表 2.7.3.1-3　有効性評価項目（主要評価項目及び副次評価項目）とその解析方法（続き）

	CCT-001 試験	CCT-002 試験	3008 試験
主要評価項目（副解析）			
解析対象	1. PPS、2. FAS	PPS	PPS
解析項目	治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合	治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合	治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合
解析方法	1. PPS による検討 感度分析の考え方から、PPS を対象として、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合について、主解析と同様の解析を行い、結果の安定性を検討する。 2. 本剤の投与量間の比較による検討 治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合について、本剤の投与群間差（本剤 40 mg 群-本剤 10 mg 群、本剤 40 mg 群-本剤 20 mg 群、本剤 20 mg 群-本剤 10 mg 群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出する。	主解析と同様の解析を行い、結果の安定性を検討する（感度分析）。	主解析と同様の解析を行い、結果の安定性を検討する（感度分析）。

リュープリン：リュープロレリン注、FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、
PPS：治験実施計画書に適合した対象集団、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life

表 2.7.3.1-3　有効性評価項目（主要評価項目及び副次評価項目）とその解析方法（続き）

	CCT-001 試験		CCT-002 試験		3008 試験	
副次評価項目						
解析対象	FAS		FAS		FAS	
解析項目	・PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合（治験薬投与 2 週後から 6 週後まで及び 2 週後から 12 週後まで） ・PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合（治験薬投与 6 週後から 12 週後まで、2 週後から 6 週後まで及び 2 週後から 12 週後まで）	・治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点 ・筋腫核体積 ・子宮体積 ・血中 Hb 量 ・NRS スコア ・UFS-QOL スコア	・PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合（治験薬投与 2 週後から 6 週後まで、18 週後から 24 週後まで及び投与終了前 6 週間）	・筋腫核体積（治験薬投与 2、4、8、12 及び 24 週後） ・子宮体積（治験薬投与 2、4、8、12 及び 24 週後） ・血中 Hb 量（治験薬投与 4、8、12、16、20、24 週後及び後観察期） ・NRS スコア（治験薬投与 6 週後から 12 週後まで、2 週後から 6 週後まで、18 週後から 24 週後まで及び投与終了前 6 週間） ・UFS-QOL スコア（治験薬投与 4、8、12、16、20、24 週後及び後観察期）	治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合	・治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア平均値 ・治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数（NRS スコア 0 点） ・NRS スコアの経時的推移
解析方法	各解析項目について、投与群ごとに頻度集計する。また、本剤各群とプラセボ群の群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出する。	各評価項目について、評価時点ごとに投与群ごとの要約統計量を算出する。また、本剤各群とプラセボ群の群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出する。	各解析項目について、投与群ごとに頻度集計する。また、本剤 40 mg 群とリュープリン群の群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出する。	各評価項目について、評価時点ごとに投与群ごとの要約統計量を算出する。また、本剤 40 mg 群とリュープリン群の群間差の両側 95%信頼区間を算出する。	治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合について、投与群ごとに頻度集計する。また、本剤 40 mg 群とプラセボ群のオッズ比（本剤 40 mg 群／プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出する。	各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与群ごとに集計する。また、本剤 40 mg 群とプラセボ群の群間差の平均値及び両側 95%信頼区間を算出する。

リュープリン：リュープロレリン注、FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、PPS：治験実施計画書に適合した対象集団、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life

表 2.7.3.1-3　有効性評価項目（主要評価項目及び副次評価項目）とその解析方法（続き）

	CCT-001 試験	CCT-002 試験	3008 試験
有意水準	検定の有意水準：5%（両側検定）	検定の有意水準：2.5%（片側検定、非劣性検定）	検定の有意水準：5%（両側検定）
信頼係数	信頼係数：95%（両側）	信頼係数：95%（両側）	信頼係数：95%（両側）

リュープリン：リュープロレリン注、FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、
PPS：治験実施計画書に適合した対象集団、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

無作為化された 216 例（プラセボ群 57 例、本剤 10 mg 群 48 例、本剤 20 mg 群 56 例、本剤 40 mg 群 55 例）全例に治療期用治験薬が投与された。無作為化された 216 例のうち、製造承認販売申請後に判明した重大な GCP 違反（診療記録の紛失）が判明した 2 例（本剤 20 mg 群の 1 例及び本剤 40 mg 群の 1 例）を除く 214 例（プラセボ群 57 例、本剤 10 mg 群 48 例、本剤 20 mg 群 55 例、本剤 40 mg 群 54 例）が「最大の解析対象集団」とされた。

主要評価項目である治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合は、プラセボ群で 0%、本剤 10 mg 群で 20.8%、本剤 20 mg 群で 42.6%、本剤 40 mg 群で 83.3%であり、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられ、本剤各群のプラセボ群に対する優越性が示された。本剤各群とプラセボ群との差は、本剤の高用量を投与された群ほど大きかった（表 2.7.3.3-5）。

副次評価項目である治験薬投与 2 週後から 6 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合は、プラセボ群で 0%、本剤 10 mg 群で 16.7%、本剤 20 mg 群で 41.8%、本剤 40 mg 群で 64.8%であった。また、治験薬投与 2 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合は、プラセボ群で 0%、本剤 10 mg 群で 12.5%、本剤 20 mg 群で 30.9%、本剤 40 mg 群で 61.1%であった。いずれも、本剤各群とプラセボ群の差は、主要評価項目と同様に、本剤の高用量を投与された群ほど大きかった（表 2.7.3.3-6）。無月経状態の被験者の割合は、本剤の高用量を投与された群ほど高かった（表 2.7.6.12-12）。PBAC スコア合計点の平均値は、本剤の高用量を投与された群ほど低かった（表 2.7.6.12-13）。

その他、本剤群ではプラセボ群と比較して、血中 Hb 量は概ね上昇（表 2.7.3.3-26）、NRS スコアは低下（表 2.7.3.3-9）、筋腫核及び子宮体積は縮小した（表 2.7.3.3-27 及び表 2.7.3.3-28）。

2.7.3.2.2 国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

無作為化された 281 例のうち、治療期用治験薬を投与された 280 例（本剤 40 mg 群 138 例及びリュープリン群 142 例）が「最大の解析対象集団」とされた。

主要評価項目である治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合は、本剤 40 mg 群で 82.2%及びリュープリン群で 83.1%であった。本剤 40 mg 群とリュープリン群との投与群間差の点推定値（両側 95%信頼区間）は-0.9%（[-10.098, 8.346]%）であり、両側 95%信頼区間の下限が非劣性マージン（-15%）を上回ったため、本剤 40 mg 群のリュープリン群に対する非劣性が示された（表 2.7.3.3-5）。

副次評価項目の各評価期間における PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合は、治験薬投与 2 週後から 6 週後までは本剤 40 mg 群で 64.2%及びリュープリン群で 31.7%、治験薬投与 18 週後から 24 週後までは本剤 40 mg 群で 84.1%及びリュープリン群で 94.7%、治験薬投与終了前 6 週間は本剤 40 mg 群で 79.0%及びリュープリン群で 92.3%であった。治験薬投与 2 週後から 6 週後まででではリュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で高く、治験薬投与 18 週後から 24 週後まで及び治験薬投与終了前 6 週間ではリュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で低かった（表 2.7.3.3-6）。その他の評価項目である無月経状態の被験者の割合は、治験薬投与 2 週後から 6 週後まででではリュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で高く、治験薬投与 6 週後から 12 週後まで及び治験薬投与 18 週後から 24 週後まででは本剤 40 mg 群とリ

ュープリン群で同程度であり、治験薬投与終了前6週間ではリュープリン群と比較して本剤40 mg群で低かった（2.7.6.13.2.3）。

その他、本剤40 mg群及びリュープリン群ともに、血中Hb量の上昇（表2.7.3.3-26）、NRSスコアの低下（表2.7.3.3-8及び表2.7.3.3-9）、筋腫核及び子宮体積の縮小がみられ（表2.7.3.3-27及び表2.7.3.3-28）、その程度に投与群間で大きな違いはみられなかった。

2.7.3.2.3 国内第3相子宮筋腫疼痛試験（3008試験）

無作為化された65例（本剤40 mg群33例及びプラセボ群32例）全例に治療期用治験薬が投与され、全例が「最大の解析対象集団」とされた。

主要評価項目である治験薬投与終了前28日間におけるNRSスコア最大値が1点以下である症例の割合は、本剤40 mg群で57.6%、プラセボ群で3.1%であり、プラセボ群と比較して本剤40 mg群で統計学的に有意な差がみられた。

副次評価項目である治験薬投与終了前28日間におけるNRSスコア最大値が0点である症例の割合は、本剤40 mg群で48.5%、プラセボ群で3.1%であり、主要評価項目と同様にプラセボ群と比較して本剤40 mg群で高かった。治験薬投与終了前28日間におけるNRSスコア平均値は、本剤40 mg群で0.50、プラセボ群で0.99であり、プラセボ群と比較して本剤40 mg群で低かった。治験薬投与終了前28日間における無症状日数（NRSスコア0点）の割合は、本剤40 mg群で76.73%、プラセボ群で64.78%であり、プラセボ群と比較して本剤40 mg群で高かった。NRSスコアの経時的推移について、各評価期間におけるNRSスコア最大値が1点以下である症例の割合は、本剤40 mg群では、治験薬投与1日目から28日目まで、治験薬投与29日目から56日目まで及び治験薬投与57日目から84日目まで（以下、同順）で、それぞれ24.2%、45.5%及び59.4%、プラセボ群ではそれぞれ0%、12.9%及び12.9%であり、いずれの評価期間でも、プラセボ群と比較して本剤40 mg群で高く、本剤40 mg群では投与期間に依存して増加した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

3試験（CCT-001試験、CCT-002試験及び3008試験）とも、子宮筋腫と診断され、当該筋腫に対して手術による外科的治療を受けておらず、最長径が3 cm以上の計測可能な石灰化を伴わない筋腫核を1つ以上有する20歳以上の女性患者を対象とした。

CCT-001試験及びCCT-002試験では「過多月経を伴う子宮筋腫患者（基準：Visit 3直前の月経周期1回分のPBACスコアが120点以上）」を対象とし、加えて経血量の減少を適切に評価するために、月経（3日以上の連続的な出血）を含む正常な月経周期（25～38日）が確認されている者とした。また、貧血の改善効果を適切に評価するため、鉄欠乏性貧血及び潜在性鉄欠乏性貧血以外の血液系疾患の既往又は合併がある者を除外した。さらに、骨密度の変化を適切に評価するため、骨密度に影響を与える可能性のある薬剤（ビスフォスフォネート製剤等）については治験薬投与前に一定のウォッシュアウト期間を設け、骨粗鬆症等の代謝性骨疾患の既往又は合併がある者を除外した。

3008試験は、疼痛症状の改善効果を評価することを目的としたことから「疼痛症状を伴う子宮筋腫患者（基準：Visit 3直前の月経周期1回分のNRSスコア最大値が4点以上かつ同期

間中に子宮筋腫に伴う疼痛症状が 2 日以上）」を対象とし、CCT-001 試験及び CCT-002 試験で設定した PBAC スコアに関する選択基準、血液系疾患及び代謝性骨疾患に関する選択・除外基準は設けなかった。

有効性評価試験の選択基準・除外基準を表 2.7.3.3-1 に示した。

表 2.7.3.3-1　有効性評価試験の選択基準・除外基準

	CCT-001 試験	CCT-002 試験	3008 試験
選択基準	**Visit 1 の選択基準**		
	治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	Visit 1 までに、経膣超音波、腹部超音波、MRI、CT、ラパロスコピーのいずれかによって子宮筋腫と診断され、当該筋腫に対して手術による外科的治療を受けていない者	Visit 1 までに、経膣超音波、腹部超音波、MRI、CT、腹腔鏡検査のいずれかによって子宮筋腫と診断され、当該筋腫（最長径が 3 cm 以上の計測可能な、石灰化を伴わない筋腫核）に対して手術による外科的治療を受けていない者	CCT-002 試験に同じ
	閉経前女性	閉経前の日本人女性	CCT-002 試験に同じ
	同意取得時の年齢が 20 歳以上である者	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	経膣超音波検査により最長径が 3 cm 以上の計測可能な、石灰化を伴わない筋腫核を 1 つ以上有する者	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	Visit 1 直前に月経（3 日以上の連続的な出血）を含む正常な月経周期（25～38 日）が 1 回以上確認されている者	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験期間を通して、日常的に適切な避妊の実施に同意する者	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	Visit 2 の選択基準		
	Visit 2 直前に月経（3 日以上の連続的な出血）を含む正常な月経周期（25～38 日）が継続して認められている者（Visit 1 で確認した月経周期と併せて計 2 回以上）	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	Visit 3 の選択基準		
	経膣超音波検査により最長径が 3 cm 以上の計測可能な、石灰化を伴わない筋腫核を 1 つ以上有する者（Visit 1 で測定した筋腫核と同一の筋腫核）	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	Visit 3 直前の月経周期 1 回分の PBAC スコアの合計点が 120 点以上で、過多月経と診断された者	CCT-001 試験に同じ	—

GnRH：ゴナドトロピン放出ホルモン、Hb：ヘモグロビン、NILM：negative for intraepithelial lesion or malignancy、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart

表 2.7.3.3-1　有効性評価試験の選択基準・除外基準（続き）

	CCT-001 試験	CCT-002 試験	3008 試験
選択基準（続き）	Visit 1 以降、月経（3 日以上の連続的な出血）を含む正常な月経周期（25～38 日）が継続して認められている者（Visit 1 及び Visit 2 で確認した月経周期と併せて計 3 回以上）	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	－	－	Visit 3 直前の月経周期 1 回分の NRS スコア最大値が 4 点以上である者
	－	－	Visit 3 直前の月経周期 1 回分の期間に、子宮筋腫に伴う疼痛症状が 2 日以上ある者
除外基準	前観察期用治験薬投与開始（Visit 2）24 週前以内に他の治験薬の投与を受けた者	CCT-001 試験に同じ	前観察期用治験薬投与開始（Visit 1 以降最初に月経が認められた日）24 週前以内に、他の治験薬の投与を受けた者
	過去に治験で本剤の投与を受けたことがある者	過去の治験で本剤（プラセボを含む）の投与を受けた者	CCT-002 試験に同じ
	－	治験実施医療機関の従業員、その家族、又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制の下に同意するおそれがある者	CCT-002 試験に同じ
	Visit 1 の検査結果で血中 Hb 量が 8.0 g/dL 未満であった者	－	－
	血液系疾患（サラセミア、鎌状赤血球貧血症、葉酸欠乏症、凝固障害等）の既往又は合併がある者（鉄欠乏性貧血、潜在性鉄欠乏性貧血を除く）	CCT-001 試験に同じ	－
	生理用品に対して重度の過敏症又は重度のアレルギーの既往がある者	CCT-001 試験に同じ	－
	過敏性腸症候群又は重度の間質性膀胱炎による下腹部痛を有する者	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	甲状腺機能障害の既往又は合併がある者	不規則月経を伴う甲状腺機能障害の現病歴がある者、又は甲状腺機能障害のため不規則月経になる可能性があると治験責任医師又は治験分担医師によって判断された者	CCT-002 試験に同じ
	骨盤感染症の合併がある者又は Visit 1 の 8 週前以内に骨盤感染症の既往がある者	骨盤内炎症性疾患の合併がある又は Visit 1 の 8 週前以内に骨盤内炎症性疾患の既往がある者	CCT-002 試験に同じ

GnRH：ゴナドトロピン放出ホルモン、Hb：ヘモグロビン、NILM：negative for intraepithelial lesion or malignancy、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart

