	visit 4			visit 10 / Treatment discontinuation during treatment phase			Change from visit 4			visit 4			visit 10 / Treatment discontinuation during treatment phase			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Weight (kg)	105	52.6	7.2	105	52.5	7.3	105	-0.1	1.9	107	52.9	7.3	106	52.8	7.4	106	0.0	2.0
Systolic Blood Pressure (mmHg)	105	108.1	9.4	105	109.2	9.7	105	1.0	9.2	107	110.7	10.8	106	110.2	9.4	106	-0.5	10.1
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	105	63.6	7.5	105	65.6	7.8	105	1.9	7.3	107	66.7	8.9	106	67.5	8.1	106	0.6	8.6
Pulse Rate (BEATS/MIN)	105	75.6	10.6	105	76.9	8.6	105	1.3	11.0	107	74.5	10.6	106	76.2	9.6	106	1.6	9.8

MIN: minute, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.5/1-14.3.5/4

表 2.7.4.4- 4 バイタルサインの変化（52 週）（試験 16114、SAF）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen)								
	visit 4			visit 17 / Treatment discontinuation during long-term treatment phase			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Weight (kg)	105	52.6	7.2	59	53.4	7.4	59	0.5	2.1
Systolic Blood Pressure (mmHg)	105	108.1	9.4	59	111.6	8.5	59	1.6	8.1
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	105	63.6	7.5	59	67.8	8.5	59	2.7	8.3
Pulse Rate (BEATS/MIN)	105	75.6	10.6	59	78.5	9.3	59	1.6	10.5

MIN: minute, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.5/1-14.6.5/4

(3)　併合解析

長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期における体重、血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数のベースラインからの変化を表 2.7.4.4- 5 に示す。

体重、血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数に臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

表 2.7.4.4- 5 バイタルサインの変化（52 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）

	Pooled: Yaz-flex 52w									Pooled: Yaz-flex 52w (long term phase)								
	visit 4			Final evaluation visit			Change from visit 4			visit 4			Final evaluation visit			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Weight (kg)	235	53.3	8.0	235	53.5	7.7	235	0.2	2.0	163	53.7	8.2	163	53.9	7.9	163	0.2	2.2
Systolic Blood Pressure (mmHg)	235	109.8	10.9	235	111.8	11.1	235	2.1	10.7	163	110.9	11.0	163	112.6	11.7	163	1.7	11.0
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	235	65.3	8.5	235	67.8	9.0	235	2.5	8.8	163	66.3	8.8	163	68.4	9.4	163	2.1	9.4
Pulse Rate (BEATS/MIN)	235	76.7	10.9	235	77.7	10.2	235	1.0	10.1	163	77.4	10.7	163	78.3	10.7	163	1.0	10.1

MIN: minute, SD: standard deviation

Visit 17 will be presented as "Final evaluation visit" for both studies.

For YAZ-cyclic patients and YAZ-flex patients who did not enter the long term treatment period in study 16114, visit 10 will be presented as "Final evaluation visit".

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/5-1.6/8

2.7.4.4.2 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。

2.7.4.4.3 その他の安全性評価項目

2.7.4.4.3.1 婦人科的検査

(1) 乳房検査

試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析における乳房検査の結果を表 2.7.4.7- 21（24 週）及び表 2.7.4.7- 22（52 週）に示す。

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、以下の試験 16114 の結果から、「異常」と判定された被験者の割合の投与後の増加は、処方の違いによるものではないと考えられた。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の変化（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 14.3%（15/105 例）→16.2%（17/105 例）及び 24.3%（26/107 例）→26.4%（28/106 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 2.9%（3/105 例）→5.7%（6/105 例）及び 4.7%（5/107 例）→6.6%（7/106 例）であり、処方間で差は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.5/5）。

併合解析において、本剤フレキシブル処方群で「異常（重大な所見）」と判定された被験者のうち、治験薬投与後に新たに「異常（重大な所見）」と判定された被験者の内訳は、乳腺線維腺腫 3 例、乳房腫瘤、乳房障害、乳房石灰化及び線維嚢胞性乳腺疾患が各 1 例であり、乳癌を示す兆候は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38012/Listing 16.2.6.2.1/23, 16.2.7.1.2/1, 5.3.5.1.3 PH-38457/Listing 16.2.6.2.1/13, 16.2.7.1.2/1）。

なお、試験 15457 のジエノゲスト群における結果は、5.3.5.1.1 に示す（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.5/5、14.11.5/5）。

(2) 双合診

試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析における双合診の結果を表 2.7.4.7- 23（24 週）及び表 2.7.4.7- 24（52 週）に示す。

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。

なお、試験 15457 のジエノゲスト群における結果は、5.3.5.1.1 に示す（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.5/6、14.11.5/6）。

(3) 経腟超音波検査（TVUS）

試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析における TVUS の結果を表 2.7.4.7- 25（24 週）及び表 2.7.4.7- 26（52 週）に示す。

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。

しかし、以下の試験 16114 の結果から、「異常」と判定された被験者の割合の投与後の増加は、処方の違いによるものではないと考えられた。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）。

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 による異常所見が認められた被験者数の増加が認められた（5.3.5.1.1　PH-38012/Table 14.3.5/7、14.9.5/7）。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。各来院で臨床的に重要な異常所見が新たに認められた被験者を特定した後、これらの被験者において投与開始から来院 10 まで及び来院 10 から来院 17 までに新たに認められた、異常所見と関連する TEAE 及び被験者数を表 2.7.4.4- 6 にまとめた。

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。

表 2.7.4.4- 6　TVUS における異常所見と関連する TEAE（試験 15457、FAS）

来院	群	合計 (n)	新規 (n)	関連するTEAE（新規）			
				子宮筋腫 (n)	子宮腺筋症 (n)	出血性卵巣嚢胞[d] (n)	その他 (n)
10	本剤	5[a]	4	3	0	1	0
	プラセボ	11[b]	10	3	0	6	1
17	本剤	10	7	4	1	1	1
	プラセボ	19	10[c]	3	1	8	0

合計：臨床的に重要な異常所見が認められた被験者数

新規：臨床的に重要な異常所見が前回の TVUS 後に新たに認められた被験者数

関連する TEAE（新規）：来院 10 及び来院 17 で臨床的に重要な異常所見が新たに認められた被験者において、前回の TVUS から当該来院での検査までに報告された異常所見と関連する TEAE

a: うち 2 例は来院 17 で所見が消失

b: うち 1 例は来院 17 で所見が消失

c: うち 2 例は AE として出血性卵巣嚢胞と子宮筋腫の両者が報告された被験者

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。

Source：5.3.5.1.1 PH-38012/ Table 14.9.5/7, Listing 16.2.7.1.2/1, 16.2.6.2.1/21

子宮筋腫は、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。その他に、来院 10 までに卵管水腫がプラセボ群の 1 例で、来院 10 から来院 17 までに子宮ポリープが本剤フレキシブル処方群の 1 例で報告された。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。

子宮内膜症に関連する出血性卵巣嚢胞[f)]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[f)]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 例は本剤に切替え後約 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[f)]が少数例に認められたものの（半年間で 1 例～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。

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。

なお、試験 15457 のジエノゲスト群における結果は、5.3.5.1.1 に示す（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.5/7、14.11.5/7）。

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。

2.7.4.4.3.2　骨密度検査（DXA）

(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）

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群の、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ける骨密度のベースラインからの変化をそれぞれ表 2.7.4.4- 7 及び表 2.7.4.4- 8 に示す。

骨密度の変化量に、本剤フレキシブル処方群とプラセボ群で差は認められなかった。

なお、ジエノゲスト群における結果は、5.3.5.1.1 に示す（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.5/8、14.11.5/8）。

表 2.7.4.4- 7 骨密度（24 週）（試験 15457、FAS）

	BAY 86-5300									Placebo								
	visit 4			visit 10			Change from visit 4			visit 4			visit 10			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Bone Mineral Density Measurement (g/cm^2)	34	1.0318	0.2649	29	1.0228	0.2750	29	0.0038	0.0408	36	0.9745	0.2861	30	0.9723	0.2747	30	0.0040	0.0243

SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.5/8

表 2.7.4.4- 8 骨密度（52 週）（試験 15457、FAS）

	BAY 86-5300									Placebo								
	visit 4			visit 17 / Treatment discontinuation			Change from visit 4			visit 4			visit 17 / Treatment discontinuation			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Bone Mineral Density Measurement (g/cm^2)	34	1.0318	0.2649	34	1.0487	0.2434	34	0.0169	0.0695	36	0.9745	0.2861	35	0.9738	0.2636	35	0.0147	0.0467

SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/8

(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 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間の治験薬投与期における骨密度のベースラインからの変化をそれぞれ表 2.7.4.4- 9 及び表 2.7.4.4- 10 に示す。

骨密度の変化量に、本剤フレキシブル処方群と本剤 28 日間周期処方群で差は認められなかった。

表 2.7.4.4- 9 骨密度（24 週）（試験 16114、SAF）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen)									BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)								
	visit 4			visit 10 / Treatment discontinuation during treatment phase			Change from visit 4			visit 4			visit 10 / Treatment discontinuation during treatment phase			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Bone Mineral Density Measurement (g/cm^2)	27	0.9747	0.1158	27	0.9813	0.1108	27	0.0066	0.0222	35	0.9878	0.1210	35	0.9911	0.1210	35	0.0033	0.0189

SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.5/8

表 2.7.4.4- 10 骨密度（52 週）（試験 16114、SAF）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen)								
	visit 4			visit 17 / Treatment discontinuation during long-term treatment phase			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Bone Mineral Density Measurement (g/cm^2)	27	0.9747	0.1158	19	0.9879	0.1211	19	0.0067	0.0259

SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.5/8

(3)　併合解析

長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期における骨密度のベースラインからの変化を表 2.7.4.4- 11 に示す。

本剤フレキシブル処方群の最終評価時における骨密度のベースライン（来院 4）からの変化量（平均値±SD）は 0.0126±0.0539g/cm^2 であり、臨床上問題となるような変化ではなかった。

表 2.7.4.4- 11 骨密度（52 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）

	Pooled: Yaz-flex 52w									Pooled: Yaz-flex 52w (long term phase)								
	visit 4			Final evaluation visit			Change from visit 4			visit 4			Final evaluation visit			Change from visit 4		
Parameter	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Bone Mineral Density Measurement (g/cm^2)	61	1.0065	0.2126	61	1.0191	0.1979	61	0.0126	0.0539	48	1.0041	0.2328	48	1.0166	0.2151	48	0.0125	0.0604

SD: standard deviation

Visit 17 will be presented as "Final evaluation visit" for both studies.

For YAZ-cyclic patients and YAZ-flex patients who did not enter the long term treatment period in study 16114, visit 10 will be presented as "Final evaluation visit".

Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/20

2.7.4.4.3.3 月経再来までの日数

試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析における月経再来までの日数を、表 2.7.4.4- 12（24 週）及び表 2.7.4.4- 13（52 週）に示す。

長期投与期を含む 52 週間の治験薬投与期において、併合解析での本剤フレキシブル処方群の月経再来までの日数（平均値±SD）は 33.8±9.2 日であった。

表 2.7.4.4- 12 投与終了から月経再来までの日数（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

Treatment group	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
YAZ-flex (E) (N=130)	19	111	32.6	8.0	8	33.0	55
Placebo (N=128)	11	117	35.8	9.0	26	35.0	51
Dienogest (N=53)	6	47	29.5	3.6	25	29.0	36
YAZ-flex (Dys) (N=105)	39	66	33.3	7.6	5	34.0	54
YAZ-cyclic (N=107)	95	12	31.9	7.7	5	31.0	68
Yaz-flex 24w (N=235)	58	177	33.1	7.7	5	33.0	55

Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation
Unit:days
Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/21

表 2.7.4.4- 13 投与終了から月経再来までの日数（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

Treatment group	n	Nmiss	Mean	SD	Min	Median	Max
YAZ-flex (E) (N=130)	100	30	33.3	10.4	7	33.0	80
YAZ-flex (E, long term phase) (N=104)	81	23	33.5	10.9	7	34.0	80
Placebo (N=128)	110	18	34.4	10.0	5	34.0	75
Dienogest (N=53)	18	35	30.8	5.0	25	29.0	45
YAZ-flex (Dys) (N=105)	89	16	34.5	7.7	5	34.0	69
YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59)	50	9	35.4	7.7	23	34.0	69
YAZ-cyclic (N=107)	95	12	31.9	7.7	5	31.0	68
Yaz-flex 52w (N=235)	189	46	33.8	9.2	5	34.0	80
Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)	131	32	34.2	9.8	7	34.0	80

Max: maximum, Min: minimum, SD: standard deviation
Unit:days
Source: 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/23

2.7.4.4.3.4 月経／性器出血

試験 15457 における「月経／性器出血」について、以下に示す。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、2.7.3.B.3.2.2.5 に記載した。

(1) 点状出血又は出血の発現日数

参照期間を 90 日間としたときの点状出血又は出血の発現日数を、表 2.7.4.4- 14（24 週）及び表 2.7.4.4- 15（52 週）に示す。

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における「点状出血又は出血の発現日数」（平均値±SD）は、最初の 90 日間でそれぞれ 27.4±14.7 日、25.1±8.2 日及び 43.4±21.3 日で、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- 14 点状出血又は出血の発現日数（参照期間：90 日）（24 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	27.4	14.7	5	17.0	23.0	36.0	69
	2	71	20.2	13.0	0	12.0	20.0	24.0	73
Placebo (N=128)	1	86	25.1	8.2	12	20.0	23.0	28.0	59
	2	80	22.5	10.6	6	17.0	20.5	26.0	81
Dienogest (N=53)	1	28	43.4	21.3	3	26.5	38.0	66.5	81
	2	32	26.1	25.8	0	5.5	17.5	40.0	89

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

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

表 2.7.4.4- 15 点状出血又は出血の発現日数（参照期間：90 日）（52 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	27.4	14.7	5	17.0	23.0	36.0	69
	2	72	20.5	12.4	1	11.0	20.0	25.5	74
	3	65	22.0	15.9	0	11.0	19.0	30.0	88
	4	58	18.0	15.8	0	7.0	18.0	23.0	85
Placebo (N=128)	1	86	25.1	8.2	12	20.0	23.0	28.0	59
	2	84	21.5	9.7	9	17.0	20.0	24.5	82
	3	71	24.8	10.5	8	18.0	23.0	30.0	63
	4	62	23.5	13.9	1	16.0	21.0	28.0	67
Dienogest (N=53)	1	28	43.4	21.3	3	26.5	38.0	66.5	81
	2	29	26.5	24.7	0	6.0	17.0	41.0	86
	3	28	15.6	22.5	0	0.0	2.5	22.0	80
	4	30	15.2	24.5	0	0.0	2.0	17.0	81

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/10, 14.11.5/10

(2) 出血（点状出血を除く）の発現日数

参照期間を 90 日間としたときの出血（点状出血を除く）の発現日数を、表 2.7.4.4- 16（24 週）及び表 2.7.4.4- 17（52 週）に示す。

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における「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 日で、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 出血（点状出血を除く）の発現日数（参照期間：90 日）（24 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	17.2	9.2	3	11.0	16.0	21.0	49
	2	71	11.3	8.8	0	5.0	10.0	17.0	59
Placebo (N=128)	1	86	19.2	6.0	8	15.0	19.0	21.0	41
	2	80	16.9	7.9	4	12.5	16.0	20.0	59
Dienogest (N=53)	1	28	22.0	11.9	2	15.0	21.5	28.0	55
	2	32	7.6	11.2	0	0.0	3.5	10.0	50

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.5/11、14.6.5/11

表 2.7.4.4- 17 出血（点状出血を除く）の発現日数（参照期間：90 日）（52 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	17.2	9.2	3	11.0	16.0	21.0	49
	2	72	11.5	8.8	0	5.5	10.0	16.5	60
	3	65	11.8	11.6	0	4.0	11.0	15.0	81
	4	58	10.7	11.6	0	3.0	9.5	16.0	73
Placebo (N=128)	1	86	19.2	6.0	8	15.0	19.0	21.0	41
	2	84	16.2	6.8	5	12.0	16.0	18.0	49
	3	71	16.9	8.2	2	11.0	15.0	21.0	50
	4	62	14.4	9.3	0	9.0	13.0	18.0	45
Dienogest (N=53)	1	28	22.0	11.9	2	15.0	21.5	28.0	55
	2	29	7.7	11.2	0	1.0	3.0	8.0	47
	3	28	4.6	8.1	0	0.0	0.0	5.0	31
	4	30	5.3	10.3	0	0.0	0.0	8.0	42

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/11、14.11.5/11

(3) 点状出血のみの発現日数

参照期間を 90 日間としたときの点状出血のみの発現日数を、表 2.7.4.4- 18（24 週）及び表 2.7.4.4- 19（52 週）に示す。

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における「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 日で、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 点状出血のみの発現日数（参照期間：90 日）（24 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	10.2	8.4	0	4.0	8.0	14.0	38
	2	71	9.0	8.1	0	4.0	7.0	11.0	42
Placebo (N=128)	1	86	6.0	5.1	0	3.0	5.0	8.0	27
	2	80	5.6	5.7	0	2.0	4.0	7.0	34
Dienogest (N=53)	1	28	21.4	16.8	1	9.0	14.0	32.0	56
	2	32	18.5	21.9	0	1.5	11.5	25.5	76

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.5/12, 14.6.5/12

表 2.7.4.4- 19 点状出血のみの発現日数（参照期間：90 日）（52 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	10.2	8.4	0	4.0	8.0	14.0	38
	2	72	9.1	7.9	0	4.0	7.0	11.5	41
	3	65	10.3	8.9	0	4.0	8.0	14.0	37
	4	58	7.2	7.4	0	2.0	6.0	9.0	39
Placebo (N=128)	1	86	6.0	5.1	0	3.0	5.0	8.0	27
	2	84	5.3	5.1	0	2.0	4.0	7.0	37
	3	71	7.9	6.2	0	4.0	7.0	12.0	27
	4	62	9.1	8.2	0	3.0	7.5	13.0	37
Dienogest (N=53)	1	28	21.4	16.8	1	9.0	14.0	32.0	56
	2	29	18.8	20.6	0	3.0	10.0	32.0	71
	3	28	11.1	17.3	0	0.0	1.5	14.0	64
	4	30	10.0	18.0	0	0.0	2.0	9.0	68

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/12, 14.11.5/12

(4) 点状出血又は出血の発現回数

参照期間を 90 日間としたときの点状出血又は出血の発現回数を、表 2.7.4.4- 20（24 週）及び表 2.7.4.4- 21（52 週）に示す。

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における「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 回で、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 点状出血又は出血の発現回数（参照期間：90 日）（24 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	2.5	1.2	1	2.0	2.0	3.0	7
	2	71	2.4	1.6	0	1.0	2.0	3.0	7
Placebo (N=128)	1	86	3.1	1.0	1	3.0	3.0	3.0	9
	2	80	3.2	1.1	0	3.0	3.0	4.0	7
Dienogest (N=53)	1	28	2.8	1.7	0	2.0	2.5	4.0	8
	2	32	2.3	2.1	0	0.5	1.5	3.5	7

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.5/13, 14.6.5/13

表 2.7.4.4- 21 点状出血又は出血の発現回数（参照期間：90 日）（52 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	2.5	1.2	1	2.0	2.0	3.0	7
	2	72	2.6	1.4	0	2.0	2.0	3.0	7
	3	65	2.5	1.6	0	1.0	2.0	4.0	7
	4	58	1.9	1.3	0	1.0	2.0	2.0	7
Placebo (N=128)	1	86	3.1	1.0	1	3.0	3.0	3.0	9
	2	84	3.2	0.8	1	3.0	3.0	4.0	6
	3	71	2.8	0.9	1	2.0	3.0	3.0	5
	4	62	2.8	1.4	1	2.0	3.0	3.0	7
Dienogest (N=53)	1	28	2.8	1.7	0	2.0	2.5	4.0	8
	2	29	2.5	2.1	0	1.0	2.0	4.0	7
	3	28	1.5	1.9	0	0.0	1.0	2.0	8
	4	30	1.7	2.2	0	0.0	0.5	3.0	6

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/13, 14.11.5/13

(5) 点状出血又は出血事象の平均期間

参照期間を 90 日間としたときの点状出血又は出血事象の平均期間を、表 2.7.4.4- 22（24 週）及び表 2.7.4.4- 23（52 週）に示す。

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における「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平均期間（参照期間：90 日）（24 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	8.7	4.4	1	6.0	9.0	11.0	27
	2	71	8.0	4.4	0	5.0	8.8	10.0	30
Placebo (N=128)	1	86	6.8	2.5	3	5.3	6.3	7.5	19
	2	80	6.7	5.3	0	5.0	6.0	7.0	50
Dienogest (N=53)	1	28	26.9	25.3	0	10.0	17.5	38.9	91
	2	32	3.7	4.0	0	0.5	3.0	6.3	15

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

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.5/14, 14.6.5/14

表 2.7.4.4- 23 点状出血又は出血事象の平均期間（参照期間：90 日）（52 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	8.7	4.4	1	6.0	9.0	11.0	27
	2	72	8.8	5.9	0	5.5	9.0	10.5	50
	3	65	9.3	8.1	0	5.5	9.0	11.0	56
	4	58	8.6	9.2	0	4.3	8.2	10.5	67
Placebo (N=128)	1	86	6.8	2.5	3	5.3	6.3	7.5	19
	2	84	7.2	7.5	2	5.3	6.3	7.7	73
	3	71	10.1	6.1	3	6.8	9.0	11.0	51
	4	62	9.0	3.7	1	6.7	8.8	10.5	23
Dienogest (N=53)	1	28	27.0	25.3	0	10.0	17.5	40.1	91
	2	29	3.9	3.8	0	1.0	3.3	6.7	15
	3	28	8.0	13.4	0	0.0	2.0	9.9	54
	4	30	7.5	17.5	0	0.0	0.5	5.8	80

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

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/14, 14.11.5/14

(6) 点状出血又は出血事象の最長期間

参照期間を 90 日間としたときの点状出血又は出血事象の最長期間を、表 2.7.4.4- 24（24 週）及び表 2.7.4.4- 25（52 週）に示す。

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における「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 日で、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最長期間（参照期間：90 日）（24 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	11.8	5.7	1	9.0	11.0	13.0	35
	2	71	10.1	5.0	0	9.0	10.0	11.0	35
Placebo (N=128)	1	86	8.6	6.0	5	6.0	7.0	8.0	56
	2	80	7.7	5.2	0	6.0	7.0	8.0	50
Dienogest (N=53)	1	28	45.2	39.6	0	17.0	29.5	68.0	145
	2	32	6.3	7.8	0	0.5	3.5	8.5	29

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

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.5/15, 14.6.5/15

表 2.7.4.4- 25 点状出血又は出血事象の最長期間（参照期間：90 日）（52 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	11.8	5.7	1	9.0	11.0	13.0	35
	2	72	12.1	10.5	0	9.0	11.0	12.0	90
	3	65	12.1	8.3	0	10.0	11.0	13.0	56
	4	58	10.6	10.3	0	8.0	10.0	12.0	67
Placebo (N=128)	1	86	8.6	6.0	5	6.0	7.0	8.0	56
	2	84	8.4	7.5	3	6.0	7.0	9.0	73
	3	71	13.4	7.0	5	10.0	11.0	15.0	51
	4	62	12.1	5.2	1	9.0	11.0	13.0	27
Dienogest (N=53)	1	28	45.5	40.4	0	17.0	29.5	68.0	145
	2	29	7.9	8.9	0	1.0	5.0	11.0	29
	3	28	12.9	22.2	0	0.0	2.0	17.0	105
	4	30	10.7	19.8	0	0.0	0.5	11.0	80

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

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/15, 14.11.5/15

(7) 点状出血又は出血事象の期間の範囲

参照期間を 90 日間としたときの点状出血又は出血事象の期間の範囲を、表 2.7.4.4- 26（24 週）及び表 2.7.4.4- 27（52 週）に示す。

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における「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 日で、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 点状出血又は出血事象の期間の範囲（参照期間：90 日）（24 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	6.0	6.1	0	1.0	3.0	9.0	24
	2	71	3.8	4.7	0	0.0	2.0	8.0	19
Placebo (N=128)	1	86	3.2	6.3	0	1.0	1.5	4.0	53
	2	80	2.1	2.2	0	1.0	1.0	3.0	9
Dienogest (N=53)	1	28	33.5	39.7	0	4.5	22.0	47.5	144
	2	32	4.2	7.5	0	0.0	0.0	5.0	28

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

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.5/16, 14.6.5/16

表 2.7.4.4- 27 点状出血又は出血事象の期間の範囲（参照期間：90 日）（52 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	6.0	6.1	0	1.0	3.0	9.0	24
	2	72	6.0	9.5	0	0.0	2.0	9.0	66
	3	65	5.1	5.6	0	0.0	2.0	9.0	21
	4	58	3.6	6.4	0	0.0	1.0	5.0	41
Placebo (N=128)	1	86	3.2	6.3	0	1.0	1.5	4.0	53
	2	84	2.4	2.5	0	1.0	2.0	3.0	15
	3	71	6.7	5.9	0	3.0	5.0	9.0	28
	4	62	6.0	6.2	0	1.0	3.5	9.0	26
Dienogest (N=53)	1	28	33.9	40.6	0	4.5	22.0	47.5	144
	2	29	6.4	8.7	0	0.0	3.0	7.0	28
	3	28	8.5	20.5	0	0.0	0.0	6.5	102
	4	30	4.8	10.4	0	0.0	0.0	5.0	50

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

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/16, 14.11.5/16

(8) 点状出血のみの発現回数

参照期間を 90 日間としたときの点状出血のみの発現回数を、表 2.7.4.4- 28（24 週）及び表 2.7.4.4- 29（52 週）に示す。

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における「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 回で、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 点状出血のみの発現回数（参照期間：90 日）（24 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	0.7	0.9	0	0.0	0.0	1.0	4
	2	71	0.7	1.2	0	0.0	0.0	1.0	5
Placebo (N=128)	1	86	0.3	0.9	0	0.0	0.0	0.0	6
	2	80	0.2	0.6	0	0.0	0.0	0.0	3
Dienogest (N=53)	1	28	0.9	1.1	0	0.0	1.0	1.0	4
	2	32	1.2	1.6	0	0.0	1.0	2.0	5

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.5/17, 14.6.5/17

表 2.7.4.4- 29 点状出血のみの発現回数（参照期間：90 日）（52 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	0.7	0.9	0	0.0	0.0	1.0	4
	2	72	0.7	1.0	0	0.0	0.0	1.0	5
	3	65	0.7	1.1	0	0.0	0.0	1.0	4
	4	58	0.3	0.8	0	0.0	0.0	0.0	3
Placebo (N=128)	1	86	0.3	0.9	0	0.0	0.0	0.0	6
	2	84	0.2	0.5	0	0.0	0.0	0.0	2
	3	71	0.3	0.5	0	0.0	0.0	1.0	2
	4	62	0.6	1.1	0	0.0	0.0	1.0	5
Dienogest (N=53)	1	28	0.9	1.1	0	0.0	1.0	1.0	4
	2	29	1.3	1.5	0	0.0	1.0	2.0	5
	3	28	0.8	1.5	0	0.0	0.0	1.0	6
	4	30	0.8	1.6	0	0.0	0.0	1.0	6

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/17, 14.11.5/17

(9) 点状出血事象のみの平均期間

参照期間を 90 日間としたときの点状出血事象のみの平均期間を、表 2.7.4.4- 30（24 週）及び表 2.7.4.4- 31（52 週）に示す。

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における「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 日で、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平均期間（参照期間：90 日）（24 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	1.0	1.7	0	0.0	0.0	1.0	10
	2	71	0.8	1.4	0	0.0	0.0	1.0	8
Placebo (N=128)	1	86	0.4	1.0	0	0.0	0.0	0.0	5
	2	80	0.3	0.8	0	0.0	0.0	0.0	6
Dienogest (N=53)	1	28	1.4	2.1	0	0.0	1.0	2.4	10
	2	32	2.2	3.9	0	0.0	1.0	2.6	15

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

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.5/18, 14.6.5/18

表 2.7.4.4- 31 点状出血事象のみの平均期間（参照期間：90 日）（52 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	1.0	1.7	0	0.0	0.0	1.0	10
	2	72	0.8	1.3	0	0.0	0.0	1.5	8
	3	65	1.1	1.9	0	0.0	0.0	2.0	9
	4	58	0.6	2.1	0	0.0	0.0	0.0	14
Placebo (N=128)	1	86	0.4	1.0	0	0.0	0.0	0.0	5
	2	84	0.2	0.5	0	0.0	0.0	0.0	2
	3	71	0.8	2.0	0	0.0	0.0	1.0	11
	4	62	0.5	0.9	0	0.0	0.0	1.0	4
Dienogest (N=53)	1	28	1.4	2.1	0	0.0	1.0	2.4	10
	2	29	1.9	3.2	0	0.0	1.0	2.5	15
	3	28	1.5	2.7	0	0.0	0.0	2.0	10
	4	30	0.9	1.4	0	0.0	0.0	2.0	5

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

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/18, 14.11.5/18

(10) 点状出血事象のみの最長期間

参照期間を 90 日間としたときの点状出血事象のみの最長期間を、表 2.7.4.4- 32（24 週）及び表 2.7.4.4- 33（52 週）に示す。

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における「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 日で、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最長期間（参照期間：90 日）（24 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	1.2	2.3	0	0.0	0.0	1.0	13
	2	71	1.0	1.8	0	0.0	0.0	1.0	8
Placebo (N=128)	1	86	0.5	1.3	0	0.0	0.0	0.0	7
	2	80	0.3	0.9	0	0.0	0.0	0.0	6
Dienogest (N=53)	1	28	2.3	4.9	0	0.0	1.0	3.0	25
	2	32	3.1	5.9	0	0.0	1.0	3.5	29

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

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.5/19, 14.6.5/19

表 2.7.4.4- 33 点状出血事象のみの最長期間（参照期間：90 日）（52 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	1.2	2.3	0	0.0	0.0	1.0	13
	2	72	1.0	1.6	0	0.0	0.0	2.0	8
	3	65	1.4	2.6	0	0.0	0.0	2.0	14
	4	58	0.7	2.2	0	0.0	0.0	0.0	14
Placebo (N=128)	1	86	0.5	1.3	0	0.0	0.0	0.0	7
	2	84	0.2	0.6	0	0.0	0.0	0.0	2
	3	71	0.8	2.0	0	0.0	0.0	1.0	11
	4	62	0.6	1.1	0	0.0	0.0	1.0	4
Dienogest (N=53)	1	28	2.3	4.9	0	0.0	1.0	3.0	25
	2	29	3.0	5.7	0	0.0	1.0	3.0	29
	3	28	3.0	7.2	0	0.0	0.0	2.0	35
	4	30	1.4	3.0	0	0.0	0.0	2.0	15

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

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/19, 14.11.5/19

(11) 点状出血事象のみの期間の範囲

参照期間を 90 日間としたときの点状出血事象のみの期間の範囲を、表 2.7.4.4- 34（24 週）及び表 2.7.4.4- 35（52 週）に示す。

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における「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 日で、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 点状出血事象のみの期間の範囲（参照期間：90 日）（24 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	0.6	1.8	0	0.0	0.0	0.0	12
	2	71	0.4	1.0	0	0.0	0.0	0.0	4
Placebo (N=128)	1	86	0.2	0.7	0	0.0	0.0	0.0	4
	2	80	0.1	0.7	0	0.0	0.0	0.0	6
Dienogest (N=53)	1	28	1.7	4.7	0	0.0	0.0	1.0	24
	2	32	2.2	5.7	0	0.0	0.0	1.0	28

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

Unit: days

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

表 2.7.4.4- 35 点状出血事象のみの期間の範囲（参照期間：90 日）（52 週）（試験 15457、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	0.6	1.8	0	0.0	0.0	0.0	12
	2	72	0.3	0.9	0	0.0	0.0	0.0	5
	3	65	0.8	2.0	0	0.0	0.0	0.0	10
	4	58	0.2	0.8	0	0.0	0.0	0.0	4
Placebo (N=128)	1	86	0.2	0.7	0	0.0	0.0	0.0	4
	2	84	0.0	0.2	0	0.0	0.0	0.0	1
	3	71	0.2	1.3	0	0.0	0.0	0.0	11
	4	62	0.2	0.6	0	0.0	0.0	0.0	3
Dienogest (N=53)	1	28	1.7	4.7	0	0.0	0.0	1.0	24
	2	29	2.0	5.4	0	0.0	0.0	1.0	28
	3	28	2.4	7.0	0	0.0	0.0	0.0	34
	4	30	0.9	2.7	0	0.0	0.0	0.0	14

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

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/20, 14.11.5/20

2.7.4.4.3.5 周期調節

試験 15457 及び試験 16114 の本剤フレキシブル処方群における出血事象を周期調節の観点から以下にまとめた。フレキシブル処方であるため、被験者ごとにサイクル（投与開始から休薬後投与を再開する前日までの期間）の長さは異なっているが、被験者ごとに最初の周期をサイクル 1 とし、サイクルごとに集計し、52 週の集計データに基づく結果を示した。また、試験 16114 の本剤 28 日間周期処方群における 24 週データについても示した。

(1)　サイクルごとの消退出血／中間期出血のあった被験者数

本剤フレキシブル処方群において、52 週までのサイクルごとの消退出血／中間期出血のあった被験者数を表 2.7.4.4- 36（試験 15457）及び表 2.7.4.4- 37（試験 16114）に示す。また、試験 16114 の本剤 28 日間周期処方群の結果を表 2.7.4.4- 38 に示す。

本剤フレキシブル処方群において、サイクル 1～5 で、サイクルごとの消退出血のあった被験者の割合は、試験 15457 及び試験 16114 でそれぞれ 86.8～96.3%及び 90.0～98.5%であった。一方、中間期出血のあった被験者の割合はそれぞれ 21.1～38.9%及び 15.5～30.9%であった。試験 16114 の本剤 28 日間周期処方群では、サイクル 1～5 で、サイクルごとの消退出血のあった被験者の割合は 79.6～93.0%、中間期出血のあった被験者の割合は 6.4～17.2%であった。本剤フレキシブル処方群における消退出血のあった被験者の割合は、2 試験間で大きな差が無く、本剤 28 日間周期処方群との間でも大きな差は認められなかった。しかし、中間期出血のあった被験者の割合は、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高い傾向が認められた。

表 2.7.4.4- 36 サイクルごとの消退出血／中間期出血のあった被験者数（本剤フレキシブル処方群、試験 15457、FAS）

Cycle	Withdrawal bleeding / Intracyclic bleeding	BAY 86-5300	
		Withdrawal bleeding	Intracyclic bleeding
1	n	108 (100.0%)	108 (100.0%)
	No	11 (10.2%)	66 (61.1%)
	Yes	97 (89.8%)	42 (38.9%)
2	n	86 (100.0%)	86 (100.0%)
	No	8 (9.3%)	56 (65.1%)
	Yes	78 (90.7%)	30 (34.9%)
3	n	81 (100.0%)	81 (100.0%)
	No	3 (3.7%)	58 (71.6%)
	Yes	78 (96.3%)	23 (28.4%)
4	n	76 (100.0%)	76 (100.0%)
	No	10 (13.2%)	60 (78.9%)
	Yes	66 (86.8%)	16 (21.1%)
5	n	68 (100.0%)	68 (100.0%)
	No	5 (7.4%)	52 (76.5%)
	Yes	63 (92.6%)	16 (23.5%)
6	n	54 (100.0%)	54 (100.0%)
	No	3 (5.6%)	35 (64.8%)
	Yes	51 (94.4%)	19 (35.2%)
7	n	46 (100.0%)	46 (100.0%)
	No	2 (4.3%)	34 (73.9%)
	Yes	44 (95.7%)	12 (26.1%)
8	n	32 (100.0%)	32 (100.0%)
	No	4 (12.5%)	29 (90.6%)
	Yes	28 (87.5%)	3 (9.4%)
9	n	22 (100.0%)	22 (100.0%)
	No	2 (9.1%)	20 (90.9%)
	Yes	20 (90.9%)	2 (9.1%)
10	n	13 (100.0%)	13 (100.0%)
	No	2 (15.4%)	10 (76.9%)
	Yes	11 (84.6%)	3 (23.1%)
11	n	6 (100.0%)	6 (100.0%)
	No	2 (33.3%)	4 (66.7%)
	Yes	4 (66.7%)	2 (33.3%)
12	n	3 (100.0%)	3 (100.0%)
	No	2 (66.7%)	2 (66.7%)
	Yes	1 (33.3%)	1 (33.3%)
13	n	1 (100.0%)	1 (100.0%)
	No	1 (100.0%)	1 (100.0%)
	Yes	0	0
14	n	1 (100.0%)	1 (100.0%)
	No	1 (100.0%)	1 (100.0%)
	Yes	0	0

Source: 5.3.5.1.2 15457_add/Table 1.4/1、1.4/5

表 2.7.4.4- 37 サイクルごとの消退出血／中間期出血のあった被験者数（本剤フレキシブル処方群、試験 16114、FAS）

Cycle	Withdrawal bleeding / Intracyclic bleeding	BAY 86-5300 (flexible extende regimen)	
		Withdrawal bleeding	Intracyclic bleeding
1	n	90 (100.0%)	90 (100.0%)
	No	9 (10.0%)	66 (73.3%)
	Yes	81 (90.0%)	24 (26.7%)
2	n	71 (100.0%)	71 (100.0%)
	No	2 (2.8%)	60 (84.5%)
	Yes	69 (97.2%)	11 (15.5%)
3	n	68 (100.0%)	68 (100.0%)
	No	1 (1.5%)	47 (69.1%)
	Yes	67 (98.5%)	21 (30.9%)
4	n	59 (100.0%)	59 (100.0%)
	No	5 (8.5%)	46 (78.0%)
	Yes	54 (91.5%)	13 (22.0%)
5	n	45 (100.0%)	45 (100.0%)
	No	4 (8.9%)	38 (84.4%)
	Yes	41 (91.1%)	7 (15.6%)
6	n	34 (100.0%)	34 (100.0%)
	No	2 (5.9%)	24 (70.6%)
	Yes	32 (94.1%)	10 (29.4%)
7	n	21 (100.0%)	21 (100.0%)
	No	2 (9.5%)	16 (76.2%)
	Yes	19 (90.5%)	5 (23.8%)
8	n	17 (100.0%)	17 (100.0%)
	No	4 (23.5%)	14 (82.4%)
	Yes	13 (76.5%)	3 (17.6%)
9	n	14 (100.0%)	14 (100.0%)
	No	3 (21.4%)	11 (78.6%)
	Yes	11 (78.6%)	3 (21.4%)
10	n	6 (100.0%)	6 (100.0%)
	No	1 (16.7%)	6 (100.0%)
	Yes	5 (83.3%)	0
11	n	5 (100.0%)	5 (100.0%)
	No	1 (20.0%)	4 (80.0%)
	Yes	4 (80.0%)	1 (20.0%)
12	n	1 (100.0%)	1 (100.0%)
	No	0	1 (100.0%)
	Yes	1 (100.0%)	0

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 1.4/1、1.4/5

表 2.7.4.4- 38 サイクルごとの消退出血／中間期出血のあった被験者数（本剤 28 日間周期処方群、試験 16114、FAS）

Cycle	Withdrawal bleeding / Intracyclic bleeding	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)	
		Withdrawal bleeding	Intracyclic bleeding
1	n	93 (100.0%)	93 (100.0%)
	No	19 (20.4%)	77 (82.8%)
	Yes	74 (79.6%)	16 (17.2%)
2	n	78 (100.0%)	78 (100.0%)
	No	13 (16.7%)	69 (88.5%)
	Yes	65 (83.3%)	9 (11.5%)
3	n	70 (100.0%)	70 (100.0%)
	No	8 (11.4%)	59 (84.3%)
	Yes	62 (88.6%)	11 (15.7%)
4	n	78 (100.0%)	78 (100.0%)
	No	7 (9.0%)	73 (93.6%)
	Yes	71 (91.0%)	5 (6.4%)
5	n	71 (100.0%)	71 (100.0%)
	No	5 (7.0%)	64 (90.1%)
	Yes	66 (93.0%)	7 (9.9%)
6	n	61 (100.0%)	61 (100.0%)
	No	15 (24.6%)	56 (91.8%)
	Yes	46 (75.4%)	5 (8.2%)
7	n	79 (100.0%)	79 (100.0%)
	No	79 (100.0%)	79 (100.0%)
	Yes	0	0
8	n	10 (100.0%)	10 (100.0%)
	No	10 (100.0%)	10 (100.0%)
	Yes	0	0
9	n	0	0
	No	0	0
	Yes	0	0
10	n	0	0
	No	0	0
	Yes	0	0
11	n	0	0
	No	0	0
	Yes	0	0
12	n	0	0
	No	0	0
	Yes	0	0

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 1.4/1、1.4/5

(2) サイクルごとの消退出血／中間期出血の日数

本剤フレキシブル処方群における 52 週までのサイクルごとの消退出血／中間期出血の日数を表 2.7.4.4- 39（試験 15457）及び表 2.7.4.4- 40（試験 16114）に示す。また、試験 16114 の本剤 28 日間周期処方群の結果を表 2.7.4.4- 41 に示す。

本剤フレキシブル処方群において、試験 15457 及び試験 16114 におけるサイクルごとの消退出血の日数（平均値）は、サイクル 1～5 でそれぞれ 9.5～10.8 日及び 7.9～9.8 日であった。一方、中間期出血の日数（平均値）は、サイクル 2～5 でそれぞれ 0.7～2.3 日及び 0.5～1.1 日であった（サイクル 1 では本剤の投与開始時の月経を中間期出血として取り扱い集計した）。試験 16114 の本剤 28 日間周期処方群では、サイクルごとの消退出血の日数（平均値）は、サイクル 1～5 で 4.4～5.0 日、中間期出血の日数（平均値）は、サイクル 2～5 で 0.5～1.7 日であった。サイクルごとの消退出血の日数は、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多い傾向が認められた。

表 2.7.4.4- 39 サイクルごとの消退出血／中間期出血の日数（本剤フレキシブル処方群、試験 15457、FAS）

BAY 86-5300	Cycle	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Withdrawal bleeding	1	108	10.8	7.7	0	8.0	10.0	12.0	57
(N=130)	2	86	9.5	4.7	0	8.0	10.0	12.0	25
	3	81	9.9	4.5	0	8.0	10.0	11.0	25
	4	76	9.7	6.4	0	6.5	10.0	12.0	35
	5	68	10.5	6.3	0	8.5	10.0	12.0	43
	6	54	11.0	11.8	0	8.0	10.0	11.0	90
	7	46	10.2	5.7	0	7.0	10.0	12.0	25
	8	32	9.2	6.2	0	5.5	9.0	11.5	27
	9	22	11.3	11.2	0	6.0	9.0	12.0	56
	10	13	9.8	10.9	0	6.0	8.0	10.0	44
	11	6	15.7	25.5	0	0.0	8.5	10.0	67
	12	3	7.0	12.1	0	0.0	0.0	21.0	21
	13	1	0.0	.	0	0.0	0.0	0.0	0
	14	1	0.0	.	0	0.0	0.0	0.0	0
Intracyclic bleeding	1	108	7.0	4.4	0	5.0	7.0	9.0	23
(N=130)	2	86	2.3	5.4	0	0.0	0.0	3.0	33
	3	81	1.2	2.6	0	0.0	0.0	1.0	15
	4	76	0.7	1.7	0	0.0	0.0	0.0	11
	5	68	1.1	3.0	0	0.0	0.0	0.5	17
	6	54	1.4	2.9	0	0.0	0.0	2.0	14
	7	46	1.3	3.0	0	0.0	0.0	1.0	12
	8	32	1.0	2.9	0	0.0	0.0	0.0	14
	9	22	0.2	0.8	0	0.0	0.0	0.0	3
	10	13	1.1	2.4	0	0.0	0.0	0.0	8
	11	6	1.8	3.0	0	0.0	0.0	4.0	7
	12	3	1.0	1.7	0	0.0	0.0	3.0	3
	13	1	0.0	.	0	0.0	0.0	0.0	0
	14	1	0.0	.	0	0.0	0.0	0.0	0

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

Source: 5.3.5.1.2 15457_add/Table 1.4/2, 1.4/8

表 2.7.4.4- 40 サイクルごとの消退出血／中間期出血の日数（本剤フレキシブル処方群、試験 16114、FAS）

BAY 86-5300 (flexible)	Cycle	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Withdrawal bleeding	1	90	9.8	5.1	0	8.0	10.0	11.0	24
(N=105)	2	71	9.4	3.3	0	9.0	10.0	10.0	26
	3	68	9.6	2.8	0	8.0	10.0	11.0	17
	4	59	7.9	4.2	0	5.0	8.0	10.0	26
	5	45	9.3	5.5	0	6.0	9.0	11.0	26
	6	34	8.9	4.8	0	7.0	9.0	11.0	27
	7	21	9.1	5.3	0	6.0	10.0	11.0	24
	8	17	8.2	6.2	0	4.0	9.0	10.0	23
	9	14	10.4	12.5	0	4.0	8.5	10.0	48
	10	6	14.7	10.5	0	8.0	15.0	24.0	26
	11	5	11.8	10.2	0	7.0	9.0	16.0	27
	12	1	6.0	.	6	6.0	6.0	6.0	6
Intracyclic bleeding	1	90	7.4	5.0	0	5.0	6.0	9.0	23
(N=105)	2	71	0.5	1.7	0	0.0	0.0	0.0	12
	3	68	1.1	2.5	0	0.0	0.0	1.0	11
	4	59	0.9	1.9	0	0.0	0.0	1.0	10
	5	45	1.1	2.8	0	0.0	0.0	0.0	15
	6	34	1.0	1.8	0	0.0	0.0	2.0	7
	7	21	0.9	1.9	0	0.0	0.0	1.0	7
	8	17	0.7	1.8	0	0.0	0.0	0.0	7
	9	14	1.4	3.0	0	0.0	0.0	1.0	10
	10	6	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
	11	5	0.2	0.4	0	0.0	0.0	0.0	1
	12	1	0.0	.	0	0.0	0.0	0.0	0

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

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 1.4/2, 1.4/8

表 2.7.4.4- 41 サイクルごとの消退出血／中間期出血の日数（本剤 28 日周期処方群、試験 16114、FAS）

BAY 86-5300 (28-day)	Cycle	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Withdrawal bleeding	1	93	5.0	4.3	0	3.0	5.0	7.0	32
(N=107)	2	78	4.6	2.9	0	3.0	5.0	6.0	14
	3	70	4.8	2.7	0	4.0	5.0	6.0	16
	4	78	4.4	2.0	0	3.0	4.5	6.0	9
	5	71	4.6	2.1	0	4.0	5.0	5.0	12
	6	61	4.3	3.0	0	1.0	5.0	6.0	11
	7	79	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
	8	10	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
Intracyclic bleeding	1	93	10.7	7.3	1	6.0	8.0	15.0	28
(N=107)	2	78	1.7	3.3	0	0.0	0.0	2.0	14
	3	70	1.0	2.9	0	0.0	0.0	0.0	14
	4	78	0.5	1.9	0	0.0	0.0	0.0	10
	5	71	0.5	1.5	0	0.0	0.0	0.0	8
	6	61	0.8	2.7	0	0.0	0.0	0.0	15
	7	79	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
	8	10	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0

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

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 1.4/2, 1.4/8

(3) サイクルごとの中間期出血の最大の長さ

本剤フレキシブル処方群における 52 週までのサイクルごとの中間期出血の最大の長さ（各被験者での各サイクルにおける最も長い中間期出血の日数）を表 2.7.4.4- 42（試験 15457）及び

表 2.7.4.4- 43（試験 16114）に示す。また、試験 16114 の本剤 28 日間周期処方群の結果を表 2.7.4.4- 44 に示す。

本剤フレキシブル処方群において、サイクル 1～5 で、サイクルごとの中間期出血の最大の長さ（平均値）は試験 15457 及び試験 16114 でそれぞれ 0.6～1.5 日及び 0.6～1.0 日であり、中央値はいずれの試験でも 0.0 日であった。中間期出血の最大の長さはサイクルを重ねるごとに数値的に少なくなる傾向が認められた。試験 16114 の本剤 28 日間周期処方群では、サイクル 1～5 で、サイクルごとの中間期出血の最大の長さ（平均値）は 0.4～2.1 日であり、中央値は 0.0 日であった。本剤フレキシブル処方群におけるサイクルごとの中間期出血の最大の長さは、2 試験間で大きな差が無く、本剤 28 日間周期処方群の間でも大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.4- 42 サイクルごとの中間期出血の最大の長さ（日数）（本剤フレキシブル処方群、試験 15457、FAS）

Treatment group	Cycle	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	108	1.5	4.1	0	0.0	0.0	1.0	35
	2	86	1.5	3.3	0	0.0	0.0	2.0	23
	3	81	1.0	2.5	0	0.0	0.0	1.0	15
	4	76	0.6	1.8	0	0.0	0.0	0.0	12
	5	68	1.0	2.5	0	0.0	0.0	0.0	14
	6	54	1.3	2.5	0	0.0	0.0	2.0	10
	7	46	1.3	2.9	0	0.0	0.0	1.0	12
	8	32	0.6	1.9	0	0.0	0.0	0.0	9
	9	22	0.2	0.9	0	0.0	0.0	0.0	4
	10	13	1.5	3.0	0	0.0	0.0	0.0	8
	11	6	1.3	2.1	0	0.0	0.0	4.0	4
	12	3	1.0	1.7	0	0.0	0.0	3.0	3
	13	1	0.0	.	0	0.0	0.0	0.0	0
	14	1	0.0	.	0	0.0	0.0	0.0	0

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

Source: 5.3.5.1.2 15457_add/Table 1.4/7

表 2.7.4.4- 43 サイクルごとの中間期出血の最大の長さ（日数）（本剤フレキシブル処方群、試験 16114、FAS）

Treatment group	Cycle	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300	1	90	0.8	1.7	0	0.0	0.0	1.0	7
(flexible extended regimen)	2	71	0.6	2.1	0	0.0	0.0	0.0	12
(N=105)	3	68	0.9	1.8	0	0.0	0.0	1.0	10
	4	59	0.7	1.8	0	0.0	0.0	0.0	10
	5	45	1.0	2.9	0	0.0	0.0	0.0	16
	6	34	0.6	1.1	0	0.0	0.0	1.0	4
	7	21	0.5	1.1	0	0.0	0.0	0.0	4
	8	17	0.5	1.4	0	0.0	0.0	0.0	5
	9	14	0.5	1.2	0	0.0	0.0	0.0	4
	10	6	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
	11	5	0.2	0.4	0	0.0	0.0	0.0	1
	12	1	0.0	.	0	0.0	0.0	0.0	0

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

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 1.4/7

表 2.7.4.4- 44 サイクルごとの中間期出血の最大の長さ（日数）（本剤 28 日間周期処方群、試験 16114、FAS）

Treatment group	Cycle	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300	1	93	2.1	5.6	0	0.0	0.0	0.0	24
(28-day cyclic regimen)	2	78	1.0	3.2	0	0.0	0.0	0.0	16
(N=107)	3	70	0.8	2.7	0	0.0	0.0	0.0	13
	4	78	0.4	2.1	0	0.0	0.0	0.0	13
	5	71	0.4	1.7	0	0.0	0.0	0.0	12
	6	61	0.8	3.2	0	0.0	0.0	0.0	15
	7	79	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
	8	10	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0

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

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 1.4/7

(4) サイクルごとの中間期出血の回数

本剤フレキシブル処方群における 52 週までのサイクルごとの中間期出血の回数を表 2.7.4.4-45（試験 15457）及び表 2.7.4.4- 46（試験 16114）に示す。また、試験 16114 の本剤 28 日間周期処方群の結果を表 2.7.4.4- 47 に示す。

本剤フレキシブル処方群において、サイクル 1～5 で、サイクルごとの中間期出血の回数（平均値）は試験 15457 及び試験 16114 でそれぞれ 0.3～0.5 回及び 0.2～0.4 回であり、中央値はいずれの試験でも 0.0 回であった。中間期出血の回数はサイクルを重ねるごとに数値的に少なくなる傾向が認められた（いずれのサイクルにおいても中央値は 0.0 回）。試験 16114 の本剤 28 日間周期処方群では、サイクル 1～5 で、サイクルごとの中間期出血の回数（平均値）は 0.1～0.2 回で、中央値は 0.0 回であった。本剤フレキシブル処方群におけるサイクルごとの中間期出血の回数は、2 試験間で大きな差が無く、本剤 28 日間周期処方群との間でも大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.4- 45 サイクルごとの中間期出血の回数（本剤フレキシブル処方群、試験 15457、FAS）

Treatment group	Cycle	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	108	0.5	0.8	0	0.0	0.0	1.0	3
	2	86	0.5	0.9	0	0.0	0.0	1.0	5
	3	81	0.4	0.8	0	0.0	0.0	1.0	3
	4	76	0.3	0.7	0	0.0	0.0	0.0	4
	5	68	0.3	0.7	0	0.0	0.0	0.0	3
	6	54	0.5	1.0	0	0.0	0.0	1.0	6
	7	46	0.3	0.6	0	0.0	0.0	1.0	2
	8	32	0.2	0.8	0	0.0	0.0	0.0	4
	9	22	0.1	0.5	0	0.0	0.0	0.0	2
	10	13	0.2	0.4	0	0.0	0.0	0.0	1
	11	6	0.3	0.5	0	0.0	0.0	1.0	1
	12	3	0.3	0.6	0	0.0	0.0	1.0	1
	13	1	0.0	.	0	0.0	0.0	0.0	0
	14	1	0.0	.	0	0.0	0.0	0.0	0

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

Source: 5.3.5.1.2 15457_add/Table 1.4/6

表 2.7.4.4- 46 サイクルごとの中間期出血の回数（本剤フレキシブル処方群、試験 16114、FAS）

Treatment group	Cycle	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300	1	90	0.4	0.8	0	0.0	0.0	1.0	3
(flexible extended regimen)	2	71	0.2	0.6	0	0.0	0.0	0.0	3
(N=105)	3	68	0.4	0.8	0	0.0	0.0	1.0	3
	4	59	0.3	0.7	0	0.0	0.0	0.0	3
	5	45	0.2	0.6	0	0.0	0.0	0.0	2
	6	34	0.5	0.9	0	0.0	0.0	1.0	3
	7	21	0.3	0.7	0	0.0	0.0	0.0	2
	8	17	0.3	0.8	0	0.0	0.0	0.0	3
	9	14	0.3	0.6	0	0.0	0.0	0.0	2
	10	6	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
	11	5	0.2	0.4	0	0.0	0.0	0.0	1
	12	1	0.0	.	0	0.0	0.0	0.0	0

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

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 1.4/6

表 2.7.4.4- 47 サイクルごとの中間期出血の回数（本剤 28 日間周期処方群、試験 16114、FAS）

Treatment group	Cycle	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300	1	93	0.2	0.4	0	0.0	0.0	0.0	2
(28-day cyclic regimen)	2	78	0.2	0.5	0	0.0	0.0	0.0	2
(N=107)	3	70	0.2	0.5	0	0.0	0.0	0.0	2
	4	78	0.1	0.2	0	0.0	0.0	0.0	1
	5	71	0.1	0.3	0	0.0	0.0	0.0	1
	6	61	0.1	0.4	0	0.0	0.0	0.0	2
	7	79	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
	8	10	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0

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

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 1.4/6

(5) サイクルごとの消退出血／中間期出血の最大強度

本剤フレキシブル処方群における 52 週までのサイクルごとの消退出血／中間期出血の最大強度を表 2.7.4.4- 48（試験 15457）及び表 2.7.4.4- 49（試験 16114）に示す。また、試験 16114 の本剤 28 日間周期処方群の結果を表 2.7.4.4- 50 に示す。

本剤フレキシブル処方群において、サイクル 1～5 で、サイクルごとの消退出血の最大強度（平均値）は試験 15457 及び試験 16114 でそれぞれ 3.4～3.6 及び 3.3～3.4 であった。一方、中間期出血の最大強度（平均値）はそれぞれ 1.3～1.6 及び 1.2～1.6 であった。試験 16114 の本剤 28 日間周期処方群では、サイクル 1～5 で、サイクルごとの消退出血の最大強度（平均値）は 3.2～3.5、中間期出血の最大強度（平均値）は 1.1～1.4 であった。本剤フレキシブル処方群におけるサイクルごとの消退出血の最大強度は、2 試験間で大きな差が無く、本剤 28 日間周期処方群に比べても大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.4- 48 サイクルごとの消退出血／中間期出血の最大強度（本剤フレキシブル処方群、試験 15457、FAS）

BAY 86-5300	Cycle	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Withdrawal bleeding	1	108	3.4	1.0	1	3.0	4.0	4.0	5
(N=130)	2	86	3.5	1.0	1	3.0	4.0	4.0	5
	3	81	3.6	0.8	1	3.0	4.0	4.0	5
	4	76	3.4	1.1	1	3.0	4.0	4.0	5
	5	68	3.5	0.9	1	3.0	4.0	4.0	5
	6	54	3.5	0.9	1	3.0	4.0	4.0	5
	7	46	3.5	0.8	1	3.0	4.0	4.0	5
	8	32	3.3	1.2	1	3.0	4.0	4.0	5
	9	22	3.2	1.0	1	3.0	3.0	4.0	5
	10	13	3.3	1.1	1	3.0	4.0	4.0	4
	11	6	3.0	1.7	1	1.0	3.5	4.0	5
	12	3	2.0	1.7	1	1.0	1.0	4.0	4
	13	1	1.0	.	1	1.0	1.0	1.0	1
	14	1	1.0	.	1	1.0	1.0	1.0	1
Intracyclic bleeding	1	108	1.6	0.9	1	1.0	1.0	2.0	5
(N=130)	2	86	1.6	0.9	1	1.0	1.0	2.0	5
	3	81	1.4	0.8	1	1.0	1.0	2.0	4
	4	76	1.3	0.6	1	1.0	1.0	1.0	3
	5	68	1.4	0.7	1	1.0	1.0	1.0	4
	6	54	1.5	0.9	1	1.0	1.0	2.0	4
	7	46	1.4	0.9	1	1.0	1.0	2.0	5
	8	32	1.1	0.4	1	1.0	1.0	1.0	3
	9	22	1.1	0.5	1	1.0	1.0	1.0	3
	10	13	1.5	1.0	1	1.0	1.0	1.0	4
	11	6	1.5	0.8	1	1.0	1.0	2.0	3
	12	3	1.3	0.6	1	1.0	1.0	2.0	2
	13	1	1.0	.	1	1.0	1.0	1.0	1
	14	1	1.0	.	1	1.0	1.0	1.0	1

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

Bleeding intensity 1:None 2:Spotting 3:Light 4:Normal 5:Heavy

Source: 5.3.5.1.2 15457_add/Table 1.4/3、1.4/9

表 2.7.4.4- 49 サイクルごとの消退出血／中間期出血の最大強度（本剤フレキシブル処方群、試験 16114、FAS）

BAY 86-5300 (flexible)	Cycle	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Withdrawal bleeding	1	90	3.4	1.0	1	3.0	4.0	4.0	5
(N=105)	2	71	3.4	0.8	1	3.0	3.0	4.0	5
	3	68	3.4	0.7	1	3.0	3.0	4.0	5
	4	59	3.4	1.0	1	3.0	3.0	4.0	5
	5	45	3.3	1.0	1	3.0	3.0	4.0	5
	6	34	3.3	0.8	1	3.0	3.0	4.0	5
	7	21	3.2	1.0	1	3.0	3.0	4.0	5
	8	17	2.8	1.2	1	3.0	3.0	3.0	5
	9	14	3.0	1.2	1	3.0	3.0	4.0	5
	10	6	2.8	1.0	1	3.0	3.0	3.0	4
	11	5	3.2	1.3	1	3.0	4.0	4.0	4
	12	1	4.0	.	4	4.0	4.0	4.0	4
Intracyclic bleeding	1	90	1.4	0.7	1	1.0	1.0	2.0	4
(N=105)	2	71	1.2	0.6	1	1.0	1.0	1.0	4
	3	68	1.6	1.0	1	1.0	1.0	2.0	5
	4	59	1.3	0.7	1	1.0	1.0	1.0	4
	5	45	1.4	0.9	1	1.0	1.0	1.0	5
	6	34	1.6	1.0	1	1.0	1.0	2.0	4
	7	21	1.2	0.4	1	1.0	1.0	1.0	2
	8	17	1.5	1.2	1	1.0	1.0	1.0	5
	9	14	1.3	0.6	1	1.0	1.0	1.0	3
	10	6	1.0	0.0	1	1.0	1.0	1.0	1
	11	5	1.2	0.4	1	1.0	1.0	1.0	2
	12	1	1.0	.	1	1.0	1.0	1.0	1

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

Bleeding intensity 1:None 2:Spotting 3:Light 4:Normal 5:Heavy

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 1.4/3、1.4/9

表 2.7.4.4- 50 サイクルごとの消退出血／中間期出血の最大強度（本剤 28 日間周期処方群、試験 16114、FAS）

BAY 86-5300 (28-day)	Cycle	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Withdrawal bleeding	1	93	3.2	1.2	1	3.0	4.0	4.0	5
(N=107)	2	78	3.3	1.2	1	3.0	4.0	4.0	5
	3	70	3.5	1.0	1	3.0	4.0	4.0	5
	4	78	3.5	1.0	1	3.0	4.0	4.0	5
	5	71	3.5	1.0	1	3.0	4.0	4.0	5
	6	61	3.1	1.3	1	2.0	3.0	4.0	5
	7	79	1.0	0.0	1	1.0	1.0	1.0	1
	8	10	1.0	0.0	1	1.0	1.0	1.0	1
Intracyclic bleeding	1	93	1.4	0.9	1	1.0	1.0	1.0	4
(N=107)	2	78	1.3	0.9	1	1.0	1.0	1.0	5
	3	70	1.2	0.6	1	1.0	1.0	1.0	4
	4	78	1.1	0.5	1	1.0	1.0	1.0	4
	5	71	1.1	0.4	1	1.0	1.0	1.0	3
	6	61	1.2	0.7	1	1.0	1.0	1.0	4
	7	79	1.0	0.0	1	1.0	1.0	1.0	1
	8	10	1.0	0.0	1	1.0	1.0	1.0	1

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

Bleeding intensity 1:None 2:Spotting 3:Light 4:Normal 5:Heavy

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 1.4/3、1.4/9

(6) サイクルごとの消退出血の開始時期

本剤フレキシブル処方群における 52 週までのサイクルごとの消退出血の開始時期を表 2.7.4.4- 51（試験 15457）及び表 2.7.4.4- 52（試験 16114）に示す。また、試験 16114 の本剤 28 日間周期処方群の結果を表 2.7.4.4- 53 に示す。

本剤フレキシブル処方群において、サイクル 1～5 で、サイクルごとの消退出血の開始時期（平均値）は試験 15457 及び試験 16114 でそれぞれ－4.2～－3.0 日及び－4.0～－2.1 日であった。サイクルごとの消退出血の開始時期（平均値）にばらつきがみられたが、2 試験ともサイクル 1～5 での中央値が－3.0 日であり、治験実施計画書どおり 3 日間出血の後に休薬が開始されたことが示された。試験 16114 の本剤 28 日間周期処方群では、サイクル 1～5 で、サイクルごとの消退出血の開始時期（平均値）は 1.8～2.2 日であった。

表 2.7.4.4- 51 サイクルごとの消退出血の開始時期（本剤フレキシブル処方群、試験 15457、FAS）

Treatment group	Cycle	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	108	-4.2	5.0	-27	-5.0	-3.0	-3.0	7
	2	86	-3.3	3.5	-15	-4.0	-3.0	-3.0	5
	3	81	-3.3	3.7	-18	-4.0	-3.0	-3.0	5
	4	76	-3.0	3.5	-16	-4.0	-3.0	-1.5	5
	5	68	-3.4	3.7	-17	-4.0	-3.0	-3.0	6
	6	54	-3.4	3.7	-17	-4.0	-3.0	-3.0	3
	7	46	-2.8	5.3	-19	-3.0	-3.0	2.0	5
	8	32	-2.1	4.5	-18	-3.0	-3.0	1.0	5
	9	22	-2.5	5.1	-15	-4.0	-3.0	3.0	3
	10	13	-0.9	4.0	-10	-3.0	0.0	1.0	5
	11	6	-3.3	7.9	-19	-3.0	-0.5	0.0	3
	12	3	-3.7	6.4	-11	-11.0	0.0	0.0	0
	13	1	0.0	.	0	0.0	0.0	0.0	0
	14	1	0.0	.	0	0.0	0.0	0.0	0

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

Onset of withdrawal bleeding episode was the number of days starting on the first date of a 4-day tablet-free interval in each cycle.

Source: 5.3.5.1.2 15457_add/Table 1.4/4

表 2.7.4.4- 52 サイクルごとの消退出血の開始時期（本剤フレキシブル処方群、試験 16114、FAS）

Treatment group	Cycle	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300	1	90	-4.0	3.8	-18	-4.0	-3.0	-3.0	3
(flexible extended regimen)	2	71	-3.5	2.4	-19	-3.0	-3.0	-3.0	3
(N=105)	3	68	-3.2	1.9	-7	-4.0	-3.0	-3.0	3
	4	59	-2.1	3.5	-20	-3.0	-3.0	0.0	5
	5	45	-3.8	4.2	-20	-4.0	-3.0	-3.0	3
	6	34	-2.3	4.1	-20	-3.0	-3.0	0.0	4
	7	21	-2.5	4.5	-18	-3.0	-3.0	0.0	4
	8	17	-3.4	4.2	-17	-3.0	-3.0	0.0	2
	9	14	-1.9	5.1	-17	-3.0	-1.5	2.0	3
	10	6	-8.8	9.5	-19	-17.0	-9.5	0.0	2
	11	5	-5.6	8.1	-18	-9.0	-3.0	0.0	2
	12	1	3.0	.	3	3.0	3.0	3.0	3

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

Onset of withdrawal bleeding episode was the number of days starting on the first date of a 4-day tablet-free interval in each cycle.

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 1.4/4

表 2.7.4.4- 53 サイクルごとの消退出血の開始時期（本剤 28 日間周期処方群、試験 16114、FAS）

Treatment group	Cycle	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300	1	93	1.8	3.7	-4	0.0	2.0	3.0	24
(28-day cyclic regimen)	2	78	1.8	2.7	-3	0.0	2.0	3.0	21
(N=107)	3	70	1.8	1.5	-2	1.0	2.0	3.0	4
	4	78	2.2	1.5	-3	2.0	2.0	3.0	7
	5	71	2.0	1.7	-4	1.0	2.0	3.0	5
	6	61	1.5	1.4	-4	0.0	2.0	3.0	3
	7	79	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
	8	10	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0

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

Onset of withdrawal bleeding episode was the number of days starting on the first date of a 4-day tablet-free interval in each cycle.

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 1.4/4

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

併合解析における、比較的よく見られる TEAE（発現割合が 2%以上）及び比較的よく見られる治験薬と関連のある TEAE（発現割合が 2%以上）の発現割合について、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及び子宮腺筋症疑いの有無に関し、層別解析を行った。解析結果を 5.3.5.3.1 に示す（5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/91、1.6/93、1.6/95、1.6/96、1.6/97、1.6/167、1.6/169、1.6/171、1.6/172、1.6/173）。

検討したこれらの部分集団では、本剤フレキシブル処方の安全性に影響を及ぼす要因は認められなかった。

(1) 年齢

52 週までの併合解析における TEAE の発現割合は、20～29 歳で 93.7%（89/95 例）、30～39 歳で 92.9%（78/84 例）及び 40～49 歳で 91.1%（51/56 例）であり、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、20～29 歳で 73.7%（70/95 例）、30～39 歳で 70.2%（59/84 例）及び 40～49 歳で 66.1%（37/56 例）であった。

(2) 体重

52 週までの併合解析における TEAE の発現割合は、50kg 未満で 93.3%（84/90 例）及び 50kg 以上で 92.4%（134/145 例）であり、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、50kg 未満で 75.6%（68/90 例）及び 50kg 以上で 67.6%（98/145 例）であった。

(3) 子宮筋腫の有無

52 週までの併合解析における TEAE の発現割合は、子宮筋腫「あり」で 86.3%（44/51 例）及び「なし」で 94.6%（174/184 例）であり、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、子宮筋腫「あり」で 58.8%（30/51 例）及び「なし」で 73.9%（136/184 例）であった。

(4) 子宮内膜症／チョコレート嚢胞の既往の有無

52 週までの併合解析における TEAE の発現割合は、子宮内膜症／チョコレート嚢胞の既往「あり」で 92.1%（139/151 例）及び「なし」で 94.0%（79/84 例）であり、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、子宮内膜症／チョコレート嚢胞の既往「あり」で 67.5%（102/151 例）及び「なし」で 76.2%（64/84 例）であった。

(5) 子宮腺筋症疑いの有無

52 週までの併合解析における TEAE の発現割合は、子宮腺筋症疑い「あり」で 90.7%（49/54 例）及び「なし」で 93.4%（169/181 例）であり、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、子宮腺筋症疑い「あり」で 68.5%（37/54 例）及び「なし」で 71.3%（129/181 例）であった。

2.7.4.5.2 外因性要因

併合解析において、比較的よく見られる TEAE（発現割合が 2%以上）及び比較的よく見られる治験薬と関連のある TEAE（発現割合が 2%以上）の発現割合について、喫煙歴及び併用薬の有無に関し、層別解析を行った。解析結果を 5.3.5.3.1 に示す（5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/92、1.6/98、1.6/168、1.6/174）。併用薬については、更に、本剤の安全性に影響を及ぼす可能性があると考えられる血糖降下剤、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 の併用の有無についても、それぞれ解析した。解析結果を 5.3.5.3.1 に示す（5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/99～1.6/103、1.6/175～1.6/179）。

(1) 喫煙歴

52 週までの併合解析における TEAE の発現割合は、喫煙歴「なし」で 93.1%（176/189 例）、「過去に喫煙歴あり」で 88.2%（15/17 例）及び「現在あり」で 93.1%（27/29 例）であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、喫煙歴「なし」で 71.4%（135/189 例）、「過去に喫煙歴あり」で 70.6%（12/17 例）及び「現在あり」で 65.5%（19/29 例）であった。被験者数の少ない部分集団があり、評価には限界があったものの、喫煙歴による影響は無いと考えられた。

(2) 併用薬の有無

52 週までの併合解析における TEAE の発現割合は、併用薬「あり」で 93.9%（215/229 例）及び「なし」で 50.0%（3/6 例）であり、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、併用薬「あり」で 71.2%（163/229 例）及び「なし」で 50.0%（3/6 例）であった。併用薬「なし」の集団が 6 例のみであったため比較は困難であった。

併用薬のうち、血糖降下剤及びラモトリギンを併用した被験者はいなかった。また、高カリウム血症を誘発する可能性のある薬剤を併用した被験者は 3 例のみであった。抗血栓剤では併用「あり」の集団における TEAE の発現割合は 100%（29/29 例）、併用「なし」の集団では 91.7%（189/206 例）であり、抗血栓剤の併用の有無の影響は認められなかった。NSAIDs 併用「あり」の集団における治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 73.0%（157/215 例）、併用「なし」の集団では 45.0%（9/20 例）であった。NASIDs の併用「なし」の集団で報告された TEAE（基本語）はいずれも 4 例以下であり比較は困難であったが、NSAIDs の併用「あり」の集団で報告された TEAE の多くは NSAIDs の使用に起因すると考えられる TEAE であり、本剤と NSAIDs の併用の影響と考えられる TEAE は認められなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

本剤はヤーズ配合錠の実薬錠と同一製剤である。既知の情報に基づき記載する。

副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン等）、三環系抗うつ剤（イミプラミン等）、セレギリン塩酸塩、シクロスポリン、オメプラゾール：これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。

テオフィリン、チザニジン塩酸塩：これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤がこれらの薬剤の代謝酵素（CYP1A2）を阻害すると考えられる。

リファンピシン、バルビツール酸系製剤（フェノバルビタール等）、ヒダントイン系製剤（フェニトインナトリウム等）、カルバマゼピン、ボセンタン、モダフィニル、トピラマート：　本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。これらの薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

テトラサイクリン系抗生物質（テトラサイクリン等）、ペニシリン系抗生物質（アンピシリン等）：本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。

テルビナフィン塩酸塩：黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。機序不明。

Gn-RH 誘導体（ブセレリン酢酸塩等）：これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。

血糖降下剤（インスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤、スルフォンアミド系製剤、ビグアナイド系製剤等）：血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。

テラプレビル：本剤の作用が減弱するおそれがある。ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの配合剤でエチニルエストラジオールの血中濃度－時間曲線下面積（AUC）減少が報告されている。

HIV プロテアーゼ阻害剤〔ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル（リトナビル併用時）、ロピナビル・リトナビル配合剤等〕、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（ネビラピン）：本剤の作用が減弱するおそれがある。エチニルエストラジオールのAUC が減少する。

HIV プロテアーゼ阻害剤（アタザナビル、インジナビル）：本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（エトラビリン）：本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。エトラビリンは本剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害すると考えられる。

セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品：本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。この食品は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

フルコナゾール：本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。フルコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。

ボリコナゾール：本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。ボリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害すると考えられる。本剤がボリコナゾールの代謝酵素（CYP2C19）を阻害すると考えられる。

アセトアミノフェン：本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。

ラモトリギン、モルヒネ、サリチル酸：これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。

カリウム製剤（塩化カリウム、グルコン酸カリウム等）、ACE 阻害剤（カプトプリル、エナラプリル等）、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル等）、カリウム保持性利尿薬（スピロノラクトン、トリアムテレン、カンレノ酸カリウム等）、非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン等）：高カリウム血症を誘発することがあるので、血清カリウム値を観察するなど十分注意すること。これらの薬剤による血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤は、28 日間周期処方と投与方法は異なるものの、ヤーズ配合錠の実薬錠と同一製剤である。また、本剤の 28 日間周期処方とフレキシブル処方との間で、本剤の薬物動態に差は見られていない。なお、以下の内容を添付文書案に記載予定である。

- 妊婦には投与しないこと。
- 妊娠が確認された場合には投与を中止すること。なお、服用方法を遵守していない場合等何らかの理由により妊娠の可能性が疑われる場合は、妊娠の有無について確認すること（妊娠中の服用に関する安全性は確立していない）。
- 授乳中の患者には他の治療法をすすめるなど適切な指導をすること（母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている）。

2.7.4.5.5 過量投与

試験 15457 及び試験 16114 では、1 日当たりの投与量が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、吐気、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。

2.7.4.5.6　薬物乱用

本剤の配合成分である 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の報告はない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

試験 15457 及び試験 16114 で、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、本剤の投与を終了した子宮内膜症及び月経困難症患者において、投与終了後に骨盤痛の疼痛緩和効果が減弱することから、投与中止により症状の再燃あるいは悪化の可能性がある。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転、機械操作及び神経機能に及ぼす影響は知られていない。非臨床試験においても、中枢神経系に対する影響は認められなかった。

2.7.4.6　市販後データ

今回申請する本剤フレキシブル処方は、国外では「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」を効能・効果として 2012 年にオーストラリアで最初に承認され、その後、2015 年 9 月 6 日時点で、ドイツ、コロンビア、チリの 4 ヵ国において市販されている（表 2.7.4.6- 1）。

本剤と実薬錠が同一成分を含有するヤーズ配合錠（実薬錠 24 錠とプラセボ錠 4 錠からなる 28 錠の製剤）は、国内では月経困難症の効能・効果で、国外では YAZ の販売名で避妊の適応で広く使用されている。本項では本剤フレキシブル処方に加え、ヤーズ配合錠の国内外市販後データについても記載する。

表 2.7.4.6- 1 YAZ Flex 及び YAZ の承認状況

販売名 最初の承認国、承認日	承認国数	市販国数	適応症*	有効成分	処方
YAZ Flex オーストラリア、2012年2月28日	27	4	・ 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 ・ 避妊を望む女性における月経困難症の治療	DRSP：3mg EE：0.020mg	フレキシブル処方
YAZ** 米国、2006年3月16日	121	99	・ 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 ・ 避妊を望む女性における月経困難症の治療	DRSP：3mg EE：0.020mg	28日間周期処方（24日間実薬投与＋4日間休薬）

注：本表は、2015年9月6日時点での情報に基づく（5.3.6.1参照）
* 適応症は、国によって異なる
** 実薬錠24錠とプラセボ4錠。国内では、ヤーズ配合錠として、月経困難症の適応症で、2010年7月23日承認

2.7.4.6.1 本剤フレキシブル処方の国内データ

本剤フレキシブル処方の国内市販後データは得られていない。

2.7.4.6.2 本剤フレキシブル処方の国外データ

参照項目：5.3.6.1

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査単位期間：2014 年 9 月から 2015 年 9 月）に基づき、国外の市販後安全性情報を記載する。

本剤の販売開始以降、累計 222 件の有害事象が収集され、重篤な有害事象は 29 件、非重篤な有害事象は 193 件であった。主な有害事象（5 件以上）は不正子宮出血 29 件、製品使用の問題（適応外使用や服用の非遵守など）16 件、異常消退出血 10 件、頭痛及び嘔気が各 8 件、嘔吐 6 件、腟出血と不適切な投与計画での薬剤の投与が各 5 件であった。2 件以上報告された重篤な有害事象として、経口避妊薬服用中の妊娠 5 件、深部静脈血栓症 4 件、性器出血 3 件、脳血管発作、呼吸困難及び腟出血が各 2 件であった。経口避妊薬服用中の妊娠は注目すべき有害事象であり、性器出血は医学的に重要な事象であることから、企業により重篤として扱った（表 2.7.4.6-2）。

EP 配合剤に伴うリスクとして知られている血栓症（血栓塞栓症を含む）関連の有害事象として、最新の PBRER の調査期間中に報告は無かった（表 2.7.4.6- 2）。市販後の累計では血栓症（血栓塞栓症を含む）関連の有害事象として 8 件報告されている（深部静脈血栓症 4 件、肺塞栓症 1 件、脳血管発作 2 件、一過性脳虚血発作 1 件）。最新の PBRER データロックポイント時点に

おける血栓塞栓症関連事象の推定報告頻度（介入臨床試験の症例を除く）は、8 件/30,351 婦人年＝2.64 件/10,000 婦人年[g)]と算出された。

g）婦人年：１人の女性が１年間に本剤（１シート 28 錠）13 シートを使用すると仮定した場合の推定使用者数。

表 2.7.4.6- 2　フレキシブル処方の国外市販後自発報告

MedDRA SOC / Preferred Term (Ver. 18.0)		自発報告（規制当局からの報告、文献学会報告含む）		
		重篤	非重篤	合計
	合計	29	193	**222**
血液	小計	0	1	**1**
貧血		0	1	**1**
免疫系障害	小計	1	1	**2**
過敏症		1	1	**2**
代謝および栄養障害	小計	0	2	**2**
食欲減退		0	1	**1**
体液貯留		0	1	**1**
精神障害	小計	0	10	**10**
攻撃性		0	1	**1**
抑うつ気分		0	2	**2**
うつ病		0	1	**1**
情動障害		0	1	**1**
不眠症		0	1	**1**
リビドー減退		0	1	**1**
リビドー消失		0	1	**1**
気分動揺		0	2	**2**
神経系障害	小計	3	19	**22**
脳血管発作		2	0	**2**
浮動性めまい		0	3	**3**
頭痛		0	8	**8**
過眠症		0	1	**1**
感覚鈍麻		0	1	**1**
嗜眠		0	1	**1**
片頭痛		0	4	**4**
錯感覚		0	1	**1**
一過性脳虚血発作		1	0	**1**
耳および迷路障害	小計	0	1	**1**
乗物酔い		0	1	**1**
心臓障害	小計	1	0	**1**
心障害		1	0	**1**
血管障害	小計	5	1	**6**
深部静脈血栓症		4	0	**4**
ほてり		0	1	**1**
静脈炎		1	0	**1**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	小計	5	0	**5**
呼吸困難		2	0	**2**
肺障害		1	0	**1**
肺塞栓症		1	0	**1**
咽喉絞扼感		1	0	**1**
胃腸障害	小計	0	30	**30**
腹部不快感		0	1	**1**
腹部膨満		0	1	**1**
腹痛		0	2	**2**
上腹部痛		0	4	**4**
下痢		0	4	**4**
胃腸障害		0	1	**1**
過敏性腸症候群		0	1	**1**
口唇腫脹		0	1	**1**
口腔内潰瘍形成		0	1	**1**
嘔気		0	8	**8**
嘔吐		0	6	**6**
肝胆道系障害	小計	1	0	**1**
胆石症		1	0	**1**

表 2.7.4.6- 2 フレキシブル処方の国外市販後自発報告(続き)

MedDRA SOC / Preferred Term (Ver. 18.0)		自発報告 (規制当局からの報告、文献学会報告含む)		
		重篤	非重篤	合計
皮膚および皮下組織障害	小計	0	6	**6**
ざ瘡		0	3	**3**
多汗症		0	1	**1**
発疹		0	1	**1**
紅斑性皮疹		0	1	**1**
筋骨格系および結合組織障害	小計	1	4	**5**
背部痛		0	1	**1**
筋痙縮		0	2	**2**
四肢痛		1	1	**2**
妊娠、産褥および周産期の状態	小計	5	0	**5**
経口避妊薬服用中の妊娠		5	0	**5**
生殖系および乳房障害	小計	6	63	**69**
異常消退出血		0	10	**10**
子宮付属器痛		0	1	**1**
無月経		0	2	**2**
乳房炎症		0	1	**1**
乳房痛		0	4	**4**
乳房圧痛		0	1	**1**
月経困難症		0	2	**2**
性器出血		3	0	**3**
月経過多		0	2	**2**
月経障害		0	1	**1**
月経遅延		0	4	**4**
不正子宮出血		0	29	**29**
卵巣嚢胞		1	0	**1**
子宮痛		0	1	**1**
腟出血		2	3	**5**
消退出血		0	2	**2**
一般・全身障害および投与部位の状態	小計	1	11	**12**
無力症		0	1	**1**
胸痛		1	0	**1**
医療機器欠陥		0	1	**1**
不快感		0	1	**1**
薬効欠如		0	4	**4**
疲労		0	1	**1**
倦怠感		0	1	**1**
疼痛		0	1	**1**
末梢腫脹		0	1	**1**
臨床検査	小計	0	3	**3**
体重減少		0	1	**1**
体重増加		0	2	**2**
傷害、中毒および処置合併症	小計	0	41	**41**
子供の偶発的製品曝露		0	1	**1**
挫傷		0	1	**1**
調剤過誤		0	1	**1**
投薬欠落		0	8	**8**
不適切な投与計画での薬剤の投与		0	5	**5**
誤用量投与		0	1	**1**
企図的製品誤用		0	2	**2**
表示された薬物－薬物相互作用による投薬過誤		0	1	**1**
四肢損傷		0	1	**1**
適用外使用		0	2	**2**
製品包装に関連した外傷		0	1	**1**
製品使用の問題		0	16	**16**
薬剤使用過程における誤った技法		0	1	**1**

Source: 5.3.6.1

2.7.4.6.3　ヤーズ配合錠

2.7.4.6.3.1　国内データ

参照項目：5.3.6.2

ヤーズ配合錠は、2010 年 11 月 16 日から市販されている。本項では、ヤーズ配合錠の市販後安全性情報について、最新の安全性定期報告（調査単位期間：2015 年 3 月 16 日から 2015 年 9 月 6 日）に基づき、現在実施中の使用成績調査結果及び自発報告について記載する。

2.7.4.6.3.1.1　使用成績調査

ヤーズ配合錠の使用実態下における安全性及び有効性情報の収集を主要目的として、月経困難症患者を対象に現在使用成績調査を実施中である。

今回の調査単位期間の終了日（2015 年 9 月 6 日）までの登録症例数は 3,273 例、調査票収集・固定症例数は 3,068 例であった。このうち、初回以降来院しなかった 382 例を除いた 2,686 例を安全性解析対象症例とした。

本調査における副作用等発現症例率は 17.09%（459/2,686 例）であった。報告の多かった副作用（10 件以上）は、不正子宮出血 108 件（4.02%）、悪心 73 件（2.72%）、頭痛 52 件（1.94%）、性器出血 50 件（1.86%）、傾眠 16 件（0.60%）、乳房痛 14 件（0.52%）、高血圧 13 件（0.48%）、子宮平滑筋腫及び四肢痛が各 12 件（0.45%）、月経困難症 11 件（0.41%）、便秘 10 件（0.37%）であった。血栓症関連の副作用としては、「四肢静脈血栓症」1 件（0.04%）が報告された。

重篤な有害事象の発現症例率は 0.74%（2,686 例中 20 例、22 件）であった。その内訳は、子宮平滑筋腫 3 件（0.11%）、乳癌 2 件（0.07%）、子宮頸管炎、肺結核、卵管炎、浸潤性乳管癌、うつ病、自殺企図、頭痛、意識消失、四肢静脈血栓症、急性肝炎、薬物性肝障害、背部痛、筋力低下、月経困難症、卵巣嚢胞捻転、出血性卵巣嚢胞及び卵巣出血が各 1 件（0.04%）であった。

2.7.4.6.3.1.2　自発報告

2010 年 11 月 16 日（発売開始日）から 2015 年 9 月 6 日までに使用された推定使用者数は、当該期間の出荷量から換算して 281,668 婦人年であった。

当該期間に医薬品医療機器総合機構へ症例報告した重篤な副作用発現症例は、381 例 529 件であった。報告の多い事象（5 件以上）は、深部静脈血栓症 84 件、肺塞栓症 71 件、四肢静脈血栓症（市販後調査からの 1 件も含む）64 件、血栓症 21 件、脳梗塞 19 件、頭蓋内静脈洞血栓症 11 件、肺動脈血栓症 10 件、肺梗塞 9 件、皮下出血 8 件、骨盤静脈血栓症、難聴、虚血性大腸炎及び静脈血栓症が各 6 件、一過性脳虚血発作及び網膜静脈閉塞が各 5 件であった。

EP 配合剤のリスクとして知られる血栓症関連の副作用報告数は、累積で 267 例 352 件であった。2015 年 9 月 6 日までの血栓症関連副作用の累積推定報告頻度[h)]は 9.5 件/10,000 婦人年と算出された（表 2.7.4.6- 3）。

表 2.7.4.6- 3　血栓症関連副作用の累積推定報告頻度

安全性定期報告 （調査単位期間中）	累計販売量 （シート数）	婦人年	報告症例数	累計推定報告頻度 （/10,000 婦人年）
第 1～8 回 （2010/03/16～ 2015/09/06）	3,661,689	281,668	267	9.5

血栓症関連事象の安全対策としては 2013 年 6 月から 2014 年 1 月までにヤーズ配合錠投与後に静脈性血栓症による死亡例 3 例が報告されたことから、2013 年 8 月及び 10 月に安全性情報（適正使用のお願い）、及び 2014 年 1 月に安全性速報を配布すると共に、添付文書の「使用上の注意」に「警告」を新設し、注意喚起を強化した。併せて医師及び患者に対し血栓症の症状を早期に発見し対処することを目的として、患者カード等を作成・配布し注意喚起を行った。その後 2015 年 8 月 31 日時点までに 2 例の死亡例が報告されているが、うち 1 例は注意喚起以前の死亡症例が報告されたものであった。また、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。

実施中の国内臨床試験についても、GCP 省令に従い、治験責任医師に対し上述の安全性情報（適正使用のお願い）及び安全性速報を配布すると共に、同時期に臨床試験において重篤な TEAE である深部静脈血栓症及び肺塞栓症が報告された症例についての情報提供及び血栓症に対する注意喚起を促す書簡を配布した。また、血栓症に関する診察及び問診用のチェックリストの提供を行った。被験者に対しては、被験者カードの改訂及び「国民(患者)向け情報」の提供を行い、血栓症についてのさらなる情報提供及び注意喚起を行った。また、同意説明文書の改訂の後、治験に参加しているすべての被験者に説明し、改めて被験者からの同意を得た。

血栓症関連事象の累積推定報告頻度については、安全性速報の発出直後は、自発報告数が増加したことに伴い 7 件/10,000 婦人年から 10 件/10,000 婦人年近くまで増加したが、その後、累積推定報告頻度に変化は認められていない。

2.7.4.6.3.2　国外データ

参照項目：5.3.6.1

YAZ の市販後データは、最新の PBRER（調査単位期間：2014 年 9 月 7 日～2015 年 9 月 6 日）で包括的に分析、報告している。

世界における累積推定使用者数は、販売錠数より 14,916,362 婦人年と推定された。

h) 累計報告頻度（10,000 婦人年当たり）とは調査単位期間中に報告された血栓症関連の副作用の累積症例数を婦人年で割った値としている。

PBRER の当該調査期間中に有害事象が 7,122 件報告され、そのうち重篤な有害事象は 1,011 件で非重篤な有害事象は 6,111 件であった。報告の多い有害事象は血栓症関連で 528 例 676 件であった。このうち報告の多かった（5 件以上）事象として深部静脈血栓症 236 件、肺塞栓症 201 件、血栓症 71 件、表在性血栓性静脈炎 26 件、骨盤静脈塞栓症 10 件、一過性脳虚血発作 9 件、大静脈血栓症 8 件、横静脈洞血栓症及び鎖骨下静脈血栓症が各 7 件、大腿静脈血栓症 6 件、静脈血栓症及び虚血性脳梗塞が各 5 件であった。血栓性以外の有害事象で報告の多い事象（5 件以上）は経口避妊薬服用中の妊娠 49 件、性器出血 20 件、不正子宮出血 5 件であった。

世界における血栓症関連事象の推定累計報告頻度は 8.1 件/10,000 婦人年と算出されている。

また、大規模な前向き非介入観察研究である International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives（INAS-OC）[7]が欧米で行われた。本研究では、YAZ、Yasmin（DRSP 3mg と EE 0.030mg を含有する経口配合剤を 21 日間連続投与し、7 日間休薬する 28 日間周期処方製剤）、その他 OC の 3 コホートを設定し、YAZ の静脈塞栓症及び動脈塞栓症の発現リスクを検討した。いずれのコホートでも発現頻度に差は無かった。YAZ 使用者の 23 例で血栓症関連事象が報告され、発現率は 8.7 件/10,000 婦人年（95%信頼区間 5.5～13）であった。

2.7.4.6.4　市販後データのまとめ

本剤フレキシブル処方は、国外市販後の安全性情報において新たな安全性の懸念は認められておらず、その安全性プロファイルは血栓症関連事象も含め、国内外におけるヤーズ配合錠（国外では YAZ）の市販後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。

参考文献一覧

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

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

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

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

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

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

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

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7- 1　解析対象集団（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析） 3

表 2.7.4.7- 2　人口統計学的特性（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 5

表 2.7.4.7- 3　婦人科的背景（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 9

表 2.7.4.7- 4　その他のベースライン特性（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 10

表 2.7.4.7- 5　病歴（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 13

表 2.7.4.7- 6　病歴（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 27

表 2.7.4.7- 7　TEAE の要約（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 41

表 2.7.4.7- 8　TEAE の要約（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 42

表 2.7.4.7- 9　TEAE の発現例数及び発現割合（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 43

表 2.7.4.7- 10　TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 52

表 2.7.4.7- 11　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 65

表 2.7.4.7- 12　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 69

表 2.7.4.7- 13　重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 308683、FAS） 75

表 2.7.4.7- 14　重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 311642、FAS） 86

表 2.7.4.7- 15　重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 14701、FAS） 91

表 2.7.4.7- 16　血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連すると考えられる TEAE（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 96

表 2.7.4.7- 17　EP 配合剤に関連すると考えられるその他の TEAE（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 97

表 2.7.4.7- 18　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（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 98

表 2.7.4.7- 19　尿検査の結果（24 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS） 99

表 2.7.4.7- 20　尿検査の結果（52 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS） 106

表 2.7.4.7- 21　乳房検査の結果（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 115

表 2.7.4.7- 22　乳房検査の結果（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 116

表 2.7.4.7- 23　双合診の結果（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 118

表 2.7.4.7- 24　双合診の結果（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 119

表 2.7.4.7- 25　TVUS の結果（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 121

表 2.7.4.7- 26　TVUS の結果（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS） 122

表 2.7.4.7- 1　解析対象集団（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析）

	Study 15457				Study 16114			Pooled	
	YAZ-flex (E) N=130 (100%)	YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	Placebo N=129 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=108 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=108 (100%)	Yaz-flex 52w N=238 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Subjects valid for FAS analysis	130 (100.0%)	104 (100.0%)	128 (99.2%)	53 (100.0%)	105 (97.2%)	59 (100.0%)	107 (99.1%)	235 (98.7%)	163 (100.0%)
Subjects valid for per protocol analysis	111 (85.4%)	102 (98.1%)	113 (87.6%)	50 (94.3%)	101 (93.5%)	58 (98.3%)	101 (93.5%)	212 (89.1%)	160 (98.2%)
Excluded from FAS analysis	0	0	1 (0.8%)	0	3 (2.8%)	0	1 (0.9%)	3 (1.3%)	0
Subject did not take study drug, or intake unknown, and did not have one data point	0	0	1 (0.8%)	0	3 (2.8%)	0	1 (0.9%)	3 (1.3%)	0
Excluded from per protocol analysis	19 (14.6%)	2 (1.9%)	16 (12.4%)	3 (5.7%)	7 (6.5%)	1 (1.7%)	7 (6.5%)	26 (10.9%)	3 (1.8%)
Subject did not receive correct drug according to randomization code and randomization number	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Use of an exclusionary medication(s) during study	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Use of an exclusionary medication(s) by 24 weeks	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	3 (2.8%)	1 (0.4%)	0
Use of an exclusionary medication(s) during study based on CSP version 3.0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Use of the prior and concomitant medication which may have an influence on the evaluation of the efficacy during study	0	0	0	0	2 (1.9%)	1 (1.7%)	3 (2.8%)	2 (0.8%)	1 (0.6%)

表 2.7.4.7- 1　解析対象集団（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析）（続き）

	Study 15457				Study 16114			Pooled	
	YAZ-flex (E) N=130 (100%)	YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	Placebo N=129 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=108 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=108 (100%)	Yaz-flex 52w N=238 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
There was not tablet-free interval, but there was the event of at least 3 consecutive days of spotting and/or bleeding. No tablet-free Interval	0	0	4 (3.1%)	0	0	0	0	0	0
There was tablet-free interval,but there was only an event of less than 3 consecutive days of spotting and / or bleeding	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Subject has a treatment compliance of less than 80% based on first study drug intake until last study drug intake for confirmatory phase	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Subject has a treatment compliance of greater than 100% based on first study drug intake until last study drug intake for confirmatory phase	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Subject has a treatment compliance of less than 80% based on first study drug intake until last study drug intake for Treatment phase	0	0	0	0	2 (1.9%)	0	0	2 (0.8%)	0
Subject has a treatment compliance of greater than 120% based on first study drug intake until last study drug intake for Treatment phase	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	0

表 2.7.4.7- 1　解析対象集団（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析）（続き）

	Study 15457				Study 16114			Pooled	
	YAZ-flex (E) N=130 (100%)	YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	Placebo N=129 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=108 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=108 (100%)	Yaz-flex 52w N=238 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Insufficient documentation of treatment compliance	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.4%)	0
Daily VAS was not recorded during visit 1 to visit 4 or during visit 8 to visit 10. During Visit 1 to 4 or Visit 8 to 10 was not done.	16 (12.3%)	0	12 (9.3%)	3 (5.7%)	0	0	0	16 (6.7%)	0

CSP: clinical study protocol, FAS: full analysis set, VAS: visual analogue scale

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.1/7

表 2.7.4.7- 2　人口統計学的特性（52 週）（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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Sex									
Female	130 (100.0%)	104 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	59 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)	163 (100.0%)
Race									
ASIAN	130 (100.0%)	104 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	59 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)	163 (100.0%)
Ethnicity									
NOT HISPANIC OR LATINO	130 (100.0%)	104 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	59 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)	163 (100.0%)

表 2.7.4.7- 2 人口統計学的特性（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

	Study 15457				Study 16114			Pooled	
	YAZ-flex (E) N=130 (100%)	YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Age (years)									
n	130	104	128	53	105	59	107	235	163
Nmiss	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean	35.7	36.1	35.3	33.6	28.9	29.5	30.4	32.6	33.7
SD	6.9	7.0	6.7	7.4	6.0	6.6	6.6	7.3	7.5
Min	22	22	20	22	20	20	20	20	20
Q1	29.0	30.0	31.0	27.0	24.0	24.0	25.0	27.0	27.0
Median	37.0	38.0	35.0	32.0	28.0	28.0	30.0	32.0	34.0
Q3	42.0	42.0	40.5	40.0	32.0	34.0	35.0	39.0	41.0
Max	47	47	49	47	46	46	45	47	47
Age group									
20-29	33 (25.4%)	24 (23.1%)	26 (20.3%)	19 (35.8%)	62 (59.0%)	34 (57.6%)	51 (47.7%)	95 (40.4%)	58 (35.6%)
30-39	49 (37.7%)	39 (37.5%)	67 (52.3%)	19 (35.8%)	35 (33.3%)	18 (30.5%)	44 (41.1%)	84 (35.7%)	57 (35.0%)
40-49	48 (36.9%)	41 (39.4%)	35 (27.3%)	15 (28.3%)	8 (7.6%)	7 (11.9%)	12 (11.2%)	56 (23.8%)	48 (29.4%)
Weight (kg)									
n	130	104	128	53	105	59	107	235	163
Nmiss	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean	53.95	54.19	53.00	53.23	52.56	52.92	52.88	53.33	53.73
SD	8.52	8.66	7.14	7.39	7.25	7.21	7.32	7.99	8.16
Min	40.4	40.9	37.6	38.0	39.0	41.9	40.4	39.0	40.9
Q1	47.70	47.75	48.45	48.70	47.50	48.10	47.50	47.50	47.80
Median	52.30	52.55	52.30	53.10	51.10	50.40	51.50	51.90	51.90
Q3	59.10	58.75	56.35	58.30	57.40	58.10	57.30	58.20	58.20
Max	86.0	86.0	79.5	76.6	73.5	71.0	77.2	86.0	86.0
Weight group									
<40	0	0	2 (1.6%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
40-49	49 (37.7%)	39 (37.5%)	45 (35.2%)	16 (30.2%)	40 (38.1%)	22 (37.3%)	43 (40.2%)	89 (37.9%)	61 (37.4%)
50-59	54 (41.5%)	44 (42.3%)	62 (48.4%)	25 (47.2%)	48 (45.7%)	27 (45.8%)	48 (44.9%)	102 (43.4%)	71 (43.6%)
60-69	20 (15.4%)	15 (14.4%)	16 (12.5%)	9 (17.0%)	14 (13.3%)	9 (15.3%)	13 (12.1%)	34 (14.5%)	24 (14.7%)
70-79	5 (3.8%)	4 (3.8%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (1.7%)	3 (2.8%)	7 (3.0%)	5 (3.1%)
>=80	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)

表 2.7.4.7- 2　人口統計学的特性（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

	Study 15457				Study 16114			Pooled	
	YAZ-flex (E) N=130 (100%)	YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Height (cm)									
n	130	104	128	53	105	59	107	235	163
Nmiss	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean	159.04	159.01	158.98	158.20	159.90	159.98	159.31	159.42	159.36
SD	5.54	5.54	5.51	5.25	5.14	5.35	5.39	5.37	5.48
Min	146.5	146.5	145.0	143.0	146.8	146.8	146.0	146.5	146.5
Q1	155.60	155.55	155.95	155.60	156.00	156.20	155.40	156.00	155.90
Median	159.05	159.05	158.95	158.00	160.10	160.10	158.70	159.20	159.20
Q3	162.70	162.25	162.00	161.80	164.00	164.60	162.70	163.00	163.00
Max	174.5	174.5	173.1	170.5	170.0	169.1	172.2	174.5	174.5
Body Mass Index (kg/m2)									
n	130	104	128	53	105	59	107	235	163
Nmiss	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean	21.30	21.41	20.95	21.30	20.49	20.64	20.76	20.94	21.13
SD	2.89	2.90	2.63	2.73	2.53	2.47	2.56	2.76	2.77
Min	16.8	16.8	15.5	15.8	16.1	16.4	16.3	16.1	16.4
Q1	19.00	19.00	19.10	19.60	18.70	18.70	18.80	18.90	19.00
Median	20.85	21.00	20.35	21.00	20.30	20.40	20.30	20.50	20.60
Q3	22.70	22.70	22.30	22.50	21.80	22.20	22.50	22.50	22.60
Max	29.3	29.3	29.3	29.1	27.7	27.7	29.7	29.3	29.3
Systolic Blood Pressure (mmHg)									
n	130	104	128	53	105	59	107	235	163
Nmiss	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean	111.1	111.4	111.4	110.9	108.1	110.0	110.7	109.8	110.9
SD	11.8	12.2	10.5	11.3	9.4	8.5	10.8	10.9	11.0
Min	83	83	80	87	86	91	84	83	83
Q1	103.0	102.5	104.0	103.0	102.0	103.0	104.0	103.0	103.0
Median	110.0	112.0	112.5	110.0	108.0	110.0	110.0	109.0	111.0
Q3	119.0	120.0	118.5	116.0	114.0	116.0	119.0	117.0	118.0
Max	139	139	138	135	132	129	136	139	139

表 2.7.4.7- 2　人口統計学的特性（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

	Study 15457				Study 16114			Pooled	
	YAZ-flex (E) N=130 (100%)	YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)									
n	130	104	128	53	105	59	107	235	163
Nmiss	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean	66.6	66.9	66.5	67.4	63.6	65.1	66.7	65.3	66.2
SD	9.0	9.5	8.9	9.3	7.5	7.2	8.9	8.5	8.7
Min	38	38	40	50	48	51	46	38	38
Q1	61.0	61.0	60.0	61.0	59.0	60.0	61.0	60.0	60.0
Median	67.0	67.0	66.0	68.0	63.0	65.0	65.0	65.0	66.0
Q3	73.0	73.0	73.0	73.0	68.0	70.0	72.0	71.0	72.0
Max	89	89	87	90	82	82	88	89	89
Smoking History									
Never	101 (77.7%)	79 (76.0%)	94 (73.4%)	33 (62.3%)	88 (83.8%)	50 (84.7%)	78 (72.9%)	189 (80.4%)	129 (79.1%)
Former	11 (8.5%)	10 (9.6%)	14 (10.9%)	10 (18.9%)	6 (5.7%)	3 (5.1%)	16 (15.0%)	17 (7.2%)	13 (8.0%)
Current	18 (13.8%)	15 (14.4%)	20 (15.6%)	10 (18.9%)	11 (10.5%)	6 (10.2%)	13 (12.1%)	29 (12.3%)	21 (12.9%)

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

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.1/11

表 2.7.4.7- 3　婦人科的背景（52 週）（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)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Number of pregnancies	n	130 (100.0%)	104 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	59 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	0	74 (56.9%)	59 (56.7%)	70 (54.7%)	26 (49.1%)	88 (83.8%)	47 (79.7%)	76 (71.0%)	162 (68.9%)	106 (65.0%)
	1	18 (13.8%)	13 (12.5%)	26 (20.3%)	9 (17.0%)	6 (5.7%)	3 (5.1%)	14 (13.1%)	24 (10.2%)	16 (9.8%)
	2	21 (16.2%)	20 (19.2%)	16 (12.5%)	13 (24.5%)	6 (5.7%)	4 (6.8%)	9 (8.4%)	27 (11.5%)	24 (14.7%)
	3	10 (7.7%)	7 (6.7%)	13 (10.2%)	3 (5.7%)	4 (3.8%)	4 (6.8%)	7 (6.5%)	14 (6.0%)	11 (6.7%)
	>=4	7 (5.4%)	5 (4.8%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	8 (3.4%)	6 (3.7%)
Number of births	n	130 (100.0%)	104 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	59 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	0	79 (60.8%)	63 (60.6%)	80 (62.5%)	32 (60.4%)	89 (84.8%)	47 (79.7%)	83 (77.6%)	168 (71.5%)	110 (67.5%)
	1	23 (17.7%)	17 (16.3%)	24 (18.8%)	6 (11.3%)	5 (4.8%)	3 (5.1%)	9 (8.4%)	28 (11.9%)	20 (12.3%)
	2	24 (18.5%)	22 (21.2%)	22 (17.2%)	13 (24.5%)	11 (10.5%)	9 (15.3%)	12 (11.2%)	35 (14.9%)	31 (19.0%)
	3	4 (3.1%)	2 (1.9%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0	0	3 (2.8%)	4 (1.7%)	2 (1.2%)
	>=4	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.1/15

表 2.7.4.7- 4　その他のベースライン特性（52 週）（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)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Uterine Fibroid Visualized	NO	87 (66.9%)	70 (67.3%)	92 (71.9%)	40 (75.5%)	97 (92.4%)	52 (88.1%)	94 (87.9%)	184 (78.3%)	122 (74.8%)
	YES	43 (33.1%)	34 (32.7%)	36 (28.1%)	13 (24.5%)	8 (7.6%)	7 (11.9%)	13 (12.1%)	51 (21.7%)	41 (25.2%)
If yes, no. of submucous	0	40 (93.0%)	34 (100.0%)	33 (91.7%)	12 (92.3%)	8 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	48 (94.1%)	41 (100.0%)
	1	3 (7.0%)	0	3 (8.3%)	1 (7.7%)	0	0	0	3 (5.9%)	0
If yes, no. of subserous	0	23 (53.5%)	18 (52.9%)	22 (61.1%)	6 (46.2%)	5 (62.5%)	5 (71.4%)	6 (46.2%)	28 (54.9%)	23 (56.1%)
	1	12 (27.9%)	9 (26.5%)	11 (30.6%)	6 (46.2%)	3 (37.5%)	2 (28.6%)	6 (46.2%)	15 (29.4%)	11 (26.8%)
	2	5 (11.6%)	5 (14.7%)	0	0	0	0	1 (7.7%)	5 (9.8%)	5 (12.2%)
	>2	3 (7.0%)	2 (5.9%)	3 (8.3%)	1 (7.7%)	0	0	0	3 (5.9%)	2 (4.9%)
If yes, no. of intramural	0	17 (39.5%)	12 (35.3%)	10 (27.8%)	5 (38.5%)	2 (25.0%)	1 (14.3%)	7 (53.8%)	19 (37.3%)	13 (31.7%)
	1	20 (46.5%)	19 (55.9%)	15 (41.7%)	4 (30.8%)	5 (62.5%)	5 (71.4%)	6 (46.2%)	25 (49.0%)	24 (58.5%)
	2	3 (7.0%)	2 (5.9%)	4 (11.1%)	2 (15.4%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	0	4 (7.8%)	3 (7.3%)
	>2	3 (7.0%)	1 (2.9%)	6 (16.7%)	2 (15.4%)	0	0	0	3 (5.9%)	1 (2.4%)
	Missing	0	0	1 (2.8%)	0	0	0	0	0	0
Suspicion of adenomyosis	NO	81 (62.3%)	63 (60.6%)	86 (67.2%)	38 (71.7%)	100 (95.2%)	55 (93.2%)	99 (92.5%)	181 (77.0%)	118 (72.4%)
	YES	49 (37.7%)	41 (39.4%)	42 (32.8%)	15 (28.3%)	5 (4.8%)	4 (6.8%)	8 (7.5%)	54 (23.0%)	45 (27.6%)
Medical history with endometriosis/endometriotic cyst	NO	0	0	0	0	84 (80.0%)	51 (86.4%)	86 (80.4%)	84 (35.7%)	51 (31.3%)
	YES	130 (100.0%)	104 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	21 (20.0%)	8 (13.6%)	21 (19.6%)	151 (64.3%)	112 (68.7%)

表 2.7.4.7- 4　その他のベースライン特性（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

		Study 15457				Study 16114			Pooled	
		YAZ-flex (E) (N=130)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Cervical smear										
Normal or clinically insignificant cervical smear not requiring further follow-up	YES	130 (100.0%)	104 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	59 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)	163 (100.0%)
Anti-phospholipid antibody test										
Cardiolipin IgG Antibody	Negative	130 (100.0%)	104 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	59 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)	163 (100.0%)
Dilute Russell's Viper Venom Time Ratio	Negative	130 (100.0%)	104 (100.0%)	128 (100.0%)	52 (98.1%)	105 (100.0%)	59 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	Positive	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Maximum intensity of bleeding/spotting at baseline phase	None	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Spotting	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Light	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
	Normal	65 (50.0%)	49 (47.1%)	66 (51.6%)	28 (52.8%)	61 (58.1%)	32 (54.2%)	59 (55.1%)	126 (53.6%)	81 (49.7%)
	Heavy	64 (49.2%)	54 (51.9%)	62 (48.4%)	25 (47.2%)	44 (41.9%)	27 (45.8%)	48 (44.9%)	108 (46.0%)	81 (49.7%)

表 2.7.4.7- 4　その他のベースライン特性（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

		Study 15457				Study 16114			Pooled	
		YAZ-flex (E) (N=130)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Number of bleeding/spotting days at baseline phase	n	130	104	128	53	105	59	107	235	163
	Nmiss	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mean	14.9	14.9	15.6	15.1	13.8	13.7	14.7	14.5	14.5
	SD	4.1	4.1	4.7	3.4	2.8	2.7	3.7	3.6	3.7
	Min	6	6	9	11	8	8	9	6	6
	Q1	12.0	12.5	12.0	13.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
	Median	14.0	14.0	15.0	14.0	14.0	13.0	14.0	14.0	14.0
	Q3	17.0	17.0	18.0	17.0	15.0	15.0	16.0	16.0	16.0
	Max	34	34	36	26	23	23	32	34	34
Number of bleeding days at baseline phase	n	130	104	128	53	105	59	107	235	163
	Nmiss	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mean	11.7	11.6	12.0	11.6	10.9	11.1	11.2	11.3	11.4
	SD	3.2	3.1	3.3	2.4	2.2	2.3	2.6	2.8	2.8
	Min	5	5	5	7	6	6	5	5	5
	Q1	9.0	9.0	10.0	10.0	9.0	10.0	10.0	9.0	9.0
	Median	12.0	11.5	12.0	12.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
	Q3	14.0	14.0	14.0	13.0	12.0	12.0	13.0	13.0	13.0
	Max	24	22	28	18	18	18	18	24	22
Number of spotting days at baseline phase	n	130	104	128	53	105	59	107	235	163
	Nmiss	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mean	3.3	3.3	3.6	3.5	2.9	2.6	3.6	3.1	3.0
	SD	2.5	2.5	3.1	2.5	2.2	2.0	2.8	2.3	2.4
	Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Q1	1.0	1.0	1.5	2.0	2.0	1.0	2.0	1.0	1.0
	Median	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	3.0	3.0	3.0
	Q3	5.0	4.5	5.0	5.0	4.0	4.0	5.0	4.0	4.0
	Max	12	12	15	11	10	10	17	12	12

表 2.7.4.7- 4　その他のベースライン特性（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

		Study 15457				Study 16114			Pooled	
		YAZ-flex (E) (N=130)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Menstrual cycle at baseline (days)	n	128	102	128	52	105	59	107	233	161
	Nmiss	2	2	0	1	0	0	0	2	2
	Mean	27.6	27.6	27.7	27.0	29.6	29.9	28.8	28.5	28.5
	SD	6.2	6.1	5.4	4.6	4.5	4.4	4.5	5.6	5.6
	Min	4	4	4	6	4	10	6	4	4
	Q1	26.0	26.0	26.0	25.0	27.0	27.0	27.0	27.0	27.0
	Median	28.0	28.0	28.0	27.0	30.0	29.0	29.0	29.0	29.0
	Q3	31.0	31.0	31.0	28.5	32.0	33.0	31.0	31.0	31.0
	Max	38	38	38	37	38	38	38	38	38

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

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.1/19

表 2.7.4.7- 5　病歴（24 週）（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 High level term Preferred term MedDRA version 18.0	YAZ-flex (E) N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Number (%) of subjects with at least one medical history finding	121 (93.1%)	120 (93.8%)	50 (94.3%)	85 (81.0%)	89 (83.2%)	206 (87.7%)
Blood and lymphatic system disorders	24 (18.5%)	26 (20.3%)	6 (11.3%)	5 (4.8%)	9 (8.4%)	29 (12.3%)
Anaemia deficiencies	15 (11.5%)	19 (14.8%)	4 (7.5%)	4 (3.8%)	7 (6.5%)	19 (8.1%)
Iron deficiency anaemia	15 (11.5%)	19 (14.8%)	4 (7.5%)	4 (3.8%)	7 (6.5%)	19 (8.1%)
Anaemias NEC	9 (6.9%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	10 (4.3%)
Anaemia	9 (6.9%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	10 (4.3%)
Thrombocytoses	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Thrombocytosis	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)

表 2.7.4.7- 5 病歴（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 18.0	Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	Study 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Cardiac disorders	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Cardiac conduction disorders	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Wolff-Parkinson-White syndrome	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders congenital NEC	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Dermoid cyst	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Ear and labyrinth disorders	2 (1.5%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0	0	2 (0.9%)
Hearing losses	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Sudden hearing loss	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Inner ear signs and symptoms	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)
Tinnitus	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)
Inner ear disorders NEC	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Meniere's disease	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Endocrine disorders	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	1 (1.0%)	0	4 (1.7%)
Thyroid disorders NEC	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Goitre	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Thyroid hyperfunction disorders	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Basedow's disease	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Thyroid neoplasms	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Thyroid cyst	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Acute and chronic thyroiditis	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0	3 (1.3%)
Autoimmune thyroiditis	2 (1.5%)	0	0	1 (1.0%)	0	3 (1.3%)
Thyroiditis chronic	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Eye disorders	3 (2.3%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	5 (2.1%)
Cataract conditions	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Cataract	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Conjunctival infections, irritations and inflammations	0	2 (1.6%)	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	0	2 (1.6%)	0	0	0	0
Corneal structural change, deposit and degeneration	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Corneal erosion	0	1 (0.8%)	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 5 病歴（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 18.0	Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Glaucomas (excl congenital)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Glaucoma	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Open angle glaucoma	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Ocular nerve and muscle disorders	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Strabismus	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Ocular sensation disorders	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Asthenopia	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Lacrimation disorders	2 (1.5%)	0	0	1 (1.0%)	0	3 (1.3%)
Dry eye	2 (1.5%)	0	0	1 (1.0%)	0	3 (1.3%)
Gastrointestinal disorders	19 (14.6%)	22 (17.2%)	7 (13.2%)	12 (11.4%)	8 (7.5%)	31 (13.2%)
Dental and periodontal infections and inflammations	2 (1.5%)	3 (2.3%)	0	0	0	2 (0.9%)
Dental caries	2 (1.5%)	3 (2.3%)	0	0	0	2 (0.9%)
Diarrhoea (excl infective)	2 (1.5%)	2 (1.6%)	0	2 (1.9%)	0	4 (1.7%)
Diarrhoea	2 (1.5%)	2 (1.6%)	0	2 (1.9%)	0	4 (1.7%)
Duodenal ulcers and perforation	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Duodenal ulcer	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Dyspeptic signs and symptoms	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Dyspepsia	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Flatulence, bloating and distension	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Abdominal distension	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Gastritis (excl infective)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	4 (1.7%)
Chronic gastritis	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Gastritis	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Gastrointestinal and abdominal pains (excl oral and throat)	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Abdominal pain	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Abdominal pain upper	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC	6 (4.6%)	11 (8.6%)	2 (3.8%)	8 (7.6%)	4 (3.7%)	14 (6.0%)
Constipation	5 (3.8%)	9 (7.0%)	2 (3.8%)	8 (7.6%)	4 (3.7%)	13 (5.5%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
Benign neoplasms gastrointestinal (excl oral cavity)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	3 (1.3%)
Gastric polyps	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	3 (1.3%)
Gastrointestinal spastic and hypermotility disorders	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Irritable bowel syndrome	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Haemorrhoids and gastrointestinal varices (excl oesophageal)	3 (2.3%)	2 (1.6%)	0	0	1 (0.9%)	3 (1.3%)
Haemorrhoids	3 (2.3%)	2 (1.6%)	0	0	1 (0.9%)	3 (1.3%)

表 2.7.4.7- 5 病歴（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 18.0	Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Gingival disorders NEC	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Epulis	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Gastrointestinal signs and symptoms NEC	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Abdominal discomfort	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Nausea and vomiting symptoms	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
Nausea	0	2 (1.6%)	0	0	0	0
Vomiting	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Acute and chronic pancreatitis	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Pancreatitis	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Stomatitis and ulceration	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Stomatitis	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Dental disorders NEC	0	2 (1.6%)	0	0	0	0
Periodontal disease	0	2 (1.6%)	0	0	0	0
Dental pain and sensation disorders	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Toothache	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Gastrointestinal mucosal dystrophies and secretion disorders	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Hyperchlorhydria	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
General disorders and administration site conditions	5 (3.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	5 (2.1%)
Asthenic conditions	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Malaise	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Oedema NEC	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Oedema	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Feelings and sensations NEC	3 (2.3%)	0	1 (1.9%)	0	0	3 (1.3%)
Feeling cold	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Temperature intolerance	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)
Hepatobiliary disorders	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.9%)
Cholestasis and jaundice	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Hyperbilirubinaemia	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Hepatocellular damage and hepatitis NEC	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Hepatic steatosis	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Immune system disorders	36 (27.7%)	44 (34.4%)	16 (30.2%)	26 (24.8%)	39 (36.4%)	62 (26.4%)

表 2.7.4.7- 5　病歴（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

	Study 15457			Study 16114		Pooled
Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 18.0	YAZ-flex (E) N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Allergies to foods, food additives, drugs and other chemicals	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Drug hypersensitivity	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Food allergy	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Allergic conditions NEC	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Allergy to animal	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Allergy to metals	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)
Atopic disorders	34 (26.2%)	44 (34.4%)	16 (30.2%)	26 (24.8%)	39 (36.4%)	60 (25.5%)
House dust allergy	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Perennial allergy	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Seasonal allergy	33 (25.4%)	44 (34.4%)	15 (28.3%)	25 (23.8%)	39 (36.4%)	58 (24.7%)
Infections and infestations	24 (18.5%)	23 (18.0%)	9 (17.0%)	10 (9.5%)	14 (13.1%)	34 (14.5%)
Bacterial infections NEC	2 (1.5%)	2 (1.6%)	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	4 (1.7%)
Bacterial vaginosis	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Folliculitis	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Vaginitis bacterial	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	3 (1.3%)
Breast infections	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Mastitis	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Candida infections	5 (3.8%)	7 (5.5%)	3 (5.7%)	2 (1.9%)	3 (2.8%)	7 (3.0%)
Candida infection	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Genital candidiasis	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	4 (3.1%)	6 (4.7%)	3 (5.7%)	2 (1.9%)	3 (2.8%)	6 (2.6%)
Chlamydial infections	1 (0.8%)	0	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Chlamydial cervicitis	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Chlamydial infection	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Dental and oral soft tissue infections	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Gingivitis	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Periodontitis	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Pulpitis dental	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Tooth abscess	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Ear infections	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Otosalpingitis	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Abdominal and gastrointestinal infections	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Appendicitis	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Diverticulitis	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Gastroenteritis	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)

表 2.7.4.7- 5 病歴（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 18.0	Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	Study 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Herpes viral infections	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)
Genital herpes	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)
Oral herpes	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Infections NEC	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Empyema	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Infectious disorders carrier	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Viral hepatitis carrier	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Lower respiratory tract and lung infections	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Bronchitis	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Mycoplasma infections	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Mycoplasma infection	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Pneumonia mycoplasmal	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Female reproductive tract infections	2 (1.5%)	2 (1.6%)	3 (5.7%)	0	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Bartholin's abscess	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Salpingitis	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Salpingo-oophoritis	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Vulval abscess	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Vulvitis	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.9%)	0
Vulvovaginitis	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Tinea infections	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Tinea pedis	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Trichomonas infections	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Vulvovaginitis trichomonal	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Tuberculous infections	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Tuberculosis	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Upper respiratory tract infections	7 (5.4%)	5 (3.9%)	3 (5.7%)	3 (2.9%)	5 (4.7%)	10 (4.3%)
Chronic sinusitis	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Nasopharyngitis	3 (2.3%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	4 (1.7%)
Pharyngitis	1 (0.8%)	0	0	0	3 (2.8%)	1 (0.4%)
Rhinitis	2 (1.5%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	0	4 (1.7%)
Sinusitis	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Urinary tract infections	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Cystitis	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Pyelonephritis acute	0	1 (0.8%)	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 5 病歴（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 18.0	Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Viral infections NEC	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Vestibular neuronitis	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	4 (1.7%)
Conditions caused by cold	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Frostbite	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Chest and lung injuries NEC	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Pneumothorax traumatic	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Skin injuries NEC	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Skin scar contracture	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Spinal fractures and dislocations	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Spinal compression fracture	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Limb fractures and dislocations	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Patella fracture	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Radius fracture	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Ulna fracture	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Upper limb fracture	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Investigations	6 (4.6%)	6 (4.7%)	2 (3.8%)	0	1 (0.9%)	6 (2.6%)
Coagulation and bleeding analyses	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Thrombin-antithrombin III complex increased	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Gastrointestinal and abdominal imaging procedures	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
Laparoscopy	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
Liver function analyses	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)
Mineral and electrolyte analyses	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	0	0	1 (0.4%)
Blood iron decreased	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	0	0	1 (0.4%)
Urinalysis NEC	3 (2.3%)	0	0	0	0	3 (1.3%)
Blood urine present	3 (2.3%)	0	0	0	0	3 (1.3%)
Virus identification and serology	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Human papilloma virus test positive	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	14 (10.8%)	16 (12.5%)	7 (13.2%)	6 (5.7%)	2 (1.9%)	20 (8.5%)
Arthropathies NEC	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Arthritis	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)

表 2.7.4.7- 5 病歴（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 18.0	Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Spine and neck deformities	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Spondylolysis	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Intervertebral disc disorders NEC	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)	0
Intervertebral disc degeneration	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Joint related signs and symptoms	2 (1.5%)	2 (1.6%)	0	0	0	2 (0.9%)
Arthralgia	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.9%)
Joint range of motion decreased	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Bone disorders NEC	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Jaw cyst	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Joint related disorders NEC	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Periarthritis	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Rotator cuff syndrome	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Temporomandibular joint syndrome	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms NEC	6 (4.6%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	5 (4.8%)	1 (0.9%)	11 (4.7%)
Musculoskeletal stiffness	6 (4.6%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	5 (4.8%)	1 (0.9%)	11 (4.7%)
Osteoarthropathies	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
Osteoarthritis	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort	6 (4.6%)	7 (5.5%)	3 (5.7%)	0	0	6 (2.6%)
Back pain	6 (4.6%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)	0	0	6 (2.6%)
Musculoskeletal discomfort	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	51 (39.2%)	45 (35.2%)	16 (30.2%)	14 (13.3%)	18 (16.8%)	65 (27.7%)
Breast and nipple neoplasms benign	3 (2.3%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)	4 (3.7%)	6 (2.6%)
Breast fibroma	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Fibroadenoma of breast	2 (1.5%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)	4 (3.7%)	5 (2.1%)
Cervix neoplasms malignant	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Cervix carcinoma stage 0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Female reproductive neoplasms unspecified malignancy	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Ovarian neoplasm	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Gastrointestinal neoplasms malignancy unspecified NEC	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Abdominal wall neoplasm	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Germ cell neoplasms site unspecified NEC	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Teratoma	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)

表 2.7.4.7- 5 病歴（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 18.0	Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	Study 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Hepatobiliary neoplasms benign	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Haemangioma of liver	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Neoplasms malignant site unspecified NEC	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Neoplasm malignant	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Neoplasms benign site unspecified NEC	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Adenoma benign	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Ovarian neoplasms benign	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)
Ovarian germ cell teratoma benign	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)
Soft tissue neoplasms benign NEC	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Lipoma	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Thyroid neoplasms benign	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Thyroid adenoma	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Uterine neoplasms benign	45 (34.6%)	42 (32.8%)	13 (24.5%)	9 (8.6%)	14 (13.1%)	54 (23.0%)
Uterine leiomyoma	45 (34.6%)	42 (32.8%)	13 (24.5%)	9 (8.6%)	14 (13.1%)	54 (23.0%)
Vaginal neoplasms benign	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Vulvovaginal warts	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Nervous system disorders	67 (51.5%)	57 (44.5%)	25 (47.2%)	42 (40.0%)	52 (48.6%)	109 (46.4%)
Autonomic nervous system disorders	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Autonomic nervous system imbalance	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Headaches NEC	64 (49.2%)	56 (43.8%)	24 (45.3%)	40 (38.1%)	52 (48.6%)	104 (44.3%)
Headache	64 (49.2%)	56 (43.8%)	24 (45.3%)	40 (38.1%)	49 (45.8%)	104 (44.3%)
Tension headache	0	0	0	0	3 (2.8%)	0
Migraine headaches	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	4 (1.7%)
Migraine	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.3%)
Migraine without aura	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Neurological signs and symptoms NEC	3 (2.3%)	0	0	0	1 (0.9%)	3 (1.3%)
Dizziness	3 (2.3%)	0	0	0	1 (0.9%)	3 (1.3%)
Seizures and seizure disorders NEC	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Epilepsy	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Sensory abnormalities NEC	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Neuralgia	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Spinal cord and nerve root disorders NEC	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Spinal cord disorder	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Cervical spinal cord and nerve root disorders	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Cervicobrachial syndrome	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)

表 2.7.4.7- 5 病歴（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 18.0	Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	Study 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Lumbar spinal cord and nerve root disorders	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Sciatica	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Maternal complications of pregnancy NEC	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Ectopic pregnancy	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Psychiatric disorders	2 (1.5%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Bipolar disorders	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Bipolar I disorder	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Depressive disorders	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Depression	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Disturbances in initiating and maintaining sleep	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	0	0	1 (0.4%)
Insomnia	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	0	0	1 (0.4%)
Eating disorders NEC	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Eating disorder	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Renal and urinary disorders	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	2 (1.9%)	3 (2.8%)	4 (1.7%)
Urinary abnormalities	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Haematuria	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Bladder and urethral symptoms	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Incontinence	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Pollakiuria	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Myoneurogenic bladder disorders	0	0	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)	1 (0.4%)
Hypertonic bladder	0	0	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)	1 (0.4%)
Urinary tract lithiasis (excl renal)	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Calculus urinary	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Reproductive system and breast disorders	67 (51.5%)	74 (57.8%)	28 (52.8%)	38 (36.2%)	41 (38.3%)	105 (44.7%)
Benign and malignant breast neoplasms	3 (2.3%)	1 (0.8%)	3 (5.7%)	0	0	3 (1.3%)
Breast cyst	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)
Fibrocystic breast disease	2 (1.5%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	0	0	2 (0.9%)
Cervix disorders NEC	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)
Cervical dysplasia	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)
Uterine cervical erosion	0	2 (1.6%)	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 5 病歴（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 18.0	Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	Study 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Ovarian and fallopian tube disorders NEC	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0	3 (1.3%)
Ovarian enlargement	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Ovarian haemorrhage	1 (0.8%)	0	0	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Uterine disorders NEC	48 (36.9%)	37 (28.9%)	14 (26.4%)	24 (22.9%)	30 (28.0%)	72 (30.6%)
Adenomyosis	46 (35.4%)	35 (27.3%)	14 (26.4%)	3 (2.9%)	8 (7.5%)	49 (20.9%)
Endometrial hypertrophy	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Endometriosis	3 (2.3%)	2 (1.6%)	0	21 (20.0%)	24 (22.4%)	24 (10.2%)
Menstruation and uterine bleeding NEC	12 (9.2%)	6 (4.7%)	3 (5.7%)	12 (11.4%)	10 (9.3%)	24 (10.2%)
Premenstrual syndrome	12 (9.2%)	6 (4.7%)	3 (5.7%)	12 (11.4%)	10 (9.3%)	24 (10.2%)
Menstruation with increased bleeding	2 (1.5%)	4 (3.1%)	0	0	0	2 (0.9%)
Menometrorrhagia	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Menorrhagia	1 (0.8%)	4 (3.1%)	0	0	0	1 (0.4%)
Reproductive tract disorders NEC (excl neoplasms)	0	0	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)	1 (0.4%)
Genital haemorrhage	0	0	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)	1 (0.4%)
Cervix neoplasms	3 (2.3%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	0	4 (1.7%)
Cervical polyp	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	4 (1.7%)
Cervix adenomatous polyp	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Ovarian and fallopian tube cysts and neoplasms	16 (12.3%)	16 (12.5%)	10 (18.9%)	14 (13.3%)	11 (10.3%)	30 (12.8%)
Haemorrhagic ovarian cyst	10 (7.7%)	13 (10.2%)	5 (9.4%)	9 (8.6%)	8 (7.5%)	19 (8.1%)
Ovarian cyst	6 (4.6%)	3 (2.3%)	5 (9.4%)	5 (4.8%)	2 (1.9%)	11 (4.7%)
Ovarian cyst ruptured	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Ovarian cyst torsion	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Breast disorders NEC	3 (2.3%)	6 (4.7%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	4 (1.7%)
Breast calcifications	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Breast disorder	2 (1.5%)	5 (3.9%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.3%)
Breast mass	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Mammary duct ectasia	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Uterine neoplasms	0	4 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)	0
Uterine polyp	0	4 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)	0
Vulvovaginal cysts and neoplasms	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Bartholin's cyst	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Vulvovaginal disorders NEC	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Vulval ulceration	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Vulvovaginal signs and symptoms	0	2 (1.6%)	0	0	1 (0.9%)	0
Vulvovaginal pruritus	0	2 (1.6%)	0	0	1 (0.9%)	0

表 2.7.4.7- 5　病歴（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 18.0	Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (11.5%)	14 (10.9%)	4 (7.5%)	9 (8.6%)	10 (9.3%)	24 (10.2%)
Bronchospasm and obstruction	6 (4.6%)	2 (1.6%)	0	3 (2.9%)	2 (1.9%)	9 (3.8%)
Asthma	6 (4.6%)	2 (1.6%)	0	3 (2.9%)	1 (0.9%)	9 (3.8%)
Infantile asthma	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Coughing and associated symptoms	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Cough	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Nasal congestion and inflammations	6 (4.6%)	12 (9.4%)	3 (5.7%)	6 (5.7%)	8 (7.5%)	12 (5.1%)
Rhinitis allergic	6 (4.6%)	12 (9.4%)	3 (5.7%)	6 (5.7%)	8 (7.5%)	12 (5.1%)
Parenchymal lung disorders NEC	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Pulmonary bulla	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Pneumothorax and pleural effusions NEC	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Pneumothorax	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Pneumothorax spontaneous	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Upper respiratory tract signs and symptoms	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	12 (9.2%)	17 (13.3%)	9 (17.0%)	8 (7.6%)	11 (10.3%)	20 (8.5%)
Acnes	3 (2.3%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)	3 (1.3%)
Acne	3 (2.3%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)	3 (1.3%)
Apocrine and eccrine gland disorders	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Hyperhidrosis	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Miliaria	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Dermal and epidermal conditions NEC	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	3 (2.8%)	3 (1.3%)
Dry skin	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	3 (2.8%)	2 (0.9%)
Skin odour abnormal	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Dermatitis and eczema	5 (3.8%)	10 (7.8%)	4 (7.5%)	4 (3.8%)	5 (4.7%)	9 (3.8%)
Dermatitis allergic	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Dermatitis atopic	3 (2.3%)	7 (5.5%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.1%)
Dermatitis contact	0	2 (1.6%)	0	0	0	0
Dermatitis diaper	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Eczema	1 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (5.7%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.3%)
Eczema asteatotic	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Hyperpigmentation disorders	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Chloasma	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Hypopigmentation disorders	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Vitiligo	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)

表 2.7.4.7- 5　病歴（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 18.0	Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Ichthyoses	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Xeroderma	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Nail and nail bed conditions (excl infections and infestations)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Ingrowing nail	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Urticarias	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.3%)
Cold urticaria	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Urticaria	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Urticaria chronic	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Photosensitivity and photodermatosis conditions	0	0	2 (3.8%)	0	1 (0.9%)	0
Photosensitivity reaction	0	0	2 (3.8%)	0	1 (0.9%)	0
Social circumstances	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Disability issues	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Denture wearer	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	22 (16.9%)	20 (15.6%)	10 (18.9%)	2 (1.9%)	3 (2.8%)	24 (10.2%)
Breast neoplasm removal	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Breast lump removal	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Cervix therapeutic procedures	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	3 (1.3%)
Cervical conisation	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)
Cervical polypectomy	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Dental and gingival therapeutic procedures	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Orthodontic procedure	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Wisdom teeth removal	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Fallopian tube therapeutic procedures	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	0	4 (1.7%)
Salpingo-oophorectomy bilateral	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Salpingo-oophorectomy unilateral	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (1.9%)	0	3 (1.3%)
Salpingostomy	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Therapeutic procedures NEC	3 (2.3%)	6 (4.7%)	3 (5.7%)	0	0	3 (1.3%)
Cancer surgery	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Cyst removal	2 (1.5%)	4 (3.1%)	3 (5.7%)	0	0	2 (0.9%)
Polypectomy	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Removal of foreign body	0	1 (0.8%)	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 5　病歴（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 18.0	Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Ovarian therapeutic procedures	6 (4.6%)	8 (6.3%)	6 (11.3%)	0	2 (1.9%)	6 (2.6%)
Oophorectomy	0	2 (1.6%)	1 (1.9%)	0	0	0
Ovarian cystectomy	6 (4.6%)	5 (3.9%)	5 (9.4%)	0	2 (1.9%)	6 (2.6%)
Ovariocentesis	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Skin lesion excisions	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Epidermoid cyst excision	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Scar excision	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Uterine therapeutic procedures	9 (6.9%)	7 (5.5%)	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)	9 (3.8%)
Endometriosis ablation	5 (3.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	5 (2.1%)
Myomectomy	4 (3.1%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)	4 (1.7%)
Uterine leiomyoma embolisation	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Uterine polypectomy	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Vascular disorders	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Peripheral vasoconstriction, necrosis and vascular insufficiency	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Peripheral coldness	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Vascular hypotensive disorders	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Orthostatic hypotension	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)

NEC: not elsewhere classified

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.1/21

表 2.7.4.7- 6 病歴（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

Primary system organ class High level term 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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Number (%) of subjects with at least one medical history finding	122 (93.8%)	97 (93.3%)	120 (93.8%)	50 (94.3%)	85 (81.0%)	48 (81.4%)	89 (83.2%)	207 (88.1%)	145 (89.0%)
Blood and lymphatic system disorders	24 (18.5%)	19 (18.3%)	26 (20.3%)	6 (11.3%)	5 (4.8%)	2 (3.4%)	9 (8.4%)	29 (12.3%)	21 (12.9%)
Anaemia deficiencies	15 (11.5%)	12 (11.5%)	19 (14.8%)	4 (7.5%)	4 (3.8%)	2 (3.4%)	7 (6.5%)	19 (8.1%)	14 (8.6%)
Iron deficiency anaemia	15 (11.5%)	12 (11.5%)	19 (14.8%)	4 (7.5%)	4 (3.8%)	2 (3.4%)	7 (6.5%)	19 (8.1%)	14 (8.6%)
Anaemias NEC	9 (6.9%)	7 (6.7%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	0	2 (1.9%)	10 (4.3%)	7 (4.3%)
Anaemia	9 (6.9%)	7 (6.7%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	0	2 (1.9%)	10 (4.3%)	7 (4.3%)
Thrombocytoses	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Thrombocytosis	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Cardiac disorders	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Cardiac conduction disorders	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Wolff-Parkinson-White syndrome	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders congenital NEC	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Dermoid cyst	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Ear and labyrinth disorders	2 (1.5%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Hearing losses	0	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Sudden hearing loss	0	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Inner ear signs and symptoms	1 (0.8%)	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Tinnitus	1 (0.8%)	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Inner ear disorders NEC	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Meniere's disease	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Endocrine disorders	3 (2.3%)	2 (1.9%)	3 (2.3%)	0	1 (1.0%)	0	0	4 (1.7%)	2 (1.2%)
Thyroid disorders NEC	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Goitre	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Thyroid hyperfunction disorders	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Basedow's disease	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 6 病歴（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 18.0	Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	 YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	 Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Thyroid neoplasms	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Thyroid cyst	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Acute and chronic thyroiditis	2 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0	0	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Autoimmune thyroiditis	2 (1.5%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Thyroiditis chronic	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	3 (2.3%)	1 (1.0%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	1 (0.9%)	5 (2.1%)	3 (1.8%)
Cataract conditions	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Cataract	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Conjunctival infections, irritations and inflammations	0	0	2 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	0	0	2 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
Corneal structural change, deposit and degeneration	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Corneal erosion	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Glaucomas (excl congenital)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Glaucoma	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Open angle glaucoma	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Ocular nerve and muscle disorders	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Strabismus	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Ocular sensation disorders	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Asthenopia	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Lacrimation disorders	2 (1.5%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Dry eye	2 (1.5%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Gastrointestinal disorders	19 (14.6%)	14 (13.5%)	22 (17.2%)	7 (13.2%)	12 (11.4%)	9 (15.3%)	8 (7.5%)	31 (13.2%)	23 (14.1%)
Dental and periodontal infections and inflammations	2 (1.5%)	2 (1.9%)	3 (2.3%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Dental caries	2 (1.5%)	2 (1.9%)	3 (2.3%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Diarrhoea (excl infective)	2 (1.5%)	2 (1.9%)	2 (1.6%)	0	2 (1.9%)	2 (3.4%)	0	4 (1.7%)	4 (2.5%)
Diarrhoea	2 (1.5%)	2 (1.9%)	2 (1.6%)	0	2 (1.9%)	2 (3.4%)	0	4 (1.7%)	4 (2.5%)
Duodenal ulcers and perforation	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Duodenal ulcer	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Dyspeptic signs and symptoms	0	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Dyspepsia	0	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Flatulence, bloating and distension	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 6 病歴（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class / High level term / 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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Abdominal distension	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Gastritis (excl infective)	3 (2.3%)	3 (2.9%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	4 (1.7%)	4 (2.5%)
Chronic gastritis	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Gastritis	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Gastrointestinal and abdominal pains (excl oral and throat)	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Abdominal pain	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Abdominal pain upper	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC	6 (4.6%)	5 (4.8%)	11 (8.6%)	2 (3.8%)	8 (7.6%)	5 (8.5%)	4 (3.7%)	14 (6.0%)	10 (6.1%)
Constipation	5 (3.8%)	4 (3.8%)	9 (7.0%)	2 (3.8%)	8 (7.6%)	5 (8.5%)	4 (3.7%)	13 (5.5%)	9 (5.5%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Benign neoplasms gastrointestinal (excl oral cavity)	3 (2.3%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Gastric polyps	3 (2.3%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Gastrointestinal spastic and hypermotility disorders	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Irritable bowel syndrome	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Haemorrhoids and gastrointestinal varices (excl oesophageal)	3 (2.3%)	3 (2.9%)	2 (1.6%)	0	0	0	1 (0.9%)	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Haemorrhoids	3 (2.3%)	3 (2.9%)	2 (1.6%)	0	0	0	1 (0.9%)	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Gingival disorders NEC	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Epulis	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Gastrointestinal signs and symptoms NEC	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Abdominal discomfort	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Nausea and vomiting symptoms	1 (0.8%)	0	2 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Nausea	0	0	2 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
Vomiting	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Acute and chronic pancreatitis	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Pancreatitis	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Stomatitis and ulceration	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Stomatitis	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Dental disorders NEC	0	0	2 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	0	0	2 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
Dental pain and sensation disorders	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Toothache	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

表 2.7.4.7- 6 病歴（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term 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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Gastrointestinal mucosal dystrophies and secretion disorders	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Hyperchlorhydria	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
General disorders and administration site conditions	5 (3.8%)	4 (3.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	5 (2.1%)	4 (2.5%)
Asthenic conditions	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Malaise	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Oedema NEC	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Oedema	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Feelings and sensations NEC	3 (2.3%)	2 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Feeling cold	2 (1.5%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Temperature intolerance	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Hepatobiliary disorders	2 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Cholestasis and jaundice	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Hyperbilirubinaemia	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Hepatocellular damage and hepatitis NEC	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Hepatic steatosis	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Immune system disorders	36 (27.7%)	26 (25.0%)	43 (33.6%)	16 (30.2%)	26 (24.8%)	14 (23.7%)	39 (36.4%)	62 (26.4%)	40 (24.5%)
Allergies to foods, food additives, drugs and other chemicals	2 (1.5%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Drug hypersensitivity	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Food allergy	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Allergic conditions NEC	1 (0.8%)	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	0
Allergy to animal	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Allergy to metals	1 (0.8%)	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Atopic disorders	34 (26.2%)	25 (24.0%)	43 (33.6%)	16 (30.2%)	26 (24.8%)	14 (23.7%)	39 (36.4%)	60 (25.5%)	39 (23.9%)
House dust allergy	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Perennial allergy	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Seasonal allergy	33 (25.4%)	24 (23.1%)	43 (33.6%)	15 (28.3%)	25 (23.8%)	13 (22.0%)	39 (36.4%)	58 (24.7%)	37 (22.7%)
Infections and infestations	24 (18.5%)	19 (18.3%)	23 (18.0%)	9 (17.0%)	11 (10.5%)	6 (10.2%)	14 (13.1%)	35 (14.9%)	25 (15.3%)