表 2.7.3.3-1　有効性評価試験の選択基準・除外基準（続き）

	CCT-001 試験	CCT-002 試験	3008 試験
除外基準（続き）	Visit 1 の 1 年前以内に実施された PAP スメアテストの結果、陽性*であると判断された者（検査結果がない場合は、Visit 1 に実施し、陽性であると判断された者） *「陽性」とは日母分類におけるクラス I、II 以外、又はベセスダ分類における NILM 以外を指す	Visit 1 の 1 年前以内に実施された PAP スメアテストの結果、陽性*であると判断された者（検査結果がない場合は、Visit 2 までに実施し、陽性であると判断された者） *「陽性」とは、結果が日母分類でクラス I 又は II 以外に該当する場合、又は結果がベセスダシステムで NILM 以外である場合と定義する。	CCT-002 試験に同じ
	子宮全摘出術又は両卵巣摘出術の既往がある者	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	治験責任医師又は治験分担医師によって著しい不正子宮出血又は無排卵性出血の合併があると判断された者	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	悪性腫瘍を有する又は Visit 1 から 5 年前以内に既往のある者	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	Visit 1 の 4 週前以内に抗凝固薬、抗血小板薬、トラネキサム酸、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、活性型ビタミン D 製剤、その他ビタミン D 製剤、カルシトニン製剤、イプリフラボン製剤、ステロイドホルモン製剤、ビタミン K 製剤、テリパラチド又はデノスマブを使用した者（外用剤及びサプリメントは除く）	Visit 2 の 4 週前以内に抗凝固薬、抗血小板薬、トラネキサム酸、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、活性型ビタミン D 製剤、その他ビタミン D 製剤、カルシトニン製剤、イプリフラボン製剤、ステロイドホルモン製剤、ビタミン K 製剤、テリパラチド又はデノスマブを使用した者（外用剤及び栄養補助食品は除く）	Visit 2 の 4 週前以内に選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤を使用した者（外用剤及び栄養補助食品は除く）
	Visit 1 の 16 週前以内に、経口避妊薬及び性ホルモン製剤（ノルエチンドロン、ノルエチステロン、メドロキシプロゲステロン、エストロゲン製剤又はその他のプロゲスチン等）、GnRH 類似体、ジエノゲスト、ダナゾール又はアロマターゼ阻害剤を使用した者（ただし、1 ヵ月及び 3 ヵ月の徐放性製剤については各々、20 週前及び 28 週前以内とする）	Visit 2 の 8 週前以内に、経口避妊薬又は性ホルモン製剤（ノルエチンドロン、ノルエチステロン、メドロキシプロゲステロン、エストロゲン製剤又はその他のプロゲスチン等）、Visit 2 の 16 週前以内に、GnRH 類似体、ジエノゲスト、ダナゾール又はアロマターゼ阻害剤を使用した者（ただし、1 ヵ月及び 3 ヵ月の徐放性製剤については各々、Visit 2 の 20 週前及び 28 週前以内とする）	CCT-002 試験に同じ
	Visit 1 の 24 週前以内にビスフォスフォネート製剤を使用した者	Visit 2 の 24 週前以内にビスフォスフォネート製剤を使用した者	—

GnRH：ゴナドトロピン放出ホルモン、Hb：ヘモグロビン、NILM：negative for intraepithelial lesion or malignancy、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart

表 2.7.3.3-1　有効性評価試験の選択基準・除外基準（続き）

	CCT-001 試験	CCT-002 試験	3008 試験
除外基準（続き）	薬物に対して重度の過敏症又は重度のアレルギーの既往又は合併がある者	リュープロレリン、合成 GnRH、GnRH アゴニスト、又はGnRHアンタゴニストに対して過敏症又はアレルギーの既往又は合併がある者、又は他の薬物に対して重度の過敏症又は重度のアレルギーの既往又は合併がある者	CCT-001 試験に同じ
	診断のつかない異常性器出血の合併がある者	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	妊娠している又は授乳中の女性。同意取得前、本治験期間中又は治験終了後 1 ヵ月以内に妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	骨粗鬆症、骨量減少症若しくはその他の代謝性骨疾患の既往又は合併がある者	CCT-001 試験に同じ	—
	臨床的に問題となる心血管疾患（Visit 1 の 24 週前以内に発現した心筋梗塞、不安定狭心症）又はコントロール不能な高血圧（安静時収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上）の合併がある者	臨床的に問題となる心血管疾患（Visit 1 の 24 週前以内に発現した心筋梗塞、不安定狭心症等）又はコントロール不能な高血圧（スクリーニング期及び前観察期の安静時収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上等）の合併がある者	CCT-002 試験に同じ
	標準 12 誘導心電図の所見により、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の参加に不適当と判断した者	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	活動性の肝障害又は黄疸を有する者又は Visit 1 及び Visit 2 の臨床検査において ALT、AST 又は総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を超える者	活動性の肝障害又は黄疸を有する者又は Visit 1 及び Visit 2 の臨床検査において ALT、AST 又はビリルビン（総ビリルビン）値が基準値上限の 1.5 倍を超える者	CCT-002 試験に同じ
	重度の肝障害、黄疸、腎障害、心血管系疾患、内分泌系疾患、代謝疾患、肺疾患、胃腸疾患、神経疾患、泌尿器疾患、免疫疾患、精神疾患（特にうつ様症状）及びそれに起因する自殺企図等の本治験の参加に不適当と考えられる既往又は合併がある者	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	薬物濫用（不法な薬物の使用に定義される）又はアルコール依存症の既往又は合併がある者	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ
	その他、治験責任医師又は治験分担医師が当該治験を実施するにあたり不適当と判断した者	CCT-001 試験に同じ	CCT-001 試験に同じ

GnRH：ゴナドトロピン放出ホルモン、Hb：ヘモグロビン、NILM：negative for intraepithelial lesion or malignancy、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験での被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示した。

CCT-001 試験では、216 例が無作為化され、全例が治験薬を投与された。治療期の治験薬投与完了例は 211 例（プラセボ群 55 例、本剤 10 mg 群 47 例、本剤 20 mg 群 54 例、本剤 40 mg 群 55 例）であった。治験薬投与中止例は 5 例（プラセボ群 2 例、本剤 10 mg 群 1 例、本剤 20 mg 群 2 例）であり、中止理由は pretreatment event/有害事象 2 例（プラセボ群 1 例、本剤 20 mg 群 1 例）、自発的な中止 2 例（プラセボ群 1 例、本剤 20 mg 群 1 例）、妊娠 1 例（本剤 10 mg 群）であった。

CCT-002 試験では、281 例が無作為化され、そのうち 280 例が治療期用治験薬を投与され、本剤 40 mg 群に割り付けられた 1 例が治験実施計画書からの重大な逸脱により治療期用治験薬を投与されなかった。治療期の治験薬投与完了例は、253 例（本剤 40 mg 群 122 例及びリュープリン群 131 例）であった。治験薬投与中止例は 27 例（本剤 40 mg 群 16 例及びリュープリン群 11 例）であり、主な中止理由は有害事象 17 例（本剤 40 mg 群 10 例及びリュープリン群 7 例）であった。

3008 試験では、65 例が無作為化され、全例が治験薬を投与された。治療期の治験薬投与完了例は、63 例（本剤 40 mg 群 32 例及びプラセボ群 31 例）であった。治験薬投与中止例は 2 例（本剤 40 mg 群及びプラセボ群で各 1 例）であり、中止理由はいずれも有害事象であった。

表 2.7.3.3-2　被験者の内訳（無作為化された全例）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）

	CCT-001 試験					CCT-002 試験			3008 試験		
	プラセボ	TAK-385 10 mg	TAK-385 20 mg	TAK-385 40 mg	計	TAK-385 40 mg	リュープリン	計	TAK-385 40 mg	プラセボ	計
無作為化された被験者	57	48	56	55	216	139	142	281	33	32	65
無作為化されたが治験薬を投与されなかった被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7) [3]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与完了	55 (96.5)	47 (97.9)	54 (96.4)	55 (100.0)	211 (97.7)	122 (87.8)	131 (92.3)	253 (90.0)	32 (97.0)	31 (96.9)	63 (96.9)
治験薬投与中止	2 (3.5)	1 (2.1)	2 (3.6)	0 (0.0)	5 (2.3)	16 (11.5)	11 (7.7)	27 (9.6)	1 (3.0)	1 (3.1)	2 (3.1)
治験薬の投与中止理由 [1]											
死亡	-	-	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象 [2]	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	10 (62.5)	7 (63.6)	17 (63.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自発的な中止	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	1 (6.3)	2 (18.2)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験全体の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨密度の減少	-	-	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
手術による回復	-	-	-	-	-	2 (12.5)	1 (9.1)	3 (11.1)	-	-	-
血中ヘモグロビンの低下	-	-	-	-	-	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	-	-	-
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後観察期完了	56 (98.2)	48 (100.0)	56 (100.0)	55 (100.0)	215 (99.5)	135 (97.1)	141 (99.3)	276 (98.2) [4]	33 (100.0)	32 (100.0)	65 (100.0)
後観察期未完了	1 (1.8) [5]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 10.b（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 10.b（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 10.b（5.3.5.1-3）を一部改変

数字は例数、( )は%

-：該当せず

1) 治験薬の投与中止理由の割合は、治験薬の投与を中止した被験者数を分母として算出した。

2) 同意取得後に発現した有害事象と定義した。CCT-001 試験では「pretreatment event/有害事象」として集計した。

3) 治験実施計画書からの重大な逸脱による。

4) CCT-002 試験では、無作為化された全例のうち 5 例は後観察期に移行しなかった。

5) 自発的な中止による。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験の、無作為化された全例での主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-3 に示した。

CCT-001 試験では、各投与群の年齢の平均値は 41.1～42.7 歳、体格指数（BMI）の平均値は 21.90～23.81 kg/m^2 の範囲内であり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、子宮筋腫の種類、筋腫核及び子宮体積に投与群間で大きな違いはみられなかった。PBAC スコアについて、プラセボ群では本剤各群と比較してわずかに高かった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性について、投与群間で一部の項目に部分的な違いがみられたものの、概ね類似していた。

CCT-002 試験では、年齢の平均値は本剤 40 mg 群で 43.2 歳及びリュープリン群で 42.6 歳、BMI の平均値は本剤 40 mg 群で 22.78 kg/m^2 及びリュープリン群で 23.43 kg/m^2 であり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、子宮筋腫の種類、筋腫核及び子宮体積、PBAC スコアに投与群間で大きな違いはみられなかった。被験者の体重及び症状を考慮して選択されたリュープリンの用量はいずれの投与群でも 1.88 mg が約 87%と大半を占めた。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性も、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

3008 試験では、年齢の平均値は本剤 40 mg 群で 40.5 歳及びプラセボ群で 42.6 歳、BMI の平均値は本剤 40 mg 群で 23.15 kg/m^2 及びプラセボ群で 22.56 kg/m^2 であり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、子宮筋腫の種類について、漿膜下筋腫の割合はプラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で多く、筋層内筋腫の割合は本剤 40 mg 群と比較してプラセボ群で多かった。筋腫核及び子宮体積並びに NRS スコア最大値は、投与群間で大きな違いはみられなかった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性について、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験の間で、無作為化された全例での人口統計学的及び他の基準値の特性に明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-3　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）

	CCT-001 試験					CCT-002 試験			3008 試験		
	プラセボ	TAK-385 10 mg	TAK-385 20 mg	TAK-385 40 mg	計	TAK-385 40 mg	リュープリン	計	TAK-385 40 mg	プラセボ	計
	(n=57)	(n=48)	(n=56)	(n=55)	(n=216)	(n=139)	(n=142)	(n=281)	(n=33)	(n=32)	(n=65)
年齢〔例数（%）〕											
20 歳≤ - <30 歳	1 (1.8)	1 (2.1)	2 (3.6)	1 (1.8)	5 (2.3)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30 歳≤ - <40 歳	12 (21.1)	10 (20.8)	10 (17.9)	16 (29.1)	48 (22.2)	24 (17.3)	33 (23.2)	57 (20.3)	13 (39.4)	9 (28.1)	22 (33.8)
40 歳≤ - <50 歳	42 (73.7)	35 (72.9)	41 (73.2)	38 (69.1)	156 (72.2)	109 (78.4)	102 (71.8)	211 (75.1)	19 (57.6)	21 (65.6)	40 (61.5)
50 歳≤	2 (3.5)	2 (4.2)	3 (5.4)	0 (0.0)	7 (3.2)	5 (3.6)	5 (3.5)	10 (3.6)	1 (3.0)	2 (6.3)	3 (4.6)
年齢（歳）											
例数	57	48	56	55	216	139	142	281	33	32	65
平均値（標準偏差）	42.4 (5.05)	42.7 (4.59)	42.6 (5.32)	41.1 (4.37)	42.2 (4.87)	43.2 (4.98)	42.6 (5.27)	42.9 (5.13)	40.5 (3.95)	42.6 (5.24)	41.5 (4.72)
BMI [1]〔例数（%）〕											
<18.5 kg/m^2	6 (10.5)	1 (2.1)	3 (5.4)	3 (5.5)	13 (6.0)	7 (5.1)	11 (7.7)	18 (6.4)	3 (9.1)	2 (6.3)	5 (7.7)
18.5 kg/m^2≤ - <25.0 kg/m^2	30 (52.6)	36 (75.0)	48 (85.7)	41 (74.5)	155 (71.8)	100 (72.5)	90 (63.4)	190 (67.9)	20 (60.6)	23 (71.9)	43 (66.2)
25.0 kg/m^2≤	21 (36.8)	11 (22.9)	5 (8.9)	11 (20.0)	48 (22.2)	31 (22.5)	41 (28.9)	72 (25.7)	10 (30.3)	7 (21.9)	17 (26.2)
BMI（kg/m^2）[1]											
例数	57	48	56	55	216	138	142	280	33	32	65
平均値（標準偏差）	23.81 (4.243)	22.93 (2.715)	21.90 (2.831)	22.39 (2.806)	22.76 (3.295)	22.78 (3.506)	23.43 (3.657)	23.11 (3.592)	23.15 (4.146)	22.56 (3.714)	22.86 (3.919)
出産の有無〔例数（%）〕											
あり	30 (52.6)	25 (52.1)	29 (51.8)	20 (36.4)	104 (48.1)	74 (53.2)	75 (52.8)	149 (53.0)	12 (36.4)	12 (37.5)	24 (36.9)
なし	27 (47.4)	23 (47.9)	27 (48.2)	35 (63.6)	112 (51.9)	65 (46.8)	67 (47.2)	132 (47.0)	21 (63.6)	20 (62.5)	41 (63.1)

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.c、Table 1.2.1（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.c（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.c（5.3.5.1-3）を一部改変

BMI：体格指数、Hb：ヘモグロビン、HRQL：health-related quality of life、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1) 治療期開始時

2) 複数の種類の報告があった被験者を含む。

3) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの合計点

4) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの平均値

5) Visit 3 直前の月経周期の最大 NRS スコア

6) 治験責任医師又は治験分担医師が、各被験者の体重及び症状を考慮し、Visit 2 に決定した。

表 2.7.3.3-3　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）（続き）

	CCT-001 試験					CCT-002 試験			3008 試験		
	プラセボ	TAK-385 10 mg	TAK-385 20 mg	TAK-385 40 mg	計	TAK-385 40 mg	リュープリン	計	TAK-385 40 mg	プラセボ	計
	(n=57)	(n=48)	(n=56)	(n=55)	(n=216)	(n=139)	(n=142)	(n=281)	(n=33)	(n=32)	(n=65)
子宮筋腫の種類〔例数（%）〕[2]											
漿膜下筋腫	23 (40.4)	22 (45.8)	25 (44.6)	17 (30.9)	87 (40.3)	54 (38.8)	53 (37.3)	107 (38.1)	17 (51.5)	9 (28.1)	26 (40.0)
筋層内筋腫	42 (73.7)	39 (81.3)	44 (78.6)	45 (81.8)	170 (78.7)	117 (84.2)	112 (78.9)	229 (81.5)	22 (66.7)	29 (90.6)	51 (78.5)
粘膜下筋腫	12 (21.1)	11 (22.9)	11 (19.6)	11 (20.0)	45 (20.8)	13 (9.4)	20 (14.1)	33 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚部筋腫	1 (1.8)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (3.6)	5 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮筋腫に対する治療歴（薬物治療）〔例数（%）〕											
あり	18 (31.6)	9 (18.8)	21 (37.5)	13 (23.6)	61 (28.2)	30 (21.6)	37 (26.1)	67 (23.8)	5 (15.2)	7 (21.9)	12 (18.5)
なし	39 (68.4)	39 (81.3)	35 (62.5)	42 (76.4)	155 (71.8)	109 (78.4)	105 (73.9)	214 (76.2)	28 (84.8)	25 (78.1)	53 (81.5)
子宮筋腫に対する治療歴（手術療法）〔例数（%）〕											
あり	5 (8.8)	3 (6.3)	10 (17.9)	2 (3.6)	20 (9.3)	18 (12.9)	11 (7.7)	29 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし	52 (91.2)	45 (93.8)	46 (82.1)	53 (96.4)	196 (90.7)	121 (87.1)	131 (92.3)	252 (89.7)	33 (100.0)	32 (100.0)	65 (100.0)
筋腫核体積[1]〔例数（%）〕											
≤28 cm^3	9 (16.1)	11 (22.9)	14 (25.5)	14 (25.9)	48 (22.5)	26 (19.0)	30 (21.1)	56 (20.1)	14 (42.4)	10 (31.3)	24 (36.9)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	36 (64.3)	25 (52.1)	27 (49.1)	27 (50.0)	115 (54.0)	79 (57.7)	78 (54.9)	157 (56.3)	12 (36.4)	19 (59.4)	31 (47.7)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	11 (19.6)	12 (25.0)	14 (25.5)	11 (20.4)	48 (22.5)	32 (23.4)	34 (23.9)	66 (23.7)	7 (21.2)	2 (6.3)	9 (13.8)
700 cm^3<	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.5)
筋腫核体積（cm^3）[1]											
例数	56	48	55	54	213	137	142	279	33	32	65
平均値（標準偏差）	136.13 (159.111)	115.57 (127.396)	118.68 (117.364)	138.00 (199.758)	127.46 (154.112)	117.41 (126.533)	122.25 (124.270)	119.87 (125.184)	78.83 (84.189)	101.38 (172.738)	89.94 (134.633)

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.c、Table 1.2.1（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.c（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.c（5.3.5.1-3）を一部改変

BMI：体格指数、Hb：ヘモグロビン、HRQL：health-related quality of life、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1) 治療期開始時

2) 複数の種類の報告があった被験者を含む。

3) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの合計点

4) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの平均値

5) Visit 3 直前の月経周期の最大 NRS スコア

6) 治験責任医師又は治験分担医師が、各被験者の体重及び症状を考慮し、Visit 2 に決定した。

表 2.7.3.3-3　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）（続き）

	CCT-001 試験					CCT-002 試験			3008 試験		
	プラセボ	TAK-385 10 mg	TAK-385 20 mg	TAK-385 40 mg	計	TAK-385 40 mg	リュープリン	計	TAK-385 40 mg	プラセボ	計
	(n=57)	(n=48)	(n=56)	(n=55)	(n=216)	(n=139)	(n=142)	(n=281)	(n=33)	(n=32)	(n=65)
子宮体積 [1]〔例数（%）〕											
≤28 cm^3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	16 (28.6)	16 (33.3)	13 (23.6)	16 (29.6)	61 (28.6)	31 (22.8)	27 (19.4)	58 (21.1)	15 (45.5)	10 (31.3)	25 (38.5)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	32 (57.1)	26 (54.2)	36 (65.5)	30 (55.6)	124 (58.2)	89 (65.4)	97 (69.8)	186 (67.6)	17 (51.5)	20 (62.5)	37 (56.9)
700 cm^3<	8 (14.3)	6 (12.5)	6 (10.9)	8 (14.8)	28 (13.1)	16 (11.8)	15 (10.8)	31 (11.3)	1 (3.0)	2 (6.3)	3 (4.6)
子宮体積（cm^3）[1]											
例数	56	48	55	54	213	136	139	275	33	32	65
平均値（標準偏差）	366.51 (276.607)	322.12 (285.002)	363.33 (304.622)	406.63 (361.814)	365.86 (308.350)	406.25 (392.354)	379.07 (331.568)	392.51 (362.495)	252.29 (202.938)	300.09 (295.341)	275.82 (251.837)
PBAC スコア〔例数（%）〕[3]											
120≤ - <200	20 (35.1)	23 (47.9)	27 (48.2)	27 (49.1)	97 (44.9)	61 (44.2)	68 (47.9)	129 (46.1)	-	-	-
200≤ - <500	27 (47.4)	20 (41.7)	21 (37.5)	26 (47.3)	94 (43.5)	68 (49.3)	62 (43.7)	130 (46.4)	-	-	-
500≤	10 (17.5)	5 (10.4)	8 (14.3)	2 (3.6)	25 (11.6)	9 (6.5)	12 (8.5)	21 (7.5)	-	-	-
PBAC スコア[3]											
例数	57	48	56	55	216	138	142	280	-	-	-
平均値（標準偏差）	327.9 (292.05)	269.4 (160.80)	276.5 (165.89)	259.9 (190.51)	284.3 (211.53)	254.3 (155.28)	263.7 (171.33)	259.1 (163.39)	-	-	-
NRS スコア[4]											
例数	57	48	56	55	216	138	142	280	-	-	-
平均値（標準偏差）	0.80 (0.802)	0.71 (1.130)	0.75 (0.931)	0.60 (0.600)	0.72 (0.874)	0.63 (0.790)	0.56 (0.559)	0.59 (0.682)	-	-	-

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.c、Table 1.2.1（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.c（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.c（5.3.5.1-3）を一部改変

BMI：体格指数、Hb：ヘモグロビン、HRQL：health-related quality of life、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1) 治療期開始時
2) 複数の種類の報告があった被験者を含む。
3) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの合計点
4) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの平均値
5) Visit 3 直前の月経周期の最大 NRS スコア
6) 治験責任医師又は治験分担医師が、各被験者の体重及び症状を考慮し、Visit 2 に決定した。

表 2.7.3.3-3　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）（続き）

	CCT-001 試験					CCT-002 試験			3008 試験		
	プラセボ	TAK-385 10 mg	TAK-385 20 mg	TAK-385 40 mg	計	TAK-385 40 mg	リュープリン	計	TAK-385 40 mg	プラセボ	計
	(n=57)	(n=48)	(n=56)	(n=55)	(n=216)	(n=139)	(n=142)	(n=281)	(n=33)	(n=32)	(n=65)
NRS スコア最大値 [5]											
4≤ - <7	-	-	-	-	-	-	-	-	15 (45.5)	19 (59.4)	34 (52.3)
7≤	-	-	-	-	-	-	-	-	18 (54.5)	13 (40.6)	31 (47.7)
NRS スコア最大値 [5]											
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	33	32	65
平均値（標準偏差）	-	-	-	-	-	-	-	-	6.64 (1.817)	6.28 (1.689)	6.46 (1.751)
UFS-QOL スコア [1]											
症状の重症度〔例数（%）〕											
≤25	32 (56.1)	23 (47.9)	30 (53.6)	28 (50.9)	113 (52.3)	68 (49.3)	68 (47.9)	136 (48.6)	19 (57.6)	14 (43.8)	33 (50.8)
25< -≤50	19 (33.3)	19 (39.6)	25 (44.6)	26 (47.3)	89 (41.2)	63 (45.7)	59 (41.5)	122 (43.6)	14 (42.4)	16 (50.0)	30 (46.2)
50< -≤75	5 (8.8)	6 (12.5)	1 (1.8)	1 (1.8)	13 (6.0)	7 (5.1)	15 (10.6)	22 (7.9)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (3.1)
75<	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
症状の重症度											
例数	57	48	56	55	216	138	142	280	33	32	65
平均値（標準偏差）	27.64 (17.726)	29.31 (17.291)	25.84 (14.431)	25.29 (13.989)	26.95 (15.875)	28.4 (14.38)	29.7 (15.18)	29.1 (14.78)	25.5 (8.59)	30.3 (13.07)	27.9 (11.20)
HRQL 合計〔例数（%）〕											
≤25	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (0.9)	2 (1.4)	4 (2.8)	6 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25< -≤50	3 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	5 (2.3)	6 (4.3)	13 (9.2)	19 (6.8)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.5)
50< -≤75	8 (14.0)	12 (25.0)	11 (19.6)	8 (14.5)	39 (18.1)	39 (28.3)	35 (24.6)	74 (26.4)	8 (24.2)	9 (28.1)	17 (26.2)
75<	45 (78.9)	36 (75.0)	45 (80.4)	44 (80.0)	170 (78.7)	91 (65.9)	90 (63.4)	181 (64.6)	25 (75.8)	22 (68.8)	47 (72.3)

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.c、Table 1.2.1（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.c（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.c（5.3.5.1-3）を一部改変

BMI：体格指数、Hb：ヘモグロビン、HRQL：health-related quality of life、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1) 治療期開始時

2) 複数の種類の報告があった被験者を含む。

3) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの合計点

4) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの平均値

5) Visit 3 直前の月経周期の最大 NRS スコア

6) 治験責任医師又は治験分担医師が、各被験者の体重及び症状を考慮し、Visit 2 に決定した。

表 2.7.3.3-3　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）（続き）

	CCT-001 試験					CCT-002 試験			3008 試験		
	プラセボ	TAK-385 10 mg	TAK-385 20 mg	TAK-385 40 mg	計	TAK-385 40 mg	リュープリン	計	TAK-385 40 mg	プラセボ	計
	(n=57)	(n=48)	(n=56)	(n=55)	(n=216)	(n=139)	(n=142)	(n=281)	(n=33)	(n=32)	(n=65)
UFS-QOL スコア [1]（続き）											
HRQL 合計											
例数	57	48	56	55	216	138	142	280	33	32	65
平均値（標準偏差）	83.94 (18.797)	85.65 (11.914)	87.21 (11.510)	84.96 (15.536)	85.43 (14.801)	80.2 (16.73)	76.8 (19.57)	78.5 (18.27)	83.9 (12.47)	80.0 (15.00)	82.0 (13.81)
Hb [1]〔例数（%）〕											
<10 g/dL	4 (7.0)	0 (0.0)	5 (8.9)	7 (12.7)	16 (7.4)	17 (12.3)	17 (12.0)	34 (12.1)	-	-	-
10 g/dL≤ - <12 g/dL	23 (40.4)	21 (43.8)	17 (30.4)	18 (32.7)	79 (36.6)	65 (47.1)	67 (47.2)	132 (47.1)	-	-	-
12 g/dL≤	30 (52.6)	27 (56.3)	34 (60.7)	30 (54.5)	121 (56.0)	56 (40.6)	58 (40.8)	114 (40.7)	-	-	-
Hb（g/dL）[1]											
例数	57	48	56	55	216	138	142	280	-	-	-
平均値（標準偏差）	12.11 (1.504)	12.18 (1.159)	12.15 (1.407)	11.99 (1.699)	12.11 (1.456)	11.49 (1.368)	11.62 (1.377)	11.56 (1.372)	-	-	-
リュープリン注の用量 [6]〔例数（%）〕											
1.88 mg	-	-	-	-	-	121 (87.7)	124 (87.3)	245 (87.5)	-	-	-
3.75 mg	-	-	-	-	-	17 (12.3)	18 (12.7)	35 (12.5)	-	-	-

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.c、Table 1.2.1（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.c（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.c（5.3.5.1-3）を一部改変

BMI：体格指数、Hb：ヘモグロビン、HRQL：health-related quality of life、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1) 治療期開始時

2) 複数の種類の報告があった被験者を含む。

3) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの合計点

4) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの平均値

5) Visit 3 直前の月経周期の最大 NRS スコア

6) 治験責任医師又は治験分担医師が、各被験者の体重及び症状を考慮し、Visit 2 に決定した。

2.7.3.3.1.3 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験の対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差について検討した。

子宮筋腫と診断された患者の約半数は無症状で経過[10]する一方、残りの約半数では子宮筋腫の大きさや個数、発生部位に依存して過多月経、貧血又は疼痛などの症状が発症し、これら症状を伴う場合に薬物又は手術療法による治療対象となる。GnRH アゴニスト等の薬物による内分泌療法は、過多月経による貧血の改善、腫瘍径の縮小による術中出血量の軽減や開腹手術からより侵襲の少ない腟式手術に持ち込むことを目的とした術前投与、一時的な手術回避や閉経までの期間に手術を回避する目的で行う逃げ込み療法などとして実施される[11]。

各試験の対象集団は、子宮筋腫と診断され、当該筋腫に対して手術による外科的治療を受けておらず、最長径が 3 cm 以上の計測可能な石灰化を伴わない筋腫核を 1 つ以上有する患者とした。加えて、子宮筋腫に伴う症状として、CCT-001 試験及び CCT-002 試験では月経周期 1 回分の PBAC スコアの合計点が 120 点以上を示し過多月経と診断された患者とした。過多月経は、月経周期あたりの出血量が 80 mL を超える場合に診断され、この出血量は PBAC スコアの合計点 100 点以上に相当する[4]。また、3008 試験では月経周期 1 回分の NRS スコア最大値が 4 点以上（中等度以上の痛み）で、子宮筋腫に伴う疼痛症状が 2 日以上みられる患者を対象とした。

このように、各試験の対象集団はいずれも、子宮筋腫に伴う主要な臨床症状（過多月経又は疼痛）を有する患者であり、症状の改善又は将来の手術療法に向けて内分泌療法の適応となる患者集団である。

また、各試験の対象集団における主な被験者背景について、市販後に使用が予想される患者集団として、子宮筋腫に対する内分泌療法として最も汎用されている GnRH アゴニストの一つであるリュープロレリン酢酸塩の使用成績調査[12]の患者集団と比較検討した（表 2.7.3.3-4）。

表 2.7.3.3-4　本剤各試験とリュープロレリン酢酸塩使用実態調査における対象集団の比較

	リュープロレリン酢酸塩使用成績調査 (n=2498)	CCT-001 試験 [1] (n=216)	CCT-002 試験 [1] (n=281)	3008 試験 [1] (n=65)
年齢（歳）〔平均値（標準偏差）〕	-	42.2 (4.87)	42.9 (5.13)	41.5 (4.72)
年齢〔例数（%）〕				
<20 歳	1 (0.0)	-	-	-
20 歳≤ - <30 歳	154 (6.2)	5 (2.3)	3 (1.1)	0 (0.0)
30 歳≤ - <40 歳	556 (22.3)	48 (22.2)	57 (20.3)	22 (33.8)
40 歳≤ - <50 歳	1381 (55.3)	156 (72.2)	211 (75.1)	40 (61.5)
50 歳≤	406 (16.3) [2]	7 (3.2)	10 (3.6)	3 (4.6)
体重（kg）〔平均値（標準偏差）〕	-	57.65 (9.050)	58.85 (9.557) [3]	57.51 (11.555)
体重〔例数（%）〕				
<50 kg	582 (23.3) [4]	37 (17.1)	49 (17.5)	19 (29.2)
50 kg≤ - <60 kg	1227 (49.1)	110 (50.9)	110 (39.3)	21 (32.3)
60 kg≤ - <70 kg		49 (22.7)	92 (32.9)	15 (23.1)
70 kg≤ - <80 kg	473 (18.9) [5]	15 (6.9)	20 (7.1)	6 (9.2)
80 kg<		5 (2.3)	9 (3.2)	4 (6.2)
不明	216 (8.6)	-	-	-
子宮筋腫の種類〔例数（%）〕 [6]				
漿膜下筋腫	452 (18.1)	87 (40.3)	107 (38.1)	26 (40.0)
筋層内筋腫	1993 (79.8)	170 (78.7)	229 (81.5)	51 (78.5)
粘膜下筋腫	331 (13.3)	45 (20.8)	33 (11.7)	0 (0.0)
子宮頚部筋腫	-	5 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

リュープリン注射用　再審査申請資料概要. 2000 年[12]、治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.c、Table 1.2.1（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.c、Table 15.1.2（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.c、Table 15.1.2（5.3.5.1-3）を一部改変

-：該当せず

1) 解析対象：無作為化された全例

2) 「50～59 歳」及び「60 歳以上」の集計結果を合算した。

3) n=280

4) 「40 kg 未満」及び「40～50 kg 未満」の集計結果を合算した。

5) 「60 kg 以上」で集計した。

6) 複数の種類の報告があった被験者を含む。

各試験の対象集団とリュープロレリン酢酸塩の子宮筋腫患者に対する使用成績調査における被験者背景を比較したところ、年齢は 40 歳以上 50 歳未満、体重は 50 kg 以上 60 kg 未満が最も多く、概ね一致していた。また、子宮筋腫の種類においても、筋層内筋腫を有する患者が最も多く、次いで漿膜下筋腫を有する患者が多いという傾向は、同様であった。

以上より、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験に組み入れられた患者は、内分泌療法の適応となる患者集団であり、また本剤の類薬であるリュープロレリン酢酸塩（GnRH アゴニスト）の子宮筋腫に対する使用実態調査の患者集団と大きな違いがなかったことから、試験対象集団と市販後に使用が予想される集団との間に大きな差異はないと考えられた。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 PBAC スコア

（1）治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合（主要評価項目）

CCT-001 試験及び CCT-002 試験について、「最大の解析対象集団」での治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合を表 2.7.3.3-5 に示した。

1）国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合は、プラセボ群で 0%、本剤 10 mg 群で 20.8%、本剤 20 mg 群で 42.6%、本剤 40 mg 群で 83.3%であり、本剤の高用量を投与された群ほど高かった。プラセボ群との投与群間差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、本剤 10 mg 群で 20.8%（[9.344, 32.322]%）、本剤 20 mg 群で 42.6%（[29.404, 55.781]%）、本剤 40 mg 群で 83.3%（[73.393, 93.273]%）であり、本剤の高用量を投与された群ほど大きかった。

χ^2 検定を適用した結果、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合について、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられ、本剤各群のプラセボ群に対する優越性が示された。

なお、感度分析として、「治験実施計画書に適合した対象集団」及び「最大の解析対象集団」のうち治療期用治験薬の投与を完了した被験者を対象に、主解析と同様の解析を実施した。いずれの集団の結果も、「最大の解析対象集団」の結果と類似していた。

2）国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合は、本剤 40 mg 群で 82.2%、リュープリン群で 83.1%であった。本剤 40 mg 群とリュープリン群との投与群間差の点推定値（両側 95%信頼区間）は-0.9%（[-10.098, 8.346]%）であり、両側 95%信頼区間の下限が非劣性マージン（-15%）を上回ったため、本剤 40 mg 群のリュープリン群に対する非劣性が示された。

なお、感度分析として、「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象に、主解析と同様の解析を実施したところ、「最大の解析対象集団」の結果と類似していた。

表 2.7.3.3-5　治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）

	CCT-001 試験				CCT-002 試験	
	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=54)	TAK-385 40 mg (n=54)	プラセボ (n=57)	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合〔%（PBAC スコア合計点が 10 点未満の被験者数／評価対象例数）〕	20.8 (10/48)	42.6 (23/54)	83.3 (45/54)	0.0 (0/57)	82.2 (111/135)	83.1 (118/142)
[両側 95%信頼区間]	[10.469, 34.991]	[29.235, 56.792]	[70.706, 92.085]	[0.000, 6.267]	[75.773, 88.672]	[76.935, 89.263]
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合（%）の投与群間差 [1)]						
点推定値	20.8	42.6	83.3	-	-0.9	-
[両側 95%信頼区間]	[9.344, 32.322]	[29.404, 55.781]	[73.393, 93.273]	-	[-10.098, 8.346]	-
p 値 [2)]	0.0003	<0.0001	<0.0001	-	0.0013	-