表 2.7.4.7- 6 病歴（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term 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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Bacterial infections NEC	2 (1.5%)	2 (1.9%)	2 (1.6%)	0	2 (1.9%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	4 (1.7%)	3 (1.8%)
Bacterial vaginosis	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Folliculitis	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Vaginitis bacterial	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Breast infections	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Mastitis	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Candida infections	5 (3.8%)	4 (3.8%)	7 (5.5%)	3 (5.7%)	2 (1.9%)	1 (1.7%)	3 (2.8%)	7 (3.0%)	5 (3.1%)
Candida infection	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Genital candidiasis	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	4 (3.1%)	3 (2.9%)	6 (4.7%)	3 (5.7%)	2 (1.9%)	1 (1.7%)	3 (2.8%)	6 (2.6%)	4 (2.5%)
Chlamydial infections	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Chlamydial cervicitis	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	0
Chlamydial infection	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Dental and oral soft tissue infections	1 (0.8%)	0	2 (1.6%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	0
Gingivitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Periodontitis	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Pulpitis dental	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Tooth abscess	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Ear infections	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Otosalpingitis	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Abdominal and gastrointestinal infections	0	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Appendicitis	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Diverticulitis	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Herpes viral infections	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Genital herpes	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Oral herpes	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Infections NEC	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Empyema	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Infectious disorders carrier	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Viral hepatitis carrier	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Lower respiratory tract and lung infections	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Bronchitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Mycoplasma infections	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	0
Mycoplasma infection	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0

表 2.7.4.7- 6 病歴（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term 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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Pneumonia mycoplasmal	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Female reproductive tract infections	2 (1.5%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	3 (5.7%)	0	0	1 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Bartholin's abscess	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Salpingitis	0	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Salpingo-oophoritis	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Vulval abscess	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Vulvitis	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Vulvovaginitis	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Tinea infections	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Tinea pedis	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Trichomonas infections	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginitis trichomonal	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Tuberculous infections	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Tuberculosis	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Upper respiratory tract infections	7 (5.4%)	5 (4.8%)	5 (3.9%)	3 (5.7%)	4 (3.8%)	3 (5.1%)	5 (4.7%)	11 (4.7%)	8 (4.9%)
Chronic sinusitis	2 (1.5%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Nasopharyngitis	3 (2.3%)	2 (1.9%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	0	2 (1.9%)	4 (1.7%)	2 (1.2%)
Pharyngitis	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	3 (2.8%)	1 (0.4%)	0
Rhinitis	2 (1.5%)	2 (1.9%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	3 (2.9%)	3 (5.1%)	0	5 (2.1%)	5 (3.1%)
Sinusitis	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Urinary tract infections	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Cystitis	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Pyelonephritis acute	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Viral infections NEC	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Vestibular neuronitis	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	3 (2.3%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	1 (0.9%)	4 (1.7%)	2 (1.2%)
Conditions caused by cold	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Frostbite	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Chest and lung injuries NEC	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Pneumothorax traumatic	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Skin injuries NEC	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Skin scar contracture	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Spinal fractures and dislocations	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	0
Spinal compression fracture	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	0

表 2.7.4.7- 6 病歴（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 18.0	Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	 YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	 Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Limb fractures and dislocations	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Patella fracture	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Radius fracture	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Ulna fracture	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Upper limb fracture	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Investigations	6 (4.6%)	5 (4.8%)	6 (4.7%)	2 (3.8%)	0	0	1 (0.9%)	6 (2.6%)	5 (3.1%)
Coagulation and bleeding analyses	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Thrombin-antithrombin III complex increased	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Gastrointestinal and abdominal imaging procedures	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Laparoscopy	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Liver function analyses	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Mineral and electrolyte analyses	1 (0.8%)	1 (1.0%)	3 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Blood iron decreased	1 (0.8%)	1 (1.0%)	3 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Urinalysis NEC	3 (2.3%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Blood urine present	3 (2.3%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Virus identification and serology	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Human papilloma virus test positive	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	14 (10.8%)	11 (10.6%)	16 (12.5%)	7 (13.2%)	6 (5.7%)	6 (10.2%)	2 (1.9%)	20 (8.5%)	17 (10.4%)
Arthropathies NEC	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Arthritis	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Spine and neck deformities	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Spondylolysis	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Intervertebral disc disorders NEC	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
Intervertebral disc degeneration	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Joint related signs and symptoms	2 (1.5%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Arthralgia	2 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Joint range of motion decreased	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Bone disorders NEC	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 6 病歴（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class / High level term / 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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Jaw cyst	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Joint related disorders NEC	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Periarthritis	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Rotator cuff syndrome	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Temporomandibular joint syndrome	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms NEC	6 (4.6%)	5 (4.8%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	5 (4.8%)	5 (8.5%)	1 (0.9%)	11 (4.7%)	10 (6.1%)
Musculoskeletal stiffness	6 (4.6%)	5 (4.8%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	5 (4.8%)	5 (8.5%)	1 (0.9%)	11 (4.7%)	10 (6.1%)
Osteoarthropathies	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Osteoarthritis	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort	6 (4.6%)	6 (5.8%)	7 (5.5%)	3 (5.7%)	0	0	0	6 (2.6%)	6 (3.7%)
Back pain	6 (4.6%)	6 (5.8%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)	0	0	0	6 (2.6%)	6 (3.7%)
Musculoskeletal discomfort	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	53 (40.8%)	43 (41.3%)	44 (34.4%)	16 (30.2%)	14 (13.3%)	12 (20.3%)	18 (16.8%)	67 (28.5%)	55 (33.7%)
Breast and nipple neoplasms benign	3 (2.3%)	3 (2.9%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)	2 (3.4%)	4 (3.7%)	6 (2.6%)	5 (3.1%)
Breast fibroma	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Fibroadenoma of breast	2 (1.5%)	2 (1.9%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)	2 (3.4%)	4 (3.7%)	5 (2.1%)	4 (2.5%)
Cervix neoplasms malignant	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Cervix carcinoma stage 0	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Female reproductive neoplasms unspecified malignancy	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Ovarian neoplasm	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal neoplasms malignancy unspecified NEC	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Abdominal wall neoplasm	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Germ cell neoplasms site unspecified NEC	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Teratoma	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Hepatobiliary neoplasms benign	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Haemangioma of liver	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Neoplasms malignant site unspecified NEC	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)

表 2.7.4.7- 6 病歴（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term 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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Neoplasm malignant	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Neoplasms benign site unspecified NEC	0	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Adenoma benign	0	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Ovarian neoplasms benign	2 (1.5%)	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Ovarian germ cell teratoma benign	2 (1.5%)	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Soft tissue neoplasms benign NEC	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Lipoma	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Thyroid neoplasms benign	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Thyroid adenoma	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Uterine neoplasms benign	47 (36.2%)	38 (36.5%)	41 (32.0%)	13 (24.5%)	9 (8.6%)	8 (13.6%)	14 (13.1%)	56 (23.8%)	46 (28.2%)
Uterine leiomyoma	47 (36.2%)	38 (36.5%)	41 (32.0%)	13 (24.5%)	9 (8.6%)	8 (13.6%)	14 (13.1%)	56 (23.8%)	46 (28.2%)
Vaginal neoplasms benign	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Vulvovaginal warts	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Nervous system disorders	67 (51.5%)	54 (51.9%)	57 (44.5%)	25 (47.2%)	42 (40.0%)	24 (40.7%)	52 (48.6%)	109 (46.4%)	78 (47.9%)
Autonomic nervous system disorders	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Autonomic nervous system imbalance	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Headaches NEC	64 (49.2%)	52 (50.0%)	56 (43.8%)	24 (45.3%)	40 (38.1%)	23 (39.0%)	52 (48.6%)	104 (44.3%)	75 (46.0%)
Headache	64 (49.2%)	52 (50.0%)	56 (43.8%)	24 (45.3%)	40 (38.1%)	23 (39.0%)	49 (45.8%)	104 (44.3%)	75 (46.0%)
Tension headache	0	0	0	0	0	0	3 (2.8%)	0	0
Migraine headaches	2 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	4 (1.7%)	2 (1.2%)
Migraine	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Migraine without aura	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Neurological signs and symptoms NEC	3 (2.3%)	3 (2.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Dizziness	3 (2.3%)	3 (2.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Seizures and seizure disorders NEC	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Epilepsy	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Sensory abnormalities NEC	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Neuralgia	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Spinal cord and nerve root disorders NEC	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Spinal cord disorder	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Cervical spinal cord and nerve root disorders	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)

表 2.7.4.7- 6 病歴（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term 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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Cervicobrachial syndrome	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Lumbar spinal cord and nerve root disorders	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Sciatica	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Maternal complications of pregnancy NEC	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Ectopic pregnancy	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Psychiatric disorders	2 (1.5%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0	0	1 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Bipolar disorders	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Bipolar I disorder	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Depressive disorders	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Depression	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Disturbances in initiating and maintaining sleep	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Insomnia	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Eating disorders NEC	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Eating disorder	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Renal and urinary disorders	2 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	2 (1.9%)	0	3 (2.8%)	4 (1.7%)	1 (0.6%)
Urinary abnormalities	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Haematuria	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Bladder and urethral symptoms	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Incontinence	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Pollakiuria	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Myoneurogenic bladder disorders	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	2 (1.9%)	1 (0.4%)	0
Hypertonic bladder	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	2 (1.9%)	1 (0.4%)	0
Urinary tract lithiasis (excl renal)	0	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Calculus urinary	0	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Reproductive system and breast disorders	67 (51.5%)	56 (53.8%)	74 (57.8%)	28 (52.8%)	38 (36.2%)	21 (35.6%)	41 (38.3%)	105 (44.7%)	77 (47.2%)
Benign and malignant breast neoplasms	3 (2.3%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	3 (5.7%)	0	0	0	3 (1.3%)	2 (1.2%)

表 2.7.4.7- 6 病歴（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class / High level term / 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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Breast cyst	1 (0.8%)	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
Fibrocystic breast disease	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Cervix disorders NEC	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Cervical dysplasia	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Uterine cervical erosion	0	0	2 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
Ovarian and fallopian tube disorders NEC	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0	0	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Ovarian enlargement	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Ovarian haemorrhage	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Uterine disorders NEC	48 (36.9%)	41 (39.4%)	37 (28.9%)	14 (26.4%)	24 (22.9%)	11 (18.6%)	30 (28.0%)	72 (30.6%)	52 (31.9%)
Adenomyosis	46 (35.4%)	39 (37.5%)	35 (27.3%)	14 (26.4%)	3 (2.9%)	3 (5.1%)	8 (7.5%)	49 (20.9%)	42 (25.8%)
Endometrial hypertrophy	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Endometriosis	3 (2.3%)	2 (1.9%)	2 (1.6%)	0	21 (20.0%)	8 (13.6%)	24 (22.4%)	24 (10.2%)	10 (6.1%)
Menstruation and uterine bleeding NEC	12 (9.2%)	9 (8.7%)	6 (4.7%)	3 (5.7%)	12 (11.4%)	6 (10.2%)	10 (9.3%)	24 (10.2%)	15 (9.2%)
Premenstrual syndrome	12 (9.2%)	9 (8.7%)	6 (4.7%)	3 (5.7%)	12 (11.4%)	6 (10.2%)	10 (9.3%)	24 (10.2%)	15 (9.2%)
Menstruation with increased bleeding	2 (1.5%)	1 (1.0%)	4 (3.1%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Menometrorrhagia	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Menorrhagia	1 (0.8%)	0	4 (3.1%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Reproductive tract disorders NEC (excl neoplasms)	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Genital haemorrhage	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Cervix neoplasms	3 (2.3%)	2 (1.9%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	4 (1.7%)	3 (1.8%)
Cervical polyp	3 (2.3%)	2 (1.9%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	4 (1.7%)	3 (1.8%)
Cervix adenomatous polyp	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Ovarian and fallopian tube cysts and neoplasms	16 (12.3%)	16 (15.4%)	16 (12.5%)	10 (18.9%)	14 (13.3%)	8 (13.6%)	11 (10.3%)	30 (12.8%)	24 (14.7%)
Haemorrhagic ovarian cyst	10 (7.7%)	10 (9.6%)	13 (10.2%)	5 (9.4%)	9 (8.6%)	5 (8.5%)	8 (7.5%)	19 (8.1%)	15 (9.2%)
Ovarian cyst	6 (4.6%)	6 (5.8%)	3 (2.3%)	5 (9.4%)	5 (4.8%)	2 (3.4%)	2 (1.9%)	11 (4.7%)	8 (4.9%)
Ovarian cyst ruptured	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Ovarian cyst torsion	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Breast disorders NEC	3 (2.3%)	3 (2.9%)	6 (4.7%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	4 (1.7%)	4 (2.5%)
Breast calcifications	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Breast disorder	2 (1.5%)	2 (1.9%)	5 (3.9%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Breast mass	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Mammary duct ectasia	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Uterine neoplasms	0	0	4 (3.1%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Uterine polyp	0	0	4 (3.1%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	0

表 2.7.4.7- 6 病歴（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 18.0	Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	 YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	 Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Vulvovaginal cysts and neoplasms	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Bartholin's cyst	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Vulvovaginal disorders NEC	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Vulval ulceration	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Vulvovaginal signs and symptoms	0	0	2 (1.6%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Vulvovaginal pruritus	0	0	2 (1.6%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (11.5%)	8 (7.7%)	15 (11.7%)	4 (7.5%)	9 (8.6%)	3 (5.1%)	10 (9.3%)	24 (10.2%)	11 (6.7%)
Bronchospasm and obstruction	6 (4.6%)	3 (2.9%)	2 (1.6%)	0	3 (2.9%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	9 (3.8%)	4 (2.5%)
Asthma	6 (4.6%)	3 (2.9%)	2 (1.6%)	0	3 (2.9%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	9 (3.8%)	4 (2.5%)
Infantile asthma	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Coughing and associated symptoms	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Cough	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Nasal congestion and inflammations	6 (4.6%)	4 (3.8%)	13 (10.2%)	3 (5.7%)	6 (5.7%)	2 (3.4%)	8 (7.5%)	12 (5.1%)	6 (3.7%)
Rhinitis allergic	6 (4.6%)	4 (3.8%)	13 (10.2%)	3 (5.7%)	6 (5.7%)	2 (3.4%)	8 (7.5%)	12 (5.1%)	6 (3.7%)
Parenchymal lung disorders NEC	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Pulmonary bulla	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Pneumothorax and pleural effusions NEC	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	0
Pneumothorax	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Pneumothorax spontaneous	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Upper respiratory tract signs and symptoms	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	12 (9.2%)	10 (9.6%)	17 (13.3%)	9 (17.0%)	8 (7.6%)	5 (8.5%)	11 (10.3%)	20 (8.5%)	15 (9.2%)
Acnes	3 (2.3%)	1 (1.0%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	0	0	2 (1.9%)	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Acne	3 (2.3%)	1 (1.0%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	0	0	2 (1.9%)	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Apocrine and eccrine gland disorders	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Hyperhidrosis	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Miliaria	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Dermal and epidermal conditions NEC	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	3 (2.8%)	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Dry skin	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	3 (2.8%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Skin odour abnormal	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Dermatitis and eczema	5 (3.8%)	5 (4.8%)	10 (7.8%)	4 (7.5%)	4 (3.8%)	3 (5.1%)	5 (4.7%)	9 (3.8%)	8 (4.9%)

表 2.7.4.7- 6 病歴（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term 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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Dermatitis allergic	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Dermatitis atopic	3 (2.3%)	3 (2.9%)	7 (5.5%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (1.7%)	3 (2.8%)	5 (2.1%)	4 (2.5%)
Dermatitis contact	0	0	2 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis diaper	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Eczema	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	3 (5.7%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	1 (0.9%)	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Eczema asteatotic	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Hyperpigmentation disorders	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Chloasma	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Hypopigmentation disorders	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Vitiligo	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Ichthyoses	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Xeroderma	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Nail and nail bed conditions (excl infections and infestations)	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Ingrowing nail	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Urticarias	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Cold urticaria	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Urticaria	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	1 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Urticaria chronic	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Photosensitivity and photodermatosis conditions	0	0	0	2 (3.8%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
Photosensitivity reaction	0	0	0	2 (3.8%)	0	0	1 (0.9%)	0	0
Social circumstances	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Disability issues	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Denture wearer	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	22 (16.9%)	18 (17.3%)	20 (15.6%)	10 (18.9%)	2 (1.9%)	1 (1.7%)	3 (2.8%)	24 (10.2%)	19 (11.7%)
Breast neoplasm removal	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Breast lump removal	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Cervix therapeutic procedures	3 (2.3%)	3 (2.9%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Cervical conisation	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Cervical polypectomy	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Dental and gingival therapeutic procedures	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Orthodontic procedure	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 6 病歴（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term 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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Wisdom teeth removal	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Fallopian tube therapeutic procedures	2 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (1.7%)	0	4 (1.7%)	2 (1.2%)
Salpingo-oophorectomy bilateral	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Salpingo-oophorectomy unilateral	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.9%)	1 (1.7%)	0	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Salpingostomy	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Therapeutic procedures NEC	3 (2.3%)	2 (1.9%)	6 (4.7%)	3 (5.7%)	0	0	0	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Cancer surgery	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Cyst removal	2 (1.5%)	1 (1.0%)	4 (3.1%)	3 (5.7%)	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Polypectomy	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Removal of foreign body	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Ovarian therapeutic procedures	6 (4.6%)	5 (4.8%)	8 (6.3%)	6 (11.3%)	0	0	2 (1.9%)	6 (2.6%)	5 (3.1%)
Oophorectomy	0	0	2 (1.6%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Ovarian cystectomy	6 (4.6%)	5 (4.8%)	5 (3.9%)	5 (9.4%)	0	0	2 (1.9%)	6 (2.6%)	5 (3.1%)
Ovariocentesis	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Skin lesion excisions	0	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Epidermoid cyst excision	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Scar excision	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Uterine therapeutic procedures	9 (6.9%)	8 (7.7%)	7 (5.5%)	1 (1.9%)	0	0	1 (0.9%)	9 (3.8%)	8 (4.9%)
Endometriosis ablation	5 (3.8%)	4 (3.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	5 (2.1%)	4 (2.5%)
Myomectomy	4 (3.1%)	4 (3.8%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	0	0	1 (0.9%)	4 (1.7%)	4 (2.5%)
Uterine leiomyoma embolisation	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Uterine polypectomy	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Vascular disorders	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Peripheral vasoconstriction, necrosis and vascular insufficiency	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Peripheral coldness	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Vascular hypotensive disorders	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Orthostatic hypotension	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)

NEC: not elsewhere classified

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.1/23

表 2.7.4.7- 7　TEAE の要約（24 週）（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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events:						
Any AE	102 (78.5%)	86 (67.2%)	45 (84.9%)	96 (91.4%)	97 (90.7%)	198 (84.3%)
Any study drug-related AE	74 (56.9%)	28 (21.9%)	33 (62.3%)	73 (69.5%)	76 (71.0%)	147 (62.6%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Maximum intensity for any AE						
MILD	94 (72.3%)	77 (60.2%)	42 (79.2%)	93 (88.6%)	93 (86.9%)	187 (79.6%)
MODERATE	7 (5.4%)	9 (7.0%)	3 (5.7%)	3 (2.9%)	4 (3.7%)	10 (4.3%)
SEVERE	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Maximum intensity for study drug related AE						
MILD	68 (52.3%)	27 (21.1%)	31 (58.5%)	72 (68.6%)	74 (69.2%)	140 (59.6%)
MODERATE	5 (3.8%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	6 (2.6%)
SEVERE	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
AE with outcome death	0	0	0	0	0	0
Any SAE	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Any study drug-related SAE	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	12 (9.2%)	2 (1.6%)	0	1 (1.0%)	6 (5.6%)	13 (5.5%)
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 1.3/5

表 2.7.4.7- 8　TEAE の要約（52 週）（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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (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%)	117 (91.4%)	52 (98.1%)	99 (94.3%)	57 (96.6%)	97 (90.7%)	218 (92.8%)	152 (93.3%)
Any study drug-related AE	86 (66.2%)	66 (63.5%)	78 (60.9%)	35 (66.0%)	80 (76.2%)	48 (81.4%)	77 (72.0%)	166 (70.6%)	114 (69.9%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Maximum intensity for any AE									
MILD	104 (80.0%)	85 (81.7%)	95 (74.2%)	47 (88.7%)	95 (90.5%)	53 (89.8%)	93 (86.9%)	199 (84.7%)	138 (84.7%)
MODERATE	14 (10.8%)	10 (9.6%)	20 (15.6%)	5 (9.4%)	4 (3.8%)	4 (6.8%)	4 (3.7%)	18 (7.7%)	14 (8.6%)
SEVERE	1 (0.8%)	0	2 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Maximum intensity for study drug related AE									
MILD	78 (60.0%)	63 (60.6%)	72 (56.3%)	33 (62.3%)	79 (75.2%)	47 (79.7%)	75 (70.1%)	157 (66.8%)	110 (67.5%)
MODERATE	7 (5.4%)	3 (2.9%)	5 (3.9%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	8 (3.4%)	4 (2.5%)
SEVERE	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
AE with outcome death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE	1 (0.8%)	0	3 (2.3%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Any study drug-related SAE	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 8　TEAE の要約（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

	Study 15457				Study 16114			Pooled	
	YAZ-flex (E) N=130 (100%)	YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Discontinuation of study drug due to AE	18 (13.8%)	6 (5.8%)	13 (10.2%)	0	1 (1.0%)	0	6 (5.6%)	19 (8.1%)	6 (3.7%)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0

AE: adverse event, SAE: serious adverse event

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/7

表 2.7.4.7- 9　TEAE の発現例数及び発現割合（24 週）（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			Study 16114		Pooled
		YAZ-flex (E) N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		102 (78.5%)	86 (67.2%)	45 (84.9%)	96 (91.4%)	97 (90.7%)	198 (84.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Anaemia	貧血	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8%)	0	0	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Palpitations	動悸	1 (0.8%)	0	0	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	3 (2.9%)	1 (0.9%)	5 (2.1%)
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Hyperacusis	聴覚過敏	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Meniere's disease	メニエール病	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	1 (0.8%)	0	0	2 (1.9%)	0	3 (1.3%)

表 2.7.4.7- 9 TEAE の発現例数及び発現割合（24 週）（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%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Vertigo	回転性めまい	1 (0.8%)	0	0	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Eye disorders	眼障害	3 (2.3%)	2 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	4 (1.7%)
Abnormal sensation in eye	眼の異常感	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Conjunctival oedema	結膜浮腫	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Corneal disorder	角膜障害	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Eyelid skin dryness	眼瞼皮膚乾燥	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Scintillating scotoma	閃輝暗点	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Vision blurred	霧視	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	26 (20.0%)	22 (17.2%)	8 (15.1%)	22 (21.0%)	25 (23.4%)	48 (20.4%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (2.3%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	4 (1.7%)
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (3.1%)	5 (3.9%)	2 (3.8%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	6 (2.6%)
Constipation	便秘	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	0	3 (1.3%)
Dental caries	齲歯	2 (1.5%)	0	0	2 (1.9%)	2 (1.9%)	4 (1.7%)
Diarrhoea	下痢	2 (1.5%)	9 (7.0%)	3 (5.7%)	1 (1.0%)	4 (3.7%)	3 (1.3%)
Faeces soft	軟便	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Gastritis	胃炎	0	2 (1.6%)	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.9%)	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Haemorrhoids	痔核	0	0	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Lip oedema	口唇浮腫	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Nausea	悪心	15 (11.5%)	6 (4.7%)	1 (1.9%)	11 (10.5%)	8 (7.5%)	26 (11.1%)
Salivary gland pain	唾液腺痛	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	5 (4.7%)	2 (0.9%)
Toothache	歯痛	1 (0.8%)	0	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.3%)
Vomiting	嘔吐	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	4 (1.7%)

表 2.7.4.7- 9 TEAE の発現例数及び発現割合（24 週）（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%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
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%)	5 (9.4%)	11 (10.5%)	9 (8.4%)	16 (6.8%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Chest pain	胸痛	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Fatigue	疲労	0	0	1 (1.9%)	2 (1.9%)	0	2 (0.9%)
Granuloma	肉芽腫	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	4 (3.8%)	4 (3.7%)	4 (1.7%)
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.3%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	3 (2.9%)	4 (3.7%)	6 (2.6%)
Pain	疼痛	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Pyrexia	発熱	2 (1.5%)	0	2 (3.8%)	1 (1.0%)	0	3 (1.3%)
Thirst	口渇	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	48 (36.9%)	53 (41.4%)	20 (37.7%)	40 (38.1%)	46 (43.0%)	88 (37.4%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Bartholin's abscess	バルトリン腺膿瘍	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Beta haemolytic streptococcal infection	β溶血性レンサ球菌感染	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Bronchitis	気管支炎	2 (1.5%)	1 (0.8%)	4 (7.5%)	2 (1.9%)	0	4 (1.7%)
Candida infection	カンジダ感染	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Cystitis	膀胱炎	2 (1.5%)	2 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.3%)
Empyema	蓄膿	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (1.5%)	2 (1.6%)	3 (5.7%)	9 (8.6%)	9 (8.4%)	11 (4.7%)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Genital herpes	陰部ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	2 (0.9%)

表 2.7.4.7- 9 TEAE の発現例数及び発現割合（24 週）（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%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Influenza	インフルエンザ	2 (1.5%)	3 (2.3%)	0	2 (1.9%)	2 (1.9%)	4 (1.7%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	34 (26.2%)	38 (29.7%)	14 (26.4%)	22 (21.0%)	27 (25.2%)	56 (23.8%)
Onychomycosis	爪真菌症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	4 (1.7%)
Otitis externa	外耳炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Otitis media	中耳炎	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Parotitis	耳下腺炎	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Pericoronitis	歯冠周囲炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	2 (1.6%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	2 (3.8%)	6 (5.7%)	7 (6.5%)	6 (2.6%)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Salpingo-oophoritis	卵管卵巣炎	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	0	2 (1.9%)	0	2 (0.9%)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Vulval abscess	外陰部膿瘍	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Vulvitis	外陰部炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	3 (2.3%)	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	4 (1.7%)
Vulvovaginitis	外陰部腟炎	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (3.1%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	6 (2.6%)
Animal scratch	動物による引っかき傷	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Contusion	挫傷	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)
Heat illness	熱中症	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Muscle strain	肉離れ	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)

表 2.7.4.7- 9 TEAE の発現例数及び発現割合（24 週）（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%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Thermal burn	熱傷	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Investigations	臨床検査	23 (17.7%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)	30 (28.6%)	34 (31.8%)	53 (22.6%)
Activated partial thromboplastin time shortened	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Blood fibrinogen increased	血中フィブリノゲン増加	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Blood iron decreased	血中鉄減少	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Body temperature increased	体温上昇	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Carbohydrate antigen 125 increased	糖鎖抗原１２５増加	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	4 (3.1%)	0	0	0	0	4 (1.7%)
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	7 (6.7%)	6 (5.6%)	9 (3.8%)
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Mycobacterium tuberculosis complex test positive	結核菌群検査陽性	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	15 (11.5%)	0	0	21 (20.0%)	19 (17.8%)	36 (15.3%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Protein S decreased	プロテインＳ減少	0	0	0	2 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	4 (3.1%)	4 (3.1%)	0	9 (8.6%)	14 (13.1%)	13 (5.5%)
Weight increased	体重増加	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)	1 (0.4%)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Increased appetite	食欲亢進	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (5.4%)	6 (4.7%)	4 (7.5%)	12 (11.4%)	8 (7.5%)	19 (8.1%)

表 2.7.4.7- 9 TEAE の発現例数及び発現割合（24 週）（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%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	0	2 (0.9%)
Back pain	背部痛	1 (0.8%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	4 (3.8%)	3 (2.8%)	5 (2.1%)
Coccydynia	尾骨痛	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Foot deformity	足変形	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.8%)	0	0	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Myalgia	筋肉痛	1 (0.8%)	0	0	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Neck pain	頚部痛	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (1.9%)	5 (4.7%)	3 (1.3%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
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%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.1%)
Fibroadenoma of breast	乳腺線維腺腫	1 (0.8%)	0	0	2 (1.9%)	3 (2.8%)	3 (1.3%)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	2 (1.5%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	30 (23.1%)	23 (18.0%)	10 (18.9%)	27 (25.7%)	28 (26.2%)	57 (24.3%)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	1 (0.8%)	0	0	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Balance disorder	平衡障害	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	3 (2.3%)	0	0	0	0	3 (1.3%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	3 (2.9%)	3 (2.8%)	4 (1.7%)
Dizziness postural	体位性めまい	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Epilepsy	てんかん	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Headache	頭痛	22 (16.9%)	20 (15.6%)	9 (17.0%)	23 (21.9%)	22 (20.6%)	45 (19.1%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	0	2 (1.9%)	0
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Migraine	片頭痛	1 (0.8%)	0	0	2 (1.9%)	0	3 (1.3%)
Monoplegia	単麻痺	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Somnolence	傾眠	4 (3.1%)	2 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	5 (2.1%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	0	0	2 (1.9%)	0

表 2.7.4.7- 9 TEAE の発現例数及び発現割合（24 週）（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%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Thoracic outlet syndrome	胸郭出口症候群	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (3.1%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	3 (2.8%)	5 (2.1%)
Affect lability	感情不安定	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Anxiety	不安	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Apathy	無感情	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Depressive symptom	抑うつ症状	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Dysphoria	不快気分	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Emotional distress	感情的苦悩	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Initial insomnia	初期不眠症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)
Listless	気力低下	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Pollakiuria	頻尿	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	48 (36.9%)	28 (21.9%)	29 (54.7%)	54 (51.4%)	45 (42.1%)	102 (43.4%)
Adenomyosis	腺筋症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Adnexa uteri pain	子宮付属器痛	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Breast cyst	乳房嚢胞	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Breast discomfort	乳房不快感	2 (1.5%)	0	0	1 (1.0%)	0	3 (1.3%)
Breast disorder	乳房障害	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Breast mass	乳房腫瘤	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Breast pain	乳房痛	3 (2.3%)	0	0	2 (1.9%)	4 (3.7%)	5 (2.1%)
Breast tenderness	乳房圧痛	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Dyspareunia	性交困難	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Endometriosis	子宮内膜症	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Fibrocystic breast disease	線維嚢胞性乳腺疾患	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Galactorrhoea	乳汁漏出症	0	2 (1.6%)	0	0	0	0
Genital discharge	性器分泌物	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Genital haemorrhage	性器出血	28 (21.5%)	6 (4.7%)	16 (30.2%)	37 (35.2%)	28 (26.2%)	65 (27.7%)

表 2.7.4.7- 9 TEAE の発現例数及び発現割合（24 週）（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%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Haemorrhagic ovarian cyst	出血性卵巣嚢胞	1 (0.8%)	9 (7.0%)	1 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)
Menorrhagia	月経過多	4 (3.1%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	5 (2.1%)
Menstruation irregular	不規則月経	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	10 (7.7%)	5 (3.9%)	12 (22.6%)	12 (11.4%)	12 (11.2%)	22 (9.4%)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Uterine haemorrhage	子宮出血	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.9%)
Uterine polyp	子宮ポリープ	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)	1 (0.4%)
Vulvovaginal rash	外陰腟発疹	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.8%)	2 (1.6%)	0	8 (7.6%)	2 (1.9%)	13 (5.5%)
Asthma	喘息	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (1.5%)	0	0	3 (2.9%)	2 (1.9%)	5 (2.1%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	10 (7.7%)	9 (7.0%)	5 (9.4%)	3 (2.9%)	8 (7.5%)	13 (5.5%)
Acne	ざ瘡	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Alopecia	脱毛症	0	0	2 (3.8%)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Eczema	湿疹	4 (3.1%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	0	2 (1.9%)	4 (1.7%)
Onychoclasis	爪破損	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.4%)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Rash	発疹	1 (0.8%)	0	0	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Solar dermatitis	日光皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	0

表 2.7.4.7- 9　TEAE の発現例数及び発現割合（24 週）（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%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Vascular disorders	血管障害	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)	3 (2.9%)	0	5 (2.1%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Haemorrhage	出血	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Hot flush	ほてり	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Hypotension	低血圧	1 (0.8%)	0	0	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Phlebitis	静脈炎	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)

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：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/9

表 2.7.4.7- 10 TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (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%)	117 (91.4%)	52 (98.1%)	99 (94.3%)	57 (96.6%)	97 (90.7%)	218 (92.8%)	152 (93.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (2.3%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	4 (1.7%)	3 (1.8%)
Anaemia	貧血	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Coagulopathy	凝血異常	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Lymphadenitis	リンパ節炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Palpitations	動悸	1 (0.8%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	6 (4.6%)	5 (4.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	4 (3.8%)	2 (3.4%)	1 (0.9%)	10 (4.3%)	7 (4.3%)
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
External ear inflammation	外耳の炎症	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Hyperacusis	聴覚過敏	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Meniere's disease	メニエール病	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.9%)	1 (1.7%)	0	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Vertigo	回転性めまい	4 (3.1%)	4 (3.8%)	0	0	2 (1.9%)	1 (1.7%)	0	6 (2.6%)	5 (3.1%)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	5 (3.8%)	5 (4.8%)	8 (6.3%)	0	2 (1.9%)	2 (3.4%)	1 (0.9%)	7 (3.0%)	7 (4.3%)
Abnormal sensation in eye	眼の異常感	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)

表 2.7.4.7- 10 TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Blepharitis	眼瞼炎	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Conjunctival oedema	結膜浮腫	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Corneal disorder	角膜障害	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Eyelid skin dryness	眼瞼皮膚乾燥	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Glaucoma	緑内障	0	0	2 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
Punctate keratitis	点状角膜炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Scintillating scotoma	閃輝暗点	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Vision blurred	霧視	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Visual impairment	視力障害	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	40 (30.8%)	32 (30.8%)	40 (31.3%)	12 (22.6%)	27 (25.7%)	21 (35.6%)	25 (23.4%)	67 (28.5%)	53 (32.5%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (2.3%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	1 (0.9%)	5 (2.1%)	4 (2.5%)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	0	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (3.8%)	3 (2.9%)	9 (7.0%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)	3 (5.1%)	1 (0.9%)	8 (3.4%)	6 (3.7%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Constipation	便秘	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	0	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Dental caries	齲歯	4 (3.1%)	3 (2.9%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	3 (2.9%)	2 (3.4%)	2 (1.9%)	7 (3.0%)	5 (3.1%)
Diarrhoea	下痢	4 (3.1%)	4 (3.8%)	11 (8.6%)	3 (5.7%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	4 (3.7%)	6 (2.6%)	6 (3.7%)
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Faeces soft	軟便	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Gastritis	胃炎	0	0	3 (2.3%)	0	3 (2.9%)	2 (3.4%)	1 (0.9%)	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)

表 2.7.4.7- 10 TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

		Study 15457				Study 16114			Pooled	
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		YAZ-flex (E) N=130 (100%)	YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Haemorrhoids	痔核	0	0	1 (0.8%)	0	2 (1.9%)	2 (3.4%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Lip oedema	口唇浮腫	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	20 (15.4%)	16 (15.4%)	17 (13.3%)	2 (3.8%)	12 (11.4%)	8 (13.6%)	8 (7.5%)	32 (13.6%)	24 (14.7%)
Oral discomfort	口腔内不快感	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Salivary gland pain	唾液腺痛	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	2 (1.5%)	1 (1.0%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	5 (4.7%)	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Tooth impacted	埋伏歯	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Toothache	歯痛	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	1 (1.9%)	3 (2.9%)	3 (5.1%)	1 (0.9%)	5 (2.1%)	5 (3.1%)
Vomiting	嘔吐	5 (3.8%)	2 (1.9%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	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	11 (8.5%)	10 (9.6%)	9 (7.0%)	6 (11.3%)	15 (14.3%)	8 (13.6%)	9 (8.4%)	26 (11.1%)	18 (11.0%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Fatigue	疲労	0	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)	0
Feeling abnormal	異常感	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Granuloma	肉芽腫	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	2 (1.5%)	2 (1.9%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	4 (3.8%)	2 (3.4%)	4 (3.7%)	6 (2.6%)	4 (2.5%)
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Oedema	浮腫	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	5 (3.8%)	4 (3.8%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	4 (3.8%)	2 (3.4%)	4 (3.7%)	9 (3.8%)	6 (3.7%)
Pain	疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Pyrexia	発熱	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	2 (3.8%)	4 (3.8%)	4 (6.8%)	0	6 (2.6%)	6 (3.7%)
Thirst	口渇	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Immune system disorders	免疫系障害	4 (3.1%)	4 (3.8%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	5 (2.1%)	5 (3.1%)
Multiple chemical sensitivity	多種化学物質過敏症	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 10 TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Oral allergy syndrome	口腔アレルギー症候群	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	4 (3.1%)	4 (3.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	5 (2.1%)	5 (3.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	71 (54.6%)	66 (63.5%)	74 (57.8%)	26 (49.1%)	55 (52.4%)	34 (57.6%)	46 (43.0%)	126 (53.6%)	100 (61.3%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Appendicitis	虫垂炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Atypical pneumonia	異型肺炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Bartholin's abscess	バルトリン腺膿瘍	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Beta haemolytic streptococcal infection	β溶血性レンサ球菌感染	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Bronchitis	気管支炎	2 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	4 (7.5%)	3 (2.9%)	3 (5.1%)	0	5 (2.1%)	4 (2.5%)
Candida infection	カンジダ感染	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	4 (3.1%)	4 (3.8%)	4 (3.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	5 (2.1%)	5 (3.1%)
Empyema	蓄膿	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Eyelid folliculitis	眼瞼毛包炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Folliculitis	毛包炎	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (3.1%)	4 (3.8%)	9 (7.0%)	6 (11.3%)	13 (12.4%)	7 (11.9%)	9 (8.4%)	17 (7.2%)	11 (6.7%)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Genital herpes	陰部ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Gynaecological chlamydia infection	婦人科クラミジア感染	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)

表 2.7.4.7- 10　TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	2 (1.9%)	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Impetigo	膿痂疹	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	8 (6.2%)	7 (6.7%)	5 (3.9%)	0	4 (3.8%)	2 (3.4%)	2 (1.9%)	12 (5.1%)	9 (5.5%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	50 (38.5%)	46 (44.2%)	51 (39.8%)	21 (39.6%)	33 (31.4%)	19 (32.2%)	27 (25.2%)	83 (35.3%)	65 (39.9%)
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	1 (0.9%)	4 (1.7%)	4 (2.5%)
Otitis externa	外耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Parotitis	耳下腺炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Pericoronitis	歯冠周囲炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Periodontitis	歯周炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	3 (2.3%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (1.5%)	2 (1.9%)	2 (1.6%)	3 (5.7%)	9 (8.6%)	7 (11.9%)	7 (6.5%)	11 (4.7%)	9 (5.5%)
Rhinitis	鼻炎	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Salpingitis	卵管炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Salpingo-oophoritis	卵管卵巣炎	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (2.3%)	3 (2.9%)	2 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	4 (1.7%)	4 (2.5%)
Tinea pedis	足部白癬	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	0	0	3 (2.9%)	1 (1.7%)	0	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Vaginal infection	腟感染	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Vulval abscess	外陰部膿瘍	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Vulvitis	外陰部炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	4 (3.1%)	3 (2.9%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	6 (2.6%)	4 (2.5%)
Vulvovaginitis	外陰部腟炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (3.1%)	2 (1.9%)	10 (7.8%)	1 (1.9%)	4 (3.8%)	4 (6.8%)	1 (0.9%)	8 (3.4%)	6 (3.7%)

表 2.7.4.7- 10　TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Animal scratch	動物による引っかき傷	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Chillblains	凍瘡	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Contusion	挫傷	1 (0.8%)	0	3 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Foot fracture	足骨折	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Heat illness	熱中症	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Joint dislocation	関節脱臼	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Limb injury	四肢損傷	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Muscle strain	肉離れ	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Perineal injury	会陰損傷	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Thermal burn	熱傷	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Investigations	臨床検査	41 (31.5%)	32 (30.8%)	29 (22.7%)	4 (7.5%)	37 (35.2%)	23 (39.0%)	34 (31.8%)	78 (33.2%)	55 (33.7%)
Activated partial thromboplastin time shortened	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Antinuclear antibody positive	抗核抗体陽性	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Blood fibrinogen increased	血中フィブリノゲン増加	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	2 (1.9%)	1 (1.7%)	0	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Blood iron decreased	血中鉄減少	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 10　TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Blood pressure increased	血圧上昇	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	4 (3.1%)	4 (3.8%)	0	0	0	0	0	4 (1.7%)	4 (2.5%)
Body temperature increased	体温上昇	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Carbohydrate antigen 125 increased	糖鎖抗原１２５増加	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Carbohydrate antigen 19-9 increased	糖鎖抗原１９－９増加	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	7 (5.4%)	5 (4.8%)	7 (5.5%)	0	0	0	0	7 (3.0%)	5 (3.1%)
False positive investigation result	検査結果偽陽性	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	5 (3.8%)	3 (2.9%)	3 (2.3%)	0	7 (6.7%)	2 (3.4%)	6 (5.6%)	12 (5.1%)	5 (3.1%)
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Human papilloma virus test positive	ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Mycobacterium tuberculosis complex test positive	結核菌群検査陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	24 (18.5%)	18 (17.3%)	9 (7.0%)	0	26 (24.8%)	17 (28.8%)	19 (17.8%)	50 (21.3%)	35 (21.5%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Platelet count increased	血小板数増加	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Protein S decreased	プロテインＳ減少	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	4 (3.8%)	4 (6.8%)	2 (1.9%)	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%)	11 (8.6%)	2 (3.8%)	13 (12.4%)	8 (13.6%)	14 (13.1%)	20 (8.5%)	14 (8.6%)

表 2.7.4.7- 10　TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Weight increased	体重増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	2 (1.9%)	1 (0.4%)	0
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Dehydration	脱水	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Increased appetite	食欲亢進	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	15 (11.5%)	14 (13.5%)	16 (12.5%)	8 (15.1%)	14 (13.3%)	7 (11.9%)	8 (7.5%)	29 (12.3%)	21 (12.9%)
Arthralgia	関節痛	1 (0.8%)	1 (1.0%)	5 (3.9%)	2 (3.8%)	2 (1.9%)	2 (3.4%)	0	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Arthritis	関節炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Back pain	背部痛	4 (3.1%)	4 (3.8%)	2 (1.6%)	3 (5.7%)	5 (4.8%)	3 (5.1%)	3 (2.8%)	9 (3.8%)	7 (4.3%)
Coccydynia	尾骨痛	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Foot deformity	足変形	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Limb discomfort	四肢不快感	0	0	2 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Myalgia	筋肉痛	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	2 (3.8%)	1 (1.0%)	0	0	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Neck pain	頚部痛	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Pain in extremity	四肢痛	3 (2.3%)	2 (1.9%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	0	5 (4.7%)	5 (2.1%)	2 (1.2%)
Periarthritis	関節周囲炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)

表 2.7.4.7- 10 TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Pooled 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）	8 (6.2%)	8 (7.7%)	7 (5.5%)	4 (7.5%)	3 (2.9%)	1 (1.7%)	3 (2.8%)	11 (4.7%)	9 (5.5%)
Fibroadenoma of breast	乳腺線維腺腫	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	2 (1.9%)	0	3 (2.8%)	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Neoplasm skin	皮膚の新生物	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Ovarian germ cell teratoma benign	卵巣胚細胞良性奇形腫	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	7 (5.4%)	7 (6.7%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	8 (3.4%)	8 (4.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	44 (33.8%)	37 (35.6%)	38 (29.7%)	17 (32.1%)	32 (30.5%)	21 (35.6%)	28 (26.2%)	76 (32.3%)	58 (35.6%)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Balance disorder	平衡障害	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	3 (2.3%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.3%)	3 (2.9%)	0	2 (3.8%)	5 (4.8%)	3 (5.1%)	3 (2.8%)	8 (3.4%)	6 (3.7%)
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Epilepsy	てんかん	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Headache	頭痛	33 (25.4%)	28 (26.9%)	33 (25.8%)	14 (26.4%)	26 (24.8%)	17 (28.8%)	22 (20.6%)	59 (25.1%)	45 (27.6%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.9%)	0	0
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Migraine	片頭痛	1 (0.8%)	0	0	1 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (1.7%)	0	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Monoplegia	単麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Peroneal nerve palsy	腓骨神経麻痺	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	4 (3.1%)	4 (3.8%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	1 (0.9%)	5 (2.1%)	4 (2.5%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.9%)	0	0

表 2.7.4.7- 10　TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Thoracic outlet syndrome	胸郭出口症候群	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	5 (3.8%)	4 (3.8%)	1 (0.8%)	3 (5.7%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	3 (2.8%)	6 (2.6%)	5 (3.1%)
Affect lability	感情不安定	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Anxiety	不安	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Apathy	無感情	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Depression	うつ病	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Depressive symptom	抑うつ症状	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Dysphoria	不快気分	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Emotional distress	感情的苦悩	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Initial insomnia	初期不眠症	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Irritability	易刺激性	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Listless	気力低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Pollakiuria	頻尿	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	55 (42.3%)	45 (43.3%)	63 (49.2%)	31 (58.5%)	62 (59.0%)	43 (72.9%)	47 (43.9%)	117 (49.8%)	88 (54.0%)
Adenomyosis	腺筋症	0	0	2 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
Adnexa uteri pain	子宮付属器痛	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Breast calcifications	乳房石灰化	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Breast cyst	乳房嚢胞	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Breast discharge	乳房分泌	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Breast discomfort	乳房不快感	2 (1.5%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Breast disorder	乳房障害	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Breast mass	乳房腫瘤	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Breast pain	乳房痛	3 (2.3%)	1 (1.0%)	0	0	2 (1.9%)	0	4 (3.7%)	5 (2.1%)	1 (0.6%)
Breast tenderness	乳房圧痛	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 10 TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	3 (2.3%)	3 (2.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	3 (1.3%)	3 (1.8%)
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Dyspareunia	性交困難	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Endometriosis	子宮内膜症	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Fibrocystic breast disease	線維嚢胞性乳腺疾患	0	0	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Galactorrhoea	乳汁漏出症	0	0	2 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
Genital discharge	性器分泌物	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Genital haemorrhage	性器出血	31 (23.8%)	26 (25.0%)	28 (21.9%)	17 (32.1%)	40 (38.1%)	28 (47.5%)	28 (26.2%)	71 (30.2%)	54 (33.1%)
Haemorrhagic ovarian cyst	出血性卵巣嚢胞	2 (1.5%)	2 (1.9%)	13 (10.2%)	2 (3.8%)	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Menopausal symptoms	閉経期症状	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Menorrhagia	月経過多	4 (3.1%)	3 (2.9%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	5 (2.1%)	4 (2.5%)
Menstruation irregular	不規則月経	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	13 (10.0%)	11 (10.6%)	15 (11.7%)	13 (24.5%)	15 (14.3%)	10 (16.9%)	13 (12.1%)	28 (11.9%)	21 (12.9%)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Uterine haemorrhage	子宮出血	2 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Uterine polyp	子宮ポリープ	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0	0	0	2 (1.9%)	2 (3.4%)	2 (1.9%)	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Vulvovaginal rash	外陰腟発疹	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (6.9%)	7 (6.7%)	6 (4.7%)	5 (9.4%)	10 (9.5%)	7 (11.9%)	2 (1.9%)	19 (8.1%)	14 (8.6%)
Allergic cough	アレルギー性咳嗽	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Asthma	喘息	0	0	2 (1.6%)	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Cough	咳嗽	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Epistaxis	鼻出血	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	4 (3.8%)	4 (6.8%)	2 (1.9%)	6 (2.6%)	5 (3.1%)

表 2.7.4.7- 10　TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Pneumothorax	気胸	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (0.8%)	1 (1.0%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	16 (12.3%)	14 (13.5%)	16 (12.5%)	11 (20.8%)	6 (5.7%)	4 (6.8%)	8 (7.5%)	22 (9.4%)	18 (11.0%)
Acne	ざ瘡	1 (0.8%)	0	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	0
Alopecia	脱毛症	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	2 (3.8%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Alopecia areata	円形脱毛症	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Dermatitis	皮膚炎	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	0	2 (1.9%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	6 (4.6%)	5 (4.8%)	5 (3.9%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	7 (3.0%)	6 (3.7%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Hand dermatitis	手皮膚炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Hyperkeratosis	過角化	0	0	2 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
Night sweats	寝汗	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Onychoclasis	爪破損	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Rash	発疹	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Skin mass	皮膚腫瘤	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 10　TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Solar dermatitis	日光皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	0
Vascular disorders	血管障害	2 (1.5%)	1 (1.0%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	3 (2.9%)	3 (5.1%)	0	5 (2.1%)	4 (2.5%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Haemorrhage	出血	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Hot flush	ほてり	0	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)

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：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/11

表 2.7.4.7- 11　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（24 週）（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%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		74 (56.9%)	28 (21.9%)	33 (62.3%)	73 (69.5%)	76 (71.0%)	147 (62.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Palpitations	動悸	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	2 (1.9%)	0	3 (1.3%)
Meniere's disease	メニエール病	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Vertigo	回転性めまい	1 (0.8%)	0	0	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Vision blurred	霧視	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14 (10.8%)	4 (3.1%)	4 (7.5%)	12 (11.4%)	12 (11.2%)	26 (11.1%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	2 (1.9%)	0	4 (1.7%)
Constipation	便秘	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Diarrhoea	下痢	0	0	2 (3.8%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	1 (0.4%)
Gastritis	胃炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Nausea	悪心	13 (10.0%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	10 (9.5%)	7 (6.5%)	23 (9.8%)
Stomatitis	口内炎	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Vomiting	嘔吐	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.3%)	1 (0.8%)	3 (5.7%)	9 (8.6%)	7 (6.5%)	12 (5.1%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Fatigue	疲労	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Malaise	倦怠感	0	0	1 (1.9%)	4 (3.8%)	4 (3.7%)	4 (1.7%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	3 (2.9%)	3 (2.8%)	5 (2.1%)

表 2.7.4.7- 11　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（24 週）（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%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Pain	疼痛	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Pyrexia	発熱	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)
Thirst	口渇	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Investigations	臨床検査	22 (16.9%)	5 (3.9%)	1 (1.9%)	29 (27.6%)	29 (27.1%)	51 (21.7%)
Activated partial thromboplastin time shortened	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Blood fibrinogen increased	血中フィブリノゲン増加	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Blood iron decreased	血中鉄減少	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	4 (3.1%)	0	0	0	0	4 (1.7%)
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	7 (6.7%)	6 (5.6%)	9 (3.8%)
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	14 (10.8%)	0	0	21 (20.0%)	18 (16.8%)	35 (14.9%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Protein S decreased	プロテインＳ減少	0	0	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	4 (3.1%)	4 (3.1%)	0	8 (7.6%)	10 (9.3%)	12 (5.1%)
Weight increased	体重増加	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)	1 (0.4%)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Increased appetite	食欲亢進	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.9%)	2 (1.9%)	0	2 (0.9%)

表 2.7.4.7- 11 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（24 週）（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 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Back pain	背部痛	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	2 (1.9%)	0	2 (0.9%)
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）	1 (0.8%)	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Fibroadenoma of breast	乳腺線維腺腫	1 (0.8%)	0	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	12 (9.2%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)	12 (11.4%)	17 (15.9%)	24 (10.2%)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Balance disorder	平衡障害	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	2 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Headache	頭痛	8 (6.2%)	5 (3.9%)	2 (3.8%)	9 (8.6%)	14 (13.1%)	17 (7.2%)
Migraine	片頭痛	1 (0.8%)	0	0	2 (1.9%)	0	3 (1.3%)
Somnolence	傾眠	3 (2.3%)	2 (1.6%)	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)	4 (1.7%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Anxiety	不安	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Apathy	無感情	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Emotional distress	感情的苦悩	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Listless	気力低下	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Pollakiuria	頻尿	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	46 (35.4%)	11 (8.6%)	29 (54.7%)	53 (50.5%)	44 (41.1%)	99 (42.1%)
Adnexa uteri pain	子宮付属器痛	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Breast cyst	乳房嚢胞	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Breast discomfort	乳房不快感	2 (1.5%)	0	0	1 (1.0%)	0	3 (1.3%)
Breast disorder	乳房障害	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Breast pain	乳房痛	3 (2.3%)	0	0	2 (1.9%)	4 (3.7%)	5 (2.1%)
Breast tenderness	乳房圧痛	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Galactorrhoea	乳汁漏出症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 11 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（24 週）（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%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Genital discharge	性器分泌物	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Genital haemorrhage	性器出血	28 (21.5%)	4 (3.1%)	16 (30.2%)	37 (35.2%)	28 (26.2%)	65 (27.7%)
Menorrhagia	月経過多	4 (3.1%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	5 (2.1%)
Menstruation irregular	不規則月経	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	10 (7.7%)	4 (3.1%)	12 (22.6%)	12 (11.4%)	12 (11.2%)	22 (9.4%)
Uterine haemorrhage	子宮出血	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.9%)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8%)	0	0	3 (2.9%)	0	4 (1.7%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	5 (4.7%)	3 (1.3%)
Acne	ざ瘡	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Eczema	湿疹	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Rash	発疹	1 (0.8%)	0	0	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Vascular disorders	血管障害	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	2 (0.9%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Haemorrhage	出血	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Hot flush	ほてり	0	0	1 (1.9%)	0	0	0

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：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/30

表 2.7.4.7- 12　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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%)	 YAZ-flex (E, long term phase) N=104 (100%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	 Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		86 (66.2%)	66 (63.5%)	78 (60.9%)	35 (66.0%)	80 (76.2%)	48 (81.4%)	77 (72.0%)	166 (70.6%)	114 (69.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Coagulopathy	凝血異常	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Palpitations	動悸	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	1 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	4 (1.7%)	2 (1.2%)
Meniere's disease	メニエール病	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Vertigo	回転性めまい	2 (1.5%)	2 (1.9%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Visual impairment	視力障害	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	16 (12.3%)	12 (11.5%)	15 (11.7%)	4 (7.5%)	12 (11.4%)	8 (13.6%)	12 (11.2%)	28 (11.9%)	20 (12.3%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.9%)	2 (3.4%)	0	4 (1.7%)	2 (1.2%)
Constipation	便秘	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Diarrhoea	下痢	0	0	0	2 (3.8%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Nausea	悪心	15 (11.5%)	12 (11.5%)	13 (10.2%)	1 (1.9%)	10 (9.5%)	6 (10.2%)	7 (6.5%)	25 (10.6%)	18 (11.0%)
Oral discomfort	口腔内不快感	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 12　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Stomatitis	口内炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Vomiting	嘔吐	1 (0.8%)	0	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.6%)	5 (4.8%)	1 (0.8%)	3 (5.7%)	11 (10.5%)	5 (8.5%)	7 (6.5%)	17 (7.2%)	10 (6.1%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Fatigue	疲労	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	1 (1.9%)	4 (3.8%)	2 (3.4%)	4 (3.7%)	4 (1.7%)	2 (1.2%)
Oedema	浮腫	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.3%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	4 (3.8%)	2 (3.4%)	3 (2.8%)	7 (3.0%)	4 (2.5%)
Pain	疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Pyrexia	発熱	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Thirst	口渇	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	0	0	2 (1.9%)	2 (3.4%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Hordeolum	麦粒腫	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Investigations	臨床検査	38 (29.2%)	29 (27.9%)	27 (21.1%)	2 (3.8%)	35 (33.3%)	22 (37.3%)	29 (27.1%)	73 (31.1%)	51 (31.3%)
Activated partial thromboplastin time shortened	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

表 2.7.4.7- 12　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Blood fibrinogen increased	血中フィブリノゲン増加	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	2 (1.9%)	1 (1.7%)	0	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Blood iron decreased	血中鉄減少	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	4 (3.1%)	4 (3.8%)	0	0	0	0	0	4 (1.7%)	4 (2.5%)
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	7 (5.4%)	5 (4.8%)	7 (5.5%)	0	0	0	0	7 (3.0%)	5 (3.1%)
False positive investigation result	検査結果偽陽性	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	5 (3.8%)	3 (2.9%)	3 (2.3%)	0	7 (6.7%)	2 (3.4%)	6 (5.6%)	12 (5.1%)	5 (3.1%)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	23 (17.7%)	17 (16.3%)	9 (7.0%)	0	26 (24.8%)	17 (28.8%)	18 (16.8%)	49 (20.9%)	34 (20.9%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Platelet count increased	血小板数増加	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Protein S decreased	プロテインＳ減少	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	4 (3.8%)	4 (6.8%)	1 (0.9%)	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%)	10 (7.8%)	2 (3.8%)	9 (8.6%)	5 (8.5%)	10 (9.3%)	16 (6.8%)	11 (6.7%)
Weight increased	体重増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	2 (1.9%)	1 (0.4%)	0
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Increased appetite	食欲亢進	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)	0
Back pain	背部痛	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Limb discomfort	四肢不快感	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 12　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	2 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)	0
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）	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	1 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Fibroadenoma of breast	乳腺線維腺腫	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	1 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	15 (11.5%)	12 (11.5%)	9 (7.0%)	4 (7.5%)	14 (13.3%)	9 (15.3%)	17 (15.9%)	29 (12.3%)	21 (12.9%)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Balance disorder	平衡障害	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	1 (1.9%)	3 (2.9%)	2 (3.4%)	2 (1.9%)	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Headache	頭痛	12 (9.2%)	10 (9.6%)	8 (6.3%)	3 (5.7%)	10 (9.5%)	7 (11.9%)	14 (13.1%)	22 (9.4%)	17 (10.4%)
Migraine	片頭痛	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.9%)	1 (1.7%)	0	3 (1.3%)	1 (0.6%)
Somnolence	傾眠	3 (2.3%)	3 (2.9%)	2 (1.6%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.9%)	4 (1.7%)	3 (1.8%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.8%)	0	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Anxiety	不安	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Apathy	無感情	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Emotional distress	感情的苦悩	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Listless	気力低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Pollakiuria	頻尿	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	52 (40.0%)	42 (40.4%)	46 (35.9%)	30 (56.6%)	59 (56.2%)	40 (67.8%)	46 (43.0%)	111 (47.2%)	82 (50.3%)
Adnexa uteri pain	子宮付属器痛	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Breast calcifications	乳房石灰化	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Breast cyst	乳房嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0

表 2.7.4.7- 12 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	YAZ-cyclic N=107 (100%)	Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Breast discharge	乳房分泌	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Breast discomfort	乳房不快感	2 (1.5%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	3 (1.3%)	2 (1.2%)
Breast disorder	乳房障害	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Breast mass	乳房腫瘤	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Breast pain	乳房痛	3 (2.3%)	1 (1.0%)	0	0	2 (1.9%)	0	4 (3.7%)	5 (2.1%)	1 (0.6%)
Breast tenderness	乳房圧痛	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0
Galactorrhoea	乳汁漏出症	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0
Genital discharge	性器分泌物	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Genital haemorrhage	性器出血	31 (23.8%)	26 (25.0%)	27 (21.1%)	17 (32.1%)	40 (38.1%)	28 (47.5%)	28 (26.2%)	71 (30.2%)	54 (33.1%)
Menorrhagia	月経過多	4 (3.1%)	3 (2.9%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	5 (2.1%)	4 (2.5%)
Menstruation irregular	不規則月経	2 (1.5%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	13 (10.0%)	11 (10.6%)	15 (11.7%)	13 (24.5%)	15 (14.3%)	10 (16.9%)	13 (12.1%)	28 (11.9%)	21 (12.9%)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Uterine haemorrhage	子宮出血	2 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8%)	0	0	0	3 (2.9%)	1 (1.7%)	0	4 (1.7%)	1 (0.6%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (2.3%)	2 (1.9%)	1 (0.8%)	0	2 (1.9%)	2 (3.4%)	5 (4.7%)	5 (2.1%)	4 (2.5%)
Acne	ざ瘡	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	0
Alopecia	脱毛症	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)

表 2.7.4.7- 12　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（52 週）（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 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys, long term phase) N=59 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w N=235 (100%)	Pooled Yaz-flex 52w (long term phase) N=163 (100%)
Rash	発疹	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	2 (1.2%)
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0
Vascular disorders	血管障害	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	2 (0.9%)	1 (0.6%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
Haemorrhage	出血	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.6%)
Hot flush	ほてり	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0

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：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.3/32

表 2.7.4.7- 13　重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 308683、FAS）

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 11.1)		Dose on AE onset	Intensity	SAE	Relative Day of AE	Duration of AE (a)	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Yaz managed bleeding	3647	Caucasian	F	24	Dyspareunia	性交困難	End of study phase 2	mild	no	515	58	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Cystitis	膀胱炎	End of study phase 2	mild	no	473	9	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Concussion	脳振盪	End of study phase 1	moderate	yes	341	2	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Fungal infection	真菌感染	End of study phase 2	moderate	no	555	19	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Fungal infection	真菌感染	End of study phase 2	mild	no	481	7	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Vulvitis	外陰部炎	End of study phase 2	moderate	no	555	57	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz managed bleeding	3797	Caucasian	F	18	Whiplash injury	むち打ち損傷	End of study phase 1	moderate	no	119	133	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Acute tonsillitis	急性扁桃炎	End of study phase 2	moderate	no	-	-	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Asthenia	無力症	End of study phase 1	mild	yes	197	6	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Vaginal infection	腟感染	End of study phase 1	mild	no	277	8	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Paresis	不全麻痺	End of study phase 1	mild	no	197	-	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Joint sprain	関節捻挫	End of study phase 1	moderate	no	119	133	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Loss of consciousness	意識消失	End of study phase 1	mild	yes	197	6	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Bronchitis	気管支炎	End of study phase 2	moderate	no	432	13	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Road traffic accident	交通事故	End of study phase 1	moderate	no	119	0	no	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz managed bleeding	3799	Caucasian	F	20	Appendicitis	虫垂炎	End of study phase 1	severe	yes	39	5	no	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz managed bleeding	4088	Caucasian	F	22	Nasal septal operation	鼻中隔手術	End of study phase 1	mild	no	208	0	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Urinary tract infection	尿路感染	End of study phase 1	mild	no	266	4	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Thrombosis	血栓症	End of study phase 1	severe	yes	211	109	no	drug withdrawn	recovered/ resolved

表 2.7.4.7- 13　重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 308683、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 11.1)		Dose on AE onset	Intensity	SAE	Relative Day of AE	Duration of AE (a)	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Yaz managed bleeding	4165	Caucasian	F	31	Ovarian cyst	卵巣嚢胞	End of study phase 1	moderate	yes	85	131	no	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz managed bleeding	4203	Caucasian	F	20	Focal nodular hyperplasia	限局性結節性過形成	End of study phase 2	mild	yes	673	-	possible	not applicable	not recovered/ not resolved
					Vaginal infection	腟感染	End of study phase 1	mild	no	189	1	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Breast pain	乳房痛	End of study phase 1	mild	no	45	41	possible	dose not changed	recovered/ resolved
					Toothache	歯痛	End of study phase 1	mild	no	267	2	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Tonsillitis	扁桃炎	End of study phase 1	mild	no	367	4	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Tonsillitis	扁桃炎	End of study phase 1	mild	no	351	4	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	End of study phase 2			557	-	probable	drug withdrawn	not recovered/ not resolved
					Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	End of study phase 2			557	-	probable	drug withdrawn	not recovered/ not resolved
					Dyspepsia	消化不良	End of study phase 2	mild	no	583	-	no	not applicable	not recovered/ not resolved
Yaz managed bleeding	4222	Caucasian	F	24	Breast pain	乳房痛	End of study phase 1	mild	no	9	420	possible	dose not changed	recovered/ resolved
					Fall	転倒・転落	End of study phase 1	mild	yes	125	0	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Dyspareunia	性交困難	End of study phase 1	mild	no	353	8	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Foot fracture	足骨折	End of study phase 1	mild	yes	125	85	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Vaginal infection	腟感染	End of study phase 2	mild	no	443	5	no	dose not changed	recovered/ resolved

表 2.7.4.7- 13 重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 308683、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 11.1)		Dose on AE onset	Intensity	SAE	Relative Day of AE	Duration of AE (a)	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Yaz managed bleeding	4226	Caucasian	F	28	Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	End of study phase 2			736	37	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Neuralgia	神経痛	End of study phase 1	mild	no	314	44	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Nausea	悪心	End of study phase 2	mild	no	386	1	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Vomiting	嘔吐	End of study phase 2	mild	no	386	1	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Ligament rupture	靭帯断裂	End of study phase 2	mild	yes	651	-	no	dose not changed	not recovered/ not resolved
					Abdominal pain upper	上腹部痛	End of study phase 2	mild	no	386	1	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Cystitis	膀胱炎	End of study phase 2	mild	no	629	9	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Cystitis	膀胱炎	End of study phase 2	mild	no	483	4	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Cystitis	膀胱炎	End of study phase 2	mild	no	471	4	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Breast abscess	乳房膿瘍	End of study phase 2	mild	no	406	7	no	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz managed bleeding	4228	Caucasian	F	32	Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	End of study phase 1	moderate	yes	225	206	possible	drug withdrawn	recovered/ resolved
					Dysmenorrhoea	月経困難症	End of study phase 1	moderate	no	133	274	possible	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz managed bleeding	4240	Caucasian	F	25	Muscle spasms	筋痙縮	End of study phase 1	mild	no	49	6	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	End of study phase 1	mild	yes	55	-	possible	drug withdrawn	recovering/ resolving
Yaz managed bleeding	4339	Caucasian	F	25	Diarrhoea	下痢	End of study phase 1	mild	no	112	0	no	other	recovered/ resolved
					Diarrhoea	下痢	End of study phase 1	mild	no	134	0	no	other	recovered/ resolved
					Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	End of study phase 1	severe	yes	121	11	no	dose not changed	recovered/ resolved

表 2.7.4.7- 13 重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 308683、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 11.1)		Dose on AE onset	Intensity	SAE	Relative Day of AE	Duration of AE (a)	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Yaz managed bleeding	4376	Caucasian	F	26	Renal colic	腎仙痛	End of study phase 1	severe	yes	74	5	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Tonsillitis	扁桃炎	End of study phase 1	moderate	no	208	5	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Headache	頭痛	End of study phase 1	moderate	no	16	-	unlikely	dose not changed	not recovered/ not resolved
					Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	End of study phase 2	moderate	no	530	2	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	End of study phase 2	moderate	no	558	8	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	End of study phase 1	moderate	no	122	2	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Headache	頭痛	End of study phase 2	moderate	no	-	-	no	dose not changed	not recovered/ not resolved
Yaz managed bleeding	4397	Caucasian	F	29	Postoperative thrombosis	術後血栓症	End of study phase 1	moderate	yes	63	-	no	drug withdrawn	recovering/ resolving
Yaz managed bleeding	4403	Caucasian	F	19	Vulval abscess	外陰部膿瘍	End of study phase 1	moderate	yes	-	-	no	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz managed bleeding	4406	Caucasian	F	21	Gynaecological chlamydia infection	婦人科クラミジア感染	End of study phase 1	moderate	yes	27	9	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Pelvic peritoneal adhesions	骨盤腹膜癒着症	End of study phase 1	moderate	yes	27	9	no	dose not changed	recovered/ resolved

表 2.7.4.7- 13　重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 308683、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 11.1)		Dose on AE onset	Intensity	SAE	Relative Day of AE	Duration of AE (a)	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Yaz managed bleeding	4504	Caucasian	F	22	Pelvic pain	骨盤痛	End of study phase 1	moderate	yes	183	4	no	not applicable	recovered/ resolved
					Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	End of study phase 1	moderate	no	55	3	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Candidiasis	カンジダ症	End of study phase 1	moderate	no	188	2	no	not applicable	recovered/ resolved
					Headache	頭痛	End of study phase 1	mild	no	9	-	unlikely	dose not changed	not recovered/ not resolved
					Hypotonia	筋緊張低下	End of study phase 1	moderate	no	162	-	no	dose not changed	not recovered/ not resolved
					Abdominal pain upper	上腹部痛	End of study phase 1	moderate	no	161	7	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Cystitis	膀胱炎	End of study phase 1	moderate	no	168	4	no	not applicable	recovered/ resolved
Yaz managed bleeding	4565	Caucasian	F	18	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	End of study phase 2	moderate	no	721	5	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	End of study phase 1	moderate	no	189	11	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	End of study phase 1	moderate	no	246	15	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Conjunctivitis	結膜炎	End of study phase 2	moderate	no	680	2	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Toothache	歯痛	End of study phase 1	severe	no	190	4	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Salpingo-oophoritis	卵管卵巣炎	End of study phase 2	moderate	no	392	6	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Abdominal pain	腹痛	End of study phase 2	severe	yes	568	4	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Calculus urinary	尿路結石	End of study phase 2	moderate	yes	568	32	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Vulval abscess	外陰部膿瘍	End of study phase 1	moderate	no	337	8	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Sinusitis	副鼻腔炎	End of study phase 1	moderate	no	253	8	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	End of study phase 2	moderate	no	610	14	no	dose not changed	recovered/ resolved

表 2.7.4.7- 13　重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 308683、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 11.1)		Dose on AE onset	Intensity	SAE	Relative Day of AE	Duration of AE (a)	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Yaz managed bleeding	4596	Caucasian	F	24	Ear pain	耳痛	End of study phase 1	mild	no	77	1	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Nasal polyps	鼻茸	End of study phase 2	mild	no	-	-	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Nasal polyps	鼻茸	End of study phase 1	moderate	yes	-	-	no	dose not changed	not recovered/ not resolved
					Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	End of study phase 2	moderate	no	806	-	no	not applicable	not recovered/ not resolved
					Arthropod sting	節足動物刺傷	End of study phase 1	moderate	no	192	4	no	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz managed bleeding	4657	Caucasian	F	21	Acute tonsillitis	急性扁桃炎	End of study phase 2	moderate	no	790	7	no	not applicable	recovered/ resolved
					Rhinitis	鼻炎	End of study phase 2	moderate	no	790	7	no	UNK	recovered/ resolved
					Headache	頭痛	End of study phase 1	moderate	no	204	1	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Abdominal pain	腹痛	End of study phase 2	moderate	yes	-	-	unlikely	dose not changed	not recovered/ not resolved
					Abdominal pain	腹痛	End of study phase 1	moderate	no	38	26	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Myringitis	鼓膜炎	End of study phase 2	moderate	no	790	7	no	UNK	recovered/ resolved
					Diarrhoea	下痢	End of study phase 2	mild	no	587	1	no	dose not changed	recovered/ resolved

表 2.7.4.7- 13 重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 308683、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 11.1)		Dose on AE onset	Intensity	SAE	Relative Day of AE	Duration of AE (a)	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Yaz fixed ext. regimen	3007	Caucasian	F	26	Abdominal pain lower	下腹部痛	End of study phase 1	severe	no	57	0	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Lymphadenopathy	リンパ節症	End of study phase 1	mild	no	59	1	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Lymphadenopathy	リンパ節症	End of study phase 1	moderate	no	250	4	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Anogenital warts	肛門性器疣贅	End of study phase 1	mild	no	228	1	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Perineal abscess	会陰膿瘍	End of study phase 1	severe	yes	271	8	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	End of study phase 1	severe	no	236	1	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	End of study phase 1	moderate	no	256	13	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	End of study phase 1	mild	no	43	12	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	End of study phase 1	moderate	no	100	1	no	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz fixed ext. regimen	3095	Caucasian	F	20	Fatigue	疲労	End of study phase 1	mild	no	123	172	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Tonsillitis	扁桃炎	End of study phase 1	mild	yes	123	164	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Accident	事故	End of study phase 1	moderate	no	57	0	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Cough	咳嗽	End of study phase 1	moderate	no	39	9	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Procedural pain	処置による疼痛	End of study phase 1	moderate	no	287	4	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Tonsillar hypertrophy	扁桃肥大	End of study phase 1	mild	no	39	83	no	dose not changed	recovered/ resolved

表 2.7.4.7- 13 重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 308683、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 11.1)		Dose on AE onset	Intensity	SAE	Relative Day of AE	Duration of AE (a)	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Yaz fixed ext. regimen	3146	Caucasian	F	20	Cough	咳嗽	End of study phase 1	moderate	no	31	99	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	End of study phase 1	moderate	no	30	271	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Rash	発疹	End of study phase 1	moderate	no	301	2	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Headache	頭痛	End of study phase 1	severe	no	23	376	possible	dose not changed	recovered/ resolved
					Hangover	宿酔	End of study phase 1	moderate	no	194	0	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Gastroenteritis	胃腸炎	End of study phase 1	severe	no	230	63	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Libido decreased	リビドー減退	End of study phase 1	moderate	no	133	259	possible	dose not changed	recovered/ resolved
					Abdominal pain upper	上腹部痛	End of study phase 1	severe	no	84	50	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Abdominal pain lower	下腹部痛	End of study phase 1	severe	no	50	344	possible	dose not changed	recovered/ resolved
					Gastroenteritis	胃腸炎	End of study phase 1	severe	yes	213	12	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Breast pain	乳房痛	End of study phase 1	moderate	no	69	323	possible	dose not changed	recovered/ resolved
					Dysuria	排尿困難	End of study phase 1	moderate	no	96	0	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Affect lability	感情不安定	End of study phase 1	moderate	no	135	3	possible	dose not changed	recovered/ resolved
					Ear pain	耳痛	End of study phase 1	mild	no	354	17	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Influenza	インフルエンザ	End of study phase 1	moderate	no	30	11	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Influenza	インフルエンザ	End of study phase 1	moderate	no	280	14	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Urinary tract infection	尿路感染	End of study phase 1	severe	yes	215	5	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Vulvovaginal discomfort	外陰腟不快感	End of study phase 1	moderate	no	229	154	possible	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz fixed ext. regimen	3263	Caucasian	F	22	Ovarian cyst	卵巣嚢胞	End of study phase 1	moderate	yes	210	101	unlikely	drug withdrawn	recovered/ resolved

表 2.7.4.7- 13 重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 308683、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 11.1)		Dose on AE onset	Intensity	SAE	Relative Day of AE	Duration of AE (a)	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Yaz fixed ext. regimen	3644	Caucasian	F	25	Constipation	便秘	End of study phase 2	mild	no	416	26	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Urethral stenosis	尿道狭窄	End of study phase 2	mild	no	-	-	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Pyelonephritis	腎盂腎炎	End of study phase 2	moderate	yes	589	4	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Cystitis	膀胱炎	End of study phase 1	moderate	no	210	9	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Cystitis	膀胱炎	End of study phase 1	mild	no	357	5	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Cystitis	膀胱炎	End of study phase 2	moderate	no	535	6	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Headache	頭痛	End of study phase 1	moderate	no	250	1	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	End of study phase 2	moderate	no	538	6	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	End of study phase 2	mild	no	439	31	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Gastroenteritis	胃腸炎	End of study phase 2	mild	no	412	1	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Diarrhoea	下痢	End of study phase 2	mild	no	629	1	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz fixed ext. regimen	4185	Caucasian	F	33	Methaemoglobinaemia	メトヘモグロビン血症	End of study phase 2	mild	no	453	0	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Gastroenteritis	胃腸炎	End of study phase 1	mild	no	189	2	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Venous insufficiency	静脈不全	End of study phase 2	moderate	yes	-	-	no	dose not changed	recovered/ resolved

表 2.7.4.7- 13 重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 308683、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 11.1)		Dose on AE onset	Intensity	SAE	Relative Day of AE	Duration of AE (a)	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Yaz fixed ext. regimen	4219	Caucasian	F	22	Cough	咳嗽	End of study phase 1	mild	no	133	8	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Diarrhoea	下痢	End of study phase 1	mild	no	281	6	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Diarrhoea	下痢	End of study phase 1	mild	no	232	0	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Constipation	便秘	End of study phase 1	mild	no	289	3	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Road traffic accident	交通事故	End of study phase 1	mild	yes	152	0	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Depression	うつ病	End of study phase 2	mild	no	460	-	unlikely	dose not changed	not recovered/ not resolved
					Cystitis	膀胱炎	End of study phase 2	mild	no	463	-	no	dose not changed	recovering/ resolving
					Contusion	挫傷	End of study phase 1	mild	yes	152	38	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Acute tonsillitis	急性扁桃炎	End of study phase 2	mild	no	407	3	no	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz standard regimen	3120	Caucasian	F	28	Acne	ざ瘡	End of study phase 1	mild	no	11	-	possible	dose not changed	recovered/ resolved
					Breast pain	乳房痛	End of study phase 1	moderate	no	26	31	possible	dose not changed	recovered/ resolved
					Drug hypersensitivity	薬物過敏症	End of study phase 2	mild	no	647	0	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	End of study phase 1	mild	no	171	-	no	dose not changed	not recovered/ not resolved
					Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	End of study phase 2	mild	no	-	-	no	dose not changed	recovered/ resolved
					Breast pain	乳房痛	End of study phase 2	moderate	no	617	26	possible	dose not changed	recovered/ resolved
					Bladder neoplasm	膀胱新生物	End of study phase 2	mild	yes	748	-	unlikely	not applicable	not recovered/ not resolved
					Breast pain	乳房痛	End of study phase 2	moderate	no	444	4	possible	dose not changed	recovered/ resolved
					Cystitis	膀胱炎	End of study phase 2	moderate	no	451	137	possible	dose not changed	recovered/ resolved
					Cystitis	膀胱炎	End of study phase 2	moderate	no	559	25	possible	dose not changed	recovered/ resolved
					Cystitis	膀胱炎	End of study phase 2	moderate	no	639	43	possible	dose not changed	recovered/ resolved
					Cystitis	膀胱炎	End of study phase 1	moderate	no	343	22	possible	dose not changed	recovered/ resolved

表 2.7.4.7- 13　重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 308683、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 11.1)		Dose on AE onset	Intensity	SAE	Relative Day of AE	Duration of AE (a)	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Yaz standard regimen	4036	Caucasian	F	27	Anorexia	食欲不振	End of study phase 2	mild	no	506	12	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Headache	頭痛	End of study phase 2	mild	no	506	-	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Dizziness	浮動性めまい	End of study phase 2	mild	no	506	12	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Fatigue	疲労	End of study phase 2	mild	no	509	9	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Rash generalised	全身性皮疹	End of study phase 2	moderate	yes	503	10	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	End of study phase 2	moderate	no	502	1	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Influenza	インフルエンザ	End of study phase 1	mild	no	222	2	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
					Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	End of study phase 2	mild	no	490	-	unlikely	dose not changed	not recovered/ not resolved
Yaz standard regimen	4189	Caucasian	F	23	Papilloma viral infection	乳頭腫ウイルス感染	End of study phase 1	mild	no	25	-	unlikely	dose not changed	UNK
					Cervix carcinoma stage 0	子宮頚部癌第０期	End of study phase 1	mild	yes	25	43	no	drug withdrawn	recovered/ resolved

AE: adverse event, SAE: serious adverse event, UNK: unknown

The safety analysis set consisted of all FAS subjects.

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.

(a) AE stop date minus AE onset date.

Sex is identified as: F = Female.

Source : 5.3.5.2.5 J-CTD_reference/Table 1.1/2

表 2.7.4.7- 14　重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 311642、FAS）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 12.1)		Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE (a)	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Yaz flex	2020	US	Caucasian	F	22	Acute tonsillitis	急性扁桃炎	severe	yes	yes	251	9	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Myalgia	筋肉痛	mild	no	yes	323	3	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Rhinoplasty	鼻形成	moderate	no	yes	287	1	no	other	recovered/ resolved
Yaz flex	7004	US	Black	F	28	Influenza	インフルエンザ	moderate	yes	yes	8	4	no	drug withdrawn	recovered/ resolved
Yaz flex	26017	US	Caucasian	F	24	Appendicitis	虫垂炎	severe	yes	yes	125	2	no	drug withdrawn	recovered/ resolved
Yaz flex	32061	US	Caucasian	F	26	Abdominal pain	腹痛	mild	no	yes	372	-	no	other	recovering/ resolving
						Dyspepsia	消化不良	mild	no	yes	42	15	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Endometritis	子宮内膜炎	mild	no	yes	378	8	no	other	recovered/ resolved
						Sinusitis	副鼻腔炎	moderate	no	yes	28	52	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Sleep disorder	睡眠障害	mild	no	yes	42	15	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Abortion spontaneous	自然流産	moderate	yes	yes	372	1	unlikely	other	recovered/ resolved
						Abnormal dreams	異常な夢	mild	no	yes	42	15	no	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz flex	35028	US	Hispanic	F	25	Renal failure	腎不全	severe	yes	yes	-	-	no	dose not changed	UNK

表 2.7.4.7- 14 重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 311642、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 12.1)		Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE (a)	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Yaz flex	45010	US	Caucasian	F	19	Procedural pain	処置による疼痛	moderate	no	yes	123	8	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Appendicitis	虫垂炎	severe	yes	yes	122	6	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Cough	咳嗽	moderate	no	yes	127	6	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Upper respiratory tract infection	上気道感染	mild	no	yes	278	10	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Pneumonia	肺炎	moderate	yes	yes	124	12	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Dyspnoea	呼吸困難	mild	no	yes	278	10	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Procedural nausea	処置による悪心	moderate	no	yes	123	8	no	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz flex	49002	US	Caucasian	F	30	Pelvic prolapse	骨盤脱	moderate	yes	yes	177	129	no	drug withdrawn	recovered/ resolved
Yaz flex	53023	US	Asian	F	24	Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	moderate	no	yes	160	7	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Thyroid cancer	甲状腺癌	moderate	yes	yes	214	40	unlikely	drug withdrawn	recovered/ resolved
Yaz flex	56036	US	Caucasian	F	24	Depression	うつ病	severe	yes	yes	161	-	unlikely	drug withdrawn	recovered/ resolved with resid. effects
Yaz flex	57011	US	Black	F	32	Abortion spontaneous	自然流産	mild	yes	yes	361	8	no	dose not changed	recovered/ resolved

表 2.7.4.7- 14 重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 311642、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 12.1)		Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE (a)	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Yaz flex	60011	US	Black	F	29	Sinusitis	副鼻腔炎	moderate	no	yes	14	8	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少			yes	189	-	no	dose not changed	not recovered/ not resolved
						Anaemia	貧血	mild	no	yes	189	-	no	dose not changed	not recovered/ not resolved
						Breast cancer	乳癌	severe	yes	yes	280	-	no	drug withdrawn	not recovered/ not resolved
						Insulin resistance	インスリン抵抗性	mild	no	yes	164	-	no	dose not changed	UNK
						Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少			yes	189	-	no	dose not changed	not recovered/ not resolved
Yaz flex	60017	US	Caucasian	F	19	Haematuria	血尿	mild	no	yes	370	7	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Urinary tract infection	尿路感染	mild	no	yes	370	7	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Abdominal pain	腹痛	moderate	no	yes	71	9	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	severe	yes	yes	368	10	possible	dose not changed	recovered/ resolved
						Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	mild	no	yes	370	7	no	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz flex stop and go	67010	US	Caucasian	F	22	Urinary tract infection	尿路感染	moderate	no	yes	256	8	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	mild	no	yes	406	-	unlikely	dose not changed	UNK
						Pneumonia	肺炎	moderate	no	yes	97	34	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	moderate	no	yes	406	-	unlikely	dose not changed	UNK
						Depression	うつ病	severe	yes	yes	359	6	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved

表 2.7.4.7- 14 重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 311642、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 12.1)		Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE (a)	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Yaz flex stop and go	75023	US	Caucasian	F	23	Rash	発疹	mild	no	yes	64	23	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
						Vomiting	嘔吐	moderate	no	yes	76	4	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
						Malignant melanoma	悪性黒色腫	moderate	yes	yes	326	26	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
						Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	mild	no	yes	394	43	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Diarrhoea	下痢	moderate	no	yes	76	4	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz flex stop and go	76006	US	Caucasian	F	20	Anxiety	不安	mild	no	yes	59	-	no	dose not changed	recovering/ resolving
						Abdominal distension	腹部膨満	mild	no	yes	120	-	no	dose not changed	not recovered/ not resolved
						Upper respiratory tract infection	上気道感染	mild	no	yes	16	8	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	mild	no	yes	173	4	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Pyelonephritis	腎盂腎炎	severe	yes	yes	278	33	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Sepsis	敗血症	severe	yes	yes	278	33	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Panic attack	パニック発作	mild	no	yes	59	117	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Dysmenorrhoea	月経困難症	mild	no	yes	-	-	possible	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz flex stop and go	76021	US	Caucasian	F	18	Pruritus	そう痒症	mild	no	yes	16	2	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Pancreatitis	膵炎	severe	no	yes	38	22	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Nausea	悪心	mild	no	yes	15	1	possible	dose not changed	recovered/ resolved
						Arthropod bite	節足動物咬傷	mild	no	yes	16	2	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Abdominal pain	腹痛	severe	yes	yes	63	5	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Erythema	紅斑	mild	no	yes	16	2	no	dose not changed	recovered/ resolved

表 2.7.4.7- 14　重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 311642、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 12.1)		Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE (a)	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Yaz flex stop and go	77009	US	Caucasian	F	34	Sinusitis	副鼻腔炎	moderate	no	yes	281	9	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Herpes zoster	帯状疱疹	moderate	no	yes	248	48	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Diverticulitis	憩室炎	moderate	yes	yes	98	4	no	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz flex stop and go	82008	US	Hispanic	F	21	Gastroenteritis	胃腸炎	severe	yes	yes	122	7	no	other	recovered/ resolved
						Gastritis	胃炎	moderate	no	yes	48	21	unlikely	dose not changed	recovered/ resolved
						Headache	頭痛	mild	no	yes	25	1	possible	dose not changed	recovered/ resolved
						Myalgia	筋肉痛	mild	no	yes	69	2	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Dehydration	脱水	severe	yes	yes	122	3	no	other	recovered/ resolved
						Urinary tract infection	尿路感染	moderate	no	yes	330	6	no	dose not changed	recovered/ resolved
						Urinary tract infection	尿路感染	moderate	yes	yes	122	2	no	other	recovered/ resolved
						Vomiting	嘔吐	mild	no	yes	25	3	possible	dose not changed	recovered/ resolved
Yaz standard regimen	72019	US	Caucasian	F	25	Abortion spontaneous	自然流産	mild	yes	yes	-	-	no	other	recovered/ resolved
Yaz standard regimen	87009	US	Caucasian	F	25	Accident	事故	severe	yes	yes	185	-	no	drug withdrawn	fatal

AE: adverse event, SAE: serious adverse event, TE: treatment emergent

The safety analysis set consisted of all FAS subjects.

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.

(a) AE onset date minus start of study drug.

Sex is identified as: F = Female.

Source : 5.3.5.2.5 J-CTD_reference/Table 1.1/3

表 2.7.4.7- 15 重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 14701、FAS）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 15.0)		Intensity	SAE	TE	Relative day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Activated buzzer	100010018	DEU	WHITE	F	21	Colonoscopy	結腸内視鏡検査	MILD	No	Yes	153	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cystitis	膀胱炎	MODERATE	No	Yes	125	6	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Headache	頭痛	MILD	No	Yes	151	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Arthroscopy	関節鏡検査	MODERATE	Yes	Yes	340	12	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	MILD	No	Yes	371	-	No	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
						Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	MILD	No	Yes	381	71	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	100040006	DEU	WHITE	F	26	Ileal stenosis	回腸狭窄	SEVERE	Yes	Yes	47	17	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	100050012	DEU	WHITE	F	20	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	SEVERE	Yes	Yes	99	-	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
						Pulmonary embolism	肺塞栓症	SEVERE	Yes	Yes	99	-	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
						Pain in extremity	四肢痛	SEVERE	No	Yes	97	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE

表 2.7.4.7- 15 重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 14701、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 15.0)		Intensity	SAE	TE	Relative day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
	100070036	DEU	WHITE	F	21	Genitourinary chlamydia infection	泌尿生殖器クラミジア感染	MILD	No	No	-6	21	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	MODERATE	No	No	-2	46	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Drug hypersensitivity	薬物過敏症	MODERATE	Yes	No	-2	2	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Headache	頭痛	SEVERE	No	Yes	5	7	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	160070019	FRA	NOT REPORTED	F	21	Sinusitis	副鼻腔炎	MODERATE	No	Yes	178	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	MODERATE	No	Yes	303	21	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Bronchitis	気管支炎	MODERATE	No	Yes	411	5	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Mammoplasty	乳房形成	MODERATE	Yes	Yes	155	32	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	240040007	ESP	WHITE	F	25	Abortion spontaneous	自然流産	MILD	Yes	Yes	408	42	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
De-activated buzzer	100010009	DEU	WHITE	F	27	Road traffic accident	交通事故	MODERATE	Yes	Yes	172	4	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Vaginal infection	腟感染	MILD	No	Yes	184	7	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Skin disorder	皮膚障害	SEVERE	Yes	Yes	172	136	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.4.7- 15 重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 14701、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 15.0)		Intensity	SAE	TE	Relative day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
	100040025	DEU	WHITE	F	21	Hordeolum	麦粒腫	MODERATE	No	Yes	57	24	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Influenza	インフルエンザ	MODERATE	No	Yes	238	12	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Otitis media	中耳炎	MILD	No	Yes	241	9	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Tendon injury	腱損傷	MODERATE	Yes	Yes	336	64	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	100050027	DEU	WHITE	F	22	Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	MODERATE	Yes	Yes	158	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	100090006	DEU	WHITE	F	32	Salpingo-oophoritis	卵管卵巣炎	MODERATE	No	Yes	40	6	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	SEVERE	Yes	Yes	167	8	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Sciatica	坐骨神経痛	MODERATE	No	Yes	150	17	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.4.7- 15　重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 14701、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 15.0)		Intensity	SAE	TE	Relative day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
	120010004	GBR	WHITE	F	26	Mammoplasty	乳房形成	SEVERE	Yes	Yes	66	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	MILD	No	Yes	60	24	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Road traffic accident	交通事故	MODERATE	No	Yes	99	1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Insomnia	不眠症	MODERATE	No	Yes	106	77	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Back pain	背部痛	MILD	No	Yes	99	-	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
						Rhinitis	鼻炎	MILD	No	Yes	251	14	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Nausea	悪心	MODERATE	No	Yes	257	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	MILD	No	Yes	308	-	No	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	120040003	GBR	WHITE	F	20	Meningitis viral	ウイルス性髄膜炎	MODERATE	Yes	Yes	27	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Vomiting	嘔吐	MILD	No	Yes	17	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Urinary tract infection	尿路感染	MODERATE	No	Yes	204	9	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	MODERATE	No	Yes	211	5	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Soft tissue injury	軟部組織損傷	MODERATE	No	Yes	184	1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cystitis	膀胱炎	MODERATE	No	Yes	346	4	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Road traffic accident	交通事故	MODERATE	No	Yes	360	1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.4.7- 15　重篤な有害事象の被験者別一覧（試験 14701、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 15.0)		Intensity	SAE	TE	Relative day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
	120060007	GBR	WHITE	F	32	Sciatica	坐骨神経痛	MODERATE	No	No	-21	22	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Post-traumatic pain	外傷後疼痛	MODERATE	No	No	-15	365	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Cholesteatoma	真珠腫	SEVERE	Yes	Yes	136	6	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Road traffic accident	交通事故	MODERATE	No	No	-15	1	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Cholesteatoma	真珠腫	SEVERE	Yes	Yes	147	8	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Otic examination	耳科検査	MODERATE	Yes	Yes	154	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cholesteatoma	真珠腫	MODERATE	No	Yes	133	4	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Cholesteatoma	真珠腫	MODERATE	No	Yes	141	7	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Ear infection fungal	真菌性耳感染	MILD	No	Yes	184	71	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

AE: adverse event, SAE: serious adverse event, TE: treatment emergent

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.

Sex is identified as: F = Female.

Source : 5.3.5.2.5 J-CTD_reference/Table 1.1/4

表 2.7.4.7- 16　血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連すると考えられる TEAE（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

AEI grouping level 2 Preferred term MedDRA version 18.0		Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		23 (17.7%)	4 (3.1%)	0	30 (28.6%)	32 (29.9%)	53 (22.6%)
AE related to Thrombosis	血栓症に関連する有害事象	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Monoplegia	単麻痺	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
Coagulation test abnormality	血液凝固系検査異常	22 (16.9%)	4 (3.1%)	0	30 (28.6%)	32 (29.9%)	52 (22.1%)
Activated partial thromboplastin time shortened	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	0	0	0	1 (0.9%)	0
Blood fibrinogen increased	血中フィブリノゲン増加	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	4 (3.1%)	0	0	0	0	4 (1.7%)
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	7 (6.7%)	6 (5.6%)	9 (3.8%)
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	15 (11.5%)	0	0	21 (20.0%)	19 (17.8%)	36 (15.3%)
Protein S decreased	プロテインＳ減少	0	0	0	2 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	4 (3.1%)	4 (3.1%)	0	9 (8.6%)	14 (13.1%)	13 (5.5%)

AE: adverse event, AEI: adverse events of interest

Adverse events are sorted in alphabetical order by preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term.

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/37

表 2.7.4.7- 17 EP 配合剤に関連すると考えられるその他の TEAE（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

AEI grouping level 1 AEI grouping level 2 Preferred term MedDRA version 18.0		Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	Study 15457 Placebo N=128 (100%)	Study 15457 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	Study 16114 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		76 (58.5%)	49 (38.3%)	35 (66.0%)	77 (73.3%)	71 (66.4%)	153 (65.1%)
AEs specific for EP product		60 (46.2%)	35 (27.3%)	35 (66.0%)	66 (62.9%)	58 (54.2%)	126 (53.6%)
Nausea	悪心	17 (13.1%)	7 (5.5%)	1 (1.9%)	11 (10.5%)	8 (7.5%)	28 (11.9%)
Nausea	悪心	15 (11.5%)	6 (4.7%)	1 (1.9%)	11 (10.5%)	8 (7.5%)	26 (11.1%)
Vomiting	嘔吐	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0	4 (1.7%)
Headache	頭痛	23 (17.7%)	20 (15.6%)	9 (17.0%)	25 (23.8%)	24 (22.4%)	48 (20.4%)
Headache	頭痛	22 (16.9%)	20 (15.6%)	9 (17.0%)	23 (21.9%)	22 (20.6%)	45 (19.1%)
Migraine	片頭痛	1 (0.8%)	0	0	2 (1.9%)	0	3 (1.3%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	0	0	2 (1.9%)	0
Metrorrhagia or genital bleeding	不正子宮出血又は性器出血	43 (33.1%)	13 (10.2%)	29 (54.7%)	50 (47.6%)	40 (37.4%)	93 (39.6%)
Genital haemorrhage	性器出血	28 (21.5%)	6 (4.7%)	16 (30.2%)	37 (35.2%)	28 (26.2%)	65 (27.7%)
Menorrhagia	月経過多	4 (3.1%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	5 (2.1%)
Menstruation irregular	不規則月経	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	10 (7.7%)	5 (3.9%)	12 (22.6%)	12 (11.4%)	12 (11.2%)	22 (9.4%)
Uterine haemorrhage	子宮出血	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (0.9%)
Increase of Triglycerides	トリグリセリド増加	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	2 (1.5%)	0	0	0	0	2 (0.9%)

AE: adverse event, AEI: adverse events of interest

Adverse events are sorted in alphabetical order by preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term.

Source : 5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/45

表 2.7.4.7- 18　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（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

AEI grouping level 1 AEI grouping level 2 Preferred term MedDRA version 18.0		Study 15457 YAZ-flex (E) N=130 (100%)	 Placebo N=128 (100%)	 Dienogest N=53 (100%)	Study 16114 YAZ-flex (Dys) N=105 (100%)	 YAZ-cyclic N=107 (100%)	Pooled Yaz-flex 24w N=235 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		76 (58.5%)	49 (38.3%)	35 (66.0%)	77 (73.3%)	71 (66.4%)	153 (65.1%)
AEs related to organic disease in Organic dysmenorrhea		3 (2.3%)	13 (10.2%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	0	4 (1.7%)
Worsen of endometriosis, adenomyosis and fibroid	子宮内膜症、子宮腺筋症及び子宮筋腫の悪化	3 (2.3%)	13 (10.2%)	2 (3.8%)	1 (1.0%)	0	4 (1.7%)
Adenomyosis	腺筋症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Endometriosis	子宮内膜症	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.4%)
Haemorrhagic ovarian cyst	出血性卵巣嚢胞	1 (0.8%)	9 (7.0%)	1 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	2 (1.5%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)

AE: adverse event, AEI: adverse events of interest

Adverse events are sorted in alphabetical order by preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term.

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/45

表 2.7.4.7- 19　尿検査の結果（24 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）

Visit		Pooled Yaz-flex 24w (N=235)
Visit 1	n	235 (100.0%)
	Glucose	235 (100.0%)
	NORMAL	234 (99.6%)
	TRACE	1 (0.4%)
	Protein	235 (100.0%)
	NEGATIVE	203 (86.4%)
	TRACE	25 (10.6%)
	1+	6 (2.6%)
	2+	1 (0.4%)
	Blood	235 (100.0%)
	NEGATIVE	191 (81.3%)
	TRACE	18 (7.7%)
	1+	12 (5.1%)
	2+	7 (3.0%)
	3+	7 (3.0%)
	Urobilinogen	235 (100.0%)
	NORMAL	22 (9.4%)
	TRACE	209 (88.9%)
	1+	2 (0.9%)
	2+	1 (0.4%)
	4+	1 (0.4%)

表 2.7.4.7- 19　尿検査の結果（24 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）（続き）

Visit		Pooled Yaz-flex 24w (N=235)
Visit 4	n	235 (100.0%)
	Glucose	235 (100.0%)
	NORMAL	233 (99.1%)
	1+	1 (0.4%)
	2+	1 (0.4%)
	Protein	235 (100.0%)
	NEGATIVE	197 (83.8%)
	TRACE	30 (12.8%)
	1+	8 (3.4%)
	Blood	235 (100.0%)
	NEGATIVE	202 (86.0%)
	TRACE	16 (6.8%)
	1+	10 (4.3%)
	2+	6 (2.6%)
	3+	1 (0.4%)
	Urobilinogen	234 (99.6%)
	NORMAL	20 (8.5%)
	TRACE	211 (89.8%)
	1+	3 (1.3%)

表 2.7.4.7- 19　尿検査の結果（24 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）（続き）

Visit		Pooled Yaz-flex 24w (N=235)
Visit 5	n	233 (100.0%)
	Glucose	233 (100.0%)
	NORMAL	230 (98.7%)
	TRACE	2 (0.9%)
	1+	1 (0.4%)
	Protein	233 (100.0%)
	NEGATIVE	190 (81.5%)
	TRACE	33 (14.2%)
	1+	7 (3.0%)
	2+	1 (0.4%)
	3+	2 (0.9%)
	Blood	233 (100.0%)
	NEGATIVE	160 (68.7%)
	TRACE	24 (10.3%)
	1+	18 (7.7%)
	2+	11 (4.7%)
	3+	20 (8.6%)
	Urobilinogen	233 (100.0%)
	NORMAL	21 (9.0%)
	TRACE	210 (90.1%)
	1+	1 (0.4%)
	2+	1 (0.4%)

表 2.7.4.7- 19　尿検査の結果（24 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）（続き）

Visit		Pooled Yaz-flex 24w (N=235)
Visit 6	n	226 (100.0%)
	Glucose	226 (100.0%)
	NORMAL	221 (97.8%)
	TRACE	1 (0.4%)
	1+	2 (0.9%)
	2+	1 (0.4%)
	3+	1 (0.4%)
	Protein	226 (100.0%)
	NEGATIVE	191 (84.5%)
	TRACE	21 (9.3%)
	1+	11 (4.9%)
	2+	3 (1.3%)
	Blood	226 (100.0%)
	NEGATIVE	168 (74.3%)
	TRACE	19 (8.4%)
	1+	13 (5.8%)
	2+	7 (3.1%)
	3+	16 (7.1%)
	4+	3 (1.3%)
	Urobilinogen	226 (100.0%)
	NORMAL	20 (8.8%)
	TRACE	204 (90.3%)
	1+	1 (0.4%)
	2+	1 (0.4%)

表 2.7.4.7- 19　尿検査の結果（24 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）（続き）

Visit		Pooled Yaz-flex 24w (N=235)
Visit 10	n	163 (100.0%)
	Glucose	163 (100.0%)
	NORMAL	161 (98.8%)
	TRACE	2 (1.2%)
	Protein	163 (100.0%)
	NEGATIVE	133 (81.6%)
	TRACE	26 (16.0%)
	1+	2 (1.2%)
	2+	1 (0.6%)
	3+	1 (0.6%)
	Blood	163 (100.0%)
	NEGATIVE	116 (71.2%)
	TRACE	17 (10.4%)
	1+	13 (8.0%)
	2+	6 (3.7%)
	3+	10 (6.1%)
	4+	1 (0.6%)
	Urobilinogen	163 (100.0%)
	NORMAL	17 (10.4%)
	TRACE	144 (88.3%)
	2+	2 (1.2%)

表 2.7.4.7- 19　尿検査の結果（24 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）（続き）

Visit		Pooled Yaz-flex 24w (N=235)
Final evaluation visit	n	72 (100.0%)
	Glucose	72 (100.0%)
	NORMAL	72 (100.0%)
	Protein	72 (100.0%)
	NEGATIVE	63 (87.5%)
	TRACE	7 (9.7%)
	1+	1 (1.4%)
	2+	1 (1.4%)
	Blood	72 (100.0%)
	NEGATIVE	52 (72.2%)
	TRACE	7 (9.7%)
	1+	3 (4.2%)
	2+	4 (5.6%)
	3+	6 (8.3%)
	Urobilinogen	72 (100.0%)
	NORMAL	3 (4.2%)
	TRACE	69 (95.8%)

表 2.7.4.7- 19　尿検査の結果（24 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）（続き）

Visit		Pooled Yaz-flex 24w (N=235)
Post treatment visit 1	n	10 (100.0%)
	Glucose	10 (100.0%)
	NORMAL	10 (100.0%)
	Protein	10 (100.0%)
	NEGATIVE	10 (100.0%)
	Blood	10 (100.0%)
	NEGATIVE	7 (70.0%)
	TRACE	1 (10.0%)
	1+	1 (10.0%)
	2+	1 (10.0%)
	Urobilinogen	10 (100.0%)
	TRACE	10 (100.0%)

Subjects who were present at the visit and had no data reported are also included in the population "n".

Visit 17 will be presented as "Final evaluation visit" for both studies.

Visit 18 will be presented as "Post treatment visit 1".

Visit 19 will be presented as "Post treatment visit 2".

For YAZ-cyclic patients and YAZ-flex patients who did not enter the long term treatment period in study 16114, visit 10 will be presented as "Final evaluation visit".

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.5/85

表 2.7.4.7- 20　尿検査の結果（52 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）

Visit		Pooled	
		Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Visit 1	n	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	Glucose	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	NORMAL	234 (99.6%)	162 (99.4%)
	TRACE	1 (0.4%)	1 (0.6%)
	Protein	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	NEGATIVE	203 (86.4%)	138 (84.7%)
	TRACE	25 (10.6%)	21 (12.9%)
	1+	6 (2.6%)	3 (1.8%)
	2+	1 (0.4%)	1 (0.6%)
	Blood	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	NEGATIVE	191 (81.3%)	137 (84.0%)
	TRACE	18 (7.7%)	11 (6.7%)
	1+	12 (5.1%)	7 (4.3%)
	2+	7 (3.0%)	6 (3.7%)
	3+	7 (3.0%)	2 (1.2%)
	Urobilinogen	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	NORMAL	22 (9.4%)	18 (11.0%)
	TRACE	209 (88.9%)	141 (86.5%)
	1+	2 (0.9%)	2 (1.2%)
	2+	1 (0.4%)	1 (0.6%)
	4+	1 (0.4%)	1 (0.6%)

表 2.7.4.7- 20　尿検査の結果（52 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）（続き）

Visit		Pooled	
		Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Visit 4	n	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	Glucose	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	NORMAL	233 (99.1%)	161 (98.8%)
	1+	1 (0.4%)	1 (0.6%)
	2+	1 (0.4%)	1 (0.6%)
	Protein	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	NEGATIVE	196 (83.4%)	132 (81.0%)
	TRACE	31 (13.2%)	23 (14.1%)
	1+	8 (3.4%)	8 (4.9%)
	Blood	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	NEGATIVE	202 (86.0%)	142 (87.1%)
	TRACE	16 (6.8%)	11 (6.7%)
	1+	10 (4.3%)	5 (3.1%)
	2+	6 (2.6%)	4 (2.5%)
	3+	1 (0.4%)	1 (0.6%)
	Urobilinogen	234 (99.6%)	163 (100.0%)
	NORMAL	20 (8.5%)	17 (10.4%)
	TRACE	211 (89.8%)	144 (88.3%)
	1+	3 (1.3%)	2 (1.2%)

表 2.7.4.7- 20　尿検査の結果（52 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）（続き）

Visit		Pooled	
		Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Visit 5	n	233 (100.0%)	163 (100.0%)
	Glucose	233 (100.0%)	163 (100.0%)
	NORMAL	230 (98.7%)	161 (98.8%)
	TRACE	2 (0.9%)	2 (1.2%)
	1+	1 (0.4%)	0
	Protein	233 (100.0%)	163 (100.0%)
	NEGATIVE	190 (81.5%)	131 (80.4%)
	TRACE	33 (14.2%)	25 (15.3%)
	1+	7 (3.0%)	4 (2.5%)
	2+	1 (0.4%)	1 (0.6%)
	3+	2 (0.9%)	2 (1.2%)
	Blood	233 (100.0%)	163 (100.0%)
	NEGATIVE	160 (68.7%)	111 (68.1%)
	TRACE	24 (10.3%)	21 (12.9%)
	1+	18 (7.7%)	12 (7.4%)
	2+	11 (4.7%)	6 (3.7%)
	3+	20 (8.6%)	13 (8.0%)
	Urobilinogen	233 (100.0%)	163 (100.0%)
	NORMAL	21 (9.0%)	18 (11.0%)
	TRACE	210 (90.1%)	143 (87.7%)
	1+	1 (0.4%)	1 (0.6%)
	2+	1 (0.4%)	1 (0.6%)

表 2.7.4.7- 20　尿検査の結果（52 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）（続き）

Visit		Pooled	
		Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Visit 6	n	226 (100.0%)	163 (100.0%)
	Glucose	226 (100.0%)	163 (100.0%)
	NORMAL	221 (97.8%)	160 (98.2%)
	TRACE	1 (0.4%)	0
	1+	2 (0.9%)	1 (0.6%)
	2+	1 (0.4%)	1 (0.6%)
	3+	1 (0.4%)	1 (0.6%)
	Protein	226 (100.0%)	163 (100.0%)
	NEGATIVE	191 (84.5%)	135 (82.8%)
	TRACE	21 (9.3%)	17 (10.4%)
	1+	11 (4.9%)	9 (5.5%)
	2+	3 (1.3%)	2 (1.2%)
	Blood	226 (100.0%)	163 (100.0%)
	NEGATIVE	168 (74.3%)	124 (76.1%)
	TRACE	19 (8.4%)	11 (6.7%)
	1+	13 (5.8%)	9 (5.5%)
	2+	7 (3.1%)	4 (2.5%)
	3+	16 (7.1%)	13 (8.0%)
	4+	3 (1.3%)	2 (1.2%)
	Urobilinogen	226 (100.0%)	163 (100.0%)
	NORMAL	20 (8.8%)	17 (10.4%)
	TRACE	204 (90.3%)	145 (89.0%)
	1+	1 (0.4%)	0
	2+	1 (0.4%)	1 (0.6%)

表 2.7.4.7- 20　尿検査の結果（52 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）（続き）

Visit		Pooled	
		Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Visit 10	n	163 (100.0%)	163 (100.0%)
	Glucose	163 (100.0%)	163 (100.0%)
	NORMAL	161 (98.8%)	161 (98.8%)
	TRACE	2 (1.2%)	2 (1.2%)
	Protein	163 (100.0%)	163 (100.0%)
	NEGATIVE	133 (81.6%)	133 (81.6%)
	TRACE	26 (16.0%)	26 (16.0%)
	1+	2 (1.2%)	2 (1.2%)
	2+	1 (0.6%)	1 (0.6%)
	3+	1 (0.6%)	1 (0.6%)
	Blood	163 (100.0%)	163 (100.0%)
	NEGATIVE	116 (71.2%)	116 (71.2%)
	TRACE	17 (10.4%)	17 (10.4%)
	1+	13 (8.0%)	13 (8.0%)
	2+	6 (3.7%)	6 (3.7%)
	3+	10 (6.1%)	10 (6.1%)
	4+	1 (0.6%)	1 (0.6%)
	Urobilinogen	163 (100.0%)	163 (100.0%)
	NORMAL	17 (10.4%)	17 (10.4%)
	TRACE	144 (88.3%)	144 (88.3%)
	2+	2 (1.2%)	2 (1.2%)

表 2.7.4.7- 20　尿検査の結果（52 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）（続き）

		Pooled	
Visit		Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Visit 12	n	95 (100.0%)	95 (100.0%)
	Glucose	95 (100.0%)	95 (100.0%)
	NORMAL	92 (96.8%)	92 (96.8%)
	TRACE	3 (3.2%)	3 (3.2%)
	Protein	95 (100.0%)	95 (100.0%)
	NEGATIVE	84 (88.4%)	84 (88.4%)
	TRACE	8 (8.4%)	8 (8.4%)
	1+	2 (2.1%)	2 (2.1%)
	2+	1 (1.1%)	1 (1.1%)
	Blood	95 (100.0%)	95 (100.0%)
	NEGATIVE	68 (71.6%)	68 (71.6%)
	TRACE	9 (9.5%)	9 (9.5%)
	1+	4 (4.2%)	4 (4.2%)
	2+	5 (5.3%)	5 (5.3%)
	3+	9 (9.5%)	9 (9.5%)
	Urobilinogen	95 (100.0%)	95 (100.0%)
	NORMAL	17 (17.9%)	17 (17.9%)
	TRACE	77 (81.1%)	77 (81.1%)
	1+	1 (1.1%)	1 (1.1%)

表 2.7.4.7- 20　尿検査の結果（52 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）（続き）

Visit		Pooled	
		Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Visit 13	n	151 (100.0%)	151 (100.0%)
	Glucose	151 (100.0%)	151 (100.0%)
	NORMAL	150 (99.3%)	150 (99.3%)
	TRACE	1 (0.7%)	1 (0.7%)
	Protein	151 (100.0%)	151 (100.0%)
	NEGATIVE	117 (77.5%)	117 (77.5%)
	TRACE	22 (14.6%)	22 (14.6%)
	1+	11 (7.3%)	11 (7.3%)
	2+	1 (0.7%)	1 (0.7%)
	Blood	151 (100.0%)	151 (100.0%)
	NEGATIVE	100 (66.2%)	100 (66.2%)
	TRACE	23 (15.2%)	23 (15.2%)
	1+	9 (6.0%)	9 (6.0%)
	2+	8 (5.3%)	8 (5.3%)
	3+	11 (7.3%)	11 (7.3%)
	Urobilinogen	151 (100.0%)	151 (100.0%)
	NORMAL	17 (11.3%)	17 (11.3%)
	TRACE	133 (88.1%)	133 (88.1%)
	1+	1 (0.7%)	1 (0.7%)

表 2.7.4.7- 20　尿検査の結果（52 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）（続き）

		Pooled	
Visit		Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Final evaluation visit	n	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	Glucose	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	NORMAL	234 (99.6%)	162 (99.4%)
	TRACE	1 (0.4%)	1 (0.6%)
	Protein	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	NEGATIVE	201 (85.5%)	138 (84.7%)
	TRACE	23 (9.8%)	16 (9.8%)
	1+	7 (3.0%)	6 (3.7%)
	2+	3 (1.3%)	2 (1.2%)
	3+	1 (0.4%)	1 (0.6%)
	Blood	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	NEGATIVE	169 (71.9%)	117 (71.8%)
	TRACE	28 (11.9%)	21 (12.9%)
	1+	13 (5.5%)	10 (6.1%)
	2+	9 (3.8%)	5 (3.1%)
	3+	16 (6.8%)	10 (6.1%)
	Urobilinogen	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	NORMAL	23 (9.8%)	20 (12.3%)
	TRACE	208 (88.5%)	139 (85.3%)
	1+	3 (1.3%)	3 (1.8%)
	2+	1 (0.4%)	1 (0.6%)

表 2.7.4.7- 20　尿検査の結果（52 週）（本剤フレキシブル処方群、併合解析、FAS）（続き）

Visit		Pooled	
		Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Post treatment visit 1	n	39 (100.0%)	29 (100.0%)
	Glucose	39 (100.0%)	29 (100.0%)
	NORMAL	39 (100.0%)	29 (100.0%)
	Protein	39 (100.0%)	29 (100.0%)
	NEGATIVE	37 (94.9%)	27 (93.1%)
	TRACE	1 (2.6%)	1 (3.4%)
	1+	1 (2.6%)	1 (3.4%)
	Blood	39 (100.0%)	29 (100.0%)
	NEGATIVE	29 (74.4%)	22 (75.9%)
	TRACE	7 (17.9%)	6 (20.7%)
	1+	2 (5.1%)	1 (3.4%)
	2+	1 (2.6%)	0
	Urobilinogen	39 (100.0%)	29 (100.0%)
	NORMAL	4 (10.3%)	4 (13.8%)
	TRACE	34 (87.2%)	24 (82.8%)
	1+	1 (2.6%)	1 (3.4%)

Subjects who were present at the visit and had no data reported are also included in the population "n".

Visit 17 will be presented as "Final evaluation visit" for both studies.

Visit 18 will be presented as "Post treatment visit 1".

Visit 19 will be presented as "Post treatment visit 2".

For YAZ-cyclic patients and YAZ-flex patients who did not enter the long term treatment period in study 16114, visit 10 will be presented as "Final evaluation visit".

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.5/86

表 2.7.4.7- 21　乳房検査の結果（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

Visit		Study 15457			Study 16114		Pooled
		YAZ-flex (E) (N=130)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 24w (N=235)
Visit 1	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)
	Normal or normal variant	117 (90.0%)	117 (91.4%)	47 (88.7%)	87 (82.9%)	76 (71.0%)	204 (86.8%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	8 (6.2%)	9 (7.0%)	4 (7.5%)	15 (14.3%)	26 (24.3%)	23 (9.8%)
	Abnormal, clinically significant finding	5 (3.8%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)	5 (4.7%)	8 (3.4%)
Visit 10	n	103 (100.0%)	111 (100.0%)	46 (100.0%)	59 (100.0%)	0	162 (100.0%)
	Normal or normal variant	91 (88.3%)	96 (86.5%)	38 (82.6%)	44 (74.6%)	0	135 (83.3%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	7 (6.8%)	10 (9.0%)	6 (13.0%)	13 (22.0%)	0	20 (12.3%)
	Abnormal, clinically significant finding	5 (4.9%)	5 (4.5%)	2 (4.3%)	2 (3.4%)	0	7 (4.3%)
Final evaluation visit	n	26 (100.0%)	15 (100.0%)	7 (100.0%)	46 (100.0%)	106 (100.0%)	72 (100.0%)
	Normal or normal variant	24 (92.3%)	12 (80.0%)	7 (100.0%)	38 (82.6%)	71 (67.0%)	62 (86.1%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	1 (3.8%)	3 (20.0%)	0	4 (8.7%)	28 (26.4%)	5 (6.9%)
	Abnormal, clinically significant finding	1 (3.8%)	0	0	4 (8.7%)	7 (6.6%)	5 (6.9%)
Post treatment visit 1	n	1 (100.0%)	0	0	7 (100.0%)	12 (100.0%)	8 (100.0%)
	Normal or normal variant	1 (100.0%)	0	0	6 (85.7%)	11 (91.7%)	7 (87.5%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	0	0	0	0	1 (8.3%)	0
	Abnormal, clinically significant finding	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)

Visit 17 will be presented as "Final evaluation visit" for both studies.

Visit 18 will be presented as "Post treatment visit 1".

Visit 19 will be presented as "Post treatment visit 2".

For YAZ-cyclic patients and YAZ-flex patients who did not enter the long term treatment period in study 16114, visit 10 will be presented as "Final evaluation visit".

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/9

表 2.7.4.7- 22 乳房検査の結果（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

Visit		Study 15457				Study 16114			Pooled	
		YAZ-flex (E) (N=130)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Visit 1	n	130 (100.0%)	104 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	59 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	Normal or normal variant	117 (90.0%)	93 (89.4%)	117 (91.4%)	47 (88.7%)	87 (82.9%)	45 (76.3%)	76 (71.0%)	204 (86.8%)	138 (84.7%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	8 (6.2%)	7 (6.7%)	9 (7.0%)	4 (7.5%)	15 (14.3%)	12 (20.3%)	26 (24.3%)	23 (9.8%)	19 (11.7%)
	Abnormal, clinically significant finding	5 (3.8%)	4 (3.8%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)	2 (3.4%)	5 (4.7%)	8 (3.4%)	6 (3.7%)
Visit 10	n	103 (100.0%)	103 (100.0%)	111 (100.0%)	46 (100.0%)	59 (100.0%)	59 (100.0%)	0	162 (100.0%)	162 (100.0%)
	Normal or normal variant	91 (88.3%)	91 (88.3%)	96 (86.5%)	38 (82.6%)	44 (74.6%)	44 (74.6%)	0	135 (83.3%)	135 (83.3%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	7 (6.8%)	7 (6.8%)	10 (9.0%)	6 (13.0%)	13 (22.0%)	13 (22.0%)	0	20 (12.3%)	20 (12.3%)
	Abnormal, clinically significant finding	5 (4.9%)	5 (4.9%)	5 (4.5%)	2 (4.3%)	2 (3.4%)	2 (3.4%)	0	7 (4.3%)	7 (4.3%)

表 2.7.4.7- 22　乳房検査の結果（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Visit		Study 15457				Study 16114			Pooled	
		YAZ-flex (E) (N=130)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Final evaluation visit	n	130 (100.0%)	104 (100.0%)	125 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	59 (100.0%)	106 (100.0%)	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	Normal or normal variant	111 (85.4%)	87 (83.7%)	106 (84.8%)	47 (88.7%)	81 (77.1%)	43 (72.9%)	71 (67.0%)	192 (81.7%)	130 (79.8%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	12 (9.2%)	11 (10.6%)	13 (10.4%)	4 (7.5%)	17 (16.2%)	13 (22.0%)	28 (26.4%)	29 (12.3%)	24 (14.7%)
	Abnormal, clinically significant finding	7 (5.4%)	6 (5.8%)	6 (4.8%)	2 (3.8%)	7 (6.7%)	3 (5.1%)	7 (6.6%)	14 (6.0%)	9 (5.5%)
Post treatment visit 1	n	18 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)	0	18 (100.0%)	11 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	28 (100.0%)
	Normal or normal variant	17 (94.4%)	16 (94.1%)	19 (82.6%)	0	12 (66.7%)	6 (54.5%)	11 (91.7%)	29 (80.6%)	22 (78.6%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	1 (5.6%)	1 (5.9%)	2 (8.7%)	0	5 (27.8%)	5 (45.5%)	1 (8.3%)	6 (16.7%)	6 (21.4%)
	Abnormal, clinically significant finding	0	0	2 (8.7%)	0	1 (5.6%)	0	0	1 (2.8%)	0

Visit 17 will be presented as "Final evaluation visit" for both studies.

Visit 18 will be presented as "Post treatment visit 1".

Visit 19 will be presented as "Post treatment visit 2".

For YAZ-cyclic patients and YAZ-flex patients who did not enter the long term treatment period in study 16114, visit 10 will be presented as "Final evaluation visit".

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/10

表 2.7.4.7- 23　双合診の結果（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

Visit		Study 15457			Study 16114		Pooled
		YAZ-flex (E) (N=130)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 24w (N=235)
Visit 1	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)
	Normal or normal variant	129 (99.2%)	128 (100.0%)	52 (98.1%)	67 (63.8%)	73 (68.2%)	196 (83.4%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	0	0	0	21 (20.0%)	15 (14.0%)	21 (8.9%)
	Abnormal, clinically significant finding	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	17 (16.2%)	19 (17.8%)	18 (7.7%)
Visit 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)	46 (100.0%)	59 (100.0%)	0	163 (100.0%)
	Normal or normal variant	103 (99.0%)	111 (100.0%)	46 (100.0%)	53 (89.8%)	0	156 (95.7%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	0	0	0	3 (5.1%)	0	3 (1.8%)
	Abnormal, clinically significant finding	1 (1.0%)	0	0	3 (5.1%)	0	4 (2.5%)
Final evaluation visit	n	26 (100.0%)	15 (100.0%)	7 (100.0%)	46 (100.0%)	106 (100.0%)	72 (100.0%)
	Normal or normal variant	26 (100.0%)	15 (100.0%)	7 (100.0%)	32 (69.6%)	85 (80.2%)	58 (80.6%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	0	0	0	7 (15.2%)	13 (12.3%)	7 (9.7%)
	Abnormal, clinically significant finding	0	0	0	7 (15.2%)	8 (7.5%)	7 (9.7%)
Post treatment visit 1	n	1 (100.0%)	0	0	7 (100.0%)	12 (100.0%)	8 (100.0%)
	Normal or normal variant	1 (100.0%)	0	0	4 (57.1%)	11 (91.7%)	5 (62.5%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	0	0	0	2 (28.6%)	1 (8.3%)	2 (25.0%)
	Abnormal, clinically significant finding	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)

Visit 17 will be presented as "Final evaluation visit" for both studies.

Visit 18 will be presented as "Post treatment visit 1".

Visit 19 will be presented as "Post treatment visit 2".

For YAZ-cyclic patients and YAZ-flex patients who did not enter the long term treatment period in study 16114, visit 10 will be presented as "Final evaluation visit".

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/11

表 2.7.4.7- 24　双合診の結果（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

Visit		Study 15457				Study 16114			Pooled	
		YAZ-flex (E) (N=130)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Visit 1	n	130 (100.0%)	104 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	59 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	Normal or normal variant	129 (99.2%)	104 (100.0%)	128 (100.0%)	52 (98.1%)	67 (63.8%)	42 (71.2%)	73 (68.2%)	196 (83.4%)	146 (89.6%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	0	0	0	0	21 (20.0%)	11 (18.6%)	15 (14.0%)	21 (8.9%)	11 (6.7%)
	Abnormal, clinically significant finding	1 (0.8%)	0	0	1 (1.9%)	17 (16.2%)	6 (10.2%)	19 (17.8%)	18 (7.7%)	6 (3.7%)
Visit 10	n	104 (100.0%)	104 (100.0%)	111 (100.0%)	46 (100.0%)	59 (100.0%)	59 (100.0%)	0	163 (100.0%)	163 (100.0%)
	Normal or normal variant	103 (99.0%)	103 (99.0%)	111 (100.0%)	46 (100.0%)	53 (89.8%)	53 (89.8%)	0	156 (95.7%)	156 (95.7%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	0	0	0	0	3 (5.1%)	3 (5.1%)	0	3 (1.8%)	3 (1.8%)
	Abnormal, clinically significant finding	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	3 (5.1%)	3 (5.1%)	0	4 (2.5%)	4 (2.5%)

表 2.7.4.7- 24　双合診の結果（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Visit		Study 15457				Study 16114			Pooled	
		YAZ-flex (E) (N=130)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Final evaluation visit	n	130 (100.0%)	104 (100.0%)	126 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	59 (100.0%)	106 (100.0%)	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	Normal or normal variant	130 (100.0%)	104 (100.0%)	126 (100.0%)	53 (100.0%)	87 (82.9%)	55 (93.2%)	85 (80.2%)	217 (92.3%)	159 (97.5%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	0	0	0	0	9 (8.6%)	2 (3.4%)	13 (12.3%)	9 (3.8%)	2 (1.2%)
	Abnormal, clinically significant finding	0	0	0	0	9 (8.6%)	2 (3.4%)	8 (7.5%)	9 (3.8%)	2 (1.2%)
Post treatment visit 1	n	18 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)	0	19 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	37 (100.0%)	29 (100.0%)
	Normal or normal variant	18 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)	0	13 (68.4%)	9 (75.0%)	11 (91.7%)	31 (83.8%)	26 (89.7%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	0	0	0	0	4 (21.1%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)	4 (10.8%)	2 (6.9%)
	Abnormal, clinically significant finding	0	0	0	0	2 (10.5%)	1 (8.3%)	0	2 (5.4%)	1 (3.4%)

Visit 17 will be presented as "Final evaluation visit" for both studies.

Visit 18 will be presented as "Post treatment visit 1".

Visit 19 will be presented as "Post treatment visit 2".

For YAZ-cyclic patients and YAZ-flex patients who did not enter the long term treatment period in study 16114, visit 10 will be presented as "Final evaluation visit".

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/13

表 2.7.4.7- 25　TVUS の結果（24 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

Visit		Study 15457			Study 16114		Pooled
		YAZ-flex (E) (N=130)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 24w (N=235)
Visit 1	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)
	Normal or normal variant	128 (98.5%)	124 (96.9%)	53 (100.0%)	79 (75.2%)	79 (73.8%)	207 (88.1%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (1.9%)	0	3 (1.3%)
	Abnormal, clinically significant finding	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	24 (22.9%)	28 (26.2%)	25 (10.6%)
Visit 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)	46 (100.0%)	59 (100.0%)	0	163 (100.0%)
	Normal or normal variant	98 (94.2%)	101 (91.0%)	44 (95.7%)	43 (72.9%)	0	141 (86.5%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
	Abnormal, clinically significant finding	5 (4.8%)	10 (9.0%)	2 (4.3%)	16 (27.1%)	0	21 (12.9%)
Final evaluation visit	n	26 (100.0%)	15 (100.0%)	7 (100.0%)	46 (100.0%)	106 (100.0%)	72 (100.0%)
	Normal or normal variant	25 (96.2%)	12 (80.0%)	7 (100.0%)	40 (87.0%)	80 (75.5%)	65 (90.3%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	1 (3.8%)	0	0	0	1 (0.9%)	1 (1.4%)
	Abnormal, clinically significant finding	0	3 (20.0%)	0	6 (13.0%)	25 (23.6%)	6 (8.3%)
Post treatment visit 1	n	1 (100.0%)	0	0	7 (100.0%)	12 (100.0%)	8 (100.0%)
	Normal or normal variant	1 (100.0%)	0	0	7 (100.0%)	11 (91.7%)	8 (100.0%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	0	0	0	0	0	0
	Abnormal, clinically significant finding	0	0	0	0	1 (8.3%)	0

Visit 17 will be presented as "Final evaluation visit" for both studies.

Visit 18 will be presented as "Post treatment visit 1".

Visit 19 will be presented as "Post treatment visit 2".

For YAZ-cyclic patients and YAZ-flex patients who did not enter the long term treatment period in study 16114, visit 10 will be presented as "Final evaluation visit".

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/15

表 2.7.4.7- 26 TVUS の結果（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）

Visit		Study 15457				Study 16114			Pooled	
		YAZ-flex (E) (N=130)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Visit 1	n	130 (100.0%)	104 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	59 (100.0%)	107 (100.0%)	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	Normal or normal variant	128 (98.5%)	102 (98.1%)	124 (96.9%)	53 (100.0%)	79 (75.2%)	42 (71.2%)	79 (73.8%)	207 (88.1%)	144 (88.3%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	2 (1.9%)	0	0	3 (1.3%)	1 (0.6%)
	Abnormal, clinically significant finding	1 (0.8%)	1 (1.0%)	3 (2.3%)	0	24 (22.9%)	17 (28.8%)	28 (26.2%)	25 (10.6%)	18 (11.0%)
Visit 10	n	104 (100.0%)	104 (100.0%)	111 (100.0%)	46 (100.0%)	59 (100.0%)	59 (100.0%)	0	163 (100.0%)	163 (100.0%)
	Normal or normal variant	98 (94.2%)	98 (94.2%)	100 (90.1%)	44 (95.7%)	43 (72.9%)	43 (72.9%)	0	141 (86.5%)	141 (86.5%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
	Abnormal, clinically significant finding	5 (4.8%)	5 (4.8%)	11 (9.9%)	2 (4.3%)	16 (27.1%)	16 (27.1%)	0	21 (12.9%)	21 (12.9%)

表 2.7.4.7- 26　TVUS の結果（52 週）（試験 15457 及び試験 16114 並びに併合解析、FAS）（続き）

Visit		Study 15457				Study 16114			Pooled	
		YAZ-flex (E) (N=130)	YAZ-flex (E, long term phase) (N=104)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)	YAZ-flex (Dys) (N=105)	YAZ-flex (Dys, long term phase) (N=59)	YAZ-cyclic (N=107)	Yaz-flex 52w (N=235)	Yaz-flex 52w (long term phase) (N=163)
Final evaluation visit	n	130 (100.0%)	104 (100.0%)	126 (100.0%)	53 (100.0%)	105 (100.0%)	59 (100.0%)	106 (100.0%)	235 (100.0%)	163 (100.0%)
	Normal or normal variant	119 (91.5%)	94 (90.4%)	107 (84.9%)	48 (90.6%)	84 (80.0%)	44 (74.6%)	80 (75.5%)	203 (86.4%)	138 (84.7%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	0
	Abnormal, clinically significant finding	10 (7.7%)	10 (9.6%)	19 (15.1%)	5 (9.4%)	21 (20.0%)	15 (25.4%)	25 (23.6%)	31 (13.2%)	25 (15.3%)
Post treatment visit 1	n	18 (100.0%)	17 (100.0%)	23 (100.0%)	0	19 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	37 (100.0%)	29 (100.0%)
	Normal or normal variant	17 (94.4%)	16 (94.1%)	20 (87.0%)	0	15 (78.9%)	8 (66.7%)	11 (91.7%)	32 (86.5%)	24 (82.8%)
	Abnormal, clinically insignificant finding	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal, clinically significant finding	1 (5.6%)	1 (5.9%)	3 (13.0%)	0	4 (21.1%)	4 (33.3%)	1 (8.3%)	5 (13.5%)	5 (17.2%)

Visit 17 will be presented as "Final evaluation visit" for both studies.

Visit 18 will be presented as "Post treatment visit 1".

Visit 19 will be presented as "Post treatment visit 2".

For YAZ-cyclic patients and YAZ-flex patients who did not enter the long term treatment period in study 16114, visit 10 will be presented as "Final evaluation visit".

Source：5.3.5.3.1 IA_15457/16114/Table 1.6/17

2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献一覧」の項

2.7.3 A 臨床的有効性；「参考文献一覧」の項

2.7.3 B 臨床的有効性；「参考文献一覧」の項

2.7.4 臨床的安全性；「参考文献一覧」の項

2.7.6.2；「参考文献一覧」の項

2.7.6.4；「参考文献一覧」の項

2.7.6 個々の試験のまとめの目次

CTD 項番号	項題名
2.7.6.1	【国外試験】健康被験者を対象としたケトコナゾールとの薬物相互作用試験：試験 16245（報告書番号 PH-37358）
2.7.6.2	【国内試験】子宮内膜症患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 15457（報告書番号 PH-38012）
2.7.6.3	【国内試験】月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 16114（報告書番号 PH-38457）
2.7.6.4	【国外試験】機能性月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 310882（報告書番号 A47505）
2.7.6.5	【国外試験】避妊を希望する健康女性を対象とした第Ⅲ相試験：試験 308683（報告書番号 A40196）
2.7.6.6	【国外試験】避妊を希望する健康女性を対象とした第Ⅲ相試験：試験 311642（91698）（報告書番号 A48294）
2.7.6.7	【国外試験】避妊を希望する健康女性を対象とした第Ⅲ相試験：試験 14701（報告書番号 PH-36986）

2.7.6.1 【国外試験】健康被験者を対象としたケトコナゾールとの薬物相互作用試験：試験 16245（報告書番号 PH-37358）

参照項目：5.3.3.4.1 PH-37358

2.7.6.1.1 試験計画の概要

試験の標題：
健康女性被験者を対象として、ドロスピレノン（DRSP）／エチニルエストラジオール（EE）（DRSP 3mg と EE 0.02mg の配合剤）又は DRSP／エストラジオール（E2）（DRSP 3mg と E2 1.5mg の配合剤）を反復経口投与した後の定常状態における、EE 又は E2 配合 DRSP の薬物動態に及ぼすケトコナゾール（KTZ）200mg 1 日 2 回反復経口投与の影響を評価するための非盲検試験

治験責任医師：
[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）

実施医療機関：
2 施設（Bayer Pharma AG、[redacted]、ドイツ）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2012 年 9 月 25 日
最後の被験者の完了日： 2013 年 4 月 5 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：
EE 又は E2 配合 DRSP を経口投与したとき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こと。

試験方法：
本試験は、多施設共同、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験であり、第 1 コホート後に中間解析（解析結果に基づいて中止する場合がある）を実施する逐次デザインであった。第 1 コホートでは、健康女性被験者 50 例を 2 つの投与群（DRSP/EE 投与群又は DRSP/E2 投与群、評価可能例数が 22 例に達するように各群 25 例）に無作為割付けした。中間解析の結果に基づいて、第 2 コホートでの 2 投与群又は 1 投与群のみ（DRSP/EE 投与群又は DRSP/E2 投与群：評価可能例数が 21 例に達するように各群 25 例とした）の実施の可否を決定するデザインであったが、実際には中間解析の結果、第 2 コホートは実施されなかった。治験薬のバッチ番号は、DRSP/EE（DRSP 3mg/EE 0.02mg、以下、本剤）が 81130523、DRSP/E2（DRSP 3mg/E2 1.5mg）が 82686224 であった。KTZ は市販薬（Nizoral 200mg tablets、JANSSEN-CILAG S.p.A、イタリア）を使用した。
すべての被験者に以下の投与を行った。

- 本剤投与群：第 1～28 日に本剤 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 日間併用投与した。
- DRSP/E2 投与群：第 1～28 日に DRSP/E2（1 錠）を 1 日 1 回投与し、第 29～38 日に DRSP/E2（1 錠）を 1 日 1 回及び KTZ（200mg、1 錠）を 1 日 2 回 10 日間併用投与した。

本剤又は DRSP/E2 は、少なくとも 21 日間は継続投与することとし、本剤又は DRSP/E2 の最終投与日を薬物動態用試料採集日に合わせるために 28 日間まで継続投与を可能とした。したがって、DRSP、EE 及び E2 が定常状態に到達した後の投与期間にばらつき（21～28 日間）があった。このため、本剤又は DRSP/E2 単独投与の最終日（薬物動態用試料採集日）を便宜上第 28 日とした。
薬物動態用試料採集日（第 28 日及び第 38 日）には、絶食状態（10 時間以上）で来院し、治験薬を水 250mL と共に投与された。投与 24 時間後の採血が完了するまで入院し、その後退院した。薬物動態用試料採集日以外は、通常どおりに飲食可とし、自宅で服薬させた。薬物動態用試料採集日には、投与前及び投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24 時間後に採血した。DRSP 及び KTZ の血清中濃度はバリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法で測定した。EE、E2 及びその代謝物エストロン（E1）の血清中濃度は、誘導体化の後にバリデートしたガスクロマトグラフィー-質量分析（GC-MS）法で測定した。

診断と選択基準：
年齢 18～45 歳で BMI が 18～30kg/m^2 の健康女性

薬物動態の評価項目：
薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法を用い、WinNonlin（Version 4.1、Pharsight Corporation）により算出した。

DRSP
- 主要パラメータ：$AUC(0\text{-}24)_{md}$ 及び $C_{max,md}$〔本剤又は DRSP/E2 単独投与の最終日（第 28 日）、及び本剤又は DRSP/E2 と KTZ の併用投与（以下、本剤又は DRSP/E2＋KTZ 併用投与）の最終日（第 38 日）〕
- その他のパラメータ：$t_{max,md}$〔本剤又は DRSP/E2 単独投与の最終日（第 28 日）、本剤又は DRSP/E2＋KTZ 併用投与の最終日（第 38 日）〕、及び C_{trough}（第 4～39 日）

E2 及び E1（DRSP/E2 投与）又は EE（本剤投与）
- 主要パラメータ： $AUC(0\text{-}24)_{md}$ 及び $C_{max,md}$〔本剤又は DRSP/E2 単独投与の最終日（第 28 日）、及び本剤又は DRSP/E2＋KTZ 併用投与の最終日（第 38 日）〕
- その他のパラメータ：$t_{max,md}$〔本剤又は DRSP/E2 単独投与の最終日（第 28 日）、本剤又は DRSP/E2＋KTZ 併用投与の最終日（第 38 日）〕、及び C_{trough}（ベースライン及び第 4～39 日）

KTZ
- その他のパラメータ：C_{trough}〔ベースライン（第 29 日）及び第 30～39 日〕

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査、妊娠検査、心電図（ECG）

被験者数：
被験者数の設定根拠
本剤又は DRSP/E2 単独投与時に対する本剤又は DRSP/E2＋KTZ 併用投与時の DRSP の $C_{max,md}$ 及び $AUC(0\text{-}24)_{md}$ の幾何平均値の比は 1.1 であり、これらの比の幾何変動係数（CV）は $C_{max,md}$ が 26%及び $AUC(0\text{-}24)_{md}$ が 16%であると仮定し、投与群内で薬物動態パラメータ別に有意水準 5%（片側）を用いて被験者数を算出した。本試験の逐次デザインにおいて、検出力は $C_{max,md}$ が 89.5%、$AUC(0\text{-}24)_{md}$ が 99%超であり、両パラメータを併合した場合の統計学的検出力は 88%を超えると推定された。

計画時：約 50 例（各投与群約 25 例）

解析時：無作為割付けされた健康女性被験者 53 例のうち、治験薬を服薬しなかった 3 例を除く 50 例（本剤投与群：26 例、DRSP/E2 投与群：24 例）（すべて白人、平均年齢 34 歳、年齢範囲 19～45 歳）を安全性解析対象集団（SAF）とした。
SAF 50 例から試験中止に至った 7 例（中止理由の内訳：有害事象 3 例、同意撤回 3 例、治験実施計画書からの逸脱 1 例）及び服薬不遵守であった 2 例の合計 9 例を除く 41 例を最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS 41 例から KTZ 錠を 1 時点で服薬しなかった 2 例及び薬物動態用試料採集日の治験薬投与後 4 時間以内に有害事象（嘔吐）を発現した 1 例の計 3 例を除く 38 例（本剤投与群：20 例、DRSP/E2 投与群：18 例）を薬物動態解析対象集団（PKS）とした。

解析方法：
安全性データ：
治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、MedDRA 用語（Version 15.1）を用いて読み替えた。

薬物動態データ：
主要評価対象の薬物動態パラメータである DRSP の $AUC(0\text{-}24)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ について、対数正規分布に従うと仮定し、これらの対数を対応のある t 検定を用いて解析した。本剤又は DRSP/E2 単独投与時に対する本剤又は DRSP/E2＋KTZ 併用投与時の $AUC(0\text{-}24)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ の比の点推定値及び探索的 90%信頼区間（CI）を算出した。点推定値及び 90%CI は投与群別に算出した。副次解析では、E2 及び EE の $AUC(0\text{-}24)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ について、DRSP と同様の方法で解析した。
中間解析の結果に基づいて、1 投与群のみ又は 2 投与群とも中止する可能性のある逐次デザインとした。中間解析は第 1 コホート終了後に実施した。

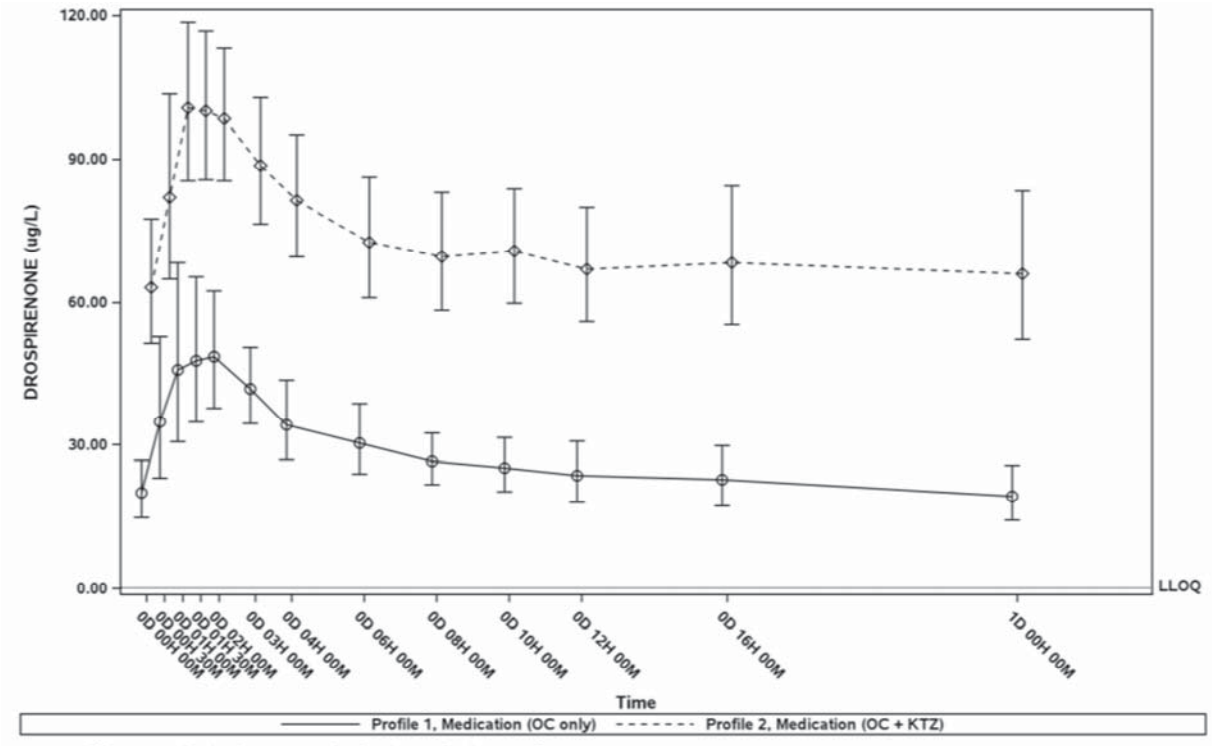
2.7.6.1.2 成績

2.7.6.1.2.1 薬物動態の結果

本剤（DRSP 3mg/EE 0.02mg）投与

本剤単独投与時（第 28 日、Profile 1）又は本剤＋KTZ 併用投与時（第 38 日、Profile 2）の DRSP 及び EE の血清中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.1- 1 及び図 2.7.6.1- 2 に、KTZ の血清中トラフ濃度推移を図 2.7.6.1- 3 に示す。

DRSP の平均血清中濃度プロファイルは、本剤単独投与時と比較して、本剤＋KTZ（200mg 1 日 2 回）併用投与時で顕著に高かった（図 2.7.6.1- 1）。

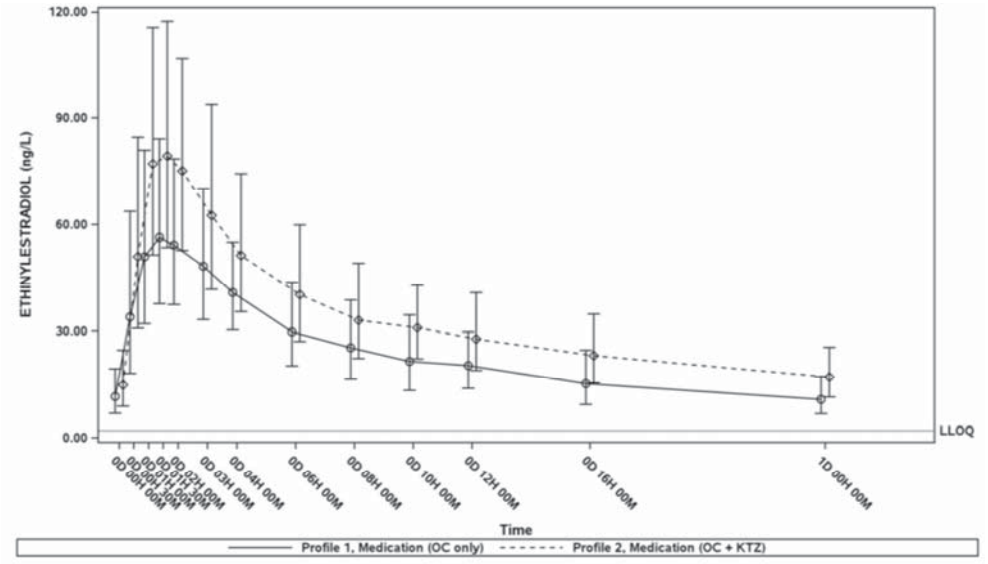


OC only：本剤単独投与、OC＋KTZ：本剤＋KTZ 併用投与

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Figure 14.4/43

図 2.7.6.1- 1 本剤を 1 日 1 回反復投与したとき及び KTZ（200mg 1 日 2 回 10 日間）と併用投与したときの DRSP の血清中濃度推移〔幾何平均値／幾何標準偏差（SD）〕（PKS、N=20）

EE の平均血清中濃度プロファイルは、本剤単独投与時と比較して、本剤＋KTZ（200mg 1 日 2 回）併用投与時で高かった（図 2.7.6.1- 2）。

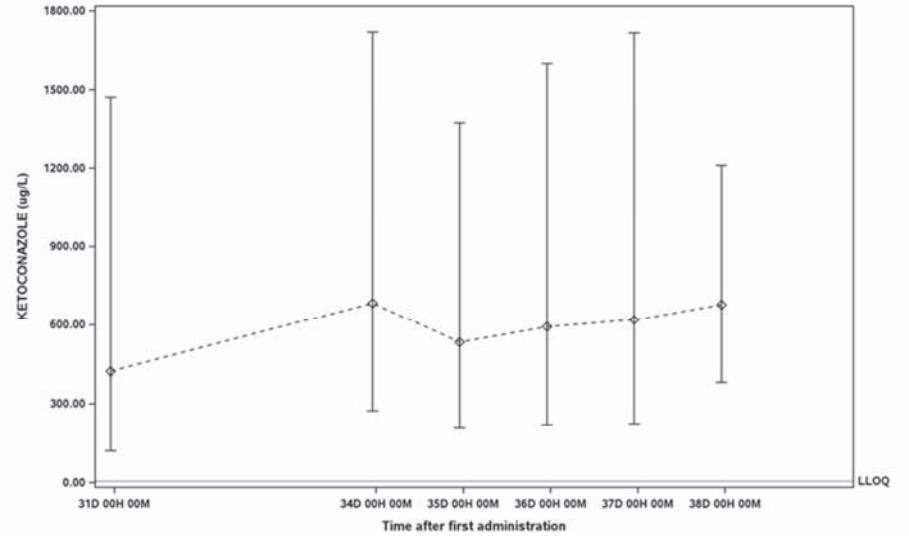


OC only：本剤単独投与、OC＋KTZ：本剤＋KTZ 併用投与

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Figure 14.4/44

図 2.7.6.1- 2 本剤を 1 日 1 回反復投与したとき及び KTZ（200mg 1 日 2 回 10 日間）と併用投与したときの EE の血清中濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS、N=20）

KTZ のトラフ濃度（幾何平均値）は KTZ 投与期間を通して一定であった（幾何平均値 584μg/L、範囲 423～684μg/L）（5.3.3.4.1 PH-37358/Table 14.4/14 参照）。KTZ の血清中濃度に被験者間で大きなばらつきがみられた（図 2.7.6.1- 3）。

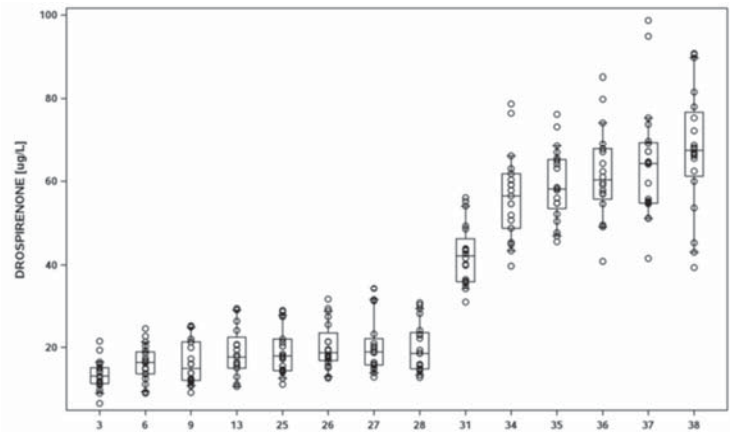


Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Figure 14.4/7

図 2.7.6.1- 3 本剤（1 日 1 回）と KTZ（200mg 1 日 2 回）を 10 日間併用投与したときの KTZ の血清中トラフ濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS、N=20）

本剤単独投与時又は本剤＋KTZ 併用投与時の各測定時点における DRSP 及び EE の血清中トラフ濃度（幾何平均値）を、それぞれ図 2.7.6.1- 4 及び図 2.7.6.1- 5 に示す。

本剤投与開始後 13～28 日間で DRSP のトラフ濃度がほぼ一定になったことから、DRSP 濃度は 2 週間以内に定常状態に到達することが示された。KTZ との併用投与後、DRSP のトラフ濃度は急激に上昇し約 8 日間以内に新たな定常状態に到達した（図 2.7.6.1- 4）。

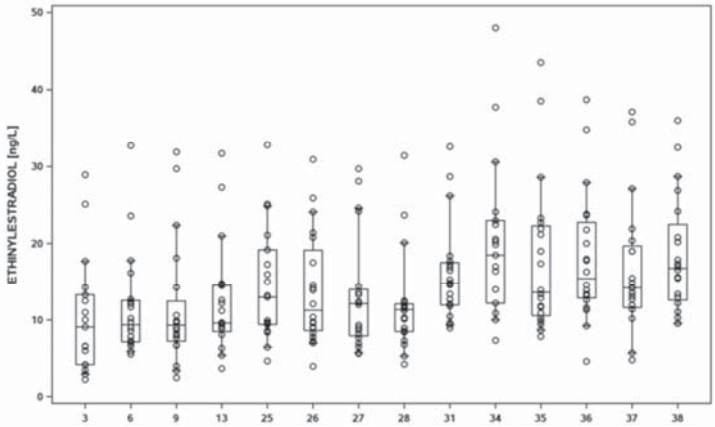


Horizontal lines at boxes are defined as 25th, 50th and 75th percentile. Error bars are defined as the 10th and 90th percentile. Individual data points are graphed as open circles.