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.f、Table 11.g（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.f、Table 11.g（5.3.5.1-2）を一部改変

PBAC：pictorial blood loss assessment chart、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1) CCT-001 試験：vs プラセボ、CCT-002 試験：vs リュープリン

2) CCT-001 試験：χ^2 検定を適用した。本解析では、試験全体の第一種の過誤確率を制御するため、閉検定手順を用いた。本剤 40 mg 群とプラセボ群を比較し、統計学的に有意であれば、本剤 20 mg 群とプラセボ群を比較することとした。さらに、本剤 20 mg 群とプラセボ群を比較した結果、統計学的に有意であれば、本剤 10 mg 群とプラセボ群を比較することとした。
CCT-002 試験：許容限界値を 15%とした Farrington-Manning 法による非劣性検定を適用した。

（2）他の評価時点でPBACスコア合計点が10点未満である症例の割合（副次評価項目）

CCT-001試験及びCCT-002試験について、「最大の解析対象集団」でのPBACスコア合計点が10点未満である症例の割合を表2.7.3.3-6に、対照薬との比較を表2.7.3.3-7に示した。

1）国内第2相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001試験）

治験薬投与2週後から6週後までのPBACスコア合計点が10点未満である症例の割合は、プラセボ群で0%、本剤10 mg群で16.7%、本剤20 mg群で41.8%、本剤40 mg群で64.8%であり、本剤の高用量を投与された群ほど高かった。プラセボ群との投与群間差は、本剤10 mg群で16.7%、本剤20 mg群で41.8%、本剤40 mg群で64.8%であり、本剤の高用量を投与された群ほど大きかった。

治験薬投与2週後から12週後までのPBACスコア合計点が10点未満である症例の割合は、プラセボ群で0%、本剤10 mg群で12.5%、本剤20 mg群で30.9%、本剤40 mg群で61.1%であり、本剤の高用量を投与された群ほど高かった。プラセボ群との投与群間差は、本剤10 mg群で12.5%、本剤20 mg群で30.9%、本剤40 mg群で61.1%であり、本剤の高用量を投与された群ほど大きかった。

2）国内第3相子宮筋腫検証試験（CCT-002試験）

治験薬投与2週後から6週後までのPBACスコア合計点が10点未満である症例の割合は、本剤40 mg群で64.2%及びリュープリン群で31.7%、本剤40 mg群とリュープリン群との投与群間差は32.5%であった。

治験薬投与18週後から24週後までのPBACスコア合計点が10点未満である症例の割合は、本剤40 mg群で84.1%及びリュープリン群で94.7%、本剤40 mg群とリュープリン群との投与群間差は-10.6%であった。

治験薬投与終了前6週間のPBACスコア合計点が10点未満である症例の割合は、本剤40 mg群で79.0%及びリュープリン群で92.3%、本剤40 mg群とリュープリン群との投与群間差は-13.3%であった。

PBACスコア合計点が10点未満である症例の割合は、治験薬投与2週後から6週後までではリュープリン群と比較して本剤40 mg群で高く、治験薬投与18週後から24週後まで及び治験薬投与終了前6週間ではリュープリン群と比較して本剤40 mg群で低かった。

以上、本剤40 mg群でのPBACスコアの結果について、CCT-001試験及びCCT-002試験の間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-6　他の評価時点で PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）

	PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合〔%（PBAC スコア合計点が 10 点未満の被験者数／評価対象例数）〕					
	CCT-001 試験				CCT-002 試験	
	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)	プラセボ (n=57)	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
治験薬投与 2 週後から 6 週後まで	16.7 (8/48)	41.8 (23/55)	64.8 (35/54)	0.0 (0/57)	64.2 (88/137)	31.7 (45/142)
治験薬投与 2 週後から 12 週後まで	12.5 (6/48)	30.9 (17/55)	61.1 (33/54)	0.0 (0/57)	-	-
治験薬投与 18 週後から 24 週後まで	-	-	-	-	84.1 (106/126)	94.7 (126/133)
治験薬投与終了前 6 週間	-	-	-	-	79.0 (109/138)	92.3 (131/142)

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.i（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.j（5.3.5.1-2）を一部改変
PBAC：pictorial blood loss assessment chart、リュープリン：リュープロレリン注
-：該当せず

表 2.7.3.3-7　他の評価時点で PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合（対照薬との比較）（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）

	PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合（%）の投与群間差 1)の点推定値 [両側 95%信頼区間]					
	CCT-001 試験				CCT-002 試験	
	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)	プラセボ (n=57)	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
治験薬投与 2 週後から 6 週後まで	16.7 [6.124, 27.210]	41.8 [28.782, 54.854]	64.8 [52.078, 77.552]	-	32.5 [20.953, 44.134]	-
治験薬投与 2 週後から 12 週後まで	12.5 [3.144, 21.856]	30.9 [18.696, 43.122]	61.1 [48.109, 74.114]	-	-	-
治験薬投与 18 週後から 24 週後まで	-	-	-	-	-10.6 [-18.337, -2.883]	-
治験薬投与終了前 6 週間	-	-	-	-	-13.3 [-21.418, -5.118]	-

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 15.2.e（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 15.2.2.1.2（5.3.5.1-2）を一部改変
PBAC：pictorial blood loss assessment chart、リュープリン：リュープロレリン注
-：該当せず
1)　CCT-001 試験：vs プラセボ、CCT-002 試験：vs リュープリン

2.7.3.3.2.2 NRS スコア

CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験とも疼痛症状の評価指標として NRS スコアを用いたが、3008 試験と CCT-001 試験及び CCT-002 試験とで対象患者（疼痛症状の有無、程度等）及び評価方法が異なるため、3008 試験のみ個別に評価した。

CCT-001 試験及び CCT-002 試験について、各評価時点での NRS スコアの要約統計量を表 2.7.3.3-8 に、対照薬との比較を表 2.7.3.3-9 に示した。

1）国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの NRS スコアの平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 0.82（0.989）、本剤 10 mg 群で 0.61（1.235）、本剤 20 mg 群で 0.36（0.622）、本剤 40 mg 群で 0.25（0.546）であり、本剤の高用量を投与された群ほど低かった。治験薬投与 2 週後から 6 週後まで、治験薬投与 2 週後から 12 週後までの NRS スコアの結果も類似していた。本剤のいずれの投与群でも、治験薬投与 2 週後から 6 週後までと比較して治験薬投与 6 週後から 12 週後までではNRS スコアの平均値が低下した。

2）国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの NRS スコアの平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 0.21（0.500）及びリュープリン群で 0.14（0.363）、治験薬投与 18 週後から 24 週後までては本剤 40 mg 群で 0.12（0.308）及びリュープリン群で 0.11（0.289）であり、いずれも本剤 40 mg 群とリュープリン群とで同程度であった。治験薬投与 2 週後から 6 週後まで及び投与終了前 6 週間の結果も類似していた。本剤 40 mg 群とリュープリン群のいずれにおいても、治験薬投与 2 週後から 6 週後までと比較して治験薬投与 6 週後から 12 週後までで、また治験薬投与 6 週後から 12 週後までと比較して治験薬投与 18 週後から 24 週後までで NRS スコアの平均値が低下した。

本剤 40 mg 群での NRS スコアについて、CCT-001 試験及び CCT-002 試験の間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-8　NRS スコア（疼痛症状）の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）

	CCT-001 試験				CCT-002 試験	
	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)	プラセボ (n=57)	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
ベースライン 1)						
例数	48	56	55	57	138	142
平均値	0.71	0.75	0.60	0.80	0.63	0.56
標準偏差	1.130	0.931	0.600	0.802	0.790	0.559
治験薬投与 6 週後から 12 週後まで						
例数	48	54	54	57	135	142
平均値	0.61	0.36	0.25	0.82	0.21	0.14
標準偏差	1.235	0.622	0.546	0.989	0.500	0.363
治験薬投与 2 週後から 6 週後まで						
例数	48	55	54	57	137	142
平均値	0.67	0.49	0.30	0.82	0.32	0.27
標準偏差	1.228	0.977	0.567	1.045	0.707	0.489
治験薬投与 2 週後から 12 週後まで						
例数	48	55	54	57	-	-
平均値	0.63	0.45	0.27	0.82	-	-
標準偏差	1.217	0.861	0.539	0.992	-	-
治験薬投与 18 週後から 24 週後まで						
例数	-	-	-	-	126	133
平均値	-	-	-	-	0.12	0.11
標準偏差	-	-	-	-	0.308	0.289
治験薬投与終了前 6 週間						
例数	-	-	-	-	138	142
平均値	-	-	-	-	0.14	0.12
標準偏差	-	-	-	-	0.359	0.327

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.c、Table 11.s（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.c、Table 11.r（5.3.5.1-2）を一部改変

NRS：numerical rating scale、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1)　Visit 3 直前の月経周期

表 2.7.3.3-9　NRS スコア（疼痛症状）の要約統計量（対照薬との比較）（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）

	NRS スコア（疼痛症状）の要約統計量の投与群間差[1]の点推定値 [両側 95%信頼区間]					
	CCT-001 試験				CCT-002 試験	
	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)	プラセボ (n=57)	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
治験薬投与 6 週後から 12 週後まで	-0.21 [-0.643, 0.218]	-0.47 [-0.780, -0.154]	-0.57 [-0.877, -0.272]	-	0.07 [-0.032, 0.174]	-
治験薬投与 2 週後から 6 週後まで	-0.16 [-0.596, 0.284]	-0.34 [-0.715, 0.044]	-0.52 [-0.843, -0.206]	-	0.05 [-0.089, 0.197]	-
治験薬投与 2 週後から 12 週後まで	-0.19 [-0.618, 0.237]	-0.36 [-0.713, -0.016]	-0.55 [-0.850, -0.244]	-	-	-
治験薬投与 18 週後から 24 週後まで	-	-	-	-	0.01 [-0.060, 0.086]	-
治験薬投与終了前 6 週間	-	-	-	-	0.02 [-0.063, 0.099]	-

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.t（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.s（5.3.5.1-2）を一部改変

NRS：numerical rating scale、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1)　CCT-001 試験：vs プラセボ、CCT-002 試験：vs リュープリン

3）国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）

① 治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア

治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合（主要評価項目）を表 2.7.3.3-10 に、治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合を表 2.7.3.3-11 に、治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア平均値を表 2.7.3.3-12 に、治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合を表 2.7.3.3-13 に示した。

主要評価項目である治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合は、本剤 40 mg 群で 57.6%、プラセボ群で 3.1%であり、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高かった。Fisher's exact test を適用した結果、治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合について、本剤 40 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた。なお、感度分析として、「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象に、主解析と同様の解析を実施したところ、「最大の解析対象集団」の結果と類似していた。

副次評価項目である治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合は、本剤 40 mg 群で 48.5%、プラセボ群で 3.1%であり、主要評価項目と同様にプラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高かった。治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア平均値は、本剤 40 mg 群で 0.50、プラセボ群で 0.99 であり、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で低かった。治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合は、本剤 40 mg 群で 76.73%、プラセボ群で 64.78%であり、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高かった。

表 2.7.3.3-10　治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合（最大の解析対象集団）（3008 試験）

	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)
NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合〔%（NRS スコア最大値が 1 点以下の被験者数／評価対象例数）〕	57.6 (19/33)	3.1 (1/32)
オッズ比（TAK-385 40 mg/プラセボ）		
点推定値	42.071	-
[両側 95%信頼区間]	[5.113, 346.181]	-
p 値（Fisher's exact test）	<0.0001	-

治験総括報告書 Table 11.f、Table 11.g（5.3.5.1-3）を一部改変
NRS：numerical rating scale

表 2.7.3.3-11　治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合（最大の解析対象集団）（3008 試験）

	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)
NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合〔%（NRS スコア最大値が 0 点の被験者数／評価対象例数）〕	48.5 (16/33)	3.1 (1/32)
オッズ比（TAK-385 40 mg/プラセボ）		
点推定値	29.176	-
[両側 95%信頼区間]	[3.555, 239.478]	-

治験総括報告書 Table 11.j、Table 11.k（5.3.5.1-3）を一部改変
NRS：numerical rating scale

表 2.7.3.3-12　治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア平均値（最大の解析対象集団）（3008 試験）

	TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースライン[1)]からの変化量	実測値	ベースライン[1)]からの変化量
例数	33	33	32	32
平均値	0.50	-1.30	0.99	-0.36
標準偏差	0.967	1.017	1.274	0.593
NRS スコア平均値のプラセボ群との差				
点推定値[両側 95%信頼区間]		-0.49 [-1.050, 0.069]		-

治験総括報告書 Table 11.l、Table 11.m（5.3.5.1-3）を一部改変
NRS：numerical rating scale
1)　Visit 3 直前の月経周期

表 2.7.3.3-13　治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数の割合（NRS スコア 0 点）（最大の解析対象集団）（3008 試験）

	TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースライン[1)]からの変化量	実測値	ベースライン[1)]からの変化量
例数	33	33	32	32
平均値	76.73	29.91	64.78	6.51
標準偏差	32.006	26.072	29.015	17.970
治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数の割合のプラセボ群との差				
点推定値[両側 95%信頼区間]		11.96 [-3.201, 27.112]		-

治験総括報告書 Table 11.n、Table 11.o（5.3.5.1-3）を一部改変
NRS：numerical rating scale
単位：%
治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合（%）=治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数（NRS スコア 0 点）/治験薬投与終了前 28 日間のうちデータ利用可能な日数。
1)　Visit 3 直前の月経周期

② NRS スコアの経時的推移

NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合の経時的推移を表 2.7.3.3-14 及びプラセボ群との比較を表 2.7.3.3-15 に、NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合の経時的推移を表

2.7.3.3-16 及びプラセボ群との比較を表 2.7.3.3-17 に、NRS スコア平均値の経時的推移を表 2.7.3.3-18 及びプラセボ群との比較を表 2.7.3.3-19 に、無症状日数（NRS スコア 0 点）の経時的推移を表 2.7.3.3-20 及びプラセボ群との比較を表 2.7.3.3-21 に、NRS スコア最大値が 2 点以下である症例の割合の経時的推移を表 2.7.3.3-22 及びプラセボ群との比較を表 2.7.3.3-23 に、NRS スコア最大値が 3 点以下である症例の割合の経時的推移を表 2.7.3.3-24 及びプラセボ群との比較を表 2.7.3.3-25 に示した。

NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合は、本剤 40 mg 群では、治験薬投与 1 日目から 28 日目まで、治験薬投与 29 日目から 56 日目まで及び治験薬投与 57 日目から 84 日目まで（以下、同順）で、それぞれ 24.2%、45.5%及び 59.4%であり、プラセボ群ではそれぞれ 0%、12.9%及び 12.9%であった。NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合は、いずれの評価期間でも、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高く、本剤 40 mg 群では投与期間に依存して増加した。

NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合は、本剤 40 mg 群ではそれぞれ 15.2%、27.3%及び 46.9%であり、プラセボ群ではそれぞれ 0%、6.5%及び 6.5%であった。NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合は、いずれの評価期間でも、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高く、本剤 40 mg 群では投与期間に依存して増加した。

NRS スコア平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群ではそれぞれ 1.26（1.490）、0.59（0.991）及び 0.43（0.776）であり、プラセボ群ではそれぞれ 1.17（1.141）、1.16（1.457）及び 0.97（1.279）であった。NRS スコア平均値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群ではそれぞれ-0.55（0.764）、-1.22（0.969）及び-1.32（1.010）であり、プラセボ群ではそれぞれ-0.18（0.457）、-0.20（0.469）及び-0.40（0.629）であった。NRS スコア平均値は、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で低く、本剤 40 mg 群では投与期間に依存して低下した。

無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群ではそれぞれ 60.49（34.043）%、73.98（31.718）%及び 77.43（30.854）%であり、プラセボ群ではそれぞれ 56.32（28.891）%、61.29（31.459）%及び 65.84（29.224）%であった。無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合は、いずれの評価期間でも、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高く、本剤 40 mg 群では投与期間に依存して増加した。

また、本剤投与による NRS スコアの改善効果を検討するために、NRS スコア最大値が 2 点以下である症例の割合及び NRS スコア最大値が 3 点以下である症例の割合について、追加解析を実施した。NRS スコア最大値が 2 点以下である症例の割合は、本剤 40 mg 群では、治験薬投与 1 日目から 28 日目まで、治験薬投与 29 日目から 56 日目まで、治験薬投与 57 日目から 84 日目まで及び治験薬投与終了前 28 日間（以下、同順）で、それぞれ 30.3%、72.7%、81.3%及び 78.8%であり、プラセボ群ではそれぞれ 3.1%、12.9%、29.0%及び 15.6%であった。NRS スコア最大値が 3 点以下である症例の割合は、本剤 40 mg 群ではそれぞれ 39.4%、81.8%、87.5%及び 84.8%であり、プラセボ群ではそれぞれ 18.8%、32.3%、35.5%及び 37.5%であった。NRS スコア最大値が 2 点及び 3 点以下である症例の割合は、いずれの評価期間でも、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高く、本剤 40 mg 群では投与期間に依存して増加した。

表 2.7.3.3-14　NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合の経時的推移（最大の解析対象集団）（3008 試験）

	NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合〔%（NRS スコア最大値が 1 点以下の被験者数／評価対象例数）〕	
	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)
ベースライン [1)]	0.0 (0/33)	0.0 (0/32)
治験薬投与 1 日目から 28 日目まで	24.2 (8/33)	0.0 (0/32)
治験薬投与 29 日目から 56 日目まで	45.5 (15/33)	12.9 (4/31)
治験薬投与 57 日目から 84 日目まで	59.4 (19/32)	12.9 (4 [2)]/31)

治験総括報告書 Table 11.p（5.3.5.1-3）を一部改変

NRS：numerical rating scale

1) Visit 3 直前の月経周期

2) 治験薬投与 57 日目から 84 日目までに NRS スコア最大値が 1 点以下であったプラセボ群 4 例のうち 3 例（2003-014、2004-001 及び 2004-002）は、治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点超であった。そのため、治験薬投与終了前 28 日間と治験薬投与 57 日目から 84 日目までの結果が一致しなかった。

表 2.7.3.3-15　NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合の経時的推移（プラセボ群との比較）（最大の解析対象集団）（3008 試験）

	NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合〔%（NRS スコア最大値が 1 点以下の被験者数／評価対象例数）〕	
	オッズ比（TAK-385 40 mg/プラセボ）	両側 95%信頼区間
治験薬投与 1 日目から 28 日目まで	- [1)]	-
治験薬投与 29 日目から 56 日目まで	5.625	[1.605, 19.709]
治験薬投与 57 日目から 84 日目まで	9.865	[2.784, 34.955]

治験総括報告書 Table 11.q（5.3.5.1-3）を一部改変

NRS：numerical rating scale

1) 値がゼロであったため、オッズ比は算出しなかった。

表 2.7.3.3-16　NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合の経時的推移（最大の解析対象集団）（3008 試験）

	NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合〔%（NRS スコア最大値が 0 点の被験者数／評価対象例数）〕	
	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)
ベースライン [1)]	0.0 (0/33)	0.0 (0/32)
治験薬投与 1 日目から 28 日目まで	15.2 (5/33)	0.0 (0/32)
治験薬投与 29 日目から 56 日目まで	27.3 (9/33)	6.5 (2/31)
治験薬投与 57 日目から 84 日目まで	46.9 (15 [2)]/32)	6.5 (2 [3)]/31)

治験総括報告書 Table 11.r（5.3.5.1-3）を一部改変

NRS：numerical rating scale

単位：%

1) Visit 3 直前の月経周期

2) 本剤 40 mg 群の治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点であった症例は、治験薬投与 57 日目から 84 日目までに NRS スコア最大値が 0 点であった症例より 1 例（2012-007）多かった。そのため、治験薬投与終了前 28 日間と治験薬投与 57 日目から 84 日目までの結果が一致しなかった。

3) 治験薬投与 57 日目から 84 日目までに NRS スコア最大値が 0 点であったプラセボ群 2 例のうちの 1 例（2003-014）は、治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以上であった。そのため、治験薬投与終了前 28 日間と治験薬投与 57 日目から 84 日目までの結果が一致しなかった。

表 2.7.3.3-17　NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合の経時的推移（プラセボ群との比較）（最大の解析対象集団）（3008 試験）

	NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合〔%（NRS スコア最大値が 0 点の被験者数／評価対象例数）〕	
	オッズ比（TAK-385 40 mg/プラセボ）	両側 95%信頼区間
治験薬投与 1 日目から 28 日目まで	-[1)]	-
治験薬投与 29 日目から 56 日目まで	5.438	[1.071, 27.609]
治験薬投与 57 日目から 84 日目まで	12.794	[2.603, 62.880]

治験総括報告書 Table 11.s（5.3.5.1-3）を一部改変

NRS：numerical rating scale

1)　値がゼロであったため、オッズ比は算出しなかった。

表 2.7.3.3-18　NRS スコア平均値の経時的推移（最大の解析対象集団）（3008 試験）

	TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン[1)]				
例数	33		32	
平均値	1.81		1.36	
標準偏差	1.352		1.347	
治験薬投与 1 日目から 28 日目まで				
例数	33	33	32	32
平均値	1.26	-0.55	1.17	-0.18
標準偏差	1.490	0.764	1.141	0.457
治験薬投与 29 日目から 56 日目まで				
例数	33	33	31	31
平均値	0.59	-1.22	1.16	-0.20
標準偏差	0.991	0.969	1.457	0.469
治験薬投与 57 日目から 84 日目まで				
例数	32	32	31	31
平均値	0.43	-1.32	0.97	-0.40
標準偏差	0.776	1.010	1.279	0.629

治験総括報告書 Table 11.t（5.3.5.1-3）を一部改変

NRS：numerical rating scale

1)　Visit 3 直前の月経周期

表 2.7.3.3-19　NRS スコア平均値の経時的推移（プラセボ群との比較）（最大の解析対象集団）（3008 試験）

	NRS スコア平均値のプラセボ群との差	
	点推定値	両側 95%信頼区間
治験薬投与 1 日目から 28 日目まで	0.09	[-0.574, 0.745]
治験薬投与 29 日目から 56 日目まで	-0.57	[-1.190, 0.049]
治験薬投与 57 日目から 84 日目まで	-0.54	[-1.074, -0.012]

治験総括報告書 Table 11.u（5.3.5.1-3）を一部改変

NRS：numerical rating scale

表 2.7.3.3-20　無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合の経時的推移（最大の解析対象集団）（3008 試験）

	TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン 1)				
例数	33		32	
平均値	46.83		58.27	
標準偏差	28.933		26.818	
治験薬投与 1 日目から 28 日目まで				
例数	33	33	32	32
平均値	60.49	13.66	56.32	-1.95
標準偏差	34.043	20.511	28.891	12.788
治験薬投与 29 日目から 56 日目まで				
例数	33	33	31	31
平均値	73.98	27.16	61.29	2.55
標準偏差	31.718	25.030	31.459	14.623
治験薬投与 57 日目から 84 日目まで				
例数	32	32	31	31
平均値	77.43	29.61	65.84	7.11
標準偏差	30.854	26.389	29.224	19.058

治験総括報告書 Table 11.v（5.3.5.1-3）を一部改変

NRS：numerical rating scale

単位：%

1)　Visit 3 直前の月経周期

治験薬投与 1 日目から 28 日目までにおける無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合（%）=治験薬投与 1 日目から 28 日目まで又は後観察期 3 日目のいずれか早い方までの無症状日数（NRS スコア 0 点）/治験薬投与 1 日目から 28 日目まで又は後観察期 3 日目のいずれか早い方までのうちデータ利用可能な日数。治験薬投与 29 日目から 56 日目まで及び治験薬投与 57 日目から 84 日目までについても、同様に算出した。

表 2.7.3.3-21　無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合の経時的推移（プラセボ群との比較）（最大の解析対象集団）（3008 試験）

	無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合のプラセボ群との差	
	点推定値	両側 95%信頼区間
治験薬投与 1 日目から 28 日目まで	4.17	[-11.507, 19.839]
治験薬投与 29 日目から 56 日目まで	12.70	[-3.098, 28.494]
治験薬投与 57 日目から 84 日目まで	11.60	[-3.554, 26.745]

治験総括報告書 Table 11.w（5.3.5.1-3）を一部改変

NRS：numerical rating scale

表 2.7.3.3-22　NRS スコア最大値が 2 点以下である症例の割合の経時的推移（最大の解析対象集団）（3008 試験）

	NRS スコア最大値が 2 点以下である症例の割合〔%（NRS スコア最大値が 2 点以下の被験者数／評価対象例数）〕	
	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)
ベースライン 1)	0.0 (0/33)	0.0 (0/32)
治験薬投与 1 日目から 28 日目まで	30.3 (10/33)	3.1 (1/32)
治験薬投与 29 日目から 56 日目まで	72.7 (24/33)	12.9 (4/31)
治験薬投与 57 日目から 84 日目まで	81.3 (26/32)	29.0 (9/31)
治験薬投与終了前 28 日間	78.8 (26/33)	15.6 (5/32)

併合解析報告書 Table 4.11.1（5.3.5.3-1）を一部改変
NRS：numerical rating scale
1)　Visit 3 直前の月経周期

表 2.7.3.3-23　NRS スコア最大値が 2 点以下である症例の割合の経時的推移（プラセボ群との比較）（最大の解析対象集団）（3008 試験）

	NRS スコア最大値が 2 点以下である症例の割合〔%（NRS スコア最大値が 2 点以下の被験者数／評価対象例数）〕	
	オッズ比 (TAK-385 40 mg/プラセボ)	両側 95%信頼区間
治験薬投与 1 日目から 28 日目まで	13.478	[1.609, 112.876]
治験薬投与 29 日目から 56 日目まで	18.000	[4.906, 66.035]
治験薬投与 57 日目から 84 日目まで	10.593	[3.259, 34.429]
治験薬投与終了前 28 日間	20.057	[5.646, 71.257]

併合解析報告書 Table 4.11.3（5.3.5.3-1）を一部改変
NRS：numerical rating scale

表 2.7.3.3-24　NRS スコア最大値が 3 点以下である症例の割合の経時的推移（最大の解析対象集団）（3008 試験）

	NRS スコア最大値が 3 点以下である症例の割合〔%（NRS スコア最大値が 3 点以下の被験者数／評価対象例数）〕	
	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)
ベースライン 1)	0.0 (0/33)	0.0 (0/32)
治験薬投与 1 日目から 28 日目まで	39.4 (13/33)	18.8 (6/32)
治験薬投与 29 日目から 56 日目まで	81.8 (27/33)	32.3 (10/31)
治験薬投与 57 日目から 84 日目まで	87.5 (28/32)	35.5 (11/31)
治験薬投与終了前 28 日間	84.8 (28/33)	37.5 (12/32)

併合解析報告書 Table 4.11.2（5.3.5.3-1）を一部改変
NRS：numerical rating scale
1)　Visit 3 直前の月経周期

表 2.7.3.3-25　NRS スコア最大値が 3 点以下である症例の割合の経時的推移
（プラセボ群との比較）（最大の解析対象集団）（3008 試験）

	NRS スコア最大値が 3 点以下である症例の割合〔%（NRS スコア最大値が 3 点以下の被験者数／評価対象例数）〕	
	オッズ比（TAK-385 40 mg/プラセボ）	両側 95%信頼区間
治験薬投与 1 日目から 28 日目まで	2.817	[0.910, 8.714]
治験薬投与 29 日目から 56 日目まで	9.450	[2.957, 30.197]
治験薬投与 57 日目から 84 日目まで	12.727	[3.538, 45.784]
治験薬投与終了前 28 日間	9.333	[2.838, 30.700]

併合解析報告書 Table 4.11.3（5.3.5.3-1）を一部改変
NRS：numerical rating scale

2.7.3.3.2.3 血中ヘモグロビン（Hb）量

CCT-001 試験及び CCT-002 試験について、各評価時点での血中 Hb 量の要約統計量を表 2.7.3.3-26 に示した。

1）国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

投与 12 週後の血中 Hb 量のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 0.20（1.003）g/dL、本剤 10 mg 群で 0.35（1.055）g/dL、本剤 20 mg 群で 0.83（1.172）g/dL、本剤 40 mg 群で 0.93（1.191）g/dL であった。本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では、血中 Hb 量は投与 4 週後から上昇する傾向がみられ、その後投与期間に依存して上昇した。プラセボ群と比較して、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では血中 Hb 量の上昇がみられ、本剤の高用量を投与された群ほど大きかった。

なお、鉄剤併用の有無で層別解析した結果、本剤群では鉄剤併用の有無にかかわらず、血中 Hb 量の上昇がみられた（2.7.6.12）。

2）国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

投与 12 週後の血中 Hb 量のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 1.38（1.134）g/dL 及びリュープリン群で 1.31（1.000）g/dL、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で 1.56（1.281）g/dL 及びリュープリン群で 1.65（1.116）g/dL であった。いずれの投与群でも、血中 Hb 量は投与 4 週後から上昇し、その後投与期間に依存して上昇した。血中 Hb 量のベースラインからの変化量は、投与 4 週後はリュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で大きく、その後の評価時点では本剤 40 mg 群とリュープリン群とで同程度であった。

なお、鉄剤併用の有無で層別解析した結果、いずれの投与群でも鉄剤併用の有無にかかわらず、血中 Hb 量の上昇がみられた（2.7.6.13）。

本剤 40 mg 群での血中 Hb 量のベースラインからの変化量について、CCT-001 試験及び CCT-002 試験の間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-26　血中 Hb 量の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）

	CCT-001 試験								CCT-002 試験			
	TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)		プラセボ (n=57)		TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン 1)												
例数	48		55		54		57		138		142	
平均値	12.18		12.19		11.95		12.11		11.49		11.62	
標準偏差	1.159		1.389		1.694		1.504		1.368		1.377	
投与 4 週後												
例数	48	48	55	55	54	54	57	57	137	137	142	142
平均値	12.56	0.38	12.82	0.63	12.43	0.48	12.15	0.03	12.31	0.79	12.22	0.60
標準偏差	1.191	0.888	1.486	0.954	1.649	0.827	1.518	0.983	1.413	0.763	1.496	0.789
投与 8 週後												
例数	47	47	53	53	54	54	56	56	133	133	141	141
平均値	12.55	0.34	12.91	0.76	12.79	0.84	12.33	0.13	12.71	1.20	12.72	1.10
標準偏差	1.164	0.847	1.377	1.034	1.548	0.978	1.554	1.174	1.259	1.043	1.320	0.925
投与 12 週後												
例数	47	47	53	53	54	54	55	55	129	129	140	140
平均値	12.55	0.35	12.98	0.83	12.88	0.93	12.42	0.20	12.84	1.38	12.94	1.31
標準偏差	1.350	1.055	1.204	1.172	1.382	1.191	1.353	1.003	1.193	1.134	1.155	1.000
投与 16 週後												
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	129	129	136	136
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	12.86	1.40	13.01	1.42
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	1.090	1.190	0.996	0.978

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.q（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.p（5.3.5.1-2）を一部改変

Hb：ヘモグロビン、リュープリン：リュープロレリン注

単位：g/dL、-：該当せず

1)　治療期開始時

2)　CCT-001 試験：投与 12 週後の 4 週後、CCT-002 試験：投与 24 週後の 4 週後

表 2.7.3.3-26　血中 Hb 量の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）（続き）

	CCT-001 試験								CCT-002 試験			
	TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)		プラセボ (n=57)		TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
投与 20 週後												
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	125	125	132	132
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	12.96	1.47	13.19	1.58
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	1.017	1.264	0.989	1.033
投与 24 週後												
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	122	122	131	131
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	13.06	1.56	13.26	1.65
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	1.025	1.281	1.007	1.116
後観察期 [2)]												
例数	48	48	55	55	54	54	57	57	136	136	141	141
平均値	12.15	-0.03	12.55	0.35	12.61	0.66	12.04	-0.08	12.76	1.25	13.38	1.75
標準偏差	1.232	0.936	1.273	1.326	1.210	1.272	1.521	1.067	1.039	1.301	0.953	1.182

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.q（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.p（5.3.5.1-2）を一部改変

Hb：ヘモグロビン、リュープリン：リュープロレリン注

単位：g/dL、-：該当せず

1)　治療期開始時

2)　CCT-001 試験：投与 12 週後の 4 週後、CCT-002 試験：投与 24 週後の 4 週後

2.7.3.3.2.4 筋腫核体積

CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験について、各評価時点での筋腫核体積の要約統計量を表 2.7.3.3-27 に示した。

1）国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

投与 12 週後の筋腫核体積のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 10.19（47.159）%、本剤 10 mg 群で-22.63（29.539）%、本剤 20 mg 群で-36.10（32.664）%、本剤 40 mg 群で-41.35（27.826）%であった。治療期を通して、プラセボ群ではほとんど変化がなかったが、本剤各群では、投与 2 週後から縮小し、その後投与期間及び投与量に依存して縮小した。

また、筋腫核体積のベースラインからの変化率の本剤各群とプラセボ群の差は、本剤の高用量を投与された群ほど大きかった（2.7.6.12）。

2）国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

投与 12 週後の筋腫核体積のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で-43.28（33.849）%及びリュープリン群で-46.87（24.067）%であり、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で-49.75（34.331）%及びリュープリン群で-53.71（24.257）%であった。いずれの投与群も投与 2 週後から縮小し、その後は投与期間に依存して縮小した。筋腫核体積のベースラインからの変化率は、投与 2 週後はリュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で大きく、その後の評価時点では本剤 40 mg 群とリュープリン群とで同程度であった（2.7.6.13）。