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Figure 14.4/80

図 2.7.6.1- 4 本剤を 1 日 1 回反復投与したとき及び KTZ（200mg 1 日 2 回 10 日間）と併用投与したときの DRSP の血清中トラフ濃度の箱ひげ図／散布図（PKS、N=20）

本剤投与開始後 6～28 日間で EE のトラフ濃度がほぼ一定になったことから、EE 濃度は 1 週間以内に定常状態に到達することが示された。KTZ との併用投与後、トラフ濃度はわずかに上昇し 3 日以内に新たな定常状態に到達した（図 2.7.6.1- 5）。



Horizontal lines at boxes are defined as 25th, 50th and 75th percentile. Error bars are defined as the 10th and 90th percentile. Individual data points are graphed as open circles.

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Figure 14.4/81

図 2.7.6.1- 5 本剤を 1 日 1 回反復投与したとき及び KTZ（200mg 1 日 2 回 10 日間）と併用投与したときの EE の血清中トラフ濃度の箱ひげ図／散布図（PKS、N=20）

本剤単独投与時又は本剤＋KTZ 併用投与時の DRSP 及び EE の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-1 に示す。

KTZ（200mg 1 日 2 回 10 日間）を併用投与したとき、DRSP の $C_{max,md}$ の幾何平均値（幾何 CV%）は 53.8μg/L（19.7%）から 106μg/L（14.4%）に上昇し、$AUC(0-24)_{md}$ は 648μg·h/L（23.2%）から 1,740μg·h/L（17.4%）に増加した。

また、EE の $C_{max,md}$ は 61.4ng/L（35.4%）から 85.5ng/L（37.8%）に上昇し、$AUC(0-24)_{md}$ は 577ng·h/L（38.3%）から 805ng·h/L（37.4%）に増加した。

表 2.7.6.1- 1 本剤を単独投与したとき（第 28 日）又は KTZ（200mg 1 日 2 回 10 日間）と併用投与したとき（第 38 日）の血清中 DRSP 及び EE の薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）（PKS、N=20）

Analyte	Parameter	Unit	Day 28	Day 38
DRSP	$C_{max,md}$	μg/L	53.8 (19.7%)	106 (14.4%)
	$AUC(0-24)_{md}$	μg·h/L	648 (23.2%)	1740 (17.4%)
	$t_{max,md}$[a]	h	1.51 (0.50 - 3.00)	1.50 (1.00 - 2.03)
EE	$C_{max,md}$	ng/L	61.4 (35.4%)	85.5 (37.8%)
	$AUC(0-24)_{md}$	ng·h/L	577 (38.4%)	805 (37.4%)
	$t_{max,md}$[a]	h	1.51 (0.50 - 3.03)	1.48 (0.50 - 2.02)

a: Median (Range)

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Table 14.4/12, 14.4/13, 14.4/18, 14.4/19

本剤単独投与時（第 28 日）に対する本剤＋KTZ 併用投与時（第 38 日）の主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比を表 2.7.6.1- 2 に示す。

第 28 日に対する第 38 日の DRSP の $C_{max,md}$ 及び $AUC(0-24)_{md}$ の幾何平均値の比（90%CI）は、それぞれ 1.97（1.79～2.17）及び 2.68（2.44～2.95）であり、KTZ の併用投与により DRSP の全身曝露量が中等度に増加することが示された。また、EE の $C_{max,md}$ 及び $AUC(0-24)_{md}$ の幾何平均値（90%CI）は KTZ の併用投与により 1.39 倍（1.28～1.52）及び 1.40 倍（1.31～1.49）に増加した。

表 2.7.6.1- 2 本剤を単独投与したとき（第 28 日）に対する KTZ（200mg 1 日 2 回 10 日間）と併用投与したとき（第 38 日）の血清中 DRSP 及び EE の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（幾何平均値／幾何 CV%）（PKS、N=20）

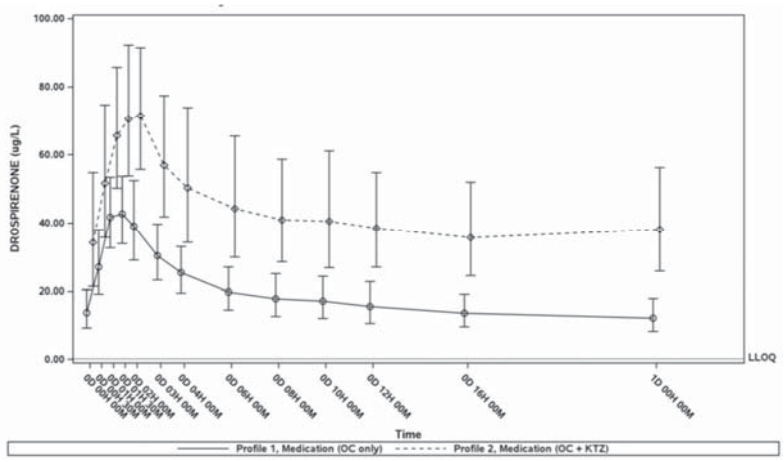
Analyte	Parameter	Geometric mean Ratio (CV%)	90%CI
DRSP	$C_{max,md}$	1.97 (19.4%)	1.79 – 2.17
	$AUC(0-24)_{md}$	2.68 (19.4%)	2.44 – 2.95
EE	$C_{max,md}$	1.39 (22.9%)	1.28 – 1.52
	$AUC(0-24)_{md}$	1.40 (16.2%)	1.31 – 1.49

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Table 14.4/37, 14.4/38, 14.4/39, 14.4/40

DRSP/E2（DRSP 3mg/E2 1.5mg）投与

DRSP/E2 単独投与時（第 28 日、Profile 1）又は DRSP/E2＋KTZ 併用投与時（第 38 日、Profile 2）の DRSP、E2 及び E1 の血清中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.1- 6、図 2.7.6.1- 7 及び図 2.7.6.1- 8 に、KTZ の血清中トラフ濃度推移を図 2.7.6.1- 9 に示す。

DRSP の平均血清中濃度プロファイルは、DRSP/E2 単独投与時と比較して、DRSP/E2＋KTZ（200mg 1 日 2 回）併用投与時で顕著に高かった（図 2.7.6.1- 6）。

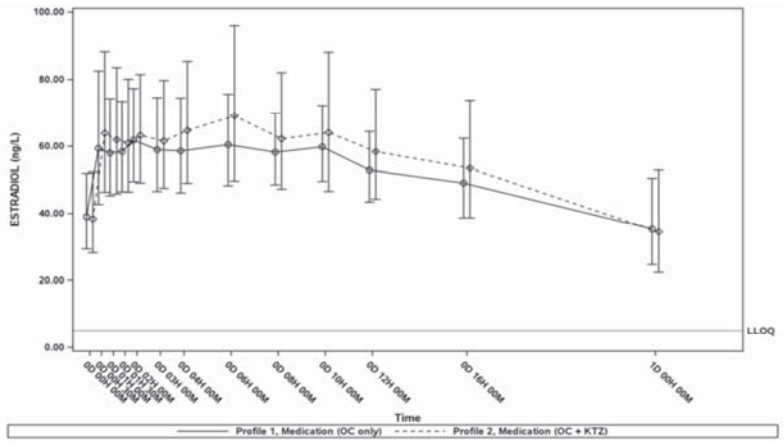


OC only：DRSP/E2 単独投与、OC＋KTZ：DRSP/E2＋KTZ 併用投与

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Figure 14.4/37

図 2.7.6.1- 6 DRSP/E2 を 1 日 1 回反復投与したとき及び KTZ（200mg 1 日 2 回 10 日間）と併用投与したときの DRSP の血清中濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS、N=18）

E2 の平均血清中濃度プロファイルは、DRSP/E2 単独投与時と DRSP/E2＋KTZ（200mg 1 日 2 回）併用投与時で類似していた（図 2.7.6.1- 7）。

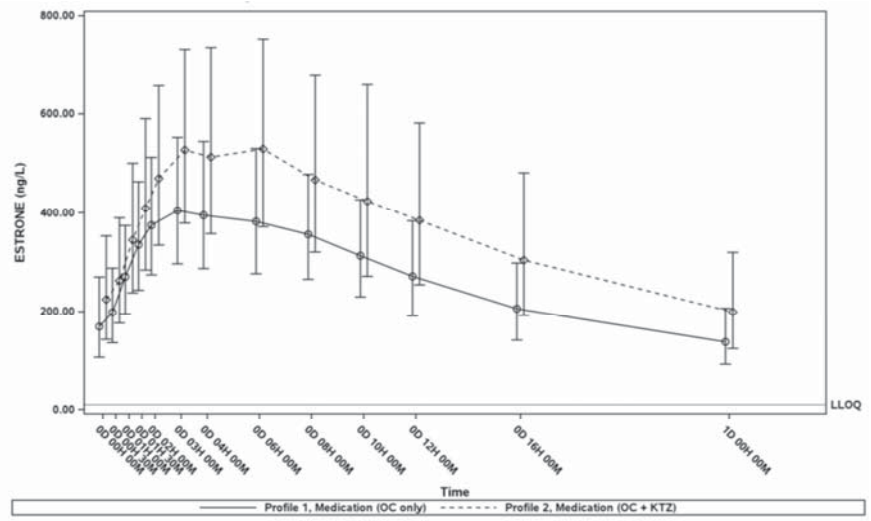


OC only：DRSP/E2 単独投与、OC＋KTZ：DRSP/E2＋KTZ 併用投与

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Figure 14.4/38

図 2.7.6.1- 7 DRSP/E2 を 1 日 1 回反復投与したとき及び KTZ（200mg 1 日 2 回 10 日間）と併用投与したときの E2 の血清中濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS、N=18）

E1 の平均血清中濃度プロファイルは、DRSP/E2 単独投与時と比較して DRSP/E2＋KTZ（200mg 1 日 2 回）併用投与時で高かった（図 2.7.6.1- 8）。

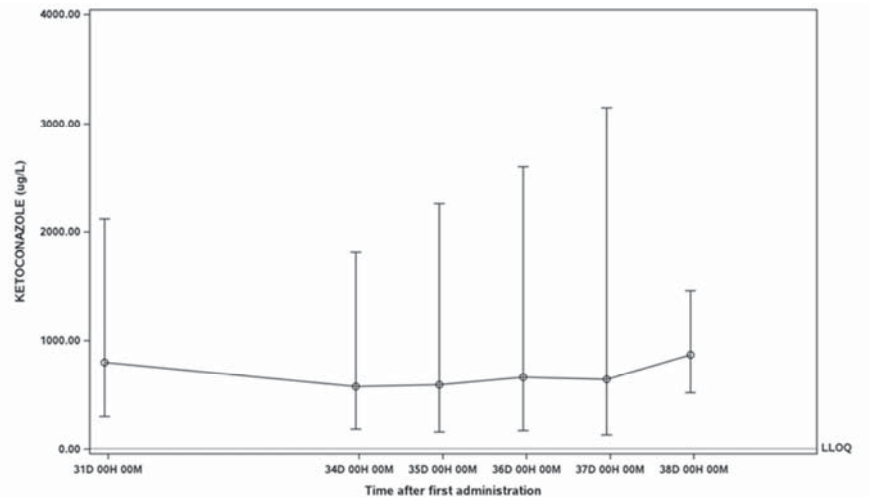


OC only：DRSP/E2 単独投与、OC＋KTZ：DRSP/E2＋KTZ 併用投与

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Figure 14.4/39

図 2.7.6.1- 8 DRSP/E2（DRSP 3mg/E2 1.5mg）を 1 日 1 回反復投与したとき及び KTZ（200mg 1 日 2 回 10 日間）と併用投与したときの E1 の血清中濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS、N=18）

KTZ のトラフ濃度（幾何平均値）は KTZ 投与期間を通して一定であった（幾何平均値 682μg/L、範囲 575～799μg/L）（5.3.3.4.1 PH-37358/Table 14.4/11 参照）。KTZ の血清中濃度に被験者間で大きなばらつきがみられた（図 2.7.6.1- 9）。

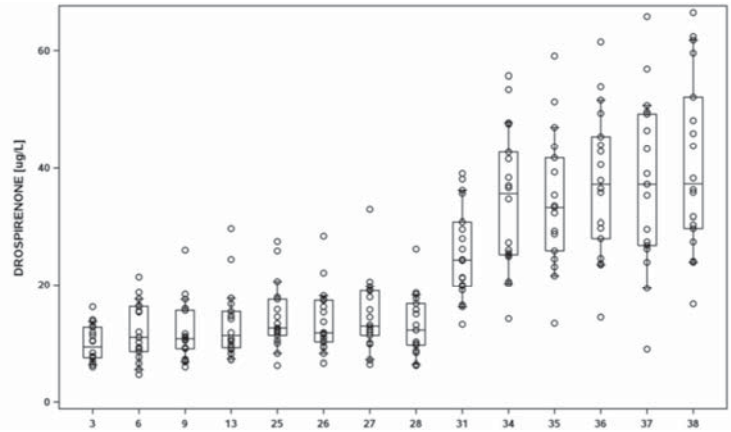


Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Figure 14.4/4

図 2.7.6.1- 9 DRSP/E2（DRSP 3mg/E2 1.5mg 1 日 1 回）と KTZ（200mg 1 日 2 回）を 10 日間併用投与したときの KTZ の血清中トラフ濃度推移（幾何平均値／幾何 SD）（PKS、N=18）

DRSP/E2 単独投与時又は DRSP/E2＋KTZ 併用投与時の各測定時点における DRSP、E2 及び E1 の血清中トラフ濃度（幾何平均値）を、それぞれ図 2.7.6.1- 10、図 2.7.6.1- 11 及び図 2.7.6.1- 12 に示す。

DRSP/E2 投与開始後 6～28 日間で DRSP のトラフ濃度がほぼ一定になったことから、DRSP 濃度は 1～2 週間以内に定常状態に到達することが示された。KTZ との併用投与後、DRSP のトラフ濃度は急激に上昇し、約 6 日間以内に新たな定常状態に到達した（図 2.7.6.1- 10）。

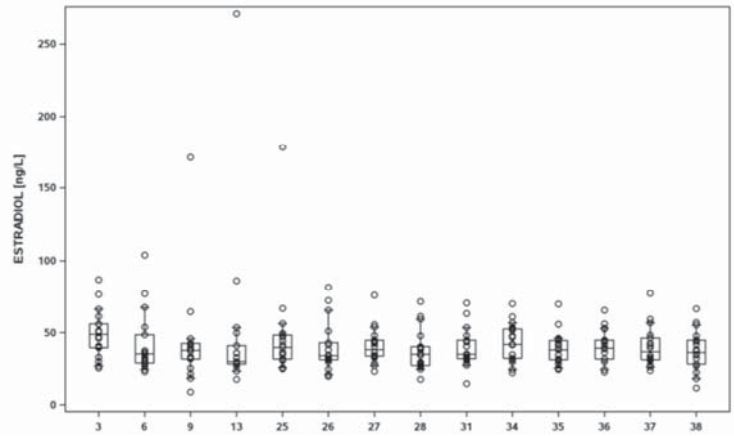


Horizontal lines at boxes are defined as 25th, 50th and 75th percentile. Error bars are defined as the 10th and 90th percentile. Individual data points are graphed as open circles.

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Figure 14.4/77

図 2.7.6.1- 10 DRSP/E2（DRSP 3mg/E2 1.5mg）を 1 日 1 回反復投与したとき及び KTZ（200mg 1 日 2 回 10 日間）と併用投与したときの DRSP の血清中トラフ濃度の箱ひげ図／散布図（PKS、N=18）

DRSP/E2 投与開始後 6～28 日間で E2 のトラフ濃度がほぼ一定になったことから、E2 濃度は 1 週間以内に定常状態に到達することが示された。KTZ との併用投与後、定常状態の E2 濃度にいかなる影響もみられなかった。KTZ の併用投与により E2 のトラフ濃度は上昇しなかった（図 2.7.6.1- 11）。

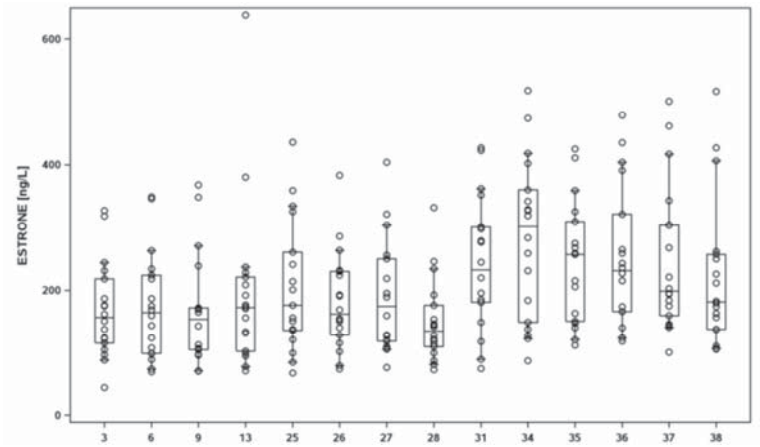


Horizontal lines at boxes are defined as 25th, 50th and 75th percentile. Error bars are defined as the 10th and 90th percentile. Individual data points are graphed as open circles.

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Figure 14.4/78

図 2.7.6.1- 11 DRSP/E2（DRSP 3mg/E2 1.5mg）を 1 日 1 回反復投与したとき及び KTZ（200mg 1 日 2 回 10 日間）と併用投与したときの E2 の血清中トラフ濃度の箱ひげ図／散布図（PKS、N=18）

DRSP/E2 投与開始後 6～28 日間で E1 のトラフ濃度がほぼ一定になったことから、E1 濃度は 1 週間以内に定常状態に到達することが示された。KTZ との併用投与後、E1 のトラフ濃度はわずかに上昇し、3 日間以内に新たな定常状態に到達した（図 2.7.6.1- 12）。



Horizontal lines at boxes are defined as 25th, 50th and 75th percentile. Error bars are defined as the 10th and 90th percentile. Individual data points are graphed as open circles.

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Figure 14.4/79

図 2.7.6.1- 12 DRSP/E2（DRSP 3mg/E2 1.5mg）を 1 日 1 回反復投与したとき及び KTZ（200mg 1 日 2 回 10 日間）と併用投与したときの E1 の血清中トラフ濃度の箱ひげ図／散布図（PKS、N=18）

DRSP/E2 単独投与時又は DRSP/E2＋KTZ 併用投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1- 3 に示す。

KTZ（200mg 1日2回10日間）を併用投与したとき、DRSPの$C_{max,md}$の幾何平均値（幾何CV%）は44.6 μg/L（24.0%）から74.1 μg/L（25.4%）に上昇し、$AUC(0-24)_{md}$は444 μg·h/L（30.7%）から1,020 μg·h/L（35.7%）に増加した。E2の$C_{max,md}$は69.1ng/L（24.2%）及び76.9ng/L（30.5%）、$AUC(0-24)_{md}$は1,230ng·h/L（22.1%）及び1,330ng·h/L（28.2%）であり、E2の曝露量に及ぼすKTZの影響はみられなかった。E1の$C_{max,md}$は423ng/L（32.3%）及び557ng/L（34.3%）、$AUC(0-24)_{md}$は6,330ng·h/L（34.1%）及び8,780ng·h/L（39.9%）であり、E1の曝露量に及ぼすKTZの影響はわずかであった。

表2.7.6.1- 3 DRSP/E2（DRSP 3mg/E2 1.5mg）を単独投与したとき（第28日）又はKTZ（200mg 1日2回10日間）と併用投与したとき（第38日）の血清中DRSP、E2及びE1の薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何CV%）（PKS、N=18）

Analyte	Parameter	Unit	Day 28	Day 38
DRSP	$C_{max,md}$	μg/L	44.6 (24.0%)	74.1 (25.4%)
	$AUC(0-24)_{md}$	μg·h/L	444 (30.7%)	1020 (35.7%)
	$t_{max,md}$[a]	h	1.48 (0.967 - 2.00)	1.50 (1.00 - 3.00)
E2	$C_{max,md}$	ng/L	69.1 (24.2%)	76.9 (30.5%)
	$AUC(0-24)_{md}$	ng·h/L	1230 (22.1%)	1330 (28.2%)
	$t_{max,md}$[a]	h	2.00 (0.467 - 6.05)	5.99 (0.50 - 16.0)
E1	$C_{max,md}$	ng/L	423 (32.3%)	557 (34.3%)
	$AUC(0-24)_{md}$	ng·h/L	6330 (34.1%)	8780 (39.9%)
	$t_{max,md}$[a]	h	3.02 (1.95 - 8.05)	4.99 (2.93 - 8.03)

a: Median (Range)

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Table 14.4/8, 14.4/9, 14.4/10, 14.4/15, 14.4/16, 14.4/17

DRSP/E2単独投与時（第28日）に対するDRSP/E2＋KTZ併用投与時（第38日）の主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比を表2.7.6.1- 4に示す。

第28日に対する第38日のDRSPの$C_{max,md}$及び$AUC(0-24)_{md}$の幾何平均値の比（90%CI）は、1.66（1.50～1.84）及び2.30（2.08～2.54）であり、KTZの併用投与によりDRSPの吸収速度及び吸収率が中等度に増加することが示された。E2の$C_{max,md}$及び$AUC(0-24)_{md}$の幾何平均値の比（90%CI）は、1.11（1.01～1.23）及び1.08（0.96～1.22）であり、KTZの併用投与はE2の全身曝露量に影響を及ぼさないことが示された。E1の$C_{max,md}$及び$AUC(0-24)_{md}$の幾何平均値の比（90%CI）は、1.32（1.23～1.42）及び1.39（1.27～1.52）であり、KTZの併用投与はE1の全身曝露量をわずかに増加させることが示された。

表 2.7.6.1- 4 DRSP/E2（DRSP 3mg/E2 1.5mg）を単独投与したとき（第 28 日）に対する KTZ KTZ（200mg 1 日 2 回 10 日間）と併用投与したとき（第 38 日）の血清中 DRSP、E2 及び E1 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（幾何平均値／幾何 CV%）（PKS、N=18）

Analyte	Parameter	Geometric mean Ratio	90%CI
DRSP	$C_{max,md}$	1.66 (23.9%)	1.50 - 1.84
	$AUC(0-24)_{md}$	2.30 (28.5%)	2.08 - 2.54
E2	$C_{max,md}$	1.11 (23.9%)	1.01 - 1.23
	$AUC(0-24)_{md}$	1.08 (28.8%)	0.96 - 1.22
E1	$C_{max,md}$	1.32 (17.6%)	1.23 - 1.42
	$AUC(0-24)_{md}$	1.39 (22.6%)	1.27 - 1.52

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Table 14.4/37, 14.4/38, 14.4/41, 14.4/42, 14.4/43, 14.4/44

統計解析結果

本剤投与群及び DRSP/E2 投与群の両群で、DRSP の $AUC(0-24)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ の幾何平均値の比の 90%CI の上限値が 1.25 を超えた。また、両群の DRSP の $AUC(0-24)_{md}$ 及び本剤投与群の $C_{max,md}$ の幾何平均値の比の 90%CI の上限値が 2 を超えた。このことから、DRSP と KTZ の間には「中等度」の薬物動態学的相互作用が存在すると推定された。EE の $AUC(0-24)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ の 90%CI は 2 未満であったことから、EE と KTZ の間に「弱い」相互作用が存在することが示された。E2 の $AUC(0-24)_{md}$ 及び $C_{max,md}$ の 90%CI は 1.25 未満であったが、E1 の 90%CI は 2 未満であった。このことから、E2 と KTZ の間には相互作用は存在せず、E1 と KTZ の間には弱い相互作用が存在することが示された。

2.7.6.1.2.2 安全性の結果

TEAE の発現例数の要約を表 2.7.6.1- 5 に示す。また、器官別大分類別及び基本語別の TEAE、治験薬（本剤又は DRSP/E2）と関連のある TEAE、治験薬（KTZ）と関連のある TEAE の発現例数を、それぞれ表 2.7.6.1- 6、表 2.7.6.1- 7 及び表 2.7.6.1- 8 に示す。

本試験では、死亡例は認められず、妊娠例の報告もなかった。重篤な有害事象（SAE）は 2 例に認められた。このうち 1 例は、本剤と KTZ の併用投与後に霧視を発現した。本事象の重症度は高度、治験薬（本剤及び KTZ の両方）との関連ありと判断され、試験中止に至った。本事象はその他の医学的に重要な状態とされる事象であった。もう 1 例はフォローアップ期に椎間板突出を発現し、入院を要した。本事象の重症度は中等度であり、治験薬との関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った TEAE は 3 例（霧視、動悸、肝酵素上昇）に認められた。1 例は SAE（霧視）、別の 2 例は TEAE（1 例は KTZ 投与後に動悸を発現し、治験薬との関連ありと判断され、もう 1 例は KTZ 投与前に肝酵素上昇が発現し、治験薬との関連ありと判断された）により試験中止に至った。

合計で 50 例中 45 例（90.0%）に TEAE が 1 件以上発現した。この 45 例のうち、17 例は DRSP/E2 単独投与時に、16 例は DRSP/E2＋KTZ 併用投与時に、19 例は本剤単独投与時に、21 例は本剤＋KTZ 併用投与時に TEAE を 1 件以上発現した。発現割合の高かった TEAE（10%以上）は頭痛（34%、17 例）、不正子宮出血（28%、14 例）、悪心（18.0%、9 例）、血清フェリチン減少（16.0%、8 例）、鼻咽頭炎（14.0%、7 例）及び動悸（10.0%、5 例）であった。TEAE の重

症度は、軽度が 22 例、中等度が 22 例、高度が 1 例であった。2 例以上に発現した中等度の TEAE は、頭痛（4 例）、悪心、背部痛、浮動性めまい、月経困難症、不正子宮出血（各 2 例）であった。

大半の TEAE の試験終了時の転帰は回復又は軽快であった。

治験薬（本剤又は DRSP/E2）と関連のある TEAE は、合計で 50 例中 40 例（80%）に発現した。このうち発現割合の高かったもの（10%以上）は、頭痛（34%、17 例）、不正子宮出血（28%、14 例）及び悪心（16%、8 例）であった。また、治験薬（KTZ）と関連のある TEAE は 22 例（44%）に発現した。このうち発現割合の高かったもの（10%以上）は、頭痛（20%、10 例）及び悪心（10%、5 例）であった。

TEAE の発現割合は、本剤又は DRSP/E2 単独投与時と本剤又は DRSP/E2＋KTZ 併用投与時で類似していた。発現割合の差は、発現割合がわずかに高かった悪心（本剤又は DRSP/E2 単独投与時に 3 例、本剤又は DRSP/E2＋KTZ 併用投与時に 6 例）及び動悸（本剤又は DRSP/E2 単独投与時に 1 例、本剤又は DRSP/E2＋KTZ 併用投与時に 4 例）のみにみられた。悪心は本剤と KTZ の両方によくみられた副作用であった。動悸が発現したいずれの被験者でも、臨床的に意味のある血清電解質の変動（すなわち、血清中のカリウム値の上昇及びナトリウム値の低下）は認められなかったことから、動悸が KTZ 併用投与時の DRSP の曝露量の増加に関連している可能性は低いと考えられた。

表 2.7.6.1- 5 TEAE の発現例数の要約（SAF、N=50）

Number of subjects (%) with:	DRSP/E2 N=24 (100%)	DRSP/E2+KTZ N=21 (100%)	DRSP/EE N=26 (100%)	DRSP/EE+ KTZ N=24 (100%)	Total N=50 (100%)
Any TEAE	17 (70.8%)	16 (76.2%)	19 (73.1%)	21 (87.5%)	45 (90.0%)
Any study drug-related TEAE	12 (50.0%)	8 (38.1%)	17 (65.4%)	16 (66.7%)	40 (80.0%)
Any study drug-related (KTZ) TEAE	-	7 (33.3%)	-	15 (62.5%)	22 (44.0%)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	3 (12.5%)	7 (33.3%)	4 (15.4%)	7 (29.2%)	17 (34.0%)
Maximum intensity for any TEAE					
Mild	10 (41.7%)	9 (42.9%)	8 (30.8%)	9 (37.5%)	22 (44.0%)
Moderate	7 (29.2%)	7 (33.3%)	10 (38.5%)	11 (45.8%)	22 (44.0%)
Severe	0	0	1 (3.8%)	1 (4.2%)	1 (2.0%)
Maximum intensity for any drug-related TEAEs					
Mild	9 (37.5%)	4 (19.0%)	6 (23.1%)	7 (29.2%)	21 (42.0%)
Moderate	3 (12.5%)	4 (19.0%)	10 (38.5%)	8 (33.3%)	18 (36.0%)
Severe	0	0	1 (3.8%)	1 (4.2%)	1 (2.0%)
Maximum intensity for any drug-related (KTZ) TEAEs					
Mild	0	4 (19.0%)	0	7 (29.2%)	11 (22.0%)
Moderate	0	3 (14.3%)	0	7 (29.2%)	10 (20.0%)
Severe	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
AE-related deaths	0	0	0	0	0
Any SAEs	0	1 (4.8%)	0	1 (4.2%)	2 (4.0%)
Study drug-related SAEs	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
SAEs related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to TEAEs	1 (4.2%)	1 (4.8%)	0	1 (4.2%)	3 (6.0%)
Discontinuation of study drug (KTZ) due to TEAEs	1 (4.2%)	1 (4.8%)	0	1 (4.2%)	3 (6.0%)
Discontinuation of study drug due to SAEs	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
Discontinuation of study drug (KTZ) due to SAEs	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Table 14.3.1/1

2.7.6.1

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 14 of 19

表 2.7.6.1- 6 器官別大分類別及び基本語別の TEAE の発現例数（SAF、N=50）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1	器官別大分類 基本語	DRSP/E2 N=24 (100%)	DRSP/E2+KTZ N=21 (100%)	DRSP/EE N=26 (100%)	DRSP/EE+KTZ N=24 (100%)	Total N=50 (100%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		17 (70.8%)	16 (76.2%)	19 (73.1%)	21 (87.5%)	45 (90.0%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
leukopenia	白血球減少症	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
neutropenia	好中球減少症	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	1 (4.2%)	2 (9.5%)	0	2 (8.3%)	5 (10.0%)
palpitations	動悸	1 (4.2%)	2 (9.5%)	0	2 (8.3%)	5 (10.0%)
EYE DISORDERS	眼障害	0	1 (4.8%)	0	1 (4.2%)	2 (4.0%)
eyelids pruritus	眼瞼そう痒症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.0%)
vision blurred	霧視	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	5 (20.8%)	2 (9.5%)	5 (19.2%)	9 (37.5%)	20 (40.0%)
abdominal pain	腹痛	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
abdominal pain lower	下腹部痛	2 (8.3%)	0	0	0	2 (4.0%)
abdominal pain upper	上腹部痛	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	2 (4.0%)
change of bowel habit	便習慣変化	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
diarrhoea	下痢	0	0	1 (3.8%)	2 (8.3%)	3 (6.0%)
dyspepsia	消化不良	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
nausea	悪心	1 (4.2%)	2 (9.5%)	2 (7.7%)	4 (16.7%)	9 (18.0%)
toothache	歯痛	0	0	1 (3.8%)	1 (4.2%)	2 (4.0%)
vomiting	嘔吐	1 (4.2%)	0	0	3 (12.5%)	4 (8.0%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.3%)	3 (14.3%)	1 (3.8%)	2 (8.3%)	8 (16.0%)
asthenia	無力症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
chest pain	胸痛	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	2 (4.0%)
fatigue	疲労	0	2 (9.5%)	0	0	2 (4.0%)
malaise	倦怠感	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
product taste abnormal	製品の異味	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.0%)
vessel puncture site inflammation	血管穿刺部位炎症	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
vessel puncture site reaction	血管穿刺部位反応	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.0%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	3 (12.5%)	1 (4.8%)	4 (15.4%)	4 (16.7%)	11 (22.0%)
acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.0%)
bronchitis	気管支炎	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (4.8%)	3 (11.5%)	3 (12.5%)	7 (14.0%)
rash pustular	膿疱性皮疹	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
rhinitis	鼻炎	2 (8.3%)	0	0	0	2 (4.0%)

表 2.7.6.1- 6 器官別大分類別及び基本語別の TEAE の発現例数（SAF、N=50）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1	器官別大分類 基本語	DRSP/E2 N=24 (100%)	DRSP/E2+KTZ N=21 (100%)	DRSP/EE N=26 (100%)	DRSP/EE+KTZ N=24 (100%)	Total N=50 (100%)
INVESTIGATIONS	臨床検査	3 (12.5%)	8 (38.1%)	0	8 (33.3%)	18 (36.0%)
alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2%)	1 (4.8%)	0	1 (4.2%)	3 (6.0%)
aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (8.3%)	0	0	0	2 (4.0%)
blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.2%)	1 (4.8%)	0	0	1 (2.0%)
haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (4.8%)	0	1 (4.2%)	2 (4.0%)
hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (4.2%)	2 (9.5%)	0	0	3 (6.0%)
nitrite urine present	尿中亜硝酸塩陽性	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
red blood cell count decreased	赤血球数減少	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
red blood cells urine positive	尿中赤血球陽性	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	0	4 (19.0%)	0	4 (16.7%)	8 (16.0%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	0	0	1 (3.8%)	2 (8.3%)	3 (6.0%)
decreased appetite	食欲減退	0	0	0	2 (8.3%)	2 (4.0%)
increased appetite	食欲亢進	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3%)	2 (9.5%)	0	0	4 (8.0%)
back pain	背部痛	2 (8.3%)	2 (9.5%)	0	0	4 (8.0%)
intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.0%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	6 (25.0%)	4 (19.0%)	6 (23.1%)	9 (37.5%)	20 (40.0%)
dizziness	浮動性めまい	0	0	1 (3.8%)	2 (8.3%)	3 (6.0%)
dizziness postural	体位性めまい	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.0%)
headache	頭痛	6 (25.0%)	4 (19.0%)	5 (19.2%)	7 (29.2%)	17 (34.0%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	0	0	1 (3.8%)	1 (4.2%)	2 (4.0%)
depressed mood	抑うつ気分	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
mood swings	気分動揺	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害	11 (45.8%)	2 (9.5%)	9 (34.6%)	1 (4.2%)	22 (44.0%)
breast discomfort	乳房不快感	0	0	1 (3.8%)	1 (4.2%)	2 (4.0%)
dysmenorrhoea	月経困難症	2 (8.3%)	0	0	0	2 (4.0%)
menorrhagia	月経過多	2 (8.3%)	0	1 (3.8%)	0	3 (6.0%)
metrorrhagia	不正子宮出血	7 (29.2%)	2 (9.5%)	6 (23.1%)	0	14 (28.0%)
vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)

表 2.7.6.1- 6 器官別大分類別及び基本語別の TEAE の発現例数（SAF、N=50）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1	器官別大分類 基本語	DRSP/E2 N=24 (100%)	DRSP/E2+KTZ N=21 (100%)	DRSP/EE N=26 (100%)	DRSP/EE+KTZ N=24 (100%)	Total N=50 (100%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.2%)	1 (4.8%)	1 (3.8%)	3 (12.5%)	6 (12.0%)
cough	咳嗽	0	1 (4.8%)	0	1 (4.2%)	2 (4.0%)
dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
nasal congestion	鼻閉	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (4.2%)	0	1 (3.8%)	1 (4.2%)	3 (6.0%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	0	0	4 (15.4%)	1 (4.2%)	4 (8.0%)
acne	ざ瘡	0	0	2 (7.7%)	0	2 (4.0%)
hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
pruritus	そう痒症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
skin disorder	皮膚障害	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	外科および内科処置	0	2 (9.5%)	0	0	2 (4.0%)
intervertebral disc operation	椎間板手術	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.0%)
mole excision	色素性母斑切除	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.0%)
VASCULAR DISORDERS	血管障害	0	1 (4.8%)	0	1 (4.2%)	2 (4.0%)
circulatory collapse	循環虚脱	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.0%)
hot flush	ほてり	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Table 14.3.1/6

表 2.7.6.1- 7 器官別大分類別及び基本語別の治験薬（本剤又は DRSP/E2）と関連のある TEAE の発現例数（SAF、N=50）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1	器官別大分類 基本語	DRSP/E2 N=24 (100%)	DRSP/E2+KTZ N=21 (100%)	DRSP/EE N=26 (100%)	DRSP/EE+KTZ N=24 (100%)	Total N=50 (100%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		12 (50.0%)	8 (38.1%)	17 (65.4%)	16 (66.7%)	40 (80.0%)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	0	2 (9.5%)	0	1 (4.2%)	3 (6.0%)
palpitations	動悸	0	2 (9.5%)	0	1 (4.2%)	3 (6.0%)
EYE DISORDERS	眼障害	0	1 (4.8%)	0	1 (4.2%)	2 (4.0%)
eyelids pruritus	眼瞼そう痒症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (2.0%)
vision blurred	霧視	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	5 (20.8%)	1 (4.8%)	4 (15.4%)	8 (33.3%)	17 (34.0%)
abdominal pain	腹痛	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
abdominal pain lower	下腹部痛	2 (8.3%)	0	0	0	2 (4.0%)
abdominal pain upper	上腹部痛	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	2 (4.0%)
change of bowel habit	便習慣変化	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
diarrhoea	下痢	0	0	1 (3.8%)	2 (8.3%)	3 (6.0%)
dyspepsia	消化不良	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
nausea	悪心	1 (4.2%)	1 (4.8%)	2 (7.7%)	4 (16.7%)	8 (16.0%)
vomiting	嘔吐	1 (4.2%)	0	0	3 (12.5%)	4 (8.0%)

表 2.7.6.1- 7 器官別大分類別及び基本語別の治験薬（本剤又は DRSP/E2）と関連のある TEAE の発現例数（SAF、N=50）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1	器官別大分類 基本語	DRSP/E2 N=24 (100%)	DRSP/E2+KTZ N=21 (100%)	DRSP/EE N=26 (100%)	DRSP/EE+KTZ N=24 (100%)	Total N=50 (100%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2%)	2 (9.5%)	1 (3.8%)	1 (4.2%)	5 (10.0%)
asthenia	無力症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
chest pain	胸痛	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
fatigue	疲労	0	2 (9.5%)	0	0	2 (4.0%)
product taste abnormal	製品の異味	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.0%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
rash pustular	膿疱性皮疹	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
INVESTIGATIONS	臨床検査	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	2 (4.0%)
blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.0%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	0	0	1 (3.8%)	1 (4.2%)	2 (4.0%)
decreased appetite	食欲減退	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
increased appetite	食欲亢進	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	6 (25.0%)	4 (19.0%)	5 (19.2%)	9 (37.5%)	19 (38.0%)
dizziness	浮動性めまい	0	0	0	2 (8.3%)	2 (4.0%)
dizziness postural	体位性めまい	1 (4.2%)	0	0	0	1 (2.0%)
headache	頭痛	6 (25.0%)	4 (19.0%)	5 (19.2%)	7 (29.2%)	17 (34.0%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	0	0	1 (3.8%)	1 (4.2%)	2 (4.0%)
depressed mood	抑うつ気分	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
mood swings	気分動揺	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害	9 (37.5%)	2 (9.5%)	9 (34.6%)	1 (4.2%)	20 (40.0%)
breast discomfort	乳房不快感	0	0	1 (3.8%)	1 (4.2%)	2 (4.0%)
menorrhagia	月経過多	2 (8.3%)	0	1 (3.8%)	0	3 (6.0%)
metrorrhagia	不正子宮出血	7 (29.2%)	2 (9.5%)	6 (23.1%)	0	14 (28.0%)
vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	0	0	4 (15.4%)	1 (4.2%)	4 (8.0%)
acne	ざ瘡	0	0	2 (7.7%)	0	2 (4.0%)
hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
pruritus	そう痒症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
skin disorder	皮膚障害	0	0	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
VASCULAR DISORDERS	血管障害	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)
hot flush	ほてり	0	0	0	1 (4.2%)	1 (2.0%)

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Table 14.3.1/8

表 2.7.6.1- 8 器官別大分類別及び基本語別の治験薬（KTZ）と関連のある TEAE の発現例数（SAF、N=50）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1	器官別大分類 基本語	DRSP/E2 N=24 (100%)	DRSP/E2+KTZ N=21 (100%)	DRSP/EE N=26 (100%)	DRSP/EE+KTZ N=24 (100%)	Total N=50 (100%)
Number of subjects (%) with at least one TEAE		-	7 (33.3%)	-	15 (62.5%)	22 (44.0%)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	-	2 (9.5%)	-	1 (4.2%)	3 (6.0%)
palpitations	動悸	-	2 (9.5%)	-	1 (4.2%)	3 (6.0%)
EYE DISORDERS	眼障害	-	1 (4.8%)	-	1 (4.2%)	2 (4.0%)
eyelids pruritus	眼瞼そう痒症	-	1 (4.8%)	-	0	1 (2.0%)
vision blurred	霧視	-	0	-	1 (4.2%)	1 (2.0%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	-	2 (9.5%)	-	7 (29.2%)	9 (18.0%)
abdominal pain	腹痛	-	0	-	1 (4.2%)	1 (2.0%)
abdominal pain upper	上腹部痛	-	0	-	1 (4.2%)	1 (2.0%)
diarrhoea	下痢	-	0	-	2 (8.3%)	2 (4.0%)
dyspepsia	消化不良	-	0	-	1 (4.2%)	1 (2.0%)
nausea	悪心	-	2 (9.5%)	-	3 (12.5%)	5 (10.0%)
vomiting	嘔吐	-	0	-	3 (12.5%)	3 (6.0%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	-	2 (9.5%)	-	1 (4.2%)	3 (6.0%)
chest pain	胸痛	-	0	-	1 (4.2%)	1 (2.0%)
fatigue	疲労	-	2 (9.5%)	-	0	2 (4.0%)
INVESTIGATIONS	臨床検査	-	1 (4.8%)	-	1 (4.2%)	2 (4.0%)
alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (4.8%)	-	0	1 (2.0%)
blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	-	0	-	1 (4.2%)	1 (2.0%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	-	3 (14.3%)	-	9 (37.5%)	12 (24.0%)
dizziness	浮動性めまい	-	0	-	2 (8.3%)	2 (4.0%)
headache	頭痛	-	3 (14.3%)	-	7 (29.2%)	10 (20.0%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	-	0	-	1 (4.2%)	1 (2.0%)
depressed mood	抑うつ気分	-	0	-	1 (4.2%)	1 (2.0%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	-	0	-	1 (4.2%)	1 (2.0%)
hyperhidrosis	多汗症	-	0	-	1 (4.2%)	1 (2.0%)
VASCULAR DISORDERS	血管障害	-	0	-	1 (4.2%)	1 (2.0%)
hot flush	ほてり	-	0	-	1 (4.2%)	1 (2.0%)

Source: 5.3.3.4.1 PH-37358/Table 14.3.1/9

臨床検査値については、全般的に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

肝酵素（ALT、AST、γ-GT、ALP）及び総ビリルビンの評価では、治験薬がこれらの肝機能パラメータに影響を及ぼさないことを示唆している。これらの肝機能パラメータの平均値はすべて基準範囲内であった。

ECG パラメータ（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTcB 間隔）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化は認められなかった。

以上より、本試験の安全性及び忍容性の結果から、本剤又は DRSP/E2 投与時に予測できない又は新たな安全性所見は認められなかった。悪心及び動悸の発現割合が KTZ 併用投与時でわずかに高かったことを除き、有害事象プロファイルは本剤又は DRSP/E2 単独投与時と本剤又は DRSP/E2＋KTZ 併用投与時で類似していた。DRSP の曝露量は、本剤又は DRSP/E2＋KTZ 併用投与時で高かったが、臨床的に意味のある血清電解質の変動はみられなかった。このような理由から、動悸の発現割合が KTZ 併用投与時でわずかに高かったことが、KTZ 併用投与時の DRSP の曝露量の増加に関連していた可能性は低いと考えられた。

2.7.6.1.3 結論

健康女性被験者 50 例に、本剤又は DRSP/E2 を単独で又は KTZ（200mg 1 日 2 回）と併用して反復経口投与したときの安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。

本反復投与試験から、本剤及び DRSP/E2 と強い CYP3A 阻害薬である KTZ の間に軽度から中等度の薬物動態学的相互作用が存在することが示された。本剤又は DRSP/E2 と KTZ（200mg 1 日 2 回）を 10 日間併用投与したとき、DRSP の $AUC(0\text{-}24)_{md}$ は中等度に増加した（2.30～2.68 倍）。EE 及び E1 の曝露量は軽度に増加（1.3～1.4 倍）したが、E2 の曝露量は KTZ の影響をほとんど受けなかった。

2.7.6.2 【国内試験】子宮内膜症患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 15457（報告書番号 PH-38012）

参照項目：5.3.5.1.1 PH-38012

2.7.6.2.1 試験計画の概要

試験の標題：
BAY 86-5300〔エチニルエストラジオール 0.020mg（β-シクロデキストリン包接化合物）／ドロスピレノン 3mg〕をフレキシブル処方で使用したときの子宮内膜症患者における有効性と安全性を評価することを目的とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、及び非盲検、実薬対照、並行群間比較試験

治験調整医師：
[redacted]（国立大学法人 [redacted]）、[redacted]（[redacted]）

実施医療機関：
32 施設

試験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の組入れ日：2012 年 10 月 5 日 最後の被験者の完了日： 2014 年 12 月 15 日	第Ⅲ相

目的：
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、BAY 86-5300（以下、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。
また、副次目的は、本剤をフレキシブル処方で 1 年間投与したときの、長期安全性を検討すると共に、出血パターンについてジエノゲストと比較検討することである。

試験方法：
本試験は、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）、長期継続投与試験であり、ベースライン観察期、比較試験期、長期継続投与期及び追跡観察期から成る（図 2.7.6.2- 1、付表 2.7.6.2.a.1- 1）。
来院 1 で試験参加に文書にて同意し、ベースライン観察期で適格性が確認された子宮内膜症の患者を、BAY 86-5300 群（以下、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 の比率で無作為に割付けた。
ベースライン観察期（来院 1 から治験薬投与開始まで）
ベースライン観察期において 2 回の月経周期を確認した（来院 2 及び 3）後、来院 4 で治験薬を交付し、その後の最初の月経から治験薬の投与を開始した。
比較試験期（治験薬投与開始から来院 10 まで）
治験薬（本剤、プラセボ錠又はジエノゲスト錠）の投与を 24 週間継続した。妊娠していないことを確認するために、被験者は 4 週ごとに来院した（来院 5～来院 10）。
長期継続投与期（来院 10 から治験薬投与終了まで）
本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群では、比較試験期終了時点の来院 10 以降も、来院 10 までと同様の治験薬の投与（本剤又はプラセボ錠）を最長 120 日間まで継続した。120 日間の連続投与に続く 4 日間の休薬期間内に来院した（追加来院）。ただし、来院 10 以降の投与期間中に、少なくとも 3 日間連続する出血又は点状出血が認められた場合は、この出血又は点状出血に続く 4 日間の休薬期間内に来院することとした（追加来院）。この追加来院において、比較試験期から追加来院まで使用していた治験薬（本剤又はプラセボ錠）のシートを回収し、新たに本剤を交付した。4 日間の休薬期間終了後は、それまで使用していたシートではなく、新たに交付したシート（本剤）から投与を開始し、来院 17 まで 28 週間投与を継続した。ただし、来院 17 時点で直近の連続投与期間が 24 日間に満たない場合には、連続投与期間が 24 日間に達するまで投与を継続した。ジエノゲスト群では、ジエ

ノゲスト錠の投与を、来院 10 以降、来院 17 まで 28 週間継続した。
追跡観察期（治験薬投与終了から来院 19 まで）
治験薬投与終了後の追跡調査として、消退出血の確認（来院 18）及びその後の自然月経の回復の確認（来院 19）を行った。

被験薬：
BAY 86-5300〔ドロスピレノン（DRSP）3mg/エチニルエストラジオール（EE）0.020mg〕

用法・用量
月経開始 1 日目から 5 日目より治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始した。120 日間連続投与し、4 日間の休薬期間を含む 124 日間を 1 サイクルとした。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、次のサイクルに入ることとした。休薬期間は 4 日間を超えないこととした。

投与期間
52 週間

対照薬：
プラセボ錠、ジエノゲスト錠（ジエノゲスト）

用法・用量
プラセボ錠：
月経開始 1 日目から 5 日目より治験薬の投与（1 日 1 錠、経口投与）を開始した。120 日間連続投与し、4 日間の休薬期間を含む 124 日間を 1 サイクルとした。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、次のサイクルに入ることとした。休薬期間は 4 日間を超えないこととした。
ジエノゲスト錠：
月経開始 2 日目から 5 日目より投与を開始し、ジエノゲストとして 1 日 2mg を 2 回に分けて経口投与した。

投与期間
52 週間（プラセボ錠は 24 週間投与後本剤に切替え、28 週間投与した。）

診断と選択・除外基準：
診断
子宮内膜症
主な選択基準
以下の基準を満たす患者を本試験の対象とした。
(1) 開腹又は腹腔鏡検査（ラパロスコピー）により子宮内膜症と診断されているもの、画像診断（経腟超音波検査）により卵巣チョコレート嚢胞が認められたもの、あるいは内診・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る臨床的に子宮内膜症と診断されたもの
(2) 無作為割付け前の 2 回の月経周期（ベースライン観察期）における、骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の Visual Analogue Scale（VAS）の最高値が 40mm 以上であったもの
(3) 無作為割付け前、直前 2 回の月経周期（ベースライン観察期）が 25～38 日間であったもの

主な除外基準
以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。
(1) 治験責任（分担）医師により、器質的疾患の外科的治療が優先されると判断されたもの
(2) 子宮内膜症症状（中等度、高度の痛み）の治療で経口避妊配合剤やプロゲスチンを含むホルモン治療が無効であったもの
(3) ヤーズ配合錠が禁忌であるもの（ヤーズ配合錠添付文書による）
(4) ジエノゲストが禁忌であるもの（ディナゲスト錠 1mg 添付文書による）

(5) 抗リン脂質抗体症候群のもの
(6) ベースライン観察期前2ヵ月以内に、開腹又は腹腔鏡検査（ラパロスコピー）による子宮内膜症に対する外科治療を受けたもの
(7) 本試験期間中に子宮内膜症による骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の緩和以外の治療目的に鎮痛薬を常用する可能性のあるもの（頓用は可）
(8) 年齢40歳以上で卵巣チョコレート嚢胞の長径が10cmを超えるもの
(9) 卵巣チョコレート嚢胞中に充実性像が認められるもの
(10) 治験責任（分担）医師の判断により、以下に例示するホルモン療法中に悪化する可能性のある疾患又は医学的状態を示すもの

心血管系
- コントロール不良な高血圧のあるもの（収縮期が140mmHgを超える又は拡張期が90mmHgを超える）
- 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症のもの、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症のもの
- 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害（一過性脳虚血発作などを含む）、冠動脈疾患（例：心筋梗塞、狭心症など）又はその既往歴のあるもの
- 血栓性素因のあるもの（例えば、APCレジスタンス、アンチトロンビンⅢ欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症など）

肝臓
- 重篤な肝障害又は肝腫瘍のあるもの
- 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又はヘルペスの既往歴のあるもの

腎臓
- 重篤な腎障害又は急性腎不全のあるもの

代謝
- 血管病変を伴う糖尿病のもの（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症など）
- 脂質代謝異常のあるもの（例：重度の家族性異常βリポたん白血症）

その他
- エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮体癌）又はその疑いのあるもの
- 前兆（閃輝暗点、星型閃光など）を伴う片頭痛のもの
- 耳硬化症のもの
- コントロール不良な甲状腺障害があるもの（甲状腺機能亢進症及び低下症の治療中で甲状腺機能が正常であるものは適格）
- 同意取得前、過去1年間又は現在、臨床的に重篤なうつ病のあるもの
- 同意取得から4週間以内に手術が予定されているもの
- 同意取得前2週間以内に手術を受けたもの
- 同意取得後に長期間安静を必要とするもの

(11) 治験薬に対して異常な蓄積、代謝不全又は分泌に影響を与える可能性のある薬剤、又は試験実施に障害となる、あるいは試験結果に影響を与える可能性のある薬剤及び食品の使用。薬剤及び食品は以下に例示する。

ベースライン観察期前2ヵ月以内に次の薬剤の投与を受けたもの
- 黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤
- GnRHアナログ、テストステロン誘導体
- 卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤
- 性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けているもの
- セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含んでいる食品

（12） 妊婦又は授乳婦（治験薬投与開始前3ヵ月以内の分娩、流産及び授乳）
（13） 診断の確定していない異常性器出血のあるもの
（14） 試験期間中に妊娠を望むもの

有効性の評価項目：
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」とし、VASで測定した。VASは、従来の疼痛の評価に用いられていた記録用紙を用いたVAS〔100mmの直線で、左端（0mm）を「痛みなし」、右端（100mm）を「最高の痛み」とするスケール〕に替え、電子媒体を用いた患者日誌（eDiary）のスクリーン上に表示されるVAS〔約47mmの直線で、左端（0mm）を「痛みなし」、右端（約47mm）を「耐えられない痛み」とするスケール〕を用いた。結果の表示には従来の100mmスケールのVAS値に換算された値を用いた。被験者が過去24時間の中で最も高度に感じた痛みの程度を、eDiaryのスクリーン上に毎日指で入力した。

- 「最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」は、eDiaryに毎日（来院1～来院4、来院8～来院10）記録されたVAS（mm）の最大値とした。被験者は毎日（来院1～来院4、来院8～来院10）、その日で最も高度な疼痛の程度をVASに記録した。
- 「最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化」は、〔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における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）〕とした。
- ベースライン観察期は、治験薬投与開始前の8週間とした。

副次評価項目

副次評価項目	データ取得方法	データ取得時期[a]
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
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
性交痛	患者日誌（eDiary）	毎日及び各来院時
排便痛	患者日誌（eDiary）	毎日及び各来院時
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）	毎日及び各来院時
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）	毎日及び各来院時
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）	毎日及び各来院時
平均的疼痛	患者日誌（eDiary）	
疼痛のあった日数	患者日誌（eDiary）	
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
経腟超音波検査（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
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
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

a：来院1＝本試験の初回来院

来院 4＝ベースライン期終了後の治験薬交付日（ベースラインでの 2 回の月経後、次月経開始前）
来院 10＝比較試験期評価時（24 週）来院（来院 4 から 168±14 日）
来院 17＝長期継続投与期終了時（52 週）来院（来院 4 から 364±14 日）

- 疼痛の評価には VAS 及び 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「月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」は、来院 2～来院 17 の各来院時に、被験者自身が前回から当該来院までに感じた痛みの程度（NRS 値）を eDiary に記録した。
- 「性交痛」、「排便痛」、「性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」、「常に感じられ、長期間継続する骨盤痛（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）」は、来院 1～来院 4、来院 8～来院 10 及び来院 16～来院 17 の期間中毎日、被験者自身が感じる痛みの程度（NRS 値）を eDiary に記録した。更に、来院 2～来院 17 の各来院時に、被験者自身が前回から当該来院までに感じた痛みの程度を eDiary に記録した。
- 「平均的疼痛」は、来院 1～来院 4、来院 8～来院 10 及び来院 16～来院 17 の期間中に被験者が毎日 eDiary に記録した骨盤痛の VAS 値に基づき、各期間における VAS 値の合計値を、それぞれ評価した期間の日数で割って算出した。
- 「疼痛のあった日数」は、来院 1～来院 4、来院 8～来院 10 及び来院 16～来院 17 の期間中に被験者が毎日 eDiary に記録した骨盤痛の VAS 値に基づき、各期間における VAS 値が 10mm 以上、20mm 以上及び 40mm 以上であった日数を、28 日間当たりに換算した日数として算出した。
- 「ダグラス窩の硬結」、「子宮可動性の制限」及び「骨盤の圧痛」は、来院 1、来院 10 及び来院 17 の各来院時に、治験責任（分担）医師が婦人科的検査を行い、「0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度」の 4 段階で評価した。
- 「TVUS におけるチョコレート嚢胞の大きさ」は、来院 1、来院 10 及び来院 17 の各来院時に、治験責任（分担）医師が TVUS 検査を行い、「嚢胞の数」及び「交差する長軸及び短軸」を測定した。
- 「血清エストラジオール濃度」は来院 3（卵胞期に相当）、来院 10 及び来院 11 の各来院時に、「血清プロゲステロン濃度」は来院 4（黄体期に相当）来院 10 及び来院 11 の各来院時に、それぞれの血清中濃度を測定した。
- 「子宮内膜厚」は、来院 4（黄体期に相当）、来院 10 及び来院 17 の各来院時に、治験責任（分担）医師が TVUS により測定した。
- 「鎮痛薬の使用」は、来院 1～来院 19 の期間中毎日、過去 24 時間の鎮痛剤の使用の有無、使用の目的（骨盤痛緩和を目的とするか否か）及び使用した鎮痛薬の数（錠剤数）を、被験者が eDiary に記録した。
- 「日常活動に対する障害」及び「睡眠に対する障害」は、来院 1～来院 4、来院 8～来院 10 及び来院 16～来院 17 の期間中毎日、被験者自身が日常活動及び睡眠に対する影響の程度を、以下に示す評価スケールを用いて評価し eDiary に記録した。更に、来院 2～来院 17 の各来院時に、被験者自身が前回から当該来院までに感じた障害の程度を同様に評価して eDiary に記録した。

尺度	評価
1	全く妨げられなかった
2	あまり妨げられなかった
3	妨げられた
4	かなり妨げられた
5	極端に妨げられた

- 「治療が有効であった被験者の割合」は、来院 1～来院 4 及び来院 8～来院 10 の期間に被験者が毎日 eDiary に記録した骨盤痛の VAS 値に基づき、各評価期間において、以下に示す基準に該当する被験者の割合を算出した。

- 17～24 週における骨盤痛の VAS 値がベースラインから 17mm 以上低下
- 17～24 週における VAS 値が 40mm 未満
- 上記 2 つの基準を共に満たす

- 「臨床的全般改善度」は、来院 10 及び来院 17 の各来院時に、治験責任（分担）医師が以下に示す評価スケールを用いて判定した。

尺度	評価
1	Very much improved（著明な改善）
2	Much improved（改善）
3	Minimally improved（やや改善）
4	No change（変化なし）
5	Minimally worse（やや悪化）
6	Much worse（悪化）
7	Very much worse（著明な悪化）

- 「臨床的全般満足度」は、来院 10 及び来院 17 の各来院時に、被験者が以下に示す評価スケールを用いて判定した。

尺度	評価
1	Very much satisfied（著しく満足）
2	Much satisfied（大変満足）
3	Minimally satisfied（やや満足）
4	Neither satisfied nor dissatisfied（満足でも不満でもない）
5	Minimally dissatisfied（やや不満）
6	Much dissatisfied（大変不満）
7	Very much dissatisfied（著しく不満）

安全性の評価項目：
有害事象、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）、血清 CRP、血清 CA125、尿検査、婦人科的検査（乳房検査、双合診、TVUS）、骨密度検査〔二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）、可能な治験実施医療機関でのみ実施〕、妊娠検査、月経／性器出血（頻度、程度、eDiary 使用）

薬物動態の評価項目：
EE 及び DRSP の血清中濃度（本剤フレキシブル処方群のみ）
比較試験期の来院 7 及び来院 10 に 1 回ずつ採血

被験者数：
計画時：300 例（本剤フレキシブル処方群 125 例、プラセボ群 125 例、ジエノゲスト群 50 例）
解析時：312 例（本剤フレキシブル処方群 130 例、プラセボ群 129 例、ジエノゲスト群 53 例）
最大の解析対象集団（FAS）：311 例（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）
治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：269 例（本剤フレキシブル処方群 108 例、プラセボ群 111 例、ジエノゲスト群 50 例）
薬物動態解析対象集団：117 例（本剤フレキシブル処方群 117 例、プラセボ群 0 例、ジエノゲスト群 0 例）

<u>被験者数の設定根拠</u>
被験者数は、以下の仮定のもとに、有効性主要評価項目に基づいて算出した。

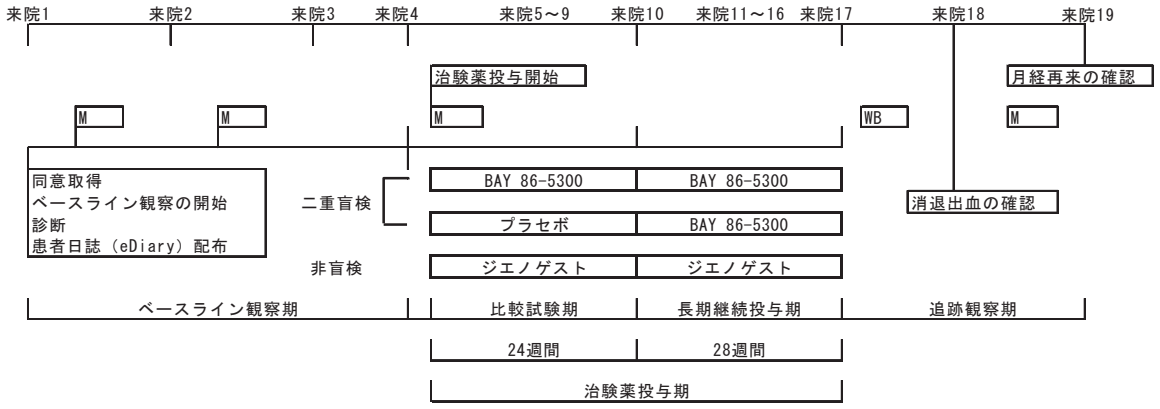
- プラセボ群の効果：－17mm
- 本剤フレキシブル処方群の効果：－31mm
- 共通の標準偏差（SD）：28mm
- 有意水準：2.5%（片側）

- 検出力：90%

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ノルエチステロン（NET）／EE 配合錠（4 周期）の結果を参考に－31mm とした[1)]。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－17mm 及び 28mm とした。
nQuery Advisor 7.0 を使用して算出した必要被験者数は 1 投与群（プラセボ群及び本剤フレキシブル処方群）当たり 86 例である。

一方、安全性評価の観点（ICH ガイドライン）から、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%と仮定すると、各投与群に割付ける目標被験者数は 125 例となる。ジエノゲスト群に割付ける被験者数 50 例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。

解析方法：
有効性主要評価項目である「最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化」について、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（60mm 未満、又は 60mm 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の間で有意水準を 2.5%（片側）として比較した。有効性主要評価項目は、FAS における解析に基づいて評価した。また、同様の解析を PPS においても実施した。
有効性の副次評価項目の解析は、FAS について、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た。分類変数は度数分布表を用いて投与群ごとに要約した。
安全性の解析は FAS について行った。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）及び治験薬との関連性が否定できない有害事象について ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語及び器官別大分類を用いて、投与群ごとに要約した。その他の安全性評価項目は、投与群ごとに記述的に要約した。



M：月経、WB：消退出血

図 2.7.6.2- 1　試験デザイン

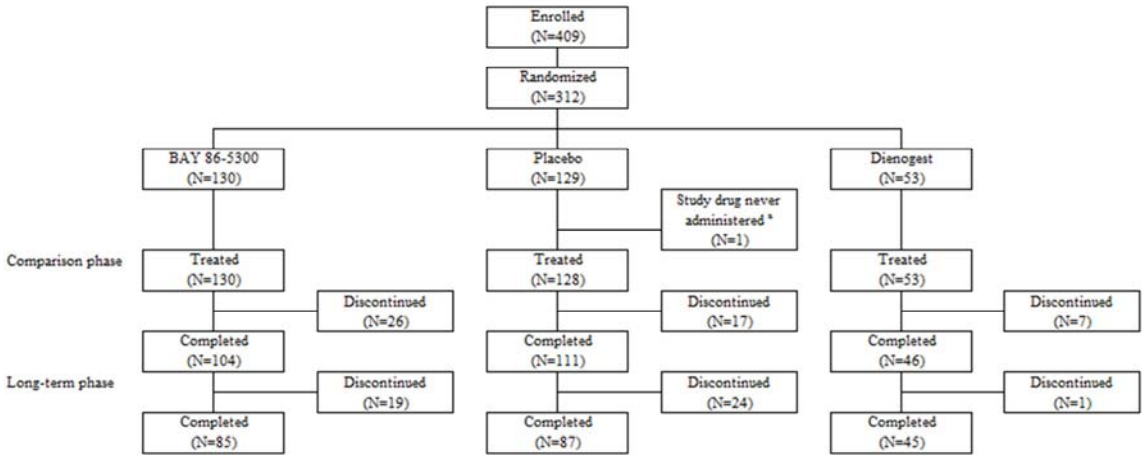
2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 試験対象集団

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2- 2 に示す。

409 例が本試験に組入れられ、ベースライン観察期で適格性が確認された 312 例を本剤フレキシブル処方群（130 例）、プラセボ群（129 例）又はジエノゲスト群（53 例）に無作為割付けした。プラセボ群の 1 例（被験者番号：200120011）では、治験薬が投与されず、311 例が治験薬の投与を開始した。261 例（本剤フレキシブル処方群 104 例、プラセボ群 111 例及びジエノゲスト群 46 例）が比較試験期（24 週）を完了し、217 例（本剤フレキシブル処方群 85 例、プラセボ群からの移行 87 例及びジエノゲスト群 45 例）が長期継続投与期（28 週）を含む治験薬投与期（52 週）を完了した。



a: Study drug did not administered because of violation of exclusion criteria (Patients with ovarian chocolate cysts having solid part in the cyst)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.1/4, Table 14.7/4, Table 14.7/7, Listing 16.2.3.1/1

図 2.7.6.2- 2 被験者の内訳

比較試験期（24 週）及びその後の長期継続投与期（28 週）に中止した被験者の中止理由と被験者数を、それぞれ表 2.7.6.2- 1 及び表 2.7.6.2- 2 に示す。

比較試験期（24 週）に中止した被験者は、除外基準に抵触することが判明したために治験薬を投与されなかった 1 例（プラセボ群）を含め 51 例（本剤フレキシブル処方群 26 例、プラセボ群 18 例及びジエノゲスト群 7 例）であった。最も多かった中止理由は同意撤回 26 例（本剤フレキシブル処方群 11 例、プラセボ群 9 例及びジエノゲスト群 6 例）であり、次いで、有害事象 14 例（本剤フレキシブル処方群 12 例、プラセボ群 2 例及びジエノゲスト群 0 例）であった。

長期継続投与期（28 週）に中止した被験者は 44 例（本剤フレキシブル処方群 19 例、プラセボ群 24 例及びジエノゲスト群 1 例）であった。最も多かった中止理由は同意撤回 18 例（本剤フ

レキシブル処方群 9 例、プラセボ群 8 例及びジエノゲスト群 1 例）であり、次いで、有害事象 17 例（本剤フレキシブル処方群 6 例、プラセボ群 11 例及びジエノゲスト群 0 例）であった。

表 2.7.6.2- 1 中止した被験者（比較試験期）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=129 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=312 (100%)
Completed Treatment-comparison	104 (80.0%)	111 (86.0%)	46 (86.8%)	261 (83.7%)
Not completed	26 (20.0%)	18 (14.0%)	7 (13.2%)	51 (16.3%)
Primary reason				
- of these: Adverse event	12 (46.2%)	2 (11.1%)	0	14 (27.5%)
Lost to follow-up	0	2 (11.1%)	0	2 (3.9%)
Protocol driven decision point	0	3 (16.7%)	1 (14.3%)	4 (7.8%)
Protocol violation	2 (7.7%)	2 (11.1%)	0	4 (7.8%)
Wish for pregnancy	1 (3.8%)	0	0	1 (2.0%)
Withdrawal by subject	11 (42.3%)	9 (50.0%)	6 (85.7%)	26 (51.0%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.1/6

表 2.7.6.2- 2 中止した被験者（長期継続投与期）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=129 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=312 (100%)
Completed Long-term treatment	85 (65.4%)	87 (67.4%)	45 (84.9%)	217 (69.6%)
Not completed	19 (14.6%)	24 (18.6%)	1 (1.9%)	44 (14.1%)
Primary reason				
- of these: Adverse event	6 (31.6%)	11 (45.8%)	0	17 (38.6%)
Lack of efficacy	0	1 (4.2%)	0	1 (2.3%)
Physician decision	0	1 (4.2%)	0	1 (2.3%)
Protocol driven decision point	1 (5.3%)	3 (12.5%)	0	4 (9.1%)
Protocol violation	3 (15.8%)	0	0	3 (6.8%)
Withdrawal by subject	9 (47.4%)	8 (33.3%)	1 (100.0%)	18 (40.9%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.7/7

2.7.6.2.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

比較試験期（24 週）での治験実施計画書からの重大な逸脱は、15 例（本剤フレキシブル処方群 7 例、プラセボ群 8 例及びジエノゲスト群 0 例）に認められた（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.1/2）。

治験薬投与期（52 週）での治験実施計画書からの重大な逸脱は、10 例（本剤フレキシブル処方群 4 例、プラセボ群 6 例及びジエノゲスト群 0 例）に認められた（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.7/2）。

2.7.6.2.2.1.3 被験者の取扱い及び解析対象集団

比較試験期（24 週）の解析対象集団を表 2.7.6.2- 3 に示す。

無作為割付けした被験者のうち、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 FAS とした。FAS のうち、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を PPS とした。

治験薬投与期（52 週）の FAS は、比較試験期（24 週）と一致した（付表 2.7.6.2.a.1-2）。

2.7.6.2

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 10 of 60

表 2.7.6.2- 3 解析対象集団（24 週）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=129 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=312 (100%)
Subjects valid for FAS analysis	130 (100.0%)	128 (99.2%)	53 (100.0%)	311 (99.7%)
Subjects valid for per protocol analysis	108 (83.1%)	111 (86.0%)	50 (94.3%)	269 (86.2%)
Subjects valid for PK analysis	117 (90.0%)	0	0	117 (37.5%)
Excluded from FAS analysis	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Subject did not take study drug, or intake unknown, and did not have one data point	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Excluded from per protocol analysis	22 (16.9%)	18 (14.0%)	3 (5.7%)	43 (13.8%)
Subject did not receive correct drug according to randomization code and randomization number	2 (1.5%)	2 (1.6%)	0	4 (1.3%)
Use of an exclusionary medication(s) during study	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Use of an exclusionary medication(s) during study based on CSP version 3.0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
There was not tablet-free interval, but there was the event of at least 3 consecutive days of spotting and/or bleeding. No tablet-free Interval	0	4 (3.1%)	0	4 (1.3%)
There was tablet-free interval,but there was only an event of less than 3 consecutive days of spotting and / or bleeding	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Subject has a treatment compliance of less than 80% based on first study drug intake until last study drug intake for confirmatory phase	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Subject has a treatment compliance of greater than 100% based on first study drug intake until last study drug intake for confirmatory phase	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	3 (1.0%)
Insufficient documentation of treatment compliance	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Daily VAS was not recorded during visit 1 to visit 4 or during visit 8 to visit 10. During Visit 1 to 4 or Visit 8 to 10 was not done.	16 (12.3%)	12 (9.3%)	3 (5.7%)	31 (9.9%)
Excluded from PK analysis	13 (10.0%)	129 (100.0%)	-	142 (45.5%)
Pharmacokinetic blood samples were not collected	13 (10.0%)	9 (7.0%)	0	22 (7.1%)
PK sample collected but not analyzed because subject was randomized to Placebo group	0	129 (100.0%)	0	129 (41.3%)

CSP: Clinical study protocol, FAS: Full analysis set, PK: Pharmacokinetic, VAS: Visual Analogue Scale

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.1/3

2.7.6.2.2.1.4 人口統計学的及びベースラインの特性

比較試験期（24 週）の FAS における人口統計学的及びその他のベースライン特性を表 2.7.6.2- 4 に示す。

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）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（平均値±SD）はそれぞれ 53.95±8.52kg、53.00 ± 7.14kg 及び 53.23 ± 7.39kg、体格指数（BMI）（平均値±SD）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。ベースライン観察期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％、ベースライン観察期の 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。

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

治験薬投与期（52 週）の FAS も同様の結果であった（付表 2.7.6.2.a.1- 3）。

表 2.7.6.2- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週、FAS）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Sex				
Female	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	311 (100.0%)
Race				
ASIAN	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	311 (100.0%)
Ethnicity				
NOT HISPANIC OR LATINO	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	311 (100.0%)
Age (years)				
n	130	128	53	311
Mean	35.7	35.3	33.6	35.2
SD	6.9	6.7	7.4	6.9
Min	22	20	22	20
Median	37.0	35.0	32.0	36.0
Max	47	49	47	49

表 2.7.6.2- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週、FAS）（続き）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Age group				
20 - 29	33 (25.4%)	26 (20.3%)	19 (35.8%)	78 (25.1%)
30 - 39	49 (37.7%)	67 (52.3%)	19 (35.8%)	135 (43.4%)
40 - 49	48 (36.9%)	35 (27.3%)	15 (28.3%)	98 (31.5%)
50 - 59	0	0	0	0
>= 60	0	0	0	0
Weight (kg)				
n	130	128	53	311
Mean	53.95	53.00	53.23	53.44
SD	8.52	7.14	7.39	7.77
Min	40.4	37.6	38.0	37.6
Median	52.30	52.30	53.10	52.30
Max	86.0	79.5	76.6	86.0
Weight group				
< 40	0	2 (1.6%)	2 (3.8%)	4 (1.3%)
40 - 49	49 (37.7%)	45 (35.2%)	16 (30.2%)	110 (35.4%)
50 - 59	54 (41.5%)	62 (48.4%)	25 (47.2%)	141 (45.3%)
60 - 69	20 (15.4%)	16 (12.5%)	9 (17.0%)	45 (14.5%)
70 - 79	5 (3.8%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	9 (2.9%)
>= 80	2 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
Height (cm)				
n	130	128	53	311
Mean	159.04	158.98	158.20	158.87
SD	5.54	5.51	5.25	5.47
Min	146.5	145.0	143.0	143.0
Median	159.05	158.95	158.00	158.50
Max	174.5	173.1	170.5	174.5
Body Mass Index (kg/m2)				
n	130	128	53	311
Mean	21.30	20.95	21.30	21.15
SD	2.89	2.63	2.73	2.76
Min	16.8	15.5	15.8	15.5
Median	20.85	20.35	21.00	20.70
Max	29.3	29.3	29.1	29.3
Systolic Blood Pressure (mmHg)				
n	130	128	53	311
Mean	111.1	111.4	110.9	111.2
SD	11.8	10.5	11.3	11.2
Min	83	80	87	80
Median	110.0	112.5	110.0	110.0
Max	139	138	135	139
Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
n	130	128	53	311
Mean	66.6	66.5	67.4	66.7
SD	9.0	8.9	9.3	9.0
Min	38	40	50	38
Median	67.0	66.0	68.0	67.0
Max	89	87	90	90
Smoking History				
Never	101 (77.7%)	94 (73.4%)	33 (62.3%)	228 (73.3%)
Former	11 (8.5%)	14 (10.9%)	10 (18.9%)	35 (11.3%)
Current	18 (13.8%)	20 (15.6%)	10 (18.9%)	48 (15.4%)

表 2.7.6.2- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週、FAS）（続き）

		BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Number of pregnancies	0	74 (56.9%)	70 (54.7%)	26 (49.1%)	170 (54.7%)
	1	18 (13.8%)	26 (20.3%)	9 (17.0%)	53 (17.0%)
	2	21 (16.2%)	16 (12.5%)	13 (24.5%)	50 (16.1%)
	3	10 (7.7%)	13 (10.2%)	3 (5.7%)	26 (8.4%)
	>=4	7 (5.4%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	12 (3.9%)
Number of births	0	79 (60.8%)	80 (62.5%)	32 (60.4%)	191 (61.4%)
	1	23 (17.7%)	24 (18.8%)	6 (11.3%)	53 (17.0%)
	2	24 (18.5%)	22 (17.2%)	13 (24.5%)	59 (19.0%)
	3	4 (3.1%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	8 (2.6%)
	>=4	0	0	0	0
Dysmenorrhea	N	49 (37.7%)	41 (32.0%)	14 (26.4%)	104 (33.4%)
	Y	81 (62.3%)	87 (68.0%)	39 (73.6%)	207 (66.6%)
Pelvic pain not related to menses	N	70 (53.8%)	78 (60.9%)	35 (66.0%)	183 (58.8%)
	Y	60 (46.2%)	50 (39.1%)	18 (34.0%)	128 (41.2%)
Dyspareunia	N	81 (62.3%)	77 (60.2%)	33 (62.3%)	191 (61.4%)
	Y	36 (27.7%)	37 (28.9%)	18 (34.0%)	91 (29.3%)
	NA	13 (10.0%)	14 (10.9%)	2 (3.8%)	29 (9.3%)
Findings detected during examination for a different reason	N	91 (70.0%)	99 (77.3%)	41 (77.4%)	231 (74.3%)
	Y	39 (30.0%)	29 (22.7%)	12 (22.6%)	80 (25.7%)
If yes, reason for examination	Routine	35 (89.7%)	26 (89.7%)	9 (75.0%)	70 (87.5%)
	Work-up for infertility	2 (5.1%)	1 (3.4%)	0	3 (3.8%)
	Other	2 (5.1%)	2 (6.9%)	3 (25.0%)	7 (8.8%)
If yes, finding	Clinical signs	1 (2.6%)	2 (6.9%)	2 (16.7%)	5 (6.3%)
	Imaging finding	37 (94.9%)	27 (93.1%)	10 (83.3%)	74 (92.5%)
	Other	1 (2.6%)	0	0	1 (1.3%)
Endometriosis confirmed by laparoscopy/laparotomy	N	125 (96.2%)	121 (94.5%)	52 (98.1%)	298 (95.8%)
	Y	5 (3.8%)	7 (5.5%)	1 (1.9%)	13 (4.2%)
Uterine Fibroid Visualized	N	88 (67.7%)	92 (71.9%)	40 (75.5%)	220 (70.7%)
	Y	42 (32.3%)	36 (28.1%)	13 (24.5%)	91 (29.3%)
If yes, no. of submucous	0	39 (92.9%)	33 (91.7%)	12 (92.3%)	84 (92.3%)
	1	3 (7.1%)	3 (8.3%)	1 (7.7%)	7 (7.7%)
If yes, no. of subserous	0	22 (52.4%)	22 (61.1%)	6 (46.2%)	50 (54.9%)
	1	12 (28.6%)	11 (30.6%)	6 (46.2%)	29 (31.9%)
	2	5 (11.9%)	0	0	5 (5.5%)
	>2	3 (7.1%)	3 (8.3%)	1 (7.7%)	7 (7.7%)
If yes, no. of intramural	0	17 (40.5%)	10 (27.8%)	5 (38.5%)	32 (35.2%)
	1	19 (45.2%)	15 (41.7%)	4 (30.8%)	38 (41.8%)
	2	3 (7.1%)	4 (11.1%)	2 (15.4%)	9 (9.9%)
	>2	3 (7.1%)	6 (16.7%)	2 (15.4%)	11 (12.1%)
	Missing	0	1 (2.8%)	0	1 (1.1%)
Suspicion of adenomyosis	N	81 (62.3%)	86 (67.2%)	37 (69.8%)	204 (65.6%)
	Y	49 (37.7%)	42 (32.8%)	16 (30.2%)	107 (34.4%)

表 2.7.6.2- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週、FAS）（続き）

		BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Cervical smear					
Normal or clinically insignificant cervical smear not requiring further follow-up	Y	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	311 (100.0%)
Anti-phospholipid antibody test					
Cardiolipin IgG Antibody	Negative	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	311 (100.0%)
Dilute Russell's Viper Venom Time Ratio	Negative	130 (100.0%)	127 (100.0%)	52 (98.1%)	309 (99.7%)
	Positive	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Maximum intensity of bleeding/spotting at baseline phase	None	0	0	0	0
	Spotting	0	0	0	0
	Light	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
	Normal	65 (50.0%)	66 (51.6%)	28 (52.8%)	159 (51.1%)
	Heavy	64 (49.2%)	62 (48.4%)	25 (47.2%)	151 (48.6%)
Number of bleeding/spotting days at baseline phase	n	130	128	53	311
	Mean	14.9	15.6	15.1	15.2
	SD	4.1	4.7	3.4	4.3
	Min	6	9	11	6
	Median	14.0	15.0	14.0	14.0
	Max	34	36	26	36
Number of bleeding days at baseline phase	n	130	128	53	311
	Mean	11.7	12.0	11.6	11.8
	SD	3.2	3.3	2.4	3.1
	Min	5	5	7	5
	Median	12.0	12.0	12.0	12.0
	Max	24	28	18	28
Number of spotting days at baseline phase	n	130	128	53	311
	Mean	3.3	3.6	3.5	3.4
	SD	2.5	3.1	2.5	2.7
	Min	0	0	0	0
	Median	3.0	3.0	3.0	3.0
	Max	12	15	11	15
Menstrual cycle at baseline (days)	n	128	128	52	308
	Mean	27.6	27.7	27.0	27.6
	SD	6.2	5.4	4.6	5.6
	Min	4	4	6	4
	Median	28.0	28.0	27.0	28.0
	Max	38	38	37	38

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.1/8, 14.1/10, 14.1/12, 14.1/14

2.7.6.2.2.1.5 病歴

比較試験期（24 週）の FAS において、全体で 93.6%（291/311 例）に病歴があり、全体で 20%以上に認められた病歴は、頭痛（46.3%）、子宮平滑筋腫（32.2%）、子宮腺筋症（30.5%）及び季節性アレルギー（29.6%）であった（付表 2.7.6.2.a.1- 4）。

治験薬投与期（52 週）の FAS でも同様の結果であった（5.3.5.1.1 PH-38016/Table 14.7/17）。

2.7.6.2.2.1.6 前治療薬及び併用薬

2.7.6.2.2.1.6.1 前治療薬

比較試験期（24 週）の FAS において、全体で 90.4%（281/311 例）の被験者が前治療薬を使用していた。「抗炎症及び抗リウマチ薬」に分類される薬剤が全体の 77.2%の被験者で使用されており、他の前治療薬の使用頻度は全体で 20%未満であった（付表 2.7.6.2.a.1- 5）。

2.7.6.2.2.1.6.2 併用薬

比較試験期（24 週）の FAS において、全体で 92.3%（287/311 例）の被験者が併用薬を使用していた。「抗炎症及び抗リウマチ薬」に分類される薬剤が全体の 80.4%の被験者で使用されており、次いで「眼科用薬」が 31.8%で、他の併用薬の使用頻度は 30%未満であった（付表 2.7.6.2.a.1- 6）。

治験薬投与期（52 週）の FAS において、全体で 97.4%（303/311 例）の被験者が併用薬を使用していた。「抗炎症及び抗リウマチ薬」に分類される薬剤が全体の 84.2%の被験者で使用されており、次いで「眼科用薬」が 40.5%で、他の併用薬の使用頻度は 40%未満であった（付表 2.7.6.2.a.1- 7）。

2.7.6.2.2.2 有効性の結果

2.7.6.2.2.2.1 治験薬の投与状況

比較試験期（24 週）における治験薬の服薬遵守率を付表 2.7.6.2.a.1- 8 に、治験薬投与期（52 週）における治験薬の服薬遵守率を付表 2.7.6.2.a.1- 9 に示す。

治験薬休薬期間を除く治験薬の服薬遵守率は、比較試験期（24 週）では本剤フレキシブル処方群で 99.86%、プラセボ群で 99.65%及びジエノゲスト群で 98.83%であり、治験薬投与期（52 週）ではそれぞれ 99.81%、99.71%及び 99.19%であった。

2.7.6.2.2.2.2 主要評価項目

(1) 主要評価項目：最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、比較試験期（24 週）における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）を表 2.7.6.2- 5（FAS）及び付表 2.7.6.2.a.1- 10（PPS）に、その変化量の分散分析の結果を表 2.7.6.2- 6（FAS）及び付表 2.7.6.2.a.1- 11（PPS）に示す。治験薬投与期（52 週）の最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）を付表 2.7.6.2.a.1- 12（FAS）及び付表 2.7.6.2.a.1- 13（PPS）に示す。

FAS において、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群のベースライン観察期（来院 1～来院 4）から 17～24 週時（来院 8～来院 10）までの最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化量（平均値±SD）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、両群の差の点推定値〔95%信頼区間（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と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。なお、PPS においても同様の結果であった。

FAS において、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群のベースライン観察期（来院 1～来院 4）から 48～52 週時（来院 16～来院 17）までの最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化量（下腹部痛・腰痛）はそれぞれ－48.8±24.7mm 及び－42.2±25.4mm であった。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おり、プラセボ群では長期継続投与期に本剤へ切替えたため、24 週に比べて 52 週で大きく低下した。

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、17～24 週時（来院 8～来院 10）及び 48～52 週時（来院 16～来院 17）で低下を示した（付表 2.7.6.2.a.1- 14～付表 2.7.6.2.a.1- 17）。

表 2.7.6.2- 5 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（24 週、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 2.7.6.2- 6 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化量（分散分析）（24 週、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

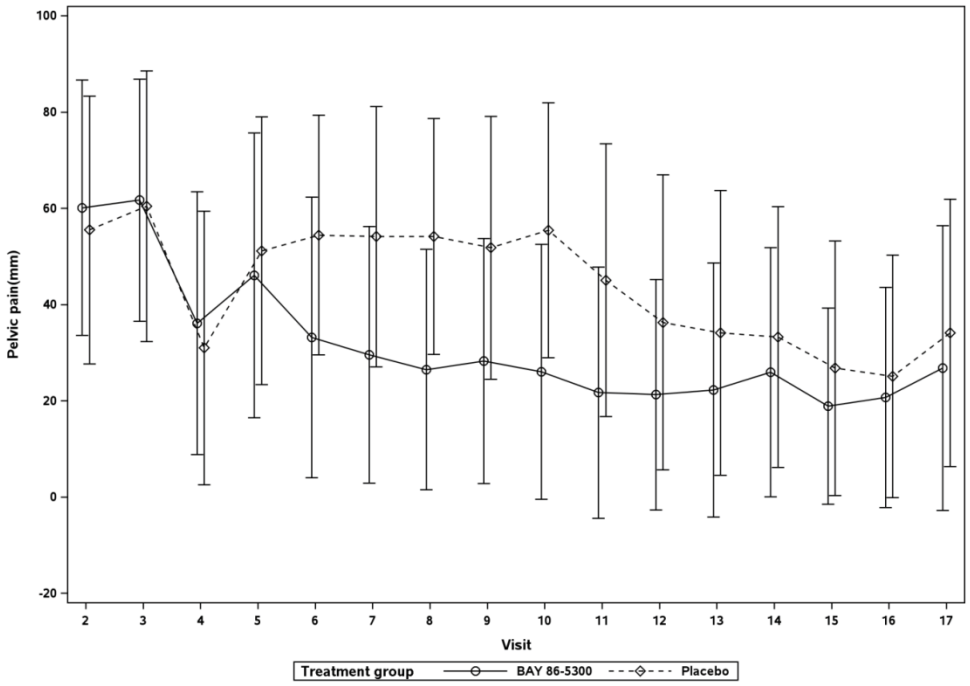
(2) 来院ごとの評価に基づく経時的推移

治験薬投与期（52 週）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 2.7.6.2- 3 に示し、比較試験期（24 週）の FAS における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の経時的推移を付図 2.7.6.2.a.1- 1 に示す。

本剤フレキシブル処方群での最も高度な骨盤痛は、投与前（来院 3）に比べ、投与開始（来院 4 から来院 5 の間の月経時）後から低下し、低下した VAS 値は 52 週まで維持された。なお、来

院 4 での VAS 値の低下は、来院 3 から来院 4 の間では月経がない想定であったためと考えられる。プラセボ群では、24 週時（来院 10）まで VAS 値の低下はほとんど認められず、来院 10 以降は本剤へ切替えたため低下し、52 週時（来院 17）には本剤フレキシブル処方群と同程度まで低下した。

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）は投与前（来院 3）に比べ、投与開始（来院 4 から来院 5 の間の月経時）後から低下し、低下した VAS 値は 52 週まで維持された〔付図 2.7.6.2.a.1- 2（24 週）及び付図 2.7.6.2.a.1-3（52 週）〕。



Group		Visit															
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
BAY 86-5300	n	128	128	127	128	123	114	114	110	102	96	93	92	90	89	85	128
Placebo	n	128	128	128	125	122	118	115	115	111	109	104	100	95	91	90	123

Visit 17: Visit 17/Treatment discontinuation

来院ごとの評価値が得られた時点で治験薬投与を継続していない症例を含む

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Figure 14.8/1, 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/7

図 2.7.6.2- 3 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（平均値±標準偏差）の経時的推移（52 週、FAS）

2.7.6.2.2.2.3 副次評価項目

副次評価項目の評価結果のまとめを表 2.7.6.2- 7 に示す。

表 2.7.6.2- 7 副次評価項目の結果概要（24 週）（試験 15457、FAS）

副次評価項目	評価内容		結果	
			本剤フレキシブル処方群	プラセボ群
子宮内膜症に伴う疼痛に関する項目 [a]				
月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	NRS 値の変化量（来院 3 → 来院 10）		−3.0±2.3 (−3.6〜−2.4) (n=65)	−0.9±2.2 (−1.3〜−0.5) (n=104)
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 値の変化量（来院 3 → 来院 10）		−1.4±2.6 (−1.9〜−0.9) (n=101)	−0.3±2.7 (−0.8〜0.2) (n=111)
最も高度な性交痛	NRS 値の変化量（来院 1〜4 → 来院 8〜10）		−1.5±2.4 (−2.2〜−0.7) (n=41)	−0.2±2.1 (−0.8〜0.4) (n=48)
最も高度な排便痛	NRS 値の変化量（来院 1〜4 → 来院 8〜10）		−2.0±2.6 (−2.4〜−1.5) (n=114)	−0.8±2.6 (−1.3〜−0.3) (n=117)
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 値の変化量（来院 1〜4 → 来院 8〜10）		−2.9±2.2 (−3.3〜−2.5) (n=114)	−0.9±1.6 (−1.2〜−0.6) (n=117)
常に感じられ、長期間継続する最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）	NRS 値の変化量（来院 1〜4 → 来院 8〜10）		−3.1±2.2 (−3.5〜−2.7) (n=114)	−1.0±2.1 (−1.4〜−0.6) (n=117)
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 値の変化量（来院 1〜4 → 来院 8〜10）		−3.0±2.3 (−3.4〜−2.6) (n=114)	−0.9±2.0 (−1.2〜−0.5) (n=117)
平均的疼痛	VAS 値の変化量（mm）（来院 1〜4 → 来院 8〜10）		−9.18±13.09 (−11.60〜−6.75) (n=114)	−2.22±10.71 (−4.18〜−0.26) (n=117)
疼痛のあった日数（VAS 値 10mm 以上）	日数の変化（来院 1〜4 → 来院 8〜10）		−5.0±8.0 (−6.4〜−3.5) (n=114)	−0.5±5.8 (−1.5〜0.6) (n=117)
疼痛のあった日数（VAS 値 20mm 以上）	日数の変化（来院 1〜4 → 来院 8〜10）		−4.2±6.9 (−5.5〜−2.9) (n=114)	−0.8±6.2 (−2.0〜0.3) (n=117)
疼痛のあった日数（VAS 値 40mm 以上）	日数の変化（来院 1〜4 → 来院 8〜10）		−3.6±6.0 (−4.7〜−2.5) (n=114)	−1.1±5.4 (−2.1〜−0.1) (n=117)
婦人科的検査に関する項目 [b]				
ダグラス窩の硬結	「中等度」及び「高度」の被験者の割合	ベースライン（来院 1）	36.9% (48/130 例)	28.1% (36/128 例)
		来院 10	14.4% (15/104 例)	25.2% (28/111 例)
子宮可動性の制限	「中等度」及び「高度」の被験者の割合	ベースライン（来院 1）	29.2% (38/130 例)	28.9% (37/128 例)
		来院 10	18.3% (19/104 例)	27.9% (31/111 例)
骨盤の圧痛	「中等度」及び「高度」の被験者の割合	ベースライン（来院 1）	42.3% (55/130 例)	36.7% (47/128 例)
		来院 10	14.4% (15/104 例)	35.1% (39/111 例)
TVUS によるチョコレート嚢胞の大きさ	長径（mm）	ベースライン（来院 1）	32.55±15.69 (n=64)	28.25±15.79 (n=65)
		来院 10	22.50±17.17 (n=50)	29.38±15.44 (n=53)

表 2.7.6.2- 7 副次評価項目の結果概要（24 週）（試験 15457、FAS）（続き）

副次評価項目	評価内容	結果	
		本剤フレキシブル処方群	プラセボ群
生理活性に関する項目 [c]			
血清エストラジオール濃度	27.2pg/mL 未満の割合（来院 10）	88.5%（92/104 例）	7.2%（8/111 例）
血清プロゲステロン濃度	1.57ng/mL 未満の割合（来院 10）	100%（104/104 例）	64.9%（72/111 例）
子宮内膜厚	変化量（mm）（来院 4 → 来院 10）	−6.6±4.1（n=104）	−2.3±3.9（n=110）
生活の質に関する項目 [d]			
鎮痛薬の使用：骨盤痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用日数	28 日当たりの使用日数（来院 8〜10）	3.1〜3.2	3.9〜4.4
日常活動に対する障害	なしの被験者の割合（来院 8〜10）	38.2〜43.9%	9.9〜13.2%
睡眠に対する障害	なしの被験者の割合（来院 8〜10）	60.0〜67.5%	31.5〜33.9%
治療の効果に関する項目			
治療が有効であった被験者の割合	VAS の変化量＞−17mm であった被験者の割合（来院 8〜10）	79.8%（91/114 例）	32.5%（38/117 例）
治療が有効であった被験者の割合	VAS＜40mm であった被験者の割合（来院 8〜10）	53.5%（61/114 例）	12.8%（15/117 例）
治療が有効であった被験者の割合	VAS の変化量＞−17mm かつ VAS＜40mm であった被験者の割合（来院 8〜10）	50.9%（58/114 例）	12.0%（14/117 例）
臨床的全般改善度	著明な改善又は改善であった被験者の割合（来院 10）	48.5%（63/130 例）	7.9%（10/126 例）
臨床的全般満足度	著しく満足又は大変満足であった被験者の割合（来院 10）	43.1%（56/130 例）	10.3%（13/126 例）

a: 結果の表示：「平均値±標準偏差」、（95%信頼区間）

b: 結果の表示：単位の記載が無い数値は、「平均値±標準偏差」

c: 結果の表示：単位の記載が無い数値は、「平均値±標準偏差」

d: 結果の表示：来院 8〜10 における平均値の最小〜最大

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/24, 14.2/25, 14.2/26, 14.2/29, 14.2/32, 14.2/35, 14.2/38, 14.2/41, 14.2/42, 14.2/43, 14.2/44, 14.2/45, 14.2/46, 14.2/47, 14.2/51, 14.2/53, 14.2/54, 14.2/56, 14.2/58, Table 14.2/60, 14.2/61, 14.2/62, 14.2/63, 16.1.9.1.4/2

2.7.6.2.2.2.3.1 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）

本項目は、eDiary に記録された NRS 値に基づいて評価した。

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」を、それぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 18 及び付表 2.7.6.2.a.1- 19 に示す。

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）」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）であった。本剤フレキシブル処方群における 24 週時での低下は、52 週でも維持されていた。一方プラセボ群では、長

期継続投与期に本剤へ切替えたため、ベースラインからの変化量は 24 週に比べて 52 週で数値的に大きかった。

ジエノゲスト群においても、「月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」にベースラインからの低下が認められた（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/22、Table 14.10/8）。

2.7.6.2.2.2.3.2 月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）

本項目は、eDiary に記録された NRS 値に基づいて評価した。

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」を、それぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 20 及び付表 2.7.6.2.a.1- 21 に示す。

24 週時（来院 10）の「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－1.4±2.6（－1.9～－0.9）及び－0.3±2.7（－0.8～0.2）であった。本剤フレキシブル処方群における 24 週時での低下は、52 週でも維持されていた。一方プラセボ群では、長期継続投与期に本剤へ切替えたため、ベースラインからの変化量は 24 週に比べて 52 週で数値的に大きかった。

ジエノゲスト群においても、「月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」のベースラインからの低下が認められた（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/23、Table 14.10/9）。

2.7.6.2.2.2.3.3 性交痛

本項目は、eDiary に記録された NRS 値に基づいて評価した。

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「最も高度な性交痛」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 22 及び付表 2.7.6.2.a.1- 23 に、「性交痛の平均値」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 24 及び付表 2.7.6.2.a.1- 25 に、「性交痛の来院ごとの表示」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 26 及び付表 2.7.6.2.a.1- 27 に示す。

17～24 週時（来院 8～来院 10）の「最も高度な性交痛」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）であった。本剤フレキシブル処方群における 24 週での低下は 52 週でも認められ、ベースラインからの変化量は 24 週に比べて 52 週で数値的に大きかった。一方プラセボ群では、長期継続投与期に本剤へ切替えたため、ベースラインからの変化量は 24 週に比べて 52 週で数値的に大きかった。

ジエノゲスト群においても、性交痛のベースラインからの低下が認められた（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/24～14.5/26、Table 14.10/10～14.10/12）。

2.7.6.2.2.2.3.4 排便痛

本項目は、eDiary に記録された NRS 値に基づいて評価した。

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「最も高度な排便痛」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 28 及び付表 2.7.6.2.a.1- 29 に、「排便痛の平均値」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 30 及び付表 2.7.6.2.a.1- 31 に、「排便痛の来院ごとの表示」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 32 及び付表 2.7.6.2.a.1- 33 に示す。

17～24 週時（来院 8～来院 10）の「最も高度な排便痛」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及びプラセボ群でそれぞれ－2.0±2.6（－2.4～－1.5）及び－0.8±2.6（－1.3～－0.3）であった。本剤フレキシブル処方群における 24 週での低下は、52 週でも認められ、ベースラインからの変化量は 24 週に比べて 52 週で数値的に大きかった。一方プラセボ群では、長期継続投与期に本剤へ切替えたため、ベースラインからの変化量は 24 週に比べて 52 週で数値的に大きかった。

ジエノゲスト群においても、排便痛のベースラインからの低下が認められた（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/27～14.5/29、Table 14.10/13～14.10/15）。

2.7.6.2.2.2.3.5 性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）

本項目は、eDiary に記録された NRS 値に基づいて評価した。

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「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）」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 34 及び付表 2.7.6.2.a.1- 35 に、「性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の平均値」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 36 及び付表 2.7.6.2.a.1- 37 に、「性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 38 及び付表 2.7.6.2.a.1- 39 に示す。

17～24 週時（来院 8～来院 10）の「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）」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－2.9±2.2（－3.3～－2.5）及び－0.9±1.6（－1.2～－0.6）であった。本剤フレキシブル処方群における 24 週での低下は、52 週でも認められ、ベースラインからの変化量は 24 週に比べて 52 週で数値的に大きかった。一方プラセボ群では、長期継続投与期に本剤へ切替えたため、ベースラインからの変化量は 24 週に比べて 52 週で数値的に大きかった。

ジエノゲスト群においても、「性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」のベースラインからの低下が認められた（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/30～14.5/32、Table 14.10/16～14.10/18）。

2.7.6.2.2.2.3.6 常に感じられ、長時間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）

本項目は、eDiary に記録された NRS 値に基づいて評価した。

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「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）」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 40 及び付表 2.7.6.2.a.1- 41 に、「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」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 42 及び付表 2.7.6.2.a.1- 43 に、「常に感じられ、長時間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 44 及び付表 2.7.6.2.a.1- 45 に示す。

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）」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）であった。本剤フレキシブル処方群における 24 週での低下は、52 週でも認められ、ベースラインからの変化量は 24 週に比べて 52 週で数値的に大きかった。一方プラセボ群では、長期継続投与期に本剤へ切替えたため、ベースラインからの変化量は 24 週に比べて 52 週で数値的に大きかった。

ジエノゲスト群においても、「常に感じられ、長時間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」のベースラインからの低下が認められた（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/33～14.5/35、Table 14.10/19～14.10/21）。

2.7.6.2.2.2.3.7　急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）

本項目は、eDiary に記録された NRS 値に基づいて評価した。

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「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）」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 46 及び付表 2.7.6.2.a.1- 47 に、「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」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 48 及び付表 2.7.6.2.a.1- 49 に、「急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 50 及び付表 2.7.6.2.a.1- 51 に示す。

17～24 週時（来院 8～来院 10）の「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－3.0±2.3（－3.4～－2.6）及び－0.9±2.0（－1.2～－0.5）であった。本剤フレキシブル処方群における 24 週での低下は、52 週でも認められ、ベースラインからの変化量は 24 週に比べて 52 週で数値的に大きかった。一方プラセボ群では、長期継続投与期に本剤へ切替えたため、ベースラインからの変化量は 24 週に比べて 52 週で数値的に大きかった。

ジエノゲスト群においても、「急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」のベースラインからの低下が認められた（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/36～14.5/38、Table 14.10/22～14.10/24）。

2.7.6.2.2.2.3.8　平均的疼痛

本項目は、eDiary に記録された VAS 値に基づき、「VAS 値の合計／日数」で求めた。

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「平均的疼痛」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 52 及び付表 2.7.6.2.a.1- 53 に示す。

17～24 週時（来院 8～来院 10）の「平均的疼痛」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及びプラセボ群でそれぞれ－9.18±13.09（－11.60～－6.75）及び－2.22±10.71（－4.18～－0.26）であった。本剤フレキシブル処方群における 24 週での低下は、52 週でも認められ、ベースラインからの変化量は 24 週に比べて 52 週で数値的に大きかった。一方プラセボ群では、長期継続投与期に本剤へ切替えたため、ベースラインからの変化量は 24 週に比べて 52 週で数値的に大きかった。

ジエノゲスト群においても、平均的疼痛のベースラインからの低下が認められた（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/39、Table 14.10/25）。

2.7.6.2.2.2.3.9 疼痛のあった日数

本項目は、eDiary に記録された VAS 値に基づいて評価した。

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「VAS 値が 10mm 以上、20mm 以上、及び 40mm 以上の疼痛のあった日数」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 54 及び付表 2.7.6.2.a.1- 55、付表 2.7.6.2.a.1- 56 及び付表 2.7.6.2.a.1- 57、並びに付表 2.7.6.2.a.1- 58 及び付表 2.7.6.2.a.1- 59 に示す。

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 日、－0.1 日）であった。特に、本剤フレキシブル処方群における VAS 値が選択基準として設定した 40mm 以上の疼痛のあった日数は、投与後（来院 8～来院 10）には、ベースライン観察期（来院 1～来院 4）から数値的に半数以下に減少したことが示された。本剤フレキシブル処方群における 24 週での減少は 52 週でも認められ、ベースラインからの変化量は 24 週に比べて 52 週で数値的に大きかった。一方プラセボ群では、長期継続投与期に本剤へ切替えたため、ベースラインからの変化量は 24 週に比べて 52 週で数値的に大きかった。

ジエノゲスト群においても、疼痛のあった日数のベースラインからの低下が認められた（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/40～14.5/42、Table 14.10/26～14.10/28）。

2.7.6.2.2.2.3.10 ダグラス窩の硬結

比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「ダグラス窩の硬結」を、それぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 60 及び付表 2.7.6.2.a.1- 61 に示す。

24 週時（来院 10）における「ダグラス窩の硬結」が中等度又は高度であった被験者の割合は、本剤フレキシブル処方群ではベースライン（来院１）からそれぞれ、33.1%（43/130 例）→13.5%（14/104 例）、及び 3.8%（5/130 例）→1.0%（1/104 例）の減少を示した。一方、プラ

セボ群での変化はそれぞれ、22.7%（29/128 例）→20.7%（23/111 例）、及び 5.5%（7/128 例）→4.5%（5/111 例）であった。本剤フレキシブル処方群における 52 週の結果は、24 週と同様であり、24 週に比べ更なる改善は認められなかった。一方プラセボ群では、本剤への切替え後は、中等度又は高度であった被験者数が 24 週時に比べて数値的に減少したものの、本剤フレキシブル処方群ほどの減少ではなかった。

ジエノゲスト群では、「ダグラス窩の硬結」が中等度又は高度であった被験者の割合は、ベースライン（来院 1）でそれぞれ 26.4%（14/53 例）及び 3.8%（2/53 例）、24 週時（来院 10）でそれぞれ 15.2%（7/46 例）及び 0%、52 週時（来院 17）でそれぞれ 5.7%（3/53 例）及び 0%であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/43、Table 14.10/29）。

2.7.6.2.2.2.3.11 子宮可動性の制限

比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「子宮可動性の制限」を、それぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 62 及び付表 2.7.6.2.a.1- 63 に示す。

24 週時（来院 10）における「子宮可動性の制限」が中等度又は高度であった被験者の割合は、本剤フレキシブル処方群ではベースライン（来院１）からそれぞれ、23.8%（31/130 例）→17.3%（18/104 例）、及び 5.4%（7/130 例）→1.0%（1/104 例）の減少が認められた。一方、プラセボ群での変化はそれぞれ、22.7%（29/128 例）→23.4%（26/111 例）、及び 6.3%（8/128 例）→4.5%（5/111 例）であった。本剤フレキシブル処方群における 52 週の結果は、24 週と同様であった。一方プラセボ群では、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を示した。

ジエノゲスト群では、「子宮可動性の制限」が中等度又は高度であった被験者の割合は、ベースライン（来院 1）でそれぞれ 20.8%（11/53 例）及び 5.7%（3/53 例）、24 週時（来院 10）でそれぞれ 6.5%（3/46 例）及び 2.2%（1/46 例）、52 週時（来院 17）でそれぞれ 3.8%（2/53 例）及び 0%であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/44、Table 14.10/30）。

2.7.6.2.2.2.3.12 骨盤の圧痛

比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「骨盤の圧痛」を、それぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 64 及び付表 2.7.6.2.a.1- 65 に示す。

24 週時（来院 10）における、「骨盤の圧痛」が中等度又は高度であった被験者の割合は、本剤フレキシブル処方群ではベースライン（来院１）からそれぞれ、38.5%（50/130 例）→12.5%（13/104 例）、及び 3.8%（5/130 例）→1.9%（2/104 例）の減少が認められた。一方、プラセボ群での変化はそれぞれ、29.7%（38/128 例）→28.8%（32/111 例）、及び 7.0%（9/128 例）→6.3%（7/111 例）であった。本剤フレキシブル処方群における 52 週の結果は、24 週と同様であった。一方プラセボ群では、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を示した。

ジエノゲスト群では、「骨盤の圧痛」が中等度又は高度であった被験者の割合は、ベースライン（来院 1）でそれぞれ 34.0%（18/53 例）及び 7.5%（4/53 例）、24 週時（来院 10）でそれぞれ 8.7%（4/46 例）及び 0%、52 週時でそれぞれ 13.2%（7/53 例）及び 0%であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/45、Table 14.10/31）。

2.7.6.2.2.2.3.13 チョコレート嚢胞の大きさ

比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「チョコレート嚢胞の数」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 66 及び付表 2.7.6.2.a.1- 67 に、「チョコレート嚢胞の大きさ」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 68 及び付表 2.7.6.2.a.1- 69 に示す。

24 週時（来院 10）の「チョコレート嚢胞の数」のベースライン（来院 1）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－0.7±1.4（－1.1～－0.3）及び 0.0±0.8（－0.2～0.3）であった。「チョコレート嚢胞の大きさ」（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群ではベースラインで 32.55±15.69mm、24 週時で 22.50±17.17mm であり、プラセボ群ではベースラインで 28.25±15.79mm、24 週時で 29.38±15.44mm であった。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。一方プラセボ群では、長期継続投与期に本剤へ切替えたため、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数値的に同程度まで縮小した。

ジエノゲスト群では、「チョコレート嚢胞の大きさ」（平均値±SD）は、24 週時（来院 10）で 19.65±14.12mm、52 週時（来院 17）で 21.60±17.42mm であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 16.1.9.1.4/4、16.1.9.1.4/8）。

2.7.6.2.2.2.3.14 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 週時（来院 10）及び長期継続投与期の最初の来院時（来院 11）の「血清エストラジオール濃度」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 70 及び付表 2.7.6.2.a.1- 71 に、「血清エストラジオール濃度が 27.2pg/mL 以上の被験者の割合」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 72 及び付表 2.7.6.2.a.1- 73 に、「血清プロゲステロン濃度」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 74 及び付表 2.7.6.2.a.1- 75 に、「血清プロゲステロン濃度が 1.57ng/mL 以上の被験者の割合」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 76 及び付表 2.7.6.2.a.1- 77 に示す。

24 週時（来院 10）での「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プラセボ群でそれぞれ－103.15±94.81pg/mL（－125.5～－76.7pg/mL）及び 6.37±163.74pg/mL（－24.1～38.1pg/mL）であった。24 週時での「血清エストラジオール濃度が 27.2pg/mL 未満（卵胞成熟の閾値）の被験者の割合」は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 88.5％（92/104 例）及び 7.2％（8/111 例）であった。

24 週時（来院 10）での「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プラセボ群でそれぞれ－8.55±6.30ng/mL（－9.8～－7.4ng/mL）及び－4.79±8.45ng/mL（－6.1～－2.5ng/mL）であった。24 週時での「血清プロゲステロン濃度が 1.57ng/mL 未満（排卵の閾値）の被験者の割合」は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 100.0％（104/104 例）及び 64.9％（72/111 例）であった。

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 週後）においても、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）における結果と同様であった。また、プラセボ群では、本剤への切替え後の来

院 11 では、「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」共に、本剤フレキシブル処方群と数値的に同程度の低下を示した。

ジエノゲスト群では、24 週時（来院 10）での「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－81.47±89.50pg/mL（－108.0～－54.9pg/mL）、24 週時での「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－8.89±5.56ng/mL（－11.9～－7.3ng/mL）であった（5.3.5.1.1 PH-38012/ Table 16.1.9.1.3.2/5、16.1.9.1.3.2/6）。また、24 週時での「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」及び「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、それぞれ 50％及び 95.7％であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/49、Table 14.5/51）。

2.7.6.2.2.2.3.15 子宮内膜厚

比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「子宮内膜厚」を、それぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 78 及び付表 2.7.6.2.a.1- 79 に示す。

24 週時（来院 10）の「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プラセボ群でそれぞれ－6.6±4.1mm（－7.4～－5.8mm）及び－2.3±3.9mm（－3.0～－1.5mm）であった。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。一方プラセボ群では、本剤への切替え後は、本剤フレキシブル処方群と数値的に同程度までの菲薄化が認められた。

ジエノゲスト群では、24 週時（来院 10）及び 52 週時（来院 17）の「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）は、それぞれ－7.6±4.1mm 及び－7.5±4.2mm であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/52、Table 14.10/38）。

2.7.6.2.2.2.3.16 鎮痛薬の使用

比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「鎮痛薬の使用日数」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 80 及び付表 2.7.6.2.a.1- 81 に、「骨盤痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用日数及び錠数」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 82 及び付表 2.7.6.2.a.1- 83 に示す。

24 週での 28 日当たりの「鎮痛薬の使用日数」（平均値±SD）は、来院 9～来院 10 で、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 4.5±3.9 日及び 4.8±4.3 日、28 日当たりの「骨盤痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用日数」（平均値）は、来院 4～来院 10 で、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 3.1～5.1 日及び 3.6～4.4 日であった。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は、本剤フレキシブル処方群では 4.8～5.0 であり、プラセボ群では 8.3～9.0 であった。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。一方プラセボ群では、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数値的に 24 週と同様であった。

ジエノゲスト群では、28 日当たりの「鎮痛薬の使用日数」（平均値±SD）は、来院 9～来院 10 で 5.4±4.3 日、来院 16～来院 17 で 4.5±3.8 日であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/53、Table 14.10/39）。28 日当たりの「骨盤痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用日数」は、来院 4～来院 10 で 2.2～3.9 日、来院 11～来院 17 で 1.6～3.3 日であった。骨盤痛の緩和を目的

とした鎮痛薬の使用錠数は、来院 9～来院 10 で 3.6±3.1 錠、来院 16～来院 17 で 1.8±0.3 錠であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/54、Table 14.10/40）。

2.7.6.2.2.2.3.17 日常活動に対する障害

比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「日常活動に対する障害があった日数」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 84 及び付表 2.7.6.2.a.1- 85 に示し、「日常活動に対する障害の来院ごとの表示」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 86 及び付表 2.7.6.2.a.1- 87 に示す。

17～24 週時（来院 8～来院 10）において、「日常活動に対する障害」が「妨げられた（Moderately）」、「かなり妨げられた（Quite a bit）」及び「極端に妨げられた（Extremely）」に該当する被験者の割合は、本剤フレキシブル処方群では、それぞれ 4.8%、1.9%及び 0.1%であり、プラセボ群では、それぞれ 8.7%、2.5%及び 0.3%であった。また、来院ごとの評価では、17～24 週時において「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、本剤フレキシブル処方群では 38.2～43.9%、プラセボ群では 9.9～13.2%であった。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。一方プラセボ群では、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。

ジエノゲスト群では、「日常活動に対する障害」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、ベースライン観察期（来院 1～来院 4）で 12.3%、17～24 週時（来院 8～来院 10）で 2.0%、48～52 週時（来院 16～来院 17）で 1.1%であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/55、Table 14.10/41）。

2.7.6.2.2.2.3.18 睡眠に対する障害

比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における「睡眠に対する障害があった日数」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 88 及び付表 2.7.6.2.a.1- 89 に示し、「睡眠に対する障害の来院ごとの表示」をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 90 及び付表 2.7.6.2.a.1- 91 に示す。

17～24 週時（来院 8～来院 10）において、「睡眠に対する障害」が「妨げられた（Moderately）」、「かなり妨げられた（Quite a bit）」及び「極端に妨げられた（Extremely）」に該当する被験者の割合は、本剤フレキシブル処方群では、それぞれ 2.5%、1.2%及び 0.1%であり、プラセボ群では、それぞれ 4.5%、1.4%及び 0.2%であった。また、来院ごとの評価において、17～24 週時における「全く妨げられなかった（Not at all）」被験者は、本剤フレキシブル処方群では 60.0～67.5%、プラセボ群では 31.5～33.9%であった。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。一方プラセボ群では、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。

ジエノゲスト群では、「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、ベースライン観察期（来院 1～来院 4）で 6.4%、17～24 週時（来院 8～来院 10）で 0.8%、48～52 週時（来院 16～来院 17）で 0.4%であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/57、Table 14.10/43）。

2.7.6.2.2.2.3.19 治療が有効であった被験者の割合

比較試験期（24 週）における「治療が有効であった被験者の割合」を付表 2.7.6.2.a.1- 92 に示す。

24 週時の「治療が有効であった被験者の割合」〔平均値（95%CI）〕は、「VAS 値がベースラインから 17mm 以上低下した被験者の割合」では本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 79.8%（71.3～86.8%）及び 32.5%（24.1～41.8%）、「17～24 週の VAS 値が 40mm 未満の被験者の割合」ではそれぞれ 53.5%（43.9～62.9%）及び 12.8%（7.4～20.3%）、「VAS 値がベースラインから 17mm 以上低下、かつ 17～24 週の VAS 値が 40mm 未満の被験者の割合」はそれぞれ 50.9%（41.3～60.4%）及び 12.0%（6.7～19.3%）であった。。

ジエノゲスト群では、24 週時における「VAS 値がベースラインから 17mm 以上低下した被験者の割合」は 90.0%、「17～24 週の VAS 値が 40mm 未満の被験者の割合」は 74.0%、「VAS 値がベースラインから 17mm 以上低下、かつ 17～24 週の VAS 値が 40mm 未満の被験者の割合」は 72.0%であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/59）。

2.7.6.2.2.2.3.20 臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕

24 週時及び 52 週時の「臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕」を、それぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 93 及び付表 2.7.6.2.a.1- 94 に示す。

24 週時の「臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕」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及びプラセボ群でそれぞれ 48.5%（63/130 例）及び 7.9%（10/126 例）であった。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。一方プラセボ群では、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。

ジエノゲスト群では、「臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕」で「著明な改善」又は「改善」であった被験者は、24 週時及び 52 週時共に 60.4%であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/60、Table 14.10/45）。

2.7.6.2.2.2.3.21 臨床的全般満足度（被験者の評価）

24 週時及び 52 週時における「臨床的全般満足度（被験者の評価）」を、それぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 95 及び付表 2.7.6.2.a.1- 96 に示す。

24 週時の「臨床的全般満足度（被験者の評価）」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及びプラセボ群でそれぞれ 43.1%（56/130 例）及び 10.3%（13/126 例）であった。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。一方プラセボ群では、本剤への切替え後は、本剤フレキシブル処方群と数値的に同程度にまで高い評価となった。

ジエノゲスト群では、「臨床的全般満足度（被験者の評価）」が「著しく満足」又は「大変満足」であった被験者は、24 週時で 58.5%、52 週時で 71.7%であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/61、Table 14.10/46）。

2.7.6.2.2.2.4 部分集団解析

(1) 人口統計学的及びその他のベースライン特性による解析

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（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に関する部分集団解析を行った（表 2.7.6.2- 8）。

部分集団解析では、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みられなかった。

ジエノゲストの結果は、5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/7～14.5/20 に示す。

表 2.7.6.2- 8 部分集団における最も高度な骨盤痛のベースラインからの変化（24 週、FAS）

Subgroups	Change from Baseline at Treatment comparison phase Visit 8-10					
	BAY 86-5300			Placebo		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Age						
<30	31	-40.0	20.3	20	-8.4	16.0
30 - 39	41	-38.9	25.3	63	-11.0	19.4
>= 40	42	-31.9	24.8	34	-11.3	16.9
Weight						
< 50kg	43	-31.9	22.8	41	-16.3	18.6
>= 50kg	71	-39.5	24.3	76	-7.6	17.1
Medical history excluding endometriosis						
No	9	-42.8	19.1	7	-20.3	21.9
Yes	105	-36.1	24.3	110	-10.0	17.7
Pregnancy history						
No	69	-37.5	23.5	62	-10.2	17.8
Yes	45	-35.3	24.7	55	-11.2	18.5
Birth history						
No	73	-37.5	23.4	72	-10.4	17.2
Yes	41	-35.0	25.0	45	-11.0	19.6
Clinical symptom						
Dysmenorrhea	71	-35.2	19.8	81	-10.9	17.3
Pelvic pain not related to menses	53	-30.5	22.5	48	-7.0	15.8
Dyspareunia	32	-32.1	20.5	36	-9.4	16.6
Baseline serum estradiol level						
>= 27.2 pg/mL	108	-37.1	24.2	111	-10.4	18.0
< 27.2 pg/mL	6	-28.8	16.8	6	-15.0	20.4
Baseline serum progesterone levelmL						
>= 1.57 ng/mL	94	-35.8	25.2	95	-10.5	18.5
< 1.57 ng/mL	20	-40.4	16.9	22	-11.3	16.4
Diagnostics for endometriosis						
Clinical symptoms	76	-34.1	22.9	86	-10.5	17.5
Other than clinical symptoms	35	-41.2	26.0	25	-11.8	20.9
Laparoscopy/laparotomy	3	-48.7	18.5	6	-7.8	16.0
Uterine fibroid visualized						
No	78	-37.4	25.2	83	-9.8	17.1
Yes	36	-34.9	21.0	34	-12.8	20.3
Suspicion of adenomyosis						
No	72	-37.9	24.0	78	-10.1	17.4
Yes	42	-34.5	24.0	39	-11.8	19.5
Prior pain relief medication to reduce pelvic pain or back pain						
No	8	-32.5	35.7	6	-25.8	23.6
Yes	85	-36.3	24.1	94	-9.9	17.5
Unknown	21	-39.3	18.3	17	-9.6	17.7

SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/9 - 14.2/22

(2) ベースラインにおける VAS 値による解析

比較試験期（24 週）における、ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛を表 2.7.6.2- 9（FAS）及び付表 2.7.6.2.a.1- 97（PPS）に、ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛を表 2.7.6.2- 10（FAS）及び付表 2.7.6.2.a.1- 98（PPS）に示す。治験薬投与期（52 週）における、ベースラインでの VAS 値が

60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛を付表 2.7.6.2.a.1- 99（FAS）及び付表 2.7.6.2.a.1- 101（PPS）に、ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛を付表 2.7.6.2.a.1- 100（FAS）及び付表 2.7.6.2.a.1- 102（PPS）に示す。

比較試験期（24 週）の 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（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－1.4±18.9mm（－10.2～7.5mm）及び－12.6±17.4mm（－16.1～－9.1mm）であり、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数値的に大きな低下を示した。ベースラインでの骨盤痛の症状がより高度な被験者（VAS 値が 60mm 以上）の集団の変化量は、より軽度な被験者（VAS 値が 60mm 未満）の集団の変化量を数値的に上回っていた。なお、PPS における結果も FAS と同様であった。52 週における結果は、本剤フレキシブル処方群では 24 週の結果とほぼ同程度であった。一方プラセボ群では、24 週以降に本剤に切替えたため、最も高度な骨盤痛は大きく低下し、その変化量は VAS 値が 60mm 未満の集団に比べて 60mm 以上の集団において、より大きい傾向が認められた。

ジエノゲストの結果は付表 2.7.6.2.a.1- 103～付表 2.7.6.2.a.1- 110 に示す。

表 2.7.6.2- 9　ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（24 週、FAS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=24)	Baseline phase Visit 1-4	24	53.3	5.0				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	22	29.5	22.0	22	-23.7	21.9	-33.4, -14.0
Placebo (N=21)	Baseline phase Visit 1-4	21	53.4	4.6				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	20	51.8	19.5	20	-1.4	18.9	-10.2, 7.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/5

表 2.7.6.2- 10　ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（24 週、FAS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=106)	Baseline phase Visit 1-4	106	82.6	13.0				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	92	43.1	25.2	92	-39.7	23.4	-44.6, -34.9
Placebo (N=107)	Baseline phase Visit 1-4	107	82.5	12.2				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	97	69.4	21.2	97	-12.6	17.4	-16.1, -9.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/6

2.7.6.2.2.3 安全性の結果

2.7.6.2.2.3.1 治験薬の曝露状況

比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における治験薬の投与期間をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 111 及び付表 2.7.6.2.a.1- 112 に示し、治験薬の投与錠数をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 113 及び付表 2.7.6.2.a.1- 114 に示す。

比較試験期（24 週）において、治験薬の投与期間（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 136.5±36.2 日及び 140.6±28.9 日であり、群間で大きな差は認められなかった。治験薬の投与期間区分別では、両群共に 141～168 日の被験者が最も多かった（それぞれ 70.8%及び 74.2%）。ジエノゲスト群では、治験薬の投与期間（平均値±SD）は、157.1±31.5 日であった。

治験薬投与期（52 週）では、治験薬の投与期間（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 266.1±106.8 日及び 280.3±87.7 日であり、群間で大きな差は認められなかった。治験薬の投与期間区分別では、両群共に 309～336 日の被験者が最も多かった（それぞれ 33.1%及び 46.9%）。ジエノゲスト群では、治験薬の投与期間（平均値±SD）は、325.6±93.4 日であった。

比較試験期（24 週）において、治験薬の投与錠数（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 136.3±36.3 錠及び 139.4±29.8 錠であり、群間で大きな差は認められなかった。ジエノゲスト群では、治験薬の投与錠数（平均値±SD）は、310.5±62.7 錠であった。

治験薬投与期（52 週）では、治験薬の投与錠数（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 265.7±106.7 錠及び 277.8±89.6 錠であり、群間で大きな差は認められなかった。ジエノゲスト群では、治験薬の投与錠数（平均値±SD）は、644.9±185.6 錠であった。

2.7.6.2.2.3.2 有害事象の要約

有害事象のうち、治験薬の初回投与後から最終投与の 38 日後までに発現又は悪化したあらゆる事象を TEAE とした。有害事象は、MedDRA version 17.1 で読み替えた。

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群の、比較試験期（24 週）における TEAE の要約及び有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.6.2- 11 及び付表 2.7.6.2.a.1- 115 に示し、治験薬投与期（52 週）における TEAE の要約及び有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.6.2- 12 及び付表 2.7.6.2.a.1- 116 に示す。また、ジエノゲスト群の比較試験期（24 週）における TEAE の要約及び有害事象の要約をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 117 及び付表 2.7.6.2.a.1- 118 に、治験薬投与期（52 週）における TEAE の要約及び有害事象の要約をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 119 及び付表 2.7.6.2.a.1- 120 に示す。

比較試験期（24 週）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）に、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）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における 1 例にのみ認められた。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 は、プラセボ群〔1.6%（2/128 例）〕に比べ本剤フレキシブル処方群〔9.2%（12/130 例）〕でより高い割合で認められた。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。

ジエノゲスト群において、比較試験期（24 週）における TEAE の発現割合は 84.9%（45/53 例）、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 62.3%（33/53 例）であった。TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象、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。

治験薬投与期（52 週）において、TEAE は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群（長期継続投与期では本剤に切替え）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、発現の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。

ジエノゲスト群において、治験薬投与期（52 週）における TEAE の発現割合は 98.1%（52/53 例）、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 66.0%（35/53 例）であった。TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象、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。

2.7.6.2

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 34 of 60

表 2.7.6.2- 11 TEAE の要約（24 週、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 2.7.6.2- 12 TEAE の要約（52 週、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

2.7.6.2.2.3.3 TEAE

(1) TEAE

比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）に、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群のいずれかの群で 2%以上に発現した TEAE をそれぞれ表 2.7.6.2- 13 及び表 2.7.6.2- 14 に、すべての TEAE をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 121 及び付表 2.7.6.2.a.1- 122 に示す。また、ジエノゲスト群について、比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）において、2%以上の被験者に発現した TEAE をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 123 及び付表 2.7.6.2.a.1- 124 に、すべての TEAE をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 121 及び付表 2.7.6.2.a.1- 122 に示す。

比較試験期（24 週）において、5%以上の被験者に発現した TEAE は、本剤フレキシブル処方群で鼻咽頭炎 26.2%（34 例）、性器出血 21.5%（28 例）、頭痛 16.9%（22 例）、悪心 11.5%（15 例）、プラスミノーゲン増加 11.5%（15 例）、不正子宮出血 7.7%（10 例）であり、プラセボ群で鼻咽頭炎 29.7%（38 例）、頭痛 15.6%（20 例）、下痢及び出血性卵巣嚢胞[a)]がそれぞ

a)「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。

れ 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。ジエノゲスト群で 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 5.7%（3 例）、胃腸炎 5.7%（3 例）であった。

治験薬投与期（52 週）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それぞれ 5.4%（7 例）であった。プラセボ群（長期継続投与期では本剤に切替え）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複合体増加がそれぞれ 8.6%（11 例）、上腹部痛、胃腸炎及びプラスミノーゲン増加がそれぞれ 7.0%（9 例）、凝固検査異常及び子宮平滑筋腫がそれぞれ 5.5%（7 例）であり、本剤フレキシブル処方群と同様の傾向であった。ジエノゲスト群で 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 5.7%（3 例）、咽頭炎 5.7%（3 例）、背部痛 5.7%（3 例）であった。

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。

2.7.6.2

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 37 of 60

表 2.7.6.2- 13 いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した TEAE（24 週、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

2.7.6.2

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 38 of 60

表 2.7.6.2- 14 いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した TEAE（52 週、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 2.7.6.2- 14 いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した TEAE（52 週、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) 治験薬と関連のある TEAE

比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）に、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群のいずれかの群で 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある TEAE をそれぞれ表 2.7.6.2- 15 及び表 2.7.6.2- 16 に、すべての治験薬と関連のある TEAE をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 121 及び付表 2.7.6.2.a.1- 122 に示す。また、ジエノゲスト群において、比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）に、2%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある TEAE をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 125 及び付表 2.7.6.2.a.1- 126 に、すべての治験薬と関連のある TEAE をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 121 及び付表 2.7.6.2.a.1- 122 に示す。

比較試験期（24 週）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、本剤フレキシブル処方群で性器出血 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）、頭痛 6.2%（8 例）であり、プラセボ群では、当該 TEAE はなかった。ジエノゲスト群で 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 30.2%（16 例）、不正子宮出血 22.6%（12 例）であった。

治験薬投与期（52 週）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 5.4%（7 例）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加 5.4%（7 例）であった。プラセボ群（長期継続投与期では本剤に切替え）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）であり、本剤フレキシブル処方群と同様の傾向であった。ジエノゲスト群で 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 32.1%（17 例）、不正子宮出血 24.5%（13 例）、頭痛 5.7%（3 例）であった。

表 2.7.6.2- 15 いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した、治験薬と関連のある TEAE（24 週、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		74 (56.9%)	28 (21.9%)	102 (39.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14 (10.8%)	4 (3.1%)	18 (7.0%)
Nausea	悪心	13 (10.0%)	3 (2.3%)	16 (6.2%)
Investigations	臨床検査	22 (16.9%)	5 (3.9%)	27 (10.5%)
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	14 (10.8%)	0	14 (5.4%)
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%)
Nervous system disorders	神経系障害	12 (9.2%)	7 (5.5%)	19 (7.4%)
Headache	頭痛	8 (6.2%)	5 (3.9%)	13 (5.0%)
Somnolence	傾眠	3 (2.3%)	2 (1.6%)	5 (1.9%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	46 (35.4%)	11 (8.6%)	57 (22.1%)
Breast pain	乳房痛	3 (2.3%)	0	3 (1.2%)
Genital haemorrhage	性器出血	28 (21.5%)	4 (3.1%)	32 (12.4%)
Menorrhagia	月経過多	4 (3.1%)	1 (0.8%)	5 (1.9%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	10 (7.7%)	4 (3.1%)	14 (5.4%)

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: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.1/5

表 2.7.6.2- 16 いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した、治験薬と関連のある TEAE (52 週、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		86 (66.2%)	78 (60.9%)	164 (63.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	16 (12.3%)	15 (11.7%)	31 (12.0%)
Nausea	悪心	15 (11.5%)	13 (10.2%)	28 (10.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.6%)	1 (0.8%)	7 (2.7%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.3%)	1 (0.8%)	4 (1.6%)
Investigations	臨床検査	38 (29.2%)	27 (21.1%)	65 (25.2%)
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	23 (17.7%)	9 (7.0%)	32 (12.4%)
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%)	10 (7.8%)	17 (6.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	15 (11.5%)	9 (7.0%)	24 (9.3%)
Headache	頭痛	12 (9.2%)	8 (6.3%)	20 (7.8%)
Somnolence	傾眠	3 (2.3%)	2 (1.6%)	5 (1.9%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	52 (40.0%)	46 (35.9%)	98 (38.0%)
Breast pain	乳房痛	3 (2.3%)	0	3 (1.2%)
Genital haemorrhage	性器出血	31 (23.8%)	27 (21.1%)	58 (22.5%)
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%)

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: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.1/5

(3) 重症度別 TEAE

比較試験期（24 週）に発現した 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。転帰は、肺塞栓症は回復、深部静脈血栓症は軽快であった（深部静脈血栓症の転帰は、後の追跡調査で回復となった）（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.1/9、Listing 16.2.7.1.1/1）。ジエノゲスト群では、最大重症度が軽度及び中等度の TEAE の発現割合は、それぞれ 79.2%（42 例）及び 5.7%（3 例）であり、高度な TEAE は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.1/9）。

治験薬投与期（52 週）では、最大重症度が高度の TEAE が、比較試験期（24 週）に本剤フレキシブル処方群の 1 例に認められた肺塞栓症及び深部静脈血栓症以外に、長期継続投与期にプラセボ群（長期継続投与期では本剤に切替え）の 2 例（気胸及び深部静脈血栓症が各 1 例）に認められた。気胸は治験薬と関連なし、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（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）。その他の

TEAE の最大重症度は軽度又は中等度であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.1/9、Listing 16.2.7.1.2/1）。ジエノゲスト群では、最大重症度が軽度及び中等度の TEAE の発現割合は、それぞれ 88.7%（47 例）及び 9.4%（5 例）であり、高度な TEAE は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.11.1/9）。

2.7.6.2.2.3.4 死亡

本試験において、死亡例は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.2/1、14.6.2/1、14.9.2/1、14.11.2/1）。

2.7.6.2.2.3.5 重篤な有害事象

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群について、比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における重篤な有害事象一覧を、それぞれ表 2.7.6.2- 17 及び表 2.7.6.2- 18 に示す。また、重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.2.a.2 に示し、重篤な有害事象を発現した被験者におけるすべての有害事象の一覧を付表 2.7.6.2.a.1- 127 に示す。

治験薬投与期（52 週）において、4 例に重篤な TEAE が認められた。なお、TEAE 以外の重篤な有害事象は 3 例に認められた。比較試験期（24 週）における重篤な TEAE は、本剤フレキシブル処方群 1 例に認められた肺塞栓症及び深部静脈血栓症であり、いずれも治験薬との関連性ありと判断された。長期継続投与期における重篤な TEAE は、本剤に切替え後のプラセボ群の 3 例に認められた気胸、出血性卵巣嚢胞[c)]及び深部静脈血栓症であった。このうち、深部静脈血栓症は治験薬との関連性ありと判断され、その他の事象はいずれも治験薬との関連性なしと判断された。

ジエノゲスト群では、重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.2/2、14.11.2/2）。

---

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。

表 2.7.6.2- 17 重篤な有害事象一覧（24 週、FAS）

Treatment group	Unique Subject Identifier/Age/ Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Intensity	Related to study drug	Related to protocol-required procedure	Reason for seriousness	Onset/stop date (study day)	Duration (days)	Action taken	Other specific treatment of adverse event	Outcome/ specify
BAY 86-5300	154572003000 17/29/F/A	Vascular disorders/ Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症）/ Deep vein thrombosis	Y	SEVERE	Y	N	Requires or Prolongs Hospitalization	23AUG2013/98, 06SEP2013/112	15	NOT APPLICABLE		RECOVERING/ RESOLVING
		Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Pulmonary embolism（肺塞栓症）/Pulmonary embolism and thrombosis	Y	SEVERE	Y	N	Requires or Prolongs Hospitalization	23AUG2013/98, 02SEP2013/108	11	NOT APPLICABLE		RECOVERED/RESOLVED
	154572003300 12/26/F/A	Infections and infestations/Peritonitis（腹膜炎）/Suspicion of Pelvic Peritonitis	N	MILD	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	02AUG2013/-60, 08AUG2013/-54	7	NOT APPLICABLE		RECOVERED/RESOLVED
Placebo	154572001800 01/45/F/A	Gastrointestinal disorders/Tooth impacted（埋伏歯）/Lower right No.8 level impacted tooth	N	MODERATE	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	06MAR2013/-8, 18MAR2013/5	13	DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RESOLVED
	154572001900 18/22/F/A	Reproductive system and breast disorders/Ovarian haemorrhage（卵巣出血）/Ovarian hemorrhage	N	MILD	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	24MAR2013/-60, 28MAR2013/-56	5	NOT APPLICABLE	NONE	RECOVERED/RESOLVED

AE: adverse event, SOC: System organ class

A: Asian, F: Female

If AE started on or before end of drug administration, study day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset date of AE minus medication start date) plus 1 day.

If AE started after end of drug administration, the study day is calculated from the last day of study drug administration (onset date of AE minus end date of medication).

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.2/2

表 2.7.6.2- 18 重篤な有害事象一覧（52 週、FAS）

Treatment group	Unique Subject Identifier/Age/Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Intensity	Related to study drug	Related to protocol-required procedure	Reason for seriousness	Onset/stop date (study day)	Duration (days)	Action taken	Other specific treatment of adverse event	Outcome/ specify	Occurred after switching to BAY 86-5300
BAY 86-5300	15457200300017/29/F/A	Vascular disorders/Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症）/Deep vein thrombosis	Y	SEVERE	Y	N	Requires or Prolongs Hospitalization	23AUG2013/98, 06SEP2013/112	15	NOT APPLICABLE		RECOVERING/RESOLVING	
		Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Pulmonary embolism（肺塞栓症）/Pulmonary embolism and thrombosis	Y	SEVERE	Y	N	Requires or Prolongs Hospitalization	23AUG2013/98, 02SEP2013/108	11	NOT APPLICABLE		RECOVERED/RESOLVED	
	15457200330012/26/F/A	Infections and infestations/Peritonitis（腹膜炎）/Suspicion of Pelvic Peritonitis	N	MILD	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	02AUG2013/-60, 08AUG2013/-54	7	NOT APPLICABLE		RECOVERED/RESOLVED	
Placebo	15457200070006/39/F/A	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Pneumothorax（気胸）/Right pneumothorax	Y	SEVERE	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	23JAN2014/370, 29JAN2014/376	7	NOT APPLICABLE	OTHER	RECOVERING/RESOLVING	Y
	15457200160002/34/F/A	Reproductive system and breast disorders/Haemorrhagic ovarian cyst（出血性卵巣嚢胞）/Right ovarian chocolate cyst worsening	Y	MODERATE	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	09OCT2013/203, 15OCT2013/209	7	NOT APPLICABLE	OTHER	RECOVERED/RESOLVED	
	15457200180001/45/F/A	Gastrointestinal disorders/Tooth impacted（埋伏歯）/Lower right No.8 level impacted tooth	N	MODERATE	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	06MAR2013/-8, 07MAR2013/-7	2	NOT APPLICABLE		RECOVERING/RESOLVING	

2.7.6.2

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 45 of 60

表 2.7.6.2- 18 重篤な有害事象一覧（52 週、FAS）（続き）

Treatment group	Unique Subject Identifier/Age/ Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Intensity	Related to study drug	Related to protocol-required procedure	Reason for seriousness	Onset/stop date (study day)	Duration (days)	Action taken	Other specific treatment of adverse event	Outcome/ specify	Occurred after switching to BAY 86-5300
	15457200190018/22/F/A	Reproductive system and breast disorders/Ovarian haemorrhage（卵巣出血）/Ovarian hemorrhage	N	MILD	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	24MAR2013/ -60, 28MAR2013/ -56	5	NOT APPLICABLE	NONE	RECOVERED/ RESOLVED	
	15457200300001/45/F/A	Vascular disorders/Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症）¥/Deep vein thrombosis	Y	SEVERE	Y	N	Requires or Prolongs Hospitalization	21SEP2013/270, 05OCT2013/284	15	DRUG WITHDRAWN		RECOVERING/RESOLVING	Y

AE: adverse event, SOC: System organ class

A: Asian, F: Female

If AE started on or before end of drug administration, study day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset date of AE minus medication start date) plus 1 day.

If AE started after end of drug administration, the study day is calculated from the last day of study drug administration (onset date of AE minus end date of medication).

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.2/2

2.7.6.2.2.3.6 その他の重要な有害事象

(1) 治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬投与期（52 週）における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）、プラセボ群で 10.2%（13 例）であった。このうち、比較試験期（24 週）に認められた当該 TEAE は本剤フレキシブル処方群で 12 例、プラセボ群で 2 例であった。治験薬投与期（52 週）においてプラセボ群で認められた当該 TEAE の多く（11/13 例）は、本剤に切替え後の事象であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.1/8、14.9.1/8）。

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は、凝固検査異常が 3.1%（4 例）、フィブリン D ダイマー増加が 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複合体増加がそれぞれ 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それぞれ 0.8%（1 例）であった。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)]がそれぞれ 0.8%（1 例）であり、本剤に切替え後では、凝固検査異常が 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それぞれ 0.8%（1 例）であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.1/8、14.9.1/8）。

ジエノゲスト群では、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.11.2/3）。

2.7.6.2.2.4 妊娠検査

いずれの投与群でも、比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）中、妊娠検査が陽性となった被験者はいなかったが、プラセボ群の 1 例で追跡期間中に妊娠が判明した（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.3/1、14.6.3/1、14.9.3/1、14.11.3/1）。

妊娠した女性（被験者番号：200190016）は 26 歳で、2013 年 5 月 2 日から 2013 年 10 月 14 日までプラセボを服用し、2013 年 10 月 19 日から 2014 年 4 月 22 日まで本剤を服用した。妊娠が確定したのは 2014 年 6 月 4 日で、受胎日は 2014 年 5 月 14 日（治験薬の最終投与日から 3 週間後）と推定された。

2.7.6.2.2.5 臨床検査

本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群において、比較試験期（24 週）に臨床検査値が異常高値及び異常低値を示した被験者の割合を、それぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 128 及び付表 2.7.6.2.a.1- 129 に示し、治験薬投与期（52 週）に異常高値及び異常低値を示した被験者の割合を、それぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 130 及び付表 2.7.6.2.a.1- 131 に示す。

---

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。

比較試験期（24 週）に、いずれかの群で異常高値を示した被験者の割合が 20%以上の臨床検査項目は、プラスミノーゲン活性（本剤フレキシブル処方群 81.5%、プラセボ群 46.7%）、トリグリセリド（本剤フレキシブル処方群 37.2%、プラセボ群 12.8%）、トロンビン-アンチトロンビンⅢ複合体（本剤フレキシブル処方群 35.0%、プラセボ群 31.8%）、プロテイン C（本剤フレキシブル処方群 33.1%、プラセボ群 5.7%）及び D ダイマー（本剤フレキシブル処方群 21.1%、プラセボ群 9.1%）であった。ジエノゲスト群で異常高値を示した被験者の割合が 20%以上の臨床検査項目は、プラスミノーゲン活性（50.0%）及びトロンビン-アンチトロンビンⅢ複合体（21.4%）であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.4/1）。本剤フレキシブル処方群の来院 5、来院 6 及び来院 10 で血清カリウム値が高値を示した被験者が 1～2 名（1.0～1.6%）認められたが（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.4/3）、血清カリウム値の平均値に臨床的に意味のある増加は認められなかった。

比較試験期（24 週）に、いずれかの群で異常低値を示した被験者の割合が 20%以上の臨床検査項目は、活性化部分トロンボプラスチン時間（本剤フレキシブル処方群 36.0%、プラセボ群 16.7%）、鉄（本剤フレキシブル処方群 25.5%、プラセボ群 45.2%）、アルカリホスファターゼ（本剤フレキシブル処方群 23.3%、プラセボ群 2.5%）及びトリグリセリド（本剤フレキシブル処方群 4.4%、プラセボ群 36.6%）であった。ジエノゲスト群で異常低値を示した被験者の割合が 20%以上の臨床検査項目は、トリグリセリド（54.3%）及び鉄（28.9%）であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.4/2）。

治験薬投与期（52 週）に、いずれかの群で異常高値を示した被験者の割合が 20%以上の臨床検査項目は、プラスミノーゲン活性（本剤フレキシブル処方群 81.5%、プラセボ群 73.3%）、トリグリセリド（本剤フレキシブル処方群 51.3%、プラセボ群 37.6%）、トロンビン-アンチトロンビンⅢ複合体（本剤フレキシブル処方群 49.5%、プラセボ群 51.8%）、プロテイン C（本剤フレキシブル処方群 45.2%、プラセボ群 28.7%）、D ダイマー（本剤フレキシブル処方群 30.9%、プラセボ群 28.1%）及びコレステロール（本剤フレキシブル処方群 19.0%、プラセボ群 24.8%）であった。ジエノゲスト群で異常高値を示した被験者の割合が 20%以上の臨床検査項目は、プラスミノーゲン活性（50.0%）及びトロンビン-アンチトロンビンⅢ複合体（47.6%）であった（5.3.5.1.1 PH-38012/14.11.4/1）。本剤フレキシブル処方群の来院 5、来院 6、来院 10、来院 12、来院 13 及び来院 17 で血清カリウム値が高値を示した被験者が 1～2 名（1.0～1.6%）認められたが（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.4/3）、血清カリウム値の平均値に臨床的に意味のある増加は認められなかった。

治験薬投与期（52 週）に、いずれかの群で異常低値を示した被験者の割合が 20%以上の臨床検査項目は、活性化部分トロンボプラスチン時間（本剤フレキシブル処方群 42.3%、プラセボ群 35.8%）、鉄（本剤フレキシブル処方群 33.7%、プラセボ群 52.4%）、プロテイン S（本剤フレキシブル処方群 31.5%、プラセボ群 23.6%）、アルカリホスファターゼ（本剤フレキシブル処方群 25.6%、プラセボ群 23.0%）、血中尿素窒素（本剤フレキシブル処方群 21.8%、プラセボ群 15.4%）及びトリグリセリド（本剤フレキシブル処方群 6.7%、プラセボ群 40.6%）であった。ジエノゲスト群で異常低値を示した被験者の割合が 20%以上の臨床検査項目は、トリグリセリド（57.1%）、鉄（37.8%）、活性化部分トロンボプラスチン時間（25.0%）及びコレステロール（21.3%）であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.11.4/2）。

2.7.6.2.2.6 尿検査

比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）において、いずれの投与群でも尿検査の項目に、臨床的に問題となる変化は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.4/42、14.6.4/42、14.9.4/42、14.11.4/42）。

2.7.6.2.2.7 バイタルサイン、体重、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.2.2.7.1 バイタルサイン及び体重

比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）において、いずれの投与群でもバイタルサイン（血圧、脈拍）及び体重に、臨床的に問題となる変化は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.5/1～14.3.5/4、14.6.5/1～14.6.5/4、14.9.5/1～14.9.5/4、14.11.5/1～14.11.5/4）。

2.7.6.2.2.7.2 その他の安全性評価

2.7.6.2.2.7.2.1 婦人科的検査（乳房検査、双合診、TVUS）

比較試験期（24 週）において、婦人科的検査で臨床的に重要な所見が認められた被験者は、乳房検査では、来院 1（ベースライン）で本剤フレキシブル処方群 5 例及びプラセボ群 2 例、来院 10 でそれぞれ 5 例及び 5 例であった。双合診では、来院 1 でそれぞれ 1 例及び 0 例、来院 10 でそれぞれ 1 例及び 0 例であった。TVUS では、来院 1 でそれぞれ 1 例及び 3 例、来院 10 でそれぞれ 5 例及び 10 例であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.5/5、14.3.5/6、14.3.5/7）。ジエノゲスト群において、婦人科的検査で臨床的に重要な所見が認められた被験者は、乳房検査では来院 1 で 2 例、来院 10 で 2 例、双合診では、来院 1 で 1 例、来院 10 で 0 例、TVUS では、来院 1 で 0 例、来院 10 で 2 例であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.5/5、14.6.5/6、14.6.5/7）。

治験薬投与期（52 週）において、婦人科的検査で臨床的に重要な所見が認められた被験者は、乳房検査では、来院 1（ベースライン）で本剤フレキシブル処方群 5 例及びプラセボ群 2 例、来院 17（又は投与中止時）でそれぞれ 7 例及び 6 例であった。双合診では、来院 1 でそれぞれ 1 例及び 0 例、来院 17 でそれぞれ 0 例及び 0 例であった。TVUS では、来院 1 でそれぞれ 1 例及び 3 例、来院 17 で、それぞれ 10 例及び 19 例であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/5、14.9.5/6、14.9.5/7）。ジエノゲスト群において、婦人科的検査で臨床的に重要な所見が認められた被験者は、乳房検査では来院 1 で 2 例、来院 17 で 2 例、双合診では、来院 1 で 1 例、来院 17 で 0 例、TVUS では、来院 1 で 0 例、来院 17 で 5 例であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.11.5/5、14.11.5/6、14.11.5/7）。

2.7.6.2.2.7.2.2 骨密度検査

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 及び来院 17（又は投与中止時）で、来院 4（ベースライン）からの大きな変化は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.5/8、14.9.5/8）。ジエノゲスト群では、来院 4 からの変化量（平均値±SD）が来院 10 で

0.0115±0.0799g/cm^2、来院 17 で 0.0059±0.0739g/cm^2 であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.5/8、14.11.5/8）。

2.7.6.2.2.7.2.3 月経再来までの日数

比較試験期（24 週）及び治験薬投与期（52 週）における、治験薬投与終了後から月経再来までの期間を、それぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 132 及び付表 2.7.6.2.a.1- 133 に示す。

比較試験期（24 週）において、治験薬投与終了後から月経再来までの期間（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群で 32.6±8.0 日、プラセボ群で 35.8±9.0 日であった。

治験薬投与期（52 週）では、治験薬投与終了後から月経再来までの期間（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群で 33.3±10.4 日、プラセボ群で 34.4±10.0 日であった。

ジエノゲスト群では、治験薬投与終了後から月経再来までの期間（平均値±SD）は、比較試験期（24 週）では 29.5±3.6 日、治験薬投与期（52 週）では 30.8±5.0 日であった（5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.5/9、14.11.5/9）。

2.7.6.2.2.7.2.4 月経／性器出血

すべての被験者は、治験依頼者が提供する eDiary に出血事象を記録した。出血の程度は以下に示されているように定義し、分類した（表 2.7.6.2- 19 及び表 2.7.6.2- 20）。

表 2.7.6.2- 19 性器出血の程度分類

コード	分類	定義
1	無	出血がない
2	点状	被験者の経験から以前の通常の月経よりも出血量が少なく、生理用品（パンティーライナーは除く）を必要としない程度
3	軽度	被験者の経験から以前の通常の月経よりも出血量は少ないが、生理用品を必要とする程度
4	正常	被験者の経験から以前の通常の月経と同程度の出血量
5	高度	被験者の経験から以前の通常の月経よりも出血量が多い

表 2.7.6.2- 20 出血又は点状出血の発現及び点状出血のみの発現に関する定義

コード	区分	定義
出血の程度 2～5	出血又は点状出血の発現期間	前後に 2 日以上の出血がない期間がある、1 日以上の出血又は点状出血がある期間をいう。
出血の程度 2	点状出血のみの発現期間	前後に 2 日以上の出血がない期間がある、1 日以上の点状出血がある期間をいう。
出血の程度 1	出血がない期間	前後に 1 日以上の出血又は点状出血がある、出血又は点状出血がない期間をいう。

月経／性器出血の評価結果を表 2.7.6.2- 21 にまとめた。

表 2.7.6.2- 21 月経／性器出血のまとめ（参照期間：90 日）（24 週、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
1 点状出血又は出血の発現日数									
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	27.4	14.7	5	17.0	23.0	36.0	69
	2	71	20.2	13.0	0	12.0	20.0	24.0	73
Placebo (N=128)	1	86	25.1	8.2	12	20.0	23.0	28.0	59
	2	80	22.5	10.6	6	17.0	20.5	26.0	81
Dienogest (N=53)	1	28	43.4	21.3	3	26.5	38.0	66.5	81
	2	32	26.1	25.8	0	5.5	17.5	40.0	89
2 出血（点状出血を除く）の発現日数									
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	17.2	9.2	3	11.0	16.0	21.0	49
	2	71	11.3	8.8	0	5.0	10.0	17.0	59
Placebo (N=128)	1	86	19.2	6.0	8	15.0	19.0	21.0	41
	2	80	16.9	7.9	4	12.5	16.0	20.0	59
Dienogest (N=53)	1	28	22.0	11.9	2	15.0	21.5	28.0	55
	2	32	7.6	11.2	0	0.0	3.5	10.0	50
3 点状出血のみの発現日数									
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	10.2	8.4	0	4.0	8.0	14.0	38
	2	71	9.0	8.1	0	4.0	7.0	11.0	42
Placebo (N=128)	1	86	6.0	5.1	0	3.0	5.0	8.0	27
	2	80	5.6	5.7	0	2.0	4.0	7.0	34
Dienogest (N=53)	1	28	21.4	16.8	1	9.0	14.0	32.0	56
	2	32	18.5	21.9	0	1.5	11.5	25.5	76
4 点状出血又は出血の発現回数									
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	2.5	1.2	1	2.0	2.0	3.0	7
	2	71	2.4	1.6	0	1.0	2.0	3.0	7
Placebo (N=128)	1	86	3.1	1.0	1	3.0	3.0	3.0	9
	2	80	3.2	1.1	0	3.0	3.0	4.0	7
Dienogest (N=53)	1	28	2.8	1.7	0	2.0	2.5	4.0	8
	2	32	2.3	2.1	0	0.5	1.5	3.5	7
5 点状出血又は出血事象の平均期間（単位：日）									
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	8.7	4.4	1	6.0	9.0	11.0	27
	2	71	8.0	4.4	0	5.0	8.8	10.0	30
Placebo (N=128)	1	86	6.8	2.5	3	5.3	6.3	7.5	19
	2	80	6.7	5.3	0	5.0	6.0	7.0	50
Dienogest (N=53)	1	28	26.9	25.3	0	10.0	17.5	38.9	91
	2	32	3.7	4.0	0	0.5	3.0	6.3	15
6 点状出血又は出血事象の最長期間（単位：日）									
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	11.8	5.7	1	9.0	11.0	13.0	35
	2	71	10.1	5.0	0	9.0	10.0	11.0	35
Placebo (N=128)	1	86	8.6	6.0	5	6.0	7.0	8.0	56
	2	80	7.7	5.2	0	6.0	7.0	8.0	50
Dienogest (N=53)	1	28	45.2	39.6	0	17.0	29.5	68.0	145
	2	32	6.3	7.8	0	0.5	3.5	8.5	29
7 点状出血又は出血事象の期間の範囲（単位：日）									
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	6.0	6.1	0	1.0	3.0	9.0	24
	2	71	3.8	4.7	0	0.0	2.0	8.0	19
Placebo (N=128)	1	86	3.2	6.3	0	1.0	1.5	4.0	53
	2	80	2.1	2.2	0	1.0	1.0	3.0	9
Dienogest (N=53)	1	28	33.5	39.7	0	4.5	22.0	47.5	144
	2	32	4.2	7.5	0	0.0	0.0	5.0	28

表 2.7.6.2- 21 月経／性器出血のまとめ（参照期間：90 日）（24 週、FAS）（続き）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
8 点状出血事象のみの発現回数									
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	0.7	0.9	0	0.0	0.0	1.0	4
	2	71	0.7	1.2	0	0.0	0.0	1.0	5
Placebo (N=128)	1	86	0.3	0.9	0	0.0	0.0	0.0	6
	2	80	0.2	0.6	0	0.0	0.0	0.0	3
Dienogest (N=53)	1	28	0.9	1.1	0	0.0	1.0	1.0	4
	2	32	1.2	1.6	0	0.0	1.0	2.0	5
9 点状出血事象のみの平均期間（単位：日）									
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	1.0	1.7	0	0.0	0.0	1.0	10
	2	71	0.8	1.4	0	0.0	0.0	1.0	8
Placebo (N=128)	1	86	0.4	1.0	0	0.0	0.0	0.0	5
	2	80	0.3	0.8	0	0.0	0.0	0.0	6
Dienogest (N=53)	1	28	1.4	2.1	0	0.0	1.0	2.4	10
	2	32	2.2	3.9	0	0.0	1.0	2.6	15
10 点状出血事象のみの最長期間（単位：日）									
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	1.2	2.3	0	0.0	0.0	1.0	13
	2	71	1.0	1.8	0	0.0	0.0	1.0	8
Placebo (N=128)	1	86	0.5	1.3	0	0.0	0.0	0.0	7
	2	80	0.3	0.9	0	0.0	0.0	0.0	6
Dienogest (N=53)	1	28	2.3	4.9	0	0.0	1.0	3.0	25
	2	32	3.1	5.9	0	0.0	1.0	3.5	29
11 点状出血事象のみの期間の範囲（単位：日）									
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	0.6	1.8	0	0.0	0.0	0.0	12
	2	71	0.4	1.0	0	0.0	0.0	0.0	4
Placebo (N=128)	1	86	0.2	0.7	0	0.0	0.0	0.0	4
	2	80	0.1	0.7	0	0.0	0.0	0.0	6
Dienogest (N=53)	1	28	1.7	4.7	0	0.0	0.0	1.0	24
	2	32	2.2	5.7	0	0.0	0.0	1.0	28

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

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

(1) 点状出血又は出血の発現日数

参照期間を 90 日間としたときの点状出血又は出血の発現日数を、表 2.7.6.2- 21（24 週）及び付表 2.7.6.2.a.1- 134（52 週）に示す。

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における「点状出血又は出血の発現日数」（平均値±SD）は、最初の 90 日間でそれぞれ 27.4±14.7 日、25.1±8.2 日及び 43.4±21.3 日で、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、プラセボ群とは同程度であり、ジエノゲスト群に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。

(2) 出血（点状出血を除く）の発現日数

参照期間を 90 日間としたときの出血（点状出血を除く）の発現日数を、表 2.7.6.2- 21（24 週）及び付表 2.7.6.2.a.1- 135（52 週）に示す。

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における「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 日で、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に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。

(3) 点状出血のみの発現日数

参照期間を 90 日間としたときの点状出血のみの発現日数を、表 2.7.6.2- 21（24 週）及び付表 2.7.6.2.a.1- 136（52 週）に示す。

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における「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 日で、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。

(4) 点状出血又は出血の発現回数

参照期間を 90 日間としたときの点状出血又は出血の発現回数を、表 2.7.6.2- 21（24 週）及び付表 2.7.6.2.a.1- 137（52 週）に示す。

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における「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 回で、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。

(5) 点状出血又は出血事象の平均期間

参照期間を 90 日間としたときの点状出血又は出血事象の平均期間を、表 2.7.6.2- 21（24 週）及び付表 2.7.6.2.a.1- 138（52 週）に示す。

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における「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。

(6) 点状出血又は出血事象の最長期間

参照期間を 90 日間としたときの点状出血又は出血事象の最長期間を、表 2.7.6.2- 21（24 週）及び付表 2.7.6.2.a.1- 139（52 週）に示す。

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における「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 日で、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。

(7) 点状出血又は出血事象の期間の範囲

参照期間を 90 日間としたときの点状出血又は出血事象の期間の範囲を、表 2.7.6.2- 21（24 週）及び付表 2.7.6.2.a.1- 140（52 週）に示す。

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における「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 日で、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。

(8) 点状出血事象のみの発現回数

参照期間を 90 日間としたときの点状出血事象のみの発現回数を、表 2.7.6.2- 21（24 週）及び付表 2.7.6.2.a.1- 141（52 週）に示す。

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における「点状出血事象のみの発現回数」（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 回で、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、各群で大きな差はないと考えられた（いずれも中央値が 0～1 回、第 3 四分位値が 0～2 回、最大値が 3～6 回）。

(9) 点状出血事象のみの平均期間

参照期間を 90 日間としたときの点状出血事象のみの平均期間を、表 2.7.6.2- 21（24 週）及び付表 2.7.6.2.a.1- 142（52 週）に示す。

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における「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 日で、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なく、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。

(10) 点状出血事象のみの最長期間

参照期間を 90 日間としたときの点状出血事象のみの最長期間を、表 2.7.6.2- 21（24 週）及び付表 2.7.6.2.a.1- 143（52 週）に示す。

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における「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 日で、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なく、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。

(11) 点状出血事象のみの期間の範囲

参照期間を 90 日間としたときの点状出血事象のみの期間の範囲を、表 2.7.6.2- 21（24 週）及び付表 2.7.6.2.a.1- 144（52 週）に示す。

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における「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 日で、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。

2.7.6.2.2.8 薬物動態の結果

来院 7 及び来院 10 における、本剤フレキシブル処方群の DRSP の血清中濃度及び EE の血清中濃度を、それぞれ表 2.7.6.2- 22 及び表 2.7.6.2- 23 に示す。

DRSP の幾何平均値〔幾何変動係数（CV％）〕は、Day 84（来院 7）で 28.111 μg/L（73.53％）、Day 168（来院 10）で 27.485 μg/L（75.40％）であった。

EE の幾何平均値（幾何 CV%）は、Day 84（来院 7）で 27.362ng/L（140.76%）、Day 168（来院 10）で 24.766ng/L（176.24%）であった。

表 2.7.6.2- 22 DRSP の血清中濃度（μg/L）（薬物動態解析対象集団）

Treatment group	Time point	n	n >= LLOQ	Geom. Mean	Geom. SD	Geom. CV(%)	Arithm. Mean	Arithm. SD	Arithm. CV(%)	Min	Median	Max
BAY 86-5300	Day 84 Dose	117	117	28.111	1.93	73.53	33.195	18.386	55.39	1.29	29.700	120.00
	Day 168 Dose	104	104	27.485	1.96	75.40	32.474	16.283	50.14	2.04	30.200	95.00

CV: Coefficient of variation, LLOQ: Lower limit of quantification, Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

LLOQ = (0.1 ug/L)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.4/1

表 2.7.6.2- 23 EE の血清中濃度（ng/L）（薬物動態解析対象集団）

Treatment group	Time point	n	n >= LLOQ	Geom. Mean	Geom. SD	Geom. CV(%)	Arithm. Mean	Arithm. SD	Arithm. CV(%)	Min	Median	Max
BAY 86-5300	Day 84 Dose	117	114[a]	27.362	2.84	140.76	40.446	35.955	88.90	< LLOQ	28.900	214.00
	Day 168 Dose	102	98[a]	24.766	3.28	176.24	39.932	37.557	94.05	< LLOQ	25.050	201.00

CV: Coefficient of variation, LLOQ: Lower limit of quantification, Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

LLOQ = (1 ng/L)

a: Values below LLOQ were substituted by 1/2 LLOQ for the calculation of geom. statistics.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.4/2

2.7.6.2.3 結論

(1) 有効性の結論

- 有効性主要評価項目である最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）のベースライン観察期（来院 1～来院 4）から 17～24 週時（来院 8～来院 10）までの変化量は、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ－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－26.3（－31.6～－20.9）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）。このことから、本剤フレキシブル処方は、子宮内膜症に伴う日々の最も高度な骨盤痛を改善する効果がプラセボよりも優れていることが検証された。

- 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの評価に基づく経時的推移では、本剤フレキシブル処方群での最も高度な骨盤痛は、投与開始後から低下し、低下した VAS 値は 52 週まで維持された。一方、プラセボ群では、本剤への切替えまでは VAS 値の低下はほとんど認められず、本剤へ切替え後に低下し、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。

- 副次評価項目である、子宮内膜症に伴う疼痛の多面的な評価の結果、いずれの評価方法においても本剤フレキシブル処方はプラセボに比べて疼痛を改善する効果に優れており、本剤は子宮内膜症に伴う疼痛を緩和する効果があることが示された。

    - 「月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」、「月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」、「性交痛」、「排便痛」、「性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」、「常に感じられ、長時間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」、「急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）」及び「平均的疼痛」の評価では、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ベースラインからの低下が認められた。

    - 「疼痛のあった日数」の評価では、VAS 値が 10mm 以上、20mm 以上及び 40mm 以上の疼痛のあった日数のいずれにおいても、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減少が認められた。

- 婦人科的検査に関する「ダグラス窩の硬結」、「子宮可動性の制限」及び「骨盤の圧痛」の評価では、いずれの評価においても、本剤フレキシブル処方群でプラセボ群を数値的に上回る改善効果が認められた。

- 子宮内膜症病変であるチョコレート嚢胞の評価では、プラセボ群ではベースラインからほとんど変化がなく、本剤フレキシブル処方群ではチョコレート嚢胞の縮小が認められた。

- 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の評価では、いずれのホルモン濃度も、本剤フレキシブル処方群ではプラセボ群に比べ数値的に大きくベースラインから低下した。また、本剤フレキシブル処方群では、これらの内因性ホルモンの血清中濃度が、ほとんどすべての被験者において、卵胞成熟及び排卵の閾値[2)]未満に低下することが示された。また、「子宮内膜厚」の評価では、本剤フレキシブル処方は、子宮内膜の菲薄化作用を示すことが示唆された。

- 生活の質に関する以下の項目ではいずれの評価においても、本剤フレキシブル処方の効果がプラセボを上回り、生活の質が改善することが示唆された。

    - 「鎮痛薬の使用」の評価では、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は、プラセボ群に比べ本剤フレキシブル処方群で数値的に少ない傾向が認められた。

    - 「日常活動に対する障害」及び「睡眠に対する障害」の評価では、いずれの評価でも、来院 8～来院 10 において、「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い傾向が認められた。また、来院ごとの評価では、17～24 週時において「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、プラセボ群に比べ本剤フレキシブル処方群で数値的に高かった。

- 「治療が有効であった被験者の割合」の評価では、「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 週の VAS 値が 40mm 未満の被験者の割合」及び「VAS 値がベースラインから 17mm 以上低下、かつ 17～24 週の VAS 値が 40mm 未満の被験者の割合」のいずれの評価で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いことが示され、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。

- 更に、「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）」の評価では、本剤フレキシブル処方群における、それぞれ「著明な改善」又は「改善」、及び「著しく満足」又は「大変満足」であった被験者の割合は、プラセボ群に比べて数値的に高いことが示された。

(2) 安全性の結論

- TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合

    - 比較試験期（24 週）における 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 78.5%（102/130 例）及び 67.2%（86/128 例）であり、本剤フレキシブル処方群でやや高かった。治験薬投与期（52 週）では、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 91.5%（119/130 例）及び 91.4%（117/128 例）であり、群間でほぼ同様であった。

    - 比較試験期（24 週）における治験薬と関連のある 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 56.9%（74/130 例）及び 21.9%（28/128 例）であり、本剤フレキシブル処方群でやや高かった。治験薬投与期（52 週）では、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群でそれぞれ 66.2%（86/130 例）及び 60.9%（78/128 例）であり、群間でほぼ同様であった。

- よく見られる TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE

    - 比較試験期（24 週）において 20%以上の被験者に認められた TEAE は、本剤フレキシブル処方群で鼻咽頭炎 26.2%（34 例）及び性器出血 21.5%（28 例）、プラセボ群で鼻咽頭炎 29.7%（38 例）であった。治験薬投与期（52 週）で 20%以上の被験者に認められた TEAE は、本剤フレキシブル処方群で鼻咽頭炎 38.5%（50 例）、頭痛 25.4%（33 例）及び性器出血 23.8%（31 例）、プラセボ群で鼻咽頭炎 39.8%（51 例）、頭痛 25.8%（33 例）及び性器出血 21.9%（28 例）であった。

    - 比較試験期（24 週）において 10%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある TEAE は、本剤フレキシブル処方群で性器出血 21.5%（28 例）、プラスミノーゲン増加 10.8%（14 例）及び悪心 10.0%（13 例）であり、プラセボ群ではなかった。治験薬投与期（52 週）で 10%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある TEAE は、本剤フレキシブル処方群で性器出血 23.8%（31 例）、プラスミノーゲン増加 17.7%（23 例）、悪心 11.5%（15 例）及び不正子宮出血 10.0%（13 例）、プラセボ群で性器出血 21.1%（27 例）、不正子宮出血 11.7%（15 例）及び悪心 10.2%（13 例）であった。

    - プラセボとの比較から、本剤投与に関連する主な TEAE は、性器出血、プラスミノーゲン増加、悪心及び不正子宮出血と考えられた。

- 死亡した被験者はいなかった。比較試験期（24 週）において、本剤フレキシブル処方群の 1 例に重篤な TEAE（肺塞栓症及び深部静脈血栓症）が認められ、いずれの事象も治験薬との関連性ありと判断された。長期継続投与期では、本剤に切替え後のプラセボ群の 3 例に重篤な

TEAE が認められ、気胸及び出血性卵巣嚢胞[e)]は治験薬との関連性が否定され、深部静脈血栓症は治験薬との関連性ありと判断された。

- 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、比較試験期（24 週）においては、本剤フレキシブル処方群で 9.2%（12 例）及びプラセボ群で 1.6%（2 例）であり、治験薬投与期（52 週）では、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。

- 追跡調査中に 1 例で妊娠が報告されたが、治験薬の最終投与から 3 週間後の受胎と推定され、治験薬投与中の妊娠はなかった。

- 臨床検査値

    - 異常高値を示した被験者の発現割合が 20%以上及びプラセボ群に比べて本剤フレキシブル処方群で発現割合が 10%以上高い項目は、比較試験期（24 週）ではプラスミノーゲン活性（本剤フレキシブル処方群 81.5%、プラセボ群 46.7%）、トリグリセリド（本剤フレキシブル処方群 37.2%、プラセボ群 12.8%）、プロテイン C（本剤フレキシブル処方群 33.1%、プラセボ群 5.7%）及び D ダイマー（本剤フレキシブル処方群 21.1%、プラセボ群 9.1%）であった。治験薬投与期（52 週）では、プラセボ群では本剤に切替えたため、これらの検査項目の異常高値を示した被験者の発現割合が高くなった。

    - 異常低値を示した被験者の発現割合が 20%以上であり、医学的に重要と考えられる検査値は、治験薬投与期（52 週）で認められたプロテイン S（本剤フレキシブル処方群 31.5%、プラセボ群 23.6%）であった。

    - 尿検査で、医学的に重要な異常は認められなかった。

- バイタルサイン、体重、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目で、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

- その他の安全性評価

    - 「婦人科的検査（乳房検査、双合診、TVUS）」、「骨密度検査」及び「月経再来までの日数」で、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

    - 月経／性器出血の評価では、以下の結果が得られた。
安全性の観点から、本剤フレキシブル処方群及びプラセボ群で、月経／性器出血に臨床的に重要な異常は認められなかった。ジエノゲスト群と比較した場合、投与開始後最初の 90 日間では、本剤フレキシブル処方群での出血／点状出血の発現日数は少なく、持続期間も短かった。

(3) 全体的結論

本剤フレキシブル処方は、子宮内膜症に伴う種々の症状、特に疼痛の緩和に有効であることが示され、安全性に大きな問題は無かった。月経／性器出血は、投与開始後最初の 90 日間では、

---

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。

ジエノゲスト群に比べて本剤フレキシブル処方群で出血／点状出血の発現日数は少なく、持続期間が短かった。

以上より、子宮内膜症患者に対する本剤フレキシブル処方の有効性と安全性が示された。

参考文献一覧

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

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

2.7.6.2.a 付録

2.7.6.2.a.1 付表..... 8
付表 2.7.6.2.a.1- 1 試験スケジュール..... 9
付表 2.7.6.2.a.1- 2 解析対象集団（52 週）..... 11
付表 2.7.6.2.a.1- 3 人口統計学的及びその他のベースライン特性（52 週、FAS）..... 12
付表 2.7.6.2.a.1- 4 病歴（24 週、FAS）..... 16
付表 2.7.6.2.a.1- 5 前治療薬（24 週、FAS）..... 23
付表 2.7.6.2.a.1- 6 併用薬（24 週、FAS）..... 25
付表 2.7.6.2.a.1- 7 併用薬（52 週、FAS）..... 27
付表 2.7.6.2.a.1- 8 治験薬の服薬遵守率（%）（24 週）..... 29
付表 2.7.6.2.a.1- 9 治験薬の服薬遵守率（%）（52 週）..... 29
付表 2.7.6.2.a.1- 10 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（24 週、PPS）..... 29
付表 2.7.6.2.a.1- 11 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化量（分散分析）（24 週、PPS）..... 30
付表 2.7.6.2.a.1- 12 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 週、FAS）..... 30
付表 2.7.6.2.a.1- 13 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 週、PPS）..... 30
付表 2.7.6.2.a.1- 14 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（24 週、FAS）..... 31
付表 2.7.6.2.a.1- 15 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（24 週、PPS）..... 31
付表 2.7.6.2.a.1- 16 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（52 週、FAS）..... 31
付表 2.7.6.2.a.1- 17 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（52 週、PPS）..... 31
付図 2.7.6.2.a.1- 1 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（平均値±標準偏差）の経時的推移（24 週、FAS）..... 32
付図 2.7.6.2.a.1- 2 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（平均値±標準偏差）の経時的推移：ジエノゲスト群（24 週、FAS）..... 33
付図 2.7.6.2.a.1- 3 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（平均値±標準偏差）の経時的推移：ジエノゲスト群（52 週、FAS）..... 34
付表 2.7.6.2.a.1- 18 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（24 週、FAS）..... 35

付表 2.7.6.2.a.1- 19 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 週、FAS） 36
付表 2.7.6.2.a.1- 20 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、FAS） 37
付表 2.7.6.2.a.1- 21 月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 週、FAS） 38
付表 2.7.6.2.a.1- 22 最も高度な性交痛（24 週、FAS） 39
付表 2.7.6.2.a.1- 23 最も高度な性交痛（52 週、FAS） 39
付表 2.7.6.2.a.1- 24 性交痛の平均値（24 週、FAS） 39
付表 2.7.6.2.a.1- 25 性交痛の平均値（52 週、FAS） 40
付表 2.7.6.2.a.1- 26 性交痛の来院ごとの表示（24 週、FAS） 40
付表 2.7.6.2.a.1- 27 性交痛の来院ごとの表示（52 週、FAS） 41
付表 2.7.6.2.a.1- 28 最も高度な排便痛（24 週、FAS） 42
付表 2.7.6.2.a.1- 29 最も高度な排便痛（52 週、FAS） 42
付表 2.7.6.2.a.1- 30 排便痛の平均値（24 週、FAS） 42
付表 2.7.6.2.a.1- 31 排便痛の平均値（52 週、FAS） 43
付表 2.7.6.2.a.1- 32 排便痛の来院ごとの表示（24 週、FAS） 43
付表 2.7.6.2.a.1- 33 排便痛の来院ごとの表示（52 週、FAS） 44
付表 2.7.6.2.a.1- 34 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）（24 週、FAS） 44
付表 2.7.6.2.a.1- 35 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）（52 週、FAS） 45
付表 2.7.6.2.a.1- 36 性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の平均値（24 週、FAS） 45
付表 2.7.6.2.a.1- 37 性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の平均値（52 週、FAS） 46
付表 2.7.6.2.a.1- 38 性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示（24 週、FAS） 46
付表 2.7.6.2.a.1- 39 性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示（52 週、FAS） 47
付表 2.7.6.2.a.1- 40 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） （24 週、FAS） 47
付表 2.7.6.2.a.1- 41 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）（52 週、FAS） 48
付表 2.7.6.2.a.1- 42 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（24 週、FAS） 48
付表 2.7.6.2.a.1- 43 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（52 週、FAS） 49
付表 2.7.6.2.a.1- 44 常に感じられ、長時間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示（24 週、FAS） 49

付表 2.7.6.2.a.1- 45 常に感じられ、長時間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示（52 週、FAS） 50
付表 2.7.6.2.a.1- 46 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） （24 週、FAS） 51
付表 2.7.6.2.a.1- 47 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）（52 週、FAS） 51
付表 2.7.6.2.a.1- 48 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（24 週、FAS） 51
付表 2.7.6.2.a.1- 49 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（52 週、FAS） 52
付表 2.7.6.2.a.1- 50 急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示（24 週、FAS） 52
付表 2.7.6.2.a.1- 51 急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示（52 週、FAS） 53
付表 2.7.6.2.a.1- 52 平均的疼痛（24 週、FAS） 54
付表 2.7.6.2.a.1- 53 平均的疼痛（52 週、FAS） 54
付表 2.7.6.2.a.1- 54 VAS 値が 10mm 以上の疼痛のあった日数（28 日当たり、24 週）（FAS） 54
付表 2.7.6.2.a.1- 55 VAS 値が 10mm 以上の疼痛のあった日数（28 日当たり、52 週）（FAS） 55
付表 2.7.6.2.a.1- 56 VAS 値が 20mm 以上の疼痛のあった日数（28 日当たり、24 週）（FAS） 55
付表 2.7.6.2.a.1- 57 VAS 値が 20mm 以上の疼痛のあった日数（28 日当たり、52 週）（FAS） 55
付表 2.7.6.2.a.1- 58 VAS 値が 40mm 以上の疼痛のあった日数（28 日当たり、24 週）（FAS） 56
付表 2.7.6.2.a.1- 59 VAS 値が 40mm 以上の疼痛のあった日数（28 日当たり、52 週）（FAS） 56
付表 2.7.6.2.a.1- 60 ダグラス窩の硬結（24 週、FAS） 57
付表 2.7.6.2.a.1- 61 ダグラス窩の硬結（52 週、FAS） 58
付表 2.7.6.2.a.1- 62 子宮可動性の制限（24 週、FAS） 59
付表 2.7.6.2.a.1- 63 子宮可動性の制限（52 週、FAS） 60
付表 2.7.6.2.a.1- 64 骨盤の圧痛（24 週、FAS） 61
付表 2.7.6.2.a.1- 65 骨盤の圧痛（52 週、FAS） 62
付表 2.7.6.2.a.1- 66 チョコレート嚢胞の数（24 週、FAS） 62
付表 2.7.6.2.a.1- 67 チョコレート嚢胞の数（52 週、FAS） 63
付表 2.7.6.2.a.1- 68 チョコレート嚢胞の大きさ（mm）（24 週、FAS） 63
付表 2.7.6.2.a.1- 69 チョコレート嚢胞の大きさ（mm）（52 週、FAS） 64

付表 2.7.6.2.a.1- 70 血清エストラジオール濃度（pg/mL）（24週、FAS）..... 64
付表 2.7.6.2.a.1- 71 血清エストラジオール濃度（pg/mL）（52週、FAS）..... 64
付表 2.7.6.2.a.1- 72 血清エストラジオール濃度が27.2pg/mL以上の被験者の割合（24週、FAS）..... 65
付表 2.7.6.2.a.1- 73 血清エストラジオール濃度が27.2pg/mL以上の被験者の割合（52週、FAS）..... 65
付表 2.7.6.2.a.1- 74 血清プロゲステロン濃度（ng/mL）（24週、FAS）..... 65
付表 2.7.6.2.a.1- 75 血清プロゲステロン濃度（ng/mL）（52週、FAS）..... 66
付表 2.7.6.2.a.1- 76 血清プロゲステロン濃度が1.57ng/mL以上の被験者の割合（24週、FAS）..... 66
付表 2.7.6.2.a.1- 77 血清プロゲステロン濃度が1.57ng/mL以上の被験者の割合（52週、FAS）..... 66
付表 2.7.6.2.a.1- 78 子宮内膜厚（24週、FAS）..... 67
付表 2.7.6.2.a.1- 79 子宮内膜厚（52週、FAS）..... 67
付表 2.7.6.2.a.1- 80 鎮痛薬の使用日数（28日当たり、24週）（FAS）..... 68
付表 2.7.6.2.a.1- 81 鎮痛薬の使用日数（28日当たり、52週）（FAS）..... 69
付表 2.7.6.2.a.1- 82 骨盤痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用日数及び錠数（28日当たり、24週）（FAS）..... 70
付表 2.7.6.2.a.1- 83 骨盤痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用日数及び錠数（28日当たり、52週）（FAS）..... 71
付表 2.7.6.2.a.1- 84 日常活動に対する障害があった日数（24週、FAS）..... 72
付表 2.7.6.2.a.1- 85 日常活動に対する障害があった日数（52週、FAS）..... 72
付表 2.7.6.2.a.1- 86 日常活動に対する障害の来院ごとの表示（24週、FAS）..... 73
付表 2.7.6.2.a.1- 87 日常活動に対する障害の来院ごとの表示（52週、FAS）..... 74
付表 2.7.6.2.a.1- 88 睡眠に対する障害があった日数（24週、FAS）..... 75
付表 2.7.6.2.a.1- 89 睡眠に対する障害があった日数（52週、FAS）..... 75
付表 2.7.6.2.a.1- 90 睡眠に対する障害の来院ごとの表示（24週、FAS）..... 76
付表 2.7.6.2.a.1- 91 睡眠に対する障害の来院ごとの表示（52週、FAS）..... 77

付表 2.7.6.2.a.1- 92 治療が有効であった被験者の割合（24 週、FAS） 77
付表 2.7.6.2.a.1- 93 臨床的全般改善度：治験責任（分担）医師の評価（24 週、FAS） 78
付表 2.7.6.2.a.1- 94 臨床的全般改善度：治験責任（分担）医師の評価（52 週、FAS） 78
付表 2.7.6.2.a.1- 95 臨床的全般満足度：被験者の評価（24 週、FAS） 78
付表 2.7.6.2.a.1- 96 臨床的全般満足度：被験者の評価（52 週、FAS） 79
付表 2.7.6.2.a.1- 97 ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（24 週、PPS） 79
付表 2.7.6.2.a.1- 98 ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（24 週、PPS） 79
付表 2.7.6.2.a.1- 99 ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 週、FAS） 80
付表 2.7.6.2.a.1- 100 ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 週、FAS） 80
付表 2.7.6.2.a.1- 101 ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 週、PPS） 81
付表 2.7.6.2.a.1- 102 ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 週、PPS） 81
付表 2.7.6.2.a.1- 103 ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（24 週、FAS） 81
付表 2.7.6.2.a.1- 104 ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（24 週、FAS） 82
付表 2.7.6.2.a.1- 105 ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（24 週、PPS） 82
付表 2.7.6.2.a.1- 106 ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（24 週、PPS） 82
付表 2.7.6.2.a.1- 107 ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（52 週、FAS） 82

付表 2.7.6.2.a.1- 108 ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（52 週、FAS） 83
付表 2.7.6.2.a.1- 109 ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（52 週、PPS） 83
付表 2.7.6.2.a.1- 110 ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（52 週、PPS） 83
付表 2.7.6.2.a.1- 111 治験薬投与期間（24 週、FAS） 84
付表 2.7.6.2.a.1- 112 治験薬投与期間（52 週、FAS） 85
付表 2.7.6.2.a.1- 113 治験薬の投与錠数（24 週、FAS） 85
付表 2.7.6.2.a.1- 114 治験薬の投与錠数（52 週、FAS） 86
付表 2.7.6.2.a.1- 115 有害事象の要約（24 週、FAS） 86
付表 2.7.6.2.a.1- 116 有害事象の要約（52 週、FAS） 87
付表 2.7.6.2.a.1- 117 TEAE の要約：ジエノゲスト群（24 週、FAS） 88
付表 2.7.6.2.a.1- 118 有害事象の要約：ジエノゲスト群（24 週、FAS） 89
付表 2.7.6.2.a.1- 119 TEAE の要約：ジエノゲスト群（52 週、FAS） 90
付表 2.7.6.2.a.1- 120 有害事象の要約：ジエノゲスト群（52 週、FAS） 91
付表 2.7.6.2.a.1- 121 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（24 週、FAS） 92
付表 2.7.6.2.a.1- 122 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（52 週、FAS） 99
付表 2.7.6.2.a.1- 123 2%以上の被験者に発現した TEAE：ジエノゲスト群（24 週、FAS） 109
付表 2.7.6.2.a.1- 124 2%以上の被験者に発現した TEAE：ジエノゲスト群（52 週、FAS） 110
付表 2.7.6.2.a.1- 125 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある TEAE：ジエノゲスト群（24 週、FAS） 112
付表 2.7.6.2.a.1- 126 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある TEAE：ジエノゲスト群（52 週、FAS） 113
付表 2.7.6.2.a.1- 127 重篤な有害事象を発現した被験者におけるすべての有害事象の一覧（52 週、FAS） 114
付表 2.7.6.2.a.1- 128 臨床検査値が異常高値を示した被験者（24 週、FAS） 120
付表 2.7.6.2.a.1- 129 臨床検査値が異常低値を示した被験者（24 週、FAS） 121

付表 2.7.6.2.a.1- 130 臨床検査値が異常高値を示した被験者（52 週、FAS） 122
付表 2.7.6.2.a.1- 131 臨床検査値が異常低値を示した被験者（52 週、FAS） 123
付表 2.7.6.2.a.1- 132 月経再来までの期間（24 週、FAS） 123
付表 2.7.6.2.a.1- 133 月経再来までの期間（52 週、FAS） 124
付表 2.7.6.2.a.1- 134 点状出血又は出血の発現日数（参照期間 90 日）（52 週、FAS） 124
付表 2.7.6.2.a.1- 135 出血（点状出血を除く）の発現日数（参照期間 90 日）（52 週、FAS） 124
付表 2.7.6.2.a.1- 136 点状出血のみの発現日数（参照期間 90 日）（52 週、FAS） 125
付表 2.7.6.2.a.1- 137 点状出血又は出血の発現回数（参照期間：90 日）（52 週、FAS） 125
付表 2.7.6.2.a.1- 138 点状出血又は出血事象の平均期間（参照期間：90 日）（52 週、FAS） 126
付表 2.7.6.2.a.1- 139 点状出血又は出血事象の最長期間（参照期間：90 日）（52 週、FAS） 126
付表 2.7.6.2.a.1- 140 点状出血又は出血事象の期間の範囲（参照期間：90 日）（52 週、FAS） 127
付表 2.7.6.2.a.1- 141 点状出血事象のみの発現回数（参照期間：90 日）（52 週、FAS） 127
付表 2.7.6.2.a.1- 142 点状出血事象のみの平均期間（参照期間：90 日）（52 週、FAS） 128
付表 2.7.6.2.a.1- 143 点状出血事象のみの最長期間（参照期間：90 日）（52 週、FAS） 128
付表 2.7.6.2.a.1- 144 点状出血事象のみの期間の範囲（参照期間：90 日）（52 週、FAS） 129

2.7.6.2.a.2 重篤な有害事象の叙述 130
2.7.6.2.a.2.1 15457-200070006 130
2.7.6.2.a.2.2 15457-200160002 136
2.7.6.2.a.2.3 15457-200180001 144
2.7.6.2.a.2.4 15457-200300001 147
2.7.6.2.a.2.5 15457-200190018 151
2.7.6.2.a.2.6 15457-200300017 153
2.7.6.2.a.2.7 15457-200330012 158

2.7.6.2.a.1 付表

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 1 試験スケジュール

		治験期間																			追跡調査[a)]
		ベースライン観察期				治験薬投与期													追跡観察期		
						比較試験期						長期継続投与期									
来院		1	2	3	4 [b)]	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17 [c)]	18	19 [d)]	
患者の同意取得		○																			
被験者番号の割当て		○																			
人口統計学的特性		○																			
子宮内膜症の診断		○																			
病歴		○																			
月経 [e)]		○	○	○															○	○	(○) [f)]
血清CRP、血清CA125		○			○						○							○			
血清エストラジオール濃度				○							○	○									
血清プロゲステロン濃度					○						○	○									
血清中薬物濃度測定（EE、DRSP） [m)]								○			○										
子宮内膜厚の測定					○						○							○			
骨密度検査[g)]					(○)						(○)							(○)			
臨床的全般改善度／満足度の評価											○							○			
バイタルサイン（身長[h)]、体重、BMI [h)]、血圧、脈拍数）		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○) [f)]
臨床検査	血液学	○			○	○	○				○		○	○				○	(○) [i)]		(○) [f)]
	血液生化学																				
	尿																				
婦人科的検査	乳房検査	○ [j)]									○							○	(○) [i)]		(○) [f)]
	双合診	○									○							○	(○) [i)]		(○) [f)]
	経腟超音波検査	○									○							○	(○) [i)]		(○) [f)]
	子宮頸部細胞診[n)]	○																			
抗リン脂質抗体検査		○																			
妊娠検査		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○) [f)]
適格性の確認		○			○																
治験薬の割付					○																
治験薬の交付					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
治験薬の回収												(○) [k)]	(○) [k)]	(○) [k)]	(○) [k)]	(○) [k)]		○	(○) [k)]		
患者日誌の配布		○																			
患者日誌の確認			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○) [f)]

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 1 試験スケジュール（続き）

	治験期間																			追跡調査[a)]
	ベースライン観察期				治験薬投与期													追跡観察期		
					比較試験期						長期継続投与期									
来院	1	2	3	4 [b)]	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17 [c)]	18	19 [d)]	
患者日誌の回収																			(○)[f)]	(○)[f)]
有害事象	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f)]
併用薬	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f)]
次回来院日の確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[l)]	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f)]	(○)[f)]

a) 来院 19（又は観察中止時 2）に月経再来が認められない場合は，月経再来終了後に再来院させる。

b) 今回の月経周期の月経開始後 20 日から次回月経の開始までに来院

c) 来院 17 又は投与中止時来院

d) 来院 19 又は観察中止時来院

e) 月経周期は来院 1～3 のみで確認。来院 18（又は観察中止時 1）では消退出血、来院 19（又は観察中止時 2）及び追跡調査では月経再来を確認する。

f) 必要があれば実施する。

g) DXA が設置されている検査可能な治験実施医療機関でのみ実施する。

h) 来院 1 のみ実施する。

i) 来院 17 以降も投与を継続した被験者について実施する。

j) 3 ヵ月以内のデータが存在する場合には、新たに実施する必要はない。

k) 該当する場合は実施する。

l) 比較試験期から長期継続投与期への移行のための「追加来院」を確認する。

注：比較試験期から長期継続投与期への治験薬の切替えのために追加来院を設定する。比較試験期（来院 10）以降も、来院 10 までと同様の治験薬の投与（BAY 86-5300 錠又はプラセボ錠）を最長 120 日間まで継続する。120 日間の連続投与に続く 4 日間の休薬期間内に来院する（追加来院）。ただし、来院 10 以降の投与期間中に、少なくとも 3 日間連続する出血又は点状出血が認められた場合は、この出血又は点状出血に続く 4 日間の休薬期間内に来院する（追加来院）。この追加来院において、比較試験期から追加来院まで使用していた治験薬（BAY 86-5300 錠又はプラセボ錠）のシートを回収し、新たに BAY 86-5300 錠を交付する。4 日間の休薬期間終了後は、それまで使用していたシートではなく、新たに交付したシート（BAY 86-5300 錠）から投与を開始する。

m) BAY 86-5300 群及びプラセボ群に割付けられた被験者

n) 来院 1 の前 6 ヵ月以内のデータが存在し、結果が正常又は臨床的に重要でないと判定され、追跡調査を実施する必要がない場合には、新たに実施する必要はない。

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Text Table 13-1

付表 2.7.6.2.a.1- 2 解析対象集団（52 週）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=129 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=312 (100%)
Subjects valid for FAS analysis	130 (100.0%)	128 (99.2%)	53 (100.0%)	311 (99.7%)
Subjects valid for per protocol analysis	111 (85.4%)	113 (87.6%)	50 (94.3%)	274 (87.8%)
Subjects valid for PK analysis	117 (90.0%)	0	0	117 (37.5%)
Excluded from FAS analysis	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Subject did not take study drug, or intake unknown, and did not have one data point	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Excluded from per protocol analysis	19 (14.6%)	16 (12.4%)	3 (5.7%)	38 (12.2%)
Subject did not receive correct drug according to randomization code and randomization number	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Use of an exclusionary medication(s) during study	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Use of an exclusionary medication(s) during study based on CSP version 3.0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
There was not tablet-free interval, but there was the event of at least 3 consecutive days of spotting and/or bleeding. No tablet-free Interval	0	4 (3.1%)	0	4 (1.3%)
There was tablet-free interval,but there was only an event of less than 3 consecutive days of spotting and / or bleeding	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Subject has a treatment compliance of less than 80% based on first study drug intake until last study drug intake for confirmatory phase	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Subject has a treatment compliance of greater than 100% based on first study drug intake until last study drug intake for confirmatory phase	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Insufficient documentation of treatment compliance	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Daily VAS was not recorded during visit 1 to visit 4 or during visit 8 to visit 10. During Visit 1 to 4 or Visit 8 to 10 was not done.	16 (12.3%)	12 (9.3%)	3 (5.7%)	31 (9.9%)
Excluded from PK analysis	13 (10.0%)	129 (100.0%)	-	142 (45.5%)
Pharmacokinetic blood samples were not collected	13 (10.0%)	9 (7.0%)	0	22 (7.1%)
PK sample collected but not analyzed because subject was randomized to Placebo group	0	129 (100.0%)	0	129 (41.3%)

CSP: Clinical study protocol, FAS: Full analysis set, PK: Pharmacokinetic, VAS: Visual Analogue Scale

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.7/3

付表 2.7.6.2.a.1- 3 人口統計学的及びその他のベースライン特性（52 週、FAS）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Sex				
Female	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	311 (100.0%)
Race				
ASIAN	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	311 (100.0%)
Ethnicity				
NOT HISPANIC OR LATINO	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	311 (100.0%)
Age (years)				
n	130	128	53	311
Mean	35.7	35.3	33.6	35.2
SD	6.9	6.7	7.4	6.9
Min	22	20	22	20
Median	37.0	35.0	32.0	36.0
Max	47	49	47	49
Age group				
20 - 29	33 (25.4%)	26 (20.3%)	19 (35.8%)	78 (25.1%)
30 - 39	49 (37.7%)	67 (52.3%)	19 (35.8%)	135 (43.4%)
40 - 49	48 (36.9%)	35 (27.3%)	15 (28.3%)	98 (31.5%)
50 - 59	0	0	0	0
>= 60	0	0	0	0
Weight (kg)				
n	130	128	53	311
Mean	53.95	53.00	53.23	53.44
SD	8.52	7.14	7.39	7.77
Min	40.4	37.6	38.0	37.6
Median	52.30	52.30	53.10	52.30
Max	86.0	79.5	76.6	86.0
Weight group				
< 40	0	2 (1.6%)	2 (3.8%)	4 (1.3%)
40 - 49	49 (37.7%)	45 (35.2%)	16 (30.2%)	110 (35.4%)
50 - 59	54 (41.5%)	62 (48.4%)	25 (47.2%)	141 (45.3%)
60 - 69	20 (15.4%)	16 (12.5%)	9 (17.0%)	45 (14.5%)
70 - 79	5 (3.8%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	9 (2.9%)
>= 80	2 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
Height (cm)				
n	130	128	53	311
Mean	159.04	158.98	158.20	158.87
SD	5.54	5.51	5.25	5.47
Min	146.5	145.0	143.0	143.0
Median	159.05	158.95	158.00	158.50
Max	174.5	173.1	170.5	174.5
Body Mass Index (kg/m2)				
n	130	128	53	311
Mean	21.30	20.95	21.30	21.15
SD	2.89	2.63	2.73	2.76
Min	16.8	15.5	15.8	15.5
Median	20.85	20.35	21.00	20.70
Max	29.3	29.3	29.1	29.3

付表 2.7.6.2.a.1- 3 人口統計学的及びその他のベースライン特性（52 週、FAS）（続き）

		BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Systolic Blood Pressure (mmHg)					
n		130	128	53	311
Mean		111.1	111.4	110.9	111.2
SD		11.8	10.5	11.3	11.2
Min		83	80	87	80
Median		110.0	112.5	110.0	110.0
Max		139	138	135	139
Diastolic Blood Pressure (mmHg)					
n		130	128	53	311
Mean		66.6	66.5	67.4	66.7
SD		9.0	8.9	9.3	9.0
Min		38	40	50	38
Median		67.0	66.0	68.0	67.0
Max		89	87	90	90
Smoking History					
Never		101 (77.7%)	94 (73.4%)	33 (62.3%)	228 (73.3%)
Former		11 (8.5%)	14 (10.9%)	10 (18.9%)	35 (11.3%)
Current		18 (13.8%)	20 (15.6%)	10 (18.9%)	48 (15.4%)
Number of pregnancies	0	74 (56.9%)	70 (54.7%)	26 (49.1%)	170 (54.7%)
	1	18 (13.8%)	26 (20.3%)	9 (17.0%)	53 (17.0%)
	2	21 (16.2%)	16 (12.5%)	13 (24.5%)	50 (16.1%)
	3	10 (7.7%)	13 (10.2%)	3 (5.7%)	26 (8.4%)
	>=4	7 (5.4%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	12 (3.9%)
Number of births	0	79 (60.8%)	80 (62.5%)	32 (60.4%)	191 (61.4%)
	1	23 (17.7%)	24 (18.8%)	6 (11.3%)	53 (17.0%)
	2	24 (18.5%)	22 (17.2%)	13 (24.5%)	59 (19.0%)
	3	4 (3.1%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	8 (2.6%)
	>=4	0	0	0	0
Dysmenorrhea	N	49 (37.7%)	41 (32.0%)	14 (26.4%)	104 (33.4%)
	Y	81 (62.3%)	87 (68.0%)	39 (73.6%)	207 (66.6%)
Pelvic pain not related to menses	N	70 (53.8%)	78 (60.9%)	35 (66.0%)	183 (58.8%)
	Y	60 (46.2%)	50 (39.1%)	18 (34.0%)	128 (41.2%)
Dyspareunia	N	81 (62.3%)	77 (60.2%)	33 (62.3%)	191 (61.4%)
	Y	36 (27.7%)	37 (28.9%)	18 (34.0%)	91 (29.3%)
	NA	13 (10.0%)	14 (10.9%)	2 (3.8%)	29 (9.3%)
Findings detected during examination for a different reason	N	91 (70.0%)	99 (77.3%)	41 (77.4%)	231 (74.3%)
	Y	39 (30.0%)	29 (22.7%)	12 (22.6%)	80 (25.7%)
If yes, reason for examination	Routine	35 (89.7%)	26 (89.7%)	9 (75.0%)	70 (87.5%)
	Work-up for infertility	2 (5.1%)	1 (3.4%)	0	3 (3.8%)
	Other	2 (5.1%)	2 (6.9%)	3 (25.0%)	7 (8.8%)
If yes, finding	Clinical signs	1 (2.6%)	2 (6.9%)	2 (16.7%)	5 (6.3%)
	Imaging finding	37 (94.9%)	27 (93.1%)	10 (83.3%)	74 (92.5%)
	Other	1 (2.6%)	0	0	1 (1.3%)

付表 2.7.6.2.a.1- 3 人口統計学的及びその他のベースライン特性（52 週、FAS）（続き）

		BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Endometriosis confirmed by laparoscopy/laparotomy	N	125 (96.2%)	121 (94.5%)	52 (98.1%)	298 (95.8%)
	Y	5 (3.8%)	7 (5.5%)	1 (1.9%)	13 (4.2%)
Uterine Fibroid Visualized	N	87 (66.9%)	92 (71.9%)	40 (75.5%)	219 (70.4%)
	Y	43 (33.1%)	36 (28.1%)	13 (24.5%)	92 (29.6%)
If yes, no. of submucous	0	40 (93.0%)	33 (91.7%)	12 (92.3%)	85 (92.4%)
	1	3 (7.0%)	3 (8.3%)	1 (7.7%)	7 (7.6%)
If yes, no. of subserous	0	23 (53.5%)	22 (61.1%)	6 (46.2%)	51 (55.4%)
	1	12 (27.9%)	11 (30.6%)	6 (46.2%)	29 (31.5%)
	2	5 (11.6%)	0	0	5 (5.4%)
	>2	3 (7.0%)	3 (8.3%)	1 (7.7%)	7 (7.6%)
If yes, no. of intramural	0	17 (39.5%)	10 (27.8%)	5 (38.5%)	32 (34.8%)
	1	20 (46.5%)	15 (41.7%)	4 (30.8%)	39 (42.4%)
	2	3 (7.0%)	4 (11.1%)	2 (15.4%)	9 (9.8%)
	>2	3 (7.0%)	6 (16.7%)	2 (15.4%)	11 (12.0%)
	Missing	0	1 (2.8%)	0	1 (1.1%)
Suspicion of adenomyosis	N	81 (62.3%)	86 (67.2%)	38 (71.7%)	205 (65.9%)
	Y	49 (37.7%)	42 (32.8%)	15 (28.3%)	106 (34.1%)
Cervical smear					
Normal or clinically insignificant cervical smear not requiring further follow-up	Y	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	311 (100.0%)
Anti-phospholipid antibody test					
Cardiolipin IgG Antibody	Negative	130 (100.0%)	128 (100.0%)	53 (100.0%)	311 (100.0%)
Dilute Russell's Viper Venom Time Ratio	Negative	130 (100.0%)	128 (100.0%)	52 (98.1%)	310 (99.7%)
	Positive	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Maximum intensity of bleeding/spotting at baseline phase	None	0	0	0	0
	Spotting	0	0	0	0
	Light	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
	Normal	65 (50.0%)	66 (51.6%)	28 (52.8%)	159 (51.1%)
	Heavy	64 (49.2%)	62 (48.4%)	25 (47.2%)	151 (48.6%)
Number of bleeding/spotting days at baseline phase	n	130	128	53	311
	Mean	14.9	15.6	15.1	15.2
	SD	4.1	4.7	3.4	4.3
	Min	6	9	11	6
	Median	14.0	15.0	14.0	14.0
	Max	34	36	26	36

付表 2.7.6.2.a.1- 3 人口統計学的及びその他のベースライン特性（52 週、FAS）（続き）

		BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Number of bleeding days at baseline phase	n	130	128	53	311
	Mean	11.7	12.0	11.6	11.8
	SD	3.2	3.3	2.4	3.1
	Min	5	5	7	5
	Median	12.0	12.0	12.0	12.0
	Max	24	28	18	28
Number of spotting days at baseline phase	n	130	128	53	311
	Mean	3.3	3.6	3.5	3.4
	SD	2.5	3.1	2.5	2.7
	Min	0	0	0	0
	Median	3.0	3.0	3.0	3.0
	Max	12	15	11	15
Menstrual cycle at baseline (days)	n	128	128	52	308
	Mean	27.6	27.7	27.0	27.6
	SD	6.2	5.4	4.6	5.6
	Min	4	4	6	4
	Median	28.0	28.0	27.0	28.0
	Max	38	38	37	38

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.7/9, 14.7/11, 14.7/13, 14.7/15

付表 2.7.6.2.a.1- 4 病歴（24 週、FAS）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 17.1	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Number of subjects (%) with at least one medical history finding	121 (93.1%)	120 (93.8%)	50 (94.3%)	291 (93.6%)
Blood and lymphatic system disorders	24 (18.5%)	26 (20.3%)	6 (11.3%)	56 (18.0%)
Anaemia deficiencies	15 (11.5%)	19 (14.8%)	4 (7.5%)	38 (12.2%)
Iron deficiency anaemia	15 (11.5%)	19 (14.8%)	4 (7.5%)	38 (12.2%)
Anaemias NEC	9 (6.9%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)	18 (5.8%)
Anaemia	9 (6.9%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)	18 (5.8%)
Thrombocytoses	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Thrombocytosis	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders congenital NEC	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Dermoid cyst	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Ear and labyrinth disorders	2 (1.5%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	6 (1.9%)
Hearing losses	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Sudden hearing loss	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Inner ear disorders NEC	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Meniere's disease	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Inner ear signs and symptoms	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Tinnitus	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Endocrine disorders	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	6 (1.9%)
Acute and chronic thyroiditis	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	3 (1.0%)
Autoimmune thyroiditis	2 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
Thyroiditis chronic	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Thyroid disorders NEC	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Goitre	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Thyroid hyperfunction disorders	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Basedow's disease	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Thyroid neoplasms	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Thyroid cyst	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Eye disorders	3 (2.3%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	8 (2.6%)
Cataract conditions	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Cataract	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Conjunctival infections, irritations and inflammations	0	2 (1.6%)	0	2 (0.6%)
Conjunctivitis allergic	0	2 (1.6%)	0	2 (0.6%)
Corneal structural change, deposit and degeneration	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Corneal erosion	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Glaucomas (excl congenital)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Glaucoma	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Open angle glaucoma	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Lacrimation disorders	2 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
Dry eye	2 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
Ocular nerve and muscle disorders	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Strabismus	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Gastrointestinal disorders	19 (14.6%)	22 (17.2%)	7 (13.2%)	48 (15.4%)
Acute and chronic pancreatitis	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Pancreatitis	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Benign neoplasms gastrointestinal (excl oral cavity)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	4 (1.3%)
Gastric polyps	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	4 (1.3%)
Dental and periodontal infections and inflammations	2 (1.5%)	3 (2.3%)	0	5 (1.6%)
Dental caries	2 (1.5%)	3 (2.3%)	0	5 (1.6%)
Dental disorders NEC	0	2 (1.6%)	0	2 (0.6%)
Periodontal disease	0	2 (1.6%)	0	2 (0.6%)
Dental pain and sensation disorders	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Toothache	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)

付表 2.7.6.2.a.1- 4 病歴（24 週、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 17.1	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Diarrhoea (excl infective)	2 (1.5%)	2 (1.6%)	0	4 (1.3%)
Diarrhoea	2 (1.5%)	2 (1.6%)	0	4 (1.3%)
Duodenal ulcers and perforation	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Duodenal ulcer	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Dyspeptic signs and symptoms	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Dyspepsia	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Flatulence, bloating and distension	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Abdominal distension	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Gastritis (excl infective)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	5 (1.6%)
Chronic gastritis	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Gastritis	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	3 (1.0%)
Gastrointestinal and abdominal pains (excl oral and throat)	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Abdominal pain	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Abdominal pain upper	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC	6 (4.6%)	11 (8.6%)	2 (3.8%)	19 (6.1%)
Constipation	5 (3.8%)	9 (7.0%)	2 (3.8%)	16 (5.1%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	3 (1.0%)
Gastrointestinal mucosal dystrophies and secretion disorders	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Hyperchlorhydria	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Gastrointestinal signs and symptoms NEC	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Abdominal discomfort	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Gastrointestinal spastic and hypermotility disorders	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Irritable bowel syndrome	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Gingival disorders NEC	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Epulis	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Haemorrhoids and gastrointestinal varices (excl oesophageal)	3 (2.3%)	2 (1.6%)	0	5 (1.6%)
Haemorrhoids	3 (2.3%)	2 (1.6%)	0	5 (1.6%)
Nausea and vomiting symptoms	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	3 (1.0%)
Nausea	0	2 (1.6%)	0	2 (0.6%)
Vomiting	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
General disorders and administration site conditions	5 (3.8%)	0	1 (1.9%)	6 (1.9%)
Asthenic conditions	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Malaise	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Feelings and sensations NEC	3 (2.3%)	0	1 (1.9%)	4 (1.3%)
Feeling cold	2 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
Temperature intolerance	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Oedema NEC	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Oedema	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Hepatobiliary disorders	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	3 (1.0%)
Cholestasis and jaundice	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Hyperbilirubinaemia	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Hepatocellular damage and hepatitis NEC	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Hepatic steatosis	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Immune system disorders	36 (27.7%)	44 (34.4%)	16 (30.2%)	96 (30.9%)
Allergic conditions NEC	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Allergy to metals	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Allergies to foods, food additives, drugs and other chemicals	2 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
Drug hypersensitivity	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Food allergy	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Atopic disorders	34 (26.2%)	44 (34.4%)	16 (30.2%)	94 (30.2%)
House dust allergy	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	4 (1.3%)
Seasonal allergy	33 (25.4%)	44 (34.4%)	15 (28.3%)	92 (29.6%)

付表 2.7.6.2.a.1- 4 病歴（24 週、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 17.1	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Infections and infestations	24 (18.5%)	23 (18.0%)	9 (17.0%)	56 (18.0%)
Abdominal and gastrointestinal infections	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Appendicitis	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Diverticulitis	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Bacterial infections NEC	2 (1.5%)	2 (1.6%)	0	4 (1.3%)
Bacterial vaginosis	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Vaginitis bacterial	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	3 (1.0%)
Breast infections	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Mastitis	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Candida infections	5 (3.8%)	7 (5.5%)	3 (5.7%)	15 (4.8%)
Candida infection	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Genital candidiasis	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Vulvovaginal candidiasis	4 (3.1%)	6 (4.7%)	3 (5.7%)	13 (4.2%)
Chlamydial infections	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Chlamydial infection	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Dental and oral soft tissue infections	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	3 (1.0%)
Periodontitis	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Pulpitis dental	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Tooth abscess	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Ear infections	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Otosalpingitis	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Female reproductive tract infections	2 (1.5%)	2 (1.6%)	3 (5.7%)	7 (2.3%)
Bartholin's abscess	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Salpingitis	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Salpingo-oophoritis	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Vulval abscess	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Vulvitis	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Vulvovaginitis	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Herpes viral infections	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	4 (1.3%)
Genital herpes	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	3 (1.0%)
Oral herpes	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Infectious disorders carrier	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Viral hepatitis carrier	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Mycoplasma infections	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Pneumonia mycoplasmal	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Tinea infections	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Tinea pedis	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Trichomonas infections	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Vulvovaginitis trichomonal	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Tuberculous infections	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Tuberculosis	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Upper respiratory tract infections	7 (5.4%)	5 (3.9%)	3 (5.7%)	15 (4.8%)
Chronic sinusitis	2 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
Nasopharyngitis	3 (2.3%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	8 (2.6%)
Pharyngitis	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Rhinitis	2 (1.5%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	5 (1.6%)
Sinusitis	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Urinary tract infections	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	3 (1.0%)
Cystitis	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Pyelonephritis acute	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	5 (1.6%)
Chest and lung injuries NEC	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Pneumothorax traumatic	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Conditions caused by cold	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Frostbite	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Lower limb fractures and dislocations	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Patella fracture	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Skin injuries NEC	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Skin scar contracture	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)

付表 2.7.6.2.a.1- 4 病歴（24 週、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 17.1	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Upper limb fractures and dislocations	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Radius fracture	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Ulna fracture	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Upper limb fracture	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Investigations	6 (4.6%)	6 (4.7%)	2 (3.8%)	14 (4.5%)
Gastrointestinal and abdominal imaging procedures	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	3 (1.0%)
Laparoscopy	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	3 (1.0%)
Liver function analyses	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	3 (1.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	3 (1.0%)
Mineral and electrolyte analyses	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	4 (1.3%)
Blood iron decreased	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	4 (1.3%)
Urinalysis NEC	3 (2.3%)	0	0	3 (1.0%)
Blood urine present	3 (2.3%)	0	0	3 (1.0%)
Virus identification and serology	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Human papilloma virus test positive	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	14 (10.8%)	16 (12.5%)	7 (13.2%)	37 (11.9%)
Arthropathies NEC	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Arthritis	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Bone disorders NEC	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Jaw cyst	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Intervertebral disc disorders NEC	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Intervertebral disc degeneration	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Joint related disorders NEC	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Periarthritis	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Temporomandibular joint syndrome	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Joint related signs and symptoms	2 (1.5%)	2 (1.6%)	0	4 (1.3%)
Arthralgia	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	3 (1.0%)
Joint range of motion decreased	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort	6 (4.6%)	7 (5.5%)	3 (5.7%)	16 (5.1%)
Back pain	6 (4.6%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)	15 (4.8%)
Musculoskeletal discomfort	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms NEC	6 (4.6%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	11 (3.5%)
Musculoskeletal stiffness	6 (4.6%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	11 (3.5%)
Osteoarthropathies	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	3 (1.0%)
Osteoarthritis	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Spinal osteoarthritis	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Spine and neck deformities	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Spondylolysis	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	51 (39.2%)	45 (35.2%)	16 (30.2%)	112 (36.0%)
Breast and nipple neoplasms benign	3 (2.3%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	8 (2.6%)
Breast fibroma	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Fibroadenoma of breast	2 (1.5%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	7 (2.3%)
Cervix neoplasms malignant	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Cervix carcinoma stage 0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Female reproductive neoplasms unspecified malignancy	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Ovarian neoplasm	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Gastrointestinal neoplasms malignancy unspecified NEC	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Abdominal wall neoplasm	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Germ cell neoplasms site unspecified NEC	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Teratoma	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Hepatobiliary neoplasms benign	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Haemangioma of liver	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Neoplasms benign site unspecified NEC	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Adenoma benign	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Neoplasms malignant site unspecified NEC	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Neoplasm malignant	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)

付表 2.7.6.2.a.1- 4 病歴（24 週、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 17.1	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Ovarian neoplasms benign	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)	3 (1.0%)
Ovarian germ cell teratoma benign	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)	3 (1.0%)
Soft tissue neoplasms benign NEC	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Lipoma	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Uterine neoplasms benign	45 (34.6%)	42 (32.8%)	13 (24.5%)	100 (32.2%)
Uterine leiomyoma	45 (34.6%)	42 (32.8%)	13 (24.5%)	100 (32.2%)
Vaginal neoplasms benign	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Vulvovaginal warts	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Nervous system disorders	67 (51.5%)	57 (44.5%)	25 (47.2%)	149 (47.9%)
Autonomic nervous system disorders	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Autonomic nervous system imbalance	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Cervical spinal cord and nerve root disorders	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Cervicobrachial syndrome	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Headaches NEC	64 (49.2%)	56 (43.8%)	24 (45.3%)	144 (46.3%)
Headache	64 (49.2%)	56 (43.8%)	24 (45.3%)	144 (46.3%)
Lumbar spinal cord and nerve root disorders	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Sciatica	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Migraine headaches	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	4 (1.3%)
Migraine	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	3 (1.0%)
Migraine without aura	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Neurological signs and symptoms NEC	3 (2.3%)	0	0	3 (1.0%)
Dizziness	3 (2.3%)	0	0	3 (1.0%)
Sensory abnormalities NEC	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Neuralgia	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Spinal cord and nerve root disorders NEC	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Spinal cord disorder	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Maternal complications of pregnancy NEC	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Ectopic pregnancy	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Psychiatric disorders	2 (1.5%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	6 (1.9%)
Bipolar disorders	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Bipolar I disorder	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Depressive disorders	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Depression	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Disturbances in initiating and maintaining sleep	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	4 (1.3%)
Insomnia	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	4 (1.3%)
Renal and urinary disorders	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	3 (1.0%)
Bladder and urethral symptoms	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Pollakiuria	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Urinary abnormalities	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Haematuria	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Urinary tract lithiasis (excl renal)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Calculus urinary	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Reproductive system and breast disorders	67 (51.5%)	74 (57.8%)	28 (52.8%)	169 (54.3%)
Benign and malignant breast neoplasms	3 (2.3%)	1 (0.8%)	3 (5.7%)	7 (2.3%)
Breast cyst	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Fibrocystic breast disease	2 (1.5%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	5 (1.6%)
Breast disorders NEC	3 (2.3%)	6 (4.7%)	2 (3.8%)	11 (3.5%)
Breast calcifications	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Breast disorder	2 (1.5%)	5 (3.9%)	2 (3.8%)	9 (2.9%)
Breast mass	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Mammary duct ectasia	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Cervix disorders NEC	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	4 (1.3%)
Cervical dysplasia	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Uterine cervical erosion	0	2 (1.6%)	0	2 (0.6%)

付表 2.7.6.2.a.1- 4 病歴（24 週、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 17.1	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Cervix neoplasms	3 (2.3%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	8 (2.6%)
Cervical polyp	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	7 (2.3%)
Cervix adenomatous polyp	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Menstruation and uterine bleeding NEC	12 (9.2%)	6 (4.7%)	3 (5.7%)	21 (6.8%)
Premenstrual syndrome	12 (9.2%)	6 (4.7%)	3 (5.7%)	21 (6.8%)
Menstruation with increased bleeding	2 (1.5%)	4 (3.1%)	0	6 (1.9%)
Menometrorrhagia	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Menorrhagia	1 (0.8%)	4 (3.1%)	0	5 (1.6%)
Ovarian and fallopian tube cysts and neoplasms	16 (12.3%)	16 (12.5%)	10 (18.9%)	42 (13.5%)
Haemorrhagic ovarian cyst	10 (7.7%)	13 (10.2%)	5 (9.4%)	28 (9.0%)
Ovarian cyst	6 (4.6%)	3 (2.3%)	5 (9.4%)	14 (4.5%)
Ovarian cyst ruptured	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Ovarian and fallopian tube disorders NEC	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	3 (1.0%)
Ovarian enlargement	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Ovarian haemorrhage	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Uterine disorders NEC	48 (36.9%)	37 (28.9%)	14 (26.4%)	99 (31.8%)
Adenomyosis	46 (35.4%)	35 (27.3%)	14 (26.4%)	95 (30.5%)
Endometrial hypertrophy	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Endometriosis	3 (2.3%)	2 (1.6%)	0	5 (1.6%)
Uterine neoplasms	0	4 (3.1%)	0	4 (1.3%)
Uterine polyp	0	4 (3.1%)	0	4 (1.3%)
Vulvovaginal cysts and neoplasms	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Bartholin's cyst	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Vulvovaginal disorders NEC	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Vulval ulceration	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Vulvovaginal signs and symptoms	0	2 (1.6%)	0	2 (0.6%)
Vulvovaginal pruritus	0	2 (1.6%)	0	2 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (11.5%)	14 (10.9%)	4 (7.5%)	33 (10.6%)
Bronchospasm and obstruction	6 (4.6%)	2 (1.6%)	0	8 (2.6%)
Asthma	6 (4.6%)	2 (1.6%)	0	8 (2.6%)
Coughing and associated symptoms	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Cough	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Nasal congestion and inflammations	6 (4.6%)	12 (9.4%)	3 (5.7%)	21 (6.8%)
Rhinitis allergic	6 (4.6%)	12 (9.4%)	3 (5.7%)	21 (6.8%)
Parenchymal lung disorders NEC	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Pulmonary bulla	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Pneumothorax and pleural effusions NEC	2 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
Pneumothorax	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Pneumothorax spontaneous	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Upper respiratory tract signs and symptoms	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Oropharyngeal discomfort	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	12 (9.2%)	17 (13.3%)	9 (17.0%)	38 (12.2%)
Acnes	3 (2.3%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	8 (2.6%)
Acne	3 (2.3%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	8 (2.6%)
Apocrine and eccrine gland disorders	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Hyperhidrosis	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Dermal and epidermal conditions NEC	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)	3 (1.0%)
Dry skin	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Skin odour abnormal	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Dermatitis and eczema	5 (3.8%)	10 (7.8%)	4 (7.5%)	19 (6.1%)
Dermatitis allergic	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Dermatitis atopic	3 (2.3%)	7 (5.5%)	1 (1.9%)	11 (3.5%)
Dermatitis contact	0	2 (1.6%)	0	2 (0.6%)
Dermatitis diaper	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Eczema	1 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (5.7%)	5 (1.6%)
Hypopigmentation disorders	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Vitiligo	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Ichthyoses	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Xeroderma	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)

付表 2.7.6.2.a.1- 4 病歴（24 週、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term Preferred term MedDRA version 17.1	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Nail and nail bed conditions (excl infections and infestations)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Ingrowing nail	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Photosensitivity and photodermatosis conditions	0	0	2 (3.8%)	2 (0.6%)
Photosensitivity reaction	0	0	2 (3.8%)	2 (0.6%)
Urticarias	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	4 (1.3%)
Urticaria	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	3 (1.0%)
Urticaria chronic	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Social circumstances	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Disability issues	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Denture wearer	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Surgical and medical procedures	22 (16.9%)	20 (15.6%)	10 (18.9%)	52 (16.7%)
Breast neoplasm removal	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Breast lump removal	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Cervix therapeutic procedures	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	5 (1.6%)
Cervical conisation	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)	3 (1.0%)
Cervical polypectomy	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Dental and gingival therapeutic procedures	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Orthodontic procedure	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Wisdom teeth removal	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Fallopian tube therapeutic procedures	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	4 (1.3%)
Salpingo-oophorectomy bilateral	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Salpingo-oophorectomy unilateral	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Salpingostomy	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Ovarian therapeutic procedures	6 (4.6%)	8 (6.3%)	6 (11.3%)	20 (6.4%)
Oophorectomy	0	2 (1.6%)	1 (1.9%)	3 (1.0%)
Ovarian cystectomy	6 (4.6%)	5 (3.9%)	5 (9.4%)	16 (5.1%)
Ovariocentesis	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Skin lesion excisions	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (0.6%)
Epidermoid cyst excision	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Scar excision	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
Therapeutic procedures NEC	3 (2.3%)	6 (4.7%)	3 (5.7%)	12 (3.9%)
Cancer surgery	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Cyst removal	2 (1.5%)	4 (3.1%)	3 (5.7%)	9 (2.9%)
Polypectomy	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Removal of foreign body	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Uterine therapeutic procedures	9 (6.9%)	7 (5.5%)	1 (1.9%)	17 (5.5%)
Endometriosis ablation	5 (3.8%)	1 (0.8%)	0	6 (1.9%)
Myomectomy	4 (3.1%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	9 (2.9%)
Uterine leiomyoma embolisation	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
Uterine polypectomy	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
Vascular disorders	2 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
Peripheral vasoconstriction, necrosis and vascular insufficiency	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Peripheral coldness	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Vascular hypotensive disorders	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
Orthostatic hypotension	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)

NEC: not elsewhere classified

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.1/16

付表 2.7.6.2.a.1- 5 前治療薬（24 週、FAS）

ATC CLASS SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Number (%) of subjects who took at least one medication that started and ended before administration of study drug	114 (87.7%)	115 (89.8%)	52 (98.1%)	281 (90.4%)
ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	30 (23.1%)	35 (27.3%)	11 (20.8%)	76 (24.4%)
DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	19 (14.6%)	15 (11.7%)	7 (13.2%)	41 (13.2%)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	8 (6.2%)	13 (10.2%)	4 (7.5%)	25 (8.0%)
DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	6 (4.6%)	9 (7.0%)	4 (7.5%)	19 (6.1%)
ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS	5 (3.8%)	7 (5.5%)	3 (5.7%)	15 (4.8%)
LAXATIVES	2 (1.5%)	4 (3.1%)	0	6 (1.9%)
VITAMINS	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	5 (1.6%)
DIGESTIVES, INCL. ENZYMES	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	4 (1.3%)
MINERAL SUPPLEMENTS	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	4 (1.3%)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	14 (10.8%)	19 (14.8%)	6 (11.3%)	39 (12.5%)
ANTIANEMIC PREPARATIONS	9 (6.9%)	8 (6.3%)	1 (1.9%)	18 (5.8%)
ANTIHEMORRHAGICS	2 (1.5%)	7 (5.5%)	3 (5.7%)	12 (3.9%)
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	3 (2.3%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	8 (2.6%)
ANTITHROMBOTIC AGENTS	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	3 (1.0%)
OTHER HEMATOLOGICAL AGENTS	0	0	2 (3.8%)	2 (0.6%)
CARDIOVASCULAR SYSTEM	20 (15.4%)	13 (10.2%)	3 (5.7%)	36 (11.6%)
CARDIAC THERAPY	18 (13.8%)	11 (8.6%)	3 (5.7%)	32 (10.3%)
VASOPROTECTIVES	4 (3.1%)	6 (4.7%)	1 (1.9%)	11 (3.5%)
DIURETICS	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
DERMATOLOGICALS	16 (12.3%)	23 (18.0%)	9 (17.0%)	48 (15.4%)
ANTI-ACNE PREPARATIONS	7 (5.4%)	12 (9.4%)	6 (11.3%)	25 (8.0%)
ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE	7 (5.4%)	11 (8.6%)	3 (5.7%)	21 (6.8%)
ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE	8 (6.2%)	8 (6.3%)	2 (3.8%)	18 (5.8%)
CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	4 (3.1%)	9 (7.0%)	3 (5.7%)	16 (5.1%)
ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC.	2 (1.5%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	7 (2.3%)
PREPARATIONS FOR TREATMENT OF WOUNDS AND ULCERS	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	3 (1.0%)
ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	0	2 (1.6%)	0	2 (0.6%)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)
GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	30 (23.1%)	31 (24.2%)	11 (20.8%)	72 (23.2%)
SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM	7 (5.4%)	14 (10.9%)	6 (11.3%)	27 (8.7%)
OTHER GYNECOLOGICALS	15 (11.5%)	8 (6.3%)	2 (3.8%)	25 (8.0%)
GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS	10 (7.7%)	10 (7.8%)	3 (5.7%)	23 (7.4%)
UROLOGICALS	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	4 (1.3%)
SYST. HORMONAL PREP. , EXCL. SEX HORM. AND INSULIN	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	3 (1.0%)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	3 (1.0%)
ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE	25 (19.2%)	31 (24.2%)	13 (24.5%)	69 (22.2%)
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	18 (13.8%)	26 (20.3%)	10 (18.9%)	54 (17.4%)
VACCINES	5 (3.8%)	4 (3.1%)	4 (7.5%)	13 (4.2%)
ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	2 (1.5%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	6 (1.9%)
ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	3 (1.0%)

付表 2.7.6.2.a.1- 5 前治療薬（24 週、FAS）（続き）

ATC CLASS SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
ANTINEOPLASTIC AGENTS	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	94 (72.3%)	102 (79.7%)	45 (84.9%)	241 (77.5%)
ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	93 (71.5%)	102 (79.7%)	45 (84.9%)	240 (77.2%)
TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	21 (16.2%)	18 (14.1%)	6 (11.3%)	45 (14.5%)
OTHER DRUGS FOR DISORD. OF THE MUSCULO-SKELET.SYST	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	4 (1.3%)
MUSCLE RELAXANTS	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
NERVOUS SYSTEM	29 (22.3%)	26 (20.3%)	10 (18.9%)	65 (20.9%)
ANALGESICS	24 (18.5%)	21 (16.4%)	9 (17.0%)	54 (17.4%)
ANESTHETICS	2 (1.5%)	7 (5.5%)	1 (1.9%)	10 (3.2%)
PSYCHOLEPTICS	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)	3 (1.0%)
OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	2 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
ANTIEPILEPTICS	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
ANTIPARASITIC PRODUCTS,INSECTICIDES AND REPELLENTS	5 (3.8%)	7 (5.5%)	1 (1.9%)	13 (4.2%)
ANTIPROTOZOALS	5 (3.8%)	7 (5.5%)	1 (1.9%)	13 (4.2%)
RESPIRATORY SYSTEM	20 (15.4%)	33 (25.8%)	13 (24.5%)	66 (21.2%)
COUGH AND COLD PREPARATIONS	12 (9.2%)	16 (12.5%)	10 (18.9%)	38 (12.2%)
ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	7 (5.4%)	11 (8.6%)	2 (3.8%)	20 (6.4%)
NASAL PREPARATIONS	4 (3.1%)	8 (6.3%)	3 (5.7%)	15 (4.8%)
DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	6 (4.6%)	8 (6.3%)	0	14 (4.5%)
THROAT PREPARATIONS	1 (0.8%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)	10 (3.2%)
SENSORY ORGANS	20 (15.4%)	31 (24.2%)	8 (15.1%)	59 (19.0%)
OPHTHALMOLOGICALS	20 (15.4%)	31 (24.2%)	8 (15.1%)	59 (19.0%)
OTOLOGICALS	8 (6.2%)	13 (10.2%)	3 (5.7%)	24 (7.7%)
OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS	8 (6.2%)	10 (7.8%)	2 (3.8%)	20 (6.4%)
VARIOUS	14 (10.8%)	9 (7.0%)	5 (9.4%)	28 (9.0%)
UNSPECIFIED HERBAL	12 (9.2%)	6 (4.7%)	2 (3.8%)	20 (6.4%)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	3 (2.3%)	4 (3.1%)	0	7 (2.3%)
DIAGNOSTIC AGENTS	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (0.6%)
GENERAL NUTRIENTS	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (0.6%)
CONTRAST MEDIA	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	2 (0.6%)
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	0	0	1 (1.9%)	1 (0.3%)

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

Medications that started and stopped before the start of study drug are included in this table.

Multiple ATC codes per drug are possible. Therefore, the same drug may be counted in more than one category for the same subject.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.1/17

付表 2.7.6.2.a.1- 6 併用薬 (24 週、FAS)

ATC CLASS SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Number (%) of subjects with at least one concomitant medication	119 (91.5%)	123 (96.1%)	45 (84.9%)	287 (92.3%)
ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	43 (33.1%)	58 (45.3%)	20 (37.7%)	121 (38.9%)
DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	19 (14.6%)	35 (27.3%)	11 (20.8%)	65 (20.9%)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	11 (8.5%)	13 (10.2%)	4 (7.5%)	28 (9.0%)
DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	7 (5.4%)	13 (10.2%)	7 (13.2%)	27 (8.7%)
ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS	7 (5.4%)	12 (9.4%)	7 (13.2%)	26 (8.4%)
LAXATIVES	10 (7.7%)	7 (5.5%)	3 (5.7%)	20 (6.4%)
VITAMINS	9 (6.9%)	8 (6.3%)	2 (3.8%)	19 (6.1%)
MINERAL SUPPLEMENTS	7 (5.4%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	10 (3.2%)
DIGESTIVES, INCL. ENZYMES	2 (1.5%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	5 (1.6%)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	0	3 (2.3%)	1 (1.9%)	4 (1.3%)
ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	25 (19.2%)	28 (21.9%)	10 (18.9%)	63 (20.3%)
ANTIANEMIC PREPARATIONS	13 (10.0%)	17 (13.3%)	2 (3.8%)	32 (10.3%)
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	10 (7.7%)	6 (4.7%)	3 (5.7%)	19 (6.1%)
ANTIHEMORRHAGICS	6 (4.6%)	6 (4.7%)	5 (9.4%)	17 (5.5%)
ANTITHROMBOTIC AGENTS	7 (5.4%)	4 (3.1%)	2 (3.8%)	13 (4.2%)
OTHER HEMATOLOGICAL AGENTS	1 (0.8%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	6 (1.9%)
CARDIOVASCULAR SYSTEM	24 (18.5%)	24 (18.8%)	9 (17.0%)	57 (18.3%)
CARDIAC THERAPY	13 (10.0%)	18 (14.1%)	4 (7.5%)	35 (11.3%)
VASOPROTECTIVES	12 (9.2%)	14 (10.9%)	7 (13.2%)	33 (10.6%)
DIURETICS	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	3 (1.0%)
BETA BLOCKING AGENTS	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
SERUM LIPID REDUCING AGENTS	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
DERMATOLOGICALS	31 (23.8%)	40 (31.3%)	17 (32.1%)	88 (28.3%)
CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	16 (12.3%)	14 (10.9%)	11 (20.8%)	41 (13.2%)
ANTI-ACNE PREPARATIONS	12 (9.2%)	17 (13.3%)	6 (11.3%)	35 (11.3%)
ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE	10 (7.7%)	10 (7.8%)	7 (13.2%)	27 (8.7%)
ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC.	3 (2.3%)	12 (9.4%)	1 (1.9%)	16 (5.1%)
ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE	9 (6.9%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	14 (4.5%)
PREPARATIONS FOR TREATMENT OF WOUNDS AND ULCERS	4 (3.1%)	7 (5.5%)	3 (5.7%)	14 (4.5%)
ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	3 (2.3%)	7 (5.5%)	3 (5.7%)	13 (4.2%)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	3 (2.3%)	5 (3.9%)	2 (3.8%)	10 (3.2%)
MEDICATED DRESSINGS	2 (1.5%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	6 (1.9%)
OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	1 (0.8%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	6 (1.9%)
GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	28 (21.5%)	23 (18.0%)	7 (13.2%)	58 (18.6%)
GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS	15 (11.5%)	12 (9.4%)	4 (7.5%)	31 (10.0%)
OTHER GYNECOLOGICALS	14 (10.8%)	9 (7.0%)	3 (5.7%)	26 (8.4%)
UROLOGICALS	2 (1.5%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	5 (1.6%)
SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
SYST. HORMONAL PREP. , EXCL. SEX HORM. AND INSULIN	7 (5.4%)	8 (6.3%)	5 (9.4%)	20 (6.4%)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	6 (4.6%)	8 (6.3%)	5 (9.4%)	19 (6.1%)
THYROID THERAPY	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)

付表 2.7.6.2.a.1- 6 併用薬（24 週、FAS）（続き）

ATC CLASS SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE	37 (28.5%)	35 (27.3%)	17 (32.1%)	89 (28.6%)
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	23 (17.7%)	29 (22.7%)	13 (24.5%)	65 (20.9%)
ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	8 (6.2%)	8 (6.3%)	1 (1.9%)	17 (5.5%)
VACCINES	7 (5.4%)	5 (3.9%)	5 (9.4%)	17 (5.5%)
ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE	4 (3.1%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	7 (2.3%)
ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	2 (1.5%)	0	0	2 (0.6%)
ENDOCRINE THERAPY	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	105 (80.8%)	106 (82.8%)	42 (79.2%)	253 (81.4%)
ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	103 (79.2%)	105 (82.0%)	42 (79.2%)	250 (80.4%)
TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	22 (16.9%)	23 (18.0%)	11 (20.8%)	56 (18.0%)
OTHER DRUGS FOR DISORD. OF THE MUSCULO-SKELET.SYST	10 (7.7%)	9 (7.0%)	4 (7.5%)	23 (7.4%)
MUSCLE RELAXANTS	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	3 (1.0%)
NERVOUS SYSTEM	33 (25.4%)	45 (35.2%)	18 (34.0%)	96 (30.9%)
ANALGESICS	28 (21.5%)	35 (27.3%)	15 (28.3%)	78 (25.1%)
PSYCHOLEPTICS	3 (2.3%)	7 (5.5%)	3 (5.7%)	13 (4.2%)
ANESTHETICS	4 (3.1%)	7 (5.5%)	1 (1.9%)	12 (3.9%)
PSYCHOANALEPTICS	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	3 (1.0%)
OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	3 (1.0%)
ANTIEPILEPTICS	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
ANTIPARASITIC PRODUCTS,INSECTICIDES AND REPELLENTS	2 (1.5%)	2 (1.6%)	0	4 (1.3%)
ANTIPROTOZOALS	2 (1.5%)	2 (1.6%)	0	4 (1.3%)
RESPIRATORY SYSTEM	42 (32.3%)	55 (43.0%)	19 (35.8%)	116 (37.3%)
COUGH AND COLD PREPARATIONS	23 (17.7%)	24 (18.8%)	12 (22.6%)	59 (19.0%)
ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	15 (11.5%)	26 (20.3%)	11 (20.8%)	52 (16.7%)
NASAL PREPARATIONS	18 (13.8%)	17 (13.3%)	7 (13.2%)	42 (13.5%)
DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	9 (6.9%)	15 (11.7%)	5 (9.4%)	29 (9.3%)
THROAT PREPARATIONS	6 (4.6%)	16 (12.5%)	4 (7.5%)	26 (8.4%)
SENSORY ORGANS	41 (31.5%)	43 (33.6%)	16 (30.2%)	100 (32.2%)
OPHTHALMOLOGICALS	41 (31.5%)	42 (32.8%)	16 (30.2%)	99 (31.8%)
OTOLOGICALS	9 (6.9%)	16 (12.5%)	9 (17.0%)	34 (10.9%)
OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS	9 (6.9%)	10 (7.8%)	8 (15.1%)	27 (8.7%)
VARIOUS	23 (17.7%)	21 (16.4%)	7 (13.2%)	51 (16.4%)
UNSPECIFIED HERBAL	10 (7.7%)	14 (10.9%)	5 (9.4%)	29 (9.3%)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	8 (6.2%)	10 (7.8%)	1 (1.9%)	19 (6.1%)
GENERAL NUTRIENTS	4 (3.1%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	6 (1.9%)
CONTRAST MEDIA	5 (3.8%)	0	0	5 (1.6%)
DIAGNOSTIC AGENTS	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	4 (1.3%)
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	2 (0.6%)

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

Medications that are ongoing at, began after the start of study drug, or medications that were started after end of study drug, are included in this table.
Multiple ATC codes per drug are possible. Therefore, the same drug may be counted in more than one category for the same subject.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.1/18

付表 2.7.6.2.a.1- 7 併用薬 (52 週、FAS)

ATC CLASS SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
Number (%) of subjects with at least one concomitant medication	126 (96.9%)	126 (98.4%)	51 (96.2%)	303 (97.4%)
ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	60 (46.2%)	67 (52.3%)	24 (45.3%)	151 (48.6%)
DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	33 (25.4%)	47 (36.7%)	10 (18.9%)	90 (28.9%)
DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	13 (10.0%)	23 (18.0%)	9 (17.0%)	45 (14.5%)
ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS	13 (10.0%)	16 (12.5%)	11 (20.8%)	40 (12.9%)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	15 (11.5%)	18 (14.1%)	4 (7.5%)	37 (11.9%)
LAXATIVES	11 (8.5%)	11 (8.6%)	4 (7.5%)	26 (8.4%)
VITAMINS	10 (7.7%)	10 (7.8%)	3 (5.7%)	23 (7.4%)
MINERAL SUPPLEMENTS	8 (6.2%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	13 (4.2%)
DIGESTIVES, INCL. ENZYMES	3 (2.3%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	8 (2.6%)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	2 (1.5%)	5 (3.9%)	1 (1.9%)	8 (2.6%)
ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	0	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)
BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	32 (24.6%)	38 (29.7%)	13 (24.5%)	83 (26.7%)
ANTIANEMIC PREPARATIONS	15 (11.5%)	19 (14.8%)	2 (3.8%)	36 (11.6%)
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	14 (10.8%)	12 (9.4%)	5 (9.4%)	31 (10.0%)
ANTIHEMORRHAGICS	10 (7.7%)	11 (8.6%)	6 (11.3%)	27 (8.7%)
ANTITHROMBOTIC AGENTS	8 (6.2%)	7 (5.5%)	3 (5.7%)	18 (5.8%)
OTHER HEMATOLOGICAL AGENTS	2 (1.5%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	7 (2.3%)
CARDIOVASCULAR SYSTEM	33 (25.4%)	32 (25.0%)	12 (22.6%)	77 (24.8%)
VASOPROTECTIVES	16 (12.3%)	21 (16.4%)	10 (18.9%)	47 (15.1%)
CARDIAC THERAPY	16 (12.3%)	23 (18.0%)	4 (7.5%)	43 (13.8%)
DIURETICS	2 (1.5%)	3 (2.3%)	0	5 (1.6%)
SERUM LIPID REDUCING AGENTS	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	4 (1.3%)
BETA BLOCKING AGENTS	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
DERMATOLOGICALS	45 (34.6%)	49 (38.3%)	22 (41.5%)	116 (37.3%)
CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	24 (18.5%)	24 (18.8%)	15 (28.3%)	63 (20.3%)
ANTI-ACNE PREPARATIONS	17 (13.1%)	22 (17.2%)	8 (15.1%)	47 (15.1%)
ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE	12 (9.2%)	13 (10.2%)	9 (17.0%)	34 (10.9%)
ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE	11 (8.5%)	10 (7.8%)	3 (5.7%)	24 (7.7%)
ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	6 (4.6%)	9 (7.0%)	6 (11.3%)	21 (6.8%)
ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC.	4 (3.1%)	14 (10.9%)	1 (1.9%)	19 (6.1%)
PREPARATIONS FOR TREATMENT OF WOUNDS AND ULCERS	7 (5.4%)	9 (7.0%)	2 (3.8%)	18 (5.8%)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	4 (3.1%)	7 (5.5%)	3 (5.7%)	14 (4.5%)
MEDICATED DRESSINGS	3 (2.3%)	5 (3.9%)	1 (1.9%)	9 (2.9%)
OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	2 (1.5%)	5 (3.9%)	2 (3.8%)	9 (2.9%)
GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	32 (24.6%)	30 (23.4%)	11 (20.8%)	73 (23.5%)
GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS	20 (15.4%)	16 (12.5%)	8 (15.1%)	44 (14.1%)
OTHER GYNECOLOGICALS	15 (11.5%)	11 (8.6%)	3 (5.7%)	29 (9.3%)
UROLOGICALS	3 (2.3%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	8 (2.6%)
SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM	0	3 (2.3%)	0	3 (1.0%)
SYST. HORMONAL PREP. , EXCL. SEX HORM. AND INSULIN	11 (8.5%)	9 (7.0%)	6 (11.3%)	26 (8.4%)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	10 (7.7%)	9 (7.0%)	6 (11.3%)	25 (8.0%)
THYROID THERAPY	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)

付表 2.7.6.2.a.1- 7 併用薬（52 週、FAS）（続き）

ATC CLASS SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)	Total N=311 (100%)
ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE	54 (41.5%)	59 (46.1%)	27 (50.9%)	140 (45.0%)
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	37 (28.5%)	44 (34.4%)	19 (35.8%)	100 (32.2%)
VACCINES	14 (10.8%)	13 (10.2%)	8 (15.1%)	35 (11.3%)
ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	17 (13.1%)	13 (10.2%)	3 (5.7%)	33 (10.6%)
ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE	4 (3.1%)	4 (3.1%)	2 (3.8%)	10 (3.2%)
ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	3 (2.3%)	2 (1.6%)	0	5 (1.6%)
ANTINEOPLASTIC AGENTS	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	3 (1.0%)
ENDOCRINE THERAPY	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS	1 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	108 (83.1%)	114 (89.1%)	45 (84.9%)	267 (85.9%)
ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	106 (81.5%)	111 (86.7%)	45 (84.9%)	262 (84.2%)
TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	25 (19.2%)	29 (22.7%)	11 (20.8%)	65 (20.9%)
OTHER DRUGS FOR DISORD. OF THE MUSCULO-SKELET.SYST	13 (10.0%)	12 (9.4%)	5 (9.4%)	30 (9.6%)
MUSCLE RELAXANTS	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	4 (1.3%)
NERVOUS SYSTEM	45 (34.6%)	54 (42.2%)	24 (45.3%)	123 (39.5%)
ANALGESICS	38 (29.2%)	44 (34.4%)	21 (39.6%)	103 (33.1%)
ANESTHETICS	6 (4.6%)	10 (7.8%)	2 (3.8%)	18 (5.8%)
PSYCHOLEPTICS	3 (2.3%)	8 (6.3%)	5 (9.4%)	16 (5.1%)
PSYCHOANALEPTICS	1 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (5.7%)	5 (1.6%)
OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	4 (1.3%)
ANTIEPILEPTICS	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (0.6%)
ANTIPARASITIC PRODUCTS,INSECTICIDES AND REPELLENTS	3 (2.3%)	5 (3.9%)	0	8 (2.6%)
ANTIPROTOZOALS	3 (2.3%)	5 (3.9%)	0	8 (2.6%)
RESPIRATORY SYSTEM	57 (43.8%)	67 (52.3%)	27 (50.9%)	151 (48.6%)
COUGH AND COLD PREPARATIONS	37 (28.5%)	40 (31.3%)	19 (35.8%)	96 (30.9%)
ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	24 (18.5%)	34 (26.6%)	15 (28.3%)	73 (23.5%)
NASAL PREPARATIONS	19 (14.6%)	24 (18.8%)	9 (17.0%)	52 (16.7%)
DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	13 (10.0%)	20 (15.6%)	8 (15.1%)	41 (13.2%)
THROAT PREPARATIONS	12 (9.2%)	20 (15.6%)	5 (9.4%)	37 (11.9%)
SENSORY ORGANS	55 (42.3%)	53 (41.4%)	19 (35.8%)	127 (40.8%)
OPHTHALMOLOGICALS	54 (41.5%)	53 (41.4%)	19 (35.8%)	126 (40.5%)
OTOLOGICALS	14 (10.8%)	18 (14.1%)	9 (17.0%)	41 (13.2%)
OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS	12 (9.2%)	14 (10.9%)	9 (17.0%)	35 (11.3%)
VARIOUS	31 (23.8%)	35 (27.3%)	11 (20.8%)	77 (24.8%)
UNSPECIFIED HERBAL	15 (11.5%)	23 (18.0%)	6 (11.3%)	44 (14.1%)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	11 (8.5%)	13 (10.2%)	2 (3.8%)	26 (8.4%)
GENERAL NUTRIENTS	6 (4.6%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	11 (3.5%)
CONTRAST MEDIA	5 (3.8%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	9 (2.9%)
DIAGNOSTIC AGENTS	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	7 (2.3%)
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	2 (0.6%)

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

Medications that are ongoing at, began after the start of study drug, or medications that were started after end of study drug, are included in this table.

Multiple ATC codes per drug are possible. Therefore, the same drug may be counted in more than one category for the same subject.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.7/19

付表 2.7.6.2.a.1- 8 治験薬の服薬遵守率（%）（24 週）

Parameter	Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Compliance *	BAY 86-5300 (N=130)	130	92.77	3.46	74.5	90.86	92.75	94.94	100.0
	Placebo (N=128)	127	91.52	2.44	86.4	90.00	91.61	92.68	100.0
	Dienogest (N=53)	53	98.83	1.59	92.5	98.57	99.68	99.70	100.0
Compliance **	BAY 86-5300 (N=130)	130	99.86	0.95	89.7	100.00	100.00	100.00	100.8
	Placebo (N=128)	127	99.65	1.04	93.1	100.00	100.00	100.00	100.7

Max: Maximum, Min: Minimum, Q1: 1st quartile, Q3: 3rd quartile, SD: Standard deviation

Compliance (%) * is defined as number of tablets taken / treatment period including tablet-free intervals.
Compliance (%) ** is defined as number of tablets taken / treatment period excluding tablet-free intervals.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.1/19

付表 2.7.6.2.a.1- 9 治験薬の服薬遵守率（%）（52 週）

Parameter	Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Compliance *	BAY 86-5300 (N=130)	130	92.78	3.19	81.3	90.78	92.91	95.06	100.0
	Placebo (N=128)	127	91.22	2.55	80.5	89.77	90.91	92.25	100.0
	Dienogest (N=53)	53	99.19	1.20	94.0	98.99	99.86	99.86	100.0
Compliance **	BAY 86-5300 (N=130)	130	99.81	1.03	89.7	100.00	100.00	100.00	100.6
	Placebo (N=128)	127	99.71	0.95	93.1	99.71	100.00	100.00	101.4

Max: Maximum, Min: Minimum, Q1: 1st quartile, Q3: 3rd quartile, SD: Standard deviation

Compliance (%) * is defined as number of tablets taken / treatment period including tablet-free intervals.
Compliance (%) ** is defined as number of tablets taken / treatment period excluding tablet-free intervals.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.7/20

付表 2.7.6.2.a.1- 10 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（24 週、PPS）

		Value at period			Change from baseline phase			
Planned Treatment	Period	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=108)	Baseline phase Visit 1-4	108	77.2	16.6				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	108	40.1	25.2	108	-37.1	23.5	-41.6, -32.6
Placebo (N=111)	Baseline phase Visit 1-4	111	76.7	15.7				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	111	65.7	21.9	111	-11.0	18.2	-14.5, -7.6

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/3

付表 2.7.6.2.a.1- 11 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の変化量（分散分析）（24 週、PPS）

Planned Treatment	LS Mean change (StdErr)	Contrast	t-value	p-value (one-sided)	LS Mean difference (95% CI)
BAY 86-5300	-32.9 (2.23)	BAY 86-5300 - Placebo	-9.57	<.0001	-26.3 (-31.7, -20.9)
Placebo	-6.6 (2.23)				

CI: Confidence interval, LS: least squares

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/4

付表 2.7.6.2.a.1- 12 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 週、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
	Long-term treatment phase Visit 16-17	86	28.4	28.3	86	-48.8	24.7	-54.1, -43.5
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
	Long-term treatment phase Visit 16-17	90	34.1	24.6	90	-42.2	25.4	-47.5, -36.9

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/1

付表 2.7.6.2.a.1- 13 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 週、PPS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=111)	Baseline phase Visit 1-4	111	77.1	16.4				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	111	40.5	25.4	111	-36.6	23.9	-41.1, -32.1
	Long-term treatment phase Visit 16-17	84	29.0	28.4	84	-48.3	24.5	-53.7, -43.0
Placebo (N=113)	Baseline phase Visit 1-4	113	76.6	15.6				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	113	65.7	21.8	113	-10.9	18.2	-14.3, -7.5
	Long-term treatment phase Visit 16-17	88	34.5	24.8	88	-41.4	25.1	-46.8, -36.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/2

付表 2.7.6.2.a.1- 14 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（24 週、FAS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
Dienogest (N=53)	Baseline phase Visit 1-4	53	76.3	16.5				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	50	25.9	23.5	50	-50.0	25.0	-57.2, -42.9

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/1

付表 2.7.6.2.a.1- 15 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（24 週、PPS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
Dienogest (N=50)	Baseline phase Visit 1-4	50	76.0	16.5				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	50	25.9	23.5	50	-50.0	25.0	-57.2, -42.9

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/2

付表 2.7.6.2.a.1- 16 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（52 週、FAS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
Dienogest (N=53)	Baseline phase Visit 1-4	53	76.3	16.5				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	50	25.9	23.5	50	-50.0	25.0	-57.2, -42.9
	Long-term treatment phase Visit 16-17	45	17.4	22.9	45	-57.6	26.8	-65.6, -49.6

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

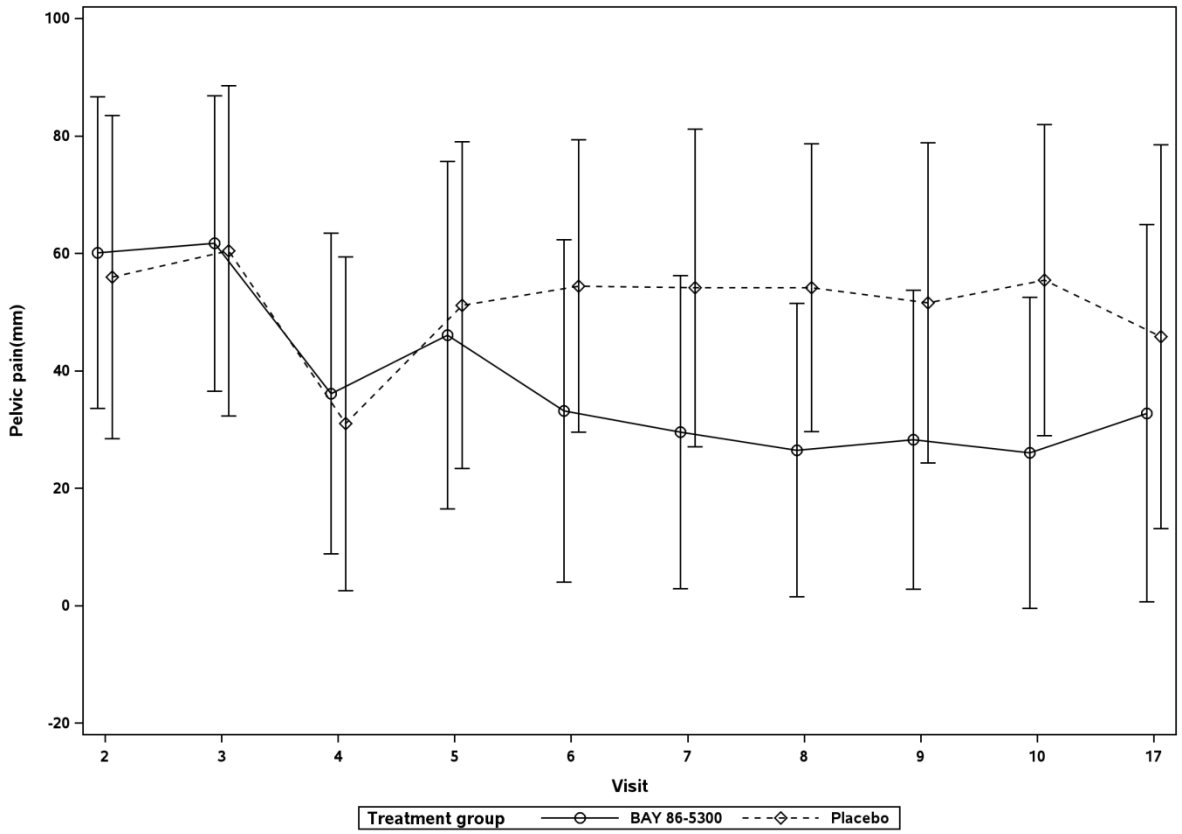
Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.10/1

付表 2.7.6.2.a.1- 17 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（52 週、PPS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
Dienogest (N=50)	Baseline phase Visit 1-4	50	76.0	16.5				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	50	25.9	23.5	50	-50.0	25.0	-57.2, -42.9
	Long-term treatment phase Visit 16-17	45	17.4	22.9	45	-57.6	26.8	-65.6, -49.6

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.10/2



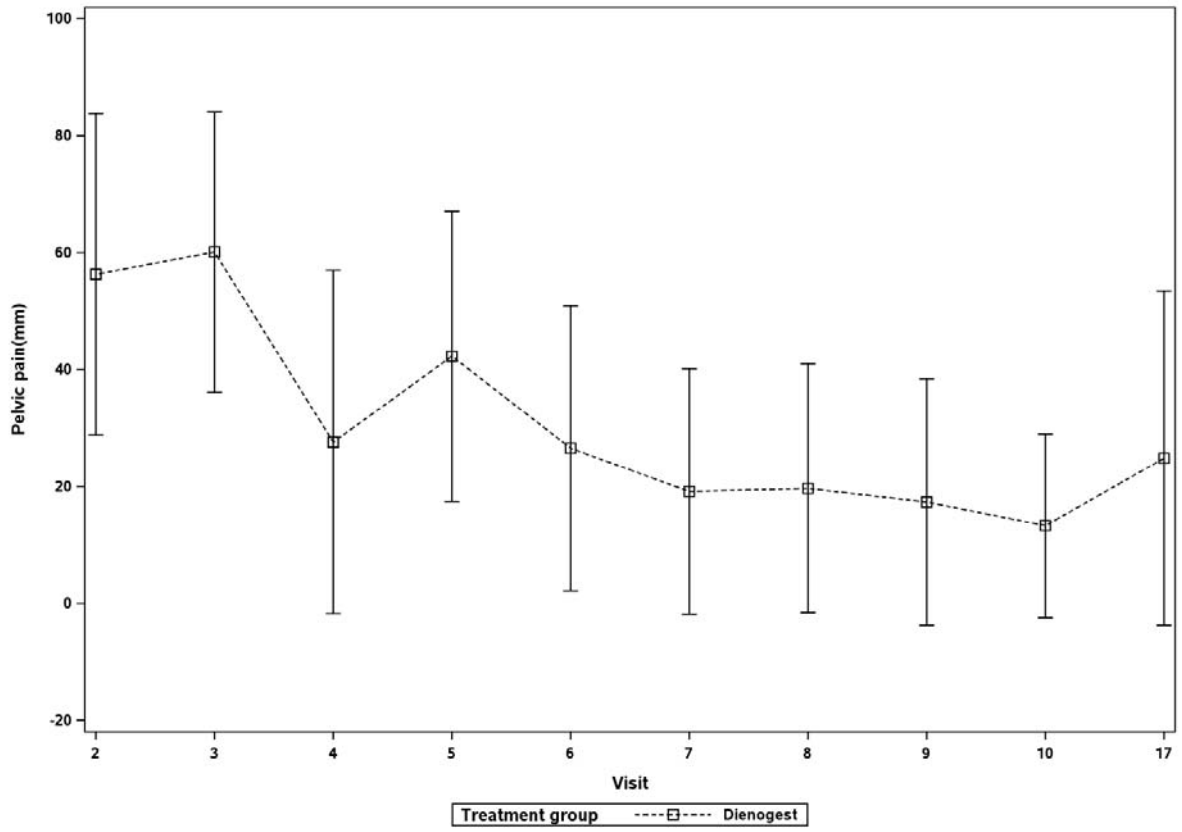
Group		Visit									
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	17
BAY 86-5300	n	128	128	127	128	123	114	114	110	102	26
Placebo	n	127	128	128	125	122	118	115	114	111	15

Visit 17: Visit 17/ Treatment discontinuation

来院ごとの評価値が得られた時点で治験薬投与を継続していない症例を含む

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Figure 14.2/1, 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/23

付図 2.7.6.2.a.1- 1 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（平均値±標準偏差）の経時的推移（24 週、FAS）



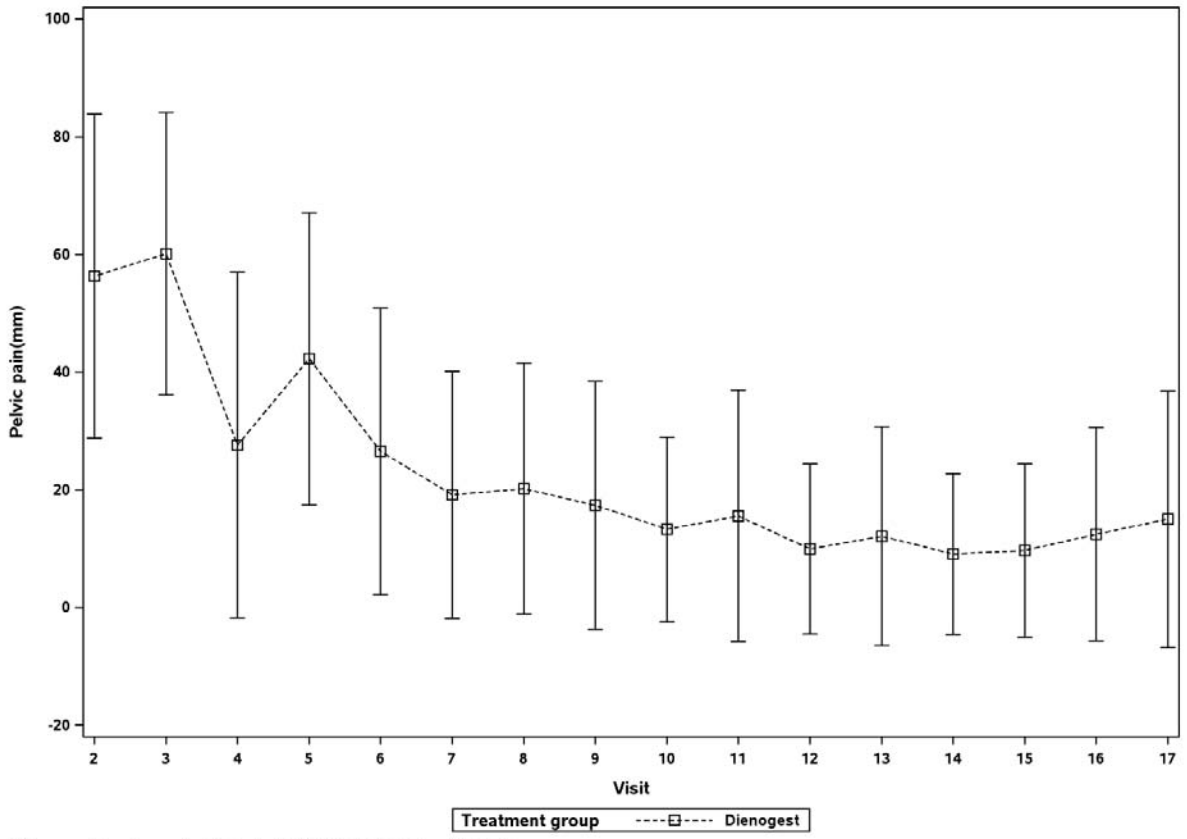
Group		Visit									
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	17
Dienogest	n	52	53	53	52	51	51	49	47	46	7

Visit 17: Visit 17/ Treatment discontinuation

来院ごとの評価値が得られた時点で治験薬投与を継続していない症例を含む

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Figure 14.5/1, 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5 / 21

付図 2.7.6.2.a.1- 2 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（平均値±標準偏差）の経時的推移：ジエノゲスト群（24 週、FAS）



Group		Visit															
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Dienogest	n	52	53	53	52	51	51	50	47	46	45	46	46	46	45	45	53

Visit 17: Visit 17/ Treatment discontinuation

来院ごとの評価値が得られた時点で治験薬投与を継続していない症例を含む

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Figure 14.10/1, 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.10 / 7

付図 2.7.6.2.a.1- 3 最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（平均値±標準偏差）の経時的推移：ジエノゲスト群（52 週、FAS）

付表 2.7.6.2.a.1- 18 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（24 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit				Change from visit 3			
		n	n*	Mean	SD	n*	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	124	6.4	2.1				
	VISIT 3	128	125	6.6	2.0				
	VISIT 4	127	18	5.4	2.4	18	-0.7	1.4	-1.4, 0.0
	VISIT 5	128	106	5.6	2.5	104	-1.1	1.8	-1.4, -0.7
	VISIT 6	123	92	4.3	2.5	90	-2.5	2.3	-2.9, -2.0
	VISIT 7	114	72	4.1	2.6	70	-2.8	3.0	-3.5, -2.0
	VISIT 8	114	78	3.6	2.1	75	-3.0	2.4	-3.5, -2.4
	VISIT 9	110	74	3.5	2.3	71	-3.2	2.2	-3.7, -2.7
	VISIT 10	102	67	3.8	2.3	65	-3.0	2.3	-3.6, -2.4
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	26	21	4.4	2.9	21	-2.6	2.7	-3.8, -1.3
Placebo (N=128)	VISIT 2	127	119	6.4	1.9				
	VISIT 3	128	125	6.7	2.0				
	VISIT 4	128	19	6.0	2.2	19	-0.5	1.6	-1.3, 0.2
	VISIT 5	125	108	5.9	2.1	105	-0.7	1.9	-1.1, -0.3
	VISIT 6	122	115	5.7	2.2	113	-0.9	2.3	-1.4, -0.5
	VISIT 7	118	109	5.7	2.3	107	-1.0	2.4	-1.4, -0.5
	VISIT 8	115	105	5.9	2.0	102	-0.8	1.9	-1.2, -0.5
	VISIT 9	114	106	5.6	2.3	104	-1.0	2.4	-1.5, -0.5
	VISIT 10	111	106	5.9	2.4	104	-0.9	2.2	-1.3, -0.5
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	15	10	6.2	1.9	9	0.7	1.9	-0.8, 2.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

* The number of subjects with pelvic pain during menstrual or withdrawal bleeding period (except for dyspareunia and defecation pain).

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/24

付表 2.7.6.2.a.1- 19 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit				Change from visit 3			
		n	n*	Mean	SD	n*	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	124	6.4	2.1				
	VISIT 3	128	125	6.6	2.0				
	VISIT 4	127	18	5.4	2.4	18	-0.7	1.4	-1.4, 0.0
	VISIT 5	128	106	5.6	2.5	104	-1.1	1.8	-1.4, -0.7
	VISIT 6	123	92	4.3	2.5	90	-2.5	2.3	-2.9, -2.0
	VISIT 7	114	72	4.1	2.6	70	-2.8	3.0	-3.5, -2.0
	VISIT 8	114	78	3.6	2.1	75	-3.0	2.4	-3.5, -2.4
	VISIT 9	110	74	3.5	2.3	71	-3.2	2.2	-3.7, -2.7
	VISIT 10	102	67	3.8	2.3	65	-3.0	2.3	-3.6, -2.4
	VISIT 11	96	51	3.6	2.8	50	-3.6	2.7	-4.4, -2.8
	VISIT 12	93	55	3.0	1.9	54	-3.8	2.0	-4.3, -3.2
	VISIT 13	92	50	3.4	2.5	49	-3.5	2.5	-4.2, -2.8
	VISIT 14	90	58	3.4	2.4	57	-3.3	2.3	-3.9, -2.7
	VISIT 15	89	39	3.1	1.9	37	-3.6	2.3	-4.4, -2.9
	VISIT 16	85	43	3.3	2.5	42	-3.7	2.3	-4.5, -3.0
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	128	80	3.6	2.8	76	-3.0	2.6	-3.6, -2.4
Placebo (N=128)	VISIT 2	128	120	6.4	1.9				
	VISIT 3	128	125	6.7	2.0				
	VISIT 4	128	19	6.0	2.2	19	-0.5	1.6	-1.3, 0.2
	VISIT 5	125	108	5.9	2.1	105	-0.7	1.9	-1.1, -0.3
	VISIT 6	122	115	5.7	2.2	113	-0.9	2.3	-1.4, -0.5
	VISIT 7	118	109	5.7	2.3	107	-1.0	2.4	-1.4, -0.5
	VISIT 8	115	105	5.9	2.0	102	-0.8	1.9	-1.2, -0.5
	VISIT 9	115	107	5.6	2.3	105	-1.0	2.4	-1.5, -0.5
	VISIT 10	111	106	5.9	2.4	104	-0.9	2.2	-1.3, -0.5
	VISIT 11	109	85	5.4	2.5	84	-1.3	2.4	-1.8, -0.7
	VISIT 12	104	78	4.4	2.6	77	-2.4	2.8	-3.0, -1.8
	VISIT 13	100	73	3.5	2.6	71	-3.4	2.7	-4.0, -2.7
	VISIT 14	95	71	3.8	2.5	70	-3.2	2.7	-3.8, -2.5
	VISIT 15	91	70	3.2	2.4	69	-3.7	2.6	-4.4, -3.1
	VISIT 16	90	58	3.4	2.7	57	-3.8	2.8	-4.5, -3.0
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	123	97	3.9	2.5	96	-2.6	2.9	-3.2, -2.0

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

* The number of subjects with pelvic pain during menstrual or withdrawal bleeding period (except for dyspareunia and defecation pain).