3）国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）

投与 12 週後の筋腫核体積のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で-41.51（21.088）%、プラセボ群で 2.64（38.467）%であった。投与 12 週後の筋腫核体積は、プラセボ群ではほとんど変化がなかったが、本剤 40 mg 群では縮小した。

本剤 40 mg 群での筋腫核体積のベースラインからの変化率について、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験の間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-27　筋腫核体積の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）

	CCT-001 試験								CCT-002 試験				3008 試験			
	TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)		プラセボ (n=57)		TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)		TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率
ベースライン[1]																
例数	48		54		53		56		137		142		33		32	
平均値	115.57		117.49		139.99		136.13		117.41		122.25		78.83		101.38	
標準偏差	127.396		118.130		201.130		159.111		126.533		124.270		84.189		172.738	
投与 2 週後																
例数	48	48	55	54	54	53	56	56	136	135	142	142	-	-	-	-
平均値	116.68	-4.10	98.81	-15.47	110.13	-18.43	134.42	8.72	90.41	-18.74	108.34	-6.68	-	-	-	-
標準偏差	152.833	31.837	113.143	30.894	133.632	30.187	140.559	40.964	100.638	31.849	107.530	33.377	-	-	-	-
投与 4 週後																
例数	47	47	55	54	54	53	56	56	137	136	142	142	-	-	-	-
平均値	90.89	-16.20	102.75	-14.59	101.00	-28.64	136.44	2.10	79.05	-24.99	92.48	-22.44	-	-	-	-
標準偏差	108.009	24.106	133.309	41.971	140.182	29.423	159.095	36.518	84.124	46.374	98.271	31.935	-	-	-	-
投与 8 週後																
例数	47	47	53	52	54	53	56	55	133	132	141	141	-	-	-	-
平均値	97.47	-17.47	87.39	-26.44	86.90	-38.60	132.79	7.43	70.60	-35.92	72.61	-40.62	-	-	-	-
標準偏差	117.339	32.559	103.781	33.706	121.590	26.937	140.825	35.436	77.968	39.546	80.341	25.036	-	-	-	-
投与 12 週後																
例数	47	47	53	52	54	53	55	54	129	128	140	140	33	33	31	31
平均値	97.09	-22.63	75.38	-36.10	78.07	-41.35	128.26	10.19	62.70	-43.28	66.92	-46.87	45.76	-41.51	105.32	2.64
標準偏差	126.578	29.539	90.532	32.664	111.905	27.826	130.414	47.159	69.864	33.849	79.602	24.067	55.200	21.088	186.666	38.467
投与 24 週後																
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	125	124	132	132	-	-	-	-
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	55.74	-49.75	60.94	-53.71	-	-	-	-
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	73.123	34.331	79.015	24.257	-	-	-	-

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.m（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.l（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.x（5.3.5.1-3）を一部改変
リュープリン：リュープロレリン注
単位：cm^3、-：該当せず
1)　治療期開始時

2.7.3.3.2.5 子宮体積

CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験について、各評価時点での子宮体積の要約統計量を表 2.7.3.3-28 に示した。

1）国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

投与 12 週後の子宮体積のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 9.75（57.946）%、本剤 10 mg 群で-12.10（29.936）%、本剤 20 mg 群で-26.66（28.044）%、本剤 40 mg 群で-43.77（30.941）%であった。治療期を通して、プラセボ群ではほとんど変化がなかったが、本剤各群では、投与 2 週後から縮小し、その後投与期間及び投与量に依存して縮小した。

また、子宮体積のベースラインからの変化率の本剤各群とプラセボ群の差は、本剤の高用量を投与された群ほど大きかった（2.7.6.12）。

2）国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

投与 12 週後の子宮体積のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で-39.79（24.454）%及びリュープリン群で-38.85（25.157）%であり、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で-44.87（29.214）%及びリュープリン群で-45.73（27.778）%であった。いずれの投与群も投与 2 週後から縮小し、その後は投与期間に依存して縮小した。子宮体積のベースラインからの変化率は、投与 2 週後及び 4 週後はリュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で大きく、その後の評価時点では本剤 40 mg 群とリュープリン群とで同程度であった（2.7.6.13）。

3）国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）

投与 12 週後の子宮体積のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で-38.21（23.048）%、プラセボ群で-5.06（21.465）%であった。投与 12 週後の子宮体積は、プラセボ群ではほとんど変化がなかったが、本剤 40 mg 群では縮小した。

本剤 40 mg 群での子宮体積のベースラインからの変化率について、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験の間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-28　子宮体積の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）

	CCT-001 試験								CCT-002 試験				3008 試験			
	TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)		プラセボ (n=57)		TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)		TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率
ベースライン [1]																
例数	48		54		53		56		136		139		33		32	
平均値	322.12		357.78		413.62		366.51		406.25		379.07		252.29		300.09	
標準偏差	285.002		304.669		361.576		276.607		392.354		331.568		202.938		295.341	
投与 2 週後																
例数	48	48	55	54	54	53	56	56	134	133	140	138	-	-	-	-
平均値	305.07	-2.35	292.91	-13.99	298.02	-22.75	384.88	7.36	304.97	-22.05	339.76	-6.90	-	-	-	-
標準偏差	265.810	25.628	272.097	29.084	289.336	28.468	313.354	42.244	348.877	17.870	321.445	27.984	-	-	-	-
投与 4 週後																
例数	47	47	55	54	54	53	56	56	136	135	141	139	-	-	-	-
平均値	258.10	-9.69	292.88	-18.65	271.31	-30.62	381.17	8.98	277.90	-28.07	292.10	-17.80	-	-	-	-
標準偏差	171.703	26.951	330.750	29.764	276.555	27.801	298.220	46.900	292.047	23.965	287.974	34.058	-	-	-	-
投与 8 週後																
例数	47	47	53	52	54	53	56	55	132	131	140	138	-	-	-	-
平均値	259.64	-10.66	291.30	-22.30	227.84	-40.23	380.19	4.28	254.16	-34.73	245.37	-33.83	-	-	-	-
標準偏差	190.452	32.130	417.497	33.668	228.530	27.102	289.302	40.100	263.128	22.507	280.802	27.882	-	-	-	-
投与 12 週後																
例数	47	47	53	52	54	53	55	54	128	127	139	137	33	33	31	31
平均値	252.93	-12.10	262.06	-26.66	210.47	-43.77	379.38	9.75	224.01	-39.79	229.06	-38.85	146.88	-38.21	298.91	-5.06
標準偏差	175.064	29.936	325.268	28.044	210.488	30.941	300.058	57.946	225.577	24.454	263.917	25.157	129.498	23.048	333.900	21.465
投与 24 週後																
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	125	123	131	129	-	-	-	-
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	199.96	-44.87	203.64	-45.73	-	-	-	-
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	185.267	29.214	220.974	27.778	-	-	-	-

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.o（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.n（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.z（5.3.5.1-3）を一部改変
リュープリン：リュープロレリン注
単位：cm^3、-：該当せず
1)　治療期開始時

2.7.3.3.2.6 UFS-QOL スコア（症状の重症度及び HRQL 合計について）

CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験について、各評価時点での UFS-QOL スコア（症状の重症度）及び UFS-QOL スコア（HRQL 合計）の要約統計量を、それぞれ表 2.7.3.3-29 及び表 2.7.3.3-30 に示した。

1）国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

投与 12 週後の UFS-QOL スコア（症状の重症度）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-3.58（13.325）、本剤 10 mg 群で-6.51（18.122）、本剤 20 mg 群で-9.08（15.657）、本剤 40 mg 群で-11.34（17.423）であった。本剤のいずれの投与群でも、UFS-QOL スコア（症状の重症度）は投与期間に依存して低下した。投与 12 週後の UFS-QOL スコア（症状の重症度）の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 23.48（17.226）、本剤 10 mg 群で 23.28（16.053）、本剤 20 mg 群で 16.87（13.967）、本剤 40 mg 群で 14.31（15.292）であり、本剤の高用量を投与された群ほど低かった。

投与 12 週後の UFS-QOL スコア（HRQL 合計）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 2.20（11.555）、本剤 10 mg 群で 1.61（10.586）、本剤 20 mg 群で 2.07（10.625）、本剤 40 mg 群で 5.64（15.996）であった。本剤 40 mg 群では、UFS-QOL スコア（HRQL 合計）は投与期間に依存して上昇した。投与 12 週後の UFS-QOL スコア（HRQL 合計）の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 85.81（18.797）、本剤 10 mg 群で 86.99（13.270）、本剤 20 mg 群で 90.47（12.838）、本剤 40 mg 群で 90.34（10.934）であり、本剤の高用量を投与された群ほど高かった。

2）国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

投与 12 週後の UFS-QOL スコア（症状の重症度）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で-21.0（14.93）及びリュープリン群で-23.0（14.66）で、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で-22.5（15.17）及びリュープリン群で-25.3（14.52）であった。いずれの投与群でも、UFS-QOL スコア（症状の重症度）は投与期間に依存して低下した。投与 12 週後の UFS-QOL スコア（症状の重症度）の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 7.0（10.24）及びリュープリン群で 6.8（7.81）で、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で 5.5（9.29）及びリュープリン群で 5.0（6.71）であり、いずれの評価時点でも本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。

投与 12 週後の UFS-QOL スコア（HRQL 合計）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 10.4（15.01）及びリュープリン群で 13.3（17.99）、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で 12.0（14.91）及びリュープリン群で 15.8（18.13）であった。いずれの投与群でも、UFS-QOL スコア（HRQL 合計）は投与期間に依存して上昇した。投与 12 週後の UFS-QOL スコア（HRQL 合計）の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 91.0（11.08）及びリュープリン群で 90.1（11.56）で、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で 92.9（9.39）及びリュープリン群で 92.6（9.88）であり、いずれの評価時点でも本剤 40 mg 群とリュープリン群とで同程度であった。

3）国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）

投与 12 週後の UFS-QOL スコア（症状の重症度）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で-16.0（9.47）及びプラセボ群で-7.0（13.18）であった。いずれの投与群でも、UFS-QOL スコア（症状の重症度）は低下した。投与 12 週後の UFS-QOL スコア（症状の重症度）の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 9.5（9.60）及びプラセボ群で 23.8（12.00）であり、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で低かった。

投与 12 週後の UFS-QOL スコア（HRQL 合計）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 4.1（10.90）及びプラセボ群で 3.0（14.08）であった。いずれの投与群でも、UFS-QOL スコア（HRQL 合計）は上昇した。投与 12 週後の UFS-QOL スコア（HRQL 合計）の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 88.1（10.49）及びプラセボ群で 82.6（14.87）であり、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高かった。

本剤 40 mg 群での UFS-QOL スコアについて、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験の間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-29　UFS-QOL スコア（症状の重症度）の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）

	CCT-001 試験								CCT-002 試験				3008 試験			
	TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)		プラセボ (n=57)		TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)		TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン 1)																
例数	48		55		54		57		138		142		33		32	
平均値	29.31		26.26		25.65		27.64		28.4		29.7		25.5		30.3	
標準偏差	17.291		14.225		13.873		17.726		14.38		15.18		8.59		13.07	
投与 4 週後																
例数	48	48	55	55	54	54	57	57	137	137	142	142	-	-	-	-
平均値	23.78	-5.53	23.19	-3.06	24.32	-1.33	25.01	-2.64	22.8	-5.5	25.3	-4.5	-	-	-	-
標準偏差	14.736	13.765	14.447	13.389	16.213	13.913	16.990	14.165	16.18	14.11	16.95	16.09	-	-	-	-
投与 8 週後																
例数	47	47	53	53	54	54	56	56	133	133	141	141	-	-	-	-
平均値	24.55	-5.25	18.88	-7.07	17.95	-7.69	25.68	-1.67	8.6	-19.5	12.6	-17.2	-	-	-	-
標準偏差	16.105	16.722	13.179	16.898	15.300	14.687	17.291	12.683	10.20	14.47	12.20	16.91	-	-	-	-
投与 12 週後																
例数	47	47	53	53	54	54	55	55	129	129	140	140	33	33	31	31
平均値	23.28	-6.51	16.87	-9.08	14.31	-11.34	23.48	-3.58	7.0	-21.0	6.8	-23.0	9.5	-16.0	23.8	-7.0
標準偏差	16.053	18.122	13.967	15.657	15.292	17.423	17.226	13.325	10.24	14.93	7.81	14.66	9.60	9.47	12.00	13.18
投与 16 週後																
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	129	129	136	136	-	-	-	-
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	6.6	-21.4	5.3	-24.4	-	-	-	-
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	9.72	14.76	6.39	14.04	-	-	-	-

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.u（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.t（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.cc（5.3.5.1-3）を一部改変

UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1)　治療期開始時

表 2.7.3.3-29　UFS-QOL スコア（症状の重症度）の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）（続き）

	CCT-001 試験								CCT-002 試験				3008 試験			
	TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)		プラセボ (n=57)		TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)		TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
投与 20 週後																
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	125	125	132	132	-	-	-	-
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	6.1	-21.9	5.8	-24.3	-	-	-	-
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	9.27	14.97	7.46	14.87	-	-	-	-
投与 24 週後																
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	122	122	131	131	-	-	-	-
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	5.5	-22.5	5.0	-25.3	-	-	-	-
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	9.29	15.17	6.71	14.52	-	-	-	-
後観察期																
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	136	136	141	141	-	-	-	-
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	7.9	-20.6	4.5	-25.4	-	-	-	-
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	12.73	16.83	6.08	14.04	-	-	-	-

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.u（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.t（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.cc（5.3.5.1-3）を一部改変

UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1)　治療期開始時

表 2.7.3.3-30　UFS-QOL スコア（HRQL 合計）の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）

	CCT-001 試験								CCT-002 試験				3008 試験			
	TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)		プラセボ (n=57)		TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)		TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン 1)																
例数	48		55		54		57		138		142		33		32	
平均値	85.65		87.33		84.70		83.94		80.2		76.8		83.9		80.0	
標準偏差	11.914		11.585		15.559		18.797		16.73		19.57		12.47		15.00	
投与 4 週後																
例数	48	48	55	55	54	54	57	57	137	137	142	142	-	-	-	-
平均値	88.72	3.07	88.98	1.65	88.54	3.84	85.81	1.88	82.7	2.4	80.4	3.5	-	-	-	-
標準偏差	10.342	8.124	13.944	8.158	12.146	9.514	17.284	10.649	15.70	12.42	18.09	12.89	-	-	-	-
投与 8 週後																
例数	47	47	53	53	54	54	56	56	133	133	141	141	-	-	-	-
平均値	86.61	1.23	90.48	2.08	88.59	3.89	86.68	2.91	89.0	8.1	86.3	9.5	-	-	-	-
標準偏差	13.179	9.990	11.008	8.462	12.297	14.851	18.601	14.795	12.57	14.48	13.21	16.78	-	-	-	-
投与 12 週後																
例数	47	47	53	53	54	54	55	55	129	129	140	140	33	33	31	31
平均値	86.99	1.61	90.47	2.07	90.34	5.64	85.81	2.20	91.0	10.4	90.1	13.3	88.1	4.1	82.6	3.0
標準偏差	13.270	10.586	12.838	10.625	10.934	15.996	18.797	11.555	11.08	15.01	11.56	17.99	10.49	10.90	14.87	14.08
投与 16 週後																
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	129	129	136	136	-	-	-	-
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	91.4	10.9	91.4	14.3	-	-	-	-
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	10.33	14.43	11.88	18.31	-	-	-	-

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.v（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.u（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.dd（5.3.5.1-3）を一部改変

HRQL：health-related quality of life、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1)　治療期開始時

表 2.7.3.3-30　UFS-QOL スコア（HRQL 合計）の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）（続き）

	CCT-001 試験								CCT-002 試験				3008 試験			
	TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)		プラセボ (n=57)		TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)		TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
投与 20 週後																
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	125	125	132	132	-	-	-	-
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	92.3	11.5	91.4	14.5	-	-	-	-
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	9.54	14.65	11.29	17.59	-	-	-	-
投与 24 週後																
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	122	122	131	131	-	-	-	-
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	92.9	12.0	92.6	15.8	-	-	-	-
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	9.39	14.91	9.88	18.13	-	-	-	-
後観察期																
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	136	136	141	141	-	-	-	-
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	91.0	10.9	92.4	15.7	-	-	-	-
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	11.57	16.53	9.75	18.08	-	-	-	-

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.v（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.u（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.dd（5.3.5.1-3）を一部改変
HRQL：health-related quality of life、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life、リュープリン：リュープロレリン注
-：該当せず
1)　治療期開始時

2.7.3.3.2.7 ヘマトクリット（Ht）、血清鉄、血清フェリチン

CCT-001 試験及び CCT-002 試験について、各評価時点での Ht、血清鉄及び血清フェリチンの要約統計量を、それぞれ表 2.7.3.3-31、表 2.7.3.3-32 及び表 2.7.3.3-33 に示した。