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/8

付表 2.7.6.2.a.1- 20 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、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 3			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	4.1	2.5				
	VISIT 3	128	4.1	2.3				
	VISIT 4	127	3.5	2.2	127	-0.7	2.2	-1.0, -0.3
	VISIT 5	128	3.2	2.4	127	-0.9	2.5	-1.3, -0.4
	VISIT 6	123	2.7	2.3	122	-1.4	2.6	-1.9, -0.9
	VISIT 7	114	2.0	1.9	113	-2.1	2.1	-2.5, -1.7
	VISIT 8	114	2.1	2.2	112	-2.0	2.6	-2.5, -1.5
	VISIT 9	110	2.5	2.4	108	-1.5	2.6	-2.0, -1.0
	VISIT 10	102	2.6	2.4	101	-1.4	2.6	-1.9, -0.9
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	26	3.6	3.1	26	-1.0	2.8	-2.2, 0.1
Placebo (N=128)	VISIT 2	127	3.3	2.5				
	VISIT 3	128	3.9	2.6				
	VISIT 4	128	3.1	2.6	128	-0.8	2.3	-1.2, -0.4
	VISIT 5	125	3.2	2.6	125	-0.6	2.6	-1.1, -0.2
	VISIT 6	122	3.3	2.5	122	-0.5	2.6	-1.0, -0.1
	VISIT 7	118	3.4	2.6	118	-0.5	2.9	-1.0, 0.0
	VISIT 8	115	3.4	2.5	115	-0.5	2.6	-1.0, 0.0
	VISIT 9	114	3.7	2.6	114	-0.2	2.8	-0.7, 0.3
	VISIT 10	111	3.7	2.5	111	-0.3	2.7	-0.8, 0.2
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	15	3.0	2.9	15	0.1	3.6	-1.9, 2.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/25

付表 2.7.6.2.a.1- 21 月経時以外及び消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 3			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	4.1	2.5				
	VISIT 3	128	4.1	2.3				
	VISIT 4	127	3.5	2.2	127	-0.7	2.2	-1.0, -0.3
	VISIT 5	128	3.2	2.4	127	-0.9	2.5	-1.3, -0.4
	VISIT 6	123	2.7	2.3	122	-1.4	2.6	-1.9, -0.9
	VISIT 7	114	2.0	1.9	113	-2.1	2.1	-2.5, -1.7
	VISIT 8	114	2.1	2.2	112	-2.0	2.6	-2.5, -1.5
	VISIT 9	110	2.5	2.4	108	-1.5	2.6	-2.0, -1.0
	VISIT 10	102	2.6	2.4	101	-1.4	2.6	-1.9, -0.9
	VISIT 11	96	1.8	2.1	96	-2.1	2.1	-2.5, -1.6
	VISIT 12	93	2.0	2.2	92	-1.9	2.4	-2.4, -1.4
	VISIT 13	92	1.9	2.2	91	-2.0	2.3	-2.5, -1.6
	VISIT 14	90	2.0	2.1	88	-1.9	2.6	-2.4, -1.4
	VISIT 15	89	1.7	2.0	87	-2.2	2.5	-2.7, -1.6
	VISIT 16	85	1.8	2.0	83	-2.2	2.6	-2.7, -1.6
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	128	2.5	2.8	126	-1.6	3.0	-2.2, -1.1
Placebo (N=128)	VISIT 2	128	3.3	2.6				
	VISIT 3	128	3.9	2.6				
	VISIT 4	128	3.1	2.6	128	-0.8	2.3	-1.2, -0.4
	VISIT 5	125	3.2	2.6	125	-0.6	2.6	-1.1, -0.2
	VISIT 6	122	3.3	2.5	122	-0.5	2.6	-1.0, -0.1
	VISIT 7	118	3.4	2.6	118	-0.5	2.9	-1.0, 0.0
	VISIT 8	115	3.4	2.5	115	-0.5	2.6	-1.0, 0.0
	VISIT 9	115	3.8	2.7	115	-0.2	2.8	-0.7, 0.4
	VISIT 10	111	3.7	2.5	111	-0.3	2.7	-0.8, 0.2
	VISIT 11	109	2.8	2.3	109	-1.2	2.7	-1.7, -0.7
	VISIT 12	104	2.6	2.4	104	-1.5	2.7	-2.0, -0.9
	VISIT 13	100	2.6	2.5	100	-1.4	2.8	-2.0, -0.9
	VISIT 14	95	2.5	2.4	95	-1.6	3.1	-2.2, -0.9
	VISIT 15	91	2.0	2.3	91	-1.9	2.8	-2.5, -1.4
	VISIT 16	90	2.1	2.1	90	-1.8	2.8	-2.4, -1.2
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	123	2.7	2.5	123	-1.2	2.9	-1.7, -0.7

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/9

付表 2.7.6.2.a.1- 22 最も高度な性交痛（24 週、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	62	3.5	2.8				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	45	2.4	2.4	41	-1.5	2.4	-2.2, -0.7
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	65	3.0	2.7				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	54	2.5	2.4	48	-0.2	2.1	-0.8, 0.4

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

* The number of subjects with sexual intercourse during the period.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/26

付表 2.7.6.2.a.1- 23 最も高度な性交痛（52 週、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	62	3.5	2.8				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	45	2.4	2.4	41	-1.5	2.4	-2.2, -0.7
	Long-term treatment phase Visit 16-17	27	1.6	2.3	23	-2.3	2.4	-3.4, -1.3
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	65	3.0	2.7				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	54	2.5	2.4	48	-0.2	2.1	-0.8, 0.4
	Long-term treatment phase Visit 16-17	33	1.0	1.2	29	-1.4	2.4	-2.3, -0.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

* The number of subjects with sexual intercourse during the period.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/10

付表 2.7.6.2.a.1- 24 性交痛の平均値（24 週、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	62	1.96	1.84				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	45	1.67	1.95	41	-0.35	1.37	-0.78, 0.08
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	65	1.59	1.76				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	54	1.57	1.69	48	0.03	1.30	-0.35, 0.41

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

* The number of subjects with sexual intercourse during the period.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/27

付表 2.7.6.2.a.1- 25 性交痛の平均値（52 週、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	62	1.96	1.84				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	45	1.67	1.95	41	-0.35	1.37	-0.78, 0.08
	Long-term treatment phase Visit 16-17	27	1.25	1.74	23	-0.88	1.66	-1.60, -0.17
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	65	1.59	1.76				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	54	1.57	1.69	48	0.03	1.30	-0.35, 0.41
	Long-term treatment phase Visit 16-17	33	0.60	0.80	29	-0.57	1.64	-1.19, 0.05

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

* The number of subjects with sexual intercourse during the period.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/11

付表 2.7.6.2.a.1- 26 性交痛の来院ごとの表示（24 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit				Change from visit 3			
		n	n*	Mean	SD	n*	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	38	2.6	2.4				
	VISIT 3	128	47	2.9	2.2				
	VISIT 4	127	37	2.6	2.2	34	0.1	1.6	-0.5, 0.6
	VISIT 5	128	42	2.0	1.7	37	-0.4	1.7	-1.0, 0.1
	VISIT 6	123	45	1.8	1.8	35	-0.7	1.5	-1.2, -0.2
	VISIT 7	114	42	1.8	2.0	33	-0.8	2.2	-1.6, -0.1
	VISIT 8	114	38	1.4	1.5	32	-1.1	2.2	-1.9, -0.3
	VISIT 9	110	32	2.0	2.1	27	-0.6	1.6	-1.2, 0.0
	VISIT 10	102	33	1.6	1.7	26	-0.7	1.7	-1.3, 0.0
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	26	8	1.6	2.6	7	-1.1	4.1	-5.0, 2.7
Placebo (N=128)	VISIT 2	127	41	2.4	2.5				
	VISIT 3	128	53	2.2	2.2				
	VISIT 4	128	44	2.1	2.4	38	-0.2	1.5	-0.6, 0.3
	VISIT 5	125	54	1.6	2.4	47	-0.3	1.6	-0.8, 0.1
	VISIT 6	122	50	2.1	2.6	41	-0.3	1.6	-0.8, 0.2
	VISIT 7	118	50	1.6	2.2	44	-0.5	1.5	-1.0, -0.1
	VISIT 8	115	38	2.1	2.5	32	-0.3	1.6	-0.9, 0.2
	VISIT 9	114	47	1.8	2.0	40	-0.2	2.0	-0.8, 0.4
	VISIT 10	111	49	1.5	1.9	40	-0.5	1.8	-1.1, 0.1
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	15	4	0.3	0.5	4	-1.0	1.4	-3.3, 1.3

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

* The number of subjects with sexual intercourse during the visit

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/28

付表 2.7.6.2.a.1- 27 性交痛の来院ごとの表示（52 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit				Change from visit 3			
		n	n*	Mean	SD	n*	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	38	2.6	2.4				
	VISIT 3	128	47	2.9	2.2				
	VISIT 4	127	37	2.6	2.2	34	0.1	1.6	-0.5, 0.6
	VISIT 5	128	42	2.0	1.7	37	-0.4	1.7	-1.0, 0.1
	VISIT 6	123	45	1.8	1.8	35	-0.7	1.5	-1.2, -0.2
	VISIT 7	114	42	1.8	2.0	33	-0.8	2.2	-1.6, -0.1
	VISIT 8	114	38	1.4	1.5	32	-1.1	2.2	-1.9, -0.3
	VISIT 9	110	32	2.0	2.1	27	-0.6	1.6	-1.2, 0.0
	VISIT 10	102	33	1.6	1.7	26	-0.7	1.7	-1.3, 0.0
	VISIT 11	96	34	1.7	1.9	27	-0.9	1.6	-1.5, -0.2
	VISIT 12	93	28	2.0	2.1	22	-0.6	2.3	-1.6, 0.4
	VISIT 13	92	26	1.8	1.8	22	-0.5	1.4	-1.1, 0.1
	VISIT 14	90	26	2.2	2.0	19	-0.7	1.8	-1.6, 0.1
	VISIT 15	89	25	2.0	2.1	20	-1.2	1.8	-2.0, -0.3
	VISIT 16	85	24	1.8	1.9	21	-1.4	2.2	-2.4, -0.4
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	128	36	1.4	2.1	30	-1.1	2.8	-2.1, 0.0
Placebo (N=128)	VISIT 2	128	42	2.5	2.4				
	VISIT 3	128	53	2.2	2.2				
	VISIT 4	128	44	2.1	2.4	38	-0.2	1.5	-0.6, 0.3
	VISIT 5	125	54	1.6	2.4	47	-0.3	1.6	-0.8, 0.1
	VISIT 6	122	50	2.1	2.6	41	-0.3	1.6	-0.8, 0.2
	VISIT 7	118	50	1.6	2.2	44	-0.5	1.5	-1.0, -0.1
	VISIT 8	115	38	2.1	2.5	32	-0.3	1.6	-0.9, 0.2
	VISIT 9	115	47	1.8	2.0	40	-0.2	2.0	-0.8, 0.4
	VISIT 10	111	49	1.5	1.9	40	-0.5	1.8	-1.1, 0.1
	VISIT 11	109	40	1.5	1.8	32	-0.3	1.4	-0.8, 0.2
	VISIT 12	104	42	1.5	1.9	31	-0.7	2.1	-1.5, 0.0
	VISIT 13	100	39	1.9	2.3	28	-0.6	1.3	-1.1, -0.1
	VISIT 14	95	36	1.2	1.5	27	-0.8	1.7	-1.4, -0.1
	VISIT 15	91	35	1.0	1.3	26	-1.1	1.8	-1.8, -0.4
	VISIT 16	90	25	0.9	1.4	17	-1.3	2.0	-2.3, -0.3
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	123	41	1.3	1.8	34	-0.4	1.8	-1.1, 0.2

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

* The number of subjects with sexual intercourse during the visit

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/12

付表 2.7.6.2.a.1- 28 最も高度な排便痛（24 週、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	4.9	2.6				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	2.9	2.4	114	-2.0	2.6	-2.4, -1.5
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	4.6	2.6				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	3.8	2.9	117	-0.8	2.6	-1.3, -0.3

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/29

付表 2.7.6.2.a.1- 29 最も高度な排便痛（52 週、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	4.9	2.6				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	2.9	2.4	114	-2.0	2.6	-2.4, -1.5
	Long-term treatment phase Visit 16-17	86	2.2	2.4	86	-2.9	2.9	-3.5, -2.3
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	4.6	2.6				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	3.8	2.9	117	-0.8	2.6	-1.3, -0.3
	Long-term treatment phase Visit 16-17	90	2.1	2.4	90	-2.4	2.5	-3.0, -1.9

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/13

付表 2.7.6.2.a.1- 30 排便痛の平均値（24 週、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	1.30	1.38				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	0.70	1.10	114	-0.53	1.03	-0.73, -0.34
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	1.19	1.45				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	1.10	1.43	117	-0.12	0.87	-0.28, 0.04

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/30

付表 2.7.6.2.a.1- 31 排便痛の平均値（52 週、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	1.30	1.38				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	0.70	1.10	114	-0.53	1.03	-0.73, -0.34
	Long-term treatment phase Visit 16-17	86	0.65	1.01	86	-0.71	1.19	-0.96, -0.45
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	1.19	1.45				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	1.10	1.43	117	-0.12	0.87	-0.28, 0.04
	Long-term treatment phase Visit 16-17	90	0.67	1.08	90	-0.46	1.13	-0.69, -0.22

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/14

付表 2.7.6.2.a.1- 32 排便痛の来院ごとの表示（24 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 3			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	3.0	2.4				
	VISIT 3	128	2.8	2.3				
	VISIT 4	127	2.0	2.2	127	-0.8	1.6	-1.1, -0.5
	VISIT 5	128	2.0	2.1	127	-0.8	1.7	-1.1, -0.5
	VISIT 6	123	1.5	1.9	122	-1.3	2.2	-1.7, -0.9
	VISIT 7	114	1.2	1.9	113	-1.4	2.0	-1.8, -1.0
	VISIT 8	114	1.1	1.9	112	-1.5	2.5	-2.0, -1.1
	VISIT 9	110	1.5	1.9	108	-1.1	2.4	-1.6, -0.7
	VISIT 10	102	1.2	1.8	101	-1.4	2.2	-1.8, -0.9
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	26	2.0	2.2	26	-1.6	2.4	-2.6, -0.6
Placebo (N=128)	VISIT 2	127	2.3	2.6				
	VISIT 3	128	2.5	2.6				
	VISIT 4	128	1.9	2.4	128	-0.6	1.6	-0.8, -0.3
	VISIT 5	125	1.9	2.4	125	-0.6	1.7	-0.9, -0.3
	VISIT 6	122	2.0	2.4	122	-0.5	1.7	-0.8, -0.1
	VISIT 7	118	2.1	2.6	118	-0.4	2.1	-0.7, 0.0
	VISIT 8	115	2.2	2.6	115	-0.2	1.9	-0.6, 0.1
	VISIT 9	114	2.0	2.4	114	-0.4	1.9	-0.8, -0.1
	VISIT 10	111	2.3	2.5	111	-0.2	1.9	-0.5, 0.2
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	15	1.5	2.6	15	-0.5	2.7	-2.0, 0.9

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/31

付表 2.7.6.2.a.1- 33 排便痛の来院ごとの表示（52 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 3			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	3.0	2.4				
	VISIT 3	128	2.8	2.3				
	VISIT 4	127	2.0	2.2	127	-0.8	1.6	-1.1, -0.5
	VISIT 5	128	2.0	2.1	127	-0.8	1.7	-1.1, -0.5
	VISIT 6	123	1.5	1.9	122	-1.3	2.2	-1.7, -0.9
	VISIT 7	114	1.2	1.9	113	-1.4	2.0	-1.8, -1.0
	VISIT 8	114	1.1	1.9	112	-1.5	2.5	-2.0, -1.1
	VISIT 9	110	1.5	1.9	108	-1.1	2.4	-1.6, -0.7
	VISIT 10	102	1.2	1.8	101	-1.4	2.2	-1.8, -0.9
	VISIT 11	96	1.1	1.8	96	-1.5	2.1	-2.0, -1.1
	VISIT 12	93	1.0	1.8	92	-1.6	2.2	-2.0, -1.1
	VISIT 13	92	1.0	1.8	91	-1.6	2.3	-2.1, -1.1
	VISIT 14	90	1.3	2.0	88	-1.3	2.4	-1.9, -0.8
	VISIT 15	89	1.0	1.9	87	-1.6	2.2	-2.1, -1.2
	VISIT 16	85	1.0	1.8	83	-1.8	2.4	-2.3, -1.3
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	128	1.3	2.0	126	-1.5	2.4	-1.9, -1.0
Placebo (N=128)	VISIT 2	128	2.3	2.6				
	VISIT 3	128	2.5	2.6				
	VISIT 4	128	1.9	2.4	128	-0.6	1.6	-0.8, -0.3
	VISIT 5	125	1.9	2.4	125	-0.6	1.7	-0.9, -0.3
	VISIT 6	122	2.0	2.4	122	-0.5	1.7	-0.8, -0.1
	VISIT 7	118	2.1	2.6	118	-0.4	2.1	-0.7, 0.0
	VISIT 8	115	2.2	2.6	115	-0.2	1.9	-0.6, 0.1
	VISIT 9	115	2.0	2.4	115	-0.4	1.9	-0.7, -0.1
	VISIT 10	111	2.3	2.5	111	-0.2	1.9	-0.5, 0.2
	VISIT 11	109	1.8	2.3	109	-0.6	2.1	-1.0, -0.2
	VISIT 12	104	1.4	2.1	104	-1.1	2.3	-1.5, -0.6
	VISIT 13	100	1.6	2.3	100	-1.0	2.4	-1.4, -0.5
	VISIT 14	95	1.3	1.9	95	-1.2	2.5	-1.7, -0.7
	VISIT 15	91	1.1	1.9	91	-1.4	2.3	-1.8, -0.9
	VISIT 16	90	1.1	1.7	90	-1.4	2.4	-1.9, -0.9
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	123	1.5	2.2	123	-0.9	2.1	-1.3, -0.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/15

付表 2.7.6.2.a.1- 34 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）（24 週、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	7.5	1.7				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	4.6	2.3	114	-2.9	2.2	-3.3, -2.5
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	7.6	1.5				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	6.6	2.0	117	-0.9	1.6	-1.2, -0.6

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/32

付表 2.7.6.2.a.1- 35 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）（52 週、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	7.5	1.7				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	4.6	2.3	114	-2.9	2.2	-3.3, -2.5
	Long-term treatment phase Visit 16-17	86	3.3	2.8	86	-4.2	2.5	-4.7, -3.6
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	7.6	1.5				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	6.6	2.0	117	-0.9	1.6	-1.2, -0.6
	Long-term treatment phase Visit 16-17	90	3.7	2.3	90	-3.8	2.2	-4.3, -3.4

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/16

付表 2.7.6.2.a.1- 36 性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の平均値（24 週、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	2.27	1.56				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	1.24	1.54	114	-0.97	1.27	-1.20, -0.73
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	2.24	1.62				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	1.96	1.49	117	-0.27	0.97	-0.44, -0.09

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/33

付表 2.7.6.2.a.1- 37 性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の平均値（52 週、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	2.27	1.56				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	1.24	1.54	114	-0.97	1.27	-1.20, -0.73
	Long-term treatment phase Visit 16-17	86	1.03	1.42	86	-1.28	1.51	-1.60, -0.95
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	2.24	1.62				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	1.96	1.49	117	-0.27	0.97	-0.44, -0.09
	Long-term treatment phase Visit 16-17	90	1.18	1.23	90	-1.01	1.41	-1.30, -0.71

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/17

付表 2.7.6.2.a.1- 38 性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示（24 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 3			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	6.2	2.3				
	VISIT 3	128	6.5	2.1				
	VISIT 4	127	3.9	2.4	127	-2.6	2.6	-3.1, -2.1
	VISIT 5	128	5.0	2.7	127	-1.5	2.4	-2.0, -1.1
	VISIT 6	123	3.7	2.6	122	-2.8	2.6	-3.3, -2.4
	VISIT 7	114	3.3	2.6	113	-3.2	3.1	-3.8, -2.6
	VISIT 8	114	3.1	2.4	112	-3.5	3.0	-4.0, -2.9
	VISIT 9	110	3.2	2.4	108	-3.3	2.6	-3.8, -2.9
	VISIT 10	102	3.1	2.6	101	-3.4	2.5	-3.9, -2.9
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	26	3.8	3.0	26	-3.0	3.4	-4.3, -1.6
Placebo (N=128)	VISIT 2	127	6.0	2.4				
	VISIT 3	128	6.4	2.3				
	VISIT 4	128	3.4	2.6	128	-3.1	2.8	-3.6, -2.6
	VISIT 5	125	5.3	2.5	125	-1.1	2.8	-1.6, -0.6
	VISIT 6	122	5.5	2.3	122	-0.9	2.7	-1.4, -0.4
	VISIT 7	118	5.6	2.5	118	-0.8	2.8	-1.3, -0.3
	VISIT 8	115	5.5	2.2	115	-0.8	2.6	-1.3, -0.3
	VISIT 9	114	5.5	2.4	114	-0.9	2.7	-1.4, -0.4
	VISIT 10	111	5.7	2.5	111	-0.8	2.6	-1.3, -0.3
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	15	4.7	3.0	15	-0.9	4.3	-3.3, 1.4

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/34

付表 2.7.6.2.a.1- 39 性交痛及び排便痛を除く骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示（52 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 3			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	6.2	2.3				
	VISIT 3	128	6.5	2.1				
	VISIT 4	127	3.9	2.4	127	-2.6	2.6	-3.1, -2.1
	VISIT 5	128	5.0	2.7	127	-1.5	2.4	-2.0, -1.1
	VISIT 6	123	3.7	2.6	122	-2.8	2.6	-3.3, -2.4
	VISIT 7	114	3.3	2.6	113	-3.2	3.1	-3.8, -2.6
	VISIT 8	114	3.1	2.4	112	-3.5	3.0	-4.0, -2.9
	VISIT 9	110	3.2	2.4	108	-3.3	2.6	-3.8, -2.9
	VISIT 10	102	3.1	2.6	101	-3.4	2.5	-3.9, -2.9
	VISIT 11	96	2.5	2.6	96	-3.8	2.9	-4.4, -3.2
	VISIT 12	93	2.5	2.3	92	-3.8	2.5	-4.4, -3.3
	VISIT 13	92	2.6	2.6	91	-3.8	2.7	-4.3, -3.2
	VISIT 14	90	2.8	2.3	88	-3.6	2.6	-4.1, -3.0
	VISIT 15	89	2.2	2.1	87	-4.3	2.4	-4.8, -3.8
	VISIT 16	85	2.4	2.5	83	-4.1	2.9	-4.8, -3.5
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	128	3.0	2.8	126	-3.5	3.0	-4.1, -3.0
Placebo (N=128)	VISIT 2	128	6.0	2.4				
	VISIT 3	128	6.4	2.3				
	VISIT 4	128	3.4	2.6	128	-3.1	2.8	-3.6, -2.6
	VISIT 5	125	5.3	2.5	125	-1.1	2.8	-1.6, -0.6
	VISIT 6	122	5.5	2.3	122	-0.9	2.7	-1.4, -0.4
	VISIT 7	118	5.6	2.5	118	-0.8	2.8	-1.3, -0.3
	VISIT 8	115	5.5	2.2	115	-0.8	2.6	-1.3, -0.3
	VISIT 9	115	5.5	2.4	115	-0.9	2.7	-1.4, -0.4
	VISIT 10	111	5.7	2.5	111	-0.8	2.6	-1.3, -0.3
	VISIT 11	109	4.6	2.6	109	-1.9	3.2	-2.5, -1.2
	VISIT 12	104	3.9	2.8	104	-2.7	3.0	-3.2, -2.1
	VISIT 13	100	3.5	2.6	100	-3.0	3.0	-3.6, -2.5
	VISIT 14	95	3.4	2.5	95	-3.1	2.8	-3.7, -2.6
	VISIT 15	91	3.0	2.4	91	-3.7	2.7	-4.2, -3.1
	VISIT 16	90	2.9	2.4	90	-3.7	2.7	-4.3, -3.2
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	123	3.7	2.6	123	-2.7	3.1	-3.3, -2.2

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/18

付表 2.7.6.2.a.1- 40 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）（24 週、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	6.6	1.9				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	3.5	2.4	114	-3.1	2.2	-3.5, -2.7
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	6.5	1.8				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	5.4	2.2	117	-1.0	2.1	-1.4, -0.6

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/35

付表 2.7.6.2.a.1- 41 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）（52 週、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	6.6	1.9				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	3.5	2.4	114	-3.1	2.2	-3.5, -2.7
	Long-term treatment phase Visit 16-17	86	2.4	2.5	86	-4.1	2.3	-4.6, -3.6
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	6.5	1.8				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	5.4	2.2	117	-1.0	2.1	-1.4, -0.6
	Long-term treatment phase Visit 16-17	90	2.8	2.3	90	-3.5	2.3	-4.0, -3.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/19

付表 2.7.6.2.a.1- 42 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（24 週、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	1.69	1.47				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	0.86	1.25	114	-0.77	1.14	-0.98, -0.56
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	1.66	1.47				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	1.37	1.25	117	-0.26	1.00	-0.45, -0.08

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/36

付表 2.7.6.2.a.1- 43 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（52週、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	1.69	1.47				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	0.86	1.25	114	-0.77	1.14	-0.98, -0.56
	Long-term treatment phase Visit 16-17	86	0.78	1.17	86	-0.97	1.35	-1.26, -0.68
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	1.66	1.47				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	1.37	1.25	117	-0.26	1.00	-0.45, -0.08
	Long-term treatment phase Visit 16-17	90	0.80	0.99	90	-0.81	1.28	-1.08, -0.54

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/20

付表 2.7.6.2.a.1- 44 常に感じられ、長時間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示（24 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 3			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	4.6	2.6				
	VISIT 3	128	4.8	2.6				
	VISIT 4	127	2.8	2.2	127	-2.0	2.6	-2.5, -1.5
	VISIT 5	128	3.5	2.7	127	-1.3	2.5	-1.7, -0.9
	VISIT 6	123	2.3	2.3	122	-2.5	2.6	-3.0, -2.0
	VISIT 7	114	2.0	2.2	113	-2.7	2.7	-3.2, -2.2
	VISIT 8	114	1.8	2.0	112	-3.0	2.7	-3.5, -2.5
	VISIT 9	110	2.2	2.3	108	-2.6	2.4	-3.0, -2.1
	VISIT 10	102	2.1	2.3	101	-2.7	2.6	-3.2, -2.2
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	26	2.6	3.0	26	-2.4	3.1	-3.7, -1.2
Placebo (N=128)	VISIT 2	127	4.3	2.6				
	VISIT 3	128	4.8	2.7				
	VISIT 4	128	2.4	2.4	128	-2.4	2.9	-2.9, -1.9
	VISIT 5	125	3.3	2.7	125	-1.4	3.0	-1.9, -0.8
	VISIT 6	122	3.5	2.8	122	-1.3	2.9	-1.8, -0.7
	VISIT 7	118	3.3	2.7	118	-1.4	3.0	-1.9, -0.8
	VISIT 8	115	3.3	2.5	115	-1.3	2.9	-1.9, -0.8
	VISIT 9	114	3.7	2.6	114	-0.9	2.8	-1.4, -0.4
	VISIT 10	111	3.9	2.7	111	-0.9	2.7	-1.4, -0.4
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	15	2.9	2.6	15	-1.9	3.7	-3.9, 0.2

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/37

付表 2.7.6.2.a.1- 45 常に感じられ、長時間継続する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示（52 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 3			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	4.6	2.6				
	VISIT 3	128	4.8	2.6				
	VISIT 4	127	2.8	2.2	127	-2.0	2.6	-2.5, -1.5
	VISIT 5	128	3.5	2.7	127	-1.3	2.5	-1.7, -0.9
	VISIT 6	123	2.3	2.3	122	-2.5	2.6	-3.0, -2.0
	VISIT 7	114	2.0	2.2	113	-2.7	2.7	-3.2, -2.2
	VISIT 8	114	1.8	2.0	112	-3.0	2.7	-3.5, -2.5
	VISIT 9	110	2.2	2.3	108	-2.6	2.4	-3.0, -2.1
	VISIT 10	102	2.1	2.3	101	-2.7	2.6	-3.2, -2.2
	VISIT 11	96	1.7	2.1	96	-3.0	2.9	-3.6, -2.4
	VISIT 12	93	1.6	2.0	92	-3.0	2.5	-3.6, -2.5
	VISIT 13	92	1.7	2.2	91	-3.0	2.6	-3.5, -2.4
	VISIT 14	90	1.9	2.1	88	-2.8	2.6	-3.4, -2.3
	VISIT 15	89	1.5	1.9	87	-3.3	2.6	-3.8, -2.7
	VISIT 16	85	1.6	2.0	83	-3.3	2.9	-3.9, -2.6
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	128	2.0	2.4	126	-2.7	2.8	-3.2, -2.2
Placebo (N=128)	VISIT 2	128	4.3	2.6				
	VISIT 3	128	4.8	2.7				
	VISIT 4	128	2.4	2.4	128	-2.4	2.9	-2.9, -1.9
	VISIT 5	125	3.3	2.7	125	-1.4	3.0	-1.9, -0.8
	VISIT 6	122	3.5	2.8	122	-1.3	2.9	-1.8, -0.7
	VISIT 7	118	3.3	2.7	118	-1.4	3.0	-1.9, -0.8
	VISIT 8	115	3.3	2.5	115	-1.3	2.9	-1.9, -0.8
	VISIT 9	115	3.8	2.6	115	-0.9	2.8	-1.4, -0.4
	VISIT 10	111	3.9	2.7	111	-0.9	2.7	-1.4, -0.4
	VISIT 11	109	2.9	2.6	109	-1.8	3.2	-2.4, -1.2
	VISIT 12	104	2.7	2.6	104	-2.2	3.4	-2.9, -1.6
	VISIT 13	100	2.4	2.2	100	-2.5	2.8	-3.1, -2.0
	VISIT 14	95	2.2	2.2	95	-2.7	2.8	-3.3, -2.1
	VISIT 15	91	1.8	1.9	91	-3.1	2.7	-3.7, -2.5
	VISIT 16	90	1.8	2.0	90	-3.1	3.1	-3.7, -2.4
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	123	2.3	2.1	123	-2.5	2.9	-3.0, -2.0

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/21

付表 2.7.6.2.a.1- 46 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）（24 週、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	7.4	1.9				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	4.4	2.4	114	-3.0	2.3	-3.4, -2.6
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	7.4	1.7				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	6.4	2.3	117	-0.9	2.0	-1.2, -0.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/38

付表 2.7.6.2.a.1- 47 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）（52 週、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	7.4	1.9				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	4.4	2.4	114	-3.0	2.3	-3.4, -2.6
	Long-term treatment phase Visit 16-17	86	3.0	2.7	86	-4.5	2.6	-5.0, -3.9
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	7.4	1.7				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	6.4	2.3	117	-0.9	2.0	-1.2, -0.5
	Long-term treatment phase Visit 16-17	90	3.6	2.4	90	-3.6	2.5	-4.1, -3.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/22

付表 2.7.6.2.a.1- 48 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（24 週、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	2.14	1.58				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	1.16	1.50	114	-0.93	1.30	-1.17, -0.69
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	2.13	1.62				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	1.84	1.44	117	-0.26	1.02	-0.45, -0.08

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/39

付表 2.7.6.2.a.1- 49 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（52週、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	2.14	1.58				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	1.16	1.50	114	-0.93	1.30	-1.17, -0.69
	Long-term treatment phase Visit 16-17	86	0.97	1.44	86	-1.21	1.55	-1.54, -0.88
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	2.13	1.62				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	1.84	1.44	117	-0.26	1.02	-0.45, -0.08
	Long-term treatment phase Visit 16-17	90	1.10	1.19	90	-0.95	1.40	-1.24, -0.65

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/23

付表 2.7.6.2.a.1- 50 急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示（24 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 3			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	5.6	2.5				
	VISIT 3	128	5.9	2.5				
	VISIT 4	127	3.7	2.4	127	-2.2	2.6	-2.6, -1.7
	VISIT 5	128	4.6	2.8	127	-1.3	2.5	-1.8, -0.9
	VISIT 6	123	3.5	2.7	122	-2.4	2.9	-2.9, -1.9
	VISIT 7	114	3.0	2.6	113	-2.9	3.0	-3.5, -2.3
	VISIT 8	114	2.9	2.4	112	-3.0	3.2	-3.6, -2.4
	VISIT 9	110	3.1	2.4	108	-2.7	2.7	-3.2, -2.2
	VISIT 10	102	2.9	2.5	101	-2.9	2.7	-3.4, -2.4
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	26	3.6	3.0	26	-2.6	3.6	-4.1, -1.1
Placebo (N=128)	VISIT 2	127	5.4	2.7				
	VISIT 3	128	6.0	2.5				
	VISIT 4	128	3.2	2.6	128	-2.8	2.8	-3.3, -2.3
	VISIT 5	125	4.8	2.7	125	-1.1	2.7	-1.6, -0.7
	VISIT 6	122	4.8	2.6	122	-1.1	2.7	-1.6, -0.6
	VISIT 7	118	4.9	2.9	118	-1.0	2.9	-1.6, -0.5
	VISIT 8	115	5.0	2.5	115	-0.9	2.8	-1.4, -0.3
	VISIT 9	114	5.0	2.6	114	-1.0	2.8	-1.5, -0.4
	VISIT 10	111	5.2	2.8	111	-0.8	2.6	-1.3, -0.3
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	15	4.6	3.1	15	-1.3	4.1	-3.6, 0.9

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/40

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 51 急に発症し、短期間で消失する骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の来院ごとの表示（52 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 3			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	5.6	2.5				
	VISIT 3	128	5.9	2.5				
	VISIT 4	127	3.7	2.4	127	-2.2	2.6	-2.6, -1.7
	VISIT 5	128	4.6	2.8	127	-1.3	2.5	-1.8, -0.9
	VISIT 6	123	3.5	2.7	122	-2.4	2.9	-2.9, -1.9
	VISIT 7	114	3.0	2.6	113	-2.9	3.0	-3.5, -2.3
	VISIT 8	114	2.9	2.4	112	-3.0	3.2	-3.6, -2.4
	VISIT 9	110	3.1	2.4	108	-2.7	2.7	-3.2, -2.2
	VISIT 10	102	2.9	2.5	101	-2.9	2.7	-3.4, -2.4
	VISIT 11	96	2.3	2.4	96	-3.5	3.0	-4.1, -2.9
	VISIT 12	93	2.5	2.3	92	-3.3	2.7	-3.8, -2.7
	VISIT 13	92	2.4	2.5	91	-3.4	2.9	-3.9, -2.8
	VISIT 14	90	2.7	2.4	88	-3.1	3.0	-3.7, -2.5
	VISIT 15	89	2.0	2.1	87	-3.8	2.5	-4.3, -3.2
	VISIT 16	85	2.3	2.5	83	-3.6	3.1	-4.3, -2.9
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	128	2.8	2.8	126	-3.1	3.1	-3.6, -2.5
Placebo (N=128)	VISIT 2	128	5.4	2.7				
	VISIT 3	128	6.0	2.5				
	VISIT 4	128	3.2	2.6	128	-2.8	2.8	-3.3, -2.3
	VISIT 5	125	4.8	2.7	125	-1.1	2.7	-1.6, -0.7
	VISIT 6	122	4.8	2.6	122	-1.1	2.7	-1.6, -0.6
	VISIT 7	118	4.9	2.9	118	-1.0	2.9	-1.6, -0.5
	VISIT 8	115	5.0	2.5	115	-0.9	2.8	-1.4, -0.3
	VISIT 9	115	5.0	2.6	115	-0.9	2.8	-1.5, -0.4
	VISIT 10	111	5.2	2.8	111	-0.8	2.6	-1.3, -0.3
	VISIT 11	109	4.2	2.7	109	-1.8	3.1	-2.4, -1.2
	VISIT 12	104	3.4	2.8	104	-2.8	3.1	-3.3, -2.2
	VISIT 13	100	3.2	2.6	100	-3.0	3.0	-3.6, -2.3
	VISIT 14	95	3.1	2.5	95	-3.0	2.8	-3.5, -2.4
	VISIT 15	91	2.6	2.4	91	-3.5	2.9	-4.1, -2.9
	VISIT 16	90	2.5	2.3	90	-3.6	2.7	-4.1, -3.0
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	123	3.4	2.6	123	-2.6	3.1	-3.2, -2.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/24

付表 2.7.6.2.a.1- 52 平均的疼痛（24 週、FAS）

Planned Treatment	Period	Value at period n	Value at period Mean	Value at period SD	Change from baseline phase n	Change from baseline phase Mean	Change from baseline phase SD	Change from baseline phase 95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	Baseline phase Visit 1-4	130	19.98	16.05				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	10.26	14.63	114	-9.18	13.09	-11.60, -6.75
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	19.35	16.05				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	16.95	14.85	117	-2.22	10.71	-4.18, -0.26

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/41

付表 2.7.6.2.a.1- 53 平均的疼痛（52 週、FAS）

Planned Treatment	Period	Value at period n	Value at period Mean	Value at period SD	Change from baseline phase n	Change from baseline phase Mean	Change from baseline phase SD	Change from baseline phase 95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	Baseline phase Visit 1-4	130	19.98	16.05				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	10.26	14.63	114	-9.18	13.09	-11.60, -6.75
	Long-term treatment phase Visit 16-17	86	8.57	13.80	86	-11.74	16.13	-15.20, -8.29
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	19.35	16.05				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	16.95	14.85	117	-2.22	10.71	-4.18, -0.26
	Long-term treatment phase Visit 16-17	90	9.62	11.82	90	-9.36	14.38	-12.37, -6.35

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/25

付表 2.7.6.2.a.1- 54 VAS 値が 10mm 以上の疼痛のあった日数（28 日当たり、24 週）（FAS）

Planned Treatment	Period	Value at period n	Value at period Mean	Value at period SD	Change from baseline phase n	Change from baseline phase Mean	Change from baseline phase SD	Change from baseline phase 95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	Baseline phase Visit 1-4	130	13.5	8.4				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	8.3	9.7	114	-5.0	8.0	-6.4, -3.5
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	13.0	8.5				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	12.6	9.1	117	-0.5	5.8	-1.5, 0.6

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/42

付表 2.7.6.2.a.1- 55 VAS 値が 10mm 以上の疼痛のあった日数（28 日当たり、52 週）（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	13.5	8.4				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	8.3	9.7	114	-5.0	8.0	-6.4, -3.5
	Long-term treatment phase Visit 16-17	86	7.4	10.0	86	-6.3	9.0	-8.2, -4.4
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	13.0	8.5				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	12.6	9.1	117	-0.5	5.8	-1.5, 0.6
	Long-term treatment phase Visit 16-17	90	8.9	9.6	90	-4.3	8.3	-6.0, -2.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/26

付表 2.7.6.2.a.1- 56 VAS 値が 20mm 以上の疼痛のあった日数（28 日当たり、24 週）（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	10.2	8.0				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	5.9	8.5	114	-4.2	6.9	-5.5, -2.9
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	9.9	8.0				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	9.0	8.3	117	-0.8	6.2	-2.0, 0.3

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/43

付表 2.7.6.2.a.1- 57 VAS 値が 20mm 以上の疼痛のあった日数（28 日当たり、52 週）（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	10.2	8.0				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	5.9	8.5	114	-4.2	6.9	-5.5, -2.9
	Long-term treatment phase Visit 16-17	86	4.3	7.4	86	-6.2	8.5	-8.0, -4.4
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	9.9	8.0				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	9.0	8.3	117	-0.8	6.2	-2.0, 0.3
	Long-term treatment phase Visit 16-17	90	5.1	7.6	90	-4.6	7.5	-6.1, -3.0

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/27

付表 2.7.6.2.a.1- 58 VAS 値が 40mm 以上の疼痛のあった日数（28 日当たり、24 週）（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	6.1	6.8				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	2.5	5.8	114	-3.6	6.0	-4.7, -2.5
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	6.0	6.9				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	4.8	6.3	117	-1.1	5.4	-2.1, -0.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/44

付表 2.7.6.2.a.1- 59 VAS 値が 40mm 以上の疼痛のあった日数（28 日当たり、52 週）（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	6.1	6.8				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	114	2.5	5.8	114	-3.6	6.0	-4.7, -2.5
	Long-term treatment phase Visit 16-17	86	2.0	5.2	86	-4.5	7.8	-6.1, -2.8
Placebo (N=128)	Baseline phase Visit 1-4	128	6.0	6.9				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	117	4.8	6.3	117	-1.1	5.4	-2.1, -0.1
	Long-term treatment phase Visit 16-17	90	2.2	5.3	90	-3.5	6.6	-4.8, -2.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/28

付表 2.7.6.2.a.1- 60 ダグラス窩の硬結（24 週、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
VISIT 1	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)
	NONE	36 (27.7%)	33 (25.8%)
	MILD	46 (35.4%)	59 (46.1%)
	MODERATE	43 (33.1%)	29 (22.7%)
	SEVERE	5 (3.8%)	7 (5.5%)
VISIT 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)
	NONE	44 (42.3%)	38 (34.2%)
	MILD	45 (43.3%)	45 (40.5%)
	MODERATE	14 (13.5%)	23 (20.7%)
	SEVERE	1 (1.0%)	5 (4.5%)
VISIT 17 / Treatment discontinuation	n	26 (100.0%)	15 (100.0%)
	NONE	10 (38.5%)	5 (33.3%)
	MILD	11 (42.3%)	7 (46.7%)
	MODERATE	5 (19.2%)	3 (20.0%)
	SEVERE	0	0
VISIT 18 / Discontinuation of observation 1	n	1 (100.0%)	0
	NONE	0	0
	MILD	1 (100.0%)	0
	MODERATE	0	0
	SEVERE	0	0

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/45

付表 2.7.6.2.a.1- 61 ダグラス窩の硬結（52 週、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
VISIT 1	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)
	NONE	36 (27.7%)	33 (25.8%)
	MILD	46 (35.4%)	59 (46.1%)
	MODERATE	43 (33.1%)	29 (22.7%)
	SEVERE	5 (3.8%)	7 (5.5%)
VISIT 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)
	NONE	44 (42.3%)	38 (34.2%)
	MILD	45 (43.3%)	45 (40.5%)
	MODERATE	14 (13.5%)	23 (20.7%)
	SEVERE	1 (1.0%)	5 (4.5%)
VISIT 17 / Treatment discontinuation	n	130 (100.0%)	126 (100.0%)
	NONE	65 (50.0%)	52 (41.3%)
	MILD	51 (39.2%)	51 (40.5%)
	MODERATE	14 (10.8%)	21 (16.7%)
	SEVERE	0	2 (1.6%)
VISIT 18 / Discontinuation of observation 1	n	18 (100.0%)	23 (100.0%)
	NONE	12 (66.7%)	17 (73.9%)
	MILD	4 (22.2%)	5 (21.7%)
	MODERATE	2 (11.1%)	1 (4.3%)
	SEVERE	0	0

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/29

付表 2.7.6.2.a.1- 62 子宮可動性の制限（24 週、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
VISIT 1	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)
	NONE	32 (24.6%)	36 (28.1%)
	MILD	60 (46.2%)	55 (43.0%)
	MODERATE	31 (23.8%)	29 (22.7%)
	SEVERE	7 (5.4%)	8 (6.3%)
VISIT 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)
	NONE	38 (36.5%)	31 (27.9%)
	MILD	47 (45.2%)	49 (44.1%)
	MODERATE	18 (17.3%)	26 (23.4%)
	SEVERE	1 (1.0%)	5 (4.5%)
VISIT 17 / Treatment discontinuation	n	26 (100.0%)	15 (100.0%)
	NONE	8 (30.8%)	5 (33.3%)
	MILD	13 (50.0%)	9 (60.0%)
	MODERATE	5 (19.2%)	1 (6.7%)
	SEVERE	0	0
VISIT 18 / Discontinuation of observation 1	n	1 (100.0%)	0
	NONE	0	0
	MILD	1 (100.0%)	0
	MODERATE	0	0
	SEVERE	0	0

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/46

付表 2.7.6.2.a.1- 63 子宮可動性の制限（52 週、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
VISIT 1	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)
	NONE	32 (24.6%)	36 (28.1%)
	MILD	60 (46.2%)	55 (43.0%)
	MODERATE	31 (23.8%)	29 (22.7%)
	SEVERE	7 (5.4%)	8 (6.3%)
VISIT 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)
	NONE	38 (36.5%)	31 (27.9%)
	MILD	47 (45.2%)	49 (44.1%)
	MODERATE	18 (17.3%)	26 (23.4%)
	SEVERE	1 (1.0%)	5 (4.5%)
VISIT 17 / Treatment discontinuation	n	130 (100.0%)	126 (100.0%)
	NONE	62 (47.7%)	55 (43.7%)
	MILD	54 (41.5%)	50 (39.7%)
	MODERATE	12 (9.2%)	18 (14.3%)
	SEVERE	2 (1.5%)	3 (2.4%)
VISIT 18 / Discontinuation of observation 1	n	18 (100.0%)	23 (100.0%)
	NONE	10 (55.6%)	17 (73.9%)
	MILD	7 (38.9%)	5 (21.7%)
	MODERATE	1 (5.6%)	1 (4.3%)
	SEVERE	0	0

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/30

付表 2.7.6.2.a.1- 64 骨盤の圧痛（24 週、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
VISIT 1	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)
	NONE	25 (19.2%)	30 (23.4%)
	MILD	50 (38.5%)	51 (39.8%)
	MODERATE	50 (38.5%)	38 (29.7%)
	SEVERE	5 (3.8%)	9 (7.0%)
VISIT 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)
	NONE	47 (45.2%)	29 (26.1%)
	MILD	42 (40.4%)	43 (38.7%)
	MODERATE	13 (12.5%)	32 (28.8%)
	SEVERE	2 (1.9%)	7 (6.3%)
VISIT 17 / Treatment discontinuation	n	26 (100.0%)	15 (100.0%)
	NONE	10 (38.5%)	7 (46.7%)
	MILD	10 (38.5%)	4 (26.7%)
	MODERATE	6 (23.1%)	4 (26.7%)
	SEVERE	0	0
VISIT 18 / Discontinuation of observation 1	n	1 (100.0%)	0
	NONE	0	0
	MILD	1 (100.0%)	0
	MODERATE	0	0
	SEVERE	0	0

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/47

付表 2.7.6.2.a.1- 65 骨盤の圧痛（52 週、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
VISIT 1	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)
	NONE	25 (19.2%)	30 (23.4%)
	MILD	50 (38.5%)	51 (39.8%)
	MODERATE	50 (38.5%)	38 (29.7%)
	SEVERE	5 (3.8%)	9 (7.0%)
VISIT 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)
	NONE	47 (45.2%)	29 (26.1%)
	MILD	42 (40.4%)	43 (38.7%)
	MODERATE	13 (12.5%)	32 (28.8%)
	SEVERE	2 (1.9%)	7 (6.3%)
VISIT 17 / Treatment discontinuation	n	130 (100.0%)	126 (100.0%)
	NONE	70 (53.8%)	56 (44.4%)
	MILD	46 (35.4%)	48 (38.1%)
	MODERATE	14 (10.8%)	19 (15.1%)
	SEVERE	0	3 (2.4%)
VISIT 18 / Discontinuation of observation 1	n	18 (100.0%)	23 (100.0%)
	NONE	14 (77.8%)	15 (65.2%)
	MILD	3 (16.7%)	8 (34.8%)
	MODERATE	1 (5.6%)	0
	SEVERE	0	0

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/31

付表 2.7.6.2.a.1- 66 チョコレート嚢胞の数（24 週、FAS）

		Value at visit			Change from visit 1			
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 1	64	2.0	1.5				
	VISIT 10	50	1.2	1.0	50	-0.7	1.4	-1.1, -0.3
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	13	1.4	1.3	13	-0.8	1.1	-1.4, -0.1
Placebo (N=128)	VISIT 1	66	1.3	0.9				
	VISIT 10	54	1.4	0.8	54	0.0	0.8	-0.2, 0.3
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	12	1.3	1.0	12	0.1	0.7	-0.3, 0.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Number of chocolate cysts at each visit is regarded as zero if not measured.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 16.1.9.1.4/1

付表 2.7.6.2.a.1- 67 チョコレート嚢胞の数（52 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 1			95%CI
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 1	65	1.9	1.6				
	VISIT 10	51	1.2	1.0	51	-0.7	1.4	-1.1, -0.3
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	64	1.0	1.0	64	-1.0	1.7	-1.4, -0.6
	VISIT 18 / Discontinuation of observation 1	8	1.0	1.3	8	-1.0	1.4	-2.2, 0.2
Placebo (N=128)	VISIT 1	67	1.3	0.9				
	VISIT 10	55	1.3	0.8	55	0.0	0.8	-0.2, 0.2
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	67	1.2	0.9	67	-0.1	0.8	-0.3, 0.1
	VISIT 18 / Discontinuation of observation 1	8	1.1	1.0	8	-0.4	0.5	-0.8, 0.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Number of chocolate cysts at each visit is regarded as zero if not measured.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 16.1.9.1.4/5

付表 2.7.6.2.a.1- 68 チョコレート嚢胞の大きさ（mm）（24 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Geometric			Arithmetic *		
		n	Mean	SD	n	Mean	SD
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 1	63	29.87	1.58	64	32.55	15.69
	VISIT 10	40	24.33	1.79	50	22.50	17.17
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	10	35.55	1.55	13	29.54	20.98
Placebo (N=128)	VISIT 1	58	28.86	1.57	65	28.25	15.79
	VISIT 10	49	28.84	1.59	53	29.38	15.44
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	11	28.85	1.36	12	27.67	12.87

SD: Standard deviation

*Size of chocolate cysts at each visit is regarded as zero if not measured.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 16.1.9.1.4/2

付表 2.7.6.2.a.1- 69 チョコレート嚢胞の大きさ（mm）（52 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Geometric n	Geometric Mean	Geometric SD	Arithmetic * n	Arithmetic * Mean	Arithmetic * SD
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 1	63	29.87	1.58	65	32.05	16.08
	VISIT 10	40	24.33	1.79	51	22.06	17.29
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	43	27.18	1.65	64	20.45	18.55
	VISIT 18 / Discontinuation of observation 1	5	27.20	1.55	8	18.25	17.51
Placebo (N=128)	VISIT 1	58	28.86	1.57	66	27.82	16.05
	VISIT 10	49	28.84	1.59	54	28.83	15.81
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	53	26.52	1.67	67	23.48	16.88
	VISIT 18 / Discontinuation of observation 1	6	33.41	1.52	8	26.63	19.09

SD: Standard deviation

*Size of chocolate cysts at each visit is regarded as zero if not measured.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 16.1.9.1.4/6

付表 2.7.6.2.a.1- 70 血清エストラジオール濃度（pg/mL）（24 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit n	Value at visit Mean	Value at visit SD	Change from visit 3 n	Change from visit 3 Mean	Change from visit 3 SD	Change from visit 3 95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 3	130	117.90	91.14				
	VISIT 10	104	16.90	36.60	104	-103.15	94.81	-125.5, -76.7
Placebo (N=128)	VISIT 3	128	138.89	121.92				
	VISIT 10	111	138.90	126.48	111	6.37	163.74	-24.1, 38.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Lower/Upper limit of quantification will be substituted by this limit.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 16.1.9.1.3.1/7

付表 2.7.6.2.a.1- 71 血清エストラジオール濃度（pg/mL）（52 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit n	Value at visit Mean	Value at visit SD	Change from visit 3 n	Change from visit 3 Mean	Change from visit 3 SD	Change from visit 3 95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 3	130	117.90	91.14				
	VISIT 10	104	16.90	36.60	104	-103.15	94.81	-125.5, -76.7
	VISIT 11	98	19.28	46.69	98	-97.13	93.16	-111.2, -64.8
Placebo (N=128)	VISIT 3	128	138.89	121.92				
	VISIT 10	111	138.90	126.48	111	6.37	163.74	-24.1, 38.1
	VISIT 11	110	67.00	97.55	110	-65.83	145.22	-86.4, -23.4

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Lower/Upper limit of quantification will be substituted by this limit.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 16.1.9.1.3.3/11

付表 2.7.6.2.a.1- 72 血清エストラジオール濃度が 27.2pg/mL 以上の被験者の割合（24 週、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
VISIT 3	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)
	>= 27.2 pg/mL	124 (95.4%)	121 (94.5%)
	< 27.2 pg/mL	6 (4.6%)	7 (5.5%)
VISIT 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)
	>= 27.2 pg/mL	12 (11.5%)	103 (92.8%)
	< 27.2 pg/mL	92 (88.5%)	8 (7.2%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/51

付表 2.7.6.2.a.1- 73 血清エストラジオール濃度が 27.2pg/mL 以上の被験者の割合（52 週、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
VISIT 3	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)
	>= 27.2 pg/mL	124 (95.4%)	121 (94.5%)
	< 27.2 pg/mL	6 (4.6%)	7 (5.5%)
VISIT 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)
	>= 27.2 pg/mL	12 (11.5%)	103 (92.8%)
	< 27.2 pg/mL	92 (88.5%)	8 (7.2%)
VISIT 11	n	98 (100.0%)	110 (100.0%)
	>= 27.2 pg/mL	11 (11.2%)	60 (54.5%)
	< 27.2 pg/mL	87 (88.8%)	50 (45.5%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/35

付表 2.7.6.2.a.1- 74 血清プロゲステロン濃度（ng/mL）（24 週、FAS）

		Value at visit			Change from visit 4			
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 4	130	9.02	6.35				
	VISIT 10	104	0.73	0.25	104	-8.55	6.30	-9.8, -7.4
Placebo (N=128)	VISIT 4	128	8.34	6.31				
	VISIT 10	111	3.54	5.24	111	-4.79	8.45	-6.1, -2.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Lower/Upper limit of quantification will be substituted by this limit.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 16.1.9.1.3.1/8

付表 2.7.6.2.a.1- 75 血清プロゲステロン濃度（ng/mL）（52 週、FAS）

		Value at visit			Change from visit 4			
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 4	130	9.02	6.35				
	VISIT 10	104	0.73	0.25	104	-8.55	6.30	-9.8, -7.4
	VISIT 11	98	0.69	0.26	98	-8.68	6.46	-10.2, -7.6
Placebo (N=128)	VISIT 4	128	8.34	6.31				
	VISIT 10	111	3.54	5.24	111	-4.79	8.45	-6.1, -2.5
	VISIT 11	110	1.05	2.04	110	-7.17	6.67	-8.5, -5.7

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Lower/Upper limit of quantification will be substituted by this limit.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 16.1.9.1.3.3/12

付表 2.7.6.2.a.1- 76 血清プロゲステロン濃度が 1.57ng/mL 以上の被験者の割合（24 週、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
VISIT 4	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)
	>= 1.57 ng/mL	108 (83.1%)	104 (81.3%)
	< 1.57 ng/mL	22 (16.9%)	24 (18.8%)
VISIT 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)
	>= 1.57 ng/mL	0	39 (35.1%)
	< 1.57 ng/mL	104 (100.0%)	72 (64.9%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/53

付表 2.7.6.2.a.1- 77 血清プロゲステロン濃度が 1.57ng/mL 以上の被験者の割合（52 週、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
VISIT 4	n	130 (100.0%)	128 (100.0%)
	>= 1.57 ng/mL	108 (83.1%)	104 (81.3%)
	< 1.57 ng/mL	22 (16.9%)	24 (18.8%)
VISIT 10	n	104 (100.0%)	111 (100.0%)
	>= 1.57 ng/mL	0	39 (35.1%)
	< 1.57 ng/mL	104 (100.0%)	72 (64.9%)
VISIT 11	n	98 (100.0%)	110 (100.0%)
	>= 1.57 ng/mL	0	9 (8.2%)
	< 1.57 ng/mL	98 (100.0%)	101 (91.8%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/37

付表 2.7.6.2.a.1- 78 子宮内膜厚（24 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 4			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 4	130	10.7	3.8				
	VISIT 10	104	4.2	2.4	104	-6.6	4.1	-7.4, -5.8
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	26	6.1	3.4	26	-4.3	4.8	-6.3, -2.4
Placebo (N=128)	VISIT 4	128	10.9	3.9				
	VISIT 10	110	8.6	4.1	110	-2.3	3.9	-3.0, -1.5
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	15	8.1	4.2	15	-3.0	4.5	-5.5, -0.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/54

付表 2.7.6.2.a.1- 79 子宮内膜厚（52 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 4			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 4	130	10.7	3.8				
	VISIT 10	104	4.2	2.4	104	-6.6	4.1	-7.4, -5.8
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	129	4.2	2.9	129	-6.6	4.7	-7.4, -5.7
Placebo (N=128)	VISIT 4	128	10.9	3.9				
	VISIT 10	110	8.6	4.1	110	-2.3	3.9	-3.0, -1.5
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	125	5.3	3.8	125	-5.7	4.9	-6.5, -4.8

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/38

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 68 of 161

付表 2.7.6.2.a.1- 80 鎮痛薬の使用日数（28 日当たり、24 週）（FAS）

Planned Treatment	Visit	n1	n2	Value at visit: Number of days Mean	Value at visit: Number of days SD
BAY 86-5300	VISIT 1 - VISIT 2	130	88	6.6	4.9
	VISIT 2 - VISIT 3	130	94	4.4	3.1
	VISIT 3 - VISIT 4	130	39	6.6	6.4
	VISIT 4 - VISIT 5	130	94	5.4	4.7
	VISIT 5 - VISIT 6	129	76	6.1	6.1
	VISIT 6 - VISIT 7	125	74	4.6	5.3
	VISIT 7 - VISIT 8	117	65	4.8	4.7
	VISIT 8 - VISIT 9	114	59	4.4	3.4
	VISIT 9 - VISIT 10	110	64	4.5	3.9
	VISIT 17 - VISIT 18	26	8	9.0	9.2
	VISIT 18 - VISIT 19	18	14	3.6	2.6
Placebo	VISIT 1 - VISIT 2	128	99	6.1	5.0
	VISIT 2 - VISIT 3	128	102	5.1	5.0
	VISIT 3 - VISIT 4	128	43	8.0	6.9
	VISIT 4 - VISIT 5	128	93	5.3	5.0
	VISIT 5 - VISIT 6	125	94	5.2	4.3
	VISIT 6 - VISIT 7	123	91	5.0	4.2
	VISIT 7 - VISIT 8	120	88	4.5	3.6
	VISIT 8 - VISIT 9	117	87	5.4	4.8
	VISIT 9 - VISIT 10	115	85	4.8	4.3
	VISIT 17 - VISIT 18	15	8	4.6	4.1
	VISIT 18 - VISIT 19	12	11	5.0	3.7

SD: Standard deviation

n1: The number of assessable subjects in the visit.

n2: The number of subjects with at least one rescue medication.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/55

付表 2.7.6.2.a.1- 81 鎮痛薬の使用日数（28日当たり、52週）（FAS）

Planned Treatment	Visit	n1	n2	Value at visi: Number of days Mean	Number of days SD
BAY 86-5300	VISIT 1 - VISIT 2	130	88	6.6	4.9
	VISIT 2 - VISIT 3	130	94	4.4	3.1
	VISIT 3 - VISIT 4	130	39	6.6	6.4
	VISIT 4 - VISIT 5	130	94	5.4	4.7
	VISIT 5 - VISIT 6	129	76	6.1	6.1
	VISIT 6 - VISIT 7	125	74	4.6	5.3
	VISIT 7 - VISIT 8	117	65	4.8	4.7
	VISIT 8 - VISIT 9	114	59	4.4	3.4
	VISIT 9 - VISIT 10	110	64	4.5	3.9
	VISIT 10 - VISIT 11	104	51	3.8	3.6
	VISIT 11 - VISIT 12	98	50	4.0	3.4
	VISIT 12 - VISIT 13	95	49	3.6	3.8
	VISIT 13 - VISIT 14	93	50	3.3	3.6
	VISIT 14 - VISIT 15	91	40	4.1	3.9
	VISIT 15 - VISIT 16	90	45	4.6	4.7
	VISIT 16 - VISIT 17	86	37	4.3	3.5
	VISIT 17 - VISIT 18	130	57	8.1	6.1
	VISIT 18 - VISIT 19	113	78	3.9	3.9
Placebo	VISIT 1 - VISIT 2	128	99	6.1	5.0
	VISIT 2 - VISIT 3	128	102	5.1	5.0
	VISIT 3 - VISIT 4	128	43	8.0	6.9
	VISIT 4 - VISIT 5	128	93	5.3	5.0
	VISIT 5 - VISIT 6	125	94	5.2	4.3
	VISIT 6 - VISIT 7	123	91	5.0	4.2
	VISIT 7 - VISIT 8	120	88	4.5	3.6
	VISIT 8 - VISIT 9	117	87	5.4	4.8
	VISIT 9 - VISIT 10	115	85	4.8	4.3
	VISIT 10 - VISIT 11	111	69	4.9	3.7
	VISIT 11 - VISIT 12	110	63	5.3	5.4
	VISIT 12 - VISIT 13	104	59	6.2	6.2
	VISIT 13 - VISIT 14	100	59	4.9	5.3
	VISIT 14 - VISIT 15	96	49	4.2	4.3
	VISIT 15 - VISIT 16	91	46	4.4	4.4
	VISIT 16 - VISIT 17	90	52	4.2	3.9
	VISIT 17 - VISIT 18	126	64	7.0	5.8
	VISIT 18 - VISIT 19	111	82	4.4	4.0

SD: Standard deviation

n1: The number of assessable subjects in the visit

n2: The number of subjects with at least one rescue medication

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/39

付表 2.7.6.2.a.1- 82 骨盤痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用日数及び錠数（28 日当たり、24 週）（FAS）

Planned Treatment	Visit	n1	n2	Value at visit: Number of days Mean	Number of days SD	Number of tablets Mean	Number of tablets SD
BAY 86-5300	VISIT 1 - VISIT 2	130	82	5.9	4.5	11.6	9.3
	VISIT 2 - VISIT 3	130	92	3.5	2.7	7.2	6.1
	VISIT 3 - VISIT 4	130	22	6.3	6.0	10.9	12.8
	VISIT 4 - VISIT 5	130	84	4.2	3.2	8.3	7.4
	VISIT 5 - VISIT 6	129	53	5.1	5.8	8.7	13.9
	VISIT 6 - VISIT 7	125	44	4.2	5.4	7.5	11.6
	VISIT 7 - VISIT 8	117	34	3.8	3.5	4.9	4.0
	VISIT 8 - VISIT 9	114	37	3.1	2.5	4.8	4.1
	VISIT 9 - VISIT 10	110	34	3.2	2.8	5.0	5.3
	VISIT 17 - VISIT 18	26	6	10.5	10.4	21.2	26.4
	VISIT 18 - VISIT 19	18	13	2.8	1.8	4.0	2.7
Placebo	VISIT 1 - VISIT 2	128	91	5.2	4.5	10.9	11.5
	VISIT 2 - VISIT 3	128	99	3.7	3.8	7.5	8.6
	VISIT 3 - VISIT 4	128	22	7.0	5.8	10.0	9.6
	VISIT 4 - VISIT 5	128	84	3.9	3.5	8.1	9.7
	VISIT 5 - VISIT 6	125	82	3.9	3.7	7.4	8.8
	VISIT 6 - VISIT 7	123	82	4.0	3.8	7.8	9.2
	VISIT 7 - VISIT 8	120	81	3.6	2.9	6.6	7.1
	VISIT 8 - VISIT 9	117	75	4.4	4.4	9.0	11.2
	VISIT 9 - VISIT 10	115	77	3.9	4.0	8.3	11.1
	VISIT 17 - VISIT 18	15	8	3.6	2.6	7.0	8.6
	VISIT 18 - VISIT 19	12	10	4.6	2.7	9.9	10.7

SD: Standard deviation

n1: The number of assessable subjects in the visit.

n2: The number of subjects with at least one rescue medication [for easing pelvic pain].

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/56

付表 2.7.6.2.a.1- 83 骨盤痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用日数及び錠数（28 日当たり、52 週）（FAS）

Planned Treatment	Visit	n1	n2	Value at visit: Number of days Mean	Number of days SD	Number of tablets Mean	Number of tablets SD
BAY 86-5300	VISIT 1 - VISIT 2	130	82	5.9	4.5	11.6	9.3
	VISIT 2 - VISIT 3	130	92	3.5	2.7	7.2	6.1
	VISIT 3 - VISIT 4	130	22	6.3	6.0	10.9	12.8
	VISIT 4 - VISIT 5	130	84	4.2	3.2	8.3	7.4
	VISIT 5 - VISIT 6	129	53	5.1	5.8	8.7	13.9
	VISIT 6 - VISIT 7	125	44	4.2	5.4	7.5	11.6
	VISIT 7 - VISIT 8	117	34	3.8	3.5	4.9	4.0
	VISIT 8 - VISIT 9	114	37	3.1	2.5	4.8	4.1
	VISIT 9 - VISIT 10	110	34	3.2	2.8	5.0	5.3
	VISIT 10 - VISIT 11	104	29	3.2	2.9	6.0	6.8
	VISIT 11 - VISIT 12	98	32	3.3	3.4	5.5	5.7
	VISIT 12 - VISIT 13	95	18	4.3	4.5	7.6	10.2
	VISIT 13 - VISIT 14	93	28	2.6	3.4	4.3	6.1
	VISIT 14 - VISIT 15	91	20	3.6	3.5	5.5	7.0
	VISIT 15 - VISIT 16	90	18	4.9	5.9	8.3	9.7
	VISIT 16 - VISIT 17	86	20	2.8	2.2	5.3	4.4
	VISIT 17 - VISIT 18	130	38	7.0	5.7	12.1	13.6
	VISIT 18 - VISIT 19	113	63	3.3	3.2	6.1	6.1
Placebo	VISIT 1 - VISIT 2	128	91	5.2	4.5	10.9	11.5
	VISIT 2 - VISIT 3	128	99	3.7	3.8	7.5	8.6
	VISIT 3 - VISIT 4	128	22	7.0	5.8	10.0	9.6
	VISIT 4 - VISIT 5	128	84	3.9	3.5	8.1	9.7
	VISIT 5 - VISIT 6	125	82	3.9	3.7	7.4	8.8
	VISIT 6 - VISIT 7	123	82	4.0	3.8	7.8	9.2
	VISIT 7 - VISIT 8	120	81	3.6	2.9	6.6	7.1
	VISIT 8 - VISIT 9	117	75	4.4	4.4	9.0	11.2
	VISIT 9 - VISIT 10	115	77	3.9	4.0	8.3	11.1
	VISIT 10 - VISIT 11	111	52	4.4	3.4	9.1	8.8
	VISIT 11 - VISIT 12	110	46	4.9	5.5	9.5	13.5
	VISIT 12 - VISIT 13	104	42	5.5	5.7	10.2	14.8
	VISIT 13 - VISIT 14	100	42	4.1	4.9	8.2	11.5
	VISIT 14 - VISIT 15	96	29	3.4	4.2	7.3	11.9
	VISIT 15 - VISIT 16	91	24	4.8	4.9	8.5	11.0
	VISIT 16 - VISIT 17	90	31	3.7	4.1	7.0	10.2
	VISIT 17 - VISIT 18	126	52	6.5	6.0	13.1	15.2
	VISIT 18 - VISIT 19	111	70	3.9	4.0	7.3	7.7

SD: Standard deviation

n1: The number of assessable subjects in the visit

n2: The number of subjects with at least one rescue medication [for easing pelvic pain]

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/40

付表 2.7.6.2.a.1- 84 日常活動に対する障害があった日数（24 週、FAS）

Period	Assessment	BAY 86-5300 (N=130) Number of subjects per day in reference period	BAY 86-5300 (N=130) Number of days with interference Mean(SD)	Placebo (N=128) Number of subjects per day in reference period	Placebo (N=128) Number of days with interference Mean(SD)
Baseline phase Visit 1-4	n	130		128	
	Not at all	74.3 (57.2%)	32.0 (15.6)	75.4 (58.9%)	33.0 (15.7)
	Slightly	34.1 (26.2%)	14.7 (11.3)	31.8 (24.8%)	13.9 (11.2)
	Moderately	14.3 (11.0%)	6.2 (7.6)	13.7 (10.7%)	6.0 (7.1)
	Quite a bit	3.6 (2.8%)	1.6 (2.5)	3.2 (2.5%)	1.4 (2.6)
	Extremely	0.9 (0.7%)	0.4 (1.0)	0.7 (0.5%)	0.3 (1.1)
Treatment comparison phase Visit 8-10	n	114		117	
	Not at all	80.6 (70.7%)	39.6 (18.5)	72.7 (62.1%)	34.8 (16.9)
	Slightly	21.0 (18.4%)	10.3 (13.6)	28.3 (24.2%)	13.6 (13.2)
	Moderately	5.5 (4.8%)	2.7 (4.8)	10.2 (8.7%)	4.9 (6.9)
	Quite a bit	2.1 (1.9%)	1.0 (5.7)	2.9 (2.5%)	1.4 (2.6)
	Extremely	0.1 (0.1%)	0.1 (0.4)	0.3 (0.3%)	0.2 (0.6)

SD: Standard deviation

Reference period is defined as 56-day in baseline and comparison phase.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/57

付表 2.7.6.2.a.1- 85 日常活動に対する障害があった日数（52 週、FAS）

Period	Assessment	BAY 86-5300 (N=130) Number of subjects per day in reference period	BAY 86-5300 (N=130) Number of days with interference Mean(SD)	Placebo (N=128) Number of subjects per day in reference period	Placebo (N=128) Number of days with interference Mean(SD)
Baseline phase Visit 1-4	n	130		128	
	Not at all	74.3 (57.2%)	32.0 (15.6)	75.4 (58.9%)	33.0 (15.7)
	Slightly	34.1 (26.2%)	14.7 (11.3)	31.8 (24.8%)	13.9 (11.2)
	Moderately	14.3 (11.0%)	6.2 (7.6)	13.7 (10.7%)	6.0 (7.1)
	Quite a bit	3.6 (2.8%)	1.6 (2.5)	3.2 (2.5%)	1.4 (2.6)
	Extremely	0.9 (0.7%)	0.4 (1.0)	0.7 (0.5%)	0.3 (1.1)
Treatment comparison phase Visit 8-10	n	114		117	
	Not at all	80.6 (70.7%)	39.6 (18.5)	72.7 (62.1%)	34.8 (16.9)
	Slightly	21.0 (18.4%)	10.3 (13.6)	28.3 (24.2%)	13.6 (13.2)
	Moderately	5.5 (4.8%)	2.7 (4.8)	10.2 (8.7%)	4.9 (6.9)
	Quite a bit	2.1 (1.9%)	1.0 (5.7)	2.9 (2.5%)	1.4 (2.6)
	Extremely	0.1 (0.1%)	0.1 (0.4)	0.3 (0.3%)	0.2 (0.6)
Long-term treatment phase Visit 16-17	n	86		90	
	Not at all	66.8 (77.7%)	21.7 (8.6)	66.6 (74.0%)	20.7 (8.8)
	Slightly	12.5 (14.5%)	4.1 (6.6)	18.3 (20.3%)	5.7 (7.7)
	Moderately	4.1 (4.7%)	1.3 (2.9)	2.8 (3.1%)	0.9 (1.8)
	Quite a bit	0.9 (1.0%)	0.3 (1.3)	0.3 (0.3%)	0.1 (0.3)
	Extremely	0.0 (0.0%)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0%)	0.0 (0.1)

SD: Standard deviation

Reference periods are defined as 56-day in baseline and comparison phase, 28-day in long-term treatment phase.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/41

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 73 of 161

付表 2.7.6.2.a.1- 86 日常活動に対する障害の来院ごとの表示（24 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	n	Not at all	Slightly	Moderately	Quite a bit	Extremely
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	8 (6.3%)	44 (34.4%)	43 (33.6%)	27 (21.1%)	6 (4.7%)
	VISIT 3	128	4 (3.1%)	43 (33.6%)	41 (32.0%)	31 (24.2%)	9 (7.0%)
	VISIT 4	127	30 (23.6%)	66 (52.0%)	23 (18.1%)	7 (5.5%)	1 (0.8%)
	VISIT 5	128	22 (17.2%)	46 (35.9%)	36 (28.1%)	17 (13.3%)	7 (5.5%)
	VISIT 6	123	44 (35.8%)	50 (40.7%)	17 (13.8%)	9 (7.3%)	3 (2.4%)
	VISIT 7	114	48 (42.1%)	41 (36.0%)	19 (16.7%)	6 (5.3%)	0
	VISIT 8	114	50 (43.9%)	52 (45.6%)	9 (7.9%)	3 (2.6%)	0
	VISIT 9	110	42 (38.2%)	46 (41.8%)	17 (15.5%)	5 (4.5%)	0
	VISIT 10	102	42 (41.2%)	45 (44.1%)	8 (7.8%)	6 (5.9%)	1 (1.0%)
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	26	8 (30.8%)	12 (46.2%)	3 (11.5%)	0	3 (11.5%)
Placebo (N=128)	VISIT 2	127	12 (9.4%)	44 (34.6%)	46 (36.2%)	23 (18.1%)	2 (1.6%)
	VISIT 3	128	8 (6.3%)	34 (26.6%)	52 (40.6%)	30 (23.4%)	4 (3.1%)
	VISIT 4	128	49 (38.3%)	52 (40.6%)	20 (15.6%)	6 (4.7%)	1 (0.8%)
	VISIT 5	125	15 (12.0%)	41 (32.8%)	38 (30.4%)	23 (18.4%)	8 (6.4%)
	VISIT 6	122	15 (12.3%)	47 (38.5%)	34 (27.9%)	24 (19.7%)	2 (1.6%)
	VISIT 7	118	15 (12.7%)	40 (33.9%)	32 (27.1%)	26 (22.0%)	5 (4.2%)
	VISIT 8	115	12 (10.4%)	44 (38.3%)	36 (31.3%)	19 (16.5%)	4 (3.5%)
	VISIT 9	114	15 (13.2%)	41 (36.0%)	36 (31.6%)	19 (16.7%)	3 (2.6%)
	VISIT 10	111	11 (9.9%)	37 (33.3%)	35 (31.5%)	23 (20.7%)	5 (4.5%)
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	15	4 (26.7%)	4 (26.7%)	5 (33.3%)	2 (13.3%)	0

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/58

付表 2.7.6.2.a.1- 87 日常活動に対する障害の来院ごとの表示（52 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	n	Not at all	Slightly	Moderately	Quite a bit	Extremely
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	8 (6.3%)	44 (34.4%)	43 (33.6%)	27 (21.1%)	6 (4.7%)
	VISIT 3	128	4 (3.1%)	43 (33.6%)	41 (32.0%)	31 (24.2%)	9 (7.0%)
	VISIT 4	127	30 (23.6%)	66 (52.0%)	23 (18.1%)	7 (5.5%)	1 (0.8%)
	VISIT 5	128	22 (17.2%)	46 (35.9%)	36 (28.1%)	17 (13.3%)	7 (5.5%)
	VISIT 6	123	44 (35.8%)	50 (40.7%)	17 (13.8%)	9 (7.3%)	3 (2.4%)
	VISIT 7	114	48 (42.1%)	41 (36.0%)	19 (16.7%)	6 (5.3%)	0
	VISIT 8	114	50 (43.9%)	52 (45.6%)	9 (7.9%)	3 (2.6%)	0
	VISIT 9	110	42 (38.2%)	46 (41.8%)	17 (15.5%)	5 (4.5%)	0
	VISIT 10	102	42 (41.2%)	45 (44.1%)	8 (7.8%)	6 (5.9%)	1 (1.0%)
	VISIT 11	96	49 (51.0%)	31 (32.3%)	11 (11.5%)	3 (3.1%)	2 (2.1%)
	VISIT 12	93	44 (47.3%)	35 (37.6%)	11 (11.8%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)
	VISIT 13	92	51 (55.4%)	28 (30.4%)	8 (8.7%)	4 (4.3%)	1 (1.1%)
	VISIT 14	90	44 (48.9%)	33 (36.7%)	9 (10.0%)	3 (3.3%)	1 (1.1%)
	VISIT 15	89	53 (59.6%)	28 (31.5%)	5 (5.6%)	3 (3.4%)	0
	VISIT 16	85	49 (57.6%)	25 (29.4%)	6 (7.1%)	4 (4.7%)	1 (1.2%)
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	128	59 (46.1%)	44 (34.4%)	13 (10.2%)	8 (6.3%)	4 (3.1%)
Placebo (N=128)	VISIT 2	128	13 (10.2%)	44 (34.4%)	46 (35.9%)	23 (18.0%)	2 (1.6%)
	VISIT 3	128	8 (6.3%)	34 (26.6%)	52 (40.6%)	30 (23.4%)	4 (3.1%)
	VISIT 4	128	49 (38.3%)	52 (40.6%)	20 (15.6%)	6 (4.7%)	1 (0.8%)
	VISIT 5	125	15 (12.0%)	41 (32.8%)	38 (30.4%)	23 (18.4%)	8 (6.4%)
	VISIT 6	122	15 (12.3%)	47 (38.5%)	34 (27.9%)	24 (19.7%)	2 (1.6%)
	VISIT 7	118	15 (12.7%)	40 (33.9%)	32 (27.1%)	26 (22.0%)	5 (4.2%)
	VISIT 8	115	12 (10.4%)	44 (38.3%)	36 (31.3%)	19 (16.5%)	4 (3.5%)
	VISIT 9	115	15 (13.0%)	41 (35.7%)	37 (32.2%)	19 (16.5%)	3 (2.6%)
	VISIT 10	111	11 (9.9%)	37 (33.3%)	35 (31.5%)	23 (20.7%)	5 (4.5%)
	VISIT 11	109	24 (22.0%)	38 (34.9%)	29 (26.6%)	15 (13.8%)	3 (2.8%)
	VISIT 12	104	36 (34.6%)	39 (37.5%)	16 (15.4%)	7 (6.7%)	6 (5.8%)
	VISIT 13	100	39 (39.0%)	43 (43.0%)	6 (6.0%)	9 (9.0%)	3 (3.0%)
	VISIT 14	95	35 (36.8%)	42 (44.2%)	13 (13.7%)	4 (4.2%)	1 (1.1%)
	VISIT 15	91	44 (48.4%)	31 (34.1%)	14 (15.4%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
	VISIT 16	90	40 (44.4%)	39 (43.3%)	7 (7.8%)	4 (4.4%)	0
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	123	43 (35.0%)	51 (41.5%)	17 (13.8%)	10 (8.1%)	2 (1.6%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/42

付表 2.7.6.2.a.1- 88 睡眠に対する障害があった日数（24 週、FAS）

		BAY 86-5300 (N=130)		Placebo (N=128)	
Period	Assessment	Number of subjects per day in reference period	Number of days with interference Mean(SD)	Number of subjects per day in reference period	Number of days with interference Mean(SD)
Baseline phase Visit 1-4	n	130		128	
	Not at all	90.3 (69.5%)	38.9 (15.1)	92.9 (72.6%)	40.6 (14.9)
	Slightly	25.8 (19.9%)	11.1 (11.4)	22.2 (17.4%)	9.7 (10.6)
	Moderately	8.3 (6.4%)	3.6 (6.6)	7.6 (6.0%)	3.3 (6.1)
	Quite a bit	2.3 (1.8%)	1.0 (2.0)	1.5 (1.2%)	0.7 (2.0)
	Extremely	0.5 (0.4%)	0.2 (0.7)	0.4 (0.3%)	0.2 (0.8)
Treatment comparison phase Visit 8-10	n	114		117	
	Not at all	90.6 (79.5%)	44.5 (16.4)	85.7 (73.3%)	41.0 (16.6)
	Slightly	14.3 (12.6%)	7.0 (12.0)	21.6 (18.4%)	10.3 (13.9)
	Moderately	2.9 (2.5%)	1.4 (3.9)	5.3 (4.5%)	2.5 (5.3)
	Quite a bit	1.3 (1.2%)	0.7 (5.1)	1.7 (1.4%)	0.8 (1.8)
	Extremely	0.1 (0.1%)	0.0 (0.3)	0.3 (0.2%)	0.1 (0.5)

SD: Standard deviation

n: The number of subjects with at least one score.
Specific terms are defined as 56-day in baseline and comparison phase.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/59

付表 2.7.6.2.a.1- 89 睡眠に対する障害があった日数（52 週、FAS）

		BAY 86-5300 (N=130)		Placebo (N=128)	
Period	Assessment	Number of subjects per day in reference period	Number of days with interference Mean(SD)	Number of subjects per day in reference period	Number of days with interference Mean(SD)
Baseline phase Visit 1-4	n	130		128	
	Not at all	90.3 (69.5%)	38.9 (15.1)	92.9 (72.6%)	40.6 (14.9)
	Slightly	25.8 (19.9%)	11.1 (11.4)	22.2 (17.4%)	9.7 (10.6)
	Moderately	8.3 (6.4%)	3.6 (6.6)	7.6 (6.0%)	3.3 (6.1)
	Quite a bit	2.3 (1.8%)	1.0 (2.0)	1.5 (1.2%)	0.7 (2.0)
	Extremely	0.5 (0.4%)	0.2 (0.7)	0.4 (0.3%)	0.2 (0.8)
Treatment comparison phase Visit 8-10	n	114		117	
	Not at all	90.6 (79.5%)	44.5 (16.4)	85.7 (73.3%)	41.0 (16.6)
	Slightly	14.3 (12.6%)	7.0 (12.0)	21.6 (18.4%)	10.3 (13.9)
	Moderately	2.9 (2.5%)	1.4 (3.9)	5.3 (4.5%)	2.5 (5.3)
	Quite a bit	1.3 (1.2%)	0.7 (5.1)	1.7 (1.4%)	0.8 (1.8)
	Extremely	0.1 (0.1%)	0.0 (0.3)	0.3 (0.2%)	0.1 (0.5)
Long-term treatment phase Visit 16-17	n	86		90	
	Not at all	72.1 (83.8%)	23.5 (7.6)	75.0 (83.4%)	23.3 (8.3)
	Slightly	9.5 (11.1%)	3.1 (6.2)	11.8 (13.1%)	3.7 (7.4)
	Moderately	1.8 (2.0%)	0.6 (1.5)	1.1 (1.2%)	0.3 (0.9)
	Quite a bit	0.9 (1.0%)	0.3 (1.5)	0.1 (0.1%)	0.0 (0.1)
	Extremely	0.0 (0.0%)	0.0 (0.1)	0.1 (0.1%)	0.0 (0.1)

SD: Standard deviation

n: The number of subjects with at least one score.
Specific terms are defined as 56-day in baseline and comparison phase, 28-day in long-term treatment phase.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/43

付表 2.7.6.2.a.1- 90 睡眠に対する障害の来院ごとの表示（24 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	n	Not at all	Slightly	Moderately	Quite a bit	Extremely
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	22 (17.2%)	56 (43.8%)	33 (25.8%)	15 (11.7%)	2 (1.6%)
	VISIT 3	128	22 (17.2%)	46 (35.9%)	38 (29.7%)	14 (10.9%)	8 (6.3%)
	VISIT 4	127	57 (44.9%)	47 (37.0%)	17 (13.4%)	5 (3.9%)	1 (0.8%)
	VISIT 5	128	50 (39.1%)	36 (28.1%)	29 (22.7%)	10 (7.8%)	3 (2.3%)
	VISIT 6	123	78 (63.4%)	26 (21.1%)	10 (8.1%)	7 (5.7%)	2 (1.6%)
	VISIT 7	114	71 (62.3%)	31 (27.2%)	9 (7.9%)	3 (2.6%)	0
	VISIT 8	114	77 (67.5%)	31 (27.2%)	3 (2.6%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)
	VISIT 9	110	66 (60.0%)	31 (28.2%)	11 (10.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
	VISIT 10	102	64 (62.7%)	29 (28.4%)	4 (3.9%)	4 (3.9%)	1 (1.0%)
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	26	14 (53.8%)	9 (34.6%)	1 (3.8%)	0	2 (7.7%)
Placebo (N=128)	VISIT 2	127	36 (28.3%)	53 (41.7%)	25 (19.7%)	13 (10.2%)	0
	VISIT 3	128	26 (20.3%)	46 (35.9%)	39 (30.5%)	13 (10.2%)	4 (3.1%)
	VISIT 4	128	79 (61.7%)	31 (24.2%)	14 (10.9%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)
	VISIT 5	125	41 (32.8%)	41 (32.8%)	32 (25.6%)	10 (8.0%)	1 (0.8%)
	VISIT 6	122	35 (28.7%)	55 (45.1%)	17 (13.9%)	14 (11.5%)	1 (0.8%)
	VISIT 7	118	37 (31.4%)	51 (43.2%)	16 (13.6%)	13 (11.0%)	1 (0.8%)
	VISIT 8	115	39 (33.9%)	49 (42.6%)	17 (14.8%)	9 (7.8%)	1 (0.9%)
	VISIT 9	114	38 (33.3%)	41 (36.0%)	23 (20.2%)	10 (8.8%)	2 (1.8%)
	VISIT 10	111	35 (31.5%)	40 (36.0%)	23 (20.7%)	9 (8.1%)	4 (3.6%)
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	15	5 (33.3%)	4 (26.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	0

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/60

付表 2.7.6.2.a.1- 91 睡眠に対する障害の来院ごとの表示（52 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	n	Not at all	Slightly	Moderately	Quite a bit	Extremely
BAY 86-5300 (N=130)	VISIT 2	128	22 (17.2%)	56 (43.8%)	33 (25.8%)	15 (11.7%)	2 (1.6%)
	VISIT 3	128	22 (17.2%)	46 (35.9%)	38 (29.7%)	14 (10.9%)	8 (6.3%)
	VISIT 4	127	57 (44.9%)	47 (37.0%)	17 (13.4%)	5 (3.9%)	1 (0.8%)
	VISIT 5	128	50 (39.1%)	36 (28.1%)	29 (22.7%)	10 (7.8%)	3 (2.3%)
	VISIT 6	123	78 (63.4%)	26 (21.1%)	10 (8.1%)	7 (5.7%)	2 (1.6%)
	VISIT 7	114	71 (62.3%)	31 (27.2%)	9 (7.9%)	3 (2.6%)	0
	VISIT 8	114	77 (67.5%)	31 (27.2%)	3 (2.6%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)
	VISIT 9	110	66 (60.0%)	31 (28.2%)	11 (10.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
	VISIT 10	102	64 (62.7%)	29 (28.4%)	4 (3.9%)	4 (3.9%)	1 (1.0%)
	VISIT 11	96	62 (64.6%)	26 (27.1%)	6 (6.3%)	2 (2.1%)	0
	VISIT 12	93	62 (66.7%)	24 (25.8%)	5 (5.4%)	2 (2.2%)	0
	VISIT 13	92	65 (70.7%)	19 (20.7%)	7 (7.6%)	1 (1.1%)	0
	VISIT 14	90	58 (64.4%)	23 (25.6%)	7 (7.8%)	2 (2.2%)	0
	VISIT 15	89	61 (68.5%)	22 (24.7%)	5 (5.6%)	1 (1.1%)	0
	VISIT 16	85	63 (74.1%)	16 (18.8%)	5 (5.9%)	1 (1.2%)	0
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	128	79 (61.7%)	33 (25.8%)	10 (7.8%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)
Placebo (N=128)	VISIT 2	128	37 (28.9%)	53 (41.4%)	25 (19.5%)	13 (10.2%)	0
	VISIT 3	128	26 (20.3%)	46 (35.9%)	39 (30.5%)	13 (10.2%)	4 (3.1%)
	VISIT 4	128	79 (61.7%)	31 (24.2%)	14 (10.9%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)
	VISIT 5	125	41 (32.8%)	41 (32.8%)	32 (25.6%)	10 (8.0%)	1 (0.8%)
	VISIT 6	122	35 (28.7%)	55 (45.1%)	17 (13.9%)	14 (11.5%)	1 (0.8%)
	VISIT 7	118	37 (31.4%)	51 (43.2%)	16 (13.6%)	13 (11.0%)	1 (0.8%)
	VISIT 8	115	39 (33.9%)	49 (42.6%)	17 (14.8%)	9 (7.8%)	1 (0.9%)
	VISIT 9	115	38 (33.0%)	41 (35.7%)	23 (20.0%)	11 (9.6%)	2 (1.7%)
	VISIT 10	111	35 (31.5%)	40 (36.0%)	23 (20.7%)	9 (8.1%)	4 (3.6%)
	VISIT 11	109	43 (39.4%)	41 (37.6%)	15 (13.8%)	8 (7.3%)	2 (1.8%)
	VISIT 12	104	57 (54.8%)	31 (29.8%)	9 (8.7%)	6 (5.8%)	1 (1.0%)
	VISIT 13	100	67 (67.0%)	21 (21.0%)	6 (6.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)
	VISIT 14	95	59 (62.1%)	23 (24.2%)	9 (9.5%)	4 (4.2%)	0
	VISIT 15	91	63 (69.2%)	21 (23.1%)	7 (7.7%)	0	0
	VISIT 16	90	64 (71.1%)	17 (18.9%)	8 (8.9%)	1 (1.1%)	0
	VISIT 17 / Treatment discontinuation	123	61 (49.6%)	42 (34.1%)	10 (8.1%)	10 (8.1%)	0

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/44

付表 2.7.6.2.a.1- 92 治療が有効であった被験者の割合（24 週、FAS）

	BAY 86-5300(N=130)			Placebo(N=128)		
Criteria	n	%	95%CI*	n	%	95%CI*
Number of assessable subjects	114			117		
Change from baseline <=-17mm in VAS	91	79.8	71.3-86.8	38	32.5	24.1-41.8
VAS in comparison phase <40 mm	61	53.5	43.9-62.9	15	12.8	7.4-20.3
Change from baseline <=-17mm and VAS in comparison phase <40 mm	58	50.9	41.3-60.4	14	12.0	6.7-19.3

CI: Confidence interval, VAS: Visual Analogue Scale

* Exact confidence limit

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/61

付表 2.7.6.2.a.1- 93 臨床的全般改善度：治験責任（分担）医師の評価（24 週、FAS）

Assessment	BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
Number of assessable subjects	130 (100.0%)	126 (100.0%)
Very much improved	14 (10.8%)	1 (0.8%)
Much improved	49 (37.7%)	9 (7.1%)
Minimally improved	50 (38.5%)	23 (18.3%)
No change	14 (10.8%)	81 (64.3%)
Minimally worse	2 (1.5%)	9 (7.1%)
Much worse	0	2 (1.6%)
Very much worse	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Very much improved / Much improved	63 (48.5%)	10 (7.9%)
Minimally improved / No change	64 (49.2%)	104 (82.5%)
Minimally worse / Much worse / Very much worse	3 (2.3%)	12 (9.5%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/62

付表 2.7.6.2.a.1- 94 臨床的全般改善度：治験責任（分担）医師の評価（52 週、FAS）

Assessment	BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
Number of assessable subjects	130 (100.0%)	126 (100.0%)
Very much improved	26 (20.0%)	24 (19.0%)
Much improved	50 (38.5%)	32 (25.4%)
Minimally improved	36 (27.7%)	33 (26.2%)
No change	17 (13.1%)	32 (25.4%)
Minimally worse	1 (0.8%)	2 (1.6%)
Much worse	0	3 (2.4%)
Very much improved / Much improved	76 (58.5%)	56 (44.4%)
Minimally improved / No change	53 (40.8%)	65 (51.6%)
Minimally worse / Much worse / Very much worse	1 (0.8%)	5 (4.0%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/45

付表 2.7.6.2.a.1- 95 臨床的全般満足度：被験者の評価（24 週、FAS）

Assessment	BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
Number of assessable subjects	130 (100.0%)	126 (100.0%)
Very much satisfied	16 (12.3%)	0
Much satisfied	40 (30.8%)	13 (10.3%)
Minimally satisfied	41 (31.5%)	24 (19.0%)
Neither satisfied nor dissatisfied	22 (16.9%)	48 (38.1%)
Minimally dissatisfied	7 (5.4%)	24 (19.0%)
Much dissatisfied	1 (0.8%)	11 (8.7%)
Very much dissatisfied	3 (2.3%)	6 (4.8%)
Very much satisfied / Much satisfied	56 (43.1%)	13 (10.3%)
Minimally satisfied / Neither satisfied nor dissatisfied	63 (48.5%)	72 (57.1%)
Minimally dissatisfied / Much dissatisfied / Very much dissatisfied	11 (8.5%)	41 (32.5%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/63

付表 2.7.6.2.a.1- 96 臨床的全般満足度：被験者の評価（52 週、FAS）

Assessment	BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)
Number of assessable subjects	130 (100.0%)	126 (100.0%)
Very much satisfied	23 (17.7%)	18 (14.3%)
Much satisfied	42 (32.3%)	40 (31.7%)
Minimally satisfied	43 (33.1%)	31 (24.6%)
Neither satisfied nor dissatisfied	13 (10.0%)	16 (12.7%)
Minimally dissatisfied	4 (3.1%)	14 (11.1%)
Much dissatisfied	1 (0.8%)	4 (3.2%)
Very much dissatisfied	4 (3.1%)	3 (2.4%)
Very much satisfied / Much satisfied	65 (50.0%)	58 (46.0%)
Minimally satisfied / Neither satisfied nor dissatisfied	56 (43.1%)	47 (37.3%)
Minimally dissatisfied / Much dissatisfied / Very much dissatisfied	9 (6.9%)	21 (16.7%)

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/46

付表 2.7.6.2.a.1- 97 ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（24 週、PPS）

Planned Treatment	Period	Value at period n	Value at period Mean	Value at period SD	Change from baseline phase n	Change from baseline phase Mean	Change from baseline phase SD	Change from baseline phase 95%CI
BAY 86-5300 (N=21)	Baseline phase Visit 1-4	21	53.6	5.1				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	21	29.1	22.5	21	-24.4	22.2	-34.5, -14.3
Placebo (N=20)	Baseline phase Visit 1-4	20	53.2	4.6				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	20	51.8	19.5	20	-1.4	18.9	-10.2, 7.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/7

付表 2.7.6.2.a.1- 98 ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（24 週、PPS）

Planned Treatment	Period	Value at period n	Value at period Mean	Value at period SD	Change from baseline phase n	Change from baseline phase Mean	Change from baseline phase SD	Change from baseline phase 95%CI
BAY 86-5300 (N=87)	Baseline phase Visit 1-4	87	82.9	12.9				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	87	42.7	25.2	87	-40.2	22.8	-45.0, -35.3
Placebo (N=91)	Baseline phase Visit 1-4	91	81.9	12.0				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	91	68.7	21.4	91	-13.2	17.5	-16.8, -9.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.2/8

付表 2.7.6.2.a.1- 99 ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 週、FAS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=24)	Baseline phase Visit 1-4	24	53.3	5.0				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	22	29.5	22.0	22	-23.7	21.9	-33.4, -14.0
	Long-term treatment phase Visit 16-17	14	7.8	10.6	14	-44.2	10.6	-50.3, -38.1
Placebo (N=21)	Baseline phase Visit 1-4	21	53.4	4.6				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	20	51.8	19.5	20	-1.4	18.9	-10.2, 7.5
	Long-term treatment phase Visit 16-17	16	28.5	18.6	16	-24.1	20.6	-35.0, -13.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/3

付表 2.7.6.2.a.1- 100 ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 週、FAS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=106)	Baseline phase Visit 1-4	106	82.6	13.0				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	92	43.1	25.2	92	-39.7	23.4	-44.6, -34.9
	Long-term treatment phase Visit 16-17	72	32.4	29.0	72	-49.7	26.6	-55.9, -43.5
Placebo (N=107)	Baseline phase Visit 1-4	107	82.5	12.2				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	97	69.4	21.2	97	-12.6	17.4	-16.1, -9.1
	Long-term treatment phase Visit 16-17	74	35.3	25.6	74	-46.1	24.7	-51.9, -40.4

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/4

付表 2.7.6.2.a.1- 101 ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 週、PPS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=21)	Baseline phase Visit 1-4	21	53.6	5.1				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	21	29.1	22.5	21	-24.4	22.2	-34.5, -14.3
	Long-term treatment phase Visit 16-17	13	8.3	10.9	13	-44.2	11.0	-50.9, -37.6
Placebo (N=20)	Baseline phase Visit 1-4	20	53.2	4.6				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	20	51.8	19.5	20	-1.4	18.9	-10.2, 7.5
	Long-term treatment phase Visit 16-17	16	28.5	18.6	16	-24.1	20.6	-35.0, -13.1

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/5

付表 2.7.6.2.a.1- 102 ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）（52 週、PPS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (N=90)	Baseline phase Visit 1-4	90	82.6	12.9				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	90	43.2	25.4	90	-39.4	23.6	-44.3, -34.5
	Long-term treatment phase Visit 16-17	71	32.8	29.0	71	-49.1	26.2	-55.3, -42.9
Placebo (N=93)	Baseline phase Visit 1-4	93	81.6	12.1				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	93	68.7	21.2	93	-12.9	17.5	-16.5, -9.3
	Long-term treatment phase Visit 16-17	72	35.8	25.8	72	-45.3	24.5	-51.1, -39.5

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.8/6

付表 2.7.6.2.a.1- 103 ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（24 週、FAS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
Dienogest (N=9)	Baseline phase Visit 1-4	9	51.0	6.1				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	9	18.0	16.1	9	-33.0	19.0	-47.6, -18.4

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/3

付表 2.7.6.2.a.1- 104 ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（24 週、FAS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
Dienogest (N=44)	Baseline phase Visit 1-4	44	81.5	12.7				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	41	27.7	24.7	41	-53.8	24.8	-61.6, -45.9

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/4

付表 2.7.6.2.a.1- 105 ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（24 週、PPS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
Dienogest (N=9)	Baseline phase Visit 1-4	9	51.0	6.1				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	9	18.0	16.1	9	-33.0	19.0	-47.6, -18.4

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/5

付表 2.7.6.2.a.1- 106 ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（24 週、PPS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
Dienogest (N=41)	Baseline phase Visit 1-4	41	81.4	12.4				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	41	27.7	24.7	41	-53.8	24.8	-61.6, -45.9

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.5/6

付表 2.7.6.2.a.1- 107 ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（52 週、FAS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
Dienogest (N=9)	Baseline phase Visit 1-4	9	51.0	6.1				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	9	18.0	16.1	9	-33.0	19.0	-47.6, -18.4
	Long-term treatment phase Visit 16-17	9	17.9	26.3	9	-33.1	30.5	-56.6, -9.7

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.10/3

付表 2.7.6.2.a.1- 108 ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（52 週、FAS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
Dienogest (N=44)	Baseline phase Visit 1-4	44	81.5	12.7				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	41	27.7	24.7	41	-53.8	24.8	-61.6, -45.9
	Long-term treatment phase Visit 16-17	36	17.3	22.4	36	-63.7	22.3	-71.3, -56.2

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.10/4

付表 2.7.6.2.a.1- 109 ベースラインでの VAS 値が 60mm 未満の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（52 週、PPS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
Dienogest (N=9)	Baseline phase Visit 1-4	9	51.0	6.1				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	9	18.0	16.1	9	-33.0	19.0	-47.6, -18.4
	Long-term treatment phase Visit 16-17	9	17.9	26.3	9	-33.1	30.5	-56.6, -9.7

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.10/5

付表 2.7.6.2.a.1- 110 ベースラインでの VAS 値が 60mm 以上の被験者における最も高度な骨盤痛（下腹部痛・腰痛）：ジエノゲスト群（52 週、PPS）

Planned Treatment	Period	Value at period			Change from baseline phase			
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
Dienogest (N=41)	Baseline phase Visit 1-4	41	81.4	12.4				
	Treatment comparison phase Visit 8-10	41	27.7	24.7	41	-53.8	24.8	-61.6, -45.9
	Long-term treatment phase Visit 16-17	36	17.3	22.4	36	-63.7	22.3	-71.3, -56.2

CI: Confidence interval, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.10/6

付表 2.7.6.2.a.1- 111 治験薬投与期間（24 週、FAS）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)
Duration of treatment (days)			
missing	0	1 (0.8%)	
1 – 28	3 (2.3%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)
29 – 56	9 (6.9%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)
57 – 84	2 (1.5%)	3 (2.3%)	
85 - 112	7 (5.4%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)
113 - 140	14 (10.8%)	20 (15.6%)	3 (5.7%)
141 - 168	92 (70.8%)	95 (74.2%)	28 (52.8%)
169 - 196	3 (2.3%)	1 (0.8%)	19 (35.8%)
Duration of treatment (days)			
n	130	127	53
Nmiss	0	1	0
Mean	136.5	140.6	157.1
SD	36.2	28.9	31.5
Min	22	10	2
Median	148.5	147.0	165.0
Max	171	190	187

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Treatment duration does not include gaps in study medication.
Duration is defined as sum of each period, each period calculate that Day of last dose minus day of first dose +1.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3/1, 14.6/1

付表 2.7.6.2.a.1- 112 治験薬投与期間（52 週、FAS）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Dienogest N=53 (100%)
Duration of treatment (days)			
missing	0	1 (0.8%)	
1 - 28	3 (2.3%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)
29 - 56	9 (6.9%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)
57 - 84	2 (1.5%)	3 (2.3%)	
85 - 112	6 (4.6%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)
113 - 140	2 (1.5%)	0	3 (5.7%)
141 - 168	8 (6.2%)	5 (3.9%)	1 (1.9%)
169 - 196	5 (3.8%)	6 (4.7%)	
197 - 224	2 (1.5%)	7 (5.5%)	
225 - 252	3 (2.3%)	6 (4.7%)	
253 - 280	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)
281 - 308	6 (4.6%)	5 (3.9%)	
309 - 336	43 (33.1%)	60 (46.9%)	
337 - 364	38 (29.2%)	26 (20.3%)	24 (45.3%)
365 - 392	2 (1.5%)	0	21 (39.6%)
Duration of treatment (days)			
n	130	127	53
Nmiss	0	1	0
Mean	266.1	280.3	325.6
SD	106.8	87.7	93.4
Min	22	10	2
Median	325.0	322.0	360.0
Max	375	353	377

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Treatment duration does not include gaps in study medication.
Duration is defined as sum of each period, each period calculate that Day of last dose minus day of first dose +1.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9/1, 14.11/1

付表 2.7.6.2.a.1- 113 治験薬の投与錠数（24 週、FAS）

		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)
Number of tablets taken	n	130	128	53
	Nmiss	0	0	0
	Mean	136.3	139.4	310.5
	SD	36.3	29.8	62.7
	Min	22	10	4
	Median	148.0	146.5	327.0
	Max	171	188	373

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3/2, 14.6/2

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 86 of 161

付表 2.7.6.2.a.1- 114 治験薬の投与錠数（52 週、FAS）

		BAY 86-5300 (N=130)	Placebo (N=128)	Dienogest (N=53)
Number of tablets taken	n	130	128	53
	Nmiss	0	0	0
	Mean	265.7	277.8	644.9
	SD	106.7	89.6	185.6
	Min	22	10	4
	Median	325.0	321.5	715.0
	Max	375	353	751

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9/2, 14.11/2

付表 2.7.6.2.a.1- 115 有害事象の要約（24 週、FAS）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Total N=258 (100%)
Number (%) of subjects with adverse events:			
Any AE	110 (84.6%)	98 (76.6%)	208 (80.6%)
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	100 (76.9%)	85 (66.4%)	185 (71.7%)
MODERATE	9 (6.9%)	13 (10.2%)	22 (8.5%)
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	2 (1.5%)	2 (1.6%)	4 (1.6%)
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 14.3.1/1

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 87 of 161

付表 2.7.6.2.a.1- 116 有害事象の要約（52 週、FAS）

	BAY 86-5300 N=130 (100%)	Placebo N=128 (100%)	Total N=258 (100%)
Number (%) of subjects with adverse events:			
Any AE	122 (93.8%)	120 (93.8%)	242 (93.8%)
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	106 (81.5%)	94 (73.4%)	200 (77.5%)
MODERATE	15 (11.5%)	24 (18.8%)	39 (15.1%)
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	2 (1.5%)	5 (3.9%)	7 (2.7%)
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 14.9.1/1

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 88 of 161

付表 2.7.6.2.a.1- 117 TEAEの要約：ジエノゲスト群（24週、FAS）

	Dienogest N=53 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events:	
Any AE	45 (84.9%)
Any study drug-related AE	33 (62.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0
Maximum intensity for any AE	
MILD	42 (79.2%)
MODERATE	3 (5.7%)
Maximum intensity for study drug related AE	
MILD	31 (58.5%)
MODERATE	2 (3.8%)
AE with outcome death	0
Any SAE	0
Any study drug-related SAE	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0
Discontinuation of study drug due to AE	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.1/2

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 89 of 161

付表 2.7.6.2.a.1- 118 有害事象の要約：ジエノゲスト群（24 週、FAS）

	Dienogest N=53 (100%)
Number (%) of subjects with adverse events:	
Any AE	48 (90.6%)
Any study drug-related AE	33 (62.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0
Maximum intensity for any AE	
MILD	44 (83.0%)
MODERATE	4 (7.5%)
Maximum intensity for study drug related AE	
MILD	31 (58.5%)
MODERATE	2 (3.8%)
AE with outcome death	0
Any SAE	0
Any study drug-related SAE	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0
Discontinuation of study drug due to AE	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.1/1

付表 2.7.6.2.a.1- 119 TEAEの要約：ジエノゲスト群（52週、FAS）

	Dienogest N=53 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events:	
Any AE	52 (98.1%)
Any study drug-related AE	35 (66.0%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0
Maximum intensity for any AE	
MILD	47 (88.7%)
MODERATE	5 (9.4%)
Maximum intensity for study drug related AE	
MILD	33 (62.3%)
MODERATE	2 (3.8%)
AE with outcome death	0
Any SAE	0
Any study drug-related SAE	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0
Discontinuation of study drug due to AE	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.11.1/2

付表 2.7.6.2.a.1- 120 有害事象の要約：ジエノゲスト群（52 週、FAS）

	Dienogest N=53 (100%)
Number (%) of subjects with adverse events:	
Any AE	52 (98.1%)
Any study drug-related AE	35 (66.0%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0
Maximum intensity for any AE	
MILD	46 (86.8%)
MODERATE	6 (11.3%)
Maximum intensity for study drug related AE	
MILD	33 (62.3%)
MODERATE	2 (3.8%)
AE with outcome death	0
Any SAE	0
Any study drug-related SAE	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0
Discontinuation of study drug due to AE	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.11.1/1

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 121 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（24 週、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event		102 (78.5%)	86 (67.2%)	45 (84.9%)	74 (56.9%)	28 (21.9%)	33 (62.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Anaemia	貧血	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Palpitations	動悸	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Meniere's disease	メニエール病	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
Tinnitus	耳鳴	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Eye disorders	眼障害	3 (2.3%)	2 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0
Abnormal sensation in eye	眼の異常感	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Conjunctival oedema	結膜浮腫	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Corneal disorder	角膜障害	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Eyelid skin dryness	眼瞼皮膚乾燥	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	26 (20.0%)	22 (17.2%)	8 (15.1%)	14 (10.8%)	4 (3.1%)	4 (7.5%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (2.3%)	0	1 (1.9%)	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (3.1%)	5 (3.9%)	2 (3.8%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Constipation	便秘	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Dental caries	齲歯	2 (1.5%)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	2 (1.5%)	9 (7.0%)	3 (5.7%)	0	0	2 (3.8%)

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 121 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（24 週、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (100%)
Gastritis	胃炎	0	2 (1.6%)	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Lip oedema	口唇浮腫	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Nausea	悪心	15 (11.5%)	6 (4.7%)	1 (1.9%)	13 (10.0%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)
Salivary gland pain	唾液腺痛	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	1 (0.8%)	0	0
Toothache	歯痛	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)
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%)	5 (9.4%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	3 (5.7%)
Chest pain	胸痛	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
Granuloma	肉芽腫	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.3%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)
Pyrexia	発熱	2 (1.5%)	0	2 (3.8%)	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	48 (36.9%)	53 (41.4%)	20 (37.7%)	0	0	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Bartholin's abscess	バルトリン腺膿瘍	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	2 (1.5%)	1 (0.8%)	4 (7.5%)	0	0	0
Candida infection	カンジダ感染	2 (1.5%)	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	2 (1.5%)	2 (1.6%)	0	0	0	0
Empyema	蓄膿	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (1.5%)	2 (1.6%)	3 (5.7%)	0	0	0
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	0	1 (0.8%)	0	0	0	0

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 121 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（24 週、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (100%)
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	2 (1.5%)	3 (2.3%)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	34 (26.2%)	38 (29.7%)	14 (26.4%)	0	0	0
Onychomycosis	爪真菌症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Otitis media	中耳炎	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Pericoronitis	歯冠周囲炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	2 (1.6%)	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	2 (3.8%)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Salpingo-oophoritis	卵管卵巣炎	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Vulval abscess	外陰部膿瘍	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Vulvitis	外陰部炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	3 (2.3%)	0	0	0	0	0
Vulvovaginitis	外陰部腟炎	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (3.1%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	0	0	0
Animal scratch	動物による引っかき傷	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Contusion	挫傷	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Muscle strain	肉離れ	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	23 (17.7%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)	22 (16.9%)	5 (3.9%)	1 (1.9%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 121 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（24 週、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (100%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Blood iron decreased	血中鉄減少	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	2 (1.5%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Body temperature increased	体温上昇	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Carbohydrate antigen 125 increased	糖鎖抗原１２５増加	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	4 (3.1%)	0	0	4 (3.1%)	0	0
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	15 (11.5%)	0	0	14 (10.8%)	0	0
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%)	0	4 (3.1%)	4 (3.1%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (5.4%)	6 (4.7%)	4 (7.5%)	0	0	1 (1.9%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (0.8%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0	0	1 (1.9%)
Coccydynia	尾骨痛	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Foot deformity	足変形	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 121 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（24 週、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (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）	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	1 (0.8%)	0	0
Fibroadenoma of breast	乳腺線維腺腫	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	2 (1.5%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	30 (23.1%)	23 (18.0%)	10 (18.9%)	12 (9.2%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Balance disorder	平衡障害	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	3 (2.3%)	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
Dizziness postural	体位性めまい	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Headache	頭痛	22 (16.9%)	20 (15.6%)	9 (17.0%)	8 (6.2%)	5 (3.9%)	2 (3.8%)
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Migraine	片頭痛	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Somnolence	傾眠	4 (3.1%)	2 (1.6%)	0	3 (2.3%)	2 (1.6%)	0
Thoracic outlet syndrome	胸郭出口症候群	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	4 (3.1%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)
Affect lability	感情不安定	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Apathy	無感情	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Emotional distress	感情的苦悩	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
Initial insomnia	初期不眠症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.5%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Pollakiuria	頻尿	2 (1.5%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	48 (36.9%)	28 (21.9%)	29 (54.7%)	46 (35.4%)	11 (8.6%)	29 (54.7%)
Adenomyosis	腺筋症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 121 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（24 週、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (100%)
Adnexa uteri pain	子宮付属器痛	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Breast discomfort	乳房不快感	2 (1.5%)	0	0	2 (1.5%)	0	0
Breast disorder	乳房障害	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Breast mass	乳房腫瘤	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Breast pain	乳房痛	3 (2.3%)	0	0	3 (2.3%)	0	0
Breast tenderness	乳房圧痛	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Fibrocystic breast disease	線維嚢胞性乳腺疾患	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Galactorrhoea	乳汁漏出症	0	2 (1.6%)	0	0	1 (0.8%)	0
Genital discharge	性器分泌物	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Genital haemorrhage	性器出血	28 (21.5%)	6 (4.7%)	16 (30.2%)	28 (21.5%)	4 (3.1%)	16 (30.2%)
Haemorrhagic ovarian cyst [a]	出血性卵巣嚢胞	1 (0.8%)	9 (7.0%)	1 (1.9%)	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	4 (3.1%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	4 (3.1%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)
Menstruation irregular	不規則月経	2 (1.5%)	0	0	2 (1.5%)	0	0
Metrorrhagia	不正子宮出血	10 (7.7%)	5 (3.9%)	12 (22.6%)	10 (7.7%)	4 (3.1%)	12 (22.6%)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Uterine haemorrhage	子宮出血	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Uterine polyp	子宮ポリープ	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.8%)	2 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (1.5%)	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	10 (7.7%)	9 (7.0%)	5 (9.4%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Acne	ざ瘡	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Alopecia	脱毛症	0	0	2 (3.8%)	0	0	0

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 121 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（24 週、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (100%)
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Eczema	湿疹	4 (3.1%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	0	0	0
Onychoclasis	爪破損	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Rash	発疹	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
Hypotension	低血圧	1 (0.8%)	0	0	0	0	0

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: 5.3.5.1.2 15457_add/Table 2.1/1

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 122 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（52 週、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event		119 (91.5%)	117 (91.4%)	52 (98.1%)	86 (66.2%)	78 (60.9%)	35 (66.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Anaemia	貧血	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Coagulopathy	凝血異常	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Palpitations	動悸	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	6 (4.6%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
External ear inflammation	外耳の炎症	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Meniere's disease	メニエール病	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
Tinnitus	耳鳴	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	4 (3.1%)	0	0	2 (1.5%)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Eye disorders	眼障害	5 (3.8%)	8 (6.3%)	0	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0
Abnormal sensation in eye	眼の異常感	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0
Conjunctival oedema	結膜浮腫	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Corneal disorder	角膜障害	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Eyelid skin dryness	眼瞼皮膚乾燥	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Glaucoma	緑内障	0	2 (1.6%)	0	0	0	0
Punctate keratitis	点状角膜炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	0

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 122 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（52 週、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (100%)
Vision blurred	霧視	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Visual impairment	視力障害	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	40 (30.8%)	40 (31.3%)	12 (22.6%)	16 (12.3%)	15 (11.7%)	4 (7.5%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	0	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (3.8%)	9 (7.0%)	2 (3.8%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Dental caries	齲歯	4 (3.1%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	4 (3.1%)	11 (8.6%)	3 (5.7%)	0	0	2 (3.8%)
Dyspepsia	消化不良	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	3 (2.3%)	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Lip oedema	口唇浮腫	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Nausea	悪心	20 (15.4%)	17 (13.3%)	2 (3.8%)	15 (11.5%)	13 (10.2%)	1 (1.9%)
Oral discomfort	口腔内不快感	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0
Salivary gland pain	唾液腺痛	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	2 (1.5%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	1 (0.8%)	0	0
Tooth impacted	埋伏歯	2 (1.5%)	0	0	0	0	0
Toothache	歯痛	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	5 (3.8%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 122 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（52 週、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (100%)
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%)	6 (11.3%)	6 (4.6%)	1 (0.8%)	3 (5.7%)
Chest pain	胸痛	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Fatigue	疲労	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
Feeling abnormal	異常感	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Granuloma	肉芽腫	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Malaise	倦怠感	2 (1.5%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
Oedema	浮腫	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	5 (3.8%)	3 (2.3%)	2 (3.8%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Pyrexia	発熱	2 (1.5%)	0	2 (3.8%)	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)
Immune system disorders	免疫系障害	4 (3.1%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	0	0	0
Multiple chemical sensitivity	多種化学物質過敏症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Oral allergy syndrome	口腔アレルギー症候群	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	4 (3.1%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	71 (54.6%)	74 (57.8%)	26 (49.1%)	0	0	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Bartholin's abscess	バルトリン腺膿瘍	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	2 (1.5%)	1 (0.8%)	4 (7.5%)	0	0	0
Candida infection	カンジダ感染	2 (1.5%)	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	4 (3.1%)	4 (3.1%)	0	0	0	0
Empyema	蓄膿	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Eyelid folliculitis	眼瞼毛包炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (3.1%)	9 (7.0%)	6 (11.3%)	0	0	0

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 122 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（52 週、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (100%)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Impetigo	膿痂疹	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	8 (6.2%)	5 (3.9%)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	50 (38.5%)	51 (39.8%)	21 (39.6%)	0	0	0
Onychomycosis	爪真菌症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Otitis media	中耳炎	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Pericoronitis	歯冠周囲炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (1.5%)	2 (1.6%)	3 (5.7%)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Salpingitis	卵管炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Salpingo-oophoritis	卵管卵巣炎	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (2.3%)	2 (1.6%)	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Vaginal infection	腟感染	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Vulval abscess	外陰部膿瘍	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Vulvitis	外陰部炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	4 (3.1%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	0	0	0
Vulvovaginitis	外陰部腟炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (3.1%)	10 (7.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Animal scratch	動物による引っかき傷	1 (0.8%)	0	0	0	0	0

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 122 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（52 週、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (100%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Chillblains	凍瘡	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Contusion	挫傷	1 (0.8%)	3 (2.3%)	0	0	0	0
Foot fracture	足骨折	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Muscle strain	肉離れ	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Thermal burn	熱傷	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	41 (31.5%)	29 (22.7%)	4 (7.5%)	38 (29.2%)	27 (21.1%)	2 (3.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Antinuclear antibody positive	抗核抗体陽性	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Blood fibrinogen increased	血中フィブリノゲン増加	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Blood iron decreased	血中鉄減少	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	4 (3.1%)	0	0	4 (3.1%)	0	0
Body temperature increased	体温上昇	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Carbohydrate antigen 125 increased	糖鎖抗原１２５増加	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Carbohydrate antigen 19-9 increased	糖鎖抗原１９－９増加	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	7 (5.4%)	7 (5.5%)	0	7 (5.4%)	7 (5.5%)	0
False positive investigation result	検査結果偽陽性	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	5 (3.8%)	3 (2.3%)	0	5 (3.8%)	3 (2.3%)	0
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (1.9%)	0	0	0

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 122 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（52 週、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (100%)
Human papilloma virus test positive	ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	24 (18.5%)	9 (7.0%)	0	23 (17.7%)	9 (7.0%)	0
Platelet count increased	血小板数増加	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Protein S decreased	プロテインＳ減少	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
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%)	2 (3.8%)	7 (5.4%)	10 (7.8%)	2 (3.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Dehydration	脱水	0	0	1 (1.9%)	0	0	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%)	8 (15.1%)	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)
Arthralgia	関節痛	1 (0.8%)	5 (3.9%)	2 (3.8%)	0	0	0
Back pain	背部痛	4 (3.1%)	2 (1.6%)	3 (5.7%)	0	0	1 (1.9%)
Coccydynia	尾骨痛	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Foot deformity	足変形	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Limb discomfort	四肢不快感	0	2 (1.6%)	0	0	1 (0.8%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	2 (1.5%)	0	2 (3.8%)	0	0	0
Neck pain	頚部痛	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (2.3%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 122 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（52 週、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (100%)
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
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%)	4 (7.5%)	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)
Fibroadenoma of breast	乳腺線維腺腫	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)
Neoplasm skin	皮膚の新生物	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Ovarian germ cell teratoma benign	卵巣胚細胞良性奇形腫	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	7 (5.4%)	7 (5.5%)	2 (3.8%)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	44 (33.8%)	38 (29.7%)	17 (32.1%)	15 (11.5%)	9 (7.0%)	4 (7.5%)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Balance disorder	平衡障害	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.3%)	0	2 (3.8%)	0	0	1 (1.9%)
Dizziness postural	体位性めまい	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Headache	頭痛	33 (25.4%)	33 (25.8%)	14 (26.4%)	12 (9.2%)	8 (6.3%)	3 (5.7%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Migraine	片頭痛	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	1 (0.8%)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Peroneal nerve palsy	腓骨神経麻痺	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	4 (3.1%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	3 (2.3%)	2 (1.6%)	0
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Thoracic outlet syndrome	胸郭出口症候群	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	5 (3.8%)	1 (0.8%)	3 (5.7%)	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)
Affect lability	感情不安定	1 (0.8%)	0	0	0	0	0

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 122 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（52 週、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (100%)
Apathy	無感情	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Depression	うつ病	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Emotional distress	感情的苦悩	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
Initial insomnia	初期不眠症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	2 (1.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
Irritability	易刺激性	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.5%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Pollakiuria	頻尿	2 (1.5%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	55 (42.3%)	63 (49.2%)	31 (58.5%)	52 (40.0%)	46 (35.9%)	30 (56.6%)
Adenomyosis	腺筋症	0	2 (1.6%)	0	0	0	0
Adnexa uteri pain	子宮付属器痛	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Breast cyst	乳房嚢胞	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Breast discharge	乳房分泌	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0
Breast discomfort	乳房不快感	2 (1.5%)	0	0	2 (1.5%)	0	0
Breast disorder	乳房障害	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Breast mass	乳房腫瘤	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	1 (0.8%)	0	0
Breast pain	乳房痛	3 (2.3%)	0	0	3 (2.3%)	0	0
Breast tenderness	乳房圧痛	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	3 (2.3%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Endometriosis	子宮内膜症	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Fibrocystic breast disease	線維嚢胞性乳腺疾患	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Galactorrhoea	乳汁漏出症	0	2 (1.6%)	0	0	1 (0.8%)	0
Genital discharge	性器分泌物	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Genital haemorrhage	性器出血	31 (23.8%)	28 (21.9%)	17 (32.1%)	31 (23.8%)	27 (21.1%)	17 (32.1%)
Haemorrhagic ovarian cyst [a]	出血性卵巣嚢胞	2 (1.5%)	13 (10.2%)	2 (3.8%)	0	0	0
Menopausal symptoms	閉経期症状	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	4 (3.1%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)	4 (3.1%)	2 (1.6%)	1 (1.9%)
Menstruation irregular	不規則月経	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 122 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（52 週、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (100%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	13 (10.0%)	15 (11.7%)	13 (24.5%)	13 (10.0%)	15 (11.7%)	13 (24.5%)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
Uterine haemorrhage	子宮出血	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Uterine polyp	子宮ポリープ	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (6.9%)	6 (4.7%)	5 (9.4%)	1 (0.8%)	0	0
Allergic cough	アレルギー性咳嗽	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Asthma	喘息	0	2 (1.6%)	0	0	0	0
Cough	咳嗽	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (1.5%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	0	0	0
Pneumothorax	気胸	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (0.8%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	16 (12.3%)	16 (12.5%)	11 (20.8%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0
Acne	ざ瘡	1 (0.8%)	2 (1.6%)	2 (3.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Alopecia	脱毛症	1 (0.8%)	0	2 (3.8%)	1 (0.8%)	0	0
Dermatitis	皮膚炎	2 (1.5%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	0	0
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Eczema	湿疹	6 (4.6%)	5 (3.9%)	2 (3.8%)	0	0	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Hand dermatitis	手皮膚炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	0

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 122 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（52 週、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Treatment-emergent BAY 86-5300 N=130 (100%)	Treatment-emergent Placebo N=128 (100%)	Treatment-emergent Dienogest N=53 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 N=130 (100%)	Study drug-related Placebo N=128 (100%)	Study drug-related Dienogest N=53 (100%)
Hyperkeratosis	過角化	0	2 (1.6%)	0	0	0	0
Night sweats	寝汗	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Onychoclasis	爪破損	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Rash	発疹	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0
Skin mass	皮膚腫瘤	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	2 (1.5%)	3 (2.3%)	1 (1.9%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Hot flush	ほてり	0	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
Hypotension	低血圧	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	1 (0.8%)	0	0	0	0

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: 5.3.5.1.2 15457_add/Table 2.1/2

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 109 of 161

付表 2.7.6.2.a.1- 123 2%以上の被験者に発現したTEAE：ジエノゲスト群（24週、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Dienogest N=53 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		45 (84.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (15.1%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (3.8%)
Diarrhoea	下痢	3 (5.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (9.4%)
Pyrexia	発熱	2 (3.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	20 (37.7%)
Bronchitis	気管支炎	4 (7.5%)
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (5.7%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	14 (26.4%)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (3.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (7.5%)
Back pain	背部痛	2 (3.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	10 (18.9%)
Headache	頭痛	9 (17.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	29 (54.7%)
Genital haemorrhage	性器出血	16 (30.2%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	12 (22.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (9.4%)
Alopecia	脱毛症	2 (3.8%)

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: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.1/3

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 124 2%以上の被験者に発現したTEAE：ジエノゲスト群（52週、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Dienogest N=53 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		52 (98.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (22.6%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (3.8%)
Diarrhoea	下痢	3 (5.7%)
Nausea	悪心	2 (3.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (11.3%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (3.8%)
Pyrexia	発熱	2 (3.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	26 (49.1%)
Bronchitis	気管支炎	4 (7.5%)
Gastroenteritis	胃腸炎	6 (11.3%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	21 (39.6%)
Pharyngitis	咽頭炎	3 (5.7%)
Investigations	臨床検査	4 (7.5%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	2 (3.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (15.1%)
Arthralgia	関節痛	2 (3.8%)
Back pain	背部痛	3 (5.7%)
Myalgia	筋肉痛	2 (3.8%)
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）	4 (7.5%)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	2 (3.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	17 (32.1%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (3.8%)
Headache	頭痛	14 (26.4%)

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 111 of 161

付表 2.7.6.2.a.1- 124 2%以上の被験者に発現したTEAE：ジエノゲスト群（52週、FAS）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Dienogest N=53 (100%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	31 (58.5%)
Genital haemorrhage	性器出血	17 (32.1%)
Haemorrhagic ovarian cyst [a]	出血性卵巣嚢胞	2 (3.8%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	13 (24.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (9.4%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (3.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	11 (20.8%)
Acne	ざ瘡	2 (3.8%)
Alopecia	脱毛症	2 (3.8%)
Dermatitis	皮膚炎	2 (3.8%)
Eczema	湿疹	2 (3.8%)

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 14.11.1/3

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 112 of 161

付表 2.7.6.2.a.1- 125 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連のあるTEAE：ジエノゲスト群（24週、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Dienogest N=53 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		33 (62.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (7.5%)
Diarrhoea	下痢	2 (3.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.8%)
Headache	頭痛	2 (3.8%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	29 (54.7%)
Genital haemorrhage	性器出血	16 (30.2%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	12 (22.6%)

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: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.6.1/5

2.7.6.2.a 付録

付表 2.7.6.2.a.1- 126 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連のあるTEAE：ジエノゲスト群（52週、FAS）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		Dienogest N=53 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		35 (66.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (7.5%)
Diarrhoea	下痢	2 (3.8%)
Investigations	臨床検査	2 (3.8%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	2 (3.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (7.5%)
Headache	頭痛	3 (5.7%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	30 (56.6%)
Genital haemorrhage	性器出血	17 (32.1%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	13 (24.5%)

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: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.11.1/5

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 114 of 161

付表 2.7.6.2.a.1- 127 重篤な有害事象を発現した被験者におけるすべての有害事象の一覧（52 週、FAS）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)		Epoch	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
BAY 86-5300	200300017	JPN	ASIAN	F	29	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	78	6	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	82	16	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
						Pulmonary embolism	肺塞栓症	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	82	16	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
						Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	FOLLOW-UP	SEVERE	Yes	Yes	98	15	Yes	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING
						Pulmonary embolism	肺塞栓症	FOLLOW-UP	SEVERE	Yes	Yes	98	11	Yes	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	FOLLOW-UP	MILD	No	Yes	113	22	Yes	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 115 of 161

付表 2.7.6.2.a.1- 127 重篤な有害事象を発現した被験者におけるすべての有害事象の一覧（52 週、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)		Epoch	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
BAY 86-5300	200330012	JPN	ASIAN	F	26	Peritonitis	腹膜炎	SCREENING	MILD	Yes	No	-60	7	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	SCREENING	MILD	No	No	-14	9	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Breast discomfort	乳房不快感	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	14	179	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Genital haemorrhage	性器出血	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	20	17	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Genital haemorrhage	性器出血	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	49	21	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	62	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Genital haemorrhage	性器出血	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	83	14	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Genital haemorrhage	性器出血	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	108	20	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Influenza	インフルエンザ	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	132	10	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Bronchitis	気管支炎	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	136	6	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Genital haemorrhage	性器出血	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	149	13	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	169	4	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 116 of 161

付表 2.7.6.2.a.1- 127 重篤な有害事象を発現した被験者におけるすべての有害事象の一覧（52 週、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)		Epoch	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Placebo	200070006	JPN	ASIAN	F	39	Metrorrhagia	不正子宮出血	SCREENING	MILD	No	No	-55	3	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Metrorrhagia	不正子宮出血	SCREENING	MILD	No	No	-25	1	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	143	28	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Neoplasm skin	皮膚の新生物	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	178	114	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	LONG-TERM TREATMENT PHASE	MILD	No	Yes	222	158	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Abdominal pain lower	下腹部痛	LONG-TERM TREATMENT PHASE	MODERATE	No	Yes	228	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Neoplasm skin	皮膚の新生物	LONG-TERM TREATMENT PHASE	MILD	No	Yes	251	91	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	LONG-TERM TREATMENT PHASE	MILD	No	Yes	310	5	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Asthma	喘息	LONG-TERM TREATMENT PHASE	MILD	No	Yes	347	25	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Pneumothorax	気胸	FOLLOW-UP	MODERATE	No	Yes	369	1	No	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
						Dermatitis contact	接触性皮膚炎	FOLLOW-UP	MILD	No	Yes	370	7	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Pneumothorax	気胸	FOLLOW-UP	SEVERE	Yes	Yes	370	7	No	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING
						Pneumothorax	気胸	FOLLOW-UP	MILD	No	Yes	377	8	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	FOLLOW-UP	MILD	No	Yes	379	-	No	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

付表 2.7.6.2.a.1- 127 重篤な有害事象を発現した被験者におけるすべての有害事象の一覧（52 週、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)		Epoch	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Haemorrhagic ovarian cyst	出血性卵巣嚢胞	FOLLOW-UP	MILD	No	Yes	379	-	No	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Placebo	200160002	JPN	ASIAN	F	34	Periodontitis	歯周炎	SCREENING	MILD	No	No	-73	2	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Ovarian cyst ruptured	卵巣嚢胞破裂	SCREENING	MODERATE	No	No	-72	4	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	SCREENING	MILD	No	No	-13	9	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Periodontitis	歯周炎	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	90	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Haemorrhagic ovarian cyst	出血性卵巣嚢胞	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	170	33	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
						Haemorrhagic ovarian cyst	出血性卵巣嚢胞	FOLLOW-UP	MODERATE	Yes	Yes	203	7	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Abdominal distension	腹部膨満	FOLLOW-UP	MILD	No	Yes	204	5	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Nausea	悪心	FOLLOW-UP	MILD	No	Yes	204	5	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Vomiting	嘔吐	FOLLOW-UP	MILD	No	Yes	205	1	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

付表 2.7.6.2.a.1- 127 重篤な有害事象を発現した被験者におけるすべての有害事象の一覧（52 週、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)		Epoch	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Placebo	200180001	JPN	ASIAN	F	45	Tooth impacted	埋伏歯	SCREENING	MILD	No	No	-22	14	No	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
						Tooth impacted	埋伏歯	SCREENING	MODERATE	Yes	No	-8	2	No	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING
						Lip erosion	口唇びらん	SCREENING	MILD	No	No	-7	37	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Tooth impacted	埋伏歯	SCREENING	MILD	No	No	-6	11	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	4	55	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Adenomyosis	腺筋症	TREATMENT-COMPARISON PHASE	MILD	No	Yes	166	197	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Metrorrhagia	不正子宮出血	LONG-TERM TREATMENT PHASE	MILD	No	Yes	275	25	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Metrorrhagia	不正子宮出血	LONG-TERM TREATMENT PHASE	MILD	No	Yes	315	16	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Placebo	200190018	JPN	ASIAN	F	22	Ovarian haemorrhage	卵巣出血	SCREENING	MILD	Yes	No	-60	5	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Chlamydial cervicitis	クラミジア性子宮頸管炎	SCREENING	MILD	No	No	-60	16	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 119 of 161

付表 2.7.6.2.a.1- 127 重篤な有害事象を発現した被験者におけるすべての有害事象の一覧（52 週、FAS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)		Epoch	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
Placebo	200300001	JPN	ASIAN	F	45	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	LONG-TERM TREATMENT PHASE	MILD	No	Yes	261	9	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
						Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	FOLLOW-UP	SEVERE	Yes	Yes	270	15	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
						Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	FOLLOW-UP	MILD	No	Yes	285	74	Yes	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

AE: adverse event, SAE: serious adverse event, TE: treatment emergent

All adverse events (TEAE and non-TEAE) are presented.

Sex is identified as: F = Female.

Source: 5.3.5.1.2 15457_add/Table 2.2/1

付表 2.7.6.2.a.1- 128 臨床検査値が異常高値を示した被験者（24 週、FAS）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (N=130) Num/Den(%)	Placebo (N=128) Num/Den(%)	TOTAL (N=258) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Calcium (mg/dL) in Serum	0/130	0/127	0/257
Phosphate (mg/dL) in Serum	2/129 (1.6%)	2/122 (1.6%)	4/251 (1.6%)
Sodium (mmol/L) in Serum	0/130	0/127	0/257
Potassium (mmol/L) in Serum	5/129 (3.9%)	2/127 (1.6%)	7/256 (2.7%)
Chloride (mmol/L) in Serum	1/128 (0.8%)	0/127	1/255 (0.4%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	6/130 (4.6%)	1/124 (0.8%)	7/254 (2.8%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	3/129 (2.3%)	4/124 (3.2%)	7/253 (2.8%)
Protein (g/dL) in Serum	0/130	1/126 (0.8%)	1/256 (0.4%)
Albumin (g/dL) in Serum	0/130	0/127	0/257
C Reactive Protein (mg/dL) in Serum	11/124 (8.9%)	11/123 (8.9%)	22/247 (8.9%)
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	1/128 (0.8%)	0/125	1/253 (0.4%)
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	1/129 (0.8%)	1/124 (0.8%)	2/253 (0.8%)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	1/127 (0.8%)	1/124 (0.8%)	2/251 (0.8%)
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	0/129	1/127 (0.8%)	1/256 (0.4%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	0/130	0/127	0/257
Bilirubin (mg/dL) in Serum	3/125 (2.4%)	1/126 (0.8%)	4/251 (1.6%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	16/116 (13.8%)	13/117 (11.1%)	29/233 (12.4%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	42/113 (37.2%)	15/117 (12.8%)	57/230 (24.8%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	9/128 (7.0%)	5/122 (4.1%)	14/250 (5.6%)
Iron (ug/dL) in Serum	11/121 (9.1%)	6/122 (4.9%)	17/243 (7.0%)
Cancer Antigen 125 (U/mL) in Blood	5/102 (4.9%)	13/ 97 (13.4%)	18/199 (9.0%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	0/130	1/126 (0.8%)	1/256 (0.4%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	0/130	0/126	0/256
Erythrocytes (T/L) in Blood	1/129 (0.8%)	2/127 (1.6%)	3/256 (1.2%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	1/128 (0.8%)	4/126 (3.2%)	5/254 (2.0%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	4/124 (3.2%)	5/124 (4.0%)	9/248 (3.6%)
COAGULATION			
Prothrombin Time (sec) in Plasma	3/125 (2.4%)	4/125 (3.2%)	7/250 (2.8%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	0/126	1/125 (0.8%)	1/251 (0.4%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	36/103 (35.0%)	35/110 (31.8%)	71/213 (33.3%)
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	2/128 (1.6%)	1/126 (0.8%)	3/254 (1.2%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	10/127 (7.9%)	6/126 (4.8%)	16/253 (6.3%)
D-Dimer (mg/L) in Plasma	26/123 (21.1%)	11/121 (9.1%)	37/244 (15.2%)
Protein C (%) in Plasma - Calculated	41/124 (33.1%)	7/122 (5.7%)	48/246 (19.5%)
Protein S (%) in Plasma - Calculated	0/128	0/127	0/255
Plasminogen Activity	22/ 27 (81.5%)	14/ 30 (46.7%)	36/ 57 (63.2%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.
The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.4/1

付表 2.7.6.2.a.1- 129 臨床検査値が異常低値を示した被験者（24 週、FAS）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (N=130) Num/Den(%)	Placebo (N=128) Num/Den(%)	TOTAL (N=258) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Calcium (mg/dL) in Serum	8/128 (6.3%)	2/124 (1.6%)	10/252 (4.0%)
Phosphate (mg/dL) in Serum	4/128 (3.1%)	1/127 (0.8%)	5/255 (2.0%)
Sodium (mmol/L) in Serum	2/130 (1.5%)	1/127 (0.8%)	3/257 (1.2%)
Potassium (mmol/L) in Serum	1/129 (0.8%)	2/126 (1.6%)	3/255 (1.2%)
Chloride (mmol/L) in Serum	0/130	0/127	0/257
Creatinine (mg/dL) in Serum	0/129	0/124	0/253
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	17/124 (13.7%)	15/123 (12.2%)	32/247 (13.0%)
Protein (g/dL) in Serum	5/124 (4.0%)	9/123 (7.3%)	14/247 (5.7%)
Albumin (g/dL) in Serum	2/130 (1.5%)	0/127	2/257 (0.8%)
C Reactive Protein (mg/dL) in Serum	0/130	0/125	0/255
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/130	1/127 (0.8%)	1/257 (0.4%)
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	1/130 (0.8%)	1/127 (0.8%)	2/257 (0.8%)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	0/130	0/127	0/257
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	11/124 (8.9%)	8/120 (6.7%)	19/244 (7.8%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	30/129 (23.3%)	3/122 (2.5%)	33/251 (13.1%)
Bilirubin (mg/dL) in Serum	10/129 (7.8%)	5/127 (3.9%)	15/256 (5.9%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	6/114 (5.3%)	11/114 (9.6%)	17/228 (7.5%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	4/ 90 (4.4%)	37/101 (36.6%)	41/191 (21.5%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	0/129	2/127 (1.6%)	2/256 (0.8%)
Iron (ug/dL) in Serum	25/ 98 (25.5%)	38/ 84 (45.2%)	63/182 (34.6%)
Cancer Antigen 125 (U/mL) in Blood	0/130	0/125	0/255
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	6/116 (5.2%)	15/116 (12.9%)	21/232 (9.1%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	5/113 (4.4%)	11/113 (9.7%)	16/226 (7.1%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	9/126 (7.1%)	14/123 (11.4%)	23/249 (9.2%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	4/126 (3.2%)	14/121 (11.6%)	18/247 (7.3%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	1/130 (0.8%)	1/127 (0.8%)	2/257 (0.8%)
COAGULATION			
Prothrombin Time (sec) in Plasma	3/127 (2.4%)	2/125 (1.6%)	5/252 (2.0%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	40/111 (36.0%)	20/120 (16.7%)	60/231 (26.0%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	0/127	0/127	0/254
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	0/127	2/126 (1.6%)	2/253 (0.8%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	0/127	4/126 (3.2%)	4/253 (1.6%)
D-Dimer (mg/L) in Plasma	0/128	0/127	0/255
Protein C (%) in Plasma - Calculated	0/128	0/127	0/255
Protein S (%) in Plasma - Calculated	22/127 (17.3%)	5/127 (3.9%)	27/254 (10.6%)
Plasminogen Activity	0/123	0/124	0/247

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment.
Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.
The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.4/2

付表 2.7.6.2.a.1- 130 臨床検査値が異常高値を示した被験者（52 週、FAS）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (N=130) Num/Den(%)	Placebo (N=128) Num/Den(%)	TOTAL (N=258) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Calcium (mg/dL) in Serum	1/130 (0.8%)	2/127 (1.6%)	3/257 (1.2%)
Phosphate (mg/dL) in Serum	3/129 (2.3%)	5/122 (4.1%)	8/251 (3.2%)
Sodium (mmol/L) in Serum	1/130 (0.8%)	0/127	1/257 (0.4%)
Potassium (mmol/L) in Serum	8/129 (6.2%)	2/127 (1.6%)	10/256 (3.9%)
Chloride (mmol/L) in Serum	2/128 (1.6%)	6/127 (4.7%)	8/255 (3.1%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	7/130 (5.4%)	3/124 (2.4%)	10/254 (3.9%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	4/129 (3.1%)	5/124 (4.0%)	9/253 (3.6%)
Protein (g/dL) in Serum	0/130	1/126 (0.8%)	1/256 (0.4%)
Albumin (g/dL) in Serum	0/130	0/127	0/257
C Reactive Protein (mg/dL) in Serum	17/124 (13.7%)	23/123 (18.7%)	40/247 (16.2%)
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	3/128 (2.3%)	4/125 (3.2%)	7/253 (2.8%)
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	4/129 (3.1%)	4/124 (3.2%)	8/253 (3.2%)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	3/127 (2.4%)	4/124 (3.2%)	7/251 (2.8%)
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	0/129	1/127 (0.8%)	1/256 (0.4%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	0/130	0/127	0/257
Bilirubin (mg/dL) in Serum	3/125 (2.4%)	1/126 (0.8%)	4/251 (1.6%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	22/116 (19.0%)	29/117 (24.8%)	51/233 (21.9%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	58/113 (51.3%)	44/117 (37.6%)	102/230 (44.3%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	16/128 (12.5%)	22/122 (18.0%)	38/250 (15.2%)
Iron (ug/dL) in Serum	18/121 (14.9%)	18/122 (14.8%)	36/243 (14.8%)
Cancer Antigen 125 (U/mL) in Blood	6/102 (5.9%)	15/ 97 (15.5%)	21/199 (10.6%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	2/130 (1.5%)	2/126 (1.6%)	4/256 (1.6%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	1/130 (0.8%)	1/126 (0.8%)	2/256 (0.8%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	1/129 (0.8%)	3/127 (2.4%)	4/256 (1.6%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	3/128 (2.3%)	9/126 (7.1%)	12/254 (4.7%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	5/124 (4.0%)	7/124 (5.6%)	12/248 (4.8%)
COAGULATION			
Prothrombin Time (sec) in Plasma	9/125 (7.2%)	7/125 (5.6%)	16/250 (6.4%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	6/126 (4.8%)	2/125 (1.6%)	8/251 (3.2%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	51/103 (49.5%)	57/110 (51.8%)	108/213 (50.7%)
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	6/128 (4.7%)	1/126 (0.8%)	7/254 (2.8%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	17/127 (13.4%)	19/126 (15.1%)	36/253 (14.2%)
D-Dimer (mg/L) in Plasma	38/123 (30.9%)	34/121 (28.1%)	72/244 (29.5%)
Protein C (%) in Plasma - Calculated	56/124 (45.2%)	35/122 (28.7%)	91/246 (37.0%)
Protein S (%) in Plasma - Calculated	0/128	0/127	0/255
Plasminogen Activity	22/ 27 (81.5%)	22/ 30 (73.3%)	44/ 57 (77.2%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment.
Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.
The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.4/1

付表 2.7.6.2.a.1- 131 臨床検査値が異常低値を示した被験者（52 週、FAS）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (N=130) Num/Den(%)	Placebo (N=128) Num/Den(%)	TOTAL (N=258) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Calcium (mg/dL) in Serum	10/128 (7.8%)	5/124 (4.0%)	15/252 (6.0%)
Phosphate (mg/dL) in Serum	5/128 (3.9%)	8/127 (6.3%)	13/255 (5.1%)
Sodium (mmol/L) in Serum	4/130 (3.1%)	1/127 (0.8%)	5/257 (1.9%)
Potassium (mmol/L) in Serum	2/129 (1.6%)	4/126 (3.2%)	6/255 (2.4%)
Chloride (mmol/L) in Serum	2/130 (1.5%)	0/127	2/257 (0.8%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	1/129 (0.8%)	1/124 (0.8%)	2/253 (0.8%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	27/124 (21.8%)	19/123 (15.4%)	46/247 (18.6%)
Protein (g/dL) in Serum	14/124 (11.3%)	15/123 (12.2%)	29/247 (11.7%)
Albumin (g/dL) in Serum	6/130 (4.6%)	6/127 (4.7%)	12/257 (4.7%)
C Reactive Protein (mg/dL) in Serum	0/130	0/125	0/255
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/130	1/127 (0.8%)	1/257 (0.4%)
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	1/130 (0.8%)	1/127 (0.8%)	2/257 (0.8%)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	0/130	0/127	0/257
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	15/124 (12.1%)	12/120 (10.0%)	27/244 (11.1%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	33/129 (25.6%)	28/122 (23.0%)	61/251 (24.3%)
Bilirubin (mg/dL) in Serum	11/129 (8.5%)	8/127 (6.3%)	19/256 (7.4%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	9/114 (7.9%)	15/114 (13.2%)	24/228 (10.5%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	6/ 90 (6.7%)	41/101 (40.6%)	47/191 (24.6%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	0/129	2/127 (1.6%)	2/256 (0.8%)
Iron (ug/dL) in Serum	33/ 98 (33.7%)	44/ 84 (52.4%)	77/182 (42.3%)
Cancer Antigen 125 (U/mL) in Blood	0/130	0/125	0/255
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	8/116 (6.9%)	21/116 (18.1%)	29/232 (12.5%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	8/113 (7.1%)	17/113 (15.0%)	25/226 (11.1%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	10/126 (7.9%)	16/123 (13.0%)	26/249 (10.4%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	13/126 (10.3%)	16/121 (13.2%)	29/247 (11.7%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	1/130 (0.8%)	2/127 (1.6%)	3/257 (1.2%)
COAGULATION			
Prothrombin Time (sec) in Plasma	3/127 (2.4%)	6/125 (4.8%)	9/252 (3.6%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	47/111 (42.3%)	43/120 (35.8%)	90/231 (39.0%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	0/127	1/127 (0.8%)	1/254 (0.4%)
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	1/127 (0.8%)	2/126 (1.6%)	3/253 (1.2%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	1/127 (0.8%)	4/126 (3.2%)	5/253 (2.0%)
D-Dimer (mg/L) in Plasma	0/128	0/127	0/255
Protein C (%) in Plasma - Calculated	0/128	1/127 (0.8%)	1/255 (0.4%)
Protein S (%) in Plasma - Calculated	40/127 (31.5%)	30/127 (23.6%)	70/254 (27.6%)
Plasminogen Activity	0/123	0/124	0/247

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment.
Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.
The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.4/2

付表 2.7.6.2.a.1- 132 月経再来までの期間（24 週、FAS）

Treatment group	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	19	32.6	8.0	8	31.0	33.0	34.0	55
Placebo (N=128)	11	35.8	9.0	26	27.0	35.0	43.0	51

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.3.5/9

付表 2.7.6.2.a.1- 133 月経再来までの期間（52 週、FAS）

Treatment group	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	100	33.3	10.4	7	30.0	33.0	36.0	80
Placebo (N=128)	110	34.4	10.0	5	30.0	34.0	36.0	75

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/9

付表 2.7.6.2.a.1- 134 点状出血又は出血の発現日数（参照期間 90 日）（52 週、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	27.4	14.7	5	17.0	23.0	36.0	69
	2	72	20.5	12.4	1	11.0	20.0	25.5	74
	3	65	22.0	15.9	0	11.0	19.0	30.0	88
	4	58	18.0	15.8	0	7.0	18.0	23.0	85
Placebo (N=128)	1	86	25.1	8.2	12	20.0	23.0	28.0	59
	2	84	21.5	9.7	9	17.0	20.0	24.5	82
	3	71	24.8	10.5	8	18.0	23.0	30.0	63
	4	62	23.5	13.9	1	16.0	21.0	28.0	67
Dienogest (N=53)	1	28	43.4	21.3	3	26.5	38.0	66.5	81
	2	29	26.5	24.7	0	6.0	17.0	41.0	86
	3	28	15.6	22.5	0	0.0	2.5	22.0	80
	4	30	15.2	24.5	0	0.0	2.0	17.0	81

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/10, 14.11.5/10

付表 2.7.6.2.a.1- 135 出血（点状出血を除く）の発現日数（参照期間 90 日）（52 週、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	17.2	9.2	3	11.0	16.0	21.0	49
	2	72	11.5	8.8	0	5.5	10.0	16.5	60
	3	65	11.8	11.6	0	4.0	11.0	15.0	81
	4	58	10.7	11.6	0	3.0	9.5	16.0	73
Placebo (N=128)	1	86	19.2	6.0	8	15.0	19.0	21.0	41
	2	84	16.2	6.8	5	12.0	16.0	18.0	49
	3	71	16.9	8.2	2	11.0	15.0	21.0	50
	4	62	14.4	9.3	0	9.0	13.0	18.0	45
Dienogest (N=53)	1	28	22.0	11.9	2	15.0	21.5	28.0	55
	2	29	7.7	11.2	0	1.0	3.0	8.0	47
	3	28	4.6	8.1	0	0.0	0.0	5.0	31
	4	30	5.3	10.3	0	0.0	0.0	8.0	42

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/11, 14.11.5/11

付表 2.7.6.2.a.1- 136 点状出血のみの発現日数（参照期間 90 日）（52 週、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	10.2	8.4	0	4.0	8.0	14.0	38
	2	72	9.1	7.9	0	4.0	7.0	11.5	41
	3	65	10.3	8.9	0	4.0	8.0	14.0	37
	4	58	7.2	7.4	0	2.0	6.0	9.0	39
Placebo (N=128)	1	86	6.0	5.1	0	3.0	5.0	8.0	27
	2	84	5.3	5.1	0	2.0	4.0	7.0	37
	3	71	7.9	6.2	0	4.0	7.0	12.0	27
	4	62	9.1	8.2	0	3.0	7.5	13.0	37
Dienogest (N=53)	1	28	21.4	16.8	1	9.0	14.0	32.0	56
	2	29	18.8	20.6	0	3.0	10.0	32.0	71
	3	28	11.1	17.3	0	0.0	1.5	14.0	64
	4	30	10.0	18.0	0	0.0	2.0	9.0	68

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/12, 14.11.5/12

付表 2.7.6.2.a.1- 137 点状出血又は出血の発現回数（参照期間：90 日）（52 週、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	2.5	1.2	1	2.0	2.0	3.0	7
	2	72	2.6	1.4	0	2.0	2.0	3.0	7
	3	65	2.5	1.6	0	1.0	2.0	4.0	7
	4	58	1.9	1.3	0	1.0	2.0	2.0	7
Placebo (N=128)	1	86	3.1	1.0	1	3.0	3.0	3.0	9
	2	84	3.2	0.8	1	3.0	3.0	4.0	6
	3	71	2.8	0.9	1	2.0	3.0	3.0	5
	4	62	2.8	1.4	1	2.0	3.0	3.0	7
Dienogest (N=53)	1	28	2.8	1.7	0	2.0	2.5	4.0	8
	2	29	2.5	2.1	0	1.0	2.0	4.0	7
	3	28	1.5	1.9	0	0.0	1.0	2.0	8
	4	30	1.7	2.2	0	0.0	0.5	3.0	6

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/13, 14.11.5/13

付表 2.7.6.2.a.1- 138 点状出血又は出血事象の平均期間（参照期間：90 日）（52 週、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	8.7	4.4	1	6.0	9.0	11.0	27
	2	72	8.8	5.9	0	5.5	9.0	10.5	50
	3	65	9.3	8.1	0	5.5	9.0	11.0	56
	4	58	8.6	9.2	0	4.3	8.2	10.5	67
Placebo (N=128)	1	86	6.8	2.5	3	5.3	6.3	7.5	19
	2	84	7.2	7.5	2	5.3	6.3	7.7	73
	3	71	10.1	6.1	3	6.8	9.0	11.0	51
	4	62	9.0	3.7	1	6.7	8.8	10.5	23
Dienogest (N=53)	1	28	27.0	25.3	0	10.0	17.5	40.1	91
	2	29	3.9	3.8	0	1.0	3.3	6.7	15
	3	28	8.0	13.4	0	0.0	2.0	9.9	54
	4	30	7.5	17.5	0	0.0	0.5	5.8	80

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/14, 14.11.5/14

付表 2.7.6.2.a.1- 139 点状出血又は出血事象の最長期間（参照期間：90 日）（52 週、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	11.8	5.7	1	9.0	11.0	13.0	35
	2	72	12.1	10.5	0	9.0	11.0	12.0	90
	3	65	12.1	8.3	0	10.0	11.0	13.0	56
	4	58	10.6	10.3	0	8.0	10.0	12.0	67
Placebo (N=128)	1	86	8.6	6.0	5	6.0	7.0	8.0	56
	2	84	8.4	7.5	3	6.0	7.0	9.0	73
	3	71	13.4	7.0	5	10.0	11.0	15.0	51
	4	62	12.1	5.2	1	9.0	11.0	13.0	27
Dienogest (N=53)	1	28	45.5	40.4	0	17.0	29.5	68.0	145
	2	29	7.9	8.9	0	1.0	5.0	11.0	29
	3	28	12.9	22.2	0	0.0	2.0	17.0	105
	4	30	10.7	19.8	0	0.0	0.5	11.0	80

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/15, 14.11.5/15

付表 2.7.6.2.a.1- 140 点状出血又は出血事象の期間の範囲（参照期間：90 日）（52 週、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	6.0	6.1	0	1.0	3.0	9.0	24
	2	72	6.0	9.5	0	0.0	2.0	9.0	66
	3	65	5.1	5.6	0	0.0	2.0	9.0	21
	4	58	3.6	6.4	0	0.0	1.0	5.0	41
Placebo (N=128)	1	86	3.2	6.3	0	1.0	1.5	4.0	53
	2	84	2.4	2.5	0	1.0	2.0	3.0	15
	3	71	6.7	5.9	0	3.0	5.0	9.0	28
	4	62	6.0	6.2	0	1.0	3.5	9.0	26
Dienogest (N=53)	1	28	33.9	40.6	0	4.5	22.0	47.5	144
	2	29	6.4	8.7	0	0.0	3.0	7.0	28
	3	28	8.5	20.5	0	0.0	0.0	6.5	102
	4	30	4.8	10.4	0	0.0	0.0	5.0	50

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/16, 14.11.5/16

付表 2.7.6.2.a.1- 141 点状出血事象のみの発現回数（参照期間：90 日）（52 週、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	0.7	0.9	0	0.0	0.0	1.0	4
	2	72	0.7	1.0	0	0.0	0.0	1.0	5
	3	65	0.7	1.1	0	0.0	0.0	1.0	4
	4	58	0.3	0.8	0	0.0	0.0	0.0	3
Placebo (N=128)	1	86	0.3	0.9	0	0.0	0.0	0.0	6
	2	84	0.2	0.5	0	0.0	0.0	0.0	2
	3	71	0.3	0.5	0	0.0	0.0	1.0	2
	4	62	0.6	1.1	0	0.0	0.0	1.0	5
Dienogest (N=53)	1	28	0.9	1.1	0	0.0	1.0	1.0	4
	2	29	1.3	1.5	0	0.0	1.0	2.0	5
	3	28	0.8	1.5	0	0.0	0.0	1.0	6
	4	30	0.8	1.6	0	0.0	0.0	1.0	6

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/17, 14.11.5/17

付表 2.7.6.2.a.1- 142 点状出血事象のみの平均期間（参照期間：90 日）（52 週、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	1.0	1.7	0	0.0	0.0	1.0	10
	2	72	0.8	1.3	0	0.0	0.0	1.5	8
	3	65	1.1	1.9	0	0.0	0.0	2.0	9
	4	58	0.6	2.1	0	0.0	0.0	0.0	14
Placebo (N=128)	1	86	0.4	1.0	0	0.0	0.0	0.0	5
	2	84	0.2	0.5	0	0.0	0.0	0.0	2
	3	71	0.8	2.0	0	0.0	0.0	1.0	11
	4	62	0.5	0.9	0	0.0	0.0	1.0	4
Dienogest (N=53)	1	28	1.4	2.1	0	0.0	1.0	2.4	10
	2	29	1.9	3.2	0	0.0	1.0	2.5	15
	3	28	1.5	2.7	0	0.0	0.0	2.0	10
	4	30	0.9	1.4	0	0.0	0.0	2.0	5

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/18, 14.11.5/18

付表 2.7.6.2.a.1- 143 点状出血事象のみの最長期間（参照期間：90 日）（52 週、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	1.2	2.3	0	0.0	0.0	1.0	13
	2	72	1.0	1.6	0	0.0	0.0	2.0	8
	3	65	1.4	2.6	0	0.0	0.0	2.0	14
	4	58	0.7	2.2	0	0.0	0.0	0.0	14
Placebo (N=128)	1	86	0.5	1.3	0	0.0	0.0	0.0	7
	2	84	0.2	0.6	0	0.0	0.0	0.0	2
	3	71	0.8	2.0	0	0.0	0.0	1.0	11
	4	62	0.6	1.1	0	0.0	0.0	1.0	4
Dienogest (N=53)	1	28	2.3	4.9	0	0.0	1.0	3.0	25
	2	29	3.0	5.7	0	0.0	1.0	3.0	29
	3	28	3.0	7.2	0	0.0	0.0	2.0	35
	4	30	1.4	3.0	0	0.0	0.0	2.0	15

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/19, 14.11.5/19

付表 2.7.6.2.a.1- 144 点状出血事象のみの期間の範囲（参照期間：90 日）（52 週、FAS）

Treatment group	Reference period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (N=130)	1	81	0.6	1.8	0	0.0	0.0	0.0	12
	2	72	0.3	0.9	0	0.0	0.0	0.0	5
	3	65	0.8	2.0	0	0.0	0.0	0.0	10
	4	58	0.2	0.8	0	0.0	0.0	0.0	4
Placebo (N=128)	1	86	0.2	0.7	0	0.0	0.0	0.0	4
	2	84	0.0	0.2	0	0.0	0.0	0.0	1
	3	71	0.2	1.3	0	0.0	0.0	0.0	11
	4	62	0.2	0.6	0	0.0	0.0	0.0	3
Dienogest (N=53)	1	28	1.7	4.7	0	0.0	0.0	1.0	24
	2	29	2.0	5.4	0	0.0	0.0	1.0	28
	3	28	2.4	7.0	0	0.0	0.0	0.0	34
	4	30	0.9	2.7	0	0.0	0.0	0.0	14

Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation

Unit: days

Source: 5.3.5.1.1 PH-38012/Table 14.9.5/20, 14.11.5/20

2.7.6.2.a.2 重篤な有害事象の叙述

2.7.6.2.a.2.1 15457-200070006

Subject identifier	15457-200070006
Year of birth	1972
Sex	Female
Height (cm)	160.0
Baseline weight (kg)	51.4
Race	Asian
Study drug	Placebo and BAY 86-5300
Start / stop dates of study drug	Placebo: 19 JAN 2013 / 16 JUL 2013 BAY 86-5300: 21 JUL 2013 / 20 JAN 2014
Event	Right pneumothorax (MedDRA PT: Pneumothorax)
Intensity	Severe
Serious (yes/no)	Yes
Start / stop date of event	23 JAN 2014 / 29 JAN 2014
Date of last dose of study drug before event	20 JAN 2014
Action taken to study drug/Other specific action	Not applicable/Other, remedial drug therapy
Outcome of event	Recovering/Resolving
Relationship to study drug	**Investigator's assessment** No **Sponsor's assessment** No

被験者は 39 歳の女性で、子宮内膜症患者を対象に本剤フレキシブル処方の有効性と安全性の評価を目的とした試験 15457 に組入れられた。被験者はプラセボ群に割付けられた。

病歴は、嚢胞切除（2002 年）、出血性卵巣嚢胞（2007 年 11 月 20 日～2010 年 9 月 22 日）、子宮頚管ポリープ切除（2011 年 4 月 1 日）及び角膜びらん（2012 年 11 月～）であった。

前治療薬及び併用薬を以下に示す。

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2012-12-01	2012-12-01
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2012-12-27	2012-12-27
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg OD	2013-01-20	2013-01-20
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg four times aday	2013-02-15	2013-02-15
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-03-10	2013-03-11
HYALEIN / HYALEIN	HYALURONATE SODIUM	Treatment of Concomitant Disease:Left-Corneal erosion	0.1ml PRN	2013-03-18	ONGOING
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg OD	2013-05-02	2013-05-03

2.7.6.2.a 付録

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Adverse Event:Common Cold	60mg OD	2013-06-14	2013-06-14
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Adverse Event:Common Cold	60mg OD	2013-06-19	2013-06-25
HUSCODE / Husucode	CHLORPHENAMINE MALEATE / DIHYDROCODEINE PHOSPHATE / METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL	Treatment of Adverse Event:Common Cold	2Tab TID	2013-06-21	2013-06-25
PA / PA TABLETS	CAFFEINE / PARACETAMOL / PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE / SALICYLAMIDE	Treatment of Adverse Event:Common Cold	2Tab TID	2013-06-21	2013-06-25
ZITHROMAC / ZITHROMAC	AZITHROMYCIN	Treatment of Adverse Event:Common Cold	500mg OD	2013-06-21	2013-06-24
ALOSENN / ALOSENN	ACHILLEA MILLEFOLIUM / RUBIA TINCTORUM ROOT TINCTURE / SENNA ALEXANDRINA FRUIT / SENNA ALEXANDRINA LEAF / TARAXACUM OFFICINALE	Treatment of Adverse Event:Abdominal pain lower	0.5g OD	2013-09-04	2013-09-04
NITROGEN / Liquid Nitrigen	NITROGEN	Treatment of Adverse Event:Right foot thumb skin tumor	optimal dose OD	2013-09-04	2013-09-04
FLOMOX / Flomox Tablets	CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	Other:Infection prevention	100mg TID	2013-11-05	2013-11-20
ISODINE / ISODINE GEL	POVIDONE-IODINE	Other:Infection prevention	optimal dose PRN	2013-11-05	2013-11-20
STERICLON / STERICLON SOLUTION	CHLORHEXIDINE GLUCONATE	Other:Infection prevention	optimal dose PRN	2013-11-05	2013-11-20
AZULENE SODIUM SULFONATE / Azunol Gargle liquid 4%	AZULENE SODIUM SULFONATE	Treatment of Adverse Event:Common cold	proper dose six times a day	2013-11-25	2013-11-28
PA / PA TABLETS	CAFFEINE / PARACETAMOL / PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE / SALICYLAMIDE	Treatment of Adverse Event:Common cold	2Tab TID	2013-11-25	2013-11-28
SAWACILLIN / Sawacillin Tablets 250	AMOXICILLIN TRIHYDRATE	Treatment of Adverse Event:Common cold	250mg QID	2013-11-25	2013-11-28
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-12-05	2013-12-05
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Adverse Event:Cough variant asthma	60mg OD	2014-01-01	2014-01-04

2.7.6.2.a 付録

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
HUSCODE / Huscode	CHLORPHENAMINE MALEATE / DIHYDROCODEINE PHOSPHATE / METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL	Treatment of Adverse Event:Cough variant asthma	2Tab TID	2014-01-06	2014-01-09
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Adverse Event:Cough variant asthma	60mg OD	2014-01-06	2014-01-09
PA / PA TABLETS	CAFFEINE / PARACETAMOL / PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE / SALICYLAMIDE	Treatment of Adverse Event:Cough variant asthma	2Tab TID	2014-01-06	2014-01-09
ZITHROMAC / ZITHROMAC	AZITHROMYCIN	Treatment of Adverse Event:Cough variant asthma	500mg OD	2014-01-06	2014-01-09
SYMBICORT TU / Symbicort Turbuhaler 60 doses	BUDESONIDE / FORMOTEROL FUMARATE	Treatment of Adverse Event:Cough variant asthma	320mcg TID	2014-01-21	2014-01-23
THEOLONG / THEOLONG	THEOPHYLLINE	Treatment of Adverse Event:Cough variant asthma	50mg QID	2014-01-21	2014-01-23
BISOLVON / Bisolvon Inhalant Solution 0.2%	BROMHEXINE HYDROCHLORIDE	Other:Promoting the excretion of sputum after surgery of 2014/1/23.	2ml TID	2014-01-23	2014-01-29
FLOMOX / Flomox Tablets	CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	Other:infection prevention	100mg TID	2014-01-23	2014-01-25
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Adverse Event:Right pneumothorax	60mg TID	2014-01-23	2014-01-29
MUCODYNE / MUCODYNE Tablets	CARBOCISTEINE	Other:Promoting the excretion of sputum after surgery of 2014/1/23.	500mg TID	2014-01-23	2014-01-29
MUCOSOLVAN / Mucosolvan Tablets 15mg	AMBROXOL	Other:Promoting the excretion of sputum after surgery of 2014/1/23.	15mg TID	2014-01-23	2014-01-29
MUCOSTA / Mucosta tablets 100mg	REBAMIPIDE	Other:gastric mucosal protection	100mg TID	2014-01-23	2014-01-30
SOLACET F / SOLYUGEN F INJECTION	CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE / POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM ACETATE TRIHYDRATE / SODIUM CHLORIDE	Other:Insertion of thoracic cavity drainage of 2014/1/23.	500ml OD	2014-01-23	2014-01-23
XYLOCAINE [LIDOCAINE] / Xylocaine Injection Polyamp 1%	LIDOCAINE	Other:Insertion of thoracic cavity drainage of 2014/1/23.	20ml OD	2014-01-23	2014-01-23
ANTEBATE / ANTEBATE OINTMENT 0.05%	BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE	Treatment of Adverse Event:Dermatitis contact	0.5g BID	2014-01-27	2014-01-29

2.7.6.2.a 付録

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Adverse Event:Right pneumothorax	60mg TID	2014-01-30	2014-01-30
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2014-02-17	2014-02-17
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg OD	2014-02-18	2014-02-18

被験者は 2013 年 1 月 19 日から 2013 年 7 月 16 日までプラセボを投与され、2013 年 7 月 21 日から 2014 年 1 月 20 日まで本剤を投与された。

2014 年 1 月 23 日、治験薬の最終投与後に気胸と診断された。本事象は入院を要したため重篤な有害事象と判断された。重症度は高度で、治験薬との関連性なしと判断された。本事象に対して外科治療と薬物療法が行なわれ、2014 年 1 月 29 日時点で転帰は軽快であった。

Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS) に基づく臨床経過は以下のとおりであった。

2013 年 12 月 31 日、咳が発現。

2014 年 1 月 6 日、被験者はクリニックを受診し、上気道の炎症と診断された。カフェイン／アセトアミノフェン／プロメタジンメチレンジサリチル酸塩／サリチルアミド（ピーエイ配合錠）2 錠 1 日 3 回、クロルフェニラミンマレイン酸塩／ジヒドロコデインリン酸塩／dl-メチルエフェドリン塩酸塩（フスコデ配合錠）2 錠 1 日 3 回、アジスロマイシン（ジスロマック）500mg 1 日 1 回が処方された。3 剤すべてを 2014 年 1 月 6 日から 2014 年 1 月 9 日まで内服した。

2014 年 1 月 20 日、咳が悪化。

2014 年 1 月 21 日、被験者はクリニックを受診し、テオフィリン（テオロング錠）50mg 1 日 4 回及びブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物（シムビコートタービュヘイラー60 吸入）320μg 1 日 3 回が処方された。この 2 剤は治験薬との併用が禁止されていたため、試験中止となった。

2014 年 1 月 22 日、胸痛が発現し、被験者は再度クリニックを受診した。胸部 X 線により気胸と診断された。さらなる検査のため、被験者は病院を紹介された。

2014 年 1 月 23 日、被験者は呼吸器外科を受診し、右肺の気胸と診断された。外科治療が行われ、同日に入院となった。原因は不明であるが肺がかなり縮んでおり、気胸と子宮内膜症との関連はないと判断された。胸腔ドレナージが行われ、術後に持続吸引器（ドレーン管）を装着し、2014 年 1 月 29 日の正午まで使用した。

2014 年 1 月 23 日から、ブロムヘキシン塩酸塩（ビソルボン吸入液 0.2%）2mL 1 日 3 回吸入、並びにセフカペン ピボキシル塩酸塩水和物（フロモックス錠）100mg 1 日 3 回、ロキソプロフェン（ロキソニン）60mg 1 日 3 回、レバミピド（ムコスタ錠 100mg）100mg 1 日 3 回、アンブロキソール塩酸塩（ムコソルバン錠 15mg）15mg 1 日 3 回及びカルボシステイン（ムコダイン錠）500mg 1 日 3 回の経口投与を開始した。2014 年 1 月 27 日から、外科治療中の消毒よる発疹に対

してベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（アンテベート軟膏 0.05%）0.5g を 1 日 2 回塗布した。

2014 年 1 月 29 日の夕方、被験者は退院した。

治験責任（分担）医師は、本事象は子宮内膜症によるものとは考えにくく、肺の高度の損傷によるものであり、月経時に特有の咳の症状は認められなかったことから、治験薬との関連性はないと判断した。

他の有害事象を以下に示す。

MedDRA PT/Reported Term 基本語	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Rel. to SD?	Intensity	Action Taken/Other Specific Action	Outcome
Metrorrhagia / Metrorrhagia 不正子宮出血	2012-11-25	2012-11-27	N	MILD	NOT APPLICABLE; NONE	RECOVERED /RESOLVED
Metrorrhagia / Metrorrhagia 不正子宮出血	2012-12-25	2012-12-25	N	MILD	NOT APPLICABLE; NONE	RECOVERED /RESOLVED
Nasopharyngitis / Common Cold 鼻咽頭炎	2013-06-10	2013-07-07	N	MILD	DOSE NOT CHANGED; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED
Neoplasm skin / Right foot thumb skin tumor 皮膚の新生物	2013-07-15	2013-11-05	N	MILD	DOSE NOT CHANGED; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED
Plasminogen increased / Plasminogen high プラスミノーゲン増加	2013-08-28	2014-02-01	Y	MILD	DOSE NOT CHANGED; NONE	RECOVERED /RESOLVED
Abdominal pain lower / Abdominal pain lower 下腹部痛	2013-09-03	2013-09-05	N	MODERATE	DOSE NOT CHANGED; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED
Neoplasm skin / Right middle toe skin tumor 皮膚の新生物	2013-09-26	2013-12-25	N	MILD	DOSE NOT CHANGED; OTHER	RECOVERED /RESOLVED
Nasopharyngitis / Common cold 鼻咽頭炎	2013-11-24	2013-11-28	N	MILD	DOSE NOT CHANGED; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED
Asthma / Cough variant asthma 喘息	2013-12-31	2014-01-24	N	MILD	DOSE NOT CHANGED; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED
Pneumothorax / Right pneumothorax 気胸	2014-01-22	2014-01-22	N	MODERATE	NOT APPLICABLE; NONE	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Dermatitis contact / Dermatitis contact 接触性皮膚炎	2014-01-23	2014-01-29	N	MILD	NOT APPLICABLE; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 135 of 161

MedDRA PT/Reported Term 基本語	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Rel. to SD?	Intensity	Action Taken/Other Specific Action	Outcome
Pneumothorax / Right pneumothorax 気胸	2014-01-30	2014-02-06	N	MILD	NOT APPLICABLE; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED
Haemorrhagic ovarian cyst / Light ovarian chocolate cyst 出血性卵巣嚢胞	2014-02-01		N	MILD	NOT APPLICABLE; NONE	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Uterine leiomyoma / Intramural leiomyoma of uterus 子宮平滑筋腫	2014-02-01		N	MILD	NOT APPLICABLE; NONE	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED

2.7.6.2.a.2.2 15457-200160002

Subject identifier	15457-200160002	
Year of birth	1978	
Sex	Female	
Height (cm)	147.1	
Baseline weight (kg)	47.7	
Race	Asian	
Study drug	Placebo	
Start / stop dates of study drug	21 MAR 2013 / 12 SEP 2013	
Event	Right ovarian chocolate cyst worsening (MedDRA PT: Haemorrhagic ovarian cyst)	
Intensity	Moderate	
Serious (yes/no)	Yes	
Start / stop date of event	09 OCT 2013 / 15 OCT 2013	
Date of last dose of study drug before event	12 SEP 2013	
Action taken to study drug/Other specific action	Not applicable/Other	
Outcome of event	Recovered/Resolved	
Relationship to study drug	**Investigator's assessment** No	**Sponsor's assessment** No

被験者は 34 歳の女性で、子宮内膜症患者を対象に本剤フレキシブル処方の有効性と安全性のを評価を目的とした試験 15457 に組入れられた。被験者はプラセボ群に割付けられた。

病歴は、頭痛（1993 年～）、アレルギー性結膜炎（2008 年～）、アレルギー性鼻炎（2008 年～）、脊椎分離（2008 年～）、卵巣嚢胞破裂（2012 年 9 月 25 日～2012 年 9 月 29 日）及び子宮平滑筋腫（2012 年 11 月 2 日～）であった。

前治療薬及び併用薬を以下に示す。

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
CRAVIT / CRAVIT	LEVOFLOXACIN	Treatment of Adverse Event:Ovarian Cyst ruptured	500mg QD	2013-01-08	2013-01-11
FLUMARIN / FLUMARIN	FLOMOXEF SODIUM	Treatment of Adverse Event:Ovarian Cyst ruptured	1g QD	2013-01-08	2013-01-11
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-01-08	2013-01-08
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-01-09	2013-01-09
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-01-21	2013-01-22
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-01-23	2013-01-24
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-01-26	2013-01-26
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-01-27	2013-01-27

2.7.6.2.a 付録

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-01-29	2013-01-31
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-02-03	2013-02-03
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-02-20	2013-02-23
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-03-05	2013-03-05
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-03-06	2013-03-06
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-03-07	2013-03-07
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-03-08	2013-03-08
NEW LULU A / Sin LULU A Tablets	CAFFEINE / CLEMASTINE FUMARATE / DIHYDROCODEINE PHOSPHATE / LYSOZYME HYDROCHLORIDE / METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL / NOSCAPINE / PARACETAMOL / SULFOGAIACOL	Treatment of Adverse Event:common cold	3tablets TID	2013-03-14	2013-03-15
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-03-20	2013-03-20
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-03-21	2013-03-22
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-03-23	2013-03-30
EPINASTINE HYDROCHLORIDE / EPINASTINE HYDROCHLORIDE	EPINASTINE HYDROCHLORIDE	Treatment of Concomitant Disease:allergic rhinitis	20mg QD	2013-03-28	2013-05-10
SINGULAIR / SINGULAIR	MONTELUKAST	Treatment of Concomitant Disease:allergic rhinitis	10mg QD	2013-03-28	2013-05-10
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-03-31	2013-03-31
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-04-01	2013-04-03
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-04-06	2013-04-07
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-04-18	2013-04-18

2.7.6.2.a 付録

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-04-19	2013-04-19
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-04-20	2013-04-20
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-04-21	2013-04-22
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-04-26	2013-04-26
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-04-28	2013-04-29
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-05-04	2013-05-05
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-05-14	2013-05-14
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-05-15	2013-05-15
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-05-16	2013-05-16
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg TID	2013-05-20	2013-05-20
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-05-21	2013-05-21
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-05-22	2013-05-22
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-05-23	2013-05-23
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-05-30	2013-05-31
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-06-10	2013-06-11
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-06-13	2013-06-13
FLOMOX / FLOMOX	CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	Treatment of Adverse Event:Pericementitis	100mg TID	2013-06-18	2013-06-20
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-07-09	2013-07-10
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-07-17	2013-07-17
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-08-05	2013-08-05
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-08-06	2013-08-06
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-08-14	2013-08-16

2.7.6.2.a 付録

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-08-26	2013-08-27
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-08-28	2013-08-28
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-09-03	2013-09-03
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg TID	2013-09-04	2013-09-05
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-09-08	2013-09-09
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-09-10	2013-09-11
SOLITA-T1 / SOLITA-T No.1	GLUCOSE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM LACTATE	Other:Supply of electrolyte	200ml QD	2013-09-10	2013-09-10
FLOMOX / FLOMOX	CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	Treatment of Adverse Event:Right Ovarian Chocolate Cyst worsening	100mg TID	2013-09-11	2013-09-14
FLUMARIN / FLUMARIN	FLOMOXEF SODIUM	Treatment of Adverse Event:Right Ovarian Chocolate Cyst worsening	1g QD	2013-09-11	2013-09-11
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-09-13	2013-09-13
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-09-15	2013-09-15
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-09-16	2013-09-16
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-09-17	2013-09-18
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-09-19	2013-09-19
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-09-21	2013-09-21
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-09-29	2013-09-29
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg TID	2013-09-30	2013-10-01
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QID	2013-10-02	2013-10-02
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg TID	2013-10-03	2013-10-04
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-10-05	2013-10-05
PROTECADIN / PROTECADIN	LAFUTIDINE	Other:Preanesthetic medication	10mg QD	2013-10-09	2013-10-09

2.7.6.2.a 付録

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
ADONA / ADONA Injection(intravenous)	CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE	Other:Hemostasis	50mg QD	2013-10-10	2013-10-10
ANTIDOTES / sugammadex		Other:Recovery from muscle relaxation state	150mg QD	2013-10-10	2013-10-10
CEFAZOLIN SODIUM / Cefamezin alpha 1g for Injection kit	CEFAZOLIN SODIUM	Other:Infection prevention	1g QD	2013-10-10	2013-10-10
FENTANYL / Fentanyl Injection	FENTANYL	Other:Pain control postoperative	Proper quantity PRN	2013-10-10	2013-10-13
FENTANYL / Fentanyl Injection	FENTANYL	Other:general anesthesia for surgery	2ml QD	2013-10-10	2013-10-10
I.V. SOLUTIONS / physio 140 Injection		Other:Maintenance and supply of water-electrolyte	800ml QD	2013-10-10	2013-10-10
PANSPORIN / PANSPORIN INTRAVENOUS 1gm Bags	CEFOTIAM HYDROCHLORIDE	Other:Infection prevention	1g QD	2013-10-10	2013-10-10
PANTOSIN / PANTOSIN	PANTETHINE	Other:Promote peristalsis of the intestines after surgery	2ml QD	2013-10-10	2013-10-12
PRIMPERAN / Primperan Injection 10mg	METOCLOPRAMIDE	Treatment of Adverse Event:Queasy	10mg PRN	2013-10-10	2013-10-11
PROPOFOL / PROPOFOL	PROPOFOL	Other:general anesthesia for surgery	proper quantity QD	2013-10-10	2013-10-10
ROCURONIUM / ROCURONIUM	ROCURONIUM	Other:general anesthesia	70mg QD	2013-10-10	2013-10-10
ROPION / ROPION Intravenous 50mg	FLURBIPROFEN AXETIL	Other:Postoperative pain control	50mg QD	2013-10-10	2013-10-11
ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE / 0.2%Anapeine	ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE	Other:Epidural anesthesia for surgery	Proper quantity QD	2013-10-10	2013-10-10
ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE / 0.2%Anapeine	ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE	Other:Pain control postoperative	Proper quantity PRN	2013-10-10	2013-10-13
SOLDEM 3A / SOLDEM 3A	CARBOHYDRATES NOS / POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM LACTATE	Other:Maintenance and supply of water-electrolyte	700ml QD	2013-10-10	2013-10-10
SOLITA-T1 / SOLITA-T No.4	GLUCOSE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM LACTATE	Other:Supply of electrolyte	500ml QD	2013-10-10	2013-10-10
TRANSAMIN / TRANSAMIN INJECTION 10%	TRANEXAMIC ACID	Other:Postoperative hemostasis	10ml QD	2013-10-10	2013-10-10

2.7.6.2.a 付録

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
ULTIVA / Ultiva Intravenous	REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	Other:general anesthesia for surgery	proper quantity QD	2013-10-10	2013-10-10
VEEN D / VEEN D	CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE / GLUCOSE / POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM ACETATE / SODIUM CHLORIDE	Other:Supply of energy	500ml BID	2013-10-10	2013-10-12
HEPAFLUSH / HEPAFLUSH 100Units/ml SYRINGE 10mL	HEPARIN SODIUM	Other:prevention of blood clotting in venous indwelling route	proper quantity QD	2013-10-11	2013-10-11
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:headache	60mg QD	2013-10-11	2013-10-12
PANSPORIN / PANSPORIN INTRAVENOUS 1gm Bags	CEFOTIAM HYDROCHLORIDE	Other:Infection prevention	1g BID	2013-10-11	2013-10-12
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:wound pain after surgery	60mg QD	2013-10-12	2013-10-12
HEPAFLUSH / HEPAFLUSH 100Units/ml SYRINGE 10mL	HEPARIN SODIUM	Other:prevention of blood clotting in venous indwelling route	proper quantity QD	2013-10-13	2013-10-13
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:wound pain after surgery	60mg BID	2013-10-13	2013-10-13
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:wound pain after surgery	60mg QD	2013-10-14	2013-10-14
SENNOSIDE A+B / PURSENNID	SENNOSIDE A+B	Treatment of Adverse Event:Bloating	12mg QD	2013-10-14	2013-10-14
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg TID	2013-10-26	2013-10-26
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-10-27	2013-10-27
YAZ / YAZ	DROSPIRENONE / ETHINYLESTRADIOL	Other:Endometriosis	1Tab QD	2013-10-29	ONGOING

被験者は、2013 年 3 月 21 日から 2013 年 9 月 12 日までプラセボを投与された。

2013 年 10 月 9 日、出血性卵巣嚢胞を認め、腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術が施行された。本事象は入院を要したため重篤な有害事象と判断された。重症度は中等度で、治験薬との関連性はないと判断された。腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術後、2013 年 10 月 15 日に本事象は消失した。

CIOMS に基づく臨床経過は以下のとおりであった。

2013 年 9 月 6 日、被験者は来院 10 のため受診した。経腟超音波検査で卵巣チョコレート嚢胞の悪化が認められた（嚢胞の数が 1 個から 4 個へ増加）。

2013 年 9 月 10 日、昼過ぎに下腹部痛が発現し、23 時に被験者は救急科を受診した。下腹部痛は子宮内膜症によるものと判断された。点滴静注によりフロモキセフナトリウム（フルマリン）1g が投与され、被験者は帰宅した。

2013 年 9 月 11 日、被験者は婦人科外来を受診した。下腹部痛は改善したものの痛みは残っていた。右卵巣チョコレート嚢胞の破裂を認め、セフカペンピボキシル塩酸塩水和物（フロモックス）100mg 1 日 3 回が 3 日分処方された。

2013 年 9 月 13 日、被験者は再度婦人科外来を受診した。被験者は右卵巣チョコレート嚢胞の摘出を希望し、被験者希望により試験治療（プラセボ）は中止となった。

2013 年 10 月 9 日、被験者は、右卵巣チョコレート嚢胞に対する腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術のため入院した。

2013 年 10 月 10 日、腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術が施行された。術後、悪心（別途有害事象として報告）が発現したが、硬膜外麻酔によるものと考えられた。メトクロプラミド（プリンペラン注射液）10mg が投与された。

2013 年 10 月 15 日、術後経過に問題はなく、被験者は退院した。

治験責任（分担）医師は、本事象は原疾患の増悪によるものであり治験薬との関連性はないと判断した。

他の有害事象を以下に示す。

MedDRA PT/Reported Term 基本語	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Rel. to SD?	Intensity	Action Taken/Other Specific Action	Outcome
Periodontitis / pericementitis 歯周炎	2013-01-07	2013-01-08	N	MILD	NOT APPLICABLE; NONE	RECOVERED /RESOLVED
Ovarian cyst ruptured / Ovarian Cyst ruptured 卵巣嚢胞破裂	2013-01-08	2013-01-11	N	MODERATE	NOT APPLICABLE; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED
Nasopharyngitis / common cold 鼻咽頭炎	2013-03-08	2013-03-16	N	MILD	NOT APPLICABLE; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED
Periodontitis / Pericementitis 歯周炎	2013-06-18	2013-06-20	N	MILD	DOSE NOT CHANGED; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED
Haemorrhagic ovarian cyst / Right Ovarian Chocolate Cyst worsening 出血性卵巣嚢胞	2013-09-06	2013-10-08	N	MILD	DOSE NOT CHANGED; Remedial Drug Therapy	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Abdominal distension / Bloating 腹部膨満	2013-10-10	2013-10-14	N	MILD	NOT APPLICABLE; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED

2.7.6.2.a 付録

MedDRA PT/Reported Term 基本語	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Rel. to SD?	Intensity	Action Taken/Other Specific Action	Outcome
Nausea / Queasy 悪心	2013-10-10	2013-10-14	N	MILD	NOT APPLICABLE; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED
Vomiting / Vomiting 嘔吐	2013-10-11	2013-10-11	N	MILD	NOT APPLICABLE; NONE	RECOVERED /RESOLVED

2.7.6.2.a.2.3 15457-200180001

Subject identifier	15457-200180001
Year of birth	1967
Sex	Female
Height (cm)	159.5
Baseline weight (kg)	52.5
Race	Asian
Study drug	Placebo and BAY 86-5300
Start / stop dates of study drug	Placebo: 14 MAR 2013 / 26 SEP 2013 BAY 86-5300: 01 OCT 2013 / 05 MAR 2014
Event	Lower right No.8 level impacted tooth (MedDRA PT: Tooth impacted)
Intensity	Moderate
Serious (yes/no)	Yes
Start / stop date of event	06 MAR 2013 / 07 MAR 2013
Date of last dose of study drug before event	Not applicable
Action taken to study drug/Other specific action	Not applicable/Remedial drug therapy
Outcome of event	Recovering/Resolving
Relationship to study drug	**Investigator's assessment** No **Sponsor's assessment** No

被験者は 45 歳の女性で、子宮内膜症患者を対象に本剤フレキシブル処方の有効性と安全性の評価を目的とした試験 15457 に組入れられた。被験者はプラセボ群に割付けられた。

病歴は、季節性アレルギー（2006 年 3 月～）、変形性脊椎症（2010 年 12 月 1 日～）、子宮頚管ポリープ（2011 年 6 月 3 日～）及び変形性脊椎症（2011 年 9 月 16 日～）であった。

前治療薬及び併用薬を以下に示す。

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
ALLEGRA / ALLEGRA	FEXOFENADINE	Treatment of Concomitant Disease:pollinosis	60mg bid	2013-02-24	2013-05-11
FLOMOX / FLOMOX	CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	Other:infection prophylaxis	100mg TID	2013-02-25	2013-02-28
AZULENE SODIUM SULFONATE / Azunol Gargle liquid 4%	AZULENE SODIUM SULFONATE	Other:Infection prophylaxis	Proper quantity TID	2013-03-06	2013-03-18
CEFAZOLIN SODIUM / cefazolin sodium injection 1g bag otsuka	CEFAZOLIN SODIUM	Other:Postoperative infection prevention	1g/100ml BID	2013-03-06	2013-03-06
HEPARIN SODIUM / pemiroc teba	HEPARIN SODIUM	Other:Prophylactic use for coagulation	10ml BID	2013-03-06	2013-03-06
LORFENAMIN / Lorfenamin	LOXOPROFEN SODIUM	Treatment of Adverse Event:Lower right No.8 level impacted tooth	60mg QD	2013-03-06	2013-03-07

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 145 of 161

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
MUCOSTA / Mucosta tablets 100mg	REBAMIPIDE	Other:Gastritis Prophylaxis	100mg QD	2013-03-06	2013-03-09
ORA / ora inj.dental cartridge 1.8ml	EPINEPHRINE BITARTRATE / LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	Other:Anaesthesia procedure	4.5ml QD	2013-03-06	2013-03-06
AZULENE SODIUM SULFONATE / Azunol ointment 0.033%	AZULENE SODIUM SULFONATE	Treatment of Adverse Event:Lip erosion	ointment PRN	2013-03-07	2013-03-31
CEFAZOLIN SODIUM / Cefazolin sodium injection 1g bag otsuka	CEFAZOLIN SODIUM	Other:Postoperative infection prevention	1g/100ml QD	2013-03-07	2013-03-07
FLOMOX / FLOMOX	CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE	Other:Postoperative infection prevention	100mg TID	2013-03-07	2013-03-10
HEPARIN SODIUM / pemiroc teba	HEPARIN SODIUM	Other:Prophylactic use for coagulation	10ml QD	2013-03-07	2013-03-07
LORFENAMIN / Lorfenamin	LOXOPROFEN SODIUM	Treatment of Adverse Event:Lower right No.8 level impacted tooth	60mg QD	2013-03-08	2013-03-09
EPEL / EPEL TABLETS 50mg	EPERISONE HYDROCHLORIDE	Treatment of Adverse Event:Worsening of osteoarthritis of lumberspine	50mg BID	2013-03-18	2013-03-26
LORFENAMIN / Lorfenamin	LOXOPROFEN SODIUM	Treatment of Adverse Event:Worsening of osteoarthritis of lumberspine	60mg BID	2013-03-18	2013-03-26
MUCOSTA / Mucosta	REBAMIPIDE	Other:Gastritis prophylaxis	100mg BID	2013-03-18	2013-03-26
SUMILU / SUMILU STICK 3%	FELBINAC	Treatment of Adverse Event:Worsening of osteoarthritis of lumberspine	proper quantity PRN	2013-03-18	2013-04-30
ALLEGRA / Allegra	FEXOFENADINE	Treatment of Concomitant Disease:pollinosis	60mg BID	2014-02-10	ONGOING

被験者は、2013 年 3 月 14 日から 2013 年 9 月 26 日までプラセボを投与され、2013 年 10 月 1 日から 2014 年 3 月 5 日まで本剤を投与された。

2013 年 3 月 6 日（治験薬の初回投与前）、埋伏歯が確認された。本事象は入院を要したため重篤な有害事象と判断された。重症度は中等度で、治験薬との関連はないと判断された。本事象に対して薬物治療が行われ、2013 年 3 月 7 日時点で転帰は軽快であった。

CIOMS に基づく臨床経過は以下のとおりであった。

2013 年 2 月 20 日、被験者は、右下顎第三大臼歯からの圧迫による右下顎第二大臼歯の痛みを感じた。親知らずの萌出に伴う炎症も認められた。

2013 年 3 月 6 日、被験者は右下顎第二大臼歯の抜歯のため入院した。

セファゾリンナトリウム（セファゾリン Na 点滴静注用 1g バッグ「オーツカ」）1g/100mL 1 日 2 回、ヘパリンナトリウム（ペミロック）10mL 1 日 2 回、ロキソプロフェンナトリウム（ロルフェナミン）60mg 1 日 1 回、レバミピド（ムコスタ錠）100mg 1 日 1 回、アドレナリン酒石酸水素塩／リドカイン塩酸塩（オーラ注歯科用カートリッジ 1.8mL）4.5mL 1 日 1 回及びアズレンスルホン酸ナトリウム（アズノールうがい液 4%）適量 1 日 3 回を処方された。

2013 年 3 月 7 日、経過良好のため被験者は退院した。埋伏歯の転帰は軽快であった。

埋伏歯は治験薬投与開始前に認められたため、治験薬との関連はないと判断された。

他の有害事象を以下に示す。

MedDRA PT/Reported Term 基本語	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Rel. to SD?	Intensity	Action Taken/Other Specific Action	Outcome
Tooth impacted / Lower right No.8 level impacted tooth 埋伏歯	2013-02-20	2013-03-05	N	MILD	NOT APPLICABLE; NONE	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Lip erosion / Lip erosion 口唇びらん	2013-03-07	2013-04-12	N	MILD	DOSE NOT CHANGED; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED
Tooth impacted / Lower right No.8 level impacted tooth 埋伏歯	2013-03-08	2013-03-18	N	MILD	DOSE NOT CHANGED; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED
Spinal osteoarthritis / Worsening of osteoarthritis of lumberspine 変形性脊椎症	2013-03-17	2013-05-10	N	MILD	DOSE NOT CHANGED; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED
Adenomyosis / adenomyosis uteri 腺筋症	2013-08-26	2014-03-10	N	MILD	DOSE NOT CHANGED; NONE	RECOVERED /RESOLVED
Metrorrhagia / Metrorrhagia 不正子宮出血	2013-12-13	2014-01-06	Y	MILD	DOSE NOT CHANGED; NONE	RECOVERED /RESOLVED
Metrorrhagia / Metrorrhagia 不正子宮出血	2014-01-22	2014-02-06	Y	MILD	DOSE NOT CHANGED; NONE	RECOVERED /RESOLVED

2.7.6.2.a.2.4 15457-200300001

Subject identifier	15457-200300001
Year of birth	1967
Sex	Female
Height (cm)	157.0
Baseline weight (kg)	45.7
Race	Asian
Study drug	Placebo and BAY 86-5300
Start / stop dates of study drug	Placebo: 26 DEC 2012 / 13 JUN 2013 BAY 86-5300: 18 JUN 2013 / 16 SEP 2013
Event	Deep vein thrombosis (MedDRA PT: Deep vein thrombosis)
Intensity	Severe
Serious (yes/no)	Yes
Start / stop date of event	21 SEP 2013 / 05 OCT 2013
Date of last dose of study drug before event	16 SEP 2013
Action taken to study drug/Other specific action	Drug withdrawn/Remedial drug therapy
Outcome of event	Recovering/Resolving
Relationship to study drug	**Investigator's assessment** Yes **Sponsor's assessment** Yes

被験者は 45 歳の女性で、子宮内膜症患者を対象に本剤フレキシブル処方の有効性と安全性の評価を目的とした試験 15457 に組入れられた。被験者はプラセボ群に割付けられた。

病歴は、頭痛（1987 年～）、鉄欠乏性貧血（2012 年 7 月 27 日～）及び子宮平滑筋腫（2012 年 7 月 27 日～）であった。

被験者の BMI は 19.1kg/m^2 で、非喫煙者であった。カルジオリピン IgG 抗体検査及び希釈ラッセル蛇毒時間の結果はいずれも正常であった。

前治療薬及び併用薬を以下に示す。

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
FERROMIA / FERROMIA	FERROUS CITRATE	Treatment of Concomitant Disease:Iron deficiency anemia	50mg QD	2012-12-14	2013-02-28
EVE A / EVE A	APRONAL / CAFFEINE / IBUPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	1tablet BID	2013-03-09	2013-03-09
EVE A / EVE A	APRONAL / CAFFEINE / IBUPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:Headaches	1tablet QD	2013-04-06	2013-04-06
EVE A / EVE A	APRONAL / CAFFEINE / IBUPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:Headaches	1tablet QD	2013-06-02	2013-06-02
EVE A / EVE A	APRONAL / CAFFEINE / IBUPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	1tablet BID	2013-08-05	2013-08-07
EVE A / EVE A	APRONAL / CAFFEINE / IBUPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:Headaches	1tablet QD	2013-09-16	2013-09-16

2.7.6.2.a 付録

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
EVE A / EVE A	APRONAL / CAFFEINE / IBUPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	1tablet BID	2013-09-19	2013-09-19
EVE A / EVE A	APRONAL / CAFFEINE / IBUPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	2tablets BID	2013-09-20	2013-09-20
HEPARIN SODIUM / HEPARIN SODIUM INJECTION "AY"	HEPARIN SODIUM	Treatment of Adverse Event:Deep vein thrombosis	12,000IU QD	2013-09-21	2013-09-23
OMNIPAQUE / OMNIPAQUE 300 INJECTION SYRINGE	IOHEXOL	Other:The contrast in computed tomography.	Optimum dose QD	2013-09-21	2013-09-21
PARIET / PARIET	RABEPRAZOLE SODIUM	Other:Protection of gastric mucosa	10mg QD	2013-09-21	ONGOING
SODIUM CHLORIDE / Saline solution	SODIUM CHLORIDE	Other:The contrast in computed tomography	Optimum dose QD	2013-09-21	2013-09-21
WARFARIN / WARFARIN	WARFARIN	Treatment of Adverse Event:Deep vein thrombosis	5mg QD	2013-09-22	2013-09-23
HEPARIN SODIUM / HEPARIN SODIUM INJECTION "AY"	HEPARIN SODIUM	Treatment of Adverse Event:Deep vein thrombosis	15,000IU QD	2013-09-24	2013-09-26
WARFARIN / WARFARIN	WARFARIN	Treatment of Adverse Event:Deep vein thrombosis	3mg QD	2013-09-24	2013-09-25
WARFARIN / WARFARIN	WARFARIN	Treatment of Adverse Event:Deep vein thrombosis	3.5mg QD	2013-09-26	2013-10-05
WARFARIN / WARFARIN	WARFARIN	Treatment of Adverse Event:Deep vein thrombosis	3.5mg QD	2013-10-06	2013-12-17
WARFARIN / WARFARIN	WARFARIN	Other:For thromboprophylaxis	3.5mg QD	2013-12-18	ONGOING

被験者は、2012 年 12 月 26 日から 2013 年 6 月 13 日までプラセボを投与され、2013 年 6 月 18 日から 2013 年 9 月 16 日まで本剤を投与された。

2013 年 9 月 21 日、深部静脈血栓症が発現した。本事象は入院を要したため重篤な有害事象と判断された。重症度は高度で、治験薬との関連性ありと判断された。治験実施計画書に従い 3 日間の連続した出血に引き続き 2013 年 9 月 17 日から 4 日間の休薬を行った後に、本事象により試験は中止となった。本事象に対して薬物治療が行われ、2013 年 10 月 5 日時点で転帰は軽快であった。

CIOMS に基づく臨床経過を以下に示す。

2013 年 9 月 12 日（来院 14）、異常所見及び血栓症は認められなかった。安全性確認のため、スケジュール外での血液凝固検査を行った。

2013 年 9 月 17 日、3 日間連続する出血を認めたため、4 日間の休薬を開始した。同日、来院 14（2013 年 9 月 12 日）で実施した血液凝固検査の結果が届き、D ダイマーは 1.5mg/L であった。治験実施施設のスタッフは被験者への連絡を試みたが、連絡がつかなかった。

2013 年 9 月 19 日（スケジュール外の受診）、被験者は、2013 年 9 月 13 日以降、下肢に痛みを感じていたことを報告した。本来院時点では、痛みは消失しており、下肢（ふくらはぎ）を押しても痛みはなかった。さらなる検査のため、他の病院を受診するよう指示された。

2013 年 9 月 21 日、他院にて、血栓症に対するさらなる検査のため、臨床検査、心電図、造影 CT、血管及び血流の超音波検査を実施した。検査の結果、深部静脈血栓症と診断され、同日に入院となった。D ダイマーは 7.0mg/L 以上であった。被験者はベッド上で安静状態に置かれた。ヘパリンナトリウム（ヘパリンナトリウム注「AY」）12,000 単位 1 日 1 回及びワルファリンカリウム（ワルファリン）5mg 1 日 1 回の連続投与を開始した。治験薬（本剤）の投与は再開しなかった。

2013 年 10 月 5 日、被験者は退院した。右足の静脈血栓は残っていた（D ダイマー：1.0mg/L 以下）。ワルファリン（ワルファリン）3.5mg 1 日 1 回投与は継続された。退院時の深部静脈血栓症の転帰は軽快であった。

本剤投与後に血液凝固検査値が上昇し、血栓症が認められたため、本事象と治験薬との関連性は否定できないと判断された。

他の有害事象を以下に示す。

MedDRA PT/Reported Term 基本語	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Rel. to SD?	Intensity	Action Taken/Other Specific Action	Outcome
Deep vein thrombosis / Deep vein thrombosis 深部静脈血栓症	2013-09-12	2013-09-20	Y	MILD	DOSE NOT CHANGED; NONE	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Deep vein thrombosis / Deep vein thrombosis 深部静脈血栓症	2013-10-06	2013-12-18	Y	MILD	NOT APPLICABLE; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED

臨床検査結果を以下に示す。

Laboratory - Coagulation											
Visit	Collection Date/Time	Rel S/E	PT	APTT	FIBRINO	PLGA	DDIMER	ANTHRM	TAT	PROTC	PROTS
Normal Range			10-13	26 - 38	1.7 - 4.1	73 - 97 [a] 80 - 130	- 1	75 - 125	0.001 - 0.0041	70 - 140	60 - 150
VISIT 1 BASELINE	2012-10-16	-71/ -335	10.6 sec *N	23.5 sec *L	1.82 g/L *N	97 % *N	<=0.5 mg/L *N	94 % *N	0.003 ug/mL *N	92 % *N	102.3 % *N

2.7.6.2.a 付録

Laboratory - Coagulation

Visit	Collection Date/Time	Rel S/E	PT	APTT	FIBRINO	PLGA	DDIMER	ANTHRM	TAT	PROTC	PROTS
VISIT 4 TREATMENT	2012-12-14	-12/ -276	10.6 sec *N	25 sec *L	2.07 g/L *N	100 % *H	<=0.5 mg/L *N	98 % *N	0.003 ug/mL *N	98 % *N	104.1 % *N
VISIT 5 TREATMENT	2013-01-08	14/ -251	10.8 sec *N	25.3 sec *L	2.07 g/L *N	102 % *H	<=0.5 mg/L *N	100 % *N	0.0065 ug/mL *H	92 % *N	109.1 % *N
VISIT 6 TREATMENT	2013-02-01	38/ -227	11.1 sec *N	25.5 sec *L	1.88 g/L *N	99 % *H	<=0.5 mg/L *N	94 % *N	0.0041 ug/mL *N	88 % *N	116.4 % *N
VISIT 10 TREATMENT	2013-05-23	149/ -116	10.9 sec *N	24.7 sec *L	1.5 g/L *L	97 % *N	<=0.5 mg/L *N	80 % *N	0.0035 ug/mL *N	87 % *N	95.2 % *N
VISIT 12 TREATMENT	2013-07-26	213/ -52	10.4 sec *N	23.9 sec *L	2.47 g/L *N	140 % *H	<=0.5 mg/L *N	91 % *N	0.0032 ug/mL *N	107 % *N	73.3 % *N
VISIT 13 TREATMENT	2013-08-23	241/ -24	12.1 sec *N	24.1 sec *L	2.44 g/L *N	149 % *H	0.8 mg/L *N	87 % *N	0.0028 ug/mL *N	98 % *N	75.9 % *N
Unscheduled procedure	2013-09-12T09:00	261/ -4	11.7 sec *N	25.9 sec *L	2.96 g/L *N	149 % *H	1.5 mg/L *H	89 % *N	0.0032 ug/mL *N	117 % *N	81.9 % *N
VISIT 17 TREATMENT/ DISCON. OF TREATMENT	2013-10-11	290/ 25	29.6 sec *H	40.7 sec *H	2.17 g/L *N	109 % *N	<=0.5 mg/L *N	104 % *N	0.0024 ug/mL *N	42 % *L	39.8 % *L
Unscheduled procedure	2013-11-14T09:00	324/ 59	25.6 sec *H	36.8 sec *N	2.39 g/L *N	110 % *N	<=0.5 mg/L *N	102 % *N	0.0024 ug/mL *N	52 % *L	43.1 % *L

a: The normal range of plasminogen activity (PLGA) was changed from 73 - 97% to 80 - 130% on 26 SEP 2013.

2.7.6.2.a.2.5 15457-200190018

Subject identifier	15457-200190018	
Year of birth	1990	
Sex	Female	
Height (cm)	157.0	
Baseline weight (kg)	56.4	
Race	Asian	
Study drug	Placebo	
Start / stop dates of study drug	23 MAY 2013 / 06 JUN 2013	
Event	Ovarian hemorrhage (MedDRA PT: Ovarian haemorrhage)	
Intensity	Mild	
Serious (yes/no)	Yes	
Start / stop date of event	24 MAR 2013 / 28 MAR 2013	
Date of last dose of study drug before event	Not applicable	
Action taken to study drug/Other specific action	Not applicable/None	
Outcome of event	Recovered/Resolved	
Relationship to study drug	**Investigator's assessment** No	**Sponsor's assessment** No

被験者は 22 歳の女性で、子宮内膜症患者を対象に本剤フレキシブル処方の有効性と安全性の評価を目的とした試験 15457 に組入れられた。被験者はプラセボ群に割付けられた。

病歴は、外陰部腟カンジダ症（2011 年 5 月 16 日～）であった。

前治療薬と併用薬を以下に示す。

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
ADEFURONIC / ADEFURONIC ZUPO	DICLOFENAC SODIUM	Other:Relief of pelvic pain	25 mg QD	2013-03-24	2013-03-24
LORFENAMIN / Lorfenamin	LOXOPROFEN SODIUM	Other:Relief of pelvic pain	60 mg QD	2013-03-24	2013-03-24
REBAMIPIDE / Rebamipide Tablets [NS]	REBAMIPIDE	Other:Gastritis prophylaxis	100 mg PRN	2013-03-24	2013-07-27
LORFENAMIN / Lorfenamin	LOXOPROFEN SODIUM	Other:Relief of pelvic pain	60 mg TID	2013-03-27	2013-03-27
ZITHROMAC / ZITHROMAC Tablets	AZITHROMYCIN	Treatment of Adverse Event:chlamydial cervicitis	1000 mg QD	2013-04-05	2013-04-08
LORFENAMIN / Lorfenamin	LOXOPROFEN SODIUM	Other:Relief of pelvic pain	60 mg BID	2013-04-27	2013-04-28
LORFENAMIN / Lorfenamin	LOXOPROFEN SODIUM	Other:Relief of pelvic pain	60 mg QD	2013-04-29	2013-04-29
LORFENAMIN / Lorfenamin	LOXOPROFEN SODIUM	Other:Relief of pelvic pain	60 mg QD	2013-05-23	2013-05-24

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 152 of 161

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
LORFENAMIN / Lorfenamin	LOXOPROFEN SODIUM	Other:Relief of pelvic pain	60 mg BID	2013-06-21	2013-06-21
LORFENAMIN / Lorfenamin	LOXOPROFEN SODIUM	Other:Relief of pelvic pain	60 mg BID	2013-07-26	2013-07-26
LORFENAMIN / Lorfenamin	LOXOPROFEN SODIUM	Other:Relief of pelvic pain	60 mg QD	2013-07-27	2013-07-27

被験者は、2013 年 5 月 23 日から 2013 年 6 月 6 日までプラセボを投与された。

2013 年 3 月 24 日（治験薬初回投与前）、卵巣出血が認められた。本事象は入院を要したため重篤な有害事象と判断された。重症度は軽度で、治験薬との関連性はないと判断された。本事象は無治療で 2013 年 3 月 28 日に消失した。

CIOMS に基づく臨床経過を以下に示す。

2013 年 3 月 24 日、被験者は卵巣出血を発現し、入院した。胸部・骨盤 CT 画像において、右卵巣内に出血を示唆する単一の高吸収域が認められた。淋菌検査の結果は陰性で、クラミジア・トリコモナス RNA 検査の結果は陽性であった。被験者は、骨盤痛に対してジクロフェナクナトリウム（アデフロニックズポ）25mg 1 日 1 回直腸投与を受けた。

2013 年 3 月 28 日、卵巣出血は消失した。

本事象と治験薬との関連性はないと判断された。

他の有害事象を以下に示す。

MedDRA PT/Reported Term	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Rel. to SD?	Intensity	Action Taken/Other Specific Action	Outcome
Chlamydial cervicitis / chlamydial cervicitis クラミジア性子宮頚管炎	2013-03-24	2013-04-08	N	MILD	NOT APPLICABLE; Remedial Drug Therapy	RECOVERED/RESOLVED

2.7.6.2.a.2.6 15457-200300017

Subject identifier	15457-200300017	
Year of birth	1983	
Sex	Female	
Height (cm)	170.2	
Baseline weight (kg)	61.6	
Race	Asian	
Study drug	BAY 86-5300	
Start / stop dates of study drug	18 MAY 2013 / 21 AUG 2013	
Event	1. Deep vein thrombosis (MedDRA PT: Deep vein thrombosis) 2. Pulmonary embolism and thrombosis (MedDRA PT: Pulmonary embolism) 3. Pulmonary embolism and thrombosis (MedDRA PT: Pulmonary embolism) 4. Deep vein thrombosis (MedDRA PT: Deep vein thrombosis)	
Intensity	1. Mild 2. Mild 3. Severe 4. Severe	
Serious (yes/no)	1. No 2. No 3. Yes 4. Yes	
Start / stop date of event	1. 07 AUG 2013 / 22 AUG 2013 2. 07 AUG 2013 / 22 AUG 2013 3. 23 AUG 2013 / 02 SEP 2013 4. 23 AUG 2013 / 06 SEP 2013	
Date of last dose of study drug before event	1. 06 AUG 2013 2. 06 AUG 2013 3. 21 AUG 2013 4. 21 AUG 2013	
Action taken to study drug/Other specific action	1. Drug withdrawn/None 2. Drug withdrawn/None 3. Not applicable/Remedial drug therapy 4. Not applicable/Remedial drug therapy	
Outcome of event	1. Not recovered/Not resolved 2. Not recovered/Not resolved 3. Recovered/Resolved 4. Recovering/Resolving	
Relationship to study drug	**Investigator's assessment** 1. Yes 2. Yes 3. Yes 4. Yes	**Sponsor's assessment** Not available Not available Yes Yes

被験者は 29 歳の女性で、子宮内膜症患者を対象に本剤フレキシブル処方の有効性と安全性の評価を目的とした試験 15457 に組入れられた。被験者は本剤フレキシブル処方群に割付けられた。

病歴は、季節性アレルギー（1993 年～）、喘息（2007 年～）及び頭痛（2007 年～）であった。

被験者の BMI は 20.7kg/m^2 で、非喫煙者であった。カルジオリピン IgG 抗体検査及び希釈ラッセル蛇毒時間の結果はいずれも正常であった。

前治療薬及び併用薬を以下に示す。

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-02-08	2013-02-08
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-02-28	2013-02-28
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-03-15	2013-03-15
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg TID	2013-03-16	2013-03-16
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain.	60mg QD	2013-04-02	2013-04-02
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-04-17	2013-04-17
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg BID	2013-04-18	2013-04-19
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-05-18	2013-05-18
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg TID	2013-05-19	2013-05-19
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-05-20	2013-05-20
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-06-16	2013-06-17
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-07-09	2013-07-09
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:relief of pelvic pain	60mg QD	2013-07-25	2013-07-25
HEPARIN SODIUM / HEPARIN SODIUM INJECTION "AY"	HEPARIN SODIUM	Other:AE#3:Deep vein thrombosis - 23 Aug 2013. AE#4:Pulmonary embolism and thrombosis - 23 Aug	12,000IU QD	2013-08-23	2013-08-25
OMNIPAQUE / OMNIPAQUE 300 INJECTION SYRINGE	IOHEXOL	Other:The contrast in computed tomography	Optimum dose QD	2013-08-23	2013-08-23
SODIUM CHLORIDE / Saline solution	SODIUM CHLORIDE	Other:The contrast in computed tomography	Optimum dose QD	2013-08-23	2013-08-23
HEPARIN SODIUM / HEPARIN SODIUM INJECTION "AY"	HEPARIN SODIUM	Other:AE#3:Deep vein thrombosis -23 Aug 2013.AE#4:Pulmonary embolism and thrombosis - 23 Aug 2013	15,000IU QD	2013-08-26	2013-08-29
WARFARIN / WARFARIN	WARFARIN	Other:AE#3Deep vein thrombosis.AE#4:Pulmonary embolism and thrombosis.AE#6:Deep vein thrombosis.	3mg QD	2013-08-29	2013-09-04
OMNIPAQUE / OMNIPAQUE 300 INJECTION SYRINGE	IOHEXOL	Other:The contrast in computed tomography	Optimum dose QD	2013-09-02	2013-09-02
SODIUM CHLORIDE / Saline solution	SODIUM CHLORIDE	Other:The contrast in computed tomography	Optimum dose QD	2013-09-02	2013-09-02

2.7.6.2.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 155 of 161

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
WARFARIN / WARFARIN	WARFARIN	Other:AE#3Deep vein thrombosis.AE#6:Deep vein thrombosis.	3.25mg QD	2013-09-05	2013-09-27
LOXONIN / LOXONIN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	60mg QD	2013-09-22	2013-09-24
WARFARIN / WARFARIN	WARFARIN	Other:For thromboprophylaxis.	3.5mg QD	2013-09-28	ONGOING

被験者は 2013 年 5 月 18 日から 2013 年 8 月 21 日まで本剤を投与された。

2013 年 8 月 7 日、後に深部静脈血栓症及び肺塞栓症の症状であったことが判明する有害事象が発現した。これらの症状は当初、非重篤で、重症度は軽度、治験薬との関連性ありと判断された。2013 年 8 月 21 日に血栓症及び肺塞栓症と診断され、治験薬投与は中止となった。これらの有害事象は、2013 年 8 月 22 日の時点でも継続していた。

2013 年 8 月 23 日、被験者は試験中止のため来院した。この時点でも、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の症状は継続していた。これらの事象は、2013 年 8 月 7 日時点では非重篤と判断されていたが、さらなる治療のため入院を要したため重篤な有害事象と判断された。両事象とも、重症度は高度で、治験薬との関連性ありと判断された。肺塞栓症は、薬物療法により 2013 年 9 月 2 日に消失した。深部静脈血栓症は、薬物療法により 2013 年 9 月 6 日に転帰は軽快となった。

COMS に基づく臨床経過を以下に示す。

2013 年 7 月 4 日、被験者は来院 6 のため受診した。2013 年 6 月 16 日から 2013 年 6 月 24 日まで性器出血が認められ、2013 年 6 月 19 日から 2013 年 6 月 22 日まで休薬した。血栓症の症状は認められなった。

2013 年 7 月 22 日、被験者は来院 7 のため受診した。運動による筋肉痛が認められたが、血栓症の症状は認められなかった。来院 6 での血液凝固検査の結果を受け、来院 7 でも追加の検査を行った。

2013 年 7 月 25 日、来院 7 に実施した血液凝固検査において、D ダイマーが 2.4mg/L であったことから、被験者の体調に変化がないかを確認するため、被験者に連絡した。

2013 年 8 月 7 日、左下肢の腫脹及び胸部圧迫感が発現した。

2013 年 8 月 19 日、被験者は来院 8 のため受診した。2013 年 7 月 24 日から 2013 年 7 月 30 日まで性器出血が認められため、治験実施計画書に従い、2013 年 7 月 27 日から 2013 年 7 月 30 日まで休薬した。追加の血液凝固検査を行った。軽度の腫脹が認められたが、試験参加前と同程度であった。被験者より、他の血栓症に関連した症状はないことを確認した。

2013 年 8 月 22 日、来院 8 に実施した血液凝固検査の結果、検査値の上昇を認めたため、被験者に連絡した。被験者より、下肢の腫脹と胸部圧迫感があることを聴取した。血栓症が疑われたため、試験は中止となった。

2013 年 8 月 23 日、被験者は試験中止のため受診した。検査の結果、左下肢（ふくらはぎ）に圧痛を認めた。血栓症の精査のため、他院にて臨床検査、心電図、造影 CT、血管及び血流の超

音波検査が実施された。精査の結果、深部静脈血栓症及び肺血栓症と診断され、被験者は同日に入院となった。被験者は、弾性ストッキングが装着され、ベッド上で安静状態に置かれた。ヘパリンナトリウム（ヘパリンナトリウム注「AY」）12,000 単位 1 日 1 回の連続投与が開始された。

その後、バイタルサインは安定し、特別な臨床所見や増悪は認められなかった。

2013 年 8 月 26 日、活性化部分トロンボプラスチン時間延長が認められ、ヘパリンナトリウムの投与量を 15,000 単位 1 日 1 回に増量した。

2013 年 8 月 29 日、ヘパリンナトリウム 15,000 単位 1 日 1 回からワルファリン（ワルファリン）3mg 1 日 1 回投与へ切り替えられた。

2013 年 8 月 31 日、PT-INR は 1.23 であった。

2013 年 9 月 2 日、造影 CT において、肺梗塞の所見は認められなかった。肺塞栓症は消失した。静脈血栓症は左下肢に残っていた。PT-INR は 1.52 であった。

2013 年 9 月 5 日、ワルファリン投与量を 3.25mg 1 日 1 回に変更した。下肢静脈血管超音波検査の結果、血栓がほぼ消失したことが認められた。D ダイマーは正常値へ回復した。PT-INR は 1.65 であった。

2013 年 9 月 6 日、被験者は退院した。退院時に深部静脈血栓症は消失していなかったため、外来にて追跡調査することとなった。

2013 年 9 月 28 日、深部静脈血栓症の所見は認められず、転帰は回復と判断された。血栓予防のため、ワルファリン（3.5mg 1 日 1 回）投与は継続された。

本事象は、治験薬との関連性ありと判断された。

他の有害事象を以下に示す。

MedDRA PT/Reported Term 基本語	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Rel. to SD?	Intensity	Action Taken/Other Specific Action	Outcome
Nasopharyngitis / Common cold 鼻咽頭炎	2013-08-03	2013-08-08	N	MILD	DOSE NOT CHANGED; NONE	RECOVERED /RESOLVED
Deep vein thrombosis / Deep vein thrombosis 深部静脈血栓症	2013-09-07	2013-09-28	Y	MILD	NOT APPLICABLE; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED

臨床検査結果を以下に示す。

2.7.6.2.a 付録

Laboratory - Coagulation

Visit	Collection Date/Time	Rel S/E	PT	APTT	FIBRINO	PLGA	DDIMER	ANTHRM	TAT	PROTC	PROTS
Normal Range			10-13	26 - 38	1.7 - 4.1	73 - 97	- 1	75 - 125	0.001 - 0.0041	70 - 140	60 - 150
VISIT 1 BASELINE	2013-02-08	-99/ -194	10.9 sec *N	26 sec *N	2.64 g/L *N	106 % *H	1.2 mg/L *H	100 % *N	0.0073 ug/mL *H	100 % *N	65.8 % *N
VISIT 4 TREATMENT	2013-05-07	-11/ -106	11 sec *N	26.2 sec *N	2.72 g/L *N	110 % *H	<=0.5 mg/L *N	91 % *N	0.0061 ug/mL *H	96 % *N	79.8 % *N
VISIT 5 TREATMENT	2013-06-04	18/ -78	10.9 sec *N	26.3 sec *N	2.87 g/L *N	136 % *H	1.1 mg/L *H	89 % *N	0.0019 ug/mL *N	100 % *N	70 % *N
VISIT 6 TREATMENT	2013-07-04	48/ -48	11 sec *N	25.6 sec *L	2.71 g/L *N	141 % *H	1.3 mg/L *H	92 % *N	0.0037 ug/mL *N	107 % *N	65.3 % *N
Unscheduled procedure	2013-07-22T10:00	66/ -30	10.6 sec *N	24.6 sec *L	3.17 g/L *N	149 % *H	2.4 mg/L *H	92 % *N	0.0039 ug/mL *N	103 % *N	61.5 % *N
Unscheduled procedure	2013-08-19T09:10	94/ -2	11.5 sec *N	27.4 sec *N	3.45 g/L *N	162 % *H	6.4 mg/L *H	101 % *N	0.0075 ug/mL *H	118 % *N	66.5 % *N
VISIT 17 TREATMENT/ DISCON. OF TREATMENT	2013-08-23	98/ 2	12.1 sec *N	27.4 sec *N	3.49 g/L *N	173 % *H	5.2 mg/L *H	85 % *N	0.0067 ug/mL *H	121 % *N	105.4 % *N
Unscheduled procedure	2013-09-19T09:00	125/ 29	14.7 sec *H	30 sec *N	3.05 g/L *N	121 % *H	0.7 mg/L *N	107 % *N	0.003 ug/mL *N	72 % *N	54.3 % *L

2.7.6.2.a.2.7 15457-200330012

Subject identifier	15457-200330012	
Year of birth	1987	
Sex	Female	
Height (cm)	159.2	
Baseline weight (kg)	44.9	
Race	Asian	
Study drug	BAY 86-5300	
Start / stop dates of study drug	01 OCT 2013 / 18 MAR 2014	
Event	Suspicion of Pelvic Peritonitis (MedDRA PT: Peritonitis)	
Intensity	Mild	
Serious (yes/no)	Yes	
Start / stop date of event	02 AUG 2013 / 08 AUG 2013	
Date of last dose of study drug before event	Not applicable	
Action taken to study drug/Other specific action	Not applicable/Remedial drug therapy	
Outcome of event	Recovered/Resolved	
Relationship to study drug	**Investigator's assessment** No	**Sponsor's assessment** No

被験者は 26 歳の女性で、子宮内膜症患者を対象に本剤フレキシブル処方の有効性と安全性の評価を目的とした試験 15457 に組入れられた。被験者は本剤フレキシブル処方群に割付けられた。

病歴は、アレルギー性鼻炎（1997 年～）及び頭痛（2004 年～）であった。

前治療薬及び併用薬を以下に示す。

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
EVE [IBUPROFEN] / EVE	IBUPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	2 Tab BID	2013-06-25	2013-06-26
EVE [IBUPROFEN] / EVE	IBUPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	2 Tab BID	2013-07-23	2013-07-23
EVE [IBUPROFEN] / EVE	IBUPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	2 Tab BID	2013-08-01	2013-08-01
EVE [IBUPROFEN] / EVE	IBUPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	2 Tab OD	2013-08-02	2013-08-02
FLUMARIN / FLUMARIN	FLOMOXEF SODIUM	Treatment of Adverse Event:Suspicion of Pelvic Peritonitis	dose:Unknown, unit:Unknown, BID	2013-08-02	2013-08-05
EVE [IBUPROFEN] / EVE	IBUPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	2 Tab BID	2013-08-29	2013-08-29
COUGH AND COLD PREPARATIONS / Pabron gold A biryu		Treatment of Adverse Event:Common cold	1.2 g TID	2013-09-17	2013-09-20

2.7.6.2.a 付録

WHO Drug Name /Reported Term	Ingredients	Indication	Dose	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
EVE [IBUPROFEN] / EVE	IBUPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:Headache	2 Tab OD	2013-09-19	2013-09-19
EVE [IBUPROFEN] / EVE	IBUPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	2 Tab BID	2013-09-30	2013-09-30
EVE [IBUPROFEN] / EVE	IBUPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	2 Tab OD	2013-10-01	2013-10-01
COUGH AND COLD PREPARATIONS / Pabron gold A biryu		Treatment of Adverse Event:Common cold	1.2g OD	2013-12-01	2013-12-03
EVE [IBUPROFEN] / EVE	IBUPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:Headache	2 Tab OD	2013-12-10	2013-12-10
EVE [IBUPROFEN] / EVE	IBUPROFEN	Treatment of Adverse Event:Influenza	2 Tab OD	2014-02-09	2014-02-09
ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE / INAVIR DRY POWDER INHALER		Treatment of Adverse Event:Influenza	40 mg OD	2014-02-10	2014-02-10
CALONAL / CALONAL Tab.	PARACETAMOL	Treatment of Adverse Event:Influenza	400 mg BID	2014-02-10	2014-02-10
CLEANAL / CLEANAL	FUDOSTEINE	Treatment of Adverse Event:Bronchitis	200 mg TID	2014-02-13	2014-02-17
MUCOSOLVAN L / Mucosolvan L Capsule	AMBROXOL HYDROCHLORIDE	Treatment of Adverse Event:Bronchitis	45 mg OD	2014-02-13	2014-02-17
NEUZYM / NEUZYM	LYSOZYME HYDROCHLORIDE	Treatment of Adverse Event:Bronchitis	90 mg TID	2014-02-13	2014-02-17
SINGULAIR / SINGULAIR	MONTELUKAST	Treatment of Adverse Event:Bronchitis	10 mg OD	2014-02-13	2014-02-17
TULOBUTEROL / TULOBUTEROL Tape 2mg [Pfizer]	TULOBUTEROL	Treatment of Adverse Event:Bronchitis	2 mg OD	2014-02-13	2014-02-17
UNICON / UNICON	THEOPHYLLINE	Treatment of Adverse Event:Bronchitis	200 mg OD	2014-02-13	2014-02-17
ZITHROMAC / ZITHROMAC TABLETS	AZITHROMYCIN	Treatment of Adverse Event:Bronchitis	500 mg OD	2014-02-13	2014-02-15
EVE [IBUPROFEN] / EVE	IBUPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	2 Tab OD	2014-03-04	2014-03-04
EVE [IBUPROFEN] / EVE	IBUPROFEN	Treatment of Concomitant Disease:Headache	2 Tab OD	2014-03-17	2014-03-17
EVE [IBUPROFEN] / EVE	IBUPROFEN	Other:Relief of pelvic pain	2 Tab OD	2014-04-22	2014-04-22

被験者は 2013 年 10 月 1 日から 2014 年 3 月 18 日まで本剤を投与された。

2013 年 8 月 2 日（治験薬初回投与前）、腹膜炎が発現した。本事象は入院を要したため重篤な有害事象と判断された。重症度は軽度で、治験薬との関連性はなしと判断された。本事象に対して薬物治療が行われ、2013 年 8 月 8 日に消失した。

CIMOS に基づく臨床経過を以下に示す。

2013 年 8 月 2 日、治験薬初回投与前に腹膜炎が発現し、入院となった。本事象は試験のスクリーニング期間中に発現した。2013 年 8 月 2 日から 2013 年 8 月 5 日までフロモキセフナトリウム（フルマリン）が投与された（投与量不明、1 日 2 回）。

2013 年 8 月 8 日、白血球数（6.9GIGA/L）及び C 反応性蛋白（0.14mg/dL）は正常値であった。腹膜炎は消失した。

本事象は、治験薬投与前に発現したため、治験薬との関連性はないと判断された。

他の有害事象を以下に示す。

MedDRA PT/Reported Term 基本語	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Rel. to SD?	Intensity	Action Taken/Other Specific Action	Outcome
Nasopharyngitis / Common cold 鼻咽頭炎	2013-09-17	2013-09-25	N	MILD	NOT APPLICABLE; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED
Breast discomfort / Tension of breast 乳房不快感	2013-10-14	2014-04-10	Y	MILD	DOSE NOT CHANGED; NONE	RECOVERED /RESOLVED
Genital haemorrhage / Irregularity genital bleeding 性器出血	2013-10-20	2013-11-05	Y	MILD	DOSE NOT CHANGED; NONE	RECOVERED /RESOLVED
Genital haemorrhage / Irregularity genital bleeding 性器出血	2013-11-18	2013-12-08	Y	MILD	DOSE NOT CHANGED; NONE	RECOVERED /RESOLVED
Nasopharyngitis / Common cold 鼻咽頭炎	2013-12-01	2013-12-03	N	MILD	DOSE NOT CHANGED; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED
Genital haemorrhage / Irregularity genital bleeding 性器出血	2013-12-22	2014-01-04	Y	MILD	DOSE NOT CHANGED; NONE	RECOVERED /RESOLVED
Genital haemorrhage / Irregularity genital bleeding 性器出血	2014-01-16	2014-02-04	Y	MILD	DOSE NOT CHANGED; NONE	RECOVERED /RESOLVED
Influenza / Influenza インフルエンザ	2014-02-09	2014-02-18	N	MILD	DOSE NOT CHANGED; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED

2.7.6.2.a 付録

MedDRA PT/Reported Term 基本語	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Rel. to SD?	Intensity	Action Taken/Other Specific Action	Outcome
Bronchitis / Bronchitis 気管支炎	2014-02-13	2014-02-18	N	MILD	DOSE NOT CHANGED; Remedial Drug Therapy	RECOVERED /RESOLVED
Genital haemorrhage / Irregularity genital bleeding 性器出血	2014-02-26	2014-03-10	Y	MILD	DOSE NOT CHANGED; NONE	RECOVERED /RESOLVED
Nasopharyngitis / Common cold 鼻咽頭炎	2014-03-18	2014-03-21	N	MILD	DOSE NOT CHANGED; NONE	RECOVERED /RESOLVED

臨床検査結果を以下に示す。

Visit	Collection Date/Time	Rel S/E	White Blood Cells	C-reactive protein
Normal Range			3.5 - 9.7	0 - 0.3
VISIT 1 BASELINE	2013-07-17	-76/ -244	7.67 GIGA/L *N	<=0.05 mg/dL *N
VISIT 4 TREATMENT	2013-09-24	-7/ -175	6.51 GIGA/L *N	<=0.05 mg/dL *N
VISIT 5 TREATMENT	2013-10-10	10/ -159	7.61 GIGA/L *N	-
VISIT 6 TREATMENT	2013-11-12	43/ -126	5.67 GIGA/L *N	-
VISIT 17 TREATMENT/DISCON. OF TREATMENT	2014-03-19	170/ 1	8.85 GIGA/L *N	0.09 mg/dL *N

2.7.6.3 【国内試験】月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 16114（報告書番号 PH-38457）

参照項目：5.3.5.1.3 PH-38457

2.7.6.3.1 試験計画の概要

試験の標題：
BAY 86-5300〔エチニルエストラジオール 0.020mg（β-シクロデキストリン包接化合物）／ドロスピレノン 3mg〕をフレキシブル処方で 24 週間投与したときの月経困難症患者における有効性と安全性を BAY 86-5300 の 28 日間周期処方との比較において評価することを目的とした多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験

治験調整医師：
[redacted]（国立大学法人 [redacted]）、[redacted]（[redacted]）

実施医療機関：
8 施設

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2013 年 7 月 8 日
最後の被験者の完了日： 2015 年 8 月 13 日

開発のフェーズ：
第Ⅲ相

目的：
月経困難症患者を対象として、有効性の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 BAY 86-5300（以下、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。
加えて、本剤をフレキシブル処方で 1 年間投与したときの長期安全性を検討する。

試験方法：
本試験は、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照（本剤の 28 日間周期処方）、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であり、ベースライン観察期、治療期、長期治療期及び追跡観察期から成る（図 2.7.6.3- 1、付表 2.7.6.3.a.1- 1、付表 2.7.6.3.a.1- 2）。
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性が確認された月経困難症患者を本剤フレキシブル処方群又は本剤 28 日間周期処方群のいずれかに無作為に割付けた。
ベースライン観察期（来院 1～治験薬投与開始まで）
ベースライン観察期において 2 回の月経周期を確認した（来院 2 及び来院 3）後、来院 4 で治験薬を交付し、その後の最初の月経から治験薬の投与を開始した。
治療期（治験薬投与開始から来院 10 まで）
フレキシブル処方又は 28 日間周期処方による本剤の投与を来院 10 まで 24 週間継続した。妊娠していないことを確認するために、被験者は 4 週ごとに来院した（来院 5～来院 10）。なお、治療期には、治験薬投与開始後 25 日目から 140 日間継続する評価期間を含む。
長期治療期（来院 10 から治験薬投与終了まで）（本剤フレキシブル処方群のみ）
本剤フレキシブル処方群の被験者のうち、長期治療期の参加に同意した被験者は、来院 10 から来院 17 まで、更に 28 週間の本剤のフレキシブル処方の投与を継続した。ただし、来院 17 の時点で直近の連続投与期間が 24 日間に満たない場合には、連続投与期間が 24 日間に達するまで投与を継続した。妊娠していないことを確認するために、被験者は 4 週ごとに来院した（来院 11～来院 17）。
追跡観察期（治験薬投与終了から追跡観察期 2 まで）
治験薬投与終了後の追跡調査として、消退出血の確認（追跡観察期 1）並びにその後の自然月経の再来の確認（追跡観察期 2）を行った。

被験薬：
BAY 86-5300〔ドロスピレノン（DRSP）3mg/エチニルエストラジオール（EE）0.020mg〕

用法・用量
月経開始1日目から5日目より治験薬の投与（1日1錠、経口投与）を開始した。120日間連続投与し、4日間の休薬期間を含む124日間を1サイクルとした。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日間連続して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、次のサイクルに入ることとした。なお、休薬期間は4日間を超えないこととした。

投与期間
24週間（本剤フレキシブル処方群において長期治療期に参加する被験者は52週間）

対照薬：
BAY 86-5300（DRSP 3mg/EE 0.020mg）（24錠）／プラセボ錠（4錠）

用法・用量
月経開始1日目から5日目より治験薬の投与（1日1錠、経口投与）を開始した。本剤を24日間投与し、続いてプラセボ錠を4日間投与する28日間を1周期とし、出血が終わっているか又は続いているかにかかわらず、次の周期の錠剤を投与した。

投与期間
24週間

診断と選択・除外基準：
診断
月経困難症
主な選択基準
以下の基準を満たす患者を本試験の対象とした。
(1) 無作為割付け前、直前2回の月経時（ベースライン観察期）において、月経困難症スコアの合計（「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点以上のもの

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。

(2) 無作為割付け前、直前2回の月経時において、月経痛があるもの
「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。」と定義する。
(3) 同意取得時に年齢20歳以上のもの。ただし、35歳以上で1日15本以上の喫煙者は除く。
(4) 無作為割付け前、直前2回の月経周期（ベースライン観察期）が25～38日間であったもの

主な除外基準
以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。
(1) 治験責任（分担）医師により、器質的疾患の外科的治療が優先されると判断されたもの

(2) 年齢 40 歳以上で卵巣チョコレート嚢胞の長径が 10cm を超えるもの
(3) 卵巣チョコレート嚢胞中に充実性像が認められるもの
(4) ヤーズ配合錠が禁忌であるもの（ヤーズ配合錠添付文書による）
(5) 抗リン脂質抗体症候群のもの
(6) ベースライン観察期前 2 ヵ月以内に、開腹又は腹腔鏡検査（ラパロスコピー）による子宮内膜症に対する外科治療を受けたもの
(7) 本試験期間中に月経困難症による骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の緩和以外の治療目的に鎮痛薬を常用する可能性のあるもの（頓用は可）
(8) 治験責任（分担）医師の判断により、以下に例示するホルモン療法中に悪化する可能性のある疾患又は医学的状態を示すもの

心血管系

- コントロール不良な高血圧のあるもの（収縮期が 140mmHg を超える又は拡張期が 90mmHg を超える）
- 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症のもの、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症のもの
- 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害（一過性脳虚血発作などを含む）、冠動脈疾患（例：心筋梗塞、狭心症など）又はその既往歴のあるもの
- 血栓性素因のあるもの（例えば、活性化蛋白質 C レジスタンス、アンチトロンビンⅢ欠乏症、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症など）

肝臓

- 重篤な肝障害又は肝腫瘍のあるもの
- 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又はヘルペスの既往歴のあるもの

腎臓

- 重篤な腎障害又は急性腎不全のあるもの

代謝

- 血管病変を伴う糖尿病のもの（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症など）
- 脂質代謝異常のあるもの（例：重度の家族性異常βリポたん白血症）

その他

- エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮体癌）又はその疑いのあるもの
- 前兆（閃輝暗点、星型閃光など）を伴う片頭痛のもの
- 耳硬化症のもの
- コントロール不良な甲状腺障害があるもの（甲状腺機能亢進症及び低下症の治療中で甲状腺機能が正常であるものは適格）
- 同意取得前、過去 1 年間又は現在、臨床的に重篤なうつ病のあるもの
- 同意取得から 4 週間以内に手術が予定されているもの
- 同意取得前 2 週間以内に手術を受けたもの
- 同意取得後に長期間安静を必要とするもの

(9) 治験薬に対して異常な蓄積、代謝不全又は分泌に影響を与える可能性のある薬剤、又は試験実施に障害となる、あるいは試験結果に影響を与える可能性のある薬剤及び食品の使用。薬剤及び食品は以下に例示する。

ベースライン観察期前 2 ヵ月以内に次の薬剤の投与を受けたもの

- 黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤
- GnRH アナログ、テストステロン誘導体
- 卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤
- 性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けているもの

- セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含んでいる食品

(10) 妊婦又は授乳婦（治験薬投与開始前3ヵ月以内の分娩、流産及び授乳）
(11) 本剤の成分に対して過敏性素因のあるもの
(12) 診断の確定していない異常性器出血のあるもの
(13) 治験薬に対して異常な蓄積、吸収、代謝不全又は分泌に影響を与え、身体機能に障害を与える可能性のある疾患あるいは身体的状態を示すもの
(14) 試験実施に障害となる、あるいは試験結果に影響を与える可能性のある疾患又は身体的状態を示すもの
(15) 体格指数（BMI）が30kg/m²を超えるもの
(16) 試験期間中に妊娠を望むもの

有効性の評価項目：

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」を主要評価項目とした。

- 「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、自分自身で月経痛の程度を毎日評価し、患者日誌（eDiary）に記録した。月経痛の記録は、来院1から追跡観察期2までの試験期間を通じて実施した。
- 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。
- 「月経痛を伴う日数」は「月経痛の評価基準」（次ページ参照）に基づき、少なくとも軽度の月経痛が認められた日数とした。

副次評価項目

副次評価項目	データ取得方法	データ取得時期[1)]
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
Visual Analogue Scale（VAS）値のベースラインからの変化	患者日誌（eDiary）	各来院時
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
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
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
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
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
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
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
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
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／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

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
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
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

1) 来院 9：来院 4（ベースライン観察期最終来院）から 140±14 日後
来院 10：治療期の投与終了時来院〔来院 4（ベースライン観察期最終来院）から 168＋14 日〕
来院 17：長期治療期投与終了時来院〔来院 4（ベースライン観察期最終来院）から 364±14 日〕

- 「月経困難症スコア」は、月経困難症スコア（既述）に従って被験者が eDiary に来院ごとに記録した。月経困難症スコアは、「月経困難症の程度」と「鎮痛薬の使用」の 2 つのサブスコアの合計を算出した。なお、当該サイクルにおける消退出血の定義は以下のとおりとした。

消退出血の定義

投与群	定義
本剤フレキシブル処方群	以下に当てはまる出血を当該サイクルの消退出血とした。 ・ 出血が当該サイクルの休薬期間開始の 4 日前、又はそれ以降に終了している、かつ、 ・ 出血が次サイクルの開始から 4 日目までには始まっている。 なお、この基準を満たす出血が当該サイクル中に 2 回以上起こった場合には、最初の出血を当該サイクルの消退出血とした。
本剤 28 日間周期処方群	以下のいずれかに当てはまる出血を当該サイクルの消退出血とした。 ・ 当該サイクルの 21 日目又はそれ以降から開始し、そのサイクルの少なくとも 25 日目まで継続する、又は、 ・ 当該サイクルの 25 日目、又は次サイクルの 25 日目までに開始する。 なお、この基準を満たす出血が当該サイクル中に 2 回以上起こった場合には、最初の出血を当該サイクルの消退出血とした。

- VAS は、従来の疼痛の評価に用いられていた記録用紙〔100mm の直線で、左端（0mm）を「痛みなし」、右端（100mm）を「最高の痛み」とするスケール〕に替え、電子媒体である eDiary のスクリーン上に表示される VAS〔約 47mm の直線で、左端（0mm）を「痛みなし」、右端（約 47mm）を「耐えられない痛み」とするスケール〕を用いた。結果の表示には従来の 100mm スケールの VAS 値に換算された値を用いた。来院 2～追跡観察期 2 の間、消退出血の定義に従い、前回から今回の来院までの間に月経出血又は消退出血があった場合には、被験者がその月経期間中又は消退出血期間中の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の程度（VAS）について、eDiary のスクリーン上に来院ごとに指で入力した。
- 「月経痛」は、月経出血（消退出血）の状態にかかわらず、以下の評価基準に従って月経痛（下腹部痛、腰痛を含む骨盤痛）の程度を、来院 1～追跡観察期 2 の間、被験者が毎日評価し、eDiary に記録した。

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活動に支障がある。
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。

- 「鎮痛薬の使用」は、来院 1～追跡観察期 2 の間、過去 24 時間に使用した鎮痛薬の数（錠剤数）を被験者が eDiary に毎日記録した。
- 「月経痛による日常活動に対する障害」は、来院 1～追跡観察期 2 の間、過去 24 時間における日常活動に対する障害の程度を、「1：全く妨げられなかった、2：あまり妨げられなかった、3：妨げられた、4：かなり妨げられた、5：極端に妨げられた」の 5 段階で被験者が評価し、eDiary に毎日記録した。
- 出血パターンは、来院 1～追跡観察期 2 の間、出血事象を被験者が eDiary に毎日記録した。なお、出血の程度分類及び定義を以下に示す。

出血の程度分類

コード	分類	定義
1	なし	出血がない
2	点状	被験者の経験から、以前の通常の月経よりも出血量が少なく、生理用品（パンティーライナーは除く）を必要としない程度
3	軽度	被験者の経験から、以前の通常の月経よりも出血量は少ないが、生理用品を必要とする程度
4	正常	被験者の経験から、以前の通常の月経と同程度の出血量
5	高度	被験者の経験から、以前の通常の月経よりも出血量が多い

出血又は点状出血の発現及び点状出血のみの発現に関する定義

コード	区分	定義
出血の程度 2～5	出血又は点状出血の発現期間	前後に 2 日以上の出血がない期間がある、1 日以上の出血又は点状出血がある期間をいう
出血の程度 2	点状出血のみの発現期間	前後に 2 日以上の出血がない期間がある、1 日以上の点状出血がある期間をいう
出血の程度 1	出血がない期間	前後に 1 日以上の出血又は点状出血がある、出血又は点状出血がない期間をいう

- 「血清エストラジオール濃度」は来院 3（卵胞期に相当）及び来院 9、「血清プロゲステロン濃度」は来院 4（黄体期に相当）及び来院 9 の各来院時に、それぞれの血清中濃度を測定した。
- 「子宮内膜厚」は、来院 4（黄体期に相当）、来院 9 及び来院 17 の各来院時に、治験責任（分担）医師が経腟超音波検査（TVUS）により測定した。
- 「臨床的全般改善度」は、来院 10 及び来院 17 の各来院時に、治験責任（分担）医師が以下に示す評価スケールを用いて判定した。

尺度	評価
1	Very much improved（著明な改善）
2	Much improved（改善）
3	Minimally improved（やや改善）
4	No change（変化なし）
5	Minimally worse（やや悪化）
6	Much worse（悪化）
7	Very much worse（著明な悪化）

- 「臨床的全般満足度」は、来院 10 及び来院 17 の各来院時に、被験者が以下に示す評価スケールを用いて判定した。

尺度	評価
1	Very much satisfied（著しく満足）
2	Much satisfied（大変満足）
3	Minimally satisfied（やや満足）

4	Neither satisfied nor dissatisfied（満足でも不満でもない）
5	Minimally dissatisfied（やや不満）
6	Much dissatisfied（大変不満）
7	Very much dissatisfied（著しく不満）

安全性の評価項目：
有害事象、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）、尿検査、婦人科的検査（乳房検査、双合診、TVUS）、骨密度検査〔二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）、可能な治験実施医療機関でのみ実施〕、妊娠検査

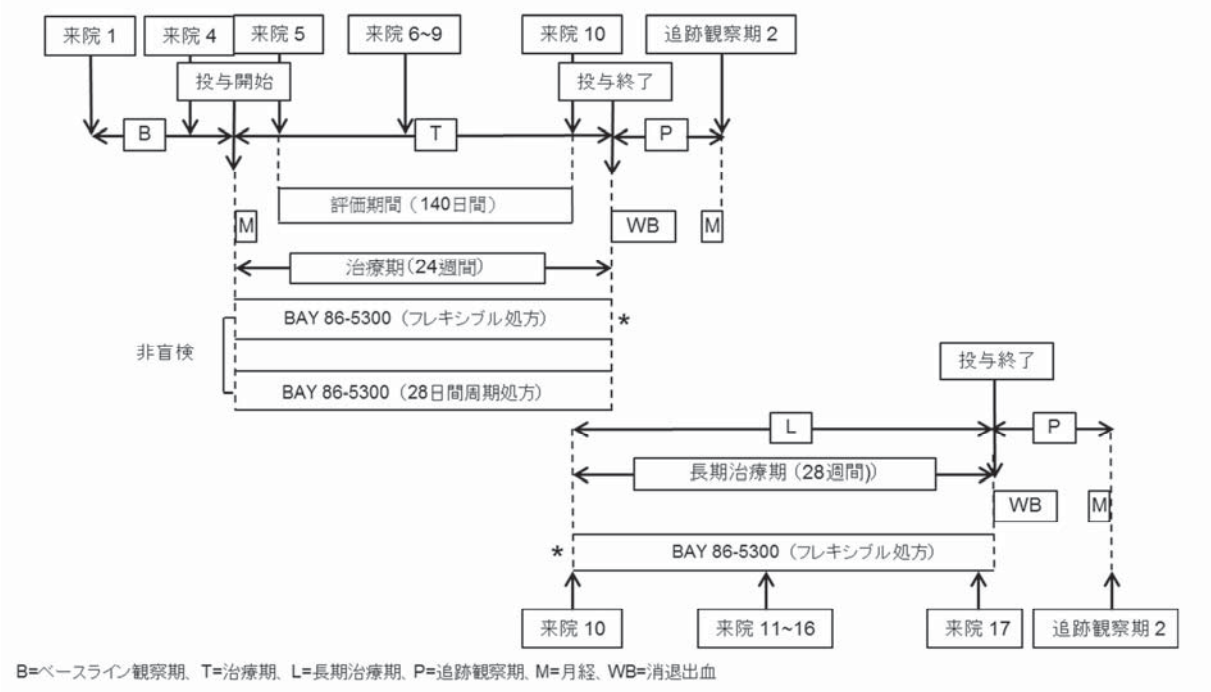
被験者数：
計画時：204 例（本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群、各 102 例）
解析時：216 例
最大の解析対象集団（FAS）：212 例（本剤フレキシブル処方群 105 例、本剤 28 日間周期処方群 107 例）
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：202 例（本剤フレキシブル処方群 101 例、本剤 28 日間周期処方群 101 例）
安全性解析対象集団（SAF）：212 例（本剤フレキシブル処方群 105 例、本剤 28 日間周期処方群 107 例）

被験者数の設定根拠
被験者数は、有効性主要評価項目に基づき、国外で実施された臨床試験（試験 310882）を参考に、以下の仮定にて算出した。

- 本剤 28 日間周期処方群での 140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数の平均値及び標準偏差（SD）：14.9 日及び 8.9 日
- 本剤フレキシブル処方群での 140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数の平均値及び SD：10.6 日及び 7.8 日
- 有意水準：5%（両側）
- 検出力：90%

nQuery Advisor 7.0 を用いて算出した必要被験者数は、1 投与群当たり 81 例であった。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。

解析方法：
有効性主要評価項目、すなわち 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、t 検定を用いて本剤 28 日間周期処方群及び本剤フレキシブル処方群を比較した。有効性主要評価項目は、FAS における解析に基づいて評価した。また、同様の解析を PPS においても実施した。
有効性の副次評価項目の解析は FAS について行った。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、最小値及び最大値）を投与群ごとに示した。分類変数は度数分布表を用いて投与群ごとに要約した。
安全性の解析は SAF について行った。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）及び治験薬との関連性が否定できない有害事象について、国際医薬用語集（MedDRA）の基本語及び器官別大分類を用いて投与群ごとに要約した。その他の安全性評価項目は、投与群ごとに記述的に要約した。



*: 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 2.7.6.3- 1　試験デザイン

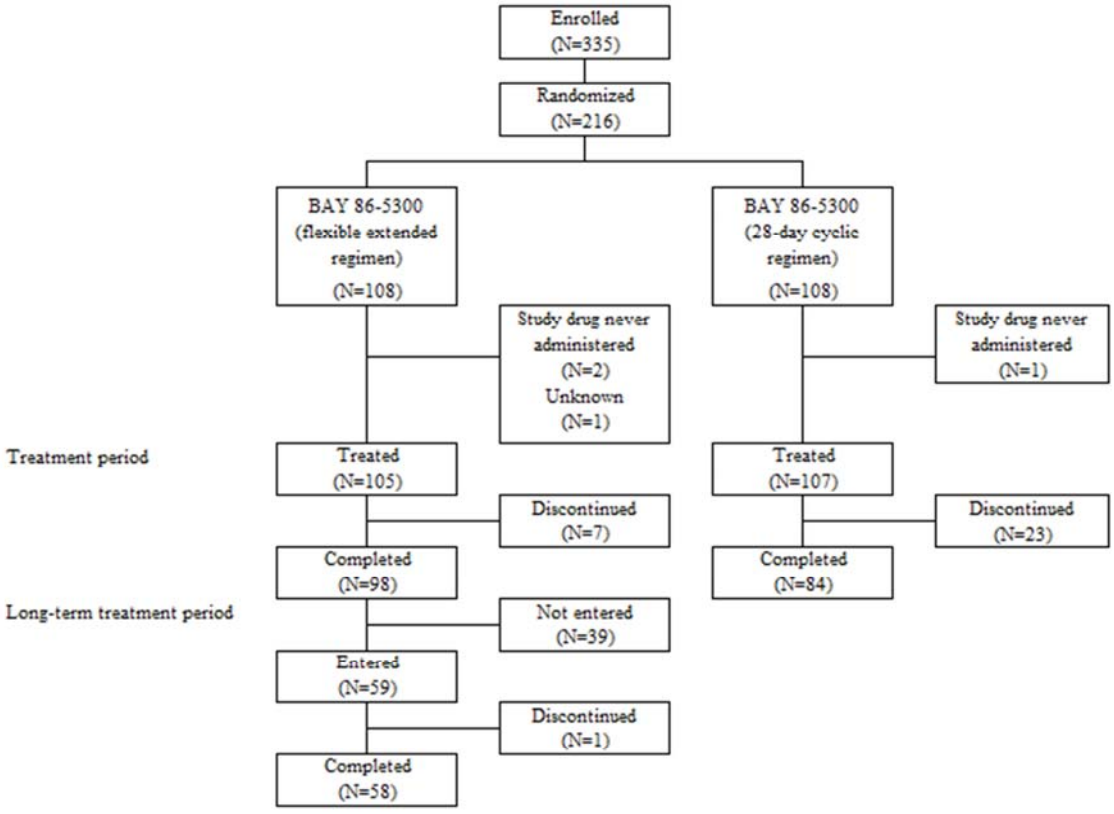
2.7.6.3.2 成績

2.7.6.3.2.1 試験対象集団

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3- 2 に示す。

335 例が本試験に組入れられ、ベースライン観察期で適格性が確認された 216 例を本剤フレキシブル処方群（108 例）又は本剤 28 日間周期処方群（108 例）に無作為割付けした。治験薬が投与されなかった 3 例（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）及び投与状況が確認できなかった 1 例（本剤フレキシブル処方群）を除く 212 例が治験薬の投与を開始した。治験薬を投与されなかった 3 例の内訳は、同意撤回 2 例、有害事象（手首関節骨折）1 例であった。182 例（本剤フレキシブル処方群 98 例及び本剤 28 日間周期処方群 84 例）が 24 週間の治療期を完了した。本剤フレキシブル処方群の 59 例が 28 週間の長期治療期へ移行し、58 例が長期治療期を完了した。



Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.1/5, 14.4/5

図 2.7.6.3- 2 被験者の内訳

24 週間の治療期及びその後の 28 週間の長期治療期に中止した被験者の中止理由とその被験者数を、それぞれ表 2.7.6.3- 1 及び表 2.7.6.3- 2 に示す。

24 週間の治療期に中止した被験者は、治験薬を投与されなかった 3 例（本剤フレキシブル処方群 2 例、本剤 28 日間周期処方群 1 例）及び投与状況が確認できなかった 1 例（本剤フレキシブル処方群）を含む 34 例（本剤フレキシブル処方群 10 例、28 日間周期処方群 24 例）であった。最も多かった中止理由は同意撤回で 17 例（本剤フレキシブル処方群 5 例、本剤 28 日間周期処方群 12 例）であり、次いで有害事象で 8 例（本剤フレキシブル処方群 2 例、本剤 28 日間周期処方群 6 例）であった。

28 週間の長期治療期に中止した被験者は本剤フレキシブル処方群の 1 例で、中止理由は同意撤回であった。

表 2.7.6.3- 1 中止した被験者（24 週間の治療期）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=108 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=108 (100%)	Total N=216 (100%)
Completed Treatment phase	98 (90.7%)	84 (77.8%)	182 (84.3%)
Not completed	10 (9.3%)	24 (22.2%)	34 (15.7%)
Primary reason			
- of these: Adverse event	2 (20.0%)	6 (25.0%)	8 (23.5%)
Lost to follow-up	1 (10.0%)	1 (4.2%)	2 (5.9%)
Physician decision	1 (10.0%)	0	1 (2.9%)
Protocol driven decision point	0	3 (12.5%)	3 (8.8%)
Protocol violation	1 (10.0%)	2 (8.3%)	3 (8.8%)
Withdrawal by subject	5 (50.0%)	12 (50.0%)	17 (50.0%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.1/7

表 2.7.6.3- 2 中止した被験者（28 週間の長期治療期）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=108 (100%)	Total N=108 (100%)
Subject enter the extension phase	59 (54.6%)	59 (54.6%)
Completed Long-term treatment phase	58 (53.7%)	58 (53.7%)
Not completed	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Primary reason		
- of these: Withdrawal by subject	1 (100.0%)	1 (100.0%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.4/8

2.7.6.3.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

24 週間の治療期での治験実施計画書からの重大な逸脱は、6 例（本剤フレキシブル処方群 3 例、本剤 28 日間周期処方群 3 例）に認められた（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.1/3）。

長期治療期を含む 52 週間での治験実施計画書からの重大な逸脱は、24 週間の治療期と同様であった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.4/3）。

2.7.6.3.2.1.3 被験者の取扱い及び解析対象集団

24 週間の治療期の解析対象集団を表 2.7.6.3- 3 に示す。

無作為割付けした被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を FAS とした。FAS のうち、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く被験者を PPS とした。

長期治療期を含む 52 週間の FAS は、24 週間の治療期の FAS と一致していた（付表 2.7.6.3.a.1- 3）。

表 2.7.6.3- 3 解析対象集団（24 週）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=108 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=108 (100%)	Total N=216 (100%)
Subjects valid for safety analysis	105 (97.2%)	107 (99.1%)	212 (98.1%)
Subjects valid for FAS analysis	105 (97.2%)	107 (99.1%)	212 (98.1%)
Subjects valid for per protocol analysis	101 (93.5%)	101 (93.5%)	202 (93.5%)
Excluded from safety analysis	3 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Subject did not take study drug, or intake unknown, and did not have one data point	3 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Excluded from FAS analysis	3 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Subject did not take study drug, or intake unknown, and did not have one data point	3 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Excluded from per protocol analysis *	7 (6.5%)	7 (6.5%)	14 (6.5%)
Use of an exclusionary medication(s) by 24 weeks	1 (0.9%)	3 (2.8%)	4 (1.9%)
Use of the prior and concomitant medication which may have an influence on the evaluation of the efficacy during study	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.3%)
Subject has a treatment compliance of less than 80% based on first study drug intake until last study drug intake for Treatment phase	2 (1.9%)	0	2 (0.9%)
Subject has a treatment compliance of greater than 120% based on first study drug intake until last study drug intake for Treatment phase	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)
Insufficient documentation of treatment compliance	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)

FAS: full analysis set

* Including the subjects who are invalid for FAS according to protocol.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.1/4

2.7.6.3.2.1.4 人口統計学的及びベースラインの特性

24 週間の治療期の FAS における人口統計学的及びその他のベースライン特性を表 2.7.6.3- 4 に示す。

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 はそれぞれ 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はそれぞれ 83.8%及び 71.0%、出産経験のない被験者はそれぞれ 84.8%及び 77.6%であった。

機能性月経困難症の被験者はそれぞれ 71.4%及び 68.2%、器質性月経困難症の被験者はそれぞれ 28.6%及び 31.8%、合併する器質性疾患では子宮内膜症が最も多く、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。

喫煙者はそれぞれ 10.5%及び 12.1%であった。

長期治療期を含む 52 週間の FAS でも同様の結果であった（付表 2.7.6.3.a.1- 4）。

表 2.7.6.3- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週、FAS）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
Sex			
Female	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Race			
ASIAN	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Ethnicity			
NOT HISPANIC OR LATINO	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Age (years)			
n	105	107	212
Mean	28.9	30.4	29.7
SD	6.0	6.6	6.4
Min	20	20	20
Median	28.0	30.0	29.0
Max	46	45	46
Age group			
20 - 29	62 (59.0%)	51 (47.7%)	113 (53.3%)
30 - 39	35 (33.3%)	44 (41.1%)	79 (37.3%)
40 - 49	8 (7.6%)	12 (11.2%)	20 (9.4%)
50 - 59	0	0	0
>= 60	0	0	0
Weight (kg)			
n	105	107	212
Mean	52.56	52.88	52.72
SD	7.25	7.32	7.27
Min	39.0	40.4	39.0
Median	51.10	51.50	51.10
Max	73.5	77.2	77.2

表 2.7.6.3- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週、FAS）（続き）

		BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
Weight group				
< 40		1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
40 - 49		40 (38.1%)	43 (40.2%)	83 (39.2%)
50 - 59		48 (45.7%)	48 (44.9%)	96 (45.3%)
60 - 69		14 (13.3%)	13 (12.1%)	27 (12.7%)
70 - 79		2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
>= 80		0	0	0
Height (cm)				
n		105	107	212
Mean		159.90	159.31	159.60
SD		5.14	5.39	5.27
Min		146.8	146.0	146.0
Median		160.10	158.70	159.00
Max		170.0	172.2	172.2
Body Mass Index (kg/m2)				
n		105	107	212
Mean		20.49	20.76	20.63
SD		2.53	2.56	2.54
Min		16.1	16.3	16.1
Median		20.30	20.30	20.30
Max		27.7	29.7	29.7
Systolic Blood Pressure (mmHg)				
n		105	107	212
Mean		108.1	110.7	109.4
SD		9.4	10.8	10.2
Min		86	84	84
Median		108.0	110.0	109.0
Max		132	136	136
Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
n		105	107	212
Mean		63.6	66.7	65.2
SD		7.5	8.9	8.3
Min		48	46	46
Median		63.0	65.0	65.0
Max		82	88	88
Smoking History				
Never		88 (83.8%)	78 (72.9%)	166 (78.3%)
Former		6 (5.7%)	16 (15.0%)	22 (10.4%)
Current		11 (10.5%)	13 (12.1%)	24 (11.3%)
Number of pregnancies	0	88 (83.8%)	76 (71.0%)	164 (77.4%)
	1	6 (5.7%)	14 (13.1%)	20 (9.4%)
	2	6 (5.7%)	9 (8.4%)	15 (7.1%)
	3	4 (3.8%)	7 (6.5%)	11 (5.2%)
	>=4	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Number of births	0	89 (84.8%)	83 (77.6%)	172 (81.1%)
	1	5 (4.8%)	9 (8.4%)	14 (6.6%)
	2	11 (10.5%)	12 (11.2%)	23 (10.8%)
	3	0	3 (2.8%)	3 (1.4%)
	>=4	0	0	0

表 2.7.6.3- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週、FAS）（続き）

		BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
Type of Dysmenorrhea				
Primary dysmenorrhea		75 (71.4%)	73 (68.2%)	148 (69.8%)
Secondary dysmenorrhea		30 (28.6%)	34 (31.8%)	64 (30.2%)
If secondary				
Secondary dysmenorrhea Endometriosis				
No		9 (30.0%)	13 (38.2%)	22 (34.4%)
Yes		21 (70.0%)	21 (61.8%)	42 (65.6%)
Uterine fibroids				
No		22 (73.3%)	22 (64.7%)	44 (68.8%)
Yes		8 (26.7%)	12 (35.3%)	20 (31.3%)
Adenomyosis				
No		27 (90.0%)	26 (76.5%)	53 (82.8%)
Yes		3 (10.0%)	8 (23.5%)	11 (17.2%)
Uterine Fibroid Visualized	N	97 (92.4%)	94 (87.9%)	191 (90.1%)
	Y	8 (7.6%)	13 (12.1%)	21 (9.9%)
If yes, no. of submucous	0	8 (100.0%)	13 (100.0%)	21 (100.0%)
If yes, no. of subserous	0	5 (62.5%)	6 (46.2%)	11 (52.4%)
	1	3 (37.5%)	6 (46.2%)	9 (42.9%)
	2	0	1 (7.7%)	1 (4.8%)
If yes, no. of intramural	0	2 (25.0%)	7 (53.8%)	9 (42.9%)
	1	5 (62.5%)	6 (46.2%)	11 (52.4%)
	2	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)
Suspicion of adenomyosis	N	100 (95.2%)	99 (92.5%)	199 (93.9%)
	Y	5 (4.8%)	8 (7.5%)	13 (6.1%)
Cervical smear				
Normal or clinically insignificant cervical smear not requiring further follow-up	Y	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Anti-phospholipid antibody test				
Cardiolipin IgG Antibody	Negative	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Dilute Russell's Viper Venom Time Ratio	Negative	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Maximum intensity of bleeding/spotting at baseline phase	None	0	0	0
	Spotting	0	0	0
	Light	0	0	0
	Normal	61 (58.1%)	59 (55.1%)	120 (56.6%)
	Heavy	44 (41.9%)	48 (44.9%)	92 (43.4%)

表 2.7.6.3- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（24 週、FAS）（続き）

		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 bleeding/spotting days at baseline phase	n	105	107	212
	Mean	13.8	14.7	14.3
	SD	2.8	3.7	3.3
	Min	8	9	8
	Median	14.0	14.0	14.0
	Max	23	32	32
Number of bleeding days at baseline phase	n	105	107	212
	Mean	10.9	11.2	11.0
	SD	2.2	2.6	2.4
	Min	6	5	5
	Median	11.0	11.0	11.0
	Max	18	18	18
Number of spotting days at baseline phase	n	105	107	212
	Mean	2.9	3.6	3.3
	SD	2.2	2.8	2.5
	Min	0	0	0
	Median	2.0	3.0	3.0
	Max	10	17	17
Menstrual cycle at baseline (days)	n	105	107	212
	Mean	29.6	28.8	29.2
	SD	4.5	4.5	4.5
	Min	4	6	4
	Median	30.0	29.0	29.0
	Max	38	38	38

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

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.1/9, 14.1/11, 14.1/13, 14.1/15

2.7.6.3.2.1.5 病歴

24 週間の治療期の FAS において、全体で 82.1%（174/212 例）に病歴があり、全体で 20%以上に認められた病歴は、頭痛（42.0%）、季節性アレルギー（30.2%）及び子宮内膜症（21.2%）であった（付表 2.7.6.3.a.1- 5）。

長期治療期を含む 52 週間の FAS でも同様の結果であった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.4/18）。

2.7.6.3.2.1.6 前治療薬及び併用薬

2.7.6.3.2.1.6.1 前治療薬

24 週間の治療期の FAS において、すべての被験者（212/212 例）が前治療薬を使用しており、「抗炎症及び抗リウマチ薬」に分類される薬剤が全体の 78.8%の被験者で使用されており、次いで「鎮痛薬」が 36.8%で、他の前治療薬の使用頻度は全体で 20%未満であった（付表 2.7.6.3.a.1- 6）。

長期治療期を含む 52 週間の FAS でも同様の結果であった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.4/19）。

2.7.6.3.2.1.6.2 併用薬

24 週間の治療期の FAS において、全体で 98.6%（209/212 例）の被験者が併用薬を使用しており、「抗炎症及び抗リウマチ薬」に分類される薬剤が全体の 80.2%の被験者で使用され、次いで「鎮痛薬」が 39.6%、「眼科用薬」が 32.1%であり、他の併用薬の使用頻度は 30%未満であった（付表 2.7.6.3.a.1- 7）。

長期治療期を含む 52 週間の FAS では、本剤フレキシブル処方群において、98.1%（103/105 例）の被験者が併用薬を使用しており、「抗炎症及び抗リウマチ薬」に分類される薬剤が全体の 85.7%の被験者で使用され、次いで「鎮痛薬」が 49.5%、「眼科用薬」が 40.0%、「全身性抗菌薬」が 37.1%であり、他の併用薬の使用頻度は 30%未満であった（付表 2.7.6.3.a.1- 8）。

2.7.6.3.2.2 有効性の結果

2.7.6.3.2.2.1 治験薬の投与状況

24 週間の治療期の FAS における治験薬の服薬遵守率を付表 2.7.6.3.a.1- 9 に、長期治療期を含む 52 週間の FAS における治験薬の服薬遵守率を付表 2.7.6.3.a.1- 10 に示す。

治験薬休薬期間を除く治験薬の服薬遵守率は、24 週間の治療期では本剤フレキシブル処方群で 99.89%、本剤 28 日間周期処方群で 99.77%であった。本剤フレキシブル処方群における長期治療期を含む 52 週間では 99.87%であった。また、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における 52 週間での治験薬休薬期間を除く治験薬の服薬遵守率は 99.90%であった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.4/22）。

2.7.6.3.2.2.2 主要評価項目

24 週間の治療期における「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（t 検定）の結果をそれぞれ表 2.7.6.3- 5（FAS）及び表 2.7.6.3- 6（FAS）、並びに表 2.7.6.3- 7（PPS）及び表 2.7.6.3- 8（PPS）に示す。

FAS において、24 週間の治療期の「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）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 日及び 15.3±11.8 日であった。群間差［平均値〔95%信頼区間（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）、本剤のフレキシブル処方の 28 日間周期処方に対する優越性が検証された。PPS での結果も同様であった。

表 2.7.6.3- 5 140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数（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 2.7.6.3- 6 140 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）（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

表 2.7.6.3- 7 140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数（PPS）

Planned Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=101)	96	11.6	9.1	0	5.1	10.0	15.2	51
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=101)	86	15.5	12.0	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 14.2/3

表 2.7.6.3- 8 140 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）（PPS）

t-test			Treatment difference
DF	t value	p value	Mean (95% CI)
158.26	-2.45	0.0155	-3.9 (-7.0, -0.8)

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 14.2/4

2.7.6.3.2.2.3 副次評価項目

副次評価項目の解析は、FAS を対象として行った。

副次評価項目の評価結果のまとめを表 2.7.6.3- 9 に示す。

表 2.7.6.3- 9 副次評価項目の結果概要（24 週、FAS）

副次評価項目	評価方法	結果	
		本剤フレキシブル処方群	本剤28日間周期処方群
月経困難症の症状緩和に関する項目 [a]			
月経困難症スコアのベースラインからの変化	月経困難症スコアの変化量（来院3→来院10又は中止時）	−2.5±1.8 （−2.9～−2.0） （n＝64）	−2.6±1.7 （−3.0～−2.3） （n＝96）
VAS値のベースラインからの変化	VAS値の変化量（㎜）（来院3→来院10又は中止時）	−35.6±26.9 （−42.3～−28.9） （n＝64）	−37.2±29.0 （−43.1～−31.3） （n＝96）
骨盤痛に関する項目 [b]			
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	日数	3.6±4.6日 （n＝99）	4.8±4.8日 （n＝91）
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）	日数	14.4±15.7日 （n＝99）	17.8±18.4日 （n＝91）
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	日数	11.3±9.5日 （n＝99）	13.1±8.8日 （n＝91）
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	日数	0.5±1.3日 （n＝99）	2.2±5.5日 （n＝91）
鎮痛薬の使用 [b]			
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	日数	4.9±8.0日 （n＝105）	7.4±11.2日 （n＝107）
月経痛により日常活動に支障のあった日数 [b]			
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	日数	15.8±19.7日 （n＝101）	17.8±18.8日 （n＝92）
出血パターン（24 週） [b]			
全治療期間中、出血及び点状出血のあった日数	日数	46.8±16.2日 （n＝40）	46.0±14.9日 （n＝39）
全治療期間中、出血（点状出血を除く）のあった日数	日数	25.9±9.3日 （n＝40）	29.4±8.0日 （n＝39）
全治療期間中、点状出血のあった日数	日数	21.1±14.6日 （n＝40）	16.5±13.6日 （n＝39）
出血／点状出血事象の回数	回数	5.1±2.0回 （n＝40）	7.4±1.9回 （n＝39）
出血／点状出血事象の平均期間	日数	7.8±2.1日 （n＝40）	5.3±1.6日 （n＝39）
出血／点状出血事象の最長期間	日数	11.4±2.9日 （n＝40）	8.0±3.9日 （n＝39）
出血／点状出血事象の期間の範囲	日数	7.8±4.5日 （n＝40）	4.8±3.6日 （n＝39）
点状出血事象の回数	回数	1.1±1.5回 （n＝40）	0.7±1.8回 （n＝39）
点状出血事象の平均期間	日数	1.0±1.1日 （n＝40）	0.7±1.5日 （n＝39）
点状出血事象の最長期間	日数	1.4±1.9日 （n＝40）	0.9±2.2日 （n＝39）
点状出血事象の期間の範囲	日数	0.7±1.6日 （n＝40）	0.6±2.0日 （n＝39）
生理活性に関する項目 [c]			
血清エストラジオール濃度	27.2pg/mL未満の割合（来院9）	93.9%（93/99例）	81.4%（70/86例）
血清プロゲステロン濃度	1.57ng/mL未満の割合（来院9）	96.0%（95/99例）	98.8%（85/86例）
子宮内膜厚	変化量（㎜）（来院4→来院9）	−7.7±4.1 （−8.5～−6.9） （n＝99）	−7.2±3.5 （−7.9～−6.4） （n＝86）

表 2.7.6.3- 9 副次評価項目の結果概要（24 週、FAS）（続き）

副次評価項目	評価方法	結果	
		本剤フレキシブル処方群	本剤28日間周期処方群
治療の評価に関する項目			
臨床的全般改善度	著明改善又は改善の割合	64.8%（68/105例）	59.4%（63/106例）
臨床的全般満足度	著しく満足又は大変満足の割合	54.3%（57/105例）	50.9%（54/106例）

a: 結果の表示：「平均値±標準偏差」（95%信頼区間）

b: 結果の表示：「平均値±標準偏差」

c: 結果の表示：単位の記載が無い数値は、「平均値±標準偏差」（95%信頼区間）

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/19, 14.2/37, 14.2/51-14.2/67, 14.2/94, 14.2/96-14.2/99

2.7.6.3.2.2.3.1 月経困難症の症状緩和に関する項目

(1) 月経困難症スコアのベースラインからの変化

24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間における「月経困難症スコアのベースラインからの変化」を、それぞれ付表 2.7.6.3.a.1- 11 及び付表 2.7.6.3.a.1- 12 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た。

52 週時（来院 17）又は中止時（長期治療期）の本剤フレキシブル処方群で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。

(2) VAS 値のベースラインからの変化

24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間における「VAS 値のベースラインからの変化」を、それぞれ付表 2.7.6.3.a.1- 13 及び付表 2.7.6.3.a.1- 14 に示す。また、VAS 値の経時的推移を、それぞれ付図 2.7.6.3.a.1- 1 及び付図 2.7.6.3.a.1- 2 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±26.9 mm（－42.3～－28.9mm）及び－37.2±29.0mm（－43.1～－31.3 mm）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た。

52 週時（来院 17）又は中止時（長期治療期）の本剤フレキシブル処方群でのベースラインからの変化量は－41.1±25.7mm（－51.4～－30.7 mm）で、24 週時の低下が維持されていた。

2.7.6.3.2.2.3.2 骨盤痛に関する項目

(1) 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

24 週間の治療期における「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」を付表 2.7.6.3.a.1- 15 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〔平均値（95%CI）〕は－1.2 日（－2.6～0.1 日）であった。

(2) 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）

24 週間の治療期における「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）」を付表 2.7.6.3.a.1- 16 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、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 14.4±15.7 日及び 17.8±18.4 日、群間差〔平均値（95%CI）〕は－3.5 日（－8.3～1.4 日）であった。

(3) 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

24 週間の治療期における「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」を付表 2.7.6.3.a.1- 17 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消退出血時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 11.3±9.5 日及び 13.1±8.8 日、群間差〔平均値（95%CI）〕は－1.8 日（－4.4～0.9 日）であった。

(4) 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

24 週間の治療期における「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」を付表 2.7.6.3.a.1- 18 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不正出血時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 0.5±1.3 日及び 2.2±5.5 日、群間差〔平均値（95%CI）〕は－1.6 日（－2.8～－0.5 日）であった。

2.7.6.3.2.2.3.3 鎮痛薬の使用

(1) 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

24 週間の治療期における「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」を付表 2.7.6.3.a.1- 19 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（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 4.9±8.0 日（2.1 日）及び 7.4±11.2 日（4.0 日）、群間差〔平均値（95%CI）〕は−2.6 日（−5.2〜0.1 日）であった。

2.7.6.3.2.2.3.4 月経痛により日常活動に支障のあった日数

(1) 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

24 週間の治療期における「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」を付表 2.7.6.3.a.1- 20 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（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 15.8±19.7 日（9.1 日）及び 17.8±18.8 日（12.9 日）、群間差〔平均値（95%CI）〕は−2.0 日（−7.5〜3.5 日）であった。

2.7.6.3.2.2.3.5 出血パターン

(1) 全治療期間中、出血及び点状出血のあった日数

24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間における「出血及び点状出血のあった日数」を、それぞれ付表 2.7.6.3.a.1- 21 及び付表 2.7.6.3.a.1- 22 に示す。

24 週間の治療期において、「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 日であった。

本剤フレキシブル処方群の長期治療期を含む 52 週間では、95.3±39.2 日であった。

(2) 全治療期間中、出血（点状出血を除く）のあった日数

24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間における「出血（点状出血を除く）のあった日数」を、それぞれ付表 2.7.6.3.a.1- 23 及び付表 2.7.6.3.a.1- 24 に示す。

24 週間の治療期において、「出血（点状出血を除く）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 25.9±9.3 日及び 29.4±8.0 日であった。

本剤フレキシブル処方群の長期治療期を含む 52 週間では、50.6±20.1 日であった。

(3) 全治療期間中、点状出血のあった日数

24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間における「点状出血のあった日数」を、それぞれ付表 2.7.6.3.a.1- 25 及び付表 2.7.6.3.a.1- 26 に示す。

24 週間の治療期において、「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 21.1±14.6 日及び 16.5±13.6 日であった。

本剤フレキシブル処方群の長期治療期を含む 52 週間では、44.7±31.3 日であった。

(4) 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

24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間における「出血／点状出血の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲」を、それぞれ付表 2.7.6.3.a.1- 27 及び付表 2.7.6.3.a.1- 28 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及び本剤 28 日間周期処方群で、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。

本剤フレキシブル処方群の長期治療期を含む 52 週間では、「回数」は 10.6±3.7 回、「平均期間」は 8.2±2.0 日、「最長期間」は 16.2±10.4 日、及び「期間の範囲」は 13.9±10.6 日であった。

(5) 点状出血事象の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲

24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間における「点状出血事象の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲」を、それぞれ付表 2.7.6.3.a.1- 29 及び付表 2.7.6.3.a.1- 30 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及び本剤 28 日間周期処方群で、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。

本剤フレキシブル処方群の長期治療期を含む 52 週間では、「回数」は 2.5±2.7 回、「平均期間」は 1.4±0.9 日、「最長期間」は 2.3±2.2 日、及び「期間の範囲」は 1.3±2.1 日であった。

2.7.6.3.2.2.3.6 生理活性に関する項目

(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 週間の治療期における血清エストラジオール濃度を付表 2.7.6.3.a.1- 31 に、血清エストラジオール濃度が 27.2pg/mL 以上の被験者の割合を付表 2.7.6.3.a.1- 32 に、血清プロゲステロン濃度を付表 2.7.6.3.a.1- 33 に、血清プロゲステロン濃度が 1.57ng/mL 以上の被験者の割合を付表 2.7.6.3.a.1- 34 に示す。

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。「血清エストラジオール濃度が 27.2pg/mL（卵胞発育の閾値）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%であった。

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。「血清プロゲステロン濃度が 1.57ng/mL（排卵の閾値）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%であった。

(2) 子宮内膜厚

24 週間の治療期における子宮内膜厚を付表 2.7.6.3.a.1- 35 に示す。

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～－6.9 mm）及び－7.2±3.5mm（－7.9～－6.4 mm）であった。

2.7.6.3.2.2.3.7 治療の評価に関する項目

(1) 臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕

24 週時（来院 10）又は中止時、及び 52 週時（来院 17）又は中止時（長期治療期）における「臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕」を、それぞれ付表 2.7.6.3.a.1- 36 及び付表 2.7.6.3.a.1- 37 に示す。

24 週時（来院 10）又は中止時における「臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕」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及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 64.8%（68/105 例）及び 59.4%（63/106 例）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）であった。

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「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）であった。

(2) 臨床的全般満足度（被験者の評価）

24 週時（来院 10）又は中止時、及び 52 週時（来院 17）又は中止時（長期治療期）における「臨床的全般満足度（被験者の評価）」を、それぞれ付表 2.7.6.3.a.1- 38 及び付表 2.7.6.3.a.1- 39 に示す。

24 週時（来院 10）又は中止時における「臨床的全般満足度（被験者の評価）」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及び本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 54.3%（57/105 例）及び 50.9%（54/106 例）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）であった。

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「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）であった。

2.7.6.3.2.2.4 部分集団における結果の比較

24 週間の治療期の 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」、「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、以下の項目に関する部分集団解析の結果をそれぞれ表 2.7.6.3- 10、表 2.7.6.3- 11 及び表 2.7.6.3- 12 に示す。

- 年齢別（30 歳未満、30～39 歳、40 歳以上）
- 体重別（50kg 未満、50kg 以上）
- 月経困難症を除く病歴の有無別
- 妊娠歴の有無別
- 出産歴の有無別
- 月経困難症の診断別（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）
- ベースラインでの血清エストラジオール濃度別（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別（1.57ng/mL 以上、1.57ng/mL 未満）
- ベースラインでの月経困難症スコア別
- 鎮痛薬の使用の有無別

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」に関する解析では、ほとんどの部分集団で、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。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多かった部分集団（Secondary dysmenorrhea:Endometriosis＝No 及び Secondary dysmenorrhea:Adenomyosis＝Yes）は、いずれも被験者数が 10 例以下の集団であった。

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」に関する解析では、いずれの項目についても、部分集団によらず、月経困難症スコア及び VAS 値のベースラインからの低下が認められ、症状の軽減が示された。

これらの部分集団解析では、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 2.7.6.3- 10 部分集団における 140 日間の評価期間中における月経痛を伴う日数（FAS）

Subgroups	Number of days with dysmenorrheic pain over 140 days					
	BAY 86-5300 (Flexible extended regimen)			BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Age						
<30	60	11.1	9.0	43	14.5	12.0
30 - 39	32	12.5	9.3	37	15.4	9.6
>= 40	7	15.8	13.4	11	17.9	17.6
Weight						
< 50kg	41	13.7	11.3	39	15.9	12.9
>= 50kg	58	10.6	7.6	52	14.8	11.0
Medical history excluding dysmenorrhea						
No	18	7.9	5.5	16	11.9	7.9
Yes	81	12.7	9.9	75	16.0	12.4
Pregnancy history						
No	85	11.8	9.8	64	16.3	12.8
Yes	14	12.2	7.2	27	12.8	8.6
Birth history						
No	85	11.8	9.8	69	15.7	12.6
Yes	14	12.2	7.2	22	13.8	9.1
Type of dysmenorrhea						
Primary	69	11.0	8.8	65	14.3	11.0
Secondary	30	13.8	10.7	26	17.8	13.4
Secondary dysmenorrhea: Endometriosis						
No	9	16.6	11.5	10	10.0	6.1
Yes	21	12.5	10.4	16	22.7	14.6
Secondary dysmenorrhea: Uterine fibroids						
No	22	13.9	11.0	17	19.8	14.8
Yes	8	13.4	10.7	9	14.0	10.0
Secondary dysmenorrhea: Adenomyosis						
No	27	12.8	10.5	19	21.3	13.9
Yes	3	22.7	10.2	7	8.2	4.9
Baseline serum estradiol level						
>= 27.2 pg/mL	88	11.5	9.3	86	15.0	11.9
< 27.2 pg/mL	11	14.8	10.2	5	19.9	9.5
Baseline serum progesterone levelmL						
>= 1.57 ng/mL	80	11.7	9.6	72	15.1	11.1
< 1.57 ng/mL	19	12.6	8.9	19	15.8	14.6
Baseline total dysmenorrhea score						
3-4	37	8.2	5.3	37	11.3	7.2
5-6	62	14.0	10.6	54	18.0	13.5
Prior pain relief medication to reduce pelvic pain or back pain						
Yes	99	11.9	9.4	91	15.3	11.8

SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/5-14.2/17

表 2.7.6.3- 11 部分集団における月経困難症スコアのベースラインからの変化（24 週、FAS）

Subgroups	Change from Visit 3 to Visit 10 in total dysmenorrhea score					
	BAY 86-5300 (Flexible extended regimen)			BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Age						
<30	40	-2.5	1.8	47	-2.6	1.7
30 - 39	20	-2.8	1.9	39	-2.4	1.6
>= 40	4	-1.3	1.3	10	-3.7	1.8
Weight						
< 50kg	27	-2.1	1.8	40	-2.9	1.7
>= 50kg	37	-2.8	1.8	56	-2.4	1.7
Medical history excluding dysmenorrhea						
No	12	-2.8	1.7	16	-3.3	1.7
Yes	52	-2.4	1.9	80	-2.5	1.7
Pregnancy history						
No	57	-2.5	1.8	68	-2.4	1.7
Yes	7	-2.7	1.9	28	-3.0	1.8
Birth history						
No	58	-2.4	1.9	75	-2.5	1.7
Yes	6	-3.2	1.6	21	-2.9	1.8
Type of dysmenorrhea						
Primary	45	-2.6	1.9	66	-2.9	1.8
Secondary	19	-2.3	1.8	30	-2.0	1.5
Secondary dysmenorrhea: Endometriosis						
No	6	-1.5	1.8	10	-2.5	1.5
Yes	13	-2.6	1.7	20	-1.8	1.5
Secondary dysmenorrhea: Uterine fibroids						
No	13	-2.6	1.7	20	-2.0	1.6
Yes	6	-1.5	1.8	10	-2.2	1.5
Secondary dysmenorrhea: Adenomyosis						
No	18	-2.3	1.8	25	-2.0	1.5
Yes	1	-1.0	-	5	-2.0	1.6
Baseline serum estradiol level						
>= 27.2 pg/mL	56	-2.4	1.9	91	-2.6	1.7
< 27.2 pg/mL	8	-3.3	1.5	5	-2.4	1.7
Baseline serum progesterone levelmL						
>= 1.57 ng/mL	50	-2.7	1.9	74	-2.6	1.8
< 1.57 ng/mL	14	-1.9	1.4	22	-2.8	1.6
Baseline total dysmenorrhea score						
3-4	23	-2.0	1.1	39	-2.2	1.3
5-6	41	-2.8	2.1	57	-2.9	1.9
Prior pain relief medication to reduce pelvic pain or back pain						
Yes	64	-2.5	1.8	96	-2.6	1.7

SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/20-14.2/32

表 2.7.6.3- 12 部分集団における VAS 値のベースラインからの変化（24 週、FAS）

Subgroups	Change from Visit 3 to Visit 10 in pelvic pain during menstrual or withdrawal bleeding period measured by VAS					
	BAY 86-5300 (Flexible extended regimen)			BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Age						
<30	40	-35.3	26.5	47	-36.8	29.7
30 - 39	20	-40.9	28.1	39	-35.7	30.3
>= 40	4	-12.0	9.3	10	-45.1	20.4
Weight						
< 50kg	27	-30.1	23.9	40	-38.4	25.8
>= 50kg	37	-39.5	28.5	56	-36.4	31.4
Medical history excluding dysmenorrhea						
No	12	-42.8	25.1	16	-49.2	29.3
Yes	52	-33.9	27.2	80	-34.8	28.6
Pregnancy history						
No	57	-36.1	26.3	68	-35.2	29.4
Yes	7	-30.9	33.3	28	-42.2	27.9
Birth history						
No	58	-35.5	26.5	75	-36.4	30.2
Yes	6	-36.3	32.8	21	-40.2	25.1
Type of dysmenorrhea						
Primary	45	-36.7	28.4	66	-40.6	29.8
Secondary	19	-32.8	23.2	30	-29.9	26.4
Secondary dysmenorrhea: Endometriosis						
No	6	-23.5	24.6	10	-39.6	31.2
Yes	13	-37.1	22.1	20	-25.1	23.0
Secondary dysmenorrhea: Uterine fibroids						
No	13	-37.4	21.7	20	-29.9	28.2
Yes	6	-22.8	25.1	10	-29.9	23.9
Secondary dysmenorrhea: Adenomyosis						
No	18	-34.1	23.1	25	-27.4	25.1
Yes	1	-9.0	-	5	-42.6	32.3
Baseline serum estradiol level						
>= 27.2 pg/mL	56	-35.4	26.6	91	-37.4	29.2
< 27.2 pg/mL	8	-36.9	30.5	5	-34.0	28.5
Baseline serum progesterone levelmL						
>= 1.57 ng/mL	50	-37.5	27.9	74	-37.3	30.6
< 1.57 ng/mL	14	-28.6	22.2	22	-36.9	23.9
Baseline total dysmenorrhea score						
3-4	23	-35.9	23.6	39	-35.9	29.7
5-6	41	-35.4	28.8	57	-38.2	28.8
Prior pain relief medication to reduce pelvic pain or back pain						
Yes	64	-35.6	26.9	96	-37.2	29.0

SD: standard deviation, VAS: visual analogue scale

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/38-14.2/50

2.7.6.3.2.3 安全性の結果

2.7.6.3.2.3.1 治験薬の曝露状況

24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間における治験薬の投与期間をそれぞれ付表 2.7.6.3.a.1- 40 及び付表 2.7.6.3.a.1- 41 に示し、治験薬の投与錠数をそれぞれ付表 2.7.6.3.a.1- 42 及び付表 2.7.6.3.a.1- 43 に示す。

24 週間の治療期において、治験薬の投与期間（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 147.3±29.2 日及び 142.5±50.8 日であり、群間で大きな差は無かった。長期治療期を含む 52 週間では、本剤フレキシブル処方群で 245.5±100.6 日であった。本剤フレキシブル処方群で長期治療期へ移行した被験者のみにおける治験薬の投与期間は、329.2±23.6 日であった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6/2）。

治験薬の投与区分別の 24 週までの評価では両群共に 141～168 日の被験者が最も多く、それぞれ 87.6%及び 78.5%であった。本剤フレキシブル処方群の 52 週までの評価では、309～336 日の被験者が最も多く、36.2%であった。本剤フレキシブル処方群で長期治療期へ移行した被験者のみでは 309～336 日の被験者が最も多く、64.4%であった。

治験薬の投与錠数（平均値±SD）に関する 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 錠であり、群間で大きな差は無かった。長期治療期を含む 52 週間では、本剤フレキシブル処方群で 245.3±100.5 錠であった。本剤フレキシブル処方群で長期治療期へ移行した被験者のみにおける治験薬の投与錠数は、328.8±23.5 錠であった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6/4）。

2.7.6.3.2.3.2 有害事象の要約

有害事象のうち、治験薬の初回投与後から最終投与の 38 日後までに発現又は悪化したあらゆる事象を TEAE とした。有害事象は MedDRA version 18.0 で読み替えた。

24 週間の治療期における TEAE の要約及び有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.6.3- 13 及び付表 2.7.6.3.a.1- 44 に示し、長期治療期を含む 52 週間における TEAE の要約及び有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.6.3- 14 及び付表 2.7.6.3.a.1- 45 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）に、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）に認められた。両群とも、すべての TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度の 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 は本剤フレキシブル処方群で 1.0%（1/105 例）に、本剤 28 日間周期処方群で 5.6%（6/107 例）に認められた。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）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。

2.7.6.3

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 30 of 44

表 2.7.6.3- 13 TEAE の要約（24 週、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 2.7.6.3- 14 TEAE の要約（52 週、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

2.7.6.3.2.3.3 TEAE

(1) TEAE

24 週間の治療期において、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.3- 15 に、長期治療期を含む 52 週間において、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.3- 16 に示す。すべての TEAE を付表 2.7.6.3.a.1- 46（24 週）及び付表 2.7.6.3.a.1- 47（52 週）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。

長期治療期を含む 52 週間において、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 2.7.6.3- 15 いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した TEAE（24 週、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

表 2.7.6.3- 16 いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した TEAE（52 週、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		99 (94.3%)	97 (90.7%)	196 (92.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	27 (25.7%)	25 (23.4%)	52 (24.5%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (2.9%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Dental caries	齲歯	3 (2.9%)	2 (1.9%)	5 (2.4%)
Diarrhoea	下痢	2 (1.9%)	4 (3.7%)	6 (2.8%)
Gastritis	胃炎	3 (2.9%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Nausea	悪心	12 (11.4%)	8 (7.5%)	20 (9.4%)
Stomatitis	口内炎	1 (1.0%)	5 (4.7%)	6 (2.8%)
Toothache	歯痛	3 (2.9%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	15 (14.3%)	9 (8.4%)	24 (11.3%)
Malaise	倦怠感	4 (3.8%)	4 (3.7%)	8 (3.8%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (3.8%)	4 (3.7%)	8 (3.8%)
Pyrexia	発熱	4 (3.8%)	0	4 (1.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	55 (52.4%)	46 (43.0%)	101 (47.6%)
Bronchitis	気管支炎	3 (2.9%)	0	3 (1.4%)
Gastroenteritis	胃腸炎	13 (12.4%)	9 (8.4%)	22 (10.4%)
Influenza	インフルエンザ	4 (3.8%)	2 (1.9%)	6 (2.8%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	33 (31.4%)	27 (25.2%)	60 (28.3%)
Pharyngitis	咽頭炎	9 (8.6%)	7 (6.5%)	16 (7.5%)
Tonsillitis	扁桃炎	3 (2.9%)	0	3 (1.4%)
Investigations	臨床検査	37 (35.2%)	34 (31.8%)	71 (33.5%)
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	26 (24.8%)	19 (17.8%)	45 (21.2%)
Protein S decreased	プロテインS減少	4 (3.8%)	2 (1.9%)	6 (2.8%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	13 (12.4%)	14 (13.1%)	27 (12.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	14 (13.3%)	8 (7.5%)	22 (10.4%)
Back pain	背部痛	5 (4.8%)	3 (2.8%)	8 (3.8%)
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）	3 (2.9%)	3 (2.8%)	6 (2.8%)
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	32 (30.5%)	28 (26.2%)	60 (28.3%)
Dizziness	浮動性めまい	5 (4.8%)	3 (2.8%)	8 (3.8%)
Headache	頭痛	26 (24.8%)	22 (20.6%)	48 (22.6%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	62 (59.0%)	47 (43.9%)	109 (51.4%)
Breast pain	乳房痛	2 (1.9%)	4 (3.7%)	6 (2.8%)
Genital haemorrhage	性器出血	40 (38.1%)	28 (26.2%)	68 (32.1%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	15 (14.3%)	13 (12.1%)	28 (13.2%)

表 2.7.6.3- 16 いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した TEAE（52 週、SAF）（続き）

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%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (9.5%)	2 (1.9%)	12 (5.7%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (3.8%)	2 (1.9%)	6 (2.8%)

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 14.6.1/4

(2) 治験薬と関連のある TEAE

24 週間の治療期において、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.3- 17 に、長期治療期を含む 52 週間において、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.3- 18 に示す。すべての治験薬と関連のある TEAE を付表 2.7.6.3.a.1- 46（24 週）及び付表 2.7.6.3.a.1- 47（52 週）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。

長期治療期を含む 52 週間において、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 2.7.6.3- 17 いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある TEAE（24 週、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		73 (69.5%)	76 (71.0%)	149 (70.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (11.4%)	12 (11.2%)	24 (11.3%)
Nausea	悪心	10 (9.5%)	7 (6.5%)	17 (8.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (8.6%)	7 (6.5%)	16 (7.5%)
Malaise	倦怠感	4 (3.8%)	4 (3.7%)	8 (3.8%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.9%)	3 (2.8%)	6 (2.8%)
Investigations	臨床検査	29 (27.6%)	29 (27.1%)	58 (27.4%)
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%)	18 (16.8%)	39 (18.4%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	8 (7.6%)	10 (9.3%)	18 (8.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	12 (11.4%)	17 (15.9%)	29 (13.7%)
Headache	頭痛	9 (8.6%)	14 (13.1%)	23 (10.8%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	53 (50.5%)	44 (41.1%)	97 (45.8%)
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%)