1）国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

投与 12 週後の Ht のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 0.51（2.583）%、本剤 10 mg 群で 0.77（2.792）%、本剤 20 mg 群で 2.31（3.555）%、本剤 40 mg 群で 2.50（3.468）%であった。

治療期を通して、プラセボ群及び本剤 10 mg 群ではほとんど変化がなかったが、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では上昇した。

投与 12 週後の血清鉄のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 2.3（57.87）μg/dL、本剤 10 mg 群で 11.0（42.94）μg/dL、本剤 20 mg 群で 25.0（54.02）μg/dL、本剤 40 mg 群で 27.2（42.85） μg/dL であった。

治療期を通して、プラセボ群及び本剤 10 mg 群では明らかな上昇傾向はみられなかったが、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では上昇した。

投与 12 週後の血清フェリチンのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-3.30（7.110） ng/mL、本剤 10 mg 群で-2.56（6.833） ng/mL、本剤 20 mg 群で 3.55（10.320） ng/mL、本剤 40 mg 群で 8.79（13.226） ng/mL であった。

治療期を通して、プラセボ群及び本剤 10 mg 群では徐々に低下したが、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では上昇した。

2）国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

投与 12 週後の Ht のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 3.54（3.170）%及びリュープリン群で 3.26（2.814）%、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で 3.66（3.485）%及びリュープリン群で 3.67（2.935）%であり、本剤 40 mg 群とリュープリン群とで概ね同程度であった。

投与 12 週後の血清鉄のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 28.3（43.30） μg/dL 及びリュープリン群で 26.8（46.25） μg/dL、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で 27.0（50.13） μg/dL 及びリュープリン群で 33.5（42.80） μg/dL であり、本剤 40 mg 群とリュープリン群とで概ね同程度であった。

投与 12 週後の血清フェリチンのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 7.79（16.828） ng/mL 及びリュープリン群で 10.02（17.995） ng/mL、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で 9.70（20.350） ng/mL 及びリュープリン群で 14.47（19.601） ng/mL であり、本剤 40 mg 群とリュープリン群とで概ね同程度であった。

本剤 40 mg 群での Ht、血清鉄及び血清フェリチンのベースラインからの変化量について、CCT-001 試験及び CCT-002 試験の間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-31　Ht の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）

	CCT-001 試験								CCT-002 試験			
	TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)		プラセボ (n=57)		TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン 1)												
例数	48		55		54		57		138		142	
平均値	38.50		38.41		38.00		38.36		34.84		35.23	
標準偏差	3.128		3.821		4.286		3.739		3.642		3.697	
投与 4 週後												
例数	48	48	55	55	54	54	57	57	137	137	142	142
平均値	39.48	0.97	40.15	1.74	39.40	1.40	38.31	-0.05	37.20	2.28	36.76	1.53
標準偏差	3.327	2.346	3.744	2.772	4.039	2.567	3.985	2.738	3.637	2.207	4.015	2.247
投与 8 週後												
例数	47	47	53	53	54	54	56	56	133	133	141	141
平均値	39.43	0.84	40.48	2.14	40.21	2.22	38.79	0.22	38.14	3.27	38.09	2.89
標準偏差	3.154	2.225	3.355	2.895	3.651	2.836	3.932	3.140	3.209	3.038	3.500	2.630
投与 12 週後												
例数	47	47	53	53	54	54	55	55	129	129	140	140
平均値	39.37	0.77	40.65	2.31	40.49	2.50	39.13	0.51	38.32	3.54	38.49	3.26
標準偏差	3.639	2.792	2.907	3.555	3.329	3.468	3.324	2.583	3.054	3.170	3.019	2.814
投与 16 週後												
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	129	129	136	136
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	38.07	3.29	38.42	3.27
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	2.815	3.347	2.585	2.748

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 15.2.p（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 15.2.3.1（5.3.5.1-2）を一部改変
Ht：ヘマトクリット、リュープリン：リュープロレリン注
単位：%、-：該当せず
1)　治療期開始時
2)　CCT-001 試験：投与 12 週後の 4 週後、CCT-002 試験：投与 24 週後の 4 週後

表 2.7.3.3-31　Ht の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）（続き）

	CCT-001 試験								CCT-002 試験			
	TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)		プラセボ (n=57)		TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
投与 20 週後												
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	125	125	132	132
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	38.19	3.35	38.85	3.64
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	2.648	3.506	2.690	2.865
投与 24 週後												
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	122	122	131	131
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	38.55	3.66	38.89	3.67
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	2.622	3.485	2.813	2.935
後観察期 [2)]												
例数	48	48	55	55	54	54	57	57	136	136	141	141
平均値	38.15	-0.35	39.20	0.78	39.45	1.46	38.09	-0.27	37.63	2.75	39.21	3.96
標準偏差	3.311	2.391	3.048	3.780	2.950	3.559	3.625	2.959	2.671	3.527	2.642	3.178

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 15.2.p（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 15.2.3.1（5.3.5.1-2）を一部改変
Ht：ヘマトクリット、リュープリン：リュープロレリン注
単位：%、-：該当せず
1)　治療期開始時
2)　CCT-001 試験：投与 12 週後の 4 週後、CCT-002 試験：投与 24 週後の 4 週後

表 2.7.3.3-32　血清鉄の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）

	CCT-001 試験								CCT-002 試験			
	TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)		プラセボ (n=57)		TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン 1)												
例数	48		55		54		57		138		142	
平均値	63.8		63.3		55.0		64.0		55.8		57.8	
標準偏差	40.05		43.09		33.27		45.85		42.14		40.94	
投与 4 週後												
例数	48	48	55	55	54	54	57	57	136	136	140	140
平均値	72.8	9.0	77.8	14.6	75.6	20.6	68.1	4.1	73.8	17.6	74.2	16.1
標準偏差	40.58	44.95	50.07	55.96	42.61	41.58	55.53	48.48	48.00	54.15	53.10	50.10
投与 8 週後												
例数	47	47	53	53	54	54	56	56	133	133	141	141
平均値	67.3	3.0	84.8	23.2	77.9	22.9	68.3	3.3	80.4	25.2	77.9	20.7
標準偏差	34.74	37.99	49.65	49.83	42.24	36.56	54.24	43.57	50.49	41.81	42.58	38.04
投与 12 週後												
例数	47	47	53	53	54	54	55	55	128	128	138	138
平均値	75.3	11.0	86.7	25.0	82.2	27.2	68.1	2.3	83.0	28.3	84.4	26.8
標準偏差	46.94	42.94	44.30	54.02	37.23	42.85	49.17	57.87	42.05	43.30	40.73	46.25
投与 16 週後												
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	129	129	134	134
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	80.5	26.1	90.7	33.5
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	39.05	47.77	47.68	48.38

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 15.2.p（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 15.2.3.1（5.3.5.1-2）を一部改変

リュープリン：リュープロレリン注

単位：μg/dL、-：該当せず

1)　治療期開始時

2)　CCT-001 試験：投与 12 週後の 4 週後、CCT-002 試験：投与 24 週後の 4 週後

表 2.7.3.3-32　血清鉄の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）（続き）

	CCT-001 試験								CCT-002 試験			
	TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)		プラセボ (n=57)		TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
投与 20 週後												
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	123	123	130	130
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	77.8	22.3	91.5	34.4
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	36.74	46.69	48.34	52.31
投与 24 週後												
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	122	122	129	129
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	82.0	27.0	92.0	33.5
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	41.31	50.13	35.48	42.80
後観察期 [2)]												
例数	48	48	55	55	54	54	57	57	134	134	141	141
平均値	68.9	5.1	81.5	18.3	78.4	23.4	70.4	6.4	82.3	26.1	89.4	31.4
標準偏差	44.33	49.58	54.44	60.00	44.12	42.04	49.09	40.82	45.99	50.37	33.35	44.06

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 15.2.p（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 15.2.3.1（5.3.5.1-2）を一部改変
リュープリン：リュープロレリン注
単位：μg/dL、-：該当せず
1)　治療期開始時
2)　CCT-001 試験：投与 12 週後の 4 週後、CCT-002 試験：投与 24 週後の 4 週後

表 2.7.3.3-33　血清フェリチンの要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）

	CCT-001 試験								CCT-002 試験			
	TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)		プラセボ (n=57)		TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン 1)												
例数	48		55		54		57		138	142		
平均値	13.17		15.02		11.93		13.93		17.73	19.27		
標準偏差	12.217		11.372		9.963		12.463		16.550	22.997		
投与 4 週後												
例数	48	48	55	55	54	54	57	57	137	137	142	142
平均値	14.71	1.54	14.98	-0.04	14.06	2.13	11.37	-2.56	18.69	1.11	20.74	1.46
標準偏差	16.372	9.133	11.533	8.549	12.948	7.087	9.325	5.106	16.846	9.285	27.087	8.861
投与 8 週後												
例数	47	47	53	53	54	54	56	56	133	133	141	141
平均値	12.43	-0.95	16.59	1.83	17.09	5.16	11.37	-2.78	21.42	3.99	25.72	6.70
標準偏差	11.117	4.763	15.700	11.814	14.468	8.727	8.497	8.446	18.561	12.321	35.672	15.733
投与 12 週後												
例数	47	47	53	53	54	54	55	55	129	129	140	140
平均値	10.81	-2.56	18.31	3.55	20.72	8.79	11.01	-3.30	25.00	7.79	29.04	10.02
標準偏差	9.489	6.833	14.416	10.320	20.010	13.226	9.349	7.110	23.596	16.828	36.853	17.995
投与 16 週後												
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	129	129	136	136
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	28.93	11.72	32.53	13.56
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	28.212	22.056	39.066	22.099

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 15.2.p（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 15.2.3.1（5.3.5.1-2）を一部改変

リュープリン：リュープロレリン注

単位：ng/mL、-：該当せず

1)　治療期開始時

2)　CCT-001 試験：投与 12 週後の 4 週後、CCT-002 試験：投与 24 週後の 4 週後

表 2.7.3.3-33　血清フェリチンの要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）（続き）

	CCT-001 試験								CCT-002 試験			
	TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)		プラセボ (n=57)		TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
投与 20 週後												
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	125	125	132	132
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	30.18	12.70	34.44	15.24
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	31.504	25.646	39.444	24.791
投与 24 週後												
例数	-	-	-	-	-	-	-	-	122	122	131	131
平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	27.38	9.70	33.78	14.47
標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	25.178	20.350	36.447	19.601
後観察期 [2)]												
例数	48	48	55	55	54	54	57	57	136	136	141	141
平均値	10.79	-2.38	18.07	3.04	16.08	4.15	11.34	-2.59	23.40	5.53	34.74	15.37
標準偏差	9.252	7.432	17.421	14.542	14.226	8.348	12.785	12.953	21.352	16.944	38.034	21.764

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 15.2.p（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 15.2.3.1（5.3.5.1-2）を一部改変
リュープリン：リュープロレリン注
単位：ng/mL、-：該当せず
1)　治療期開始時
2)　CCT-001 試験：投与 12 週後の 4 週後、CCT-002 試験：投与 24 週後の 4 週後

2.7.3.3.2.8 治療期における鎮痛剤の使用状況

CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験について、鎮痛剤を使用した日数の割合の要約統計量を表 2.7.3.3-34 に示した。

1）国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

治験薬投与 6 週後から 12 週後までに鎮痛剤を使用した日数の割合の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 5.85（10.348）%、本剤 10 mg 群で 2.71（7.334）%、本剤 20 mg 群で 1.02（2.586）%、本剤 40 mg 群で 1.90（10.253）%であった。治験薬投与 2 週後から 6 週後まで及び 2 週後から 12 週後までの結果も類似していた。

鎮痛剤を使用した日数は、プラセボ群と比較して本剤群で短かった。

2）国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

治験薬投与 6 週後から 12 週後までに鎮痛剤を使用した日数の割合の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 0.85（4.464）%及びリュープリン群で 0.69（2.997）%、治験薬投与 18 週後から 24 週後までは本剤 40 mg 群で 0.39（2.118）%及びリュープリン群で 0.50（2.775）%であった。

3）国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）

治験薬投与終了前 28 日間における鎮痛剤を使用した日数の割合の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 0.65（2.087）%及びプラセボ群で 6.58（7.921）%であった。

鎮痛剤を使用した日数は、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で短かった。

本剤 40 mg 群での鎮痛剤を使用した日数の割合について、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験の間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-34　鎮痛剤を使用した日数の割合の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）

	CCT-001 試験				CCT-002 試験		3008 試験	
	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)	プラセボ (n=57)	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)
治験薬投与 6 週後から 12 週後まで								
例数	48	54	54	57	135	142	-	-
平均値	2.71	1.02	1.90	5.85	0.85	0.69	-	-
標準偏差	7.334	2.586	10.253	10.348	4.464	2.997	-	-
治験薬投与 2 週後から 6 週後まで								
例数	48	55	54	57	137	142	-	-
平均値	3.42	1.93	2.64	5.70	1.67	1.59	-	-
標準偏差	8.722	5.802	11.296	11.516	9.280	5.252	-	-
治験薬投与 2 週後から 12 週後まで								
例数	48	55	54	57	-	-	-	-
平均値	3.01	1.68	2.20	5.75	-	-	-	-
標準偏差	7.629	4.790	10.465	10.123	-	-	-	-
治験薬投与 18 週後から 24 週後まで								
例数	-	-	-	-	126	133	-	-
平均値	-	-	-	-	0.39	0.50	-	-
標準偏差	-	-	-	-	2.118	2.775	-	-
治験薬投与終了前 28 日間								
例数	-	-	-	-	-	-	33	32
平均値	-	-	-	-	-	-	0.65	6.58
標準偏差	-	-	-	-	-	-	2.087	7.921
治験薬投与終了前 6 週間								
例数	-	-	-	-	138	142	-	-
平均値	-	-	-	-	0.38	0.57	-	-
標準偏差	-	-	-	-	2.056	3.079	-	-

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 11.x（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 11.w（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（3008 試験）Table 11.bb（5.3.5.1-3）を一部改変
リュープリン：リュープロレリン注
単位：%、-：該当せず

2.7.3.3.2.9 WPAI:GH

CCT-002 試験について、各評価時点での WPAI:GH スコア〔Absenteeism（病気による欠勤や休業）、Presenteesism（出勤している労働者の健康問題による労働遂行能力の低下）、Work productivity loss（仕事の生産性障害）及び Activity Impairment（活動性障害）〕の要約統計量を、それぞれ表 2.7.3.3-35、表 2.7.3.3-36、表 2.7.3.3-37 及び表 2.7.3.3-38 に示した。

投与 12 週後の WPAI:GH スコア〔Absenteeism（病気による欠勤や休業）〕の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 1.3（8.50）及びリュープリン群で 0.5（2.94）であり、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で 3.1（12.34）及びリュープリン群で 0.6（3.74）であり、いずれの評価時点でも本剤 40 mg 群及びリュープリン群ともにスコアが低かった。

投与 12 週後の WPAI:GH スコア〔Presenteesism（出勤している労働者の健康問題による労働遂行能力の低下）〕の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 11.9（19.37）及びリュープリン群で 11.2（17.47）であり、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で 10.7（19.11）及びリュープリン群で 10.6（19.74）であった。

投与 12 週後の WPAI:GH スコア〔Work productivity loss（仕事の生産性障害）〕の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 12.6（21.04）及びリュープリン群で 11.5（17.98）であり、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で 13.0（22.39）及びリュープリン群で 10.7（20.22）であった。

投与 12 週後の WPAI:GH スコア〔Activity Impairment（活動性障害）〕の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 12.7（19.52）及びリュープリン群で 12.1（17.97）であり、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で 11.2（20.89）及びリュープリン群で 12.5（21.13）であった。

WPAI:GH の Absenteeism 以外のスコアの平均値は、いずれの評価時点でも本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。

表 2.7.3.3-35　WPAI:GH スコア〔Absenteeism（病気による欠勤や休業）〕の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-002 試験）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]				
例数	125		113	
平均値	1.3		2.5	
標準偏差	5.75		9.80	
投与 2 週後				
例数	124	123	112	110
平均値	0.6	-0.7	1.1	-1.1
標準偏差	2.77	5.81	6.64	8.47
投与 4 週後				
例数	124	123	112	109
平均値	1.4	0.1	1.1	-1.0
標準偏差	7.87	5.51	5.30	8.00
投与 8 週後				
例数	122	120	109	106
平均値	2.0	0.7	2.1	-0.1
標準偏差	7.54	8.86	11.21	14.20
投与 12 週後				
例数	115	113	109	105
平均値	1.3	0.0	0.5	-1.7
標準偏差	8.50	10.41	2.94	10.09
投与 24 週後				
例数	113	110	103	98
平均値	3.1	1.7	0.6	-1.8
標準偏差	12.34	13.70	3.74	10.32

治験総括報告書 Table 15.2.3.3.1（5.3.5.1-2）を一部改変
WPAI:GH：仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般、リュープリン：リュープロレリン注
1)　治療期開始時