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 14.3.1/6

表 2.7.6.3- 18 いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した治験薬と関連のある TEAE（52 週、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		80 (76.2%)	77 (72.0%)	157 (74.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (11.4%)	12 (11.2%)	24 (11.3%)
Nausea	悪心	10 (9.5%)	7 (6.5%)	17 (8.0%)
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%)	7 (6.5%)	18 (8.5%)
Malaise	倦怠感	4 (3.8%)	4 (3.7%)	8 (3.8%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (3.8%)	3 (2.8%)	7 (3.3%)
Investigations	臨床検査	35 (33.3%)	29 (27.1%)	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	26 (24.8%)	18 (16.8%)	44 (20.8%)
Protein S decreased	プロテインS減少	4 (3.8%)	1 (0.9%)	5 (2.4%)
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%)	10 (9.3%)	19 (9.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	14 (13.3%)	17 (15.9%)	31 (14.6%)
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.9%)	2 (1.9%)	5 (2.4%)
Headache	頭痛	10 (9.5%)	14 (13.1%)	24 (11.3%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	59 (56.2%)	46 (43.0%)	105 (49.5%)
Breast pain	乳房痛	2 (1.9%)	4 (3.7%)	6 (2.8%)
Genital haemorrhage	性器出血	40 (38.1%)	28 (26.2%)	68 (32.1%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	15 (14.3%)	13 (12.1%)	28 (13.2%)

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 14.6.1/6

(3) 重症度別 TEAE

24 週間の治療期に発現した 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：88.6%（93 例）、本剤 28 日間周期処方群：86.9%（93 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本剤 28 日間周期処方群でそれぞれ 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 週間においても、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 は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.1/12）。

2.7.6.3.2.3.4 死亡に至った有害事象

本試験において、死亡例は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.2/1、14.6.2/1）。

2.7.6.3.2.3.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.3- 19（24 週）及び表 2.7.6.3- 20（52 週）に示す。また、重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.3.a.2 に示し、重篤な有害事象を発現した被験者におけるすべての有害事象の一覧を付表 2.7.6.3.a.1- 48 に示す。

24 週間の治療期において、重篤な TEAE が 1 例に認められ、TEAE 以外の重篤な有害事象が 1 例に認められた。重篤な TEAE は、本剤 28 日間周期処方群の 1 例に認められたてんかんであり、治験薬との関連性はなしと判断された。

長期治療期を含む 52 週間では、長期治療期において本剤フレキシブル処方群の 1 例に重篤な TEAE として虫垂炎が認められた。本事象は治験薬との関連性はなしと判断された。

表 2.7.6.3- 19 重篤な有害事象一覧（24 週、SAF）

Treatment group	Unique Subject Identifier/Age/ Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Intensity	Related to study drug	Related to protocol-required procedure	Reason for seriousness	Onset/stop date (study day)	Duration (days)	Action taken	Other specific treatment of adverse event	Outcome/ specify
BAY 86-5300 (flexible extended regimen)	161142000400 02/26/F/A	Reproductive system and breast disorders/Ovarian haemorrhage（卵巣出血）/right ovarian haemorrhage	N	MODERATE	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	05SEP2013/-40, 08SEP2013/-37	4	NOT APPLICABLE		RECOVERED/ RESOLVED
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)	161142000200 37/26/F/A	Nervous system disorders/Epilepsy（てんかん）/Epilepsy seizure	Y	MODERATE	N	N	Other Medically Important Serious Event	31MAR2014/13, 31MAR2014/13	1	DOSE NOT CHANGED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED

AE: adverse event, SOC: system organ class

A = Asian, F = female

MedDRA version 18.0

If AE started on or before end of drug administration, study day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset date of AE minus medication start date) plus 1 day.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.2/2

表 2.7.6.3- 20 重篤な有害事象一覧（52 週、SAF）

	Unique Subject Identifier/Age/ Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Intensity	Related to study drug	Related to protocol - required procedure	Reason for seriousness	Onset/stop date (study day)	Duration (days)	Action taken	Other specific treatment of adverse event	Outcome/ specify	Occurred after entering long-term treatment phase
BAY 86-5300 (flexible extended regimen)	161142000400 02/26/F/A	Reproductive system and breast disorders/Ovarian haemorrhage（卵巣出血）/right ovarian haemorrhage	N	MODERATE	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	05SEP2013/-40, 08SEP2013/-37	4	NOT APPLICABLE		RECOVERED/ RESOLVED	
	161142000600 20/22/F/A	Infections and infestations/Appendicitis（虫垂炎）/Acute appendicitis	Y	MODERATE	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	16MAR2015 /357, ---------/		NOT APPLICABLE	OTHER	RECOVERING/ RESOLVING	Y
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)	161142000200 37/26/F/A	Nervous system disorders/Epilepsy（てんかん）/Epilepsy seizure	Y	MODERATE	N	N	Other Medically Important Serious Event	31MAR2014 /13, 31MAR2014 /13	1	DOSE NOT CHANGED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED	

AE: adverse event, SOC: system organ class

A = Asian, F = female

MedDRA version 18.0

If AE started on or before end of drug administration, study day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset date of AE minus medication start date) plus 1 day.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.2/2

2.7.6.3.2.3.6 その他の重要な有害事象

(1) 治験薬の投与中止に至った TEAE

24 週間の治療期において、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 1.0%（1 例）及び本剤 28 日間周期処方群 5.6%（6 例）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、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、末梢性浮腫が各 0.9%（1 例）であった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.1/11）。

長期治療期を含む 52 週間では、本剤フレキシブル処方群における治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 24 週間の治療期と同様であった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.1/11）。

2.7.6.3.2.4 妊娠検査

いずれの投与群でも、24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間に、妊娠検査が陽性となった被験者はいなかった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.3/1、14.6.3/1）。

2.7.6.3.2.5 臨床検査

24 週間の治療期において、臨床検査値が異常高値及び異常低値を示した被験者の割合をそれぞれ付表 2.7.6.3.a.1- 49 及び付表 2.7.6.3.a.1- 51 に示す。長期治療期を含む 52 週間において、臨床検査値が異常高値及び異常低値を示した被験者の割合をそれぞれ付表 2.7.6.3.a.1- 50 及び付表 2.7.6.3.a.1- 52 に示す。

24 週間の治療期において、異常高値を示した被験者の割合に群間で差は無かった。いずれかの投与群で異常高値を示した被験者の割合が 20%以上の臨床検査項目は、トリグリセリド（本剤フレキシブル処方群 33.0%、本剤 28 日間周期処方群 18.2%）、HDL コレステロール（本剤フレキシブル処方群 20.0%、本剤 28 日間周期処方群 16.3%）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体（本剤フレキシブル処方群 38.3%、本剤 28 日間周期処方群 30.4%）、D ダイマー（本剤フレキシブル処方群 21.2%、本剤 28 日間周期処方群 16.8%）、プラスミノーゲン活性（本剤フレキシブル処方群 91.6%、本剤 28 日間周期処方群 81.4%）及びプロテイン C（本剤フレキシブル処方群 27.5%、本剤 28 日間周期処方群 23.8%）であった。

長期治療期を含む 52 週間において、本剤フレキシブル処方群で異常高値を示した被験者の割合が 20%以上の臨床検査項目は、トリグリセリド（42.0%）、HDL コレステロール（27.0%）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体（41.5%）、フィブリノーゲン（21.0%）、D ダイマー（21.2%）、プラスミノーゲン活性（92.6%）及びプロテイン C（33.3%）であった。

24 週間の治療期において、異常低値を示した被験者の割合に群間で差は無かった。いずれかの投与群で異常低値を示した被験者の割合が 20%以上の臨床検査項目はアルカリホスファターゼ（本剤フレキシブル処方群 26.7%、本剤 28 日間周期処方群 17.8%）、鉄（本剤フレキシブル処方群 25.8%、本剤 28 日間周期処方群 19.8%）、活性化部分トロンボプラスチン時間（本剤フレキシブル処方群 23.0%、本剤 28 日間周期処方群 22.8%）及びプロテイン S（本剤フレキシブル処方群 23.3%、本剤 28 日間周期処方群 11.0%）であった。

長期治療期を含む 52 週間において、本剤フレキシブル処方群で異常低値を示した被験者の割合が 20%以上の臨床検査項目は、アルカリホスファターゼ（28.7%）、鉄（32.6%）、活性化部分トロンボプラスチン時間（28.0%）及びプロテイン S(28.2%)であった。

2.7.6.3.2.6 尿検査

24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間において、尿検査の項目に、臨床的に問題となる変化は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.4/40、14.6.4/40）。

2.7.6.3.2.7 バイタルサイン、体重、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.3.2.7.1 バイタルサイン及び体重

24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間において、両群共に、バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び体重に臨床的に問題となる変化は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.5/1～14.3.5/4、14.6.5/1～14.6.5/4）。

2.7.6.3.2.7.2 その他の安全性評価

2.7.6.3.2.7.2.1 婦人科的検査（乳房検査、双合診、TVUS）

24 週間の治療期において、婦人科的検査で臨床的に重要な所見が認められた被験者は、乳房検査では、来院 1（ベースライン）で本剤フレキシブル処方群 3 例及び本剤 28 日間周期処方群 5 例、来院 10 又は中止時でそれぞれ 6 例及び 7 例であった。双合診では、来院 1（ベースライン）でそれぞれ 17 例及び 19 例、来院 10 又は中止時でそれぞれ 10 例及び 8 例であった。TVUS では、来院 1（ベースライン）でそれぞれ 24 例及び 28 例、来院 10 又は中止時でそれぞれ 22 例及び 25 例であった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.5/5、14.3.5/6、14.3.5/7）。

長期治療期を含む 52 週間では、本剤フレキシブル処方群において婦人科的検査で臨床的に重要な所見が認められた被験者は、乳房検査では、来院 1（ベースライン）で 3 例、来院 17 又は中止時（長期治療期）で 3 例、双合診では、来院 1（ベースライン）で 17 例、来院 17 又は中止時（長期治療期）で 2 例、TVUS では、来院 1（ベースライン）で 24 例、来院 17 又は中止時（長期治療期）で 15 例であった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.5/5、14.6.5/6、14.6.5/7）。

2.7.6.3.2.7.2.2 骨密度検査（DXA）

24 週間の治療期において、両群共に、来院 10 又は中止時の骨密度検査に来院 4（ベースライン）からの大きな変化は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.5/8）。

長期治療期を含む 52 週間においても、本剤フレキシブル処方群で、来院 17 又は中止時（長期治療期）に来院 4（ベースライン）からの大きな変化は認められなかった（5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.5/8）。

2.7.6.3.2.7.2.3 月経再来までの日数

24 週間の治療期及び長期治療期を含む 52 週間における、治験薬投与終了後から月経再来までの期間をそれぞれ付表 2.7.6.3.a.1- 53 及び付表 2.7.6.3.a.1- 54 に示す。

24 週間の治療期において、治験薬投与終了後から月経再来までの期間（平均値±SD）は、本剤フレキシブル処方群で 33.3±7.6 日、本剤 28 日間周期処方群で 31.9±7.7 日であった。

長期治療期を含む 52 週間において、本剤フレキシブル処方群では、治験薬投与終了後から月経再来までの期間（平均値±SD）は 34.5±7.7 日であった。

2.7.6.3.3 結論

(1) 有効性の結論

- 主要評価項目である 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」（平均値±SD）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く（p＝0.0300、t 検定）、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が検証された。

- この結果は、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」、「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」のいずれの評価においても、本剤フレキシブル処方群での骨盤痛又は月経痛を伴う日数の平均値が本剤 28 日間周期処方群を数値的に下回っていた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、「全治療期間中、出血及び点状出血のあった日数」では、本剤フレキシブル処方群と本剤 28 日間周期処方群で差は認められなかった。一方、本剤フレキシブル処方群での「全治療期間中、出血（点状出血を除く）のあった日数」の平均値は本剤 28 日間周期処方群を数値的に下回っており、「全治療期間中、点状出血のあった日数」の平均値は本剤 28 日間周期処方群を数値的に上回っていた。また、本剤フレキシブル処方群での「出血／点状出血事象の回数」の平均値は、本剤 28 日間周期処方群を数値的に下回っており、「平均期間、最長期間及び期間の範囲」の平均値は、本剤 28 日間周期処方群を数値的に上回っていた。「点状出血事象の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲」については群間で差は認められなかった。

- 一方、消退出血に伴う月経痛の症状の緩和に関しては、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」の結果から、処方によらず本剤投与により月経困難症スコア及び VAS 値にはベースラインからの顕著な低下が認められ、本剤フレキシブル処方は、従来の本剤 28 日間周期処方に匹敵する月経困難症症状の緩和効果を持つことが示された。このことは、「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」の評価において、いずれの処方でも卵胞の発育及び排卵を抑制する効果が示唆されたこと、並びに「子宮内膜厚」の評価におい

て、いずれの処方でも子宮内膜を菲薄化する効果があることが示されたことからも裏付けられた。

- 副次評価項目である「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」では、「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」及び「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」のいずれの評価においても、本剤フレキシブル処方群の日数の平均値は本剤 28 日間周期処方群を数値的に下回っており、より好ましい結果が示された。

- 更に、副次評価項目である「治療の評価に関する項目」では、「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）」のいずれの評価においても、本剤フレキシブル処方群での「著明な改善」及び「大変満足」であった被験者の割合は、それぞれ本剤 28 日間周期処方群を数値的に上回っており、より好ましい結果が示された。

以上より、本剤フレキシブル処方は、本剤 28 日間周期処方に比べ、月経困難症の症状に対しては同程度の緩和効果を示し、更に症状の頻度を低減する効果が確認されたことから、月経困難症患者の治療中の負担を軽減できる可能性が示された。

(2) 安全性の結論

- TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合

    - 24 週間の治療期における 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 91.4%（96/105 例）及び 90.7%（97/107 例）であり、群間で大きな差は無かった。本剤フレキシブル処方群において、長期治療期を含む 52 週間における TEAE の発現割合は 94.3%（99/105 例）であり、24 週の結果と同様であった。

    - 24 週間の治療期における治験薬と関連のある 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 69.5%（73/105 例）及び 71.0%（76/107 例）であり、群間で大きな差は無かった。本剤フレキシブル処方群において、長期治療期を含む 52 週間における治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 76.2%（80/105 例）であり、24 週の結果と同様であった。

- よく見られる TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE

    - 24 週間の治療期において、20%以上の被験者に認められた TEAE は、本剤フレキシブル処方群で性器出血 35.2%（37 例）、頭痛 21.9%（23 例）、鼻咽頭炎 21.0%（22 例）及びプラスミノーゲン増加 20.0%（21 例）、本剤 28 日間周期処方群で性器出血 26.2%（28 例）、鼻咽頭炎 25.2%（27 例）、頭痛 20.6%（22 例）であった。本剤フレキシブル処方群において、長期治療期を含む 52 週間で 20%以上の被験者に認められた 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）であった。TEAE の種類及び発現割合に、群間で大きな差は認められなかった。

    - 24 週間の治療期において、10%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある TEAE は、本剤フレキシブル処方群で性器出血 35.2%（37 例）、プラスミノーゲン増加

20.0%（21 例）及び不正子宮出血 11.4%（12 例）、本剤 28 日間周期処方群で性器出血 26.2%（28 例）、プラスミノーゲン増加 16.8%（18 例）、頭痛 13.1%（14 例）及び不正子宮出血 11.2%（12 例）であった。本剤フレキシブル処方群において、長期治療期を含む 52 週間で 10%以上の被験者に認められた TEAE は、性器出血 38.1%（40 例）、プラスミノーゲン増加 24.8%（26 例）及び不正子宮出血 14.3%（15 例）であった。TEAE の種類及び発現割合に、群間で大きな差は認められなかった。

- 死亡した被験者はいなかった。24 週間の治療期において、本剤 28 日間周期処方群の 1 例に重篤な TEAE（てんかん）が認められた。長期治療期を含む 52 週間では、長期治療期において本剤フレキシブル処方群の 1 例に重篤な TEAE（虫垂炎）が認められた。いずれの事象も治験薬との関連性はなしと判断された。

- 24 週間の治療期において、本剤フレキシブル処方群での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合〔1.0%（1 例）〕は、本剤 28 日間周期処方群〔5.6%（6 例）〕に比べ低い傾向を示した。本剤フレキシブル処方群において、長期治療期を含む 52 週間での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 24 週の結果と同様であった。

- 臨床検査

    - 24 週間の治療期において、異常高値を示した被験者の割合及び異常低値を示した被験者の割合に群間で差は無かった。

    - 尿検査、バイタルサイン、体重、身体的所見及び他の安全性の評価項目（婦人科的検査、骨密度検査、月経再来）に、医学的に重要な異常は認められなかった。

全般的な TEAE の発現プロファイル、よく見られる TEAE、治験薬と関連のある TEAE、死亡及び重篤な TEAE、並びに治験薬の投与中止に至った TEAE について、種類及び発現割合に、本剤フレキシブル処方群及び本剤 28 日間周期処方群で大きな差は認められず、臨床検査の結果についても大きな差は認められなかったことから、本剤フレキシブル処方の月経困難症患者における安全性プロファイルは、28 日間周期処方と同様であると考えられた。

(3) 全体的結論

本剤フレキシブル処方は、本剤 28 日間周期処方に比べ、月経困難症患者の治療中の負担を軽減できる可能性が示された。また、本剤フレキシブル処方で認められた有害事象は、本剤 28 日間周期処方で認められたものと同様であった。

以上より、月経困難症患者に対する本剤のフレキシブル処方の有効性と安全性が示された。

2.7.6.3.a 付録

2.7.6.3.a.1 付表 4
付表 2.7.6.3.a.1- 1 試験スケジュール（長期治療期に参加しない被験者） 4
付表 2.7.6.3.a.1- 2 試験スケジュール（長期治療期に参加する被験者） 6
付表 2.7.6.3.a.1- 3 解析対象集団（52 週） 8
付表 2.7.6.3.a.1- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（52 週、FAS） 9
付表 2.7.6.3.a.1- 5 病歴（24 週、FAS） 12
付表 2.7.6.3.a.1- 6 前治療薬（24 週、FAS） 16
付表 2.7.6.3.a.1- 7 併用薬（24 週、FAS） 17
付表 2.7.6.3.a.1- 8 併用薬（52 週、FAS） 19
付表 2.7.6.3.a.1- 9 服薬遵守率（24 週、FAS） 21
付表 2.7.6.3.a.1- 10 服薬遵守率（52 週、FAS） 21
付表 2.7.6.3.a.1- 11 月経困難症スコアのベースラインからの変化（24 週、FAS） 22
付表 2.7.6.3.a.1- 12 月経困難症スコアのベースラインからの変化（52 週、FAS） 23
付表 2.7.6.3.a.1- 13 VAS 値のベースラインからの変化（24 週、FAS） 24
付表 2.7.6.3.a.1- 14 VAS 値のベースラインからの変化（52 週、FAS） 25
付図 2.7.6.3.a.1- 1 VAS 値（平均値±標準偏差）の経時的推移（24 週、FAS） 26
付図 2.7.6.3.a.1- 2 VAS 値（平均値±標準偏差）の経時的推移（52 週、FAS） 27
付表 2.7.6.3.a.1- 15 140 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（24 週、FAS） 28
付表 2.7.6.3.a.1- 16 140 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）（24 週、FAS） 28
付表 2.7.6.3.a.1- 17 140 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（24 週、FAS） 28
付表 2.7.6.3.a.1- 18 140 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（24 週、FAS） 28
付表 2.7.6.3.a.1- 19 140 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（24 週、FAS） 29
付表 2.7.6.3.a.1- 20 140 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（24 週、FAS） 29
付表 2.7.6.3.a.1- 21 全治療期間中、出血及び点状出血のあった日数（24 週、FAS） 29

付表 2.7.6.3.a.1- 22 全治療期間中、出血及び点状出血のあった日数（52週、FAS） 30
付表 2.7.6.3.a.1- 23 全治療期間中、出血（点状出血を除く）のあった日数（24週、FAS） 30
付表 2.7.6.3.a.1- 24 全治療期間中、出血（点状出血を除く）のあった日数（52週、FAS） 30
付表 2.7.6.3.a.1- 25 全治療期間中、点状出血のあった日数（24週、FAS） .. 30
付表 2.7.6.3.a.1- 26 全治療期間中、点状出血のあった日数（52週、FAS） .. 30
付表 2.7.6.3.a.1- 27 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（24週、FAS） 31
付表 2.7.6.3.a.1- 28 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（52週、FAS） 31
付表 2.7.6.3.a.1- 29 点状出血事象の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲（24週、FAS） 32
付表 2.7.6.3.a.1- 30 点状出血事象の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲（52週、FAS） 32
付表 2.7.6.3.a.1- 31 血清エストラジオール濃度（pg/mL）（24週、FAS） ... 33
付表 2.7.6.3.a.1- 32 血清エストラジオール濃度が27.2pg/mL以上の被験者の割合（24週、FAS） 33
付表 2.7.6.3.a.1- 33 血清プロゲステロン濃度（ng/mL）（24週、FAS） 33
付表 2.7.6.3.a.1- 34 血清プロゲステロン濃度が1.57ng/mL以上の被験者の割合（24週、FAS） 34
付表 2.7.6.3.a.1- 35 子宮内膜厚（mm）（24週、FAS） 34
付表 2.7.6.3.a.1- 36 臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕（24週、FAS） 34
付表 2.7.6.3.a.1- 37 臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕（52週、FAS） 35
付表 2.7.6.3.a.1- 38 臨床的全般満足度（被験者の評価）（24週、FAS） 35
付表 2.7.6.3.a.1- 39 臨床的全般満足度（被験者の評価）（52週、FAS） 35
付表 2.7.6.3.a.1- 40 治験薬の投与期間（24週、SAF） 36
付表 2.7.6.3.a.1- 41 治験薬の投与期間（52週、SAF） 37
付表 2.7.6.3.a.1- 42 治験薬の投与錠数（24週、SAF） 37
付表 2.7.6.3.a.1- 43 治験薬の投与錠数（52週、SAF） 38
付表 2.7.6.3.a.1- 44 有害事象の要約（24週、SAF） 38
付表 2.7.6.3.a.1- 45 有害事象の要約（52週、SAF） 39
付表 2.7.6.3.a.1- 46 TEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（24週、SAF） 40
付表 2.7.6.3.a.1- 47 TEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（52週）（本剤フレキシブル処方群、SAF） 46
付表 2.7.6.3.a.1- 48 重篤な有害事象を発現した被験者におけるすべての有害事象の一覧（52週、SAF） 50

付表 2.7.6.3.a.1- 49 臨床検査値が異常高値を示した被験者の割合（24 週、SAF）..... 52
付表 2.7.6.3.a.1- 50 臨床検査値が異常高値を示した被験者の割合（52 週、SAF）..... 53
付表 2.7.6.3.a.1- 51 臨床検査値が異常低値を示した被験者の割合（24 週、SAF）..... 54
付表 2.7.6.3.a.1- 52 臨床検査値が異常低値を示した被験者の割合（52 週、SAF）..... 55
付表 2.7.6.3.a.1- 53 月経再来までの日数（24 週、SAF）..... 56
付表 2.7.6.3.a.1- 54 月経再来までの日数（52 週、SAF）..... 56
2.7.6.3.a.2 重篤な有害事象の叙述..... 57
2.7.6.3.a.2.1 被験者番号 16114-200040002..... 57
2.7.6.3.a.2.2 被験者番号 16114-200060020..... 60
2.7.6.3.a.2.3 被験者番号 16114-200020037..... 63

2.7.6.3.a.1 付表

付表 2.7.6.3.a.1- 1 試験スケジュール（長期治療期に参加しない被験者）

		治験期間												追跡調査[a]
		ベースライン観察期				治療期						追跡観察期		
来院[b]		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10[c]	1[d]	2[d]	
患者の同意取得		○												
被験者識別番号の割当て		○												
人口統計学的特性		○												
月経困難症の診断		○												
病歴		○												
妊娠歴及び月経歴		○												
喫煙歴		○												
月経[e]		○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f]
血清エストラジオール濃度				○						○				
血清プロゲステロン濃度					○					○				
血清中薬物濃度測定（DRSP）								○		○				
子宮内膜厚					○					○				
骨密度検査[g]					(○)						(○)			
臨床的全般改善度／満足度											○			
バイタルサイン（身長[h]、体重、BMI[h]、血圧、脈拍数）		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f]
臨床検査	血液学	○			○	○	○				○	(○)[i]		(○)[f]
	血液生化学													
	尿													
婦人科的検査	乳房検査	○[j]									○	(○)[i]		(○)[f]
	双合診	○									○	(○)[i]		(○)[f]
	経腟超音波検査	○									○	(○)[i]		(○)[f]
	子宮頸部細胞診[l]	○[h]												
抗リン脂質抗体検査		○												
妊娠検査		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f]
適格性の確認		○	○	○	○									
治験薬の割付					○									
治験薬の交付					○	○	○	○	○	○				
治験薬の回収											○	(○)[k]		
患者日誌の配布		○												
患者日誌の確認			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f]
患者日誌の回収													○	(○)[f]
有害事象		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f]
併用薬[m]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f]
次回来院日の確認		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f]	(○)[f]

DRSP: drospirenone, BMI: body mass index

追跡観察期1： 投与終了後の消退出血を確認する、追跡観察期2：月経の再来を確認する

a) 追跡観察期2（追跡観察期）に月経再来が認められない場合は、月経再来終了後に再来院させる

b) 来院2、3：次の月経終了後、1週間以内のなるべく早い日に来院、来院4：今回の月経周期の月経開始後20日目から次回月経の開始までに来院、来院5：来院4から28±14日後、来院6：来院4から56±14日後、来院7：来院4から84±14日後、来院8：来院4から112±14日後、来院9：来院4から140±14日後、来院10：来院4から168＋14日後、追跡観察期1：治験薬投与終了後1回目の出血事象が終了した後、1週間以内のなるべく早い日に行う。治験薬投与終了後8日以内に消退出血が開始しない場合は、消退出血を認めなくても、投与終了後9日目から15日目までに来院させる。追跡観察期2：治験薬投与終了後2回目の出血事象が終了した後、1 週間以内のなるべく早い日に行う。消退出血終了後、38 日以内に月経が開始しない場合は、その後39日目から45日目までに被験者を来院させる。追跡観察期1で消退出血が認められず、治験薬投与終了後から46日以内に出血事象が認められない場合は、その後47日目から52日目までに来院させる。

c) 来院10又は投与中止時来院

d) 追跡観察期1、追跡観察期2

e) 月経周期は来院1～3のみで確認。来院5～追跡観察期1では消退出血、追跡観察期2及び追跡調査では月経再来を確認する。

f) 必要があれば実施する

g) 2重エネルギーX線吸収測定法（DXA）が設置されている検査可能な治験実施医療機関でのみ実施する

h) 来院1のみ実施する

i) 来院10以降も投与を継続した被験者のみ実施する

j) 3ヵ月以内のデータが存在する場合には、新たに実施する必要はない

k) 該当する場合は実施する

l) 6ヵ月以内の検査結果が存在すれば、実施する必要なし

m) 来院1：前治療薬及び併用薬、来院2～追跡観察期2：併用薬

付表 2.7.6.3.a.1- 2 試験スケジュール（長期治療期に参加する被験者）

		治験期間																			追跡調査[a]
		ベースライン観察期				治療期						長期治療期							追跡観察期		
来院[b]		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17[c]	1[d]	2[d]	
患者の同意取得		○									○										
被験者識別番号の割当て		○																			
人口統計学的特性		○																			
月経困難症の診断		○																			
病歴		○																			
妊娠歴及び月経歴		○																			
喫煙歴		○																			
月経[e]		○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f]
血清エストラジオール濃度				○						○											
血清プロゲステロン濃度					○					○											
血清中薬物濃度測定（DRSP）								○		○											
子宮内膜厚					○					○								○			
骨密度検査[g]					(○)						(○)							(○)			
臨床的全般改善度／満足度											○							○			
バイタルサイン（身長[h]、体重、BMI[h]、血圧、脈拍数）		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f]
臨床検査	血液学 血液生化学 尿	○			○	○	○				○			○				○	(○)[i]		(○)[f]
婦人科的検査	乳房検査	○[j]									○							○	(○)[i]		(○)[f]
	双合診	○									○							○	(○)[i]		(○)[f]
	経腟超音波検査	○									○							○	(○)[i]		(○)[f]
	子宮頸部細胞診[l]	○[h]																			
抗リン脂質抗体検査		○																			
妊娠検査		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f]
適格性の確認		○	○	○	○																
治験薬の割付					○																
治験薬の交付					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
治験薬の回収																		○	(○)[k]		
患者日誌の配布		○																			
患者日誌の確認			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f]

付表 2.7.6.3.a.1- 2 試験スケジュール（長期治療期に参加する被験者）（続き）

	治験期間																			追跡調査[a)]
	ベースライン観察期				治療期						長期治療期							追跡観察期		
患者日誌の回収																			○	(○)[f)]
有害事象	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f)]
併用薬[m)]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f)]
次回来院日の確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)[f)]	(○)[f)]

DRSP: drospirenone, BMI: body mass index

追跡観察期 1： 投与終了後の消退出血を確認する、追跡観察期 2：月経の再来を確認する

a) 追跡観察期 2（追跡観察期）に月経再来が認められない場合は、月経再来終了後に再来院させる

b) 来院 2、3：次の月経終了後、1 週間以内のなるべく早い日に来院、来院 4：今回の月経周期の月経開始後 20 日目から次回月経の開始までに来院、来院 5：来院 4 から 28±14 日後、来院 6：来院 4 から 56±14 日後、来院 7：来院 4 から 84±14 日後、来院 8：来院 4 から 112±14 日後、来院 9：来院 4 から 140±14 日後、来院 10：来院 4 から 168＋14 日後、来院 11：来院 4 から 196±14 日後、来院 12：来院 4 から 224±14 日後、来院 13：来院 4 から 252±14 日後、来院 14：来院 4 から 280±14 日後、来院 15：来院 4 から 308±14 日後、来院 16：来院 4 から 336±14 日後、来院 17：来院 4 から 364±14 日後、追跡観察期 1：治験薬投与終了後 1 回目の出血事象が終了した後、1 週間以内のなるべく早い日に行う。治験薬投与終了後 8 日以内に消退出血が開始しない場合は、消退出血を認めなくても、投与終了後 9 日目から 15 日目までに来院させる。追跡観察期 2：治験薬投与終了後 2 回目の出血事象が終了した後、1 週間以内のなるべく早い日に行う。消退出血終了後、38 日以内に月経が開始しない場合は、その後 39 日目から 45 日目までに被験者を来院させる。追跡観察期 1 で消退出血が認められず、治験薬投与終了後から 46 日以内に出血事象が認められない場合は、その後 47 日目から 52 日目までに来院させる。

c) 来院 17 又は投与中止時来院

d) 追跡観察期 1、追跡観察期 2

e) 月経周期は来院 1～3 のみで確認。来院 5～追跡観察期 1 では消退出血、追跡観察期 2 及び追跡調査では月経再来を確認する。

f) 必要があれば実施する

g) 2 重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）が設置されている検査可能な治験実施医療機関でのみ実施する

h) 来院 1 のみ実施する

i) 来院 17 以降も投与を継続した被験者のみ実施する

j) 3 ヵ月以内のデータが存在する場合には、新たに実施する必要はない

k) 該当する場合は実施する

l) 6 ヵ月以内の検査結果が存在すれば、実施する必要なし

m) 来院 1：前治療薬及び併用薬、来院 2～追跡観察期 2：併用薬

付表 2.7.6.3.a.1- 3 解析対象集団（52 週）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=108 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=108 (100%)	Total N=216 (100%)
Subjects valid for safety analysis	105 (97.2%)	107 (99.1%)	212 (98.1%)
Subjects valid for FAS analysis	105 (97.2%)	107 (99.1%)	212 (98.1%)
Subjects valid for per protocol analysis	101 (93.5%)	101 (93.5%)	202 (93.5%)
Excluded from safety analysis	3 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Subject did not take study drug, or intake unknown, and did not have one data point	3 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Excluded from FAS analysis	3 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Subject did not take study drug, or intake unknown, and did not have one data point	3 (2.8%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Excluded from per protocol analysis *	7 (6.5%)	7 (6.5%)	14 (6.5%)
Use of an exclusionary medication(s) by 24 weeks	1 (0.9%)	3 (2.8%)	4 (1.9%)
Use of the prior and concomitant medication which may have an influence on the evaluation of the efficacy during study	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.3%)
Subject has a treatment compliance of less than 80% based on first study drug intake until last study drug intake for Treatment phase	2 (1.9%)	0	2 (0.9%)
Subject has a treatment compliance of greater than 120% based on first study drug intake until last study drug intake for Treatment phase	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)
Insufficient documentation of treatment compliance	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)

FAS: full analysis set

* Including the subjects who are invalid for FAS according to protocol.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.4/4

付表 2.7.6.3.a.1- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（52 週、FAS）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
Sex			
Female	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Race			
ASIAN	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Ethnicity			
NOT HISPANIC OR LATINO	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Age (years)			
n	105	107	212
Mean	28.9	30.4	29.7
SD	6.0	6.6	6.4
Min	20	20	20
Median	28.0	30.0	29.0
Max	46	45	46
Age group			
20 - 29	62 (59.0%)	51 (47.7%)	113 (53.3%)
30 - 39	35 (33.3%)	44 (41.1%)	79 (37.3%)
40 - 49	8 (7.6%)	12 (11.2%)	20 (9.4%)
50 - 59	0	0	0
>= 60	0	0	0
Weight (kg)			
n	105	107	212
Mean	52.56	52.88	52.72
SD	7.25	7.32	7.27
Min	39.0	40.4	39.0
Median	51.10	51.50	51.10
Max	73.5	77.2	77.2
Weight group			
< 40	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
40 - 49	40 (38.1%)	43 (40.2%)	83 (39.2%)
50 - 59	48 (45.7%)	48 (44.9%)	96 (45.3%)
60 - 69	14 (13.3%)	13 (12.1%)	27 (12.7%)
70 - 79	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
>= 80	0	0	0
Height (cm)			
n	105	107	212
Mean	159.90	159.31	159.60
SD	5.14	5.39	5.27
Min	146.8	146.0	146.0
Median	160.10	158.70	159.00
Max	170.0	172.2	172.2
Body Mass Index (kg/m2)			
n	105	107	212
Mean	20.49	20.76	20.63
SD	2.53	2.56	2.54
Min	16.1	16.3	16.1
Median	20.30	20.30	20.30
Max	27.7	29.7	29.7

付表 2.7.6.3.a.1- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（52 週、FAS）（続き）

		BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	Total (N=212)
Systolic Blood Pressure (mmHg)				
n		105	107	212
Mean		108.1	110.7	109.4
SD		9.4	10.8	10.2
Min		86	84	84
Median		108.0	110.0	109.0
Max		132	136	136
Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
n		105	107	212
Mean		63.6	66.7	65.2
SD		7.5	8.9	8.3
Min		48	46	46
Median		63.0	65.0	65.0
Max		82	88	88
Smoking History				
Never		88 (83.8%)	78 (72.9%)	166 (78.3%)
Former		6 (5.7%)	16 (15.0%)	22 (10.4%)
Current		11 (10.5%)	13 (12.1%)	24 (11.3%)
Number of pregnancies	0	88 (83.8%)	76 (71.0%)	164 (77.4%)
	1	6 (5.7%)	14 (13.1%)	20 (9.4%)
	2	6 (5.7%)	9 (8.4%)	15 (7.1%)
	3	4 (3.8%)	7 (6.5%)	11 (5.2%)
	>=4	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Number of births	0	89 (84.8%)	83 (77.6%)	172 (81.1%)
	1	5 (4.8%)	9 (8.4%)	14 (6.6%)
	2	11 (10.5%)	12 (11.2%)	23 (10.8%)
	3	0	3 (2.8%)	3 (1.4%)
	>=4	0	0	0
Type of Dysmenorrhea				
Primary dysmenorrhea		75 (71.4%)	73 (68.2%)	148 (69.8%)
Secondary dysmenorrhea		30 (28.6%)	34 (31.8%)	64 (30.2%)
If secondary				
Secondary dysmenorrhea Endometriosis				
No		9 (30.0%)	13 (38.2%)	22 (34.4%)
Yes		21 (70.0%)	21 (61.8%)	42 (65.6%)
Uterine fibroids				
No		22 (73.3%)	22 (64.7%)	44 (68.8%)
Yes		8 (26.7%)	12 (35.3%)	20 (31.3%)
Adenomyosis				
No		27 (90.0%)	26 (76.5%)	53 (82.8%)
Yes		3 (10.0%)	8 (23.5%)	11 (17.2%)
Uterine Fibroid Visualized	N	97 (92.4%)	94 (87.9%)	191 (90.1%)
	Y	8 (7.6%)	13 (12.1%)	21 (9.9%)
If yes, no. of submucous	0	8 (100.0%)	13 (100.0%)	21 (100.0%)
If yes, no. of subserous	0	5 (62.5%)	6 (46.2%)	11 (52.4%)
	1	3 (37.5%)	6 (46.2%)	9 (42.9%)
	2	0	1 (7.7%)	1 (4.8%)
If yes, no. of intramural	0	2 (25.0%)	7 (53.8%)	9 (42.9%)
	1	5 (62.5%)	6 (46.2%)	11 (52.4%)
	2	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)

付表 2.7.6.3.a.1- 4 人口統計学的及びその他のベースライン特性（52 週、FAS）（続き）

		BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	Total (N=212)
Suspicion of adenomyosis	N	100 (95.2%)	99 (92.5%)	199 (93.9%)
	Y	5 (4.8%)	8 (7.5%)	13 (6.1%)
Cervical smear				
Normal or clinically insignificant cervical smear not requiring further follow-up	Y	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Anti-phospholipid antibody test				
Cardiolipin IgG Antibody	Negative	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Dilute Russell's Viper Venom Time Ratio	Negative	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
Maximum intensity of bleeding/spotting at baseline phase	None	0	0	0
	Spotting	0	0	0
	Light	0	0	0
	Normal	61 (58.1%)	59 (55.1%)	120 (56.6%)
	Heavy	44 (41.9%)	48 (44.9%)	92 (43.4%)
Number of bleeding/spotting days at baseline phase	n	105	107	212
	Mean	13.8	14.7	14.3
	SD	2.8	3.7	3.3
	Min	8	9	8
	Median	14.0	14.0	14.0
	Max	23	32	32
Number of bleeding days at baseline phase	n	105	107	212
	Mean	10.9	11.2	11.0
	SD	2.2	2.6	2.4
	Min	6	5	5
	Median	11.0	11.0	11.0
	Max	18	18	18
Number of spotting days at baseline phase	n	105	107	212
	Mean	2.9	3.6	3.3
	SD	2.2	2.8	2.5
	Min	0	0	0
	Median	2.0	3.0	3.0
	Max	10	17	17
Menstrual cycle at baseline (days)	n	105	107	212
	Mean	29.6	28.8	29.2
	SD	4.5	4.5	4.5
	Min	4	6	4
	Median	30.0	29.0	29.0
	Max	38	38	38

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

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.4/10, 14.4/12, 14.4/14, 14.4/16

付表 2.7.6.3.a.1- 5 病歴（24 週、FAS）

Primary system organ class High level term 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 medical history finding	85 (81.0%)	89 (83.2%)	174 (82.1%)
Blood and lymphatic system disorders	5 (4.8%)	9 (8.4%)	14 (6.6%)
Anaemia deficiencies	4 (3.8%)	7 (6.5%)	11 (5.2%)
Iron deficiency anaemia	4 (3.8%)	7 (6.5%)	11 (5.2%)
Anaemias NEC	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
Anaemia	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
Thrombocytoses	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Thrombocytosis	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Cardiac disorders	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Cardiac conduction disorders	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Wolff-Parkinson-White syndrome	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Endocrine disorders	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Acute and chronic thyroiditis	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Autoimmune thyroiditis	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Eye disorders	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
Lacrimation disorders	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Dry eye	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Ocular sensation disorders	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Asthenopia	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Gastrointestinal disorders	12 (11.4%)	8 (7.5%)	20 (9.4%)
Diarrhoea (excl infective)	2 (1.9%)	0	2 (0.9%)
Diarrhoea	2 (1.9%)	0	2 (0.9%)
Gastritis (excl infective)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
Chronic gastritis	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Gastritis	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Gastrointestinal and abdominal pains (excl oral and throat)	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Abdominal pain upper	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders NEC	8 (7.6%)	4 (3.7%)	12 (5.7%)
Constipation	8 (7.6%)	4 (3.7%)	12 (5.7%)
Gastrointestinal signs and symptoms NEC	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Abdominal discomfort	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Haemorrhoids and gastrointestinal varices (excl oesophageal)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Haemorrhoids	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Stomatitis and ulceration	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Stomatitis	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Immune system disorders	26 (24.8%)	39 (36.4%)	65 (30.7%)
Allergic conditions NEC	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Allergy to animal	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Atopic disorders	26 (24.8%)	39 (36.4%)	65 (30.7%)
House dust allergy	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Perennial allergy	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Seasonal allergy	25 (23.8%)	39 (36.4%)	64 (30.2%)
Infections and infestations	10 (9.5%)	14 (13.1%)	24 (11.3%)
Abdominal and gastrointestinal infections	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Gastroenteritis	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Bacterial infections NEC	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
Folliculitis	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Vaginitis bacterial	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Candida infections	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
Vulvovaginal candidiasis	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
Chlamydial infections	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
Chlamydial cervicitis	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Chlamydial infection	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

付表 2.7.6.3.a.1- 5 病歴（24 週、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term 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%)
Dental and oral soft tissue infections	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Gingivitis	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Female reproductive tract infections	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Vulvitis	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Infections NEC	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Empyema	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Lower respiratory tract and lung infections	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Bronchitis	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Mycoplasma infections	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Mycoplasma infection	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Upper respiratory tract infections	3 (2.9%)	5 (4.7%)	8 (3.8%)
Nasopharyngitis	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
Pharyngitis	0	3 (2.8%)	3 (1.4%)
Rhinitis	2 (1.9%)	0	2 (0.9%)
Urinary tract infections	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Cystitis	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Viral infections NEC	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Vestibular neuronitis	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Spinal fractures and dislocations	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Spinal compression fracture	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Investigations	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Coagulation and bleeding analyses	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (5.7%)	2 (1.9%)	8 (3.8%)
Intervertebral disc disorders NEC	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Intervertebral disc protrusion	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Joint related disorders NEC	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Rotator cuff syndrome	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue signs and symptoms NEC	5 (4.8%)	1 (0.9%)	6 (2.8%)
Musculoskeletal stiffness	5 (4.8%)	1 (0.9%)	6 (2.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	14 (13.3%)	18 (16.8%)	32 (15.1%)
Breast and nipple neoplasms benign	3 (2.9%)	4 (3.7%)	7 (3.3%)
Fibroadenoma of breast	3 (2.9%)	4 (3.7%)	7 (3.3%)
Neoplasms benign site unspecified NEC	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Adenoma benign	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Thyroid neoplasms benign	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Thyroid adenoma	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Uterine neoplasms benign	9 (8.6%)	14 (13.1%)	23 (10.8%)
Uterine leiomyoma	9 (8.6%)	14 (13.1%)	23 (10.8%)
Nervous system disorders	42 (40.0%)	52 (48.6%)	94 (44.3%)
Autonomic nervous system disorders	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Autonomic nervous system imbalance	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Headaches NEC	40 (38.1%)	52 (48.6%)	92 (43.4%)
Headache	40 (38.1%)	49 (45.8%)	89 (42.0%)
Tension headache	0	3 (2.8%)	3 (1.4%)
Migraine headaches	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
Migraine	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
Neurological signs and symptoms NEC	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Dizziness	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Seizures and seizure disorders NEC	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Epilepsy	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Psychiatric disorders	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Eating disorders NEC	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Eating disorder	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

付表 2.7.6.3.a.1- 5 病歴（24 週、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term 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%)
Renal and urinary disorders	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
Bladder and urethral symptoms	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Incontinence	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Myoneurogenic bladder disorders	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
Hypertonic bladder	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
Urinary tract lithiasis (excl renal)	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Calculus urinary	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Reproductive system and breast disorders	38 (36.2%)	41 (38.3%)	79 (37.3%)
Breast disorders NEC	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
Breast disorder	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
Cervix neoplasms	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Cervical polyp	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Menstruation and uterine bleeding NEC	12 (11.4%)	10 (9.3%)	22 (10.4%)
Premenstrual syndrome	12 (11.4%)	10 (9.3%)	22 (10.4%)
Ovarian and fallopian tube cysts and neoplasms	14 (13.3%)	11 (10.3%)	25 (11.8%)
Haemorrhagic ovarian cyst	9 (8.6%)	8 (7.5%)	17 (8.0%)
Ovarian cyst	5 (4.8%)	2 (1.9%)	7 (3.3%)
Ovarian cyst torsion	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Ovarian and fallopian tube disorders NEC	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Ovarian haemorrhage	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Reproductive tract disorders NEC (excl neoplasms)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
Genital haemorrhage	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
Uterine disorders NEC	24 (22.9%)	30 (28.0%)	54 (25.5%)
Adenomyosis	3 (2.9%)	8 (7.5%)	11 (5.2%)
Endometriosis	21 (20.0%)	24 (22.4%)	45 (21.2%)
Uterine neoplasms	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Uterine polyp	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Vulvovaginal signs and symptoms	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Vulvovaginal pruritus	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (8.6%)	10 (9.3%)	19 (9.0%)
Bronchospasm and obstruction	3 (2.9%)	2 (1.9%)	5 (2.4%)
Asthma	3 (2.9%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Infantile asthma	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Nasal congestion and inflammations	6 (5.7%)	8 (7.5%)	14 (6.6%)
Rhinitis allergic	6 (5.7%)	8 (7.5%)	14 (6.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (7.6%)	11 (10.3%)	19 (9.0%)
Acnes	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Acne	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Apocrine and eccrine gland disorders	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Miliaria	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Dermal and epidermal conditions NEC	1 (1.0%)	3 (2.8%)	4 (1.9%)
Dry skin	1 (1.0%)	3 (2.8%)	4 (1.9%)
Dermatitis and eczema	4 (3.8%)	5 (4.7%)	9 (4.2%)
Dermatitis atopic	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
Eczema	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
Eczema asteatotic	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Hyperpigmentation disorders	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Chloasma	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Photosensitivity and photodermatosis conditions	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Photosensitivity reaction	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Urticarias	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
Cold urticaria	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Urticaria	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
Surgical and medical procedures	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
Fallopian tube therapeutic procedures	2 (1.9%)	0	2 (0.9%)
Salpingo-oophorectomy unilateral	2 (1.9%)	0	2 (0.9%)
Ovarian therapeutic procedures	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
Ovarian cystectomy	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)

付表 2.7.6.3.a.1- 5 病歴（24 週、FAS）（続き）

Primary system organ class High level term 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%)
Uterine therapeutic procedures	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Myomectomy	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

NEC: not elsewhere classified

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.1/17

付表 2.7.6.3.a.1- 6 前治療薬（24 週、FAS）

ATC CLASS SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	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 who took at least one medication that started and ended before administration of study drug	105 (100.0%)	107 (100.0%)	212 (100.0%)
ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	12 (11.4%)	27 (25.2%)	39 (18.4%)
DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	7 (6.7%)	14 (13.1%)	21 (9.9%)
DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	3 (2.9%)	9 (8.4%)	12 (5.7%)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	4 (3.8%)	6 (5.6%)	10 (4.7%)
VITAMINS	0	7 (6.5%)	7 (3.3%)
ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
DIGESTIVES, INCL. ENZYMES	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
DRUGS FOR CONSTIPATION	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
MINERAL SUPPLEMENTS	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	9 (8.6%)	13 (12.1%)	22 (10.4%)
ANTIHEMORRHAGICS	5 (4.8%)	7 (6.5%)	12 (5.7%)
ANTITHROMBOTIC AGENTS	2 (1.9%)	2 (1.9%)	4 (1.9%)
ANTIANEMIC PREPARATIONS	1 (1.0%)	3 (2.8%)	4 (1.9%)
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
OTHER HEMATOLOGICAL AGENTS	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
CARDIOVASCULAR SYSTEM	13 (12.4%)	11 (10.3%)	24 (11.3%)
CARDIAC THERAPY	12 (11.4%)	9 (8.4%)	21 (9.9%)
VASOPROTECTIVES	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
DERMATOLOGICALS	12 (11.4%)	11 (10.3%)	23 (10.8%)
ANTI-ACNE PREPARATIONS	5 (4.8%)	7 (6.5%)	12 (5.7%)
CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	5 (4.8%)	5 (4.7%)	10 (4.7%)
ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE	5 (4.8%)	4 (3.7%)	9 (4.2%)
ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	4 (3.8%)	2 (1.9%)	6 (2.8%)
ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE	3 (2.9%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
MEDICATED DRESSINGS	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	16 (15.2%)	21 (19.6%)	37 (17.5%)
OTHER GYNECOLOGICALS	11 (10.5%)	10 (9.3%)	21 (9.9%)
GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS	6 (5.7%)	7 (6.5%)	13 (6.1%)
SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM	1 (1.0%)	5 (4.7%)	6 (2.8%)
UROLOGICALS	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
SYST. HORMONAL PREP. , EXCL. SEX HORM. AND INSULIN	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE	20 (19.0%)	22 (20.6%)	42 (19.8%)
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	16 (15.2%)	19 (17.8%)	35 (16.5%)
VACCINES	4 (3.8%)	3 (2.8%)	7 (3.3%)
ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
ANTINEOPLASTIC AGENTS	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	85 (81.0%)	82 (76.6%)	167 (78.8%)
ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	85 (81.0%)	82 (76.6%)	167 (78.8%)
TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	14 (13.3%)	13 (12.1%)	27 (12.7%)
OTHER DRUGS FOR DISORD. OF THE MUSCULO-SKELET.SYST	2 (1.9%)	2 (1.9%)	4 (1.9%)

付表 2.7.6.3.a.1- 6 前治療薬（24 週、FAS）（続き）

ATC CLASS SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
NERVOUS SYSTEM	37 (35.2%)	41 (38.3%)	78 (36.8%)
ANALGESICS	37 (35.2%)	41 (38.3%)	78 (36.8%)
PSYCHOLEPTICS	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
ANTIEPILEPTICS	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
ANTIPARASITIC PRODUCTS,INSECTICIDES AND REPELLENTS	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
ANTIPROTOZOALS	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
RESPIRATORY SYSTEM	22 (21.0%)	20 (18.7%)	42 (19.8%)
COUGH AND COLD PREPARATIONS	13 (12.4%)	15 (14.0%)	28 (13.2%)
ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	8 (7.6%)	10 (9.3%)	18 (8.5%)
THROAT PREPARATIONS	5 (4.8%)	5 (4.7%)	10 (4.7%)
DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	5 (4.8%)	4 (3.7%)	9 (4.2%)
NASAL PREPARATIONS	3 (2.9%)	4 (3.7%)	7 (3.3%)
SENSORY ORGANS	13 (12.4%)	22 (20.6%)	35 (16.5%)
OPHTHALMOLOGICALS	13 (12.4%)	21 (19.6%)	34 (16.0%)
OTOLOGICALS	5 (4.8%)	5 (4.7%)	10 (4.7%)
OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS	5 (4.8%)	5 (4.7%)	10 (4.7%)
VARIOUS	9 (8.6%)	3 (2.8%)	12 (5.7%)
UNSPECIFIED HERBAL	6 (5.7%)	3 (2.8%)	9 (4.2%)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	4 (3.8%)	0	4 (1.9%)

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical, WHO-DD: WHO Drug Dictionary

Medications that started and stopped before the start of study drug are included in this table.

Multiple ATC codes per drug are possible. Therefore, the same drug may be counted in more than one category for the same subject.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.1/18

付表 2.7.6.3.a.1- 7 併用薬（24 週、FAS）

ATC CLASS SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	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 concomitant medication	102 (97.1%)	107 (100.0%)	209 (98.6%)
ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	35 (33.3%)	51 (47.7%)	86 (40.6%)
DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	22 (21.0%)	29 (27.1%)	51 (24.1%)
ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS	8 (7.6%)	18 (16.8%)	26 (12.3%)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	7 (6.7%)	16 (15.0%)	23 (10.8%)
DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	10 (9.5%)	12 (11.2%)	22 (10.4%)
VITAMINS	4 (3.8%)	8 (7.5%)	12 (5.7%)
DRUGS FOR CONSTIPATION	9 (8.6%)	2 (1.9%)	11 (5.2%)
MINERAL SUPPLEMENTS	6 (5.7%)	1 (0.9%)	7 (3.3%)
DIGESTIVES, INCL. ENZYMES	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	0	3 (2.8%)	3 (1.4%)
ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
ANTIOBESITY PREPARATIONS, EXCL. DIET PRODUCTS	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	16 (15.2%)	26 (24.3%)	42 (19.8%)
ANTIHEMORRHAGICS	6 (5.7%)	12 (11.2%)	18 (8.5%)
ANTIANEMIC PREPARATIONS	7 (6.7%)	10 (9.3%)	17 (8.0%)
ANTITHROMBOTIC AGENTS	2 (1.9%)	5 (4.7%)	7 (3.3%)
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	1 (1.0%)	5 (4.7%)	6 (2.8%)
OTHER HEMATOLOGICAL AGENTS	1 (1.0%)	3 (2.8%)	4 (1.9%)

付表 2.7.6.3.a.1- 7 併用薬（24 週、FAS）（続き）

ATC CLASS SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
CARDIOVASCULAR SYSTEM	14 (13.3%)	24 (22.4%)	38 (17.9%)
CARDIAC THERAPY	8 (7.6%)	14 (13.1%)	22 (10.4%)
VASOPROTECTIVES	7 (6.7%)	13 (12.1%)	20 (9.4%)
PERIPHERAL VASODILATORS	2 (1.9%)	0	2 (0.9%)
SERUM LIPID REDUCING AGENTS	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
DERMATOLOGICALS	21 (20.0%)	33 (30.8%)	54 (25.5%)
ANTI-ACNE PREPARATIONS	10 (9.5%)	16 (15.0%)	26 (12.3%)
CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	8 (7.6%)	17 (15.9%)	25 (11.8%)
ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE	8 (7.6%)	8 (7.5%)	16 (7.5%)
ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE	3 (2.9%)	5 (4.7%)	8 (3.8%)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	1 (1.0%)	5 (4.7%)	6 (2.8%)
ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	1 (1.0%)	5 (4.7%)	6 (2.8%)
OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	1 (1.0%)	4 (3.7%)	5 (2.4%)
ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC.	1 (1.0%)	3 (2.8%)	4 (1.9%)
MEDICATED DRESSINGS	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
PREPARATIONS FOR TREATMENT OF WOUNDS AND ULCERS	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	17 (16.2%)	22 (20.6%)	39 (18.4%)
GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS	9 (8.6%)	14 (13.1%)	23 (10.8%)
OTHER GYNECOLOGICALS	8 (7.6%)	10 (9.3%)	18 (8.5%)
UROLOGICALS	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
SYST. HORMONAL PREP. , EXCL. SEX HORM. AND INSULIN	4 (3.8%)	12 (11.2%)	16 (7.5%)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	3 (2.9%)	12 (11.2%)	15 (7.1%)
THYROID THERAPY	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE	33 (31.4%)	39 (36.4%)	72 (34.0%)
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	27 (25.7%)	32 (29.9%)	59 (27.8%)
VACCINES	5 (4.8%)	5 (4.7%)	10 (4.7%)
ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	4 (3.8%)	5 (4.7%)	9 (4.2%)
ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
ANTIMYCOBACTERIALS	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	87 (82.9%)	85 (79.4%)	172 (81.1%)
ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	86 (81.9%)	84 (78.5%)	170 (80.2%)
TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	15 (14.3%)	19 (17.8%)	34 (16.0%)
OTHER DRUGS FOR DISORD. OF THE MUSCULO-SKELET.SYST	2 (1.9%)	6 (5.6%)	8 (3.8%)
MUSCLE RELAXANTS	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
NERVOUS SYSTEM	46 (43.8%)	44 (41.1%)	90 (42.5%)
ANALGESICS	42 (40.0%)	42 (39.3%)	84 (39.6%)
PSYCHOLEPTICS	3 (2.9%)	3 (2.8%)	6 (2.8%)
ANESTHETICS	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
PSYCHOANALEPTICS	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
ANTIEPILEPTICS	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
ANTI-PARKINSON DRUGS	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
ANTIPARASITIC PRODUCTS,INSECTICIDES AND REPELLENTS	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
ANTIPROTOZOALS	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
RESPIRATORY SYSTEM	38 (36.2%)	44 (41.1%)	82 (38.7%)
COUGH AND COLD PREPARATIONS	20 (19.0%)	22 (20.6%)	42 (19.8%)
ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	18 (17.1%)	22 (20.6%)	40 (18.9%)
NASAL PREPARATIONS	9 (8.6%)	14 (13.1%)	23 (10.8%)
DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	5 (4.8%)	8 (7.5%)	13 (6.1%)
THROAT PREPARATIONS	2 (1.9%)	7 (6.5%)	9 (4.2%)

付表 2.7.6.3.a.1- 7 併用薬（24 週、FAS）（続き）

ATC CLASS SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
SENSORY ORGANS	32 (30.5%)	37 (34.6%)	69 (32.5%)
OPHTHALMOLOGICALS	32 (30.5%)	36 (33.6%)	68 (32.1%)
OTOLOGICALS	8 (7.6%)	16 (15.0%)	24 (11.3%)
OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS	8 (7.6%)	12 (11.2%)	20 (9.4%)
VARIOUS	12 (11.4%)	18 (16.8%)	30 (14.2%)
UNSPECIFIED HERBAL	5 (4.8%)	10 (9.3%)	15 (7.1%)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	5 (4.8%)	6 (5.6%)	11 (5.2%)
GENERAL NUTRIENTS	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
CONTRAST MEDIA	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
DIAGNOSTIC AGENTS	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical, WHO-DD: WHO Drug Dictionary

Medications that are ongoing at began after the start of study drug, or medications that were started after end of study drug, are included in this table.

Multiple ATC codes per drug are possible. Therefore, the same drug may be counted in more than one category for the same subject.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.1/19

付表 2.7.6.3.a.1- 8 併用薬（52 週、FAS）

ATC CLASS SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	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 concomitant medication	103 (98.1%)	107 (100.0%)	210 (99.1%)
ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	46 (43.8%)	51 (47.7%)	97 (45.8%)
DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	27 (25.7%)	29 (27.1%)	56 (26.4%)
ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS	14 (13.3%)	18 (16.8%)	32 (15.1%)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	13 (12.4%)	16 (15.0%)	29 (13.7%)
DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	15 (14.3%)	12 (11.2%)	27 (12.7%)
VITAMINS	6 (5.7%)	8 (7.5%)	14 (6.6%)
DRUGS FOR CONSTIPATION	10 (9.5%)	2 (1.9%)	12 (5.7%)
MINERAL SUPPLEMENTS	8 (7.6%)	1 (0.9%)	9 (4.2%)
DIGESTIVES, INCL. ENZYMES	4 (3.8%)	3 (2.8%)	7 (3.3%)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
ANTIOBESITY PREPARATIONS, EXCL. DIET PRODUCTS	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	24 (22.9%)	26 (24.3%)	50 (23.6%)
ANTIHEMORRHAGICS	10 (9.5%)	12 (11.2%)	22 (10.4%)
ANTIANEMIC PREPARATIONS	9 (8.6%)	10 (9.3%)	19 (9.0%)
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	5 (4.8%)	5 (4.7%)	10 (4.7%)
ANTITHROMBOTIC AGENTS	3 (2.9%)	5 (4.7%)	8 (3.8%)
OTHER HEMATOLOGICAL AGENTS	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
CARDIOVASCULAR SYSTEM	22 (21.0%)	24 (22.4%)	46 (21.7%)
CARDIAC THERAPY	15 (14.3%)	14 (13.1%)	29 (13.7%)
VASOPROTECTIVES	11 (10.5%)	13 (12.1%)	24 (11.3%)
SERUM LIPID REDUCING AGENTS	3 (2.9%)	0	3 (1.4%)
PERIPHERAL VASODILATORS	2 (1.9%)	0	2 (0.9%)

付表 2.7.6.3.a.1- 8 併用薬（52 週、FAS）（続き）

ATC CLASS SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
DERMATOLOGICALS	29 (27.6%)	33 (30.8%)	62 (29.2%)
ANTI-ACNE PREPARATIONS	14 (13.3%)	16 (15.0%)	30 (14.2%)
CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	12 (11.4%)	17 (15.9%)	29 (13.7%)
ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE	10 (9.5%)	8 (7.5%)	18 (8.5%)
ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE	6 (5.7%)	5 (4.7%)	11 (5.2%)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	4 (3.8%)	5 (4.7%)	9 (4.2%)
ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC.	5 (4.8%)	3 (2.8%)	8 (3.8%)
ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	2 (1.9%)	5 (4.7%)	7 (3.3%)
OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	3 (2.9%)	4 (3.7%)	7 (3.3%)
MEDICATED DRESSINGS	2 (1.9%)	2 (1.9%)	4 (1.9%)
PREPARATIONS FOR TREATMENT OF WOUNDS AND ULCERS	1 (1.0%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	21 (20.0%)	22 (20.6%)	43 (20.3%)
GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS	11 (10.5%)	14 (13.1%)	25 (11.8%)
OTHER GYNECOLOGICALS	10 (9.5%)	10 (9.3%)	20 (9.4%)
UROLOGICALS	4 (3.8%)	3 (2.8%)	7 (3.3%)
SYST. HORMONAL PREP. , EXCL. SEX HORM. AND INSULIN	7 (6.7%)	12 (11.2%)	19 (9.0%)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	6 (5.7%)	12 (11.2%)	18 (8.5%)
THYROID THERAPY	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE	52 (49.5%)	39 (36.4%)	91 (42.9%)
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	39 (37.1%)	32 (29.9%)	71 (33.5%)
VACCINES	18 (17.1%)	5 (4.7%)	23 (10.8%)
ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	7 (6.7%)	5 (4.7%)	12 (5.7%)
ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE	2 (1.9%)	2 (1.9%)	4 (1.9%)
ANTIMYCOBACTERIALS	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	90 (85.7%)	85 (79.4%)	175 (82.5%)
ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	90 (85.7%)	84 (78.5%)	174 (82.1%)
TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	23 (21.9%)	19 (17.8%)	42 (19.8%)
OTHER DRUGS FOR DISORD. OF THE MUSCULO-SKELET.SYST	4 (3.8%)	6 (5.6%)	10 (4.7%)
MUSCLE RELAXANTS	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
NERVOUS SYSTEM	56 (53.3%)	44 (41.1%)	100 (47.2%)
ANALGESICS	52 (49.5%)	42 (39.3%)	94 (44.3%)
PSYCHOLEPTICS	6 (5.7%)	3 (2.8%)	9 (4.2%)
ANESTHETICS	5 (4.8%)	2 (1.9%)	7 (3.3%)
PSYCHOANALEPTICS	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	3 (2.9%)	0	3 (1.4%)
ANTIEPILEPTICS	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
ANTI-PARKINSON DRUGS	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
ANTIPARASITIC PRODUCTS,INSECTICIDES AND REPELLENTS	2 (1.9%)	2 (1.9%)	4 (1.9%)
ANTIPROTOZOALS	2 (1.9%)	2 (1.9%)	4 (1.9%)
RESPIRATORY SYSTEM	48 (45.7%)	44 (41.1%)	92 (43.4%)
COUGH AND COLD PREPARATIONS	26 (24.8%)	23 (21.5%)	49 (23.1%)
ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	26 (24.8%)	22 (20.6%)	48 (22.6%)
NASAL PREPARATIONS	15 (14.3%)	14 (13.1%)	29 (13.7%)
DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	9 (8.6%)	8 (7.5%)	17 (8.0%)
THROAT PREPARATIONS	7 (6.7%)	7 (6.5%)	14 (6.6%)
SENSORY ORGANS	43 (41.0%)	37 (34.6%)	80 (37.7%)
OPHTHALMOLOGICALS	42 (40.0%)	36 (33.6%)	78 (36.8%)
OTOLOGICALS	13 (12.4%)	16 (15.0%)	29 (13.7%)
OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS	11 (10.5%)	12 (11.2%)	23 (10.8%)

付表 2.7.6.3.a.1- 8 併用薬（52 週、FAS）（続き）

ATC CLASS SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
VARIOUS	14 (13.3%)	18 (16.8%)	32 (15.1%)
UNSPECIFIED HERBAL	5 (4.8%)	10 (9.3%)	15 (7.1%)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	8 (7.6%)	6 (5.6%)	14 (6.6%)
GENERAL NUTRIENTS	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
CONTRAST MEDIA	0	2 (1.9%)	2 (0.9%)
DIAGNOSTIC AGENTS	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical, WHO-DD: WHO Drug Dictionary

Medications that are ongoing at began after the start of study drug, or medications that were started after end of study drug, are included in this table.

Multiple ATC codes per drug are possible. Therefore, the same drug may be counted in more than one category for the same subject.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.4/20

付表 2.7.6.3.a.1- 9 服薬遵守率（24 週、FAS）

Parameter	Treatment	n	Mean	SD
Compliance(%) *	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	105	92.59	2.86
	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	107	99.17	3.07
Compliance(%) **	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	105	99.89	0.43
	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	107	99.77	1.22

SD: standard deviation

Compliance (%) * is defined as number of tablets taken / treatment phase including tablet-free intervals by protocol or drug interruption by investigator.

Compliance (%) ** is defined as number of tablets taken / treatment phase excluding tablet-free intervals by protocol or drug interruption by investigator.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.1/20

付表 2.7.6.3.a.1- 10 服薬遵守率（52 週、FAS）

Parameter	Treatment	n	Mean	SD
Compliance(%) *	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	105	92.72	2.86
	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	107	99.17	3.07
Compliance(%) **	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	105	99.87	0.43
	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	107	99.77	1.22

SD: standard deviation

Compliance (%) * is defined as number of tablets taken / treatment phase including tablet-free intervals by protocol or drug interruption by investigator.

Compliance (%) ** is defined as number of tablets taken / treatment phase excluding tablet-free intervals by protocol or drug interruption by investigator.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.4/21

付表 2.7.6.3.a.1- 11 月経困難症スコアのベースラインからの変化（24 週、FAS）

		Value at visit			Change from visit 3			
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	VISIT 2	105	4.7	1.0				
	VISIT 3	105	4.7	1.0				
	VISIT 5	95	4.3	1.3	95	-0.4	1.2	-0.6, -0.1
	VISIT 6	71	2.7	1.8	71	-2.0	1.7	-2.4, -1.6
	VISIT 7	48	1.9	1.9	48	-2.9	2.1	-3.5, -2.2
	VISIT 8	61	2.1	1.7	61	-2.6	1.7	-3.0, -2.2
	VISIT 9	58	1.7	1.6	58	-3.0	1.8	-3.5, -2.6
	VISIT 10 / TREATMENT DISCONTINUATION DURING TREATMENT PHASE	64	2.2	1.8	64	-2.5	1.8	-2.9, -2.0
	POST TREATMENT VISIT1	37	2.4	1.6	37	-2.5	1.9	-3.1, -1.8
	POST TREATMENT VISIT2	43	3.5	1.8	43	-1.4	1.7	-1.9, -0.9
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	VISIT 2	107	4.6	1.1				
	VISIT 3	107	4.7	1.1				
	VISIT 5	86	4.1	1.5	86	-0.6	1.4	-0.9, -0.3
	VISIT 6	81	2.6	1.6	81	-2.1	1.7	-2.5, -1.8
	VISIT 7	84	2.4	1.7	84	-2.4	1.8	-2.8, -2.0
	VISIT 8	80	2.2	1.8	80	-2.6	1.8	-3.0, -2.2
	VISIT 9	77	2.2	1.8	77	-2.6	1.7	-3.0, -2.2
	VISIT 10 / TREATMENT DISCONTINUATION DURING TREATMENT PHASE	96	2.1	1.8	96	-2.6	1.7	-3.0, -2.3
	POST TREATMENT VISIT1	64	2.5	1.8	64	-2.3	1.9	-2.8, -1.8
	POST TREATMENT VISIT2	99	3.3	1.7	99	-1.4	1.7	-1.7, -1.0

CI: confidence interval, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/19

付表 2.7.6.3.a.1- 12 月経困難症スコアのベースラインからの変化（52 週、FAS）

		Value at visit			Change from visit 3			
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	VISIT 2	105	4.7	1.0				
	VISIT 3	105	4.7	1.0				
	VISIT 5	95	4.3	1.3	95	-0.4	1.2	-0.6, -0.1
	VISIT 6	71	2.7	1.8	71	-2.0	1.7	-2.4, -1.6
	VISIT 7	48	1.9	1.9	48	-2.9	2.1	-3.5, -2.2
	VISIT 8	61	2.1	1.7	61	-2.6	1.7	-3.0, -2.2
	VISIT 9	58	1.7	1.6	58	-3.0	1.8	-3.5, -2.6
	VISIT 10 / TREATMENT DISCONTINUATION DURING TREATMENT PHASE	64	2.2	1.8	64	-2.5	1.8	-2.9, -2.0
	VISIT 11	30	1.4	1.8	30	-2.8	1.6	-3.4, -2.2
	VISIT 12	28	1.5	1.5	28	-3.1	1.7	-3.8, -2.4
	VISIT 13	24	2.3	1.7	24	-2.5	1.8	-3.2, -1.7
	VISIT 14	27	1.7	1.7	27	-2.9	1.5	-3.5, -2.2
	VISIT 15	30	1.4	1.3	30	-3.2	1.5	-3.7, -2.6
	VISIT 16	25	1.5	1.6	25	-3.3	1.5	-3.9, -2.7
	VISIT 17 / TREATMENT DISCONTINUATION DURING LONG-TERM TREATMENT PHASE	26	1.9	1.8	26	-2.7	1.8	-3.5, -2.0
	POST TREATMENT VISIT1	89	2.1	1.6	89	-2.5	1.9	-2.9, -2.1
	POST TREATMENT VISIT2	93	3.1	1.7	93	-1.6	1.6	-1.9, -1.2
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	VISIT 2	107	4.6	1.1				
	VISIT 3	107	4.7	1.1				
	VISIT 5	86	4.1	1.5	86	-0.6	1.4	-0.9, -0.3
	VISIT 6	81	2.6	1.6	81	-2.1	1.7	-2.5, -1.8
	VISIT 7	84	2.4	1.7	84	-2.4	1.8	-2.8, -2.0
	VISIT 8	80	2.2	1.8	80	-2.6	1.8	-3.0, -2.2
	VISIT 9	77	2.2	1.8	77	-2.6	1.7	-3.0, -2.2
	VISIT 10 / TREATMENT DISCONTINUATION DURING TREATMENT PHASE	96	2.1	1.8	96	-2.6	1.7	-3.0, -2.3
	POST TREATMENT VISIT1	64	2.5	1.8	64	-2.3	1.9	-2.8, -1.8
	POST TREATMENT VISIT2	99	3.3	1.7	99	-1.4	1.7	-1.7, -1.0

CI: confidence interval, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/2

付表 2.7.6.3.a.1- 13 VAS 値のベースラインからの変化（24 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 3			95%CI
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	VISIT 2	105	70.4	14.0				
	VISIT 3	105	70.1	13.3				
	VISIT 5	95	66.2	15.4	95	-3.2	13.9	-6.0, -0.3
	VISIT 6	71	38.5	24.5	71	-30.7	24.7	-36.5,-24.8
	VISIT 7	48	31.6	25.5	48	-40.9	26.9	-48.7,-33.1
	VISIT 8	61	30.2	23.3	61	-38.5	23.8	-44.6,-32.4
	VISIT 9	58	26.8	22.9	58	-44.1	24.9	-50.6,-37.5
	VISIT 10 / TREATMENT DISCONTINUATION DURING TREATMENT PHASE	64	32.9	24.8	64	-35.6	26.9	-42.3,-28.9
	POST TREATMENT VISIT1	37	38.3	22.8	37	-29.8	29.1	-39.5,-20.0
	POST TREATMENT VISIT2	43	51.6	24.4	43	-16.9	26.8	-25.2, -8.7
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	VISIT 2	107	71.5	16.9				
	VISIT 3	107	71.2	16.3				
	VISIT 5	86	65.7	20.3	86	-6.7	18.9	-10.7, -2.6
	VISIT 6	81	42.3	23.7	81	-29.0	24.0	-34.3,-23.7
	VISIT 7	84	37.3	25.1	84	-34.8	28.2	-40.9,-28.6
	VISIT 8	80	34.6	24.5	80	-38.7	27.7	-44.8,-32.5
	VISIT 9	77	34.5	25.3	77	-37.8	27.2	-44.0,-31.7
	VISIT 10 / TREATMENT DISCONTINUATION DURING TREATMENT PHASE	96	34.2	25.4	96	-37.2	29.0	-43.1,-31.3
	POST TREATMENT VISIT1	64	36.6	26.5	64	-35.3	29.0	-42.6,-28.1
	POST TREATMENT VISIT2	99	54.1	25.0	99	-16.6	26.4	-21.8,-11.3

CI: confidence interval, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/37

付表 2.7.6.3.a.1- 14 VAS 値のベースラインからの変化（52 週、FAS）

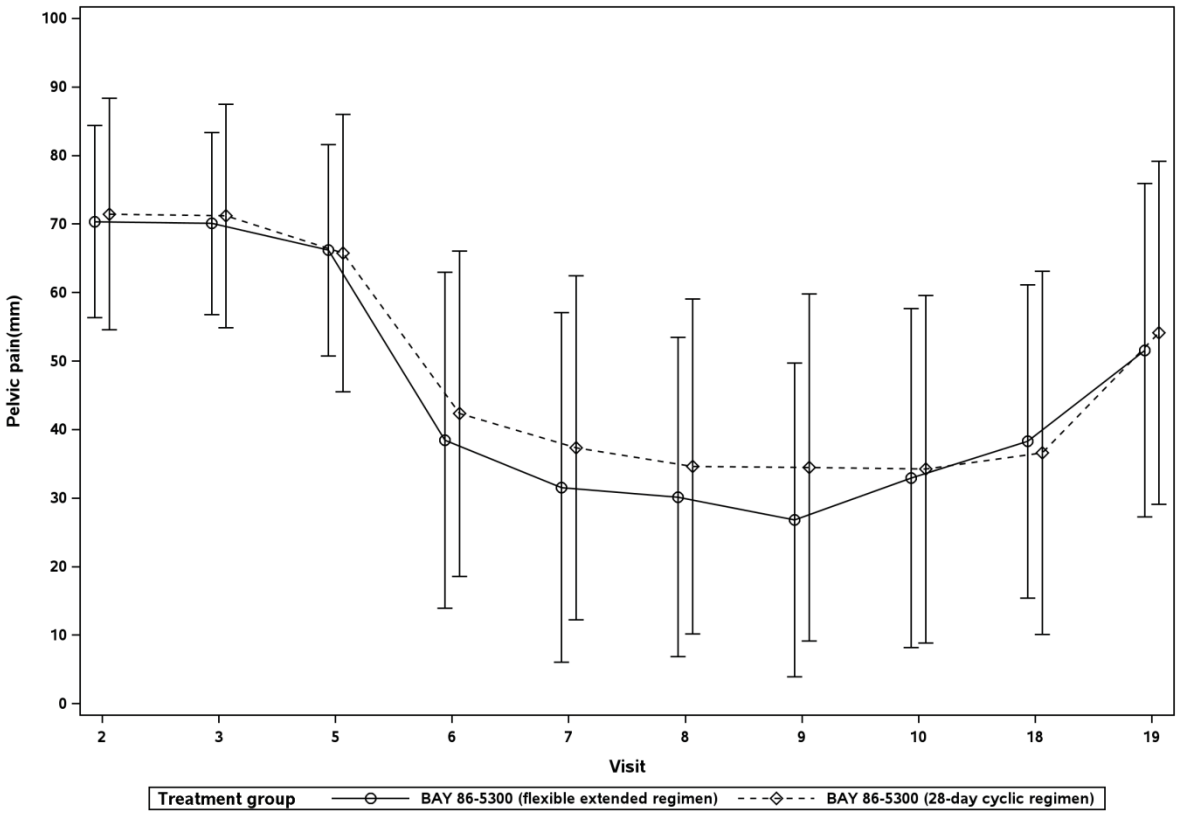
		Value at visit			Change from visit 3			
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	VISIT 2	105	70.4	14.0				
	VISIT 3	105	70.1	13.3				
	VISIT 5	95	66.2	15.4	95	-3.2	13.9	-6.0, -0.3
	VISIT 6	71	38.5	24.5	71	-30.7	24.7	-36.5,-24.8
	VISIT 7	48	31.6	25.5	48	-40.9	26.9	-48.7,-33.1
	VISIT 8	61	30.2	23.3	61	-38.5	23.8	-44.6,-32.4
	VISIT 9	58	26.8	22.9	58	-44.1	24.9	-50.6,-37.5
	VISIT 10 / TREATMENT DISCONTINUATION DURING TREATMENT PHASE	64	32.9	24.8	64	-35.6	26.9	-42.3,-28.9
	VISIT 11	30	27.3	26.5	30	-44.9	29.3	-55.8,-33.9
	VISIT 12	28	25.6	24.1	28	-46.0	27.2	-56.5,-35.5
	VISIT 13	24	31.7	21.2	24	-42.7	24.7	-53.1,-32.2
	VISIT 14	27	31.0	25.2	27	-38.3	22.2	-47.1,-29.6
	VISIT 15	30	26.0	20.6	30	-47.5	23.4	-56.2,-38.8
	VISIT 16	25	28.4	23.9	25	-41.8	29.3	-53.9,-29.7
	VISIT 17 / TREATMENT DISCONTINUATION DURING LONG-TERM TREATMENT PHASE	26	29.8	24.7	26	-41.1	25.7	-51.4,-30.7
	POST TREATMENT VISIT1	89	36.0	24.1	89	-33.9	29.1	-40.0,-27.7
	POST TREATMENT VISIT2	93	49.1	24.7	93	-20.9	26.2	-26.3,-15.5
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	VISIT 2	107	71.5	16.9				
	VISIT 3	107	71.2	16.3				
	VISIT 5	86	65.7	20.3	86	-6.7	18.9	-10.7, -2.6
	VISIT 6	81	42.3	23.7	81	-29.0	24.0	-34.3,-23.7
	VISIT 7	84	37.3	25.1	84	-34.8	28.2	-40.9,-28.6
	VISIT 8	80	34.6	24.5	80	-38.7	27.7	-44.8,-32.5
	VISIT 9	77	34.5	25.3	77	-37.8	27.2	-44.0,-31.7
	VISIT 10 / TREATMENT DISCONTINUATION DURING TREATMENT PHASE	96	34.2	25.4	96	-37.2	29.0	-43.1,-31.3
	POST TREATMENT VISIT1	64	36.6	26.5	64	-35.3	29.0	-42.6,-28.1
	POST TREATMENT VISIT2	99	54.1	25.0	99	-16.6	26.4	-21.8,-11.3

CI: confidence interval, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/7

2.7.6.3.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 26 of 64



Subjects who are treament discontinuation during treatment phase are included at Visit10

Group		Visit									
		2	3	5	6	7	8	9	10	18	19
BAY 86-5300 (flexible extended regimen)	n	105	105	95	71	48	61	58	64	37	43
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)	n	107	107	86	81	84	80	77	96	64	99

Visit 10: Visit 10/ Treatment discontinuation during treatment phase, Visit 18: Post treatment visit 1, Visit 19: Post treatment visit 2

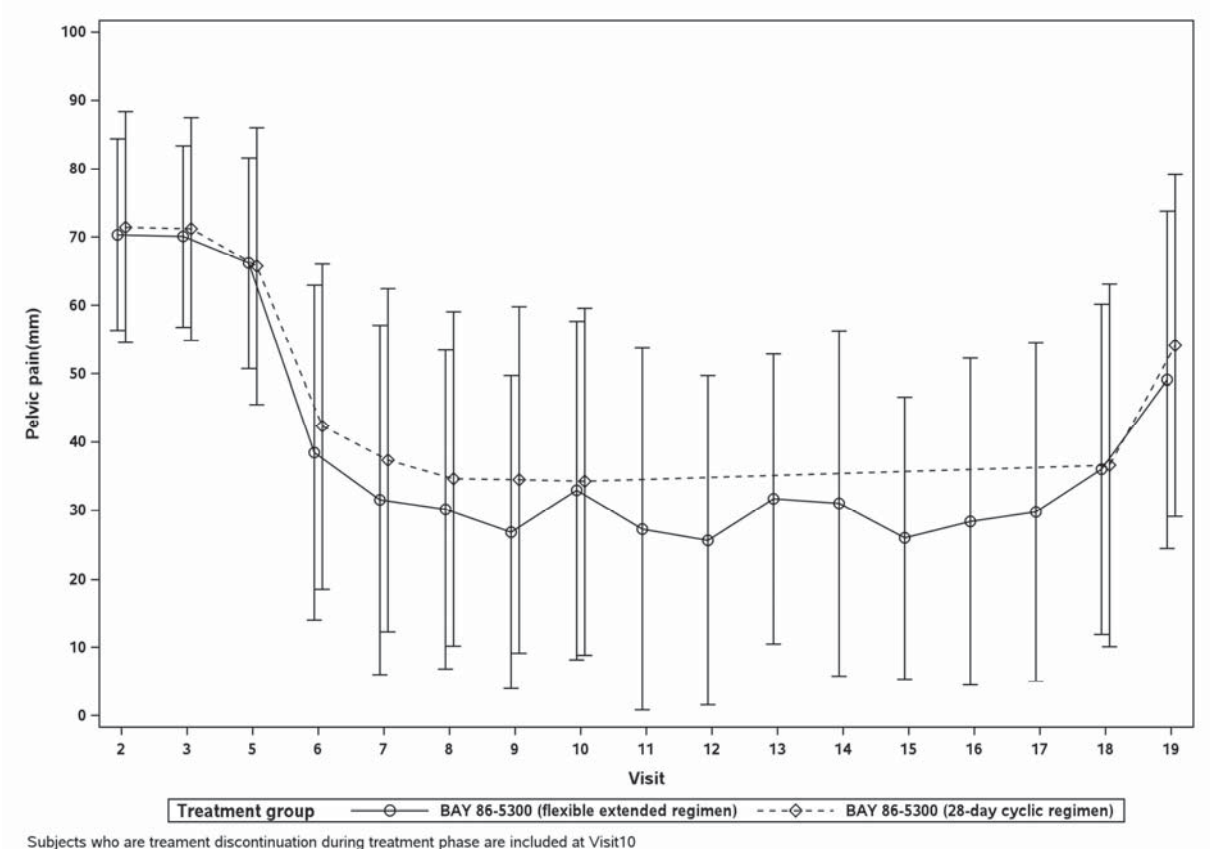
来院ごとの評価値が得られた時点で治験薬投与を継続していない症例を含む

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Figure 14.2/1, 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/37

付図 2.7.6.3.a.1- 1 VAS 値（平均値±標準偏差）の経時的推移（24 週、FAS）

2.7.6.3.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 27 of 64



Group		Visit																
		2	3	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
BAY 86-5300 (flexible extended regimen)	n	105	105	95	71	48	61	58	64	30	28	24	27	30	25	26	89	93
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)	n	107	107	86	81	84	80	77	96	-	-	-	-	-	-	-	64	99

Visit 10: Visit 10/ Treatment discontinuation during treatment phase, Visit 17: Visit 17/Treatment discontinuation during long-term treatment phase, Visit 18: Post treatment visit 1, Visit 19: Post treatment visit 2

来院ごとの評価値が得られた時点で治験薬投与を継続していない症例を含む

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/ Figure 14.5/1, 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/7

付図 2.7.6.3.a.1- 2 VAS 値（平均値±標準偏差）の経時的推移（52 週、FAS）

付表 2.7.6.3.a.1- 15 140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（24週、FAS）

	Value at visit								Treatment difference
Planned Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean (95% CI)
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	99	3.6	4.6	0	0.0	2.0	5.0	21	-1.2 (-2.6, 0.1)
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	91	4.8	4.8	0	1.0	4.0	8.0	19	

CI: confidence interval, 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 14.2/51

付表 2.7.6.3.a.1- 16 140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）（24週、FAS）

	Value at visit								Treatment difference
Planned Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean (95% CI)
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	99	14.4	15.7	0	5.1	10.2	16.5	106	-3.5 (-8.3, 1.4)
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	91	17.8	18.4	0	8.0	13.0	22.0	137	

CI: confidence interval, 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 14.2/52

付表 2.7.6.3.a.1- 17 140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（24週、FAS）

	Value at visit								Treatment difference
Planned Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean (95% CI)
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	99	11.3	9.5	0	5.0	9.0	15.3	50	-1.8 (-4.4, 0.9)
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	91	13.1	8.8	0	7.0	11.0	17.2	55	

CI: confidence interval, 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 14.2/53

付表 2.7.6.3.a.1- 18 140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（24週、FAS）

	Value at visit								Treatment difference
Planned Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean (95% CI)
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	99	0.5	1.3	0	0.0	0.0	0.0	8	-1.6 (-2.8, -0.5)

Planned Treatment	Value at visit								Treatment difference
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean (95% CI)
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	91	2.2	5.5	0	0.0	0.0	2.0	36	

CI: confidence interval, 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 14.2/54

付表 2.7.6.3.a.1- 19 140 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（24 週、FAS）

Planned Treatment	Value at visit								Treatment difference
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean (95% CI)
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	105	4.9	8.0	0	0.0	2.1	5.2	49	-2.6 (-5.2, 0.1)
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	107	7.4	11.2	0	1.0	4.0	10.2	87	

CI: confidence interval, 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 14.2/55

付表 2.7.6.3.a.1- 20 140 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（24 週、FAS）

Planned Treatment	Value at visit								Treatment difference
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean (95% CI)
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	101	15.8	19.7	0	4.2	9.1	18.8	122	-2.0 (-7.5, 3.5)
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	92	17.8	18.8	0	7.3	12.9	21.7	139	

CI: confidence interval, 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 14.2/56

付表 2.7.6.3.a.1- 21 全治療期間中、出血及び点状出血のあった日数（24 週、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	46.8	16.2	9	36.5	44.5	55.5	105
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	46.0	14.9	23	37.0	42.0	54.0	110

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

Data of first 190 days considered only!

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/57

付表 2.7.6.3.a.1- 22 全治療期間中、出血及び点状出血のあった日数（52 週、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	13	95.3	39.2	44	71.0	83.0	120.0	168

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

Data of first 385 days considered only!

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/8

付表 2.7.6.3.a.1- 23 全治療期間中、出血（点状出血を除く）のあった日数（24 週、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	25.9	9.3	8	20.0	27.0	35.0	42
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	29.4	8.0	15	23.0	28.0	36.0	48

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

Data of first 190 days considered only!

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/58

付表 2.7.6.3.a.1- 24 全治療期間中、出血（点状出血を除く）のあった日数（52 週、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	13	50.6	20.1	26	34.0	49.0	60.0	85

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

Data of first 385 days considered only!

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/9

付表 2.7.6.3.a.1- 25 全治療期間中、点状出血のあった日数（24 週、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	21.1	14.6	1	9.0	19.5	28.5	78
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	16.5	13.6	1	8.0	14.0	20.0	80

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

Data of first 190 days considered only!

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/59

付表 2.7.6.3.a.1- 26 全治療期間中、点状出血のあった日数（52 週、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	13	44.7	31.3	8	18.0	44.0	60.0	119

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

Data of first 385 days considered only!

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/10

付表 2.7.6.3.a.1- 27 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（24週、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of bleeding/spotting episodes over treatment phase									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	5.1	2.0	1	4.0	5.0	6.0	10
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	7.4	1.9	5	7.0	7.0	8.0	16
Mean length of bleeding/spotting episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	7.8	2.1	3	6.4	7.6	8.9	14
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	5.3	1.6	2	4.5	5.0	6.0	10
Maximum length of bleeding/spotting episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	11.4	2.9	5	9.0	11.0	13.0	21
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	8.0	3.9	4	6.0	6.0	9.0	23
Range of length of bleeding/spotting episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	7.8	4.5	0	5.5	8.0	10.0	20
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	4.8	3.6	0	2.0	4.0	6.0	18

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

Data of first 190 days considered only!

* Unit: days

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/60, 14.2/61, 14.2/62, 14.2/63

付表 2.7.6.3.a.1- 28 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（52週、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of bleeding/spotting episodes over treatment phase									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	13	10.6	3.7	4	8.0	10.0	12.0	18
Mean length of bleeding/spotting episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	13	8.2	2.0	5	6.9	8.4	9.2	12
Maximum length of bleeding/spotting episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	13	16.2	10.4	8	11.0	13.0	16.0	48
Range of length of bleeding/spotting episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	13	13.9	10.6	2	10.0	12.0	14.0	47

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

Data of first 385 days considered only!

* Unit: days

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/11, 14.5/12, 14.5/13, 14.5/14

付表 2.7.6.3.a.1- 29 点状出血事象の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲（24 週、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of spotting-only episodes over treatment phase									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	1.1	1.5	0	0.0	1.0	1.5	6
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	0.7	1.8	0	0.0	0.0	1.0	9
Mean length of spotting-only episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	1.0	1.1	0	0.0	1.0	1.6	4
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	0.7	1.5	0	0.0	0.0	1.0	7
Maximum length of spotting-only episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	1.4	1.9	0	0.0	1.0	2.0	7
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	0.9	2.2	0	0.0	0.0	1.0	12
Range of length of spotting-only episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	40	0.7	1.6	0	0.0	0.0	0.0	6
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	1	39	0.6	2.0	0	0.0	0.0	0.0	11

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

Data of first 190 days considered only!

* Unit: days

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/64, 14.2/65, 14.2/66, 14.2/67

付表 2.7.6.3.a.1- 30 点状出血事象の回数、平均期間、最長期間及び期間の範囲（52 週、FAS）

Treatment group	Reference Period	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of spotting-only episodes over treatment phase									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	13	2.5	2.7	0	1.0	1.0	3.0	9
Mean length of spotting-only episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	13	1.4	0.9	0	1.0	1.0	2.3	3
Maximum length of spotting-only episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	13	2.3	2.2	0	1.0	1.0	3.0	7
Range of length of spotting-only episodes over treatment phase*									
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	1	13	1.3	2.1	0	0.0	0.0	1.0	6

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

Data of first 385 days considered only!

* Unit: days

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/15, 14.5/16, 14.5/17, 14.5/18

付表 2.7.6.3.a.1- 31 血清エストラジオール濃度（pg/mL）（24 週、FAS）

		Value at visit			Change from visit 3			
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	VISIT 3	105	104.58	109.03				
	VISIT 9	99	12.85	34.86	99	-92.24	106.58	-113.5, -71.0
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	VISIT 3	107	108.46	86.25				
	VISIT 9	86	31.52	83.75	86	-78.58	129.31	-106.3, -50.9

CI: confidence interval, SD: standard deviation

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/93

付表 2.7.6.3.a.1- 32 血清エストラジオール濃度が 27.2pg/mL 以上の被験者の割合（24 週、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)
VISIT 3	n	105 (100.0%)	107 (100.0%)
	>= 27.2 pg/mL	93 (88.6%)	102 (95.3%)
	< 27.2 pg/mL	12 (11.4%)	5 (4.7%)
VISIT 9	n	99 (100.0%)	86 (100.0%)
	>= 27.2 pg/mL	6 (6.1%)	16 (18.6%)
	< 27.2 pg/mL	93 (93.9%)	70 (81.4%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/94

付表 2.7.6.3.a.1- 33 血清プロゲステロン濃度（ng/mL）（24 週、FAS）

		Value at visit			Change from visit 4			
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	n	Mean	SD	95%CI
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	VISIT 4	105	9.17	6.62				
	VISIT 9	99	0.94	0.95	99	-7.87	6.45	-9.2, -6.6
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	VISIT 4	107	8.93	6.49				
	VISIT 9	86	0.75	0.26	86	-8.30	6.78	-9.8, -6.8

CI: confidence interval, SD: standard deviation

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/95

付表 2.7.6.3.a.1- 34 血清プロゲステロン濃度が 1.57ng/mL 以上の被験者の割合（24 週、FAS）

Visit		BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)
VISIT 4	n	105 (100.0%)	107 (100.0%)
	>= 1.57 ng/mL	85 (81.0%)	84 (78.5%)
	< 1.57 ng/mL	20 (19.0%)	23 (21.5%)
VISIT 9	n	99 (100.0%)	86 (100.0%)
	>= 1.57 ng/mL	4 (4.0%)	1 (1.2%)
	< 1.57 ng/mL	95 (96.0%)	85 (98.8%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/96

付表 2.7.6.3.a.1- 35 子宮内膜厚（mm）（24 週、FAS）

Planned Treatment	Visit	Value at visit			Change from visit 4			95%CI
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	VISIT 4	105	12.1	3.8				
	VISIT 9	99	4.4	2.1	99	-7.7	4.1	-8.5, -6.9
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	VISIT 4	107	11.1	3.1				
	VISIT 9	86	3.8	1.7	86	-7.2	3.5	-7.9, -6.4

CI: confidence interval, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/97

付表 2.7.6.3.a.1- 36 臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕（24 週、FAS）

Assessment	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)
Number of assessable subjects	105 (100.0%)	106 (100.0%)
Very much improved	23 (21.9%)	15 (14.2%)
Much improved	45 (42.9%)	48 (45.3%)
Minimally improved	26 (24.8%)	27 (25.5%)
No change	10 (9.5%)	14 (13.2%)
Minimally worse	1 (1.0%)	0
Much worse	0	2 (1.9%)
Very much improved / Much improved	68 (64.8%)	63 (59.4%)
Minimally improved / No change	36 (34.3%)	41 (38.7%)
Minimally worse / Much worse / Very much worse	1 (1.0%)	2 (1.9%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/98

付表 2.7.6.3.a.1- 37 臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕（52 週、FAS）

Assessment	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)
Number of assessable subjects	59 (100.0%)
Very much improved	15 (25.4%)
Much improved	27 (45.8%)
Minimally improved	16 (27.1%)
No change	1 (1.7%)
Very much improved / Much improved	42 (71.2%)
Minimally improved / No change	17 (28.8%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/49

付表 2.7.6.3.a.1- 38 臨床的全般満足度（被験者の評価）（24 週、FAS）

Assessment	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)
Number of assessable subjects	105 (100.0%)	106 (100.0%)
Very much satisfied	17 (16.2%)	6 (5.7%)
Much satisfied	40 (38.1%)	48 (45.3%)
Minimally satisfied	35 (33.3%)	35 (33.0%)
Neither satisfied nor dissatisfied	9 (8.6%)	11 (10.4%)
Minimally dissatisfied	3 (2.9%)	5 (4.7%)
Much dissatisfied	0	1 (0.9%)
Very much dissatisfied	1 (1.0%)	0
Very much satisfied / Much satisfied	57 (54.3%)	54 (50.9%)
Minimally satisfied / Neither satisfied nor dissatisfied	44 (41.9%)	46 (43.4%)
Minimally dissatisfied / Much dissatisfied / Very much dissatisfied	4 (3.8%)	6 (5.7%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.2/99

付表 2.7.6.3.a.1- 39 臨床的全般満足度（被験者の評価）（52 週、FAS）

Assessment	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)
Number of assessable subjects	59 (100.0%)
Very much satisfied	11 (18.6%)
Much satisfied	33 (55.9%)
Minimally satisfied	12 (20.3%)
Neither satisfied nor dissatisfied	3 (5.1%)
Very much satisfied / Much satisfied	44 (74.6%)
Minimally satisfied / Neither satisfied nor dissatisfied	15 (25.4%)

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.5/50

付表 2.7.6.3.a.1- 40 治験薬の投与期間（24 週、SAF）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
Duration of treatment (days)			
1 - 28	2 (1.9%)	10 (9.3%)	12 (5.7%)
29 - 56	3 (2.9%)	4 (3.7%)	7 (3.3%)
57 - 84	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
85 - 112	0	3 (2.8%)	3 (1.4%)
113 - 140	4 (3.8%)	3 (2.8%)	7 (3.3%)
141 - 168	92 (87.6%)	84 (78.5%)	176 (83.0%)
169 - 196	3 (2.9%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
Duration of treatment (days)			
n	105	107	212
Nmiss	0	0	0
Mean	147.3	142.5	144.9
SD	29.2	50.8	41.5
Min	5	1	1
Q1	148.0	164.0	148.0
Median	153.0	167.0	160.0
Q3	160.0	168.0	168.0
Max	174	169	174

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

Treatment duration does not include gaps in study medication.

Duration is defined as sum of each phase, each phase calculate that Day of last dose minus day of first dose + 1.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3/1

付表 2.7.6.3.a.1- 41 治験薬の投与期間（52 週、SAF）

	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Total N=212 (100%)
Duration of treatment (days)			
1 - 28	2 (1.9%)	10 (9.3%)	12 (5.7%)
29 - 56	3 (2.9%)	4 (3.7%)	7 (3.3%)
57 - 84	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)
85 - 112	0	3 (2.8%)	3 (1.4%)
113 - 140	2 (1.9%)	3 (2.8%)	5 (2.4%)
141 - 168	36 (34.3%)	84 (78.5%)	120 (56.6%)
169 - 196	3 (2.9%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)
281 - 308	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
309 - 336	38 (36.2%)	0	38 (17.9%)
337 - 364	18 (17.1%)	0	18 (8.5%)
365 - 392	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)
Duration of treatment (days)			
n	105	107	212
Nmiss	0	0	0
Mean	245.5	142.5	193.5
SD	100.6	50.8	94.6
Min	5	1	1
Q1	154.0	164.0	155.5
Median	316.0	167.0	168.0
Q3	333.0	168.0	316.0
Max	369	169	369

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

Treatment duration does not include gaps in study medication.

Duration is defined as sum of each phase, each phase calculate that Day of last dose minus day of first dose + 1.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6/1

付表 2.7.6.3.a.1- 42 治験薬の投与錠数（24 週、SAF）

		BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	Total (N=212)
Number of tablets taken	n	105	107	212
	Nmiss	0	0	0
	Mean	147.2	142.1	144.6
	SD	29.2	50.7	41.5
	Min	5	1	1
	Q1	148.0	160.0	148.0
	Median	153.0	166.0	160.0
	Q3	160.0	168.0	167.0
	Max	174	169	174

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

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3/2

付表 2.7.6.3.a.1- 43 治験薬の投与錠数（52 週、SAF）

		BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	Total (N=212)
Number of tablets taken	n	105	107	212
	Nmiss	0	0	0
	Mean	245.3	142.1	193.2
	SD	100.5	50.7	94.6
	Min	5	1	1
	Q1	154.0	160.0	154.0
	Median	316.0	166.0	168.0
	Q3	333.0	168.0	316.0
	Max	369	169	369

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

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6/3

付表 2.7.6.3.a.1- 44 有害事象の要約（24 週、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 adverse events			
Any AE	97 (92.4%)	100 (93.5%)	197 (92.9%)
Any study drug-related AE	73 (69.5%)	77 (72.0%)	150 (70.8%)
Any AE related to procedures required by the protocol	2 (1.9%)	2 (1.9%)	4 (1.9%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	93 (88.6%)	96 (89.7%)	189 (89.2%)
MODERATE	4 (3.8%)	4 (3.7%)	8 (3.8%)
Maximum intensity for study drug related AE			
MILD	72 (68.6%)	75 (70.1%)	147 (69.3%)
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 14.3.1/1

付表 2.7.6.3.a.1- 45 有害事象の要約（52 週、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 adverse events			
Any AE	100 (95.2%)	100 (93.5%)	200 (94.3%)
Any study drug-related AE	80 (76.2%)	77 (72.0%)	157 (74.1%)
Any AE related to procedures required by the protocol	2 (1.9%)	2 (1.9%)	4 (1.9%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	95 (90.5%)	96 (89.7%)	191 (90.1%)
MODERATE	5 (4.8%)	4 (3.7%)	9 (4.2%)
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	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (1.4%)
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 14.6.1/1

2.7.6.3.a 付録

付表 2.7.6.3.a.1- 46 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（24 週、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Treatment-emergent BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	Treatment-emergent BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event		96 (91.4%)	97 (90.7%)	73 (69.5%)	76 (71.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (0.9%)	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (0.9%)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.0%)	0	0	0
Palpitations	動悸	1 (1.0%)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	3 (2.9%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0
Hyperacusis	聴覚過敏	0	1 (0.9%)	0	0
Tinnitus	耳鳴	2 (1.9%)	0	1 (1.0%)	0
Vertigo	回転性めまい	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0
Eye disorders	眼障害	1 (1.0%)	1 (0.9%)	0	0
Dry eye	眼乾燥	0	1 (0.9%)	0	0
Scintillating scotoma	閃輝暗点	1 (1.0%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	22 (21.0%)	25 (23.4%)	12 (11.4%)	12 (11.2%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.0%)	1 (0.9%)	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (1.0%)	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (1.9%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0
Constipation	便秘	2 (1.9%)	0	1 (1.0%)	0
Dental caries	齲歯	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (1.0%)	4 (3.7%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)
Faeces soft	軟便	0	1 (0.9%)	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (1.0%)	0	0	0
Gastritis	胃炎	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)

2.7.6.3.a 付録

付表 2.7.6.3.a.1- 46 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（24 週、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Treatment-emergent BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	Treatment-emergent BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Gingival swelling	歯肉腫脹	1 (1.0%)	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0
Nausea	悪心	11 (10.5%)	8 (7.5%)	10 (9.5%)	7 (6.5%)
Stomatitis	口内炎	0	5 (4.7%)	0	1 (0.9%)
Toothache	歯痛	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0
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%)	9 (8.6%)	7 (6.5%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Chest pain	胸痛	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	0
Fatigue	疲労	2 (1.9%)	0	1 (1.0%)	0
Malaise	倦怠感	4 (3.8%)	4 (3.7%)	4 (3.8%)	4 (3.7%)
Medical device pain	医療機器による疼痛	1 (1.0%)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.9%)	4 (3.7%)	3 (2.9%)	3 (2.8%)
Pain	疼痛	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Pyrexia	発熱	1 (1.0%)	0	0	0
Thirst	口渇	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	40 (38.1%)	46 (43.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	1 (1.0%)	0	0	0
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	0	1 (0.9%)	0	0
Beta haemolytic streptococcal infection	β溶血性レンサ球菌感染	1 (1.0%)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	2 (1.9%)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (1.0%)	1 (0.9%)	0	0
Cystitis	膀胱炎	1 (1.0%)	2 (1.9%)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	9 (8.6%)	9 (8.4%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
Genital herpes	陰部ヘルペス	0	1 (0.9%)	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (0.9%)	0	0

付表 2.7.6.3.a.1- 46 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（24 週、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Treatment-emergent BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	Treatment-emergent BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (0.9%)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (1.0%)	2 (1.9%)	0	0
Influenza	インフルエンザ	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	22 (21.0%)	27 (25.2%)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0
Otitis externa	外耳炎	0	1 (0.9%)	0	0
Parotitis	耳下腺炎	1 (1.0%)	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	1 (1.0%)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	6 (5.7%)	7 (6.5%)	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (1.0%)	2 (1.9%)	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	2 (1.9%)	0	0	0
Vulvitis	外陰部炎	1 (1.0%)	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (1.0%)	1 (0.9%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (1.0%)	0	0	0
Heat illness	熱中症	1 (1.0%)	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (1.0%)	0	0	0
Thermal burn	熱傷	0	1 (0.9%)	0	0
Investigations	臨床検査	30 (28.6%)	34 (31.8%)	29 (27.6%)	29 (27.1%)
Activated partial thromboplastin time shortened	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Blood fibrinogen increased	血中フィブリノゲン増加	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	7 (6.7%)	6 (5.6%)	7 (6.7%)	6 (5.6%)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Mycobacterium tuberculosis complex test positive	結核菌群検査陽性	0	1 (0.9%)	0	0
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	21 (20.0%)	19 (17.8%)	21 (20.0%)	18 (16.8%)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0

2.7.6.3.a 付録

付表 2.7.6.3.a.1- 46 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（24 週、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Treatment-emergent BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	Treatment-emergent BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)
Protein S decreased	プロテインＳ減少	2 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)
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%)	8 (7.6%)	10 (9.3%)
Weight increased	体重増加	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.0%)	2 (1.9%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Increased appetite	食欲亢進	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	12 (11.4%)	8 (7.5%)	2 (1.9%)	0
Arthralgia	関節痛	2 (1.9%)	0	0	0
Back pain	背部痛	4 (3.8%)	3 (2.8%)	0	0
Groin pain	鼠径部痛	0	1 (0.9%)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.0%)	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (1.0%)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (1.0%)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.9%)	5 (4.7%)	2 (1.9%)	0
Tendonitis	腱炎	1 (1.0%)	0	0	0
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%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
Fibroadenoma of breast	乳腺線維腺腫	2 (1.9%)	3 (2.8%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	27 (25.7%)	28 (26.2%)	12 (11.4%)	17 (15.9%)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	1 (1.0%)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.9%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)
Epilepsy	てんかん	0	1 (0.9%)	0	0
Headache	頭痛	23 (21.9%)	22 (20.6%)	9 (8.6%)	14 (13.1%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	2 (1.9%)	0	0

2.7.6.3.a 付録

付表 2.7.6.3.a.1- 46 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（24 週、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Treatment-emergent BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	Treatment-emergent BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)
Migraine	片頭痛	2 (1.9%)	0	2 (1.9%)	0
Monoplegia	単麻痺	0	1 (0.9%)	0	0
Somnolence	傾眠	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	2 (1.9%)	0	1 (0.9%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.0%)	3 (2.8%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
Anxiety	不安	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0
Depressive symptom	抑うつ症状	0	1 (0.9%)	0	0
Dysphoria	不快気分	0	1 (0.9%)	0	0
Listless	気力低下	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	54 (51.4%)	45 (42.1%)	53 (50.5%)	44 (41.1%)
Breast cyst	乳房嚢胞	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Breast discomfort	乳房不快感	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0
Breast pain	乳房痛	2 (1.9%)	4 (3.7%)	2 (1.9%)	4 (3.7%)
Dyspareunia	性交困難	1 (1.0%)	0	0	0
Endometriosis	子宮内膜症	1 (1.0%)	0	0	0
Fibrocystic breast disease	線維嚢胞性乳腺疾患	1 (1.0%)	0	0	0
Genital haemorrhage	性器出血	37 (35.2%)	28 (26.2%)	37 (35.2%)	28 (26.2%)
Menorrhagia	月経過多	1 (1.0%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	12 (11.4%)	12 (11.2%)	12 (11.4%)	12 (11.2%)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	0	1 (0.9%)	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	1 (1.0%)	2 (1.9%)	0	1 (0.9%)
Vulvovaginal rash	外陰腟発疹	1 (1.0%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (7.6%)	2 (1.9%)	3 (2.9%)	0
Asthma	喘息	1 (1.0%)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0

2.7.6.3.a 付録

付表 2.7.6.3.a.1- 46 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（24 週、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Treatment-emergent BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	Treatment-emergent BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) N=107 (100%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (2.9%)	2 (1.9%)	0	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (1.0%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (2.9%)	8 (7.5%)	1 (1.0%)	5 (4.7%)
Acne	ざ瘡	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (0.9%)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (1.0%)	2 (1.9%)	0	1 (0.9%)
Eczema	湿疹	0	2 (1.9%)	0	1 (0.9%)
Rash	発疹	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0
Solar dermatitis	日光皮膚炎	0	1 (0.9%)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.0%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Vascular disorders	血管障害	3 (2.9%)	0	1 (1.0%)	0
Haemorrhage	出血	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0
Hypotension	低血圧	1 (1.0%)	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	1 (1.0%)	0	0	0

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 2.1/1

付表 2.7.6.3.a.1- 47 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（52 週）（本剤フレキシブル処方群、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Treatment-emergent BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event		99 (94.3%)	80 (76.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.0%)	0
Lymphadenitis	リンパ節炎	1 (1.0%)	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.0%)	0
Palpitations	動悸	1 (1.0%)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	4 (3.8%)	2 (1.9%)
Tinnitus	耳鳴	2 (1.9%)	1 (1.0%)
Vertigo	回転性めまい	2 (1.9%)	1 (1.0%)
Eye disorders	眼障害	2 (1.9%)	0
Dry eye	眼乾燥	1 (1.0%)	0
Scintillating scotoma	閃輝暗点	1 (1.0%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	27 (25.7%)	12 (11.4%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (1.9%)	0
Abdominal pain	腹痛	2 (1.9%)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (2.9%)	2 (1.9%)
Constipation	便秘	2 (1.9%)	1 (1.0%)
Dental caries	齲歯	3 (2.9%)	0
Diarrhoea	下痢	2 (1.9%)	1 (1.0%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (1.0%)	0
Gastritis	胃炎	3 (2.9%)	1 (1.0%)
Gingival swelling	歯肉腫脹	1 (1.0%)	0
Haemorrhoids	痔核	2 (1.9%)	0
Nausea	悪心	12 (11.4%)	10 (9.5%)
Stomatitis	口内炎	1 (1.0%)	0
Toothache	歯痛	3 (2.9%)	0
Vomiting	嘔吐	1 (1.0%)	1 (1.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	15 (14.3%)	11 (10.5%)
Chest pain	胸痛	2 (1.9%)	1 (1.0%)
Fatigue	疲労	2 (1.9%)	1 (1.0%)
Malaise	倦怠感	4 (3.8%)	4 (3.8%)
Medical device pain	医療機器による疼痛	1 (1.0%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (3.8%)	4 (3.8%)
Pyrexia	発熱	4 (3.8%)	1 (1.0%)
Thirst	口渇	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.0%)	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (1.0%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	55 (52.4%)	2 (1.9%)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	1 (1.0%)	0
Appendicitis	虫垂炎	1 (1.0%)	0
Atypical pneumonia	異型肺炎	1 (1.0%)	0

付表 2.7.6.3.a.1- 47 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（52 週）（本剤フレキシブル処方群、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Treatment-emergent BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)
Beta haemolytic streptococcal infection	β溶血性レンサ球菌感染	1 (1.0%)	0
Bronchitis	気管支炎	3 (2.9%)	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (1.0%)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (1.0%)	0
Folliculitis	毛包炎	1 (1.0%)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	13 (12.4%)	1 (1.0%)
Gingivitis	歯肉炎	2 (1.9%)	0
Gynaecological chlamydia infection	婦人科クラミジア感染	1 (1.0%)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (1.0%)	0
Hordeolum	麦粒腫	2 (1.9%)	1 (1.0%)
Influenza	インフルエンザ	4 (3.8%)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	33 (31.4%)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (1.9%)	0
Parotitis	耳下腺炎	1 (1.0%)	0
Periodontitis	歯周炎	1 (1.0%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	9 (8.6%)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (1.0%)	0
Tonsillitis	扁桃炎	3 (2.9%)	0
Vulvitis	外陰部炎	1 (1.0%)	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	2 (1.9%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (3.8%)	0
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (1.0%)	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (1.0%)	0
Heat illness	熱中症	1 (1.0%)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (1.0%)	0
Perineal injury	会陰損傷	1 (1.0%)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (1.0%)	0
Investigations	臨床検査	37 (35.2%)	35 (33.3%)
Blood fibrinogen increased	血中フィブリノゲン増加	2 (1.9%)	2 (1.9%)
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	7 (6.7%)	7 (6.7%)
Plasminogen increased	プラスミノーゲン増加	26 (24.8%)	26 (24.8%)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Protein S decreased	プロテインＳ減少	4 (3.8%)	4 (3.8%)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	13 (12.4%)	9 (8.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Increased appetite	食欲亢進	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	14 (13.3%)	2 (1.9%)
Arthralgia	関節痛	2 (1.9%)	0
Arthritis	関節炎	1 (1.0%)	0
Back pain	背部痛	5 (4.8%)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.0%)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (1.0%)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (1.0%)	0

付表 2.7.6.3.a.1- 47 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（52 週）（本剤フレキシブル処方群、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Treatment-emergent BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.9%)	2 (1.9%)
Periarthritis	関節周囲炎	1 (1.0%)	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (1.0%)	0
Tendonitis	腱炎	1 (1.0%)	0
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 (2.9%)	1 (1.0%)
Fibroadenoma of breast	乳腺線維腺腫	2 (1.9%)	1 (1.0%)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1 (1.0%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	32 (30.5%)	14 (13.3%)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	1 (1.0%)	0
Dizziness	浮動性めまい	5 (4.8%)	3 (2.9%)
Headache	頭痛	26 (24.8%)	10 (9.5%)
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	1 (1.0%)	0
Migraine	片頭痛	2 (1.9%)	2 (1.9%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (1.0%)	0
Somnolence	傾眠	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Anxiety	不安	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	62 (59.0%)	59 (56.2%)
Breast calcifications	乳房石灰化	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Breast discomfort	乳房不快感	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Breast pain	乳房痛	2 (1.9%)	2 (1.9%)
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (1.0%)	0
Dyspareunia	性交困難	1 (1.0%)	0
Endometriosis	子宮内膜症	1 (1.0%)	0
Fibrocystic breast disease	線維嚢胞性乳腺疾患	1 (1.0%)	0
Genital haemorrhage	性器出血	40 (38.1%)	40 (38.1%)
Menorrhagia	月経過多	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	15 (14.3%)	15 (14.3%)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	2 (1.9%)	0
Vulvovaginal rash	外陰腟発疹	1 (1.0%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (9.5%)	3 (2.9%)
Asthma	喘息	1 (1.0%)	0
Cough	咳嗽	1 (1.0%)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (3.8%)	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (1.0%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (5.7%)	2 (1.9%)

付表 2.7.6.3.a.1- 47 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（52 週）（本剤フレキシブル処方群、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Treatment-emergent BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)	Study drug-related BAY 86-5300 (flexible extended regimen) N=105 (100%)
Alopecia areata	円形脱毛症	1 (1.0%)	0
Dry skin	皮膚乾燥	2 (1.9%)	0
Eczema	湿疹	1 (1.0%)	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Rash	発疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.0%)	0
Vascular disorders	血管障害	3 (2.9%)	1 (1.0%)
Haemorrhage	出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Hypotension	低血圧	1 (1.0%)	0
Phlebitis	静脈炎	1 (1.0%)	0

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 2.1/2

2.7.6.3.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 50 of 64

付表 2.7.6.3.a.1- 48 重篤な有害事象を発現した被験者におけるすべての有害事象の一覧（52 週、SAF）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)		Epoch	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
BAY 86-5300 (flexible extended regimen)	200040002	JPN	ASIAN	F	26	Ovarian haemorrhage	卵巣出血	SCREENING	MODERATE	No	No	-41	1	No	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
						Ovarian haemorrhage	卵巣出血	SCREENING	MODERATE	Yes	No	-40	4	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Influenza	インフルエンザ	TREATMENT	MILD	No	Yes	125	16	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	TREATMENT	MILD	No	Yes	158	4	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
BAY 86-5300 (flexible extended regimen)	200060020	JPN	ASIAN	F	22	Headache	頭痛	PRE-TREATMENT	MILD	No	Yes	1	17	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Nausea	悪心	TREATMENT	MILD	No	Yes	8	7	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Metrorrhagia	不正子宮出血	TREATMENT	MILD	No	Yes	11	5	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Metrorrhagia	不正子宮出血	TREATMENT	MILD	No	Yes	17	9	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	TREATMENT	MILD	No	Yes	20	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Oedema peripheral	末梢性浮腫	LONG-TERM TREATMENT PHASE	MILD	No	Yes	200	1	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Chest pain	胸痛	LONG-TERM TREATMENT PHASE	MILD	No	Yes	219	4	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

2.7.6.3.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 51 of 64

付表 2.7.6.3.a.1- 48 重篤な有害事象を発現した被験者におけるすべての有害事象の一覧（52 週、SAF）（続き）

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)		Epoch	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to study drug	Action Taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Appendicitis	虫垂炎	FOLLOW-UP	MODERATE	Yes	Yes	357	-	No	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen)	200020037	JPN	ASIAN	F	26	Gastroenteritis	胃腸炎	SCREENING	MILD	No	No	-55	6	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
						Genital haemorrhage	性器出血	TREATMENT	MILD	No	Yes	11	14	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Epilepsy	てんかん	TREATMENT	MODERATE	Yes	Yes	13	1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
						Headache	頭痛	TREATMENT	MILD	No	Yes	15	1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

AE: adverse event, SAE: serious adverse event, TE: treatment emergent

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
Sex is identified as: F = Female.

Source: 5.3.5.1.4 16114_add/Table 2.2/1

付表 2.7.6.3.a.1- 49 臨床検査値が異常高値を示した被験者の割合（24 週、SAF）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105) Num/Den(%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107) Num/Den(%)	TOTAL (N=212) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Calcium (mg/dL) in Serum	1/105 (1.0%)	1/105 (1.0%)	2/210 (1.0%)
Phosphate (mg/dL) in Serum	4/102 (3.9%)	3/102 (2.9%)	7/204 (3.4%)
Sodium (mmol/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Potassium (mmol/L) in Serum	3/104 (2.9%)	2/103 (1.9%)	5/207 (2.4%)
Chloride (mmol/L) in Serum	2/103 (1.9%)	3/105 (2.9%)	5/208 (2.4%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	6/105 (5.7%)	4/104 (3.8%)	10/209 (4.8%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	3/105 (2.9%)	2/105 (1.9%)	5/210 (2.4%)
Protein (g/dL) in Serum	3/105 (2.9%)	4/105 (3.8%)	7/210 (3.3%)
Albumin (g/dL) in Serum	0/105	0/105	0/210
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/104	2/105 (1.9%)	2/209 (1.0%)
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	2/105 (1.9%)	2/105 (1.9%)	4/210 (1.9%)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	5/103 (4.9%)	3/105 (2.9%)	8/208 (3.8%)
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	0/104	0/105	0/209
Bilirubin (mg/dL) in Serum	1/103 (1.0%)	0/103	1/206 (0.5%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	11/102 (10.8%)	14/ 97 (14.4%)	25/199 (12.6%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	33/100 (33.0%)	18/ 99 (18.2%)	51/199 (25.6%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	20/100 (20.0%)	16/ 98 (16.3%)	36/198 (18.2%)
Iron (ug/dL) in Serum	6/100 (6.0%)	7/103 (6.8%)	13/203 (6.4%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	1/104 (1.0%)	1/104 (1.0%)	2/208 (1.0%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	0/105	1/104 (1.0%)	1/209 (0.5%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	0/104	1/105 (1.0%)	1/209 (0.5%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	4/105 (3.8%)	2/102 (2.0%)	6/207 (2.9%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	3/101 (3.0%)	2/103 (1.9%)	5/204 (2.5%)
COAGULATION			
Prothrombin Time (sec) in Plasma	2/ 99 (2.0%)	2/ 99 (2.0%)	4/198 (2.0%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	0/103	2/103 (1.9%)	2/206 (1.0%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	36/ 94 (38.3%)	28/ 92 (30.4%)	64/186 (34.4%)
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	0/101	3/101 (3.0%)	3/202 (1.5%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	17/100 (17.0%)	15/100 (15.0%)	32/200 (16.0%)
D-Dimer (mg/L) in Plasma	21/ 99 (21.2%)	17/101 (16.8%)	38/200 (19.0%)
Plasminogen Activity (%) in Plasma - calculated	87/ 95 (91.6%)	79/ 97 (81.4%)	166/192 (86.5%)
Protein C (%) in Plasma - Calculated	28/102 (27.5%)	24/101 (23.8%)	52/203 (25.6%)
Protein S (%) in Plasma - Calculated	0/104	0/104	0/208

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.4/1

付表 2.7.6.3.a.1- 50 臨床検査値が異常高値を示した被験者の割合（52 週、SAF）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105) Num/Den(%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107) Num/Den(%)	TOTAL (N=212) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Calcium (mg/dL) in Serum	2/105 (1.9%)	1/105 (1.0%)	3/210 (1.4%)
Phosphate (mg/dL) in Serum	6/102 (5.9%)	3/102 (2.9%)	9/204 (4.4%)
Sodium (mmol/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Potassium (mmol/L) in Serum	3/104 (2.9%)	2/103 (1.9%)	5/207 (2.4%)
Chloride (mmol/L) in Serum	2/103 (1.9%)	3/105 (2.9%)	5/208 (2.4%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	6/105 (5.7%)	4/104 (3.8%)	10/209 (4.8%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	3/105 (2.9%)	2/105 (1.9%)	5/210 (2.4%)
Protein (g/dL) in Serum	3/105 (2.9%)	4/105 (3.8%)	7/210 (3.3%)
Albumin (g/dL) in Serum	0/105	0/105	0/210
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	1/104 (1.0%)	2/105 (1.9%)	3/209 (1.4%)
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	4/105 (3.8%)	2/105 (1.9%)	6/210 (2.9%)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	7/103 (6.8%)	3/105 (2.9%)	10/208 (4.8%)
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	0/104	0/105	0/209
Bilirubin (mg/dL) in Serum	2/103 (1.9%)	0/103	2/206 (1.0%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	15/102 (14.7%)	14/ 97 (14.4%)	29/199 (14.6%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	42/100 (42.0%)	18/ 99 (18.2%)	60/199 (30.2%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	27/100 (27.0%)	16/ 98 (16.3%)	43/198 (21.7%)
Iron (ug/dL) in Serum	11/100 (11.0%)	7/103 (6.8%)	18/203 (8.9%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	2/104 (1.9%)	1/104 (1.0%)	3/208 (1.4%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	1/105 (1.0%)	1/104 (1.0%)	2/209 (1.0%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	2/104 (1.9%)	1/105 (1.0%)	3/209 (1.4%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	4/105 (3.8%)	2/102 (2.0%)	6/207 (2.9%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	6/101 (5.9%)	2/103 (1.9%)	8/204 (3.9%)
COAGULATION			
Prothrombin Time (sec) in Plasma	2/ 99 (2.0%)	2/ 99 (2.0%)	4/198 (2.0%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	0/103	2/103 (1.9%)	2/206 (1.0%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	39/ 94 (41.5%)	28/ 92 (30.4%)	67/186 (36.0%)
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	1/101 (1.0%)	3/101 (3.0%)	4/202 (2.0%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	21/100 (21.0%)	15/100 (15.0%)	36/200 (18.0%)
D-Dimer (mg/L) in Plasma	21/ 99 (21.2%)	17/101 (16.8%)	38/200 (19.0%)
Plasminogen Activity (%) in Plasma - calculated	88/ 95 (92.6%)	79/ 97 (81.4%)	167/192 (87.0%)
Protein C (%) in Plasma - Calculated	34/102 (33.3%)	24/101 (23.8%)	58/203 (28.6%)
Protein S (%) in Plasma - Calculated	0/104	0/104	0/208

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.4/1

付表 2.7.6.3.a.1- 51 臨床検査値が異常低値を示した被験者の割合（24 週、SAF）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105) Num/Den(%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107) Num/Den(%)	TOTAL (N=212) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Calcium (mg/dL) in Serum	3/105 (2.9%)	3/104 (2.9%)	6/209 (2.9%)
Phosphate (mg/dL) in Serum	1/104 (1.0%)	2/104 (1.9%)	3/208 (1.4%)
Sodium (mmol/L) in Serum	1/105 (1.0%)	0/105	1/210 (0.5%)
Potassium (mmol/L) in Serum	0/104	1/104 (1.0%)	1/208 (0.5%)
Chloride (mmol/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Creatinine (mg/dL) in Serum	1/101 (1.0%)	0/104	1/205 (0.5%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	14/ 96 (14.6%)	9/ 98 (9.2%)	23/194 (11.9%)
Protein (g/dL) in Serum	5/101 (5.0%)	7/103 (6.8%)	12/204 (5.9%)
Albumin (g/dL) in Serum	0/104	0/105	0/209
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	0/104	0/105	0/209
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	7/ 93 (7.5%)	5/ 97 (5.2%)	12/190 (6.3%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	27/101 (26.7%)	18/101 (17.8%)	45/202 (22.3%)
Bilirubin (mg/dL) in Serum	7/105 (6.7%)	3/102 (2.9%)	10/207 (4.8%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	14/ 85 (16.5%)	12/ 86 (14.0%)	26/171 (15.2%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	5/ 76 (6.6%)	10/ 71 (14.1%)	15/147 (10.2%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	1/104 (1.0%)	0/105	1/209 (0.5%)
Iron (ug/dL) in Serum	23/ 89 (25.8%)	16/ 81 (19.8%)	39/170 (22.9%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	9/102 (8.8%)	4/103 (3.9%)	13/205 (6.3%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	3/101 (3.0%)	3/102 (2.9%)	6/203 (3.0%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	3/105 (2.9%)	4/106 (3.8%)	7/211 (3.3%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	6/104 (5.8%)	8/104 (7.7%)	14/208 (6.7%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	1/105 (1.0%)	0/104	1/209 (0.5%)
COAGULATION			
Prothrombin Time (sec) in Plasma	0/104	1/103 (1.0%)	1/207 (0.5%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	23/100 (23.0%)	23/101 (22.8%)	46/201 (22.9%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	2/104 (1.9%)	3/104 (2.9%)	5/208 (2.4%)
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	2/104 (1.9%)	0/104	2/208 (1.0%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	0/104	0/104	0/208
D-Dimer (mg/L) in Plasma	0/104	0/104	0/208
Plasminogen Activity (%) in Plasma - calculated	0/103	0/101	0/204
Protein C (%) in Plasma - Calculated	0/104	0/103	0/207
Protein S (%) in Plasma - Calculated	24/103 (23.3%)	11/100 (11.0%)	35/203 (17.2%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.4/2

付表 2.7.6.3.a.1- 52 臨床検査値が異常低値を示した被験者の割合（52 週、SAF）

Laboratory variable	BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105) Num/Den(%)	BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107) Num/Den(%)	TOTAL (N=212) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Calcium (mg/dL) in Serum	5/105 (4.8%)	3/104 (2.9%)	8/209 (3.8%)
Phosphate (mg/dL) in Serum	2/104 (1.9%)	2/104 (1.9%)	4/208 (1.9%)
Sodium (mmol/L) in Serum	1/105 (1.0%)	0/105	1/210 (0.5%)
Potassium (mmol/L) in Serum	0/104	1/104 (1.0%)	1/208 (0.5%)
Chloride (mmol/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Creatinine (mg/dL) in Serum	2/101 (2.0%)	0/104	2/205 (1.0%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	19/ 96 (19.8%)	9/ 98 (9.2%)	28/194 (14.4%)
Protein (g/dL) in Serum	10/101 (9.9%)	7/103 (6.8%)	17/204 (8.3%)
Albumin (g/dL) in Serum	1/104 (1.0%)	0/105	1/209 (0.5%)
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	0/104	0/105	0/209
Gamma Glutamyl Transferase (U/L) in Serum	0/105	0/105	0/210
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	11/ 93 (11.8%)	5/ 97 (5.2%)	16/190 (8.4%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	29/101 (28.7%)	18/101 (17.8%)	47/202 (23.3%)
Bilirubin (mg/dL) in Serum	8/105 (7.6%)	3/102 (2.9%)	11/207 (5.3%)
Cholesterol (mg/dL) in Serum	14/ 85 (16.5%)	12/ 86 (14.0%)	26/171 (15.2%)
Triglycerides (mg/dL) in Serum	5/ 76 (6.6%)	10/ 71 (14.1%)	15/147 (10.2%)
HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum	1/104 (1.0%)	0/105	1/209 (0.5%)
Iron (ug/dL) in Serum	29/ 89 (32.6%)	16/ 81 (19.8%)	45/170 (26.5%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	9/102 (8.8%)	4/103 (3.9%)	13/205 (6.3%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	3/101 (3.0%)	3/102 (2.9%)	6/203 (3.0%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	4/105 (3.8%)	4/106 (3.8%)	8/211 (3.8%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	9/104 (8.7%)	8/104 (7.7%)	17/208 (8.2%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	1/105 (1.0%)	0/104	1/209 (0.5%)
COAGULATION			
Prothrombin Time (sec) in Plasma	0/104	1/103 (1.0%)	1/207 (0.5%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) in Plasma	28/100 (28.0%)	23/101 (22.8%)	51/201 (25.4%)
Thrombin-Antithrombin-III Complex (ug/mL) in Serum	12/104 (11.5%)	3/104 (2.9%)	15/208 (7.2%)
Antithrombin (%) in Plasma - Calculated	2/104 (1.9%)	0/104	2/208 (1.0%)
Fibrinogen (g/L) in Plasma	0/104	0/104	0/208
D-Dimer (mg/L) in Plasma	0/104	0/104	0/208
Plasminogen Activity (%) in Plasma - calculated	0/103	0/101	0/204
Protein C (%) in Plasma - Calculated	0/104	0/103	0/207
Protein S (%) in Plasma - Calculated	29/103 (28.2%)	11/100 (11.0%)	40/203 (19.7%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at Visit 4 with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Visit 4 are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Visit 4.

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.4/2

付表 2.7.6.3.a.1- 53 月経再来までの日数（24 週、SAF）

Treatment group	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	39	33.3	7.6	5	31.0	34.0	36.0	54
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	95	31.9	7.7	5	29.0	31.0	34.0	68

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

Unit: days

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.3.5/9

付表 2.7.6.3.a.1- 54 月経再来までの日数（52 週、SAF）

Treatment group	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
BAY 86-5300 (flexible extended regimen) (N=105)	89	34.5	7.7	5	32.0	34.0	36.0	69
BAY 86-5300 (28-day cyclic regimen) (N=107)	95	31.9	7.7	5	29.0	31.0	34.0	68

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

Unit: days

Source: 5.3.5.1.3 PH-38457/Table 14.6.5/9

2.7.6.3.a.2 重篤な有害事象の叙述

2.7.6.3.a.2.1 被験者番号 16114-200040002

Subject identifier	16114-200040002	
Year of birth	1987	
Sex	Female	
Height (cm)	148.0	
Baseline weight (kg)	39.0	
Race	Asian	
Study drug	BAY 86-5300 with flexible extended regimen	
Start / stop dates of study drug	15 OCT 2013 / 22 MAR 2014	
Event	Right ovarian haemorrhage (MedDRA PT: Ovarian haemorrhage)	
Intensity	Moderate	
Serious (yes/no)	Yes	
Start / stop date of event	05 SEP 2013 / 08 SEP 2013	
Date of last dose of study drug before event	Not applicable	
Action taken to study drug/Other specific action	Not applicable/Remedial drug therapy	
Outcome of event	Recovered/Resolved	
Relationship to study drug	**Investigator's assessment** No	**Sponsor's assessment** No

被験者は 26 歳の女性で、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有効性及び安全性を本剤 28 日間周期処方と比較して評価することを目的とした試験 16114 に組入れられた。本被験者は本剤フレキシブル処方群に無作為割付けされた。

本被験者の病歴は、アレルギー性鼻炎（2008 年～）、卵巣出血（2012 年 8 月 6 日～2012 年 8 月 10 日）、右卵巣子宮内膜腫（2012 年 9 月 14 日～2014 年 3 月 25 日）、左卵巣子宮内膜腫（2012 年 9 月 14 日～）、子宮内膜症（2012 年 9 月 14 日～）及び外陰部腟カンジダ症（2013 年 6 月 29 日～2013 年 7 月 7 日）であった。

前治療薬及び併用薬を以下に示す。

Reported Name of Drug, Medication, or Therapy	Dose, Unit, Frequency	Route of Administration	Start Date of Drug, Medication, or Therapy	End Date of Drug, Medication, or Therapy	Indication
ADONA	50mg, once a day	INTRAVENOUS	05SEP2013	07SEP2013	Treatment of Adverse Event: right ovarian haemorrhage
ALLEGRA	60mg,single use	ORAL	27OCT2013	ONGOING	Treatment of Concomitant Disease: Allergic rhinitis
CALONAL Tab. 200	200mg, once a day	ORAL	19FEB2014	21FEB2014	Treatment of Adverse Event: influenza
CHLOMY [CHLORAMPHENICOL]	100mg, one time only	VAGINAL	18JUN2013	18JUN2013	Other: prophylaxis for vaginal bacteriosis
	100mg, one time only	VAGINAL	03JUL2013	03JUL2013	Other: prophylaxis for vaginal bacteriosis
	100mg, one time only	VAGINAL	19JUL2013	19JUL2013	Other: prophylaxis for vaginal bacteriosis
	100mg, one time only	VAGINAL	26SEP2013	26SEP2013	Other: prophylaxis for vaginal bacteriosis
COMBEC cream	optimum dose, once a day	TOPICAL	03JUL2013	06JUL2013	Treatment of Concomitant Disease: Vulvovaginal candidiasis

2.7.6.3.a 付録

Reported Name of Drug, Medication, or Therapy	Dose, Unit, Frequency	Route of Administration	Start Date of Drug, Medication, or Therapy	End Date of Drug, Medication, or Therapy	Indication
EMPECID	100mg, one time only	VAGINAL	18JUN2013	18JUN2013	Other: prophylaxis for candidal vaginitis
	100mg, one time only	VAGINAL	03JUL2013	03JUL2013	Other: prophylaxis for candidal vaginitis
	100mg, one time only	VAGINAL	19JUL2013	19JUL2013	Other: prophylaxis for candidal vaginitis
	100mg, one time only	VAGINAL	26SEP2013	26SEP2013	Other: prophylaxis for candidal vaginitis
LOXOMARIN	60mg,once a day	ORAL	26SEP2013	26SEP2013	Other: Relief of pelvic pain
	60mg,once a day	ORAL	15OCT2013	17OCT2013	Other: Relief of pelvic pain
	60mg, once a day	ORAL	22FEB2014	02MAR2014	Treatment of Adverse Event: influenza
	60mg, once a day	ORAL	22MAR2014	22MAR2014	Treatment of Adverse Event: common cold
	60mg,once a day	ORAL	30APR2014	01MAY2014	Other: Relief of pelvic pain
Nizoral cream	optimum dose, once a day	TOPICAL	03JUL2013	06JUL2013	Treatment of Concomitant Disease: Vulvovaginal candidiasis
REBAMIPIDE TABLETS 100mg'NP'	100mg,once a day	ORAL	26SEP2013	26SEP2013	Other: prevention of gastritis due to LOXOMARIN
	100mg,single use	ORAL	15OCT2013	ONGOING	Other: prevention of gastritis due to LOXOMARIN
Rinderon VG ointment	optimum dose, once a day	TOPICAL	03JUL2013	06JUL2013	Treatment of Concomitant Disease: Vulvovaginal candidiasis
TRANSAMIN	2g, once a day	INTRAVENOUS	05SEP2013	07SEP2013	Treatment of Adverse Event: right ovarian haemorrhage
TSUMURA MAOTO Extract Granules for Ethicaluse	2.5g, 3 times a day	ORAL	19FEB2014	21FEB2014	Treatment of Adverse Event: influenza
WILL kuesuto IP tablets	1 tablet, single use	ORAL	05JUL2013	09JUL2013	Other: Relief of pelvic pain
WILL kuesuto IP tablets	1 tablet, once a day	ORAL	09AUG2013	09AUG2013	Other: Relief of pelvic pain
	1 tablet, twice a day	ORAL	10AUG2013	11AUG2013	Other: Relief of pelvic pain
	1 tablet, twice a day	ORAL	05SEP2013	06SEP2013	Other: Relief of pelvic pain
	1 tablet, once a day	ORAL	07SEP2013	07SEP2013	Other: Relief of pelvic pain
	1 tablet, once a day	ORAL	14SEP2013	14SEP2013	Other: Relief of pelvic pain

被験者は 2013 年 10 月 15 日から 2014 年 3 月 22 日までフレキシブル処方により本剤を投与された。

スクリーニング期の 2013 年 9 月 4 日に、卵巣出血が発現した。当初、本事象は非重篤と判断されたが、翌日になっても症状が緩和しないため被験者は入院となり、本事象は重篤な有害事象と判断された。重症度は中等度で、治験薬との関連性はなしと判断された。薬物治療により本事象は 2013 年 9 月 8 日に消失した。

Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS) に基づく臨床経過は以下のとおりであった。

被験者には卵巣出血の病歴があり、両側卵巣チョコレート嚢胞の合併症があった。

2013 年 9 月 4 日、卵巣出血が発現。

2013 年 9 月 5 日、経腟超音波検査（TVUS）により右卵巣血腫（35.3 ㎜×33.3 ㎜）と骨盤内の血液滞留が認められ、右卵巣子宮内膜腫と診断された。被験者は入院となり、アドナ及びトランサミンを投与された。

2013 年 9 月 8 日、被験者は回復し、退院した。

治験責任（分担）医師は、本事象は治験薬と関連なしと判断した。

他の有害事象を以下に示す。

Preferred term/ Lowest level term/ Reported term	Start Date of Adverse Event	End Date of Adverse Event	Severity/ Intensity	Relation to Study Drug/ Protocol Required Procedure	Action Taken with Study Treatment	Other Specific Treatment of Adverse Event	Outcome of Adverse Event
Ovarian haemorrhage（卵巣出血）/ Ovarian haemorrhage/ right ovarian haemorrhage	04SEP2013	04SEP2013	MODERATE	N/ N	NOT APPLICABLE	NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Influenza（インフルエンザ）/ Influenza/ influenza	16FEB2014	03MAR2014	MILD	N/ N	DOSE NOT CHANGED	Remedial Drug Therapy	RECOVERED/ RESOLVED
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）/ Common cold/ common cold	21MAR2014	24MAR2014	MILD	N/ N	DOSE NOT CHANGED	Remedial Drug Therapy	RECOVERED/ RESOLVED

2.7.6.3.a.2.2 被験者番号 16114-200060020

Subject identifier	16114-200060020	
Year of birth	1991	
Sex	Female	
Height (cm)	163.0	
Baseline weight (kg)	49.1	
Race	Asian	
Study drug	BAY 86-5300 with flexible extended regimen	
Start / stop dates of study drug	25 MAR 2014 / 14 MAR 2015	
Event	Acute appendicitis (MedDRA PT: Appendicitis)	
Intensity	Moderate	
Serious (yes/no)	Yes	
Start / stop date of event	16 MAR 2015 / ongoing	
Date of last dose of study drug before event	14 MAR 2015	
Action taken to study drug/Other specific action	Not applicable/Other, Remedial drug therapy	
Outcome of event	Recovering/Resolving	
Relationship to study drug	**Investigator's assessment** No	**Sponsor's assessment** No

被験者は 22 歳の女性で、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有効性及び安全性を本剤 28 日間周期処方と比較して評価することを目的とした試験 16114 に組入れられた。本被験者は本剤フレキシブル処方群に無作為割付けされた。

病歴は、頭痛（2011 年～）であった。

前治療薬及び併用薬を以下に示す。

Reported Name of Drug, Medication, or Therapy	Dose, Unit, Frequency	Route of Administration	Start Date of Drug, Medication, or Therapy	End Date of Drug, Medication, or Therapy	Indication
Atarax-P Parenteral solution(25mg/ml)	25mg 5times a day	INTRAMUSCULAR	23MAR2015	24MAR2015	Other: Nausea postoperative prophylaxis
Bufferin Luna	2TabBID	ORAL	27DEC2013	27DEC2013	Other: Relief of pelvic pain
	2TabOD	ORAL	28DEC2013	28DEC2013	Other: Relief of pelvic pain
	2TabBID	ORAL	27JAN2014	27JAN2014	Other: Relief of pelvic pain
	2TabOD	ORAL	21FEB2014	21FEB2014	Other: Relief of pelvic pain
	2TabOD	ORAL	23FEB2014	25FEB2014	Other: Relief of pelvic pain
	2TabOD	ORAL	27FEB2014	27FEB2014	Other: Relief of pelvic pain
	2TabOD	ORAL	24MAR2014	24MAR2014	Treatment of Concomitant Disease: Headache
	2TabOD	ORAL	25MAR2014	25MAR2014	Treatment of Adverse Event: Headache
	1TabOD	ORAL	26MAR2014	26MAR2014	Other: Relief of pelvic pain
	2TabOD	ORAL	02APR2014	02APR2014	Treatment of Adverse Event: Headache
	2TabBID	ORAL	03NOV2014	03NOV2014	Other: Relief of pelvic pain
	2TabOD	ORAL	12FEB2015	12FEB2015	Other: Relief of pelvic pain
CRAVIT TABLETS	500mgOD	ORAL	16MAR2015	22MAR2015	Treatment of Adverse Event: Acute appendicitis
Cefamezin a 2g for Infusion kit	2gOD	INTRAVENOUS	23MAR2015	24MAR2015	Other: Infection prophylaxis
Laxoberon Solution 0.75%	10mlOD	ORAL	22MAR2015	22MAR2015	Other: Elimination of intestinal contents (preoperation measure)
Lendormin Tablets 0.25mg	0.25mgOD	ORAL	22MAR2015	22MAR2015	Other: Anaesthetic premedication

2.7.6.3.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 61 of 64

Reported Name of Drug, Medication, or Therapy	Dose, Unit, Frequency	Route of Administration	Start Date of Drug, Medication, or Therapy	End Date of Drug, Medication, or Therapy	Indication
Lepetan suppositories 0.4mg	0.4mgOD	RECTAL	23MAR2015	23MAR2015	Other: Postoperative analgesia
Lulu atakku IB(Ibuprofen, Bromhexine hydrochloride, Clemastine fumarate)	3TabBID	ORAL	13APR2014	15APR2014	Treatment of Adverse Event: Common cold
Nitrous Oxide	Unknown	RESPIRATORY (INHALATION)	23MAR2015	23MAR2015	Other: General anaesthesia
ROCEPHIN	1gOD	INTRAVENOUS	16MAR2015	16MAR2015	Treatment of Adverse Event: Acute appendicitis
Saline	50ml 5times a day	INTRAMUSCULAR	23MAR2015	24MAR2015	Other: Medication dilution
Sevoflurane	Unknown	RESPIRATORY (INHALATION)	23MAR2015	23MAR2015	Other: General anaesthesia
Sosegon Injection 15mg	15mg 5Times a day	INTRAMUSCULAR	23MAR2015	24MAR2015	Other: Postoperative analgesia
Teleminsoft suppositories 10mg	10mg BID	RECTAL	23MAR2015	23MAR2015	Other: Elimination of intestinal contents (preoperation measure)

被験者は、2014 年 3 月 25 日から 2015 年 3 月 14 日までフレキシブル処方により本剤を投与された。

追跡期間中の 2015 年 3 月 16 日に、虫垂炎が発現した。本事象は入院を要し、医学的に重要な事象であったことから、重篤な有害事象と判断された。重症度は中等度で、治験薬との関連性はなしと判断された。外科的治療と薬物治療が行われ、報告時点での転帰は軽快であった。

CIOMS に基づく臨床経過は以下のとおりであった。

2015 年 3 月 14 日、本剤の最終投与が終了した。

2015 年 3 月 16 日、胃痛のため他院を受診した。急性虫垂炎と診断され、外科的治療のための入院予定となった。

2015 年 3 月 20 日、入院。

2015 年 3 月 23 日、単孔式腹腔鏡下虫垂切除術が施行された。

2015 年 3 月 26 日、被験者は退院した。転帰は軽快であった。

2015 年 4 月 8 日、本事象は消失した。

治験責任（分担）医師は、本事象は細菌感染によるものであり、治験薬と関連なしと判断した。

他の有害事象を以下に示す。

Preferred term/ Lowest level term/ Reported term	Start Date of Adverse Event	End Date of Adverse Event	Severity/ Intensity	Relation to Study Drug/ Protocol Required Procedure	Action Taken with Study Treatment	Other Specific Treatment of Adverse Event	Outcome of Adverse Event
Headache（頭痛）/ Headache/ Headache	25MAR2014	10APR2014	MILD	Y/ N	DOSE NOT CHANGED	Remedial Drug Therapy	RECOVERED/ RESOLVED

2.7.6.3.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 62 of 64

Preferred term/ Lowest level term/ Reported term	Start Date of Adverse Event	End Date of Adverse Event	Severity/ Intensity	Relation to Study Drug/ Protocol Required Procedure	Action Taken with Study Treatment	Other Specific Treatment of Adverse Event	Outcome of Adverse Event
Nausea（悪心）/ Feeling queasy/ Feeling queasy	01APR2014	07APR2014	MILD	Y/ N	DOSE NOT CHANGED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
Metrorrhagia（不正子宮出血）/ Metrorrhagia/ Metrorrhagia	04APR2014	08APR2014	MILD	Y/ N	DOSE NOT CHANGED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
Metrorrhagia（不正子宮出血）/ Metrorrhagia/ Metrorrhagia	10APR2014	18APR2014	MILD	Y/ N	DOSE NOT CHANGED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）/ Common cold/ Common cold	13APR2014	15APR2014	MILD	N/ N	DOSE NOT CHANGED	Remedial Drug Therapy	RECOVERED/ RESOLVED
Oedema peripheral（末梢性浮腫）/ Oedema peripheral/ edema(Both legs)	10OCT2014	10OCT2014	MILD	Y/ N	DOSE NOT CHANGED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
Chest pain（胸痛）/ Pain precordial/ Pain precordial	29OCT2014	01NOV2014	MILD	N/ N	DOSE NOT CHANGED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED

2.7.6.3.a.2.3 被験者番号 16114-200020037

Subject identifier	16114-200020037
Year of birth	1987
Sex	Female
Height (cm)	166.5
Baseline weight (kg)	58.2
Race	Asian
Study drug	BAY 86-5300 with 28-day cyclic regimen
Start / stop dates of study drug	19 MAR 2014 / 24 APR 2014
Event	Epilepsy seizure (MedDRA PT: Epilepsy)
Intensity	Moderate
Serious (yes/no)	Yes
Start / stop date of event	31 MAR 2014 / 31 MAR 2014
Date of last dose of study drug before event	30 MAR 2014
Action taken to study drug/Other specific action	Dose not changed/None
Outcome of event	Recovered/Resolved
Relationship to study drug	**Investigator's assessment** No **Sponsor's assessment** No

被験者は 26 歳の女性で、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有効性及び安全性を本剤 28 日間周期処方と比較して評価することを目的とした試験 16114 に組入れられた。本被験者は本剤 28 日間周期処方群に無作為割付けされた。

病歴は、てんかん（1998 年～）、緊張性頭痛（2003 年～）及び花粉症（2003 年～）であった。

前治療薬及び併用薬を以下に示す。

Reported Name of Drug, Medication, or Therapy	Dose, Unit, Frequency	Route of Administration	Start Date of Drug, Medication, or Therapy	End Date of Drug, Medication, or Therapy	Indication
ACINON TABLETS	75mg,BID	ORAL	24JAN2014	27JAN2014	Treatment of Adverse Event: Infective gastroenteritis
ALLEGRA FX	1Tab,BID	ORAL	16MAR2014	19MAR2014	Treatment of Concomitant Disease: Pollinosis
Isotonic Sodium Chloride Solution	100ml,QD	INTRAVENOUS	24JAN2014	24JAN2014	Treatment of Adverse Event: Infective gastroenteritis
LAC-BGranular Powder N	1g,TID	ORAL	24JAN2014	27JAN2014	Treatment of Adverse Event: Infective gastroenteritis
LOXONIN S	1Tab,PRN	ORAL	-----2011	23DEC2013	Other: Relief of pelvic pain
	1Tab,BID	ORAL	15JAN2014	15JAN2014	Other: Relief of pelvic pain
	1Tab,QD	ORAL	16JAN2014	17JAN2014	Other: Relief of pelvic pain
	1Tab,QD	ORAL	14FEB2014	14FEB2014	Other: Relief of pelvic pain
	1Tab QD	ORAL	18MAR2014	18MAR2014	Other: Relief of pelvic pain
	1Tab,QD	ORAL	02APR2014	02APR2014	Treatment of Adverse Event: Headache
	1Tab,QD	ORAL	04APR2014	04APR2014	Treatment of Concomitant Disease: Tension headache
	1Tab,QD	ORAL	16APR2014	16APR2014	Treatment of Concomitant Disease: Tension headache
	1Tab,QD	ORAL	29APR2014	29APR2014	Other: Relief of pelvic pain
	1Tab QD	ORAL	10MAY2014	10MAY2014	Treatment of Concomitant Disease: Tension headache
	1Tab QD	ORAL	12MAY2014	13MAY2014	Treatment of Concomitant Disease: Tension headache
	1Tab QD	ORAL	20MAY2014	21MAY2014	Treatment of Concomitant Disease: Tension headache
	1Tab QD	ORAL	24MAY2014	25MAY2014	Other: Relief of pelvic pain
NAUZERIN OD TABLETS	10mg,TID	ORAL	24JAN2014	27JAN2014	Treatment of Adverse Event: Infective gastroenteritis

2.7.6.3.a 付録

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 64 of 64

Reported Name of Drug, Medication, or Therapy	Dose, Unit, Frequency	Route of Administration	Start Date of Drug, Medication, or Therapy	End Date of Drug, Medication, or Therapy	Indication
PRINPERAN INJECTION	10mg,0.5%, 2ml,QD	INTRAVENOUS	24JAN2014	24JAN2014	Treatment of Adverse Event: Infective gastroenteritis
TEGRETOL	200mg,QD	ORAL	28APR2014	25MAY2014	Treatment of Concomitant Disease: Epilepsy
	400mg,QD	ORAL	26MAY2014	ONGOING	Treatment of Concomitant Disease: Epilepsy

被験者は、2014 年 3 月 19 日から 2014 年 4 月 24 日まで 28 日間周期処方により本剤を投与された。

2014 年 3 月 31 日、てんかんが発現した。本事象は医学的に重要な事象であることから、重篤な有害事象と判断された。重症度は中等度で、治験薬との関連性はなしと判断された。治験薬の用量に変更はなく、同日、薬物治療なしで本事象は消失した。

CIOMS に基づく臨床経過は以下のとおりであった。

被験者は、てんかんの病歴を 1998 年から有していた。

2014 年 3 月 31 日、意識消失及び痙攣を伴うてんかん発作が認められた。本事象は医学的に重要な事象であることから、重篤な有害事象と判断された。同日、本事象は消失した。

2014 年 4 月 1 日、プライマリーケアクリニックを受診し、発作は疲労によるものと診断された。

2014 年 4 月 23 日、専門病院を受診し、てんかん治療を開始することとなった。てんかん治療を優先するため、本試験は 2014 年 4 月 24 日に終了することとなった。治験薬の投与は 2014 年 4 月 24 日まで継続された。

治験責任（分担）医師は、被験者に年に 1、2 回てんかん発作が起こることは試験参加時に分かっており、この発作は合併症によるものと考えられるため、本事象と治験薬との関連性はないと判断した。

他の有害事象を以下に示す。

Preferred term/ Lowest level term/ Reported term	Start Date of Adverse Event	End Date of Adverse Event	Severity/ Intensity	Relation to Study Drug/ Protocol Required Procedure	Action Taken with Study Treatment	Other Specific Treatment of Adverse Event	Outcome of Adverse Event
Gastroenteritis（胃腸炎）/ Infective gastroenteritis/ Infective gastroenteritis	23JAN2014	28JAN2014	MILD	N/ N	NOT APPLICABLE	Remedial Drug Therapy	RECOVERED/ RESOLVED
Genital haemorrhage（性器出血）/ Genital bleeding/ Genital bleeding	29MAR2014	11APR2014	MILD	Y/ N	DOSE NOT CHANGED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
Headache（頭痛）/ Headache/ Headache	02APR2014	02APR2014	MILD	N/ N	DOSE NOT CHANGED	Remedial Drug Therapy	RECOVERED/ RESOLVED

2.7.6.4【国外試験】機能性月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 310882（報告書番号 A47505）

参照項目：5.3.5.2.1 A47505

2.7.6.4.1 試験計画の概要

試験の標題：
機能性月経困難症患者における経口避妊配合剤 SH T00186D〔エチニルエストラジオール（EE）0.02mg/ドロスピレノン（DRSP）3mg〕のフレキシブル処方による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､非盲検、無作為化、並行群間比較試験

治験調整医師：[redacted]（[redacted]）

実施医療機関：26 施設（ドイツ）、3 施設（英国）：計 29 施設

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2007 年 12 月 7 日
最後の被験者の完了日： 2009 年 12 月 1 日

開発のフェーズ：
第Ⅲ相

目的：
18 歳以上 40 歳以下（喫煙者は 30 歳以下）の中等度又は高度の機能性月経困難症患者 216 例に対し、SH T00186D 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。

試験方法：
多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験
試験はベースライン周期（2 又は 3 月経周期）及び投与期（140～最長 167 日）からなる。

被験薬：
SH T00186D（DRSP 3mg／EE 0.02mg）のフレキシブル処方：フレキシブル処方群

用法・用量
ベースラインでの 2 回の月経に引き続く次の月経初日より治験薬の投与を開始した。SH T00186D を 1 日 1 回 120 日間投与後 4 日間休薬する計 124 日間を 1 サイクルとした。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 日間連続する不正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、引き続き次のサイクルを開始した。

投与期間
最短で 140 日。ただし、各サイクルの投与期間は変更可能であるため、総投与期間が延長される場合がある。

対照薬：
SH T00186DF（DRSP 3mg／EE 0.02mg 及びプラセボ）：28 日間周期処方群

用法・用量
ベースラインでの 2 回の月経に引き続く次の月経初日より治験薬の投与を開始した。SH T00186D を 1 日 1 回 24 日間連続投与した後、プラセボ錠を 1 日 1 回 4 日間投与する計 28 日を 1 周期とした。

投与期間
28 日間周期処方を 5 周期繰り返し、合計 140 日間投与とした。

診断と選択・除外基準：
診断
機能性月経困難症
選択基準：
- 中等度又は高度の機能性月経困難症（すなわち、月経に関連した中等度又は高度な骨盤痛を、直前 6 回の月経周期のうち少なくとも 4 回発現）を有する以外は健康な女性。月経困難症の程度

は、以下の定義に従った。
  - 中等度の月経困難症：月経中、市販薬（OTC）の鎮痛薬を必要とし、服用で疼痛が軽減し、日常活動が制限される。
  - 高度の月経困難症：月経中、鎮痛薬を必要とし、複数の周期でOTC鎮痛薬では効果不十分のため処方鎮痛薬を必要とし、勤労又は日常活動が困難となる。
- ベースラインの月経2周期で共に自己評価による月経痛スコアの合計が8以上のもの〔月経痛のスコアは、Andersch and Milsom（1982）[1)]に従った〕
- 18歳以上40歳以下。喫煙については、18歳以上30歳以下の場合1日10本を超えないこと。31歳以上の場合非喫煙者のみ
- 来院1又は来院1直前3ヵ月以内の子宮頸部細胞診で異常が認められないもの
- 同意書に署名し、署名日を記入したもの

除外基準（主なもの）：
- 器質性月経困難症（例えば、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮留血腫によるもの）である、又はその既往歴のあるもの
- 鎮痛薬を必要とする疾患又は状態を示すもの
- 来院1の時点で、分娩、流産又は授乳後の月経周期が6回未満のもの
- 身体機能に支障を来し、その結果治験薬の吸収の変化、過度な貯留、代謝障害又は排泄の変化をもたらすような疾患又は状態を示すもの
- ホルモン療法により悪化する可能性があると治験責任（分担）医師が判断した臨床的に重大な異常所見があるもの
- 以下の血管疾患があるもの：
  - 静脈性血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症）又はその既往歴、動脈性血栓塞栓症（心筋梗塞、脳卒中）又はその既往歴、及びこれらの疾患の素因がある状態〔血栓形成傾向の血液凝固異常、遺伝性アンチトロンビンⅢ欠乏症、プロテインC又はプロテインS欠乏症、兄弟又は親に若年性（50歳未満）静脈性血栓塞栓症、心臓弁膜症、心房細動、心機能不全（New York Heart Association classes Ⅰ-Ⅳ）、強い静脈瘤素因、静脈炎の既往歴など〕
  - コントロール不良な動脈性高血圧（収縮期血圧が140mmHgを超える又は拡張期血圧が90mmHgを超える）
  - 糖尿病、耐糖能障害
  - 脂質代謝障害
- 悪性疾患又は前悪性疾患、特にステロイドホルモン依存性の悪性疾患又は前悪性疾患（例えば、子宮内膜癌、卵巣癌、乳癌）、あるいはその疑い又は既往歴があるもの
- その他、以下の疾患のもの：
  過去の妊娠時の妊娠性類天疱瘡、中耳性難聴（耳硬化症）、子宮内膜増殖症、神経学的症状を伴う片頭痛（複雑型片頭痛）、原因不明の生殖器出血、腎機能障害を伴う顕性腎疾患、ポルフィリン症、子宮平滑筋腫症及びその既往歴、慢性腸疾患（クローン病又は潰瘍性大腸炎）のホルモン治療による悪化
- 以下の併用禁止薬を使用しているもの：
  - 治験薬以外の性ホルモン薬（Progesteroneの局所使用を除く）
  - 抗凝固剤
  - 抗てんかん薬
  - 催眠薬及び鎮静薬、抗結核薬、経口抗真菌薬（単回投与法を除く）
  - 抗ウイルス薬（局所適応を除く）
  - フェニルブタゾン
  - セントジョーンズワートを含む製品
  - 連続10日を超える抗生物質の全身投与
- 試験開始前の性ホルモン薬：
  - 試験開始前3周期以内に性ホルモン薬を経口、経皮又は腟内投与したもの
  - 来院1前1ヵ月以内にホルモンインプラントをしたもの

- 来院1前1ヵ月以内に子宮内装着器具（ホルモン放出の有無に関わらない）を装着したもの
- 来院1前6ヵ月以内に長時間作用型プロゲスチンを使用したもの

有効性の評価項目：

主要評価項目：

・ 140日間の投与期間における月経痛を伴う日数

副次評価項目：

・ 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（イブプロフェンを標準とする）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〕
・ 臨床的全般満足度（被験者の評価）

注1：主要評価項目、並びに臨床的全般改善度及び臨床的全般満足度を除く副次評価項目の評価は、被験者が毎日日誌に記録したデータに基づいて行った。

注2：月経痛は以下のように定義した。

月経痛とは、患者日誌に記録された消退出血及び／又は月経出血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、背部又は腿部まで広がることもある。疼痛は出血の2日前から認められることもある。

安全性の評価項目：

・ ベースライン所見及び有害事象
・ 臨床検査値
・ 妊娠検査
・ 身体的所見及び婦人科的検査〔バイタルサイン、乳房触診、経腟超音波検査（TVUS）、子宮頸部細胞診〕
・ 前治療薬及び併用薬

薬物動態の評価項目：

該当せず

被験者数：

計画時：予定被験者数 1群108例／合計216例

解析時：

無作為化：フレキシブル処方群119例、28日間周期処方群112例

最大の解析対象集団（FAS）：フレキシブル処方群115例、28日間周期処方群108例

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：フレキシブル処方群92例、28日間周期処方群100例

被験者数の設定根拠

月経困難症は消退出血と密接に関連している。28日間周期処方では、140日間の投与期間中に5回の消退出血が想定される。月経痛が発現する平均日数を1回の消退出血あたり2日と仮定すると、140日間での平均推定日数は10日となる。一方、フレキシブル処方では、140日間に1～5回の消退出血が想定され、平均2.5回と仮定すると、月経痛が発現する平均推定日数は5日となる。これに基づき、両群の月経痛の発現日数の差は5日（2.5回×2日）と仮定した。標準偏差（SD）は実施中の有効性を検討する試験の出血データを基に10日と仮定した。

以上より、以下の仮定にて被験者数を算出した。

・ 標準化したエフェクトサイズ：0.5
・ 脱落率：20%
・ 有意水準（両側）：0.05
・ 検出力：90%

その結果、評価に必要な被験者数は1群あたり86例と算出され、脱落率を考慮し、1群の予定被験者数は108例となった。

解析方法：
［解析対象集団］
・FAS：治験薬を少なくとも1回投与され、投与後評価が少なくとも1回以上行われた被験者
・PPS：FASのうち、治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者
なお、本試験では、主要評価項目及び副次評価項目をFAS及びPPSを対象として評価したが、主たる結論にはFASによる結果を採用した。

［解析方法］
有効性主要評価項目：t-testを用い両群の差について両側95%信頼区間（CI）を算出した。有意水準は5%とした。
月経痛に関する副次評価項目：主要評価項目と同様両側95%CIを算出した。
出血に関する事象：世界保健機関（WHO）の推奨する参照期間を用いて記述した。本試験では、参照期間を当初124日と設定したが、他の試験を考慮し、120日と設定した。加えて、参照期間が90日の場合についても評価した。
その他の評価項目：記述統計量を示した。

2.7.6.4.2 成績

2.7.6.4.2.1 試験対象集団

2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

272例の中等度又は高度の機能性月経困難症患者の適格性を評価した結果、41例（15.1%）を不適格、231例（84.9%）を適格と判断し、計231例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無作為に割付けた（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.1.1/2）。このうち、治験薬が投与されなかった3例及び投与の情報が得られなかった5例の計8例を除く223例（フレキシブル処方群 115例、28日間周期処方群 108例）が治験薬の投与を開始した（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.1.1/7、14.1.1/9）。

フレキシブル処方群 110例（95.7%）及び28日間周期処方群 100例（92.6%）、計210例（94.2%）が治験薬の投与を完了した。13例〔フレキシブル処方群 5例（4.3%）及び28日間周期処方群 8例（7.4%）〕が治験薬の投与を中止した。投与中止の理由は、有害事象 5例（2.2%）、同意撤回3例（1.3%）、治験実施計画書違反2例（0.9%）、その他2例（0.9%）（被験者のミス 1例、美容手術施行予定 1例）及び妊娠 1例（0.4%）であった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.1.1/7、14.1.1/8）。

2.7.6.4.2.1.2 被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬が投与された全例（フレキシブル処方群 115例及び28日間周期処方群 108例）をFASとした。このうち、フレキシブル処方群 92例及び28日間周期処方群 100例をPPSとした（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.1.1/6）。フレキシブル処方群では、不正出血事象の発現に基づいた特別な処方となっているため、投与方法違反による逸脱が28日間周期処方に比べて多く、PPSからの除外例が多かった。

2.7.6.4.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

FAS 全例における、年齢〔平均値±SD（中央値）、以下同様〕は 25.5±5.0 歳（25.0 歳）であった。人種は 223 例中 215 例（96.4%）が白人で、残りの 8 例はアジア系が 5 例、黒人が 2 例、アラビア系が 1 例であった。身長は 167.91±6.28cm（168.00cm）、体重は 63.40±9.30kg（62.00kg）、体格指数（BMI）は 22.476±2.967kg/m^2（22.030kg/m^2）であった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.1.4/1）。「性交渉あり」は 208 例（93.3%）、喫煙者は 67 例（30.0%）、飲酒については 160 例（71.7%）がほとんど飲酒せず、37 例（16.6%）が飲酒歴なし、26 例（11.7%）が機会飲酒であった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.1.4/5、14.1.4/7、14.1.4/9）。

これらのベースライン値について、群間で不均衡は認められなかった。

2.7.6.4.2.2 有効性の結果

2.7.6.4.2.2.1 治験薬の投与状況

両群とも治験薬の服薬遵守率は良好であった。SH T00186D の投与日数〔平均値±SD（中央値）〕は、フレキシブル処方群 170.5±33.1 日（169.0 日）及び 28 日間周期処方群 146.4±28.0 日（149.5 日）であった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.1/1）。

2.7.6.4.2.2.2 主要評価項目

FAS における 140 日間の投与期間の月経痛を伴う日数を表 2.7.6.4- 1 に示す。月経痛を伴う日数（平均値±SD）は、フレキシブル処方群（表中では「Yaz flexible」、以下同様）10.6±7.8 日及び 28 日間周期処方群（表中では「Yaz conventional」、以下同様）14.9±8.9 日であった。群間差（95%CI）は−4.2 日（−6.5〜−2.0 日）であり、28 日間周期処方に対するフレキシブル処方の優越性が検証された（p＝0.0003）。

表 2.7.6.4- 1 140 日間の投与期間の月経痛を伴う日数（FAS）

Parameter (over 140 days of treatment)	Yaz flexible (N=112) (Mean±SD)	Yaz conventional (N=102) (Mean±SD)	Treatment difference	95% confidence interval
Number of days with dysmenorrheic pain	10.6±7.8	14.9±8.9	-4.2（p=0.0003）	(-6.5, -2.0)

SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.2.1 A47505/Table 14.2.1.1/1, 14.2.1.1/2

2.7.6.4.2.2.3 副次評価項目

(1) 疼痛、鎮痛薬の使用、日常活動の障害

140 日間の投与期間中に「中等度以上の月経痛」、「骨盤痛（性器出血事象の発現とは関係なく）」、「消退出血時の月経痛」及び「日常活動の障害」が認められた日数は、28 日間周期処

方群に比べてフレキシブル処方群で少なかった。一方、「不正出血時の月経痛」及び「鎮痛剤の使用」の日数に群間で差は認められなかった（表 2.7.6.4- 2）。

表 2.7.6.4- 2　140 日間の投与期間における疼痛のあった日数、鎮痛薬を使用した日数及び日常生活に支障があった日数（FAS）

Parameter (over 140 days of treatment)	Yaz flexible (N = 112) (Mean ± SD)	Yaz conventional (N = 102) (Mean ± SD)	Treatment difference	95% confidence interval
Number of days with at least moderate dysmenorrheic pain	4.0 ± 3.1	6.5 ± 5.3	-2.5	(-3.7, -1.3)
Number of days with pelvic pain (independent of occurrence of vaginal bleeding)	12.2 ± 9.1	15.6 ± 9.5	-3.4	(-5.9, -0.9)
Number of days with dysmenorrheic pain associated with withdrawal bleeding	5.2 ± 6.3	9.3 ± 6.5	-4.1	(-5.8, -2.4)
Number of days with dysmenorrheic pain associated with unscheduled bleeding	5.4 ± 4.3	5.5 ± 4.4	-0.1	(-1.3, 1.0)
Number of days with rescue medication	4.7 ± 5.1	5.7 ± 6.0	-1.0	(-2.5, 0.5)
Number of days with interference of dysmenorrheic pain with daily activity	6.9 ± 7.0	9.0 ± 8.3	-2.2	(-4.2, -0.1)

SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.2.1 A47505/Table 14.2.1.2/1, 14.2.1.2/2, 14.2.1.2/5, 14.2.1.2/6, 14.2.1.2/9, 14.2.1.2/10, 14.2.1.2/13, 14.2.1.2/14, 14.2.1.3/1, 14.2.1.3/2, 14.2.1.4/1, 14.2.1.4/2

(2) 出血パターン

参照期間を 90 日とした場合の最初の 90 日間での出血パターンを表 2.7.6.4- 3 に示す。

最初の 90 日間での出血／点状出血の日数〔平均値±SD（中央値）〕は、フレキシブル処方群及び 28 日間周期処方群でそれぞれ 19.9±13.0 日（17.0 日）及び 25.3±9.1 日（23.0 日）であり、フレキシブル処方群で少なかった。出血／点状出血事象の回数〔平均値±SD（中央値）〕はフレキシブル処方群及び 28 日間周期処方群でそれぞれ 2.4±1.7 回（2.0 回）及び 3.5±1.0 回（3.0 回）であり、フレキシブル処方群で少なかった。この群間差は次の 90 日間では小さくなり、中央値はいずれの群でも 3.0 回であった（5.3.5.2.1　A47505/Table 14.2.1.5/2）。

最初の 90 日間での出血／点状出血事象の平均期間（平均値±SD）はフレキシブル処方群及び 28 日間周期処方群でそれぞれ 7.75±9.03 日及び 5.24±1.83 日であった。中央値（それぞれ 6.42 日及び 5.00 日）はフレキシブル処方群でわずかに長かった。出血／点状出血事象の最長期間〔平均値±SD（中央値）〕は、それぞれ 10.2±9.7 日（9.0 日）及び 7.5±3.7 日（6.0 日）であり、フレキシブル処方群で長かった。次の 90 日間では、出血／点状出血事象の平均期間及び最長期間はいずれも群間で同程度であった（5.3.5.2.1　A47505/Table 14.2.1.5/3、14.2.1.5/4）。出血／点状出血の期間の平均値及び中央値は、共に両投与群で同程度と考えられた（5.3.5.2.1　A47505/Table 14.2.1.5/5）。

参照期間を 120 日とした場合の出血パターンの結果は、90 日間での結果と同様の傾向であった（5.3.5.2.1　A47505/Table 14.2.1.6/1～14.2.1.6/5）。

表 2.7.6.4- 3 最初の 90 日間における出血パターン（FAS）

Parameter (First 90-day period)	Yaz flexible Mean ± SD Median (Range) (n)	Yaz conventional Mean ± SD Median (Range) (n)
Number of bleeding/spotting days	19.9 ± 13.0 17.0 (1 – 66) (111)	25.3 ± 9.1 23.0 (5 - 49) (101)
Number of bleeding/spotting episodes	2.4 ± 1.7 2.0 (0 – 10) (93)	3.5 ± 1.0 3.0 (1 – 8) (101)
Mean length of bleeding/spotting episodes (days)	7.75 ± 9.03 6.42 (1.0 - 79.0) (92)	5.24 ± 1.83 5.00 (1.8 - 12.0) (101)
Maximum length of bleeding/spotting episodes (days)	10.2 ± 9.7 9.0 (1 – 79) (92)	7.5 ± 3.7 6.0 (3 – 20) (101)

SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.2.1 A47505/Table 14.2.1.5/1, 14.2.1.5/2, 14.2.1.5/3, 14.2.1.5/4

(3) 周期調節

消退出血

消退出血を認めた被験者の割合を表 2.7.6.4- 4 に、消退出血の日数を表 2.7.6.4- 5 に、消退出血の最大強度を表 2.7.6.4- 6 に示す。

それぞれの投与サイクルにおいて、消退出血を認めた被験者の割合に群間で差は認められなかった（フレキシブル処方群：85.9～96.5%、28 日間周期処方群：87.0～98.0%）。一方、消退出血の日数（平均値±SD）は 28 日間周期処方群（4.9±1.8 日～5.5±2.8 日）に比べ、フレキシブル処方群（6.0±2.6 日～9.6±7.4 日）で長い傾向が認められた。フレキシブル処方群では休薬開始前の出血（3 日間）が消退出血の期間まで継続した場合、消退出血の一部として扱われたことが、両群で差を生じた一因と考えられた。

消退出血の開始時期も、フレキシブル処方群では休薬開始前の出血が消退出血として扱われる場合があるため、両群で違いが生じた（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.2.1.7/4）。

消退出血の最大強度（平均値±SD）に群間で大きな差は認められなかった（フレキシブル処方群：3.7±0.9～4.0±0.8、28 日間周期処方群：3.9±0.8～4.0±0.8）。一方、消退出血の最大強度が軽度又は中等度であった被験者の割合に群間で差はなかったものの、重度の消退出血が認められた被験者の割合は 28 日間周期処方群に比べてフレキシブル処方群でやや低い傾向にあり、最大強度が点状出血であった被験者の割合は、フレキシブル処方群で高い傾向が認められた（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.2.1.7/5）。

表 2.7.6.4- 4 消退出血を認めた被験者の割合（FAS）

Treatment cycle	Yaz flexible			Yaz conventional		
	N	Withdrawal bleeding	Number (%)	N	Withdrawal bleeding	Number (%)
1	114	Yes	110 (96.5%)	108	Yes	94 (87.0%)
2	99	Yes	85 (85.9%)	105	Yes	99 (94.3%)
3	47	Yes	44 (93.6%)	103	Yes	91 (88.3%)
4	23	Yes	22 (95.7%)	100	Yes	98 (98.0%)
5	10	Yes	9 (90.0%)	88	Yes	79 (89.8%)

Source：5.3.5.2.1 A47505/Table 14.2.1.7/1

表 2.7.6.4- 5 消退出血の日数（FAS）

Treatment cycle	Yaz flexible			Yaz conventional		
	N	Mean ± SD	Median (Range)	N	Mean ± SD	Median (Range)
1	110	9.6 ± 7.4	8.0 (1 – 45)	94	5.1 ± 2.0	5.0 (1 – 12)
2	85	6.8 ± 3.7	6.0 (1 – 18)	99	5.5 ± 2.8	5.0 (1 – 20)
3	44	7.6 ± 4.5	7.0 (2 – 23)	91	5.1 ± 1.5	5.0 (2 – 9)
4	22	6.0 ± 2.6	5.5 (3 – 11)	98	4.9 ± 1.8	5.0 (1 – 10)
5	9	6.9 ± 5.7	5. 0 (1 – 19)	79	5.2 ± 1.8	5.0 (1 – 11)

SD: Standard deviation

Source：5.3.5.2.1 A47505/Table 14.2.1.7/2

表 2.7.6.4- 6 消退出血の最大強度（FAS）

Treatment cycle	Yaz flexible			Yaz conventional		
	N	Mean ± SD	Median (Range)	N	Mean ± SD	Median (Range)
1	110	3.7 ± 1.0	4.0 (2 – 5)	94	3.9 ± 0.9	4.0 (2 – 5)
2	85	3.7 ± 0.9	4.0 (2 – 5)	99	3.9 ± 0.9	4.0 (2 – 5)
3	44	3.9 ± 0.7	4.0 (2 – 5)	91	4.0 ± 0.8	4.0 (2 – 5)
4	22	4.0 ± 0.8	4.0 (2 – 5)	98	3.9 ± 0.8	4.0 (2 – 5)
5	9	3.8 ± 1.0	4.0 (2 – 5)	79	3.9 ± 0.9	4.0 (2 – 5)

SD: Standard deviation

The intensity ratings were: No bleeding = 1; Spotting = 2; Light = 3; Normal = 4; and Heavy = 5.

Source：5.3.5.2.1 A47505/ Table 14.2.1.7/3

中間期出血

群間で投与処方が異なるため、投与サイクルの長さ（日数）に大きな差があり（フレキシブル処方群：28 日から最長 124 日、28 日間周期処方群：28 日）、サイクル当たりの中間期出血については、中間期出血を認めた被験者の割合、回数及び日数に群間で差が認められた（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.2.1.7/6、14.2.1.7/7、14.2.1.7/9）。特に、1 サイクル目では、投与開始時の出血（いずれの処方でも、月経期間中に投与を開始する）を、フレキシブル処方群のみで中間期出血として扱ったため、中間期出血を認めた被験者の割合に大きな差が生じた。しかし、いずれの群においても、サイクルを重ねると共に、これらの中間期出血に関する指標は減少する傾向が認められた。

一方、2 サイクル目から 4 サイクル目における中間期出血の期間及び 2 サイクル目から 5 サイクル目の最大強度については、群間で大きな差は認められなかった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.2.1.7/8、14.2.1.7/10、14.2.1.7/11）。

1 サイクル目における中間期出血の期間は、前述の理由から、中間期出血のあった被験者数に大きな差があり（フレキシブル処方群：109 例、28 日間周期処方群：24 例）、平均値には差が認められなかったものの中央値では差が認められた〔平均値±SD（中央値）、フレキシブル処方群：7.2±7.5 日（6.0 日）、28 日間周期処方群：7.1±5.6 日（4.5 日）〕。2 サイクル目以降は、いずれの群においても中間期出血の期間は減少した（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.2.1.7/8）。

中間期出血の最大強度について、いずれの群でも、2 サイクル目から 5 サイクル目において重度の中間期出血を認めた被験者は１～3 例であり、重度の中間期出血を認めた被験者の割合にも両群で差は認められなかった（フレキシブル処方群：0～20.0%、28 日間周期処方群：0～16.7%）。また、両群共、点状出血又は軽度の出血が大部分を占めていた（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.2.1.7/11）。

(4) 臨床的全般改善度〔治験責任（分担）医師の評価〕

治験責任（分担）医師は、最終観察の結果を評価した後に全般改善度を判定した。「著明な改善」又は「改善」と判定された被験者の割合は、フレキシブル処方群で 87.0%（100/115 例）、28 日間周期処方群で 76.8%（83/108 例）であった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.2.1.8/1）。

(5) 臨床的全般満足度（被験者の評価）

投与終了後、各被験者に投与に対する満足度について質問した。「著しく満足」又は「大変満足」と回答した被験者の割合は、フレキシブル処方群で 76.5%（88/115 例）、28 日間周期処方群で 74.1%（80/108 例）であった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.2.1.8/2）。

2.7.6.4.2.3 安全性の結果

2.7.6.4.2.3.1 治験薬の曝露状況

治験薬の投与錠数〔平均値±SD（中央値）〕は、フレキシブル処方群で 151.8±31.8 錠（146.0 錠）、28 日間周期処方群で 135.6±26.0 錠（140.0 錠）であった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.1/2）。

2.7.6.4.2.3.2 有害事象

(1) 有害事象の要約

FAS において、有害事象は 36.8%（82/223 例）に 145 件認められ、発現割合に群間で大きな差はなかった〔フレキシブル処方群：38.3%（44/115 例）に 75 件、28 日間周期処方群：35.2%（38/108 例）に 70 件〕（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.2/5）。いずれの投与群でも、死亡及

び重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.3/1、14.3.2/2）。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2.2%（5 例）〔フレキシブル処方群：1.7%（2 例）、28 日間周期処方群：2.8%（3 例）〕に認められた（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.2/11）。

(2) 主な有害事象

主な有害事象（いずれかの群での発現割合＞1%）の発現割合を表 2.7.6.4- 7 に示す。

フレキシブル処方群及び 28 日間周期処方群の 2 群の合計で発現割合が 1%を超えた有害事象は頭痛及び鼻咽頭炎〔各 5.4%（12 例）〕、乳房痛及び腟感染〔各 3.1%（7 例）〕、下痢及び嘔吐〔各 2.7%（6 例）、膀胱炎 2.2%（5 例）〕、ざ瘡及び背部痛〔各 1.8%（4 例）〕、並びに副鼻腔炎及び細菌性腟炎〔各 1.3%（3 例）〕であった。

表 2.7.6.4- 7 主な有害事象（いずれかの群での発現割合＞1%、FAS）

MedDRA 12.1 Preferred term	基本語	Yaz flexible N=115 (100%)		Yaz conventional N=108 (100%)		Total N=223 (100%)	
		Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)
Any AEs		75	44 (38.3%)	70	38 (35.2%)	145	82 (36.8%)
Headache	頭痛	7	6 (5.2%)	10	6 (5.6%)	17	12 (5.4%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	8	8 (7.0%)	4	4 (3.7%)	12	12 (5.4%)
Breast pain	乳房痛	3	3 (2.6%)	4	4 (3.7%)	7	7 (3.1%)
Vaginal infection	腟感染	5	5 (4.3%)	2	2 (1.9%)	7	7 (3.1%)
Diarrhoea	下痢	4	4 (3.5%)	2	2 (1.9%)	6	6 (2.7%)
Vomitting	嘔吐	2	2 (1.7%)	5	4 (3.7%)	7	6 (2.7%)
Cystitis	膀胱炎	2	2 (1.7%)	5	3 (2.8%)	7	5 (2.2%)
Acne	ざ瘡	3	3 (2.6%)	1	1 (0.9%)	4	4 (1.8%)
Back pain	背部痛	2	2 (1.7%)	2	2 (1.9%)	4	4 (1.8%)
Sinusitis	副鼻腔炎	2	2 (1.7%)	1	1 (0.9%)	3	3 (1.3%)
Vaginitis bacterial	細菌性腟炎	1	1 (0.9%)	3	2 (1.9%)	4	3 (1.3%)
Bronchitis	気管支炎	2	2 (1.7%)	-	-	2	2 (0.9%)
Depression	うつ病	2	2 (1.7%)	-	-	2	2 (0.9%)
Influenza	インフルエンザ	-	-	2	2 (1.9%)	2	2 (0.9%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	-	-	2	2 (1.9%)	2	2 (0.9%)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	-	-	3	2 (1.9%)	3	2 (0.9%)

AE: Adverse event

Source：5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.2/4, 14.3.2/5

(3) 治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象は、フレキシブル処方群で 10.4%（12/115 例）、28 日間周期処方群で 11.1%（12/108 例）であり、計 10.8%（24/223 例）の被験者に認められた。

複数例に発現した治験薬と関連のある有害事象は、乳房痛〔3.1%（7 例）〕、頭痛〔2.2%（5 例）〕、不正子宮出血、ざ瘡及び腟感染〔各 0.9%（2 例）〕であった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.2/16）。フレキシブル処方群で認められた 1 例の有害事象（胃腸炎）が試験

実施と関連ありと判断された。当該事象は非重篤、重症度は中等度であり、転帰は「回復」であった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.2/19）。

(4) 重症度

最大重症度が軽度の有害事象は 10.3%（23/223 例）、中等度の有害事象は 24.7%（55/223 例）及び高度の有害事象は 0.9%（2 例）の被験者に認められた（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.2/7）。最大重症度が軽度及び高度であった被験者の割合に、群間で差はなかった。一方、最大重症度が中等度の有害事象は、28 日間周期処方群（21.3%）に比べ、フレキシブル処方群（27.8%）でわずかに高い割合で認められた。最大重症度が高度の有害事象はそれぞれの投与群で各 1 例に発現した（フレキシブル処方群：歯痛、28 日間周期処方群：舌炎）。いずれの有害事象も非重篤で、治験薬との関連は否定され、転帰は「回復」であった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.2/8）。

(5) 死亡に至った有害事象

死亡例は認められなかった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.3/1）。

(6) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.2/2）。

(7) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、5 例（2.2%）に認められ、頭痛 1 例（28 日間周期処方群）、乳房痛 2 例（各群 1 例）、及び不正子宮出血 2 例（各群 1 例）であった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.3/3）。

2.7.6.4.2.3.3 臨床検査

血清脂質関連の 2 つのパラメータ（総コレステロールとトリグリセリド）を除く他のパラメータについては、両群共、臨床検査異常はわずかしか認められなかった。異常値の発現割合に、スクリーニング時〔10 例（4.5%）〕と最終評価時〔6 例（2.7%）〕で大きな差はなかった（いずれも再検査により正常であることが確認されている）（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.4.1/1）。

総コレステロールとトリグリセリド検査において異常値の発現が比較的高い割合で認められたものの、他のパラメータ同様、正常値からの逸脱の程度は小さく、臨床的に問題は無いと考えられた。最終評価時の総コレステロールとトリグリセリド検査では、共に最終評価時において、スクリーニング時に低値であった被験者の割合が減少し、正常範囲を上回る被験者の割合が増加する傾向が認められた（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.4.2/43、14.3.4.2/47）。しかし、あらか

じめ設定した警告レベルに達する異常は認められなかった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.4.2/45、14.3.4.2/49）。

フレキシブル処方群の 1 例でカリウム値が 8.6mmol/L を示し、警告レベル（3mmol/L 未満又は 6.1mmol/L 超）に達したが、「測定前処理での問題」であったことが明らかになり、被験者の病的状態に起因するものではないと判断された（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.4.1/2、14.3.4.2/78）。白血球数（警告レベル：2.8/nL 未満又は 14/nL 超）について、3 例で警告レベルに達する増加（14.3～16.4/nL）及び 1 例で警告レベルに達する低下（2.4/nL）が報告された。これらのうち、1 例の増加例（14.3/nL）は感冒に伴うものであった。その他は原因を特定できなかった（5.3.5.2.1 A47505/Table 14.3.4.1/2、14.3.4.2/79）。

2.7.6.4.2.3.4 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

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について、特に臨床上の問題は認められなかった。

2.7.6.4.3 結論

本試験の結果、SH T00186D（DRSP 3mg 及び EE 0.02mg）は、機能性月経困難症患者にフレキシブル処方で投与したとき、28 日間周期処方と比較して、月経困難症の症状に対し高い緩和効果を有することが明らかになった。月経痛を伴う日数は、フレキシブル処方群では 28 日間周期処方群に比べ有意に少なく、28 日間周期処方に対するフレキシブル処方の優越性が検証され、フレキシブル処方は月経困難症で優れた治療法であることが示された。更に、中等度以上の月経痛及び骨盤痛（性器出血事象の発現とは関係なく）を伴う日数、消退出血時の月経痛を認めた日数、並びに日常活動の障害が生じる日数も 28 日間周期処方と比べてフレキシブル処方で明らかな減少を認めた。以上より、本剤の長期の連続処方であるフレキシブル処方は機能性月経困難症の症状を著明に緩和できることが示された。

消退出血については、出血の発現、期間、強度などに両処方間で違いはなかった。一方、フレキシブル処方では、中間期出血を認めた被験者の割合の増加と平均出血期間の延長が認められた。プロゲスチンの長期的な曝露により、子宮内膜に細胞学的及び血管変化がおこり、一過性に出血が起こりやすくなることはこれまでにも知られており、本試験で認められた現象はあらかじめ予想されることであった。フレキシブル処方では、投与 25～120 日目のフレキシブル投与期間に消退出血を引き起こすことにより破綻出血に対処することができる。この結果、本試験で示したように、全体的な出血日数及び出血回数を減少させることが可能となる。

治験責任（分担）医師の評価による月経困難症の臨床的全般改善度及び被験者による臨床的全般満足度は、フレキシブル処方の評価がやや高かったものの、いずれの処方でも良好であった。また、フレキシブル処方は、被験者の満足度よりも治験責任（分担）医師による全般改善度でわずかに高い評価が得られた。

フレキシブル処方の安全性プロファイルは、これまでに報告されている経口避妊薬の安全性プロファイルと同様であった。

参考文献一覧

1) Andersch B et al., Am J Obstet Gynecol 1982:144:655-660 (5.4.75 に添付)

2.7.6.5【国外試験】避妊を希望する健康女性を対象とした第Ⅲ相試験：試験 308683（報告書番号 A40196）

参照項目：5.3.5.2.2 A40196

2.7.6.5.1 試験計画の概要

試験の標題：
健康女性被験者 1,122 例を対象に、SH T00186D〔エチニルエストラジオール（EE）0.02mg/ドロスピレノン（DRSP）3mg〕をフレキシブル処方又は延長周期処方で 1 年間投与したときの安全性及び経口避妊薬としての有効性を標準的処方（28 日間周期処方）と比較し、その後 1 年間の長期継続投与で安全性を評価する多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験

治験調整医師：[redacted]（[redacted]）

実施医療機関：30 施設（ドイツ）、6 施設（カナダ）、1 施設（オランダ）：計 37 施設

試験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の組入れ日：2005 年 12 月 14 日 最後の被験者の完了日： 2008 年 10 月 28 日	第Ⅲ相

目的：
避妊を希望する 18 歳以上 35 歳以下の健康な女性を対象に、SH T00186D 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、標準的な 28 日間周期処方と比較検討する。

試験方法：
投与 1 期：多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験（投与期間 1 年間）
投与 1 期は、スクリーニング期及び投与期（364～最長 391 日）からなる。

投与 2 期：投与 1 期を完了した被験者のうち、骨密度（BMD）及び骨マーカー測定を実施したサブグループの被験者を除く全被験者に SH T00186D をフレキシブル処方で投与した。投与 1 期に骨密度及び骨マーカー測定を実施したサブグループの被験者には、投与 1 期と同じ処方で SH T00186D を投与した。投与 2 期の投与期間は約 1 年間とした。

被験薬：
SH T00186D：DRSP 3mg/EE 0.02mg

用法・用量：
［投与 1 期］
いずれの群においても、ベースライン来院後の月経又は消退出血の初日より治験薬の投与を開始した。なお、代謝関連パラメータ検査、ホルモン検査及び子宮内膜生検を行うサブグループでは、2 ヵ月間（2 月経周期に対応）のウォッシュアウト期間を経た後に治験薬の投与を開始した。

フレキシブル処方群
- SH T00186D を 1 日 1 錠 120 日間連続投与後 4 日間休薬する計 124 日間を 1 サイクルとし、3 サイクル投与する。
- 120 日間の連続投与期間中に 3 日間連続する出血又は点状出血を認めた場合、4 日間休薬する。
- 各サイクルの SH T00186D の投与期間は最短 24 日間とする。
- 4 日間の休薬後、直ちに新しいサイクルの連続投与を開始する（その結果、1 年間の投与期間中に消退出血は最小 3 回、最大 13 回となる）。

延長周期処方群
- SH T00186D を 1 日 1 錠 120 日間中断せずに連続投与後 4 日間休薬する計 124 日間を 1 サイクルとし、3 サイクル投与する。
- 1 年間の投与期間中に、消退出血は 3 回と予測される。

28 日間周期処方群
・SH T00186D を 1 日 1 錠 24 日連続投与後プラセボ錠を 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、13 周期投与する。
・1 年間の投与期間中に消退出血は 13 回と予測される。

［投与 2 期］
投与 1 期のフレキシブル処方群と同様

投与期間：
投与 1 期は 1 年間、その後投与 2 期に移行し 1 年間継続投与

対照薬：
該当せず

診断と選択・除外基準：
18 歳以上、35 歳以下の避妊を希望する健康女性。ただし、喫煙者は 30 歳以下とした。
選択基準：
・ 同意書に署名し、署名日を記入したもの
・ 避妊を希望する健康なもの
・ スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 35 歳以下のもの。ただし、喫煙者は 30 歳以下。
・ 来院 1 又は来院 1 前 6 ヵ月以内の子宮頸部細胞診で陰性のもの

除外基準（主なもの）：
・ 妊娠、授乳中のもの（治験薬投与前の分娩、流産又は授乳後に少なくとも 3 周期の月経があることが必要）
・ 身体機能に支障を来し、その結果治験薬の吸収の変化、過度な貯留、代謝障害又は排泄の変化をもたらすような疾患又は状態を示すもの
・ ホルモン療法により悪化する、又は試験の継続や試験結果の解釈を妨げるような疾患〔例えば、妊娠性類天疱瘡又は過去の妊娠時における特発性黄疸、中耳性難聴（耳硬化症）、シデナム舞踏病、ポルフィリン症、胆汁流出障害（胆汁うっ滞や胆石の既往）、全身性エリテマトーデス〕のあるもの
・ 悪性疾患又は前悪性疾患、あるいはその疑いがあるもの
・ 心疾患及び凝固系障害：静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症）、動脈血栓塞栓症（心筋梗塞、脳卒中）の合併又は既往、あるいはこれらの疾患リスク（例えば、家族歴がある、遺伝的素因が疑わしい）のあるもの
・ 診断未確定の性器出血のあるもの
・ コントロール不良な甲状腺疾患のあるもの
・ 以下の併用禁止薬を使用しているもの
  - ステロイドホルモンの追加
  - 抗凝固薬
  - 抗てんかん薬
  - 催眠薬及び鎮静薬
  - 抗結核薬
  - 経口抗真菌薬
  - 抗ウイルス薬
  - セントジョーンズワートを含む製品
  - 連続 10 日を超える抗生物質の全身投与
・ 他の避妊方法（避妊手術、子宮内装着器具の使用）のあるもの
・ 避妊用デポ剤投与から 6 周期以内、ホルモンを含むインプラント又は子宮内装着器具（ホルモン放出の有無に関わらない）の脱着から 1 周期以内のもの
・ 中間期出血により経口避妊薬を中止した経験があるもの

有効性の評価項目：
主要評価項目
・ 1年間の総出血日数（出血には、点状出血も含む）
・ 意図しない妊娠件数〔パール指数（PI）及び生命表解析〕（フレキシブル処方群のみ）
副次評価項目
・ 出血パターン
・ 周期調節に関するパラメータ
・ 平均BMD及び骨マーカー（サブグループ）
その他の有効性評価項目
・ 月経関連症状の質問（PGWBI：Psychological general well-being index）（すべての投与群）
・ 被験者の投与に対する満足度（フレキシブル処方群及び延長周期処方群）

安全性の評価項目：
・ 有害事象
・ 子宮内膜検査（サブグループのみ）：組織学的検査、経腟超音波検査（TVUS）による子宮内膜厚及び形態（嚢胞）
・ 臨床検査値
  － 安全性臨床検査値：血液学的検査、血液生化学検査、肝臓酵素、ヘモグロビンA1c（HbA1c）、甲状腺ホルモン（TSH）及び脂質
  － 代謝に対する影響（サブグループのみ）：血漿中脂質、止血パラメータ、糖代謝
  － ホルモン値（サブグループのみ）：エストラジオール、卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体化ホルモン（LH）、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）及びテストステロン
・ 身体的所見及び婦人科的検査（子宮頸部細胞診を含む）
・ バイタルサイン及び体重
・ 妊娠検査

薬物動態の評価項目：
・ 母集団薬物動態
・ EE、DRSP、SHBG及びコルチコステロイド結合グロブリン（CBG）の薬物動態（サブグループのみ）

被験者数：
計画時：1,122例（フレキシブル処方群666例、延長周期処方群及び28日間周期処方群各228例；フレキシブル処方群、延長周期処方群及び28日間周期群に4:1:1の比で無作為に割付ける。ただし、例外としてBMD測定、子宮内膜検査、代謝パラメータを測定するサブグループは3群均等に割付ける。）
解析時：1,166例（フレキシブル処方群691例、延長周期処方群236例及び28日間周期処方群239例）

被験者数の設定根拠
過去に実施した周期調節の試験から、出血データを信頼性をもって判定するために十分な被験者数は、投与群当たり200例と考えられた。フレキシブル処方群はより好ましい延長処方であるため他の2群よりも被験者数を多くし、フレキシブル処方と28日間周期処方の1年間での出血日数の差を10日〔標準偏差（SD）28日〕、脱落率を40%と仮定し、フレキシブル処方群を660例、延長周期処方群及び28日間周期処方群を各225例とした。更に、サブグループの各投与群当たりの被験者数を82例、これを除く被験者の比率をフレキシブル処方群：延長周期処方群：28日間周期処方群＝4：1：1とし、本剤フレキシブル処方群666例（584例＋82例）、延長周期処方群及び28日間周期処方群各228例（146例＋82例）と設定した。

解析方法：
主要評価項目は最大の解析対象集団（FAS）を用いて評価し、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）による解析も実施した。被験者ごとの出血日数は、点状出血又は出血が認められた日数の合計とした。主要評価は主要評価項目の投与1期のフレキシブル処方群と28日間周期処方群の比較とした（仮説検定）。フレキシブル処方群のPI及びその95%信頼区間（CI）の上限値は「Guideline

on clinical investigation of steroid contraceptives in women」（EMEA ガイドライン、2005 年 7 月 27 日）に従い算出した。更に、服薬及び吸収の失敗を加味した補正 PI を算出した。投与終了後の 4 日間の休薬期間における妊娠も投与期間中の妊娠とみなした。PI は当初は副次評価項目としていたが、Scientific Advice Meeting で米国食品医薬品局（FDA）に推奨され、主要評価項目に変更した。更なる比較及び検定は実施していないため、多重性の問題は発生しない。

2.7.6.5.2 成績

2.7.6.5.2.1 試験対象集団

2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

1,312 例の適格性を評価した結果、146 例を不適格、1,166 例を適格と判断し、計 1,166 例をフレキシブル処方群、延長周期処方群又は 28 日間周期処方群のいずれかに無作為に割付けた（5.3.5.2.2 A40196/Table 1）。治験薬が投与されなかった 32 例を除く 1,134 例（フレキシブル処方群 684 例、延長周期処方群 221 例及び 28 日間周期処方群 229 例）が治験薬の投与を開始した（5.3.5.2.2 A40196/Table 5）。

フレキシブル処方群 580 例（83.9%）、延長周期処方群 172 例（72.9%）及び 28 日間周期処方群 192 例（80.3%）の 944 例（81.0%）が投与 1 期の治験薬の投与を完了した。治験薬が投与されなかった 32 例を含む 222 例（フレキシブル処方群 111 例、延長周期処方群 64 例及び 28 日間周期処方群 47 例）が治験薬の投与を中止した。投与中止の理由は、有害事象 78 例（6.7%）、同意撤回 53 例（4.5%）、治験実施計画書違反 33 例（2.8%）、その他 26 例（2.2%）、追跡不能 25 例（2.1%）及び妊娠 7 例（0.6%）であった（5.3.5.2.2 A40196/Table 3）。

783 例が投与 2 期の投与を開始し、703 例が投与 2 期を完了した。投与 2 期での中止は 80 例であった（5.3.5.2.2 A40196/Table 4）。

2.7.6.5.2.1.2 被験者の取扱い及び解析対象集団

無作為割付けされた被験者のうち、治験データに意図的な不正が疑われた 1 施設の 67 例を除き、治験薬が 1 度でも投与され、1 回以上の観察項目の評価がある 1,067 例（フレキシブル処方群 642 例、延長周期処方群 209 例及び 28 日間周期処方群 216 例）を FAS とした。このうち、フレキシブル処方群 314 例、延長周期処方群 92 例及び 28 日間周期処方群 142 例を PPS とした（5.3.5.2.2 A40196/Table 3）。本試験は処方の比較試験であるため、服薬不順守をより厳格に取り扱ったため、これまでの経口避妊薬の試験に比較して治験実施計画書からの逸脱が多くなり、PPS 例が少なかった。PPS からの除外理由は、すべて服薬に関する逸脱（各サイクルでの服薬錠数、サイクルの長さ及び休薬期間の長さ）であった。

2.7.6.5.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

すべての被験者は 20 歳以上 35 歳以下で、中央値は 3 投与群とも 24.0 歳であった。FAS 全例における年齢〔平均値±SD（中央値、以下同様）〕は、24.7±4.37 歳（24.0 歳）、身長は 167.47±6.177cm（168.00cm）、体重は 63.27±8.664kg（62.00kg）、体格指数（BMI）は 22.546

±2.7173 kg/m^2（22.100 kg/m^2）であった（5.3.5.2.2 A40196/Table 15）。初経の年齢（平均値±SD）は 12.9±1.31 歳で、群間で同様であった。スクリーニング時の月経困難症の罹患率は 24.9%、無月経症は 3.0%、周期内出血は 4.9%であった。スクリーニング時に 79.1%の被験者が経口避妊薬を使用していた（5.3.5.2.2 A40196/Table 25、29～32）。

2.7.6.5.2.2 有効性の結果

2.7.6.5.2.2.1 治験薬の投与状況

参照期間 372 日におけるフレキシブル処方群の総サイクル数は合計で 2,750 サイクルであり、このうち 2,548 サイクルが 1 サイクルの長さ 24～124 日間であった。フレキシブル処方群の 640 例での平均サイクル数は 4.3 サイクル（中央値 4.0 サイクル）であった（5.3.5.2.2 A40196/Table 75～77）。

2.7.6.5.2.2.2 主要評価項目

FAS における投与 1 期での出血日数を表 2.7.6.5- 1 に示す。

出血／点状出血の日数（平均値±SD）は、フレキシブル処方群〔表中では「Flexible (extended)」、以下同様〕で 41.0±29.07 日、28 日間周期処方群（表中では「Standard 24+4」、以下同様）で 65.8±26.95 日であり、フレキシブル処方群で有意に少なく（p＜0.001）、フレキシブル処方の 28 日間周期処方に対する優越性が検証された。延長周期処方群（表中では「Fixed extended」、以下同様）の出血／点状出血の日数（平均値±SD）は 60.9±51.13 日であった。

表 2.7.6.5- 1 投与 1 期における出血／点状出血の日数（FAS）

	Flexible (extended) Mean ± SD (N=640)	Fixed extended Mean ± SD (N=209)	Standard 24+4 Mean ± SD (N=215)
Number of bleeding days	41.0 ± 29.07	60.9 ± 51.13	65.8 ± 26.95

SD: Standard deviation

Source：5.3.5.2.2 A40196/Table 49

PI は、延長周期処方群及び 28 日間周期処方群は対象被験者数が不十分のため、フレキシブル処方群のみで算出した。フレキシブル処方群で、1,253 婦人年の曝露のうち 8 例に妊娠が報告され、PI は 0.64（95%CI：0.28～1.26）と推定された。PPS での曝露は 758 婦人年で 7 例の妊娠が報告され、この結果を基に算出された補正 PI は 0.92（95%CI：0.37～1.90）であった（5.3.5.2.2 A40196/Text Table 36）。

2.7.6.5.2.2.3 副次評価項目

(1) 出血パターン

出血の頻度は 28 日間周期処方群で最も高かった。出血（点状出血は除く）の日数〔平均値±SD（中央値）、以下同様〕はフレキシブル処方群で 20.8±15.22 日（18.0 日）及び延長周期処方群で 23.8±24.46 日（17.0 日）であり、28 日間周期処方群の 43.4±19.99 日（46.0 日）より少なかった。出血日（点状出血は除く）の割合は、フレキシブル処方群で 6.92±6.919%（5.48%）及び延長周期処方群で 9.94±13.095%（5.65%）であり、28 日間周期処方群の 13.57±8.276%（13.17%）より低かった（5.3.5.2.2 A40196/Table 52）。初回の出血／点状出血までの日数は、フレキシブル処方群で 70.6±56.04 日（55.0 日）であり、延長周期処方群の 64.4±58.35 日（46.0 日）よりわずかに長かった（5.3.5.2.2 A40196/Table 56）。延長周期処方群では点状出血のみの発現日数が著しく多く、特に投与初期に顕著であった。一方、フレキシブル周期処方群では点状出血のみの日数は延長周期処方群より少なく、出血及び出血／点状出血の発現日数は 28 日間周期処方群より少なかった（5.3.5.2.2 A40196/Table 61、62）。消退出血の平均発現期間は、延長周期処方群では最初の 1～2 サイクルで 9.8～12.8 日／サイクル（3 サイクル目以降は 8 例以下／サイクル）であり、フレキシブル処方群の 2～7 サイクルでの 7.6～9.4 日／サイクルより長かった。28 日間周期処方群での平均発現期間は、4.4～5.2 日／周期であった（5.3.5.2.2 A40196/Table 69、73）。

(2) 骨密度及び骨マーカー

投与 1 期終了時の腰椎及び大腿骨 BMD は、延長周期処方群の BMD サブグループではベースラインからわずかに増加が認められ、28 日間周期処方群の BMD サブグループでは変化はほとんどみられなかった。

オステオカルシン（平均値±SD、以下同様）は、延長周期処方群ではベースライン 36.19±11.833ng/mL、第 3 週 31.23±10.335ng/mL、第 27 週 22.45±7.105ng/mL、第 51 週 23.41±6.046ng/mL であり、28 日間周期処方群ではベースライン 33.12±12.654ng/mL、第 3 週 26.39±9.681ng/mL、第 27 週 21.66±7.708ng/mL、第 51 週 21.40±8.655ng/mL であった（5.3.5.2.2 A40196/Table 93）。骨型アルカリホスファターゼ（BAP）は、延長周期処方群ではベースライン 24.41±8.168U/mL、第 3 週 20.13±8.479U/mL、第 27 週 17.77±7.875U/mL、第 51 週 17.98±7.608U/mL であり、28 日間周期処方群ではベースライン 21.20±6.322U/mL、第 3 週 18.15±5.608U/mL、第 27 週 16.05±6.269U/mL、第 51 週 17.99±6.770U/mL であった（5.3.5.2.2 A40196/Table 94）。C-テロペプチド（CTX）は、延長周期処方群ではベースライン 588.0±226.92pg/mL、第 3 週 459.2±193.92pg/mL、第 27 週 379.1±127.42pg/mL、第 51 週 362.0±101.27pg/mL であり、28 日間周期処方群ではベースライン 548.5±245.99pg/mL、第 3 週 411.8±161.13pg/mL、第 27 週 366.6±121.39pg/mL、第 51 週 367.4±141.24pg/mL であった（5.3.5.2.2 A40196/Table 95）。

(3) 月経関連症状

投与 1 期の第 11、27、39 及び 51 週に、各被験者に過去 3 ヵ月の月経関連の症状についてアンケートをとった結果、いずれの投与群においてもベースラインからの著明な改善が認められた。投与群ごとの違いは処方の違いに基づくものであり、処方のサイクルを延長することによる月経出血の消失によるものであった。28 日間周期処方群では、第 11 週の回答で 86.1%の被験者にベースライン同様 3～7 日間の月経出血があり、サイクルの長さ（日数）は 76.6%が 21～28 日であった。一方、その他の処方群では第 11 週までに消退出血がなかった理由で、出血期間及びサイクルについて、フレキシブル処方群では、それぞれ 51.9%及び 52.2%、延長周期処方群では

それぞれ 59.7%及び 62.2%の被験者で「データなし」となった。第 11 週に、サイクルの長さ（日数）が 35 日以上と回答した被験者は、28 日間周期処方群では 0.5%であったのに対し、フレキシブル処方群及び延長周期処方群ではそれぞれ 24.4%及び 11.2%であった。サイクルあたり高度な出血が 1～3 日あったと回答した被験者の割合は、ベースラインでは全体で 60%以上であったが、第 11 週ではフレキシブル処方群 12.3%、延長周期処方群 9.2%及び 28 日間周期処方群 25.8%と減少した。軽度の腹部／骨盤痛を有する被験者の割合は、ベースラインでは全体で 44.0%であったが、第 11 週ではフレキシブル処方群 14.5%、延長周期処方群 8.2%及び 28 日間周期処方群 28.7%と減少した。腰痛を有する被験者の割合は、ベースラインでは全体で 25.5%であったが、第 11 週ではフレキシブル処方群 8.4%、延長周期処方群 5.1%及び 28 日間周期処方群 13.9%と減少した。月経関連の症状により日常活動に障害があると答えた被験者の割合は、ベースラインでは全体で約 10%であったが、第 11 週ではフレキシブル処方群 2.3%、延長周期処方群 0.0%及び 28 日間周期処方群 3.3%と減少した（5.3.5.2.2 A40196/Table 97、98）。

(4) 被験者による満足度

各被験者の投与に対する満足度調査の結果、全般的に満足であることが確認された。例えば、ベースラインにおいて月経痛を有する被験者のうち、フレキシブル処方群で 77.1%、延長周期処方群で 81.4%及び 28 日間周期処方群で 77.8%の被験者で月経痛の頻度に改善がみられた。

延長処方に対する満足度は、フレキシブル処方群及び延長周期処方群で、「著しく満足（very satisfied）」がそれぞれ 62.0%及び 58.1%、「大変満足（quite satisfied）」がそれぞれ 33.5%及び 32.6%であった。延長処方への切替えの見込みは、フレキシブル処方群及び延長周期処方群で、「非常に高い（very probable）」がそれぞれ 51.4%及び 46.5%、「かなり高い（quite probable）」がそれぞれ 34.1%及び 25.6%であった。フレキシブル処方群の 86.0%及び延長周期処方群の 79.1%が、延長処方を友人に勧めると回答した（5.3.5.2.2 A40196/Table 103）。

(5) PGWBI による評価

ベースライン時の PGWBI の総スコア（平均値）は全投与群の合計で 109.3、第 27 週のベースラインからの変化量（平均値±SD）は－1.184±11.6966 であり、スコアの減少はわずかであった。第 51 週のベースラインからの変化量（平均値±SD）は 0.054±12.4660 であり、ごくわずかな増加であった（5.3.5.2.2 A40196/Table 106、107）。

2.7.6.5.2.3 安全性の結果

2.7.6.5.2.3.1 治験薬の曝露状況

各投与群における投与錠数〔平均値±SD（中央値）〕は、フレキシブル処方群、延長周期処方群及び 28 日間周期処方群でそれぞれ 564.0±225.49 錠（705.0 錠）、502.2±252.92 錠（699.0 錠）及び 569.0±222.50 錠（719.0 錠）であった（5.3.5.2.2 A40196/Table 115）。

2.7.6.5.2.3.2 有害事象

(1) 有害事象の要約

FAS において、投与 1 期及び 2 期の合計の有害事象は、74.0%（790/1,067 例）に 3,531 件認められ、発現割合に群間で大きな差はなかった〔フレキシブル処方群：72.4%（465/642 例）、1,955 件、延長周期処方群：75.1%（157/209 例）、772 件、28 日間周期処方群：77.8%（168/216 例）、804 件〕（5.3.5.2.2 A40196/Table 172）。いずれの投与群でも死亡例は認められなかった（5.3.5.2.2 A40196/Table 227）。重篤な有害事象は、フレキシブル処方群で 19 例（3.0%）に 23 件、延長周期処方群で 7 例（3.3%）に 9 件、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（5.3.5.2.2 A40196/Table 228）。治験薬の投与中止に至った有害事象は、投与 1 期では、フレキシブル処方群で 42 例（6.1%）、延長周期処方群で 26 例（11.0%）及び 28 日間周期処方群で 10 例（4.2%）の計 78 例（6.7%）に認められた。投与 2 期では、フレキシブル処方群で 5 例（1.0%）、延長周期処方群で 0 例、28 日間周期処方群で 4 例（2.4%）の計 9 例（1.1%）に認められた（5.3.5.2.2 A40196/Table 3、4）。

投与 1 期の有害事象は、67.0%（715/1,067 例）に認められ、発現割合に群間で差はなかった〔フレキシブル処方群：64.6%（415/642 例）、延長周期処方群：71.8%（150/209 例）、28 日間周期処方群：69.4%（150/216 例）〕（5.3.5.2.2 A40196/Table 173）。

(2) 主な有害事象

投与 1 期及び投与 2 期の合計における主な有害事象（3 群合計での発現割合＞5%）の発現割合を表 2.7.6.5- 2 に示す。

3 群の合計で発現割合が 5%を超えた有害事象は鼻咽頭炎〔21.1%（225 例）〕、頭痛〔16.6%（177 例）〕、下痢〔9.9%（106 例）〕、膀胱炎〔6.6%（70 例）〕、胃腸炎〔5.8%（62 例）〕、並びに月経困難症及び嘔吐〔各 5.3%（57 例）〕であった。頭痛はフレキシブル処方群で 13.7%であり、他の 2 群（延長周期処方群 19.6%、28 日間周期処方群 22.2%）より発現割合がわずかに低く、膀胱炎は延長周期処方群で 11.0%であり、他の 2 群（フレキシブル処方群 5.1%、28 日間周期処方群 6.5%）より発現割合がわずかに高かった。他の主な有害事象の発現割合に群間で大きな差は無かった。

表 2.7.6.5- 2 主な有害事象（投与 1 期及び投与 2 期の合計、3 群合計での発現割合＞5%、FAS）

MedDRA PT (MedDRA version 11.1) 基本語		Flexible (extended) N = 642 (100%)			Fixed extended N = 209 (100%)			Standard 24+4 N = 216 (100%)			Overall N = 1067 (100%)		
		AEs	N	%	AEs	N	%	AEs	N	%	AEs	N	%
Any type of AE		1955	465	72.4	772	157	75.1	804	168	77.8	3531	790	74.0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	212	129	20.1	62	43	20.6	83	53	24.5	357	225	21.1
Headache	頭痛	160	88	13.7	61	41	19.6	73	48	22.2	294	177	16.6
Diarrhoea	下痢	81	60	9.3	31	24	11.5	28	22	10.2	140	106	9.9
Cystitis	膀胱炎	46	33	5.1	32	23	11.0	20	14	6.5	98	70	6.6
Gastroenteritis	胃腸炎	38	34	5.3	18	15	7.2	14	13	6.0	70	62	5.8
Dysmenorrhea	月経困難症	41	31	4.8	12	11	5.3	20	15	6.9	73	57	5.3
Vomiting	嘔吐	52	36	5.6	15	12	5.7	12	9	4.2	79	57	5.3

AE: Adverse event, PT: Preferred term

Source：5.3.5.2.2 A40196/Table 172

(3) 治験薬と関連のある有害事象

投与 1 期において、全体で、治験薬との関連性が「明らかに関連あり（Definite）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連があるかもしれない（Possible）」及び「関連性は考えにくい（Unlikely）」であった有害事象の発現割合は、それぞれ 0.5%（5/1067 例）、2.4%（26/1067 例）、21.5%（229/1067 例）及び 12.5%（133/1067 例）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現割合に群間で大きな差は無かった（5.3.5.2.2 A40196/Table 176）。

(4) 重症度

投与 1 期において、最大重症度が軽度であった有害事象は 22.7%（242/1,067 例）、中等度の有害事象は 33.6%（359/1,067 例）及び高度の有害事象は 9.8%（105/1,067 例）の被験者に認められた。最大重症度が軽度、中等度及び高度であった有害事象の発現割合に群間で差は無かった（5.3.5.2.2 A40196/Table 181）。

(5) 死亡に至った有害事象

死亡例は認められなかった（5.3.5.2.2 A40196/Table 227）。

(6) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、フレキシブル処方群で 19 例（3.0%）に 23 件、延長周期処方群で 7 例（3.3%）に 9 件、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（フレキシブル処方群及び延長周期処方群で各 1 例）であった（5.3.5.2.2 A40196/Table 228）。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は 3 例（全被験者のうち 0.3%）に認められ、いずれもフレキシブル処方群であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は、限局性結節性過形成、子宮平滑筋腫及び深部静脈血栓症（各 1 例）であった（5.3.5.2.2 A40196/Table 229、Section 16.2.7 Listing 4）。

注目すべき重篤な有害事象として、深部静脈血栓症が 2 件、術後血栓症が 1 件認められた（いずれも本剤フレキシブル処方群）。

深部静脈血栓症を発現した 1 例（被験者番号：4088）は、22 歳の白人女性（身長 160cm、体重 61kg、非喫煙者、出産経験あり）で、先天的第Ⅱ因子変異及びヘテロ接合先天的第 V 因子ライデン変異があり、本剤投与前に経口避妊薬の使用経験を有していた。本剤投与開始から約 7 ヵ月後に左足ふくらはぎに高度な痛みが発現し、深部静脈血栓症と診断された。本事象の転帰は「回復」であった。治験責任医師は、被験者がリスク因子を有するため、本事象と治験薬との関連性を「関連なし」と判断した。

深部静脈血栓症を発現した 1 例（被験者番号：4240）は、25 歳の白人女性（身長 160cm、体重 59.4kg、非喫煙者、出産歴無し）で、乳房痛の既往があり、本剤投与前に経口避妊薬の使用経験を有していた。本剤投与開始から約 1 ヵ月後に右下肢の軽度な深部静脈血栓症を発現し、その後本事象は高度となった。被験者は、治験開始時の情報に反し、後に血栓症と静脈瘤の家族歴があることがわかった。本事象の転帰は「軽快」であった。治験責任医師は、本事象と治験薬との関連性を「関連があるかもしれない（Possible）」と判断した。

術後血栓症を発現した 1 例（被験者番号：4397）は、29 歳の白人女性（身長 169cm、体重 58kg、非喫煙者、出産歴無し）で、本剤投与前に経口避妊薬の使用経験を有していた。本剤投与開始から約 2 ヵ月後、半月板手術の翌日に術後血栓症を発現した。本事象の転帰は「軽快」であった。治験責任医師は、本事象と治験薬との関連性を「関連なし」と判断した。

(7) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、投与 1 期に 78 例（6.7%）、投与 2 期に 9 例（1.1%）に認められた（5.3.5.2.2 A40196/Table 3、4）。多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、腟出血、月経過多、不正子宮出血、頭痛、悪心、易刺激性、片頭痛、ざ瘡であり、ホルモン療法による避妊でよく知られている副作用であった（5.3.5.2.2 A40196/Table 184）。

2.7.6.5.2.3.3 臨床検査

(1) 臨床検査値

臨床検査値の変化及び基準値からの逸脱の程度は小さかった。

γ - グルタミルトランスフェラーゼの一過性の増加が認められたが、投与 2 期にスクリーニング時のレベルまで回復した。クレアチニン値の増加がいずれの群でも認められたが、発現割合は5%強程度であった。白血球数の減少の発現割合は約 1%であり、わずかであった。予想されたとおり、HDL コレステロール値及びトリグリセリド値の増加が認められたが、それぞれの発現割合はほぼ 10%（スクリーニング時に 1.9%）及び 20%超（スクリーニング時に 7.3%）であり、SH T00186D の投与で予想される範囲内であった。カリウム値の増加がいずれの投与群でも認められ、その発現割合に群間で差は無かった。したがって、延長周期処方がカリウム値に関しての安全性情報に影響を与えることは無かった。

(2) 代謝及び凝固系への影響

経口的ブドウ糖負荷試験の結果、耐糖能異常は認められなかった。また、C-ペプチドの測定結果から、インスリン反応性も正常であった。

総コレステロール値、HDL コレステロール値、VLDL コレステロール値及び LDL コレステロール値の増加は、いずれの投与群でも同程度であった。また、トリグリセリド値及び C-反応性蛋白値の増加及びリポ蛋白 A 値の減少も、いずれの投与群でも同程度であった。

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、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、いずれの投与群でも同程度であった。これらの反応は、ホルモン経口避妊薬で知られているものであり、標準的な 28 日間周期処方と延長周期処方とで違いは無かった。

(3) ホルモンレベル

エストラジオール値、FSH 値、LH 値及びテストステロン値の減少及び SHBG 値の増加は、いずれの投与群でも同程度であった。

2.7.6.5.2.3.4 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

身体的所見で、臨床上懸念されるような問題は認められなかった。

婦人科的検査で、臨床上懸念されるような問題は認められなかった。子宮内膜生検の結果は、すべて正常であった。子宮内膜生検は、投与 1 期終了時にフレキシブル処方群 23 例、延長周期処方群 17 例で実施した。多くは不活性（フレキシブル処方群及び延長周期処方群でそれぞれ 30.4%及び 17.6%、以下同様）、萎縮性（26.1%及び 29.4%）又はプロゲステロン型の分泌期子宮内膜（21.7%及び 23.5%）であった。軽度の増殖性の子宮内膜はフレキシブル処方群 17.4%及び延長周期処方群 17.6%に認められた（5.3.5.2.2 A40196/Table 119）。

2.7.6.5.2.4 薬物動態の結果

DRSP 及び EE の薬物動態について、スパースサンプリングを用い、母集団薬物動態法により解析した。DRSP 及び EE の薬物動態において、臨床上問題となるような変化は認められなかった。DRSP と EE の曝露量は、群間で同様であった。体重と年齢が DRSP（体重のみ）及び EE の薬物動態に影響がある因子であった（5.3.5.2.2 A40196/Section 9.2）。

2.7.6.5.3 結論

SH T00186D をフレキシブル処方及び延長周期処方で投与したときの安全性プロファイルは、28 日間周期処方と同様に、経口避妊薬で知られている安全性プロファイルと同様であった。フレキシブル処方は、延長周期処方及び 28 日間周期処方と比較して出血日数が少なく、出血パターンで好ましい効果を示した。フレキシブル処方での PI は 0.64 と良好であった。

2.7.6.6 【国外試験】避妊を希望する健康女性を対象とした第Ⅲ相試験：試験 311642（91698）（報告書番号 A48294）

参照項目：5.3.5.2.3 A48294

2.7.6.6.1 試験計画の概要

試験の標題：
健康女性被験者 1,756 例を対象に、SH T00186D〔エチニルエストラジオール（EE）0.02mg/ドロスピレノン（DRSP）3mg〕を 2 種類のフレキシブル処方及び 28 日間周期処方で 1 年間投与したときの経口避妊薬としての有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、並行群間比較試験

治験調整医師：[redacted]（[redacted]）

実施医療機関：84 施設（米国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の組入れ日：2007 年 10 月 22 日 最後の被験者の完了日： 2009 年 11 月 11 日	第Ⅲ相

目的：
避妊を希望する 18 歳以上 45 歳以下の健康な女性を対象に、SH T00186D をフレキシブル処方、フレキシブル S&G（Stop & Go）処方及び 28 日間周期処方で 1 年間投与したときのフレキシブル処方による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。

試験方法：
多施設共同、非盲検、並行群間比較試験
試験は、スクリーニング期及び投与期（364～最長 399 日）からなる。

被験薬：
SH T00186D：DRSP 3mg／EE 0.02mg

用法・用量：
いずれの群においても、スクリーニング後の月経又は消退出血の初日より治験薬の投与を開始した。

フレキシブル処方群
- SH T00186D を 1 日 1 錠 120 日間連続投与後 4 日間休薬する計 124 日間を 1 サイクルとし、少なくとも 3 サイクル投与する。
- 120 日間の連続投与期間中に 3 日間連続する出血又は点状出血を認めた場合、4 日間休薬する。
- 各サイクルの SH T00186D の投与期間は最短 24 日間とする。
- 4 日間の休薬後、直ちに新しいサイクルの連続投与を開始する（その結果、1 年間の投与期間中の消退出血は最小 3 回、最大 13 回となる）。

フレキシブル S&G（Stop and Go）処方群
- SH T00186D を 1 日 1 錠 120 日間連続投与後 4 日間休薬する計 124 日間を 1 サイクルとし、少なくとも 3 サイクル投与する。
- 各サイクルの投与 25～120 日の間であれば、出血が無くても 4 日間の休薬を取ることを可とする。
- フレキシブル処方の用法と同様に、120 日間の連続投与期間中に 3 日間連続する出血又は点状出血を認めた場合、4 日間休薬することも可とする。
- 各サイクルの SH T00186D の投与期間は最短 24 日間とする。
- 4 日間の休薬後、直ちに新しいサイクルの連続投与を開始する（その結果、1 年間の投与期間中の消退出血は最小 3 回、最大 13 回となる）。

28 日間周期処方群
- SH T00186D を 1 日 1 錠 24 日連続投与後プラセボ錠を 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、13 周期投与する。
- 1 年間の投与期間中の消退出血は 13 回と予測される。

投与期間：
約 1 年間（フレキシブル処方は 372～399 日、28 日間周期処方は 364 日）

対照薬：
該当せず

診断と選択・除外基準：
18 歳以上 45 歳以下の避妊を希望する健康女性。ただし、喫煙者は 35 歳以下とした。

選択基準：
- 同意書に署名し、署名日を記入したもの
- 来院 1 又は来院 1 前 6 ヵ月以内の子宮頸部細胞診で陰性のもの
- 月経周期が規則的で不妊症でないもの

除外基準（主なもの）：
- 妊娠、授乳中のもの（治験薬投与開始前の分娩、流産又は授乳後に少なくとも 3 周期の月経があることが必要）
- 身体機能に支障を来し、その結果治験薬の吸収の変化、過度の貯留、代謝障害又は排泄の変化をもたらすような疾患又は状態を示すもの
- ホルモン療法により悪化する、又は試験の継続や試験結果の解釈を妨げるような疾患〔例えば、妊娠性類天疱瘡又は過去の妊娠時の特発性黄疸、中耳性難聴（耳硬化症）、シデナム舞踏病、ポルフィリン症、胆汁流出障害（胆汁うっ滞や胆石の既往）、全身性エリテマトーデス〕のあるもの
- 悪性疾患又は前悪性疾患、あるいはその疑いがあるもの
- 心疾患及び凝固系障害：静脈性血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症）、動脈性血栓塞栓症（心筋梗塞、脳卒中）の合併又は既往、あるいはこれらの疾患リスク（例えば、家族歴がある、遺伝的素因が疑わしい）のあるもの
- 診断未確定の性器出血のあるもの
- コントロール不良な甲状腺疾患のあるもの
- 以下の併用禁止薬を使用しているもの
  - ステロイドホルモンの追加
  - 抗凝固薬
  - 抗てんかん薬
  - 催眠薬及び鎮静薬
  - 抗結核薬
  - 経口抗真菌薬
  - 抗ウイルス薬
  - セントジョーンズワートを含む製品
  - 連続 10 日を超える抗生物質の全身投与
- 他の避妊方法（不妊手術、子宮内装着器具など）のあるもの
- 避妊用デポ剤投与から 10 ヵ月以内、ホルモンを含むインプラント又は子宮内装着器具（ホルモン放出の有無に関わらない）の脱着から 1 ヵ月以内のもの
- 来院 2 の 10 ヵ月以内に長時間作用型プロゲスチン（注射剤など）を使用したもの

有効性の評価項目：
主要評価項目：
- 1 年間の意図しない妊娠件数〔パール指数（PI）及び生命表解析〕

副次評価項目：
- 出血パターン
  - 1 年あたり、あるいは参照期間を 90 日間及び 120 日間としたときの出血又は点状出血の日数

- 1年あたり、あるいは参照期間を90日間及び120日間としたときの出血の日数
- 1年あたり、あるいは参照期間を90日間及び120日間としたときの点状出血の日数
- 出血/点状出血の平均の期間、最大の期間及び期間の範囲
- 点状出血の平均の期間、最大の期間及び期間の範囲

・ 周期調節
- 消退出血の長さ
- 消退出血の最大の強度
- 休薬した日数
- 月経中間期出血のあった被験者数
- 月経中間期出血の強度
- 月経中間期出血の回数
- 正規及び不正出血の回数

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査値、身体的所見、婦人科的検査、バイタルサイン

薬物動態の評価項目：
該当せず

被験者数：
計画時：
フレキシブル処方群：1,356例（無作為化せず）
フレキシブルS&G処方群及び28日間周期処方群：合計400例〔各群に1:1の比で無作為に割付ける（各200例）〕
解析時：
フレキシブル処方群1,421例、フレキシブルS&G処方群234例及び28日間周期処方群232例

被験者数の設定根拠
28日間周期処方の避妊効果は既に大規模試験で示されている。連続投与期間を延長した処方でも28日間周期処方と同程度又はやや高い避妊効果が得られると予測し、1年間当たり949例（28日間周期の12,337周期に相当）の被験者数は、PIを推定する際に、90%の確率で信頼区間の上限と点推定値の差が1を超えないという条件を満たすために十分であると考えられた。脱落率を30%と仮定し、被験者数を1,356例と設定した。
試験308683の結果、フレキシブル処方及び28日間周期処方の1年間の出血日数はそれぞれ45日及び55日、標準偏差（SD）は30日であり、フレキシブル処方群の被験者数を949例と仮定した場合、出血日数の1年間の差である10日を90%の検出率で検出できる28日間周期処方の被験者数は106例であった。脱落率を30%と仮定し、被験者数を152例とした。フレキシブルS&G処方では、被験者数の統計的な計算は行わなかった。

解析方法：
主要評価項目であるPIは、投与期間中に認められたすべての妊娠を基に算出した。受胎日の推定は投与開始日から最終投与日＋14日までとした。PIは治験薬の投与開始日から最終投与日までの日数を基に算出し、最終投与日後の4日間は投与期間に含めた。補正しないPI（PIu）及び95%信頼区間上限は、FDAの規定及びEMEAのガイドライン〔「Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women」（EMEAガイドライン、2005年7月27日）〕に従い算出した。更に、服薬の失敗を加味した補正PI（PIc）も算出した。

2.7.6.6.2 成績

2.7.6.6.2.1 試験対象集団

2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

2,450 例の適格性を評価した結果、563 例を不適格、1,887 例を適格と判断した。適格性が確認された 1,887 例のうち、1,421 例をフレキシブル処方群に割当て、466 例をフレキシブル S&G 処方群又は 28 日間周期処方群のいずれかに無作為に割付けた。治験薬が投与されなかった 23 例を除く 1,864 例（フレキシブル処方群 1,406 例、フレキシブル S&G 処方群 232 例及び 28 日間周期処方群 226 例）が治験薬の投与を開始した（5.3.5.2.3 A48294/Table 1、3）。

フレキシブル処方群 875 例（61.6%）、フレキシブル S&G 処方群 161 例（68.8%）及び 28 日間周期処方群 160 例（69.0%）、計 1,196 例（63.4%）が治験薬の投与を完了した。治験薬が投与されなかった 23 例及び治験薬が処方されたが投与状況が不明であった 5 例（フレキシブル処方群 3 例及び 28 日間周期処方群 2 例）を含む 691 例（フレキシブル処方群 546 例、フレキシブル S&G 処方群 73 例及び 28 日間周期処方群 72 例）が試験を中止した（5.3.5.2.3 A48294/Table 1）。中止の理由は、追跡不能 246 例（13.0%）、同意撤回 209 例（11.1%）、有害事象 114 例（6.0%）、その他 61 例（3.2%）、妊娠 30 例（1.6%）、治験実施計画書違反 29 例（1.5%）、死亡及び不明が各 1 例（0.1%未満）であった（5.3.5.2.3 A48294/Table 3）。

2.7.6.6.2.1.2 被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬が投与され、1 回以上観察項目の評価がある 1,864 例（フレキシブル処方群 1,406 例、フレキシブル S&G 処方群 232 例及び 28 日間周期処方群 226 例）を FAS とした。このうち、517 例（フレキシブル処方群 295 例、フレキシブル S&G 処方群 119 例及び 28 日間周期処方群 103 例）を PPS とした（5.3.5.2.3 A48294/Table 3）。PPS に採用された被験者の割合はフレキシブル処方群で他の投与群より低かった。フレキシブル処方群で PPS から除外された被験者が多かった理由は、フレキシブル投与群で他の投与群に比べて治験実施計画書からの逸脱基準を厳しくしたためであった。

2.7.6.6.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

すべての被験者は 18 歳以上 45 歳以下で、FAS 全例における年齢〔平均値±SD（中央値）、以下同様〕は、25.7±5.2 歳（25.0 歳）、体重は 65.5±11.4kg（64.0kg）、体格指数（BMI）は 24.17±3.74 kg/m^2（23.50 kg/m^2）であった。初経の年齢（平均値±SD）は 12.7±1.5 歳で、群間でほぼ同様であった。スクリーニング時の月経困難症の罹患率は 25.3%であった。スクリーニング時に 58.8%の被験者が経口避妊薬を使用していた（5.3.5.2.3 A48294/Table 13）。

ベースライン値について、群間で不均衡は認められなかった。

2.7.6.6.2.2 有効性の結果

2.7.6.6.2.2.1 治験薬の投与状況

フレキシブル処方群における総サイクル数は 5,575 サイクルであり、このうち 4,826 サイクル（86.6%）が 1 サイクルの長さ 24～124 日間であった。フレキシブル S&G 処方群では、総サイクル数は合計で 1,021 サイクルであり、このうち 902 サイクル（88.3%）が 1 サイクルの長さ 24～124 日間であった（5.3.5.2.3 A48294/Table 22）。

FAS で、少なくとも 24 日間以上の実薬投与期間があった被験者の割合は、フレキシブル処方群で 81.8%（951/1,163 例）及びフレキシブル S&G 処方群で 81.7%（165/202 例）であった（5.3.5.2.3 A48294/Table 195）。

2.7.6.6.2.2.2 主要評価項目

FAS における PI を表 2.7.6.6- 1 に示す。

フレキシブル処方群（表中では「YAZ Flex」、以下同様）では、1,027 婦人年の曝露のうち 17 例に妊娠が報告され、PI は 1.65（95%CI：0.96～2.65）と推定された。Kaplan-Meier 法による避妊率の推定値は 98.37%であった（5.3.5.2.3 A48294/Table 28）。17 例の妊娠のうちフレキシブル処方どおり投与しなかった場合の妊娠が 3 例であり、本処方の失敗による妊娠は 14 例であった（5.3.5.2.3 A48294/Text Table 8-5）。

2 種類のフレキシブル処方〔フレキシブル処方群及びフレキシブル S&G 処方群（表中では「YAZ S&G」、以下同様）〕を併合した場合、1,195 婦人年の曝露のうち 23 例に妊娠が報告され、PI は 1.92（95%CI:1.22～2.89）と推定され、Kaplan-Meier 法による避妊率の推定値は 98.17%であった（5.3.5.2.3 A48294/Table 29）。併合した集団でスクリーニング時の年齢が 35 歳以下の被験者では、1,173 婦人年の曝露のうち 23 例に妊娠が報告され、PI は 1.96（95%CI：1.24～2.94）であり、Kaplan-Meier 法による避妊率の推定値は 98.14％であった（5.3.5.2.3 A48294/Table 30）。

表 2.7.6.6- 1 パール指数（FAS）

Total time of exposure (days)	Back-up contraception (days)	Days	Cycles	Woman-Years	Time pregnancy included after last dose	Number of pregnancies	Pearl Index	95% CI for Pearl Index
YAZ Flex, Uncorrected Pearl Index								
401025	26951	374074	13359	1027	≤ 14 Days	17	1.65	0.96, 2.65
401025	26951	374074	13359	1027	≤ 4 Days	17	1.65	0.96, 2.65
YAZ Flex, Corrected Pearl Index								
401025	305935	95090	3396	261	≤ 14 Days	14	5.36	2.93, 8.99
401025	305935	95090	3396	261	≤ 4 Days	14	5.36	2.93, 8.99
Pooled YAZ Flex / YAZ S&G, Uncorrected Pearl Index								
470649	35363	435286	15545	1195	≤ 14 Days	23	1.92	1.22, 2.89
470649	35363	435286	15545	1195	≤ 4 Days	23	1.92	1.22, 2.89
Pooled YAZ Flex / YAZ S&G, Age < 36 years only, Uncorrected Pearl Index								
461748	34589	427159	15255	1173	≤ 14 Days	23	1.96	1.24, 2.94
461748	34589	427159	15255	1173	≤ 4 Days	23	1.96	1.24, 2.94

CI: Confidence interval

The corrected Pearl Index was based on compliant treatment cycles and only those pregnancies considered to be method failures.

All subjects in the YAZ Flex group were < 36 years of age at Screening; the protocol was amended to allow an increase in age after Arm A was enrolled (see 5.3.5.2.3 A48294/Section 6.8.1 Amendment 1).

One woman-year equals 364 days. One cycle equals 28 days.

Source: 5.3.5.2.3 A48294/Table 24, 25, 26, 27

2.7.6.6.2.2.3 副次評価項目

(1) 出血パターン

投与期間 1 年間における出血（点状出血を含む）の日数とその割合を表 2.7.6.6- 2 に示す。

投与期間 1 年における出血／点状出血の日数〔平均値±SD（中央値）〕は、フレキシブル処方群 39.9±29.6 日（34.0 日）及び 28 日間周期処方群（表中では「YAZ」、以下同様）51.8±34.6 日（53.0 日）であり、フレキシブル処方群は 28 日間周期処方群に比べて有意に少なかった（Student's t-test, p＜0.0001）（5.3.5.2.3 A48294/Table 33）。フレキシブル S&G 処方群の出血（点状出血を含む）日数は 46.8±33.1 日（41.0 日）であった。

350 日以上投与された被験者では、出血／点状出血の日数（平均値±SD）は、フレキシブル処方群 46.6±29.7 日、フレキシブル S&G 処方群 53.0±33.3 日及び 28 日間周期処方群 65.1±32.0 日であった（5.3.5.2.3 A48294/Table 41）。248 日以上投与された被験者では、投与日数を 1 年間投与に換算した場合の出血／点状出血の日数（平均値±SD）は、フレキシブル処方群 47.5±31.4 日、フレキシブル S&G 処方群 54.1±34.3 日及び 28 日間周期処方群 66.8±31.9 日であった（5.3.5.2.3 A48294/Table 36）。

表 2.7.6.6- 2 投与期間 1 年間における出血／点状出血の日数とその割合（FAS）

Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Days of bleeding including spotting								
YAZ Flex	1317	39.9	29.6	0	18.0	34.0	55.0	284
YAZ S&G	222	46.8	33.1	1	23.0	41.0	65.0	208
YAZ	207	51.8	34.6	1	23.0	53.0	71.0	216
Proportion (percentage) of bleeding days (including spotting)								
YAZ Flex	1317	16.37	14.64	0.0	7.26	12.64	20.43	100.0
YAZ S&G	222	18.19	15.76	1.1	8.60	14.05	21.43	100.0
YAZ	207	19.72	12.64	0.3	13.44	17.03	22.04	88.9

Max: Maximum, Min: Minimum, Q1: 1st quartile, Q3: 3rd quartile, SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.2.3 A48294/Table 31

投与期間 1 年における点状出血を除く出血日数（平均値±SD）は、フレキシブル処方群 19.4±15.7 日、フレキシブル S&G 処方群 21.4±15.6 日及び 28 日間周期処方群 32.9±23.5 日であり、28 日間周期処方に比べてフレキシブル処方群で少なかった（5.3.5.2.3 A48294/Table 43）。

参照期間 90 日間における出血/点状出血の日数を表 2.7.6.6- 3 に示す。

参照期間を 90 日間とした場合、出血／点状出血及び出血の日数は、28 日間周期処方に比べてフレキシブル処方及びフレキシブル S&G 処方で少なかった。出血／点状出血、点状出血及び出血の日数はいずれも最初の 90 日間で多かったが、投与開始時期が月経時出血又は消退出血の初日と規定していることと関連して多くなっていると考えられた。

表 2.7.6.6- 3 参照期間 90 日における出血/点状出血の日数（FAS）

Treatment	Mean number of bleeding / spotting days				Mean number of spotting-only days				Mean number of bleeding days			
Reference period	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
YAZ Flex	16.6	11.0	10.0	9.0	8.3	5.8	5.3	4.8	8.3	5.1	4.7	4.2
YAZ S&G	18.5	12.5	11.4	9.5	9.4	7.1	6.5	5.5	9.1	5.4	4.9	4.0
YAZ	19.7	14.8	14.8	13.6	7.2	5.1	5.4	5.2	12.6	9.7	9.4	8.4

Source: 5.3.5.2.3 A48294/Table 51, 55, 59

(2) 周期調節

消退出血

消退出血の平均日数は、28 日間周期処方群（4.5～5.2 日／周期）に比べてフレキシブル処方群（7.7～9.4 日／サイクル）及びフレキシブル S&G 処方群（3.0～9.4 日／サイクル）で長かった（5.3.5.2.3 A48294/Table 95）。フレキシブル処方群の各出血事象は、予期しない出血又は点状出血が 3 日間続いた後に引き続く休薬時（フレキシブル S&G 処方では休薬の頻度はより多くなる）に起こるものであり、通常は消退出血の日数として 4～5 日加算されることになるため、消退出血の日数がフレキシブル処方群で長かったのは予測されることである。また、被験者当たりのサイクル数（平均値±SD）は、フレキシブル処方群 4.2±2.2 サイクル及びフレキシブル S&G 処方群 4.6±2.5 サイクルであり、いずれも 28 日間周期処方群の 10.1±4.4 周期より少な

かった（5.3.5.2.3 A48294/Table 129）。1 サイクルの長さ（日数、平均値±SD）は、フレキシブル処方群 70.9±41.3 日及びフレキシブル S&G 処方群 67.6±39.1 日で、いずれの投与群でも最大日数である 124 日（120 日投与＋4 日休薬）の 1/2 を超えていた（5.3.5.2.3 A48294/Table 20）。

中間期出血

いずれの投与群においても、中間期出血（点状出血を含む）の発現割合は 1 サイクル目（フレキシブル処方群 50.8%、フレキシブル S&G 処方群 54.5%、28 日間周期処方群 26.2%）が最も多く、以降減少した（フレキシブル処方群 13.0～50.0%、フレキシブル S&G 処方群 0～48.9%、28 日間周期処方群 0～17.4%）。中間期出血で点状出血を除いた日数（平均値±SD）は、フレキシブル処方群 3.6±7.9 日、フレキシブル S&G 処方群 7.3±12.8 日及び 28 日間周期処方群 5.2±11.4 日であり、フレキシブル処方群で最も少なかった（5.3.5.2.3 A48294/Table 115）。

2.7.6.6.2.3 安全性の結果

2.7.6.6.2.3.1 治験薬の曝露状況

投与期間〔平均値（範囲）〕は全体で 328.9 日（5～476 日）であり、投与群別ではフレキシブル処方群 325.5 日（5～476 日）、フレキシブル S&G 処方群 335.3 日（8～415 日）及び 28 日間周期処方群 343.0 日（38～406 日）であった。投与期間が 360 日超の被験者は、全体で 62.9%、投与群別ではフレキシブル処方群で 61.4%、フレキシブル S&G 処方群で 69.0%、28 日間周期処方群で 65.9%であり、投与期間が 240 日超 360 日以下の被験者は、全体で 5.7%、投与群別ではフレキシブル処方群で 5.5%、フレキシブル S&G 処方群で 3.0%、28 日間周期処方群で 10.2%であった（5.3.5.2.3 A48294/Table 143）。

2.7.6.6.2.3.2 有害事象

(1) 有害事象の要約

FAS において、有害事象は 64.1%（1,194/1,864 例）に認められ、投与群別ではフレキシブル処方群 61.9%（870/1,406 例）、フレキシブル S&G 処方群 72.0%（167/232 例）及び 28 日間周期処方群 69.5%（167/226 例）であった。死亡例は 1 例（28 日間周期処方群）に認められた。重篤な有害事象は、フレキシブル処方群で 12 例（0.9%）、フレキシブル S&G 処方群で 6 例（2.6%）及び 28 日間周期処方群で 2 例（0.9%）の計 20 例（1.1%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、フレキシブル処方群で 61 例（4.3%）、フレキシブル S&G 処方群で 9 例（3.9%）及び 28 日間周期処方群で 8 例（3.5%）の計 78 例（4.2%）に認められた（5.3.5.2.3 A48294/Table 145、Table 153）。

(2) 主な有害事象

主な有害事象（いずれかの投与群での発現割合≧3%）の発現割合を表 2.7.6.6- 4 に示す。

合計で発現割合が 3%以上であった有害事象は、子宮頚部上皮異形成〔8.0%（149 例）〕、上気道感染〔7.6%（142 例）〕、副鼻腔炎及び鼻咽頭炎〔各 5.9%（110 例）〕、尿路感染〔4.5%（84 例）〕、頭痛〔4.2%（78 例）〕、悪心〔3.1%（57 例）〕、真菌感染〔3.0%（56

例）〕であった。これらの有害事象の発現割合に群間で大きな差はなく、本試験で報告された有害事象のうち健康女性に経口避妊薬として 1 年間投与した際に予期されない事象は認められなかった。

表 2.7.6.6- 4 主な有害事象（いずれかの投与群での発現割合≧3.0%、FAS）

Preferred term（MedDRA 12.1）	基本語	YAZ Flex N=1406 n (%)	YAZ S&G N=232 n (%)	YAZ N=226 n (%)	Overall N=1864 n (%)
Any AE		870 (61.9%)	167 (72.0%)	157 (69.5%)	1194 (64.1%)
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	105 (7.5%)	21 (9.1%)	23 (10.2%)	149 (8.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	93 (6.6%)	22 (9.5%)	27 (11.9%)	142 (7.6%)
Sinusitis	副鼻腔炎	88 (6.3%)	16 (6.9%)	6 (2.7%)	110 (5.9%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	82 (5.8%)	15 (6.5%)	13 (5.8%)	110 (5.9%)
Urinary tract infection	尿路感染	69 (4.9%)	7 (3.0%)	8 (3.5%)	84 (4.5%)
Headache	頭痛	58 (4.1%)	11 (4.7%)	9 (4.0%)	78 (4.2%)
Fungal infection	真菌感染	43 (3.1%)	8 (3.4%)	5 (2.2%)	56 (3.0%)
Nausea	悪心	40 (2.8%)	8 (3.4%)	9 (4.0%)	57 (3.1%)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	33 (2.3%)	9 (3.9%)	7 (3.1%)	49 (2.6%)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	30 (2.1%)	4 (1.7%)	9 (4.0%)	43 (2.3%)
Vomiting	嘔吐	28 (2.0%)	9 (3.9%)	5 (2.2%)	42 (2.3%)

AE: Adverse event

Source: 5.3.5.2.3 A48294/Table 146

(3) 治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は合計で 19.7%（368/1,864 例）で、投与群別ではフレキシブル処方群 20.3%（285/1,406 例）、フレキシブル S&G 処方群 15.9%（37/232 例）及び 28 日間周期処方群 20.4%（46/226 例）であった（5.3.5.2.3 A48294/Table 148）。

(4) 重症度

本試験で有害事象を発現した 1,194 例のうち、1,049 例に認められた有害事象は最大重症度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は合計で 6.9%（128 例）に認められ、投与群別ではフレキシブル処方群 6.2%（87 例）、フレキシブル S&G 処方群 10.8%（25 例）及び 28 日間周期処方群 7.1%（16 例）であり、発現割合はフレキシブル S&G 処方群で他の 2 群よりわずかに高かった（5.3.5.2.3 A48294/Table 155）。

(5) 死亡に至った有害事象

死亡例は 28 日間周期処方群に 1 例認められ、飛行機事故による死亡であった（5.3.5.2.3 A48294/Section 16.2.7 Listing 2）。

(6) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、合計で 1.1%（20 例）に認められ、投与群別ではフレキシブル処方群 0.9%（12 例）、フレキシブル S&G 処方群 2.6%（6 例）及び 28 日間周期処方群 0.9%（2 例）であった。複数の被験者に認められた重篤な有害事象は、虫垂炎（フレキシブル処方群 2 例）、うつ病（フレキシブル処方群 1 例及びフレキシブル S&G 処方群 1 例）、自然流産（フレキシブル処方群 2 例及び 28 日間周期処方群 1 例）であった（5.3.5.2.3 A48294/Table 147）。飛行機事故による死亡が 1 例認められた。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は、フレキシ

ブル処方群の 1 例に認められた急性胆嚢炎のみで、本事象により治験薬の投与は中止しなかった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象はフレキシブル処方群の 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（各 1 例）であった（5.3.5.2.3 A48294/Table 161、162）。

(7) その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は合計で 6.2%（116/1,864 例）に認められ、投与群別ではフレキシブル処方群 6.5%（92/1,406 例）、フレキシブル S&G 処方群 5.6%（13/232 例）及び 28 日間周期処方群 4.9%（11/226 例）であった。多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は「精神障害」（全体で 1.9%）、「生殖系および乳房障害」（全体で 1.4%）に分類される有害事象であった（5.3.5.2.3 A48294/Table 152）。

心血管系の有害事象

器官別大分類で「心臓障害」及び「血管障害」に含まれる有害事象として、動悸、頻脈、拡張期低血圧、高血圧及び低血圧が認められ、「臨床検査」の器官別大分類で、血圧上昇及び心拍数増加が認められた（5.3.5.2.3 A48294/Table 146）。これらの事象の発現割合は、いずれの投与群においても 1%以下であり、程度は軽度又は中等度で、高血圧（フレキシブル処方群の 1 例）、血圧上昇（フレキシブル処方群の 1 例）及び動悸（フレキシブル処方群の 1 例）を除き、治験薬との関連性は「関連なし」と判断された（5.3.5.2.3 A48294/Table 148、150、155）。

心血管系の事象として、失神がフレキシブル処方群で、浮動性めまいがフレキシブル処方群及び 28 日間周期処方群で認められた（5.3.5.2.3 A48294/Table 146）。これらの発現割合は 1%以下であった。失神は程度が中等度で、治験薬との関連性は「関連なし」と判断された（5.3.5.2.3 A48294/Table 150、155）。浮動性めまいの半数以下が治験薬と「関連あり」と判断され、程度は 1 件が高度であった以外は軽度又は中等度であった（5.3.5.2.3 A48294/Table 148、155）。フレキシブル処方群の 2 例が浮動性めまいで治験薬の投与を中止した（5.3.5.2.3 A48294/Table 152）。高カリウム血症に関連した心血管系の有害事象（例えば不整脈）は認められなかった。

血栓塞栓症が疑われる有害事象

有害事象の詳細な検討を行った結果、フレキシブル処方群の 2 例に深部静脈塞栓症を疑わせる徴候が認められたが、血栓症はいずれの投与群でも認められなかった。

深部静脈血栓症が疑われた 1 例（被験者番号：41006）は、24 歳の白人女性（身長 172cm、体重 83kg、非喫煙者、出産歴無し）で、過去に右膝の関節鏡視下手術の経験があり、当時から軽度の右膝痛が持続していた。本剤投与前には経口避妊薬を服用した経験は無かった。投与 275 日目に、右ふくらはぎ下部に中等度の静脈炎及び中等度の表在性静脈炎が認められた。静脈ドップラー検査では、深部静脈血栓症の所見は認められなかった。治験薬の投与は中止となった。本事象の転帰は「回復」であり、治験薬との関連性は「関連があるかもしれない（Possible）」と判断された。

深部静脈血栓症が疑われた 1 例（被験者番号：45026）は、27 歳の白人女性（身長 157cm、体重 64kg、喫煙歴有、妊娠歴無し）で、本剤投与前に経口避妊薬の使用経験を有していた。投与 91 日目に、左下肢に表在性静脈炎の徴候である疼痛及び浮腫が発現した。静脈デュプレックス

超音波検査法で深部静脈塞栓症の所見なし。治験薬の投与は継続された。本事象の転帰は「回復」であり、治験薬との関連性は「関連性は考えにくい（Unlikely）」と判断された。

カリウム関連の有害事象

DRSP の薬理作用によりカリウム値が増加する可能性があるため、カリウム値が 5.5mEq/L 以上を示した例について詳細を検討した。フレキシブル処方群及びフレキシブル S&G 群の各 1 例でカリウム値が高値（5.5mEq/L 以上）を示し、共に血中カリウム増加の有害事象として報告された（5.3.5.2.3 A48294/Section 16.2.7、16.2.8.1）。血中カリウム増加は、いずれも未治療で消失した。治験薬との関連性は、「関連性は考えにくい（Unlikely）」又は「関連なし」であった。高カリウム血症に関連した有害事象は認められなかった。

2.7.6.6.2.3.3 臨床検査

DRSP は抗ミネラルコルチコイド作用を有するため、カリウム値 5.5mEq/L 以上の異常変動について注目した。フレキシブル処方群 14 例及びフレキシブル S&G 処方群 1 例に 1 回以上のカリウム値 5.5mEq/L 以上が認められた。これらのうち 2 例は非ステロイド性抗炎症薬を併用していた。2 例が有害事象として報告された。カリウムの上昇は一時的であることが多く、転帰の報告があった例ではすべて「回復」であった（転帰不明 3 例）。いずれの被験者においても、登録時には腎機能は臨床上問題となる異常はなく、投与開始後もクレアチニン及び血中尿素窒素（BUN）に異常は認められず、腎機能異常に関連した有害事象の報告はなかった（5.3.5.2.3 A48294/Table 10-11、Listing 16.2.7、16.2.8.1）。

臨床検査値の変化量の平均値、シフトテーブルによる集計により、臨床上問題となる変動は認められなかった。肝機能及び脂質パラメータについて、懸念されるような臨床上の異常は認められなかった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）値が基準上限値の 3 倍超に増加した被験者が合計 7 例認められたが、いずれも一時的なものであり、AST 又は ALT に関連する有害事象の発現割合は 1%未満であった。コレステロール 300mg/dL 超が 5 例及びコレステロール異常値に関連する有害事象が 12 例に報告されたが、ベースラインで異常を示すもの、上昇が一時的なものが見受けられた。治験薬の投与中止に至った有害事象として肝酵素の上昇が 2 例（いずれもフレキシブル処方群）及び高コレステロール血症が 1 例（フレキシブル処方群）認められた。血中トリグリセリド増加又は高トリグリセリド血症が 25 例〔フレキシブル処方群 20 例（1.4%）、フレキシブル S&G 処方群 4 例（1.7%）、28 日間周期処方群 1 例（0.4%）〕に認められ、このうち 1 例が治験薬の投与を中止した（5.3.5.2.3 A48294/Table 146、152）。また、30 例が妊娠により試験を中止し、3 例の自然流産が重篤な有害事象として報告された（5.3.5.2.3 A48294/Table 3、147）。

2.7.6.6.2.3.4 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

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）のベースラインからの臨床上意味のある変動は認められなかった。体重（平均値）はいずれの投与群においても 1～2 kg 増加した（5.3.5.2.3 A48294/Table 170）。有害事象として体重増加は合計 31 例で報告され、そのうち 23 例は治験薬との関連があると判断され、9 例が治験薬の投与を中止した。体重の変動に関しては 3 投与群で同様の傾向であった（5.3.5.2.3 A48294/Table 146、148、152）。

子宮頸部細胞診での異常所見は、スクリーニング時に全体の 0.9%から第 27 週に 8.3%、最終評価時に 9.8%へ上昇した。最終評価時の各投与群の子宮頸部細胞診の異常所見の発現割合は 9.2～11.6%で、群間で大きな差はなかった（5.3.5.2.3 A48294/Table 174）。本試験では、選

択基準に子宮頸部細胞診で異常が認められないものと設定しており、子宮頸部細胞診で異常所見の既往があった被験者は全体で 5.1％（各投与群で 2.7～5.7％）であった（5.3.5.2.3 A48294/Table 19）。

2.7.6.6.3 結論

本試験において、SH T00186D のフレキシブル処方は十分な避妊効果を示し、28 日間周期処方に比べ出血日数が少ないことが示された。本試験で検討した 2 種類のフレキシブル処方及び 28 日間周期処方は、健康女性においていずれも良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは、経口避妊薬でこれまでに報告されているものと同様であった。

2.7.6.7 【国外試験】避妊を希望する健康女性を対象とした第Ⅲ相試験：試験 14701（報告書番号 PH-36986）

参照項目：5.3.5.2.4 PH-36986

2.7.6.7.1 試験計画の概要

試験の標題：
健康女性を対象に、SH T00186D/BAY 86-5300〔エチニルエストラジオール（EE）0.02mg/ドロスピレノン（DRSP）3mg〕をフレキシブル処方で投与する際、飲み忘れ防止機能付きディスペンサー（CADDY）を用いたときの毎日の服薬遵守状況を 12 ヵ月間評価する多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験

治験調整医師：
[redacted]（[redacted], Germany）

実施医療機関：
10 施設（フランス）、9 施設（ドイツ）、11 施設（イタリア）、5 施設（スペイン）、7 施設（英国）：計 42 施設

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2010 年 12 月 23 日
最後の被験者の完了日： 2012 年 9 月 25 日

開発のフェーズ：
第Ⅲ相

目的：
避妊を希望する 18 歳以上 35 歳以下の健康な女性（ただし、喫煙者は同意取得時に 30 歳未満であること）を対象に、SH T00186D/BAY 86-5300（以下、SH T00186D）を約 12 ヵ月間投与したとき、毎日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）機能の効果を評価する。
また、ディスペンサー（CADDY）を用いてフレキシブル処方により投与した際の SH T00186D の有効性及び安全性について評価する。

試験方法：
多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験（ディスペンサーのアラーム有り又は無し）
試験は、スクリーニング期、投与期（12 ヵ月）及び追跡調査期（最終投与から 18～25 日後まで）からなる。

飲み忘れ防止機能付きディスペンサー（CADDY）は、服薬遵守率の向上及び SH T00186D のフレキシブル処方特有の投与方法（固定投与期間及びフレキシブル投与期間、4 日間の休薬）の手助けのため用いた。CADDY はディスプレイ上に視覚的に確認できるシンボルを表示することで被験者に服薬状況を通知する機能を有し、服薬すべき時間になるとアラームが鳴る機能を有する。アラーム有群ではブザーを ON に、アラーム無群ではブザーを OFF にした。なお、CADDY には毎日の投与時間が記録された。

被験薬：
SH T00186D（DRSP 3mg/EE 0.02mg）

用法・用量
- SH T00186D を 1 日 1 錠一定時刻に投与し、最大 120 日間連続投与後 4 日間休薬する計 124 日間を 1 サイクルとする。
- 各サイクルの SH T00186D の投与期間は最短 24 日間とする。
- 各サイクルの投与 25～120 日の間であれば、出血が無くても 4 日間の休薬を取ることを可とする。
- 休薬期間は 4 日間までとする。
- 4 日間の休薬後、新しいサイクルの連続投与（24～120 日間）を開始する。
- 各サイクルの投与 25～120 日の間に 3 日間連続した出血又は点状出血を認めた場合、4 日間休薬

することを推奨する。

投与期間
12ヵ月

対照薬：
該当せず

診断と選択・除外基準：
選択基準：
- 同意書に署名し、署名日を記入したもの
- 避妊を希望する健康女性
- 18歳から35歳までのもの。ただし、喫煙者は同意取得時に30歳未満。
- 子宮頸部細胞診の結果が正常、又は追跡調査の必要がなく臨床上問題とならないもの（子宮頸部細胞診はスクリーニング来院時に実施又は過去6ヵ月以内の検査結果が正常）。意義不明異型扁平上皮細胞（ASCUS）ありと診断されたものは、高リスクヒト・パピローマウイルス（HPV）感染が否定された場合参加可能とし、ASCUSありと診断されたものに対してはHPVの検査を補助的に実施した。

除外基準（主なもの）：
- 妊娠、授乳中のもの（治験薬投与開始前3ヵ月以内に分娩、流産又は授乳したもの）
- 体格指数（BMI）が30kg/m^{2}以上のもの
- 身体機能に支障を来し、その結果治験薬の吸収の変化、過度な貯留、代謝障害又は排泄の変化をもたらすような疾患又は状態を示すもの
- 試験の継続や試験結果の解釈を妨げるような疾患のあるもの
- 治験責任（分担）医師の判断に基づき、ホルモン療法により悪化する可能性のある疾患又は状態を示すもの。
  - 静脈又は動脈性血栓症／血栓塞栓症（例えば、深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞）又は脳血管障害（例えば、一過性脳虚血発作、狭心症などの前駆症状を含む）のもの、又はその既往のあるもの、あるいはこれらの疾患リスク（例えば、家族歴がある、遺伝的素因が疑わしい）のあるもの
  - 繰り返し測定による収縮期血圧が140mmHgを超える又は拡張期血圧が90mmHgを超えるもの
- 診断未確定の異常性器出血のあるもの
- 過去に不妊症を示す月経異常があるもの
- 他の避妊方法〔避妊手術、長期作用型薬剤（デポ型酢酸メドロキシプロゲステロンの毎月投与など）の投与終了から無作為割付けまでの期間が長期作用型薬剤の投与間隔の3倍未満〕のあるもの
- 以下に示すような、治験薬の過度な貯留、代謝障害又は排泄の変化をもたらすような治療を行っているもの。
  - セントジョーンズワートを含む製品（治験薬投与開始前28日以内）
  - 抗生物質（治験薬投与開始前7日以内及び治験薬投与期間中の10日間以上の投与）
  - 抗凝固剤（治験薬投与開始前28日以内）
  - 抗てんかん薬（治験薬投与開始前28日以内）
  - 催眠薬及び鎮静薬（治験薬投与開始前28日以内）
  - 抗結核薬（治験薬投与開始前28日以内）
  - 経口抗真菌薬（治験薬投与開始前28日以内、ただし単回投与を除く）
  - 抗ウイルス薬（治験薬投与開始前28日以内、ただし局所適応は除く）
  - フェニルブタゾン（治験薬投与開始前28日以内）
  - 性ホルモン剤の追加又は卵巣機能を損なう薬剤（治験薬投与開始前28日以内、ただし長期作用型薬剤及び避妊薬は除く）

有効性の評価項目：
主要評価項目：
毎日の規定投与時間からの錠剤取り出し時間の遅れの平均値（すなわち、12 ヵ月間での取り出し遅れの時間の平均値を、アラーム有群とアラーム無群で比較する）。規定投与時間は初回の投与時間が設定されるが、その後試験期間中に変更可能とした。規定投与時間の変更は CADDY に自動的に記録された。
副次評価項目：
- 投与時間の遅延又は飲み忘れの回数
  - 遅延（CADDY データ）：規定投与時間からの 12 時間以上の遅れを「遅延」とし、12 ヵ月間で評価
  - 飲み忘れ（CADDY データ）：規定投与時間からの 24 時間以上の遅延、又は前回の治験薬取出しから 48 時間以上の遅延を「飲み忘れ」とし、12 ヵ月間で評価
  - 飲み忘れ（被験者日誌データ）：休薬期間を除き、服薬「0」であった場合
- 出血パターン
  - 1 年あたり、あるいは参照期間を 120 日間及び 90 日間としたときの出血又は点状出血の日数
  - 1 年あたり、あるいは参照期間を 120 日間及び 90 日間としたときの出血の日数
  - 参照期間を 120 日間及び 90 日間としたときの点状出血の日数
  - 出血／点状出血の平均の期間、最大の期間、及び期間の範囲
  - 点状出血の平均の期間、最大の期間、及び期間の範囲
- 周期調節
  - 予定された出血（scheduled bleeding）：休薬後 1～7 日に最初にみられ、少なくとも 3 日間継続する出血
  - 管理された不正出血（managed unscheduled bleeding）：治験薬を服薬している際の出血で、休薬によりコントロールできるもの
  - 不正出血（unscheduled bleeding）：その他の出血事象
- 質問票
  - CADDY の使い方、操作方法に関するアンケート
  - 月経周期に関する満足度
  - 投与に対する満足度
- その他の評価項目
  - 被験者当たりのサイクル数
  - 意図しない妊娠件数

安全性の評価項目：
有害事象、身体的所見、婦人科的検査（子宮頸部細胞診を含む）、バイタルサイン、体重、妊娠検査

薬物動態の評価項目：
該当せず

被験者数：
計画時：500 例（各群 250 例）
解析時：
登録被験者数：535 例、無作為化割付け：508 例
最大の解析対象集団（FAS）：499 例〔アラーム有群：250 例、アラーム無群：249 例〕
治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：363 例〔アラーム有群：160 例、アラーム無群：203 例〕

被験者数の設定根拠
検出力 0.9、有意水準 0.05 としたとき、1 日当たりの錠剤の取り出しにおける群間の平均遅延時間の差のエフェクトサイズが 0.34 以上〔例えば、平均遅延時間の標準偏差（SD）が 3 時間であった場合、群間の差は 1 時間以上〕であれば群間での差が検出できると考え、脱落率を 25%と仮定して、必要な被験者数を各群 250 例と設定した。

解析方法：
規定投与時間からの錠剤取り出しの遅延時間は、実際の取り出し時間が規定投与時間より遅かった場合の規定投与時間との差とした。投与時間に遅延がない場合、差は 0 とした。主要解析では、群間での平均遅延時間を分散分析（ANOVA）により比較した。

2.7.6.7.2 成績

2.7.6.7.2.1 試験対象集団

2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳

535 例の適格性を評価した結果、27 例を不適格、508 例を適格と判断し、計 508 例をアラーム有群又はアラーム無群のいずれかに無作為に割付けた。治験薬が投与されなかった 9 例を除く 499 例（アラーム有群 250 例、アラーム無群 249 例）が治験薬の投与を開始した（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.1/12）。

アラーム有群 207 例（82.8%）及びアラーム無群 209 例（83.9%）の計 416 例が治験薬の投与を完了した。全体で 83 例が治験薬の投与を中止した。主な投与中止の理由は、有害事象 31 例（6.2%、治験薬投与前に発現した有害事象による中止例 1 例も含む）、同意撤回 23 例（4.6%）であった（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.1/8）。

2.7.6.7.2.1.2 被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬が投与され、1 回以上観察項目の評価がある 499 例（アラーム有群 250 例、アラーム無群 249 例）を FAS とした。このうち、363 例（アラーム有群 160 例、アラーム無群 203 例）を PPS とした。アラーム有群の 59 例では、投与の 20%以上が「アラーム無し」で行われていたため、PPS から除外された（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.1/2）。

2.7.6.7.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

FAS 全例における年齢（平均±SD、以下同様）は 25.5±4.1 歳、体重は 62.25±9.81kg、BMI は 22.52±2.98kg/m^2 であった。被験者の大多数が白人（86.4%）であり、13%の被験者の人種が未報告又は不明であった（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.1/13）。

ベースライン値について、群間で不均衡は認められなかった。

2.7.6.7.2.2 有効性の結果

2.7.6.7.2.2.1 治験薬の投与状況

FAS において、サイクル数は 1～15 サイクルであり、3～6 サイクルの被験者が多かった（3 サイクル：10.2%、4 サイクル：14.5%、5 サイクル：12.2%、6 サイクル：10.4%）（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.2.2.4/1）。最終のサイクルを除く各サイクルの長さは、25～30 日が最も多

く 33.0%（アラーム有群 31.1%、アラーム無群 34.8%）であり、次いで 31～40 日が 25.8%（アラーム有群 25.2%、アラーム無群 26.3%）であった。最大のサイクル長である 124 日を含むカテゴリーである 121～140 日のサイクルは、全体で 5.8%であった（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.2.2.4/3）。

2.7.6.7.2.2.2 主要評価項目

有効性主要評価項目の主要解析及び感度分析の結果を表 2.7.6.7- 1 に示す。

12 ヵ月間の投与期における規定投与時間からの錠剤取り出しが遅延した時間（平均値±SD）は、アラーム有群及びアラーム無群で 1:28±2:06 時間及び 2:58±2:20 時間、分散分析（ANOVA）による遅延時間の群間差（アラーム有群－アラーム無群）の点推定値〔95%信頼区間（CI）〕は－1:30（－1:53～－1:06）時間であり、アラーム無群に比べてアラーム有群の遅延時間は有意に短く（p＜0.0001）、アラーム有群のアラーム無群に対する優越性が示された。

感度分析の結果、平均遅延時間の群間差の点推定値は－1:30～－1:05 の範囲であり、主要解析の結果の頑健性が示された。

表 2.7.6.7- 1 平均遅延時間（主要解析及び感度分析）（FAS）

	Total	Treatment arm A (Activated buzzer)	Treatment arm B (Deactivated buzzer)	Estimated treatment difference (ANOVA) 95 % confidence		
	N = 488 Mean ± SD	N = 242 Mean ± SD	N = 246 Mean ± SD	Mean ± SE	interval	p-value
Mean delay time (hours)	2:14 ± 2:20	1:28 ± 2:06	2:58 ± 2:20	-1:30 ± 0:12 [a]	-1:53, -1:06 [a]	<.0001 [a]
Sensitivity analyses:						
1: Including tablet releases with deactivated CADDY	2:14 ± 2:21	1:28 ± 2:06	2:59 ± 2:20	-1:30 ± 0:12	-1:54, -1:07	<.0001
2: Including tablet releases with deactivated buzzer in treatment arm A [b]	2:22 ± 2:12	1:46 ± 1:53	2:58 ± 2:20	-1:12 ± 0:11	-1:35, -0:49	<.0001
3: Additional definition of a regular tablet break	2:13 ± 2:20	1:28 ± 2:06	2:57 ± 2:20	-1:29 ± 0:12	-1:52, -1:05	<.0001
4: Excluding days after 30th tablet release before entering a new cartridge	2:14 ± 2:20	1:28 ± 2:06	2:58 ± 2:20	-1:30 ± 0:12	-1:53, -1:06	<.0001
5: Excluding cartridges with less than 30 tablet releases [c]	2:12 ± 2:20	1:29 ± 2:08	2:55 ± 2:19	-1:25 ± 0:12	-1:49, -1:01	<.0001
Records meeting conditions of sensitivity analyses 1 to 5[c]	2:11 ± 2:20	1:29 ± 2:07	2:53 ± 2:19	-1:24 ± 0:12	-1:48, -1:00	<.0001
6: Excluding days with missed tablets	1:55 ± 2:01	1:22 ± 2:01	2:28 ± 1:51	-1:05 ± 0:10	-1:25, -0:44	<.0001
7: Excluding subjects who had cartridges with less than 30 tablet releases [d]	2:06 ± 2:23	1:25 ± 2:19	2:44 ± 2:16	-1:18 ± 0:14	-1:47, -0:49	<.0001

ANOVA: Analysis of variance, SD: Standard deviation, SE: Standard error

a: A similar result was obtained based on a 2-factorial ANOVA with treatment and country as factors (FAS: -1:30 hours, Table 14.2.1/5).

b: Based on a total of 491 subjects, 245 subjects in treatment arm A and 246 subjects in treatment arm B.

c: Based on a total of 483 subjects, 239 subjects in treatment arm A and 244 subjects in treatment arm B.

d: Based on a total of 352 subjects, 170 subjects in treatment arm A and 182 subjects in treatment arm B; the last cartridge of each subject was not considered.

Source: 5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.2.1/1, 14.2.1/3, 14.2.1.1/1, 14.2.1.1/3, 14.2.1.1/5, 14.2.1.1/7, 14.2.1.1/9, 14.2.1.1/11, 14.2.1.1/13, 14.2.1.1/15, 14.2.1.1/17, 14.2.1.1/19, 14.2.1.1/21, 14.2.1.1/23, 14.2.1.1/25, 14.2.1.1/27, 14.2.1.1/29, 14.2.1.1/31

2.7.6.7.2.2.3 副次評価項目

(1) 投与時間の遅延又は飲み忘れ回数

364 日で標準化したとき、FAS における遅延回数（平均値±SD）は、アラーム有群及びアラーム無群でそれぞれ 4.8±10.6 回及び 23.9±30.2 回であり、アラーム無群に比べてアラーム有群で少なく、投与の遅延防止に対するアラームの効果が認められた（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.2.2.1/1）。

FAS における飲み忘れ日数（平均値±SD）は、CADDY データに基づいて解析した場合、アラーム有群及びアラーム無群でそれぞれ 1.0±2.5 日及び 7.8±11.7 日、被験者日誌に基づいて解析した場合それぞれ 1.0±2.4 日及び 2.8±5.3 日であり、アラーム無群に比べてアラーム有群で少なく、飲み忘れ防止に対するアラームの効果が認められた（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.2.2.1/25、14.2.2.1/45）。

被験者日誌より、治験実施計画書に規定される用法に従った治験薬の投与が 91.6%のサイクルでなされており、CADDY が服薬遵守に有用であることが示された。休薬期間が 7 日間を超えたサイクルは、全サイクルの 1%未満であった（休薬期間が 7 日間を超えることは、ホルモン性経口避妊薬にとって避妊効果を保つために問題となる）。アラーム有無に関わらず、すべての被験者が CADDY の使用により本剤を適切に投与することができた（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.2.2.4/11、14.2.2.4/13）。

(2) 出血パターン

FAS における出血パターンを表 2.7.6.7- 2 に示す。

FAS 全体で、出血又は点状出血の日数（平均値±SD、以下同様）は参照期間 1 年で 50.4±33.0 日、参照期間 120 日の最初の 120 日間で 17.9±13.4 日、参照期間 90 日の最初の 90 日間で 13.5±10.4 日であった。点状出血を除く出血の日数は、参照期間 1 年で 29.0±17.9 日、参照期間 120 日の最初の 120 日間で 10.0±7.3 日、参照期間 90 日の最初の 90 日間で 7.7±6.1 日であった。点状出血のみの日数は、参照期間 120 日の最初の 120 日間で 7.9±9.6 日、参照期間 90 日の最初の 90 日間で 5.8±7.4 日であった。

(3) 周期調節

予定された出血エピソード（休薬によるプロゲストゲン消退で引き起こされる出血）は、2 サイクル目で 68.9%であったものが、7～10 サイクル目では約 85%に増加した（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.2.2.2/49）。管理された不正出血エピソード（不正出血が見られた後に休薬することで管理された出血）は 2 サイクル目で 23.8%であったものが、10 サイクル目では 7.4%に減少した（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.2.2.2/53）。サイクルを重ねるほど予定された出血エピソードが増え、管理された不正出血エピソードが減ったのは、被験者がサイクルを長くするという選択肢を取らず、出血を待たずに休薬するようになったためと考えられた。

予定された出血の平均日数はほぼ一定（2～10 サイクル目で 4.7～4.9 日）であった（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.2.2.2/50）。管理された不正出血の平均日数は長かった（1 サイクル目で 13.1 日、8、10 サイクル目で 9.1 日）（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.2.2.1/55）。その他の出血又は点状出血は、1 サイクル目で多くみられたが、以降は少なかった（1 サイクル目で 30.9%、10 サイクル目で 7.4%）（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.2.2.1/58）。

(4) 質問票

質問票より、被験者は CADDY の機能及び使用方法について、簡単で分かりやすいと感じていることが示された。被験者は、質問票のほとんどの評価項目に対して肯定的であった（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.2.2.3/3、5、11、13、19、23、27、29）。一部の被験者で、CADDY の改良（サイズを小さくするなど）の要望があった（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.2.2.3/16）。

(5) その他の評価項目

治験薬が投与された 424 婦人年で、妊娠した被験者はいなかった。パール指数は 0.00（95% CI：0.00～0.87）であり、高い避妊効果が示された（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.2.2.5/4、14.2.2.5/8）。

表 2.7.6.7- 2 出血パターン（FAS）

Reference period		Treatment arm A (Activated buzzer) N = 250			Treatment arm B (Deactivated buzzer) N = 249			Total N = 499 (100%)		
		n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Number of bleeding/spotting days										
1-year, all countries		250	51.2	33.0	248	49.7	33.1	498	50.4	33.0
Germany		107	39.4	25.6	107	41.4	23.7	214	40.4	24.6
Spain		26	67.5	26.3	26	69.2	38.4	52	68.4	32.6
France		33	48.4	28.6	32	54.2	42.5	65	51.2	35.9
Great Britain		33	53.9	35.1	29	47.3	27.2	62	50.9	31.6
Italy		51	67.6	40.7	54	55.1	38.5	105	61.2	39.9
120-day period	1	216	17.7	12.4	214	18.1	14.4	430	17.9	13.4
	2	205	16.2	11.9	204	14.1	9.9	409	15.2	11.0
	3	201	15.1	10.8	198	13.9	10.2	399	14.5	10.5
90-day period	1	218	13.5	9.7	219	13.5	11.1	437	13.5	10.4
	2	217	12.5	9.9	221	11.9	9.9	438	12.2	9.9
	3	200	11.5	8.6	205	10.5	7.8	405	11.0	8.2
	4	204	11.3	8.6	202	10.3	8.4	406	10.8	8.5
Number of bleeding excluding spotting days										
1-year		250	29.0	18.0	248	28.9	17.8	498	29.0	17.9
120-day period	1	216	10.1	7.3	214	9.9	7.4	430	10.0	7.3
	2	205	8.8	6.1	204	8.4	6.3	409	8.6	6.2
	3	201	8.4	6.2	198	8.1	6.1	399	8.3	6.2
90-day period	1	218	7.8	5.9	219	7.6	6.2	437	7.7	6.1
	2	217	6.9	5.0	221	6.6	5.0	438	6.7	5.0
	3	200	6.2	4.5	205	6.4	4.8	405	6.3	4.7
	4	204	6.3	5.1	202	6.0	5.0	406	6.2	5.1
Number of spotting-only days										
120-day period	1	216	7.6	8.4	214	8.2	10.8	430	7.9	9.6
	2	205	7.5	9.0	204	5.7	7.0	409	6.6	8.1
	3	201	6.7	7.5	198	5.7	7.4	399	6.2	7.4
90-day period	1	218	5.7	6.6	219	5.9	8.1	437	5.8	7.4
	2	217	5.6	7.8	221	5.2	8.2	438	5.4	8.0
	3	200	5.2	6.6	205	4.2	5.8	405	4.7	6.2
	4	204	5.0	5.7	202	4.3	5.9	406	4.6	5.8

SD: Standard deviation

Source: 5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.2.2.2/1 to 14.2.2.2/5, 14.2.2.2/14 to 14.2.2.2/16

2.7.6.7.2.3 安全性の結果

2.7.6.7.2.3.1 治験薬の曝露状況

投与期間〔平均値（範囲）〕は全体で 336.6 日（6～427 日）であり、投与群別ではアラーム有群 334.1 日（6～411 日）及びアラーム無群 339.1 日（12～427 日）であった。ほとんどの被験者（60.5%）の投与期間は 364 日以上であり、25.3%の被験者の投与期間が 290～363 日であった（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.1/33）。

2.7.6.7.2.3.2 有害事象

(1) 有害事象の要約

FAS において、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合は、全体で 61.5%（307/499 例）であり、群間で大きな差は無かった（アラーム有群 60.4%、アラーム無群 62.7%）。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 17.6%（88/499 例）であった。重篤な TEAE は全体で 12 例（2.4%）に認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投

与中止に至った TEAE は全体で 30 例（6.0%）に認められた。このうち 2 例は重篤な TEAE により投与中止となった。死亡例はなかった（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.3.1/1）。

(2) 主な TEAE

主な TEAE（全体での発現割合≧2%）を表 2.7.6.7- 3 に示す。

全体で発現割合が 3%を超えた TEAE は、頭痛〔8.8%（44 例）〕、鼻咽頭炎〔6.4%（32 例）〕、嘔吐〔4.0%（20 例）〕、乳房痛〔3.8%（19 例）〕、膀胱炎〔3.6%（18 例）〕、インフルエンザ〔3.4%（17 例）〕であった。

表 2.7.6.7- 3 主な TEAE（全体での発現割合≧2%、FAS）

Preferred term MedDRA version 15.0		Activated buzzer N=250 (100%)	De-activated buzzer N=249 (100%)	Total N=499 (100%)
Headache	頭痛	24 (9.6%)	20 (8.0%)	44 (8.8%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	17 (6.8%)	15 (6.0%)	32 (6.4%)
Vomiting	嘔吐	8 (3.2%)	12 (4.8%)	20 (4.0%)
Breast pain	乳房痛	10 (4.0%)	9 (3.6%)	19 (3.8%)
Cystitis	膀胱炎	8 (3.2%)	10 (4.0%)	18 (3.6%)
Influenza	インフルエンザ	6 (2.4%)	11 (4.4%)	17 (3.4%)
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	7 (2.8%)	8 (3.2%)	15 (3.0%)
Diarrhoea	下痢	6 (2.4%)	9 (3.6%)	15 (3.0%)
Nausea	悪心	6 (2.4%)	8 (3.2%)	14 (2.8%)
Tonsillitis	扁桃炎	7 (2.8%)	6 (2.4%)	13 (2.6%)
Urinary tract infection	尿路感染	4 (1.6%)	8 (3.2%)	12 (2.4%)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	4 (1.6%)	8 (3.2%)	12 (2.4%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	4 (1.6%)	7 (2.8%)	11 (2.2%)
Abdominal pain	腹痛	3 (1.2%)	7 (2.8%)	10 (2.0%)
Sinusitis	副鼻腔炎	4 (1.6%)	6 (2.4%)	10 (2.0%)
Weight increased	体重増加	5 (2.0%)	5 (2.0%)	10 (2.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (1.2%)	6 (2.4%)	9 (1.8%)
Tooth infection	歯感染	7 (2.8%)	2 (0.8%)	9 (1.8%)
Vaginal infection	膣感染	3 (1.2%)	5 (2.0%)	8 (1.6%)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	5 (2.0%)	2 (0.8%)	7 (1.4%)
Amenorrhoea	無月経	2 (0.8%)	5 (2.0%)	7 (1.4%)
Bronchitis	気管支炎	6 (2.4%)	1 (0.4%)	7 (1.4%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.4%)	5 (2.0%)	6 (1.2%)
Road traffic accident	交通事故	0	5 (2.0%)	5 (1.0%)

Note: Adverse events are sorted by primary SOC (alphabetically) and preferred term (in descending order of total frequency).

A subject is counted only once within each preferred term.

Source: 5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.3.1/4

(3) 治験薬と関連のある TEAE

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、全体で 17.6%（88 例）であった。

全体で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある TEAE は、頭痛〔3.2%（16 例）〕、乳房痛〔2.6%（13 例）〕及び悪心〔2.2%（11 例）〕であった。その他の治験薬と関連のある TEAE の発現割合はいずれも 2%未満であった（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.3.1/3）。

(4) 重症度

全体で 307 例に発現した TEAE のうち、ほとんどが軽度（96 例）又は中等度（185 例）であった。高度の TEAE は 26 例に認められた。高度の TEAE で治験薬と関連があると判断された事象が 4 例（頭痛、リビド一亢進、月経困難症、腹痛）に認められた（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.3.1/1、Listing 16.2.7/1）。

(5) 死亡に至った有害事象

死亡例は認められなかった（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.3.2/3）。

(6) 重篤な有害事象

全体で 2.4%（12 例）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。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（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.3.2/2）。

(7) その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE

全体で 6.0%（30 例）に投与中止に至った TEAE が認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE の器官別大分類は、「精神障害」が 2.0%（10 例）、「神経系障害」が 1.8%（9 例）、「生殖系および乳房障害」が 1.2%（6 例）であった（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.3.1/5）。

30 例中 23 例に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、治験薬と関連があると判断された。発現割合が 1.0%以上であった治験薬の投与中止に至った TEAE は頭痛〔1.2%（6 例）〕であり、すべて治験薬と関連ありと判断された。その他の投与中止に至った TEAE の発現割合はいずれも 1%未満であった（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.3.1/6、14.3.1/7）。

特に注目する有害事象

本試験では、特に注目する有害事象として静脈血栓塞栓関連事象（静脈血栓塞栓症）、動脈血栓塞栓関連事象（動脈血栓塞栓症、急性心筋梗塞、脳血管発作）、乳癌、良性又は悪性肝腫瘍、肝機能障害、膵炎、血圧上昇（症状があり、臨床的に意味がある）及び遺伝性血管浮腫について評価した。

1 例（同一被験者）に重篤な TEAE として深部静脈血栓症及び肺塞栓症が認められた。被験者（被験者識別番号：10005-0012）は、20 歳の白人女性（非喫煙者、出産歴無し）であり、病歴、リスク因子及び前治療歴は報告されなかった。本剤投与前に経口避妊薬の使用経験を有していた。治験薬投与開始から約 3 ヵ月後に、四肢に高度な痛みが認められ、治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。その 2 日後に、血栓塞栓症の事象を発現し、入院となった。下肢のデュプレックス超音波検査法及び胸部 CT 検査により、深部静脈血栓症及び肺塞栓症と診断された。いずれの事象も治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された（ただし、治験依頼者の見解は「治験薬と関連あり」）（5.3.5.2.4 PH-36986/Section 15.3.1）。

子宮頸部細胞診及びその他の注目する有害事象

19 例に子宮頸部上皮異形成又は子宮頸部細胞診異常が認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。その他の注目する TEAE として、突発難聴、リンパ節症、失神、潰瘍性大腸炎、脳神経炎、直腸出血が各 1 例に認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.2.4 PH-36986/Section 10.4.3.4）。

2.7.6.7.2.3.3 臨床検査

本試験では、臨床検査項目の測定はしなかった。

2.7.6.7.2.3.4 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

試験期間中、バイタルサイン（血圧及び心拍数）の平均値に臨床的に問題となる変動は認められなかった。1 例で治験薬と関連のない軽度の頻脈が認められ、治験薬の投与中止に至った TEAE として報告された（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.3.1/2, 14.3.1/7）。各来院時の平均体重の変動は 0.5kg 以内であった（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.3.5/6）。体重増加が TEAE として 10 例で報告された。このうち 8 例で治験薬と関連ありと判断され、更にこのうち 3 例は試験を中止した。体重減少が 2 例に認められ、1 例は治験薬と関連ありと判断され、試験を中止した。治験薬と関連のない過体重が 1 例に認められたが、試験中止には至らなかった（5.3.5.2.4 PH-36986/Table 14.3.1/2、Listing 16.2.7/1）。

2.7.6.7.3 結論

アラーム有りの CADDY を用いることで、毎日の投与時間の規定投与時間からの遅延時間（平均値）を約 50%（約 1 時間 30 分）短縮することができた。アラーム無しの CADDY では、アラーム有りと比べて飲み忘れの回数がほぼ 3 倍多かった。概して、被験者の服薬遵守状況は良好であった。

投与期間 1 年を通じて、被験者約 500 例に妊娠は認められなかった（424 婦人年、パール指数：0.00、95%CI：0.00～0.87）。

安全性プロファイルは、これまでに報告されている経口避妊配合剤（DRSP 3mg 及び EE 0.02mg）の安全性プロファイルと同様であった。

SH T00186D の 1 年間の投与は、若い健康女性に対して安全で十分な忍容性を示した。