表 2.7.3.3-36　WPAI:GH スコア〔Presenteesism（出勤している労働者の健康問題による労働遂行能力の低下）〕の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-002 試験）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]				
例数	125		113	
平均値	21.7		20.9	
標準偏差	26.75		26.81	
投与 2 週後				
例数	124	123	112	110
平均値	13.1	-8.1	9.7	-11.1
標準偏差	18.97	29.07	16.95	25.25
投与 4 週後				
例数	124	123	112	109
平均値	11.7	-9.8	13.6	-6.7
標準偏差	18.86	28.69	21.85	23.85
投与 8 週後				
例数	122	120	108	105
平均値	13.9	-6.8	12.8	-8.0
標準偏差	22.25	26.79	18.38	29.10
投与 12 週後				
例数	115	113	109	105
平均値	11.9	-9.4	11.2	-9.2
標準偏差	19.37	26.57	17.47	29.57
投与 24 週後				
例数	112	109	103	98
平均値	10.7	-10.0	10.6	-10.7
標準偏差	19.11	27.28	19.74	28.15

治験総括報告書 Table 15.2.3.3.1（5.3.5.1-2）を一部改変
WPAI:GH：仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般、リュープリン：リュープロレリン注
1)　治療期開始時

表 2.7.3.3-37　WPAI:GH スコア〔Work productivity loss（仕事の生産性障害）〕の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-002 試験）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]				
例数	125		113	
平均値	22.0		21.7	
標準偏差	27.00		27.88	
投与 2 週後				
例数	124	123	112	110
平均値	13.5	-8.2	10.4	-11.2
標準偏差	19.38	29.38	18.30	25.88
投与 4 週後				
例数	124	123	112	109
平均値	12.2	-9.7	14.1	-6.9
標準偏差	19.54	29.02	22.61	24.57
投与 8 週後				
例数	122	120	109	106
平均値	14.7	-6.3	14.3	-7.0
標準偏差	23.66	27.35	21.22	32.03
投与 12 週後				
例数	115	113	109	105
平均値	12.6	-9.1	11.5	-9.7
標準偏差	21.04	28.00	17.98	30.54
投与 24 週後				
例数	113	110	103	98
平均値	13.0	-8.4	10.7	-11.4
標準偏差	22.39	28.59	20.22	29.08

治験総括報告書 Table 15.2.3.3.1（5.3.5.1-2）を一部改変
WPAI:GH：仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般、リュープリン：リュープロレリン注
1)　治療期開始時

表 2.7.3.3-38　WPAI:GH スコア〔Activity Impairment（活動性障害）〕の要約統計量（最大の解析対象集団）（CCT-002 試験）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン 1)				
例数	138		142	
平均値	26.4		24.8	
標準偏差	28.33		25.62	
投与 2 週後				
例数	136	136	142	142
平均値	14.6	-11.9	13.5	-11.3
標準偏差	21.84	30.61	19.28	26.93
投与 4 週後				
例数	137	137	142	142
平均値	12.6	-13.9	16.5	-8.2
標準偏差	18.16	27.87	22.72	26.98
投与 8 週後				
例数	133	133	141	141
平均値	14.1	-12.0	14.5	-10.3
標準偏差	20.27	27.84	18.99	27.51
投与 12 週後				
例数	129	129	140	140
平均値	12.7	-13.8	12.1	-12.7
標準偏差	19.52	28.86	17.97	28.02
投与 24 週後				
例数	125	125	132	132
平均値	11.2	-15.0	12.5	-12.0
標準偏差	20.89	30.23	21.13	29.18

治験総括報告書 Table 15.2.3.3.1（5.3.5.1-2）を一部改変
WPAI:GH：仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般、リュープリン：リュープロレリン注
1)　治療期開始時

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

CCT-001 試験及び CCT-002 試験では、「最大の解析対象集団」を対象として、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合を、年齢、ベースラインの PBAC スコア合計点、出産の有無及びベースラインの子宮体積ごとに解析した。また、CCT-002 試験では、ベースラインの BMI 及び子宮筋腫の種類ごとにも解析した。

3008 試験では、「最大の解析対象集団」を対象として、治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合を、年齢、ベースラインの BMI、出産の有無、ベースラインの子宮体積、ベースラインの NRS スコア最大値及び子宮筋腫の種類ごとに解析した。

CCT-001 試験及び CCT-002 試験の部分集団解析結果を表 2.7.3.3-39 に、3008 試験の部分集団解析結果を表 2.7.3.3-40 に、それぞれ示した。

1）国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

年齢、ベースラインの PBAC スコア合計点、出産の有無及びベースラインの子宮体積で層別した結果、本剤群における治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10

点未満である症例の割合は、いずれの項目においても層間で一定の傾向はみられなかった。また、いずれの層でもその割合はプラセボ群と比較して本剤群で高く、本剤の高用量を投与された群ほど高かった。

2）国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

年齢、ベースラインの BMI、ベースラインの PBAC スコア合計点、出産の有無、ベースラインの子宮体積及び子宮筋腫の種類で層別した結果、ベースラインの BMI 及び各層別項目で被験者数が少なかった一部の層を除き、本剤 40 mg 群における治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合は、層間で大きな違いはみられなかった。また、いずれの層でも、その割合は本剤 40 mg 群とリュープリン群とで同程度であった。ベースラインの BMI では、PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合は「18.5 kg/m^2≤ - <25.0 kg/m^2」と比較して「25.0 kg/m^2≤」の層でやや低かった。「18.5 kg/m^2≤ - <25.0 kg/m^2」の層では、本剤 40 mg 群とリュープリン群の割合は同程度であった。

表 2.7.3.3-39　PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合の部分集団解析結果（最大の解析対象集団）（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）

層別項目 カテゴリ	PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合〔%（PBAC スコア合計点が 10 点未満の被験者数／評価対象例数）〕					
	CCT-001 試験				CCT-002 試験	
	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=54)	TAK-385 40 mg (n=54)	プラセボ (n=57)	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
年齢						
20 歳≤ - <30 歳	100 (1/1)	0.0 (0/2)	100 (1/1)	0.0 (0/1)	100 (1/1)	100 (2/2)
30 歳≤ - <40 歳	10.0 (1/10)	60.0 (6/10)	80.0 (12/15)	0.0 (0/12)	83.3 (20/24)	90.9 (30/33)
40 歳≤ - <50 歳	22.9 (8/35)	41.0 (16/39)	84.2 (32/38)	0.0 (0/42)	82.9 (87/105)	82.4 (84/102)
50 歳≤	0.0 (0/2)	33.3 (1/3)	0.0 (0/0)	0.0 (0/2)	60.0 (3/5)	40.0 (2/5)
BMI [1)]						
<18.5 kg/m^2	-	-	-	-	100 (6/6)	81.8 (9/11)
18.5 kg/m^2≤ - <25.0 kg/m^2	-	-	-	-	84.8 (84/99)	83.3 (75/90)
25.0 kg/m^2≤	-	-	-	-	70.0 (21/30)	82.9 (34/41)
PBAC スコア [2)]						
120≤ - <200	30.4 (7/23)	48.0 (12/25)	80.8 (21/26)	0.0 (0/20)	83.3 (50/60)	89.7 (61/68)
200≤ - <500	15.0 (3/20)	38.1 (8/21)	84.6 (22/26)	0.0 (0/27)	80.3 (53/66)	80.6 (50/62)
500≤	0.0 (0/5)	37.5 (3/8)	100 (2/2)	0.0 (0/10)	88.9 (8/9)	58.3 (7/12)
出産の有無						
有	20.0 (5/25)	55.2 (16/29)	80.0 (16/20)	0.0 (0/30)	83.1 (59/71)	86.7 (65/75)
無	21.7 (5/23)	28.0 (7/25)	85.3 (29/34)	0.0 (0/27)	81.3 (52/64)	79.1 (53/67)
子宮体積 [1)]						
≤28 cm^3	0.0 (0/0)	0.0 (0/0)	0.0 (0/0)	0.0 (0/0)	0.0 (0/0)	0.0 (0/0)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	31.3 (5/16)	30.8 (4/13)	73.3 (11/15)	0.0 (0/16)	83.3 (25/30)	92.6 (25/27)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	15.4 (4/26)	48.6 (17/35)	86.7 (26/30)	0.0 (0/32)	84.1 (74/88)	79.4 (77/97)
700 cm^3<	16.7 (1/6)	20.0 (1/5)	87.5 (7/8)	0.0 (0/8)	66.7 (10/15)	93.3 (14/15)
子宮筋腫の種類						
漿膜下筋腫	-	-	-	-	86.5 (45/52)	86.8 (46/53)
筋層内筋腫	-	-	-	-	82.5 (94/114)	83.0 (93/112)
粘膜下筋腫	-	-	-	-	61.5 (8/13)	60.0 (12/20)

治験総括報告書（CCT-001 試験）Table 15.2.q、Table 15.2.r（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）Table 15.2.1.4（5.3.5.1-2）を一部改変

PBAC：pictorial blood loss assessment chart、リュープリン：リュープロレリン注

-：該当せず

1)　治療期開始時

2)　Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの合計点

3）国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）

年齢、ベースラインの BMI、出産の有無、ベースラインの子宮体積、ベースラインの NRS スコア最大値及び子宮筋腫の種類で層別した結果、各層での被験者数が比較的少なかったため解釈に限界があるものの、本剤 40 mg 群における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合は、子宮体積では「28 cm^3< - ≤170 cm^3」と比較して「170 cm^3< - ≤700 cm^3」の層で、及び NRS スコア最大値では「4≤ - <7」と比較して「7≤」の層で高かった。

表 2.7.3.3-40　NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合の部分集団解析結果（最大の解析対象集団）（3008 試験）

層別項目 カテゴリ	NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合 〔%（NRS スコア最大値が 1 点以下の被験者数／評価対象例数）〕	
	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)
年齢		
20 歳≤ - <30 歳	0.0 (0/0)	0.0 (0/0)
30 歳≤ - <40 歳	53.8 (7/13)	11.1 (1/9)
40 歳≤ - <50 歳	57.9 (11/19)	0.0 (0/21)
50 歳≤	100 (1/1)	0.0 (0/2)
BMI [1)]		
<18.5 kg/m^2	100 (3/3)	0.0 (0/2)
18.5 kg/m^2≤ - <25.0 kg/m^2	55.0 (11/20)	0.0 (0/23)
25.0 kg/m^2≤	50.0 (5/10)	14.3 (1/7)
出産の有無		
あり	50.0 (6/12)	0.0 (0/12)
なし	61.9 (13/21)	5.0 (1/20)
子宮体積 [1)]		
≤28 cm^3	0.0 (0/0)	0.0 (0/0)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	46.7 (7/15)	0.0 (0/10)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	70.6 (12/17)	5.0 (1/20)
700 cm^3<	0.0 (0/1)	0.0 (0/2)
NRS スコア最大値 [2)]		
4≤ - <7	46.7 (7/15)	5.3 (1/19)
7≤	66.7 (12/18)	0.0 (0/13)
子宮筋腫の種類		
漿膜下筋腫	58.8 (10/17)	0.0 (0/9)
筋層内筋腫	59.1 (13/22)	3.4 (1/29)
粘膜下筋腫	-	-
子宮頚部筋腫	-	-

治験総括報告書 Table 15.2.1.3.1、Table 15.2.1.3.2（5.3.5.1-3）を一部改変
NRS：numerical rating scale
-：該当せず
1)　治療期開始時
2)　Visit 3 直前の月経周期の最大 NRS スコア

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法・用量の設定根拠

本剤の用法・用量（案）は、「通常、成人にはレルゴリクスとして 40 mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。」である。以下に、用法・用量（案）の設定根拠を示す。

2.7.3.4.1.1 用法

（1）投与回数

国内第1相単回・反復投与試験（CPH-001試験）において、閉経前健康成人女性に本剤40 mgを1日1回食前に14日間反復投与したとき、TAK-385未変化体の$t_{1/2z}$の平均値は24.6時間であり、血清中E_2濃度は投与後24時間及び投与期間を通じて閉経期の水準よりも低かった（2.7.2.2.2.1）。また、CCT-001試験、CCT-002試験及び3008試験では、本剤40 mgの1日1回食前投与により、子宮筋腫患者に対する有効性及び安全性が確認された。

以上より、本剤の投与回数は「1日1回」とした。

（2）投与時期

1）食事の影響

国内第1相申請製剤の食事の影響試験（1011試験）において、閉経前健康成人女性に本剤40 mgを単回投与したとき、TAK-385未変化体のAUC及びC_{max}は、食後投与で絶食下投与と比較してそれぞれ47%及び55%低下した。一方、食前投与では絶食下投与と比較してC_{max}が13%程度上昇、AUCが16%程度低下したが、その変化の程度は大きくはなく、TAK-385未変化体のC_{max}及びAUCの平均値は、絶食下投与と食前投与の間に大きな違いはなかった（2.7.1.3.2）。これらの結果から、食前投与では食後投与と比較してTAK-385未変化体の血中濃度を高く維持できると考えられ、本剤40 mgの食前投与により実施したCCT-001試験、CCT-002試験及び3008試験では、子宮筋腫患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認された。

以上より、本剤の投与時期は「食前」とした。

2）初回投与時期

本剤のウサギを用いた胚・胎児発生に関する非臨床試験では、本剤8 mg/kg/日以上の投与により着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少がみられたことから、本剤の妊婦に対する投与は禁忌としている（1.8.4.7.1）。通常ヒトでは、月経期を経て月経周期6日目頃から増殖期に移行し、その後妊娠可能な状態となることから[13]、妊婦に対して投与禁忌の本剤は、月経により妊娠していないことが確認され、さらに妊娠可能な状態となる前に投与を開始する必要があると考えられる。また、通常ヒトでは、月経期に低下しているエストロゲン及びプロゲステロンが増殖期及び分泌期で増加することから[13]、性ホルモンの分泌を抑制することで治療効果を発揮する本剤は、増殖期移行前に投与を開始することで速やかな効果の発現が期待される。

CCT-001試験、CCT-002試験及び3008試験では、本剤40 mg投与を月経周期1～5日目に開始し、子宮筋腫患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認された。

以上より、本剤の初回投与時期は「月経周期1～5日目」とした。

2.7.3.4.1.2 用量

（1）有効性

CCT-001試験では、過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象に本剤10、20及び40 mgを1日1回食前に投与したときの有効性を、プラセボを対照に比較検討した。主要評価項目である「治

験薬投与6週後から12週後までのPBACスコア合計点が10点未満である症例の割合」について、本剤各群のプラセボ群に対する優越性が確認された。また、その割合は本剤の投与量の増加に伴い高くなり、本剤40 mg群で最も高かった。副次評価項目である他の評価時点で経血量の減少がみられた被験者の割合、血中Hb量、筋腫核及び子宮体積、疼痛症状並びにUFS-QOLでも、同様の改善が確認された。

CCT-002試験では、過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象に本剤40 mgを1日1回食前に投与したときの有効性を、リュープリンを対照に比較検討した。主要評価項目である「治験薬投与6週後から12週後までのPBACスコア合計点が10点未満である症例の割合」について、本剤40 mg群のリュープリン群に対する非劣性が検証された。副次評価項目である他の評価時点で経血量の減少がみられた被験者の割合、血中Hb量、筋腫核及び子宮体積、疼痛症状並びにUFS-QOLについても、リュープリン群と同程度の改善が確認された。

3008試験では、疼痛症状を伴う子宮筋腫患者を対象に本剤40 mgを1日1回食前に投与したときの有効性を、プラセボ群を対照に比較検討した。主要評価項目である「治験薬投与終了前28日間におけるNRSスコア最大値が1点以下である症例の割合」は、プラセボ群と比較して本剤40 mg群で有意に高かった。

（2）安全性

有害事象について、子宮筋腫患者を対象とした3試験（CCT-001試験、CCT-002試験及び3008試験）及び子宮筋腫と同じ性ホルモン依存性の良性疾患である子宮内膜症患者を対象とした国内第2相子宮内膜症長期継続投与試験（以下、OCT-101試験）の各試験成績及びこれらの試験成績を併合して評価した。有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で高く、本剤20 mg以上の投与群では大きな違いはなかった。また、本剤40 mg群での発現頻度はリュープリン群と同程度であった（2.7.4.2.1）。本剤40 mg群ではプラセボ群と比較して、本剤の薬理作用に基づくものと考えられるほてり、不正子宮出血、月経過多及び多汗症が比較的多くみられた（2.7.4.2.1.1）。これらの有害事象は一部を除き、発現頻度はリュープリン群と比較して同程度又は低く、程度も軽度又は中等度であり、本剤40 mgの安全性に大きな問題はなく忍容性は良好であった（2.7.4.2.1.4）。

骨密度について、CCT-001試験では、本剤の投与量の増加に伴い骨密度の減少がみられたものの、本剤40 mg群の変化率は過去に報告されたリュープロレリン酢酸塩1.88 mg投与時の変化率[14]と比較して同程度又は小さかった。CCT-002試験では、骨密度の減少は本剤40 mg群及びリュープリン群で大きな違いはなかった。これらの結果は、OCT-101試験でも同様であった（2.7.4.4.3）。また、骨密度の減少に関連する有害事象の発現頻度は、本剤40 mg群とリュープリン群で大きな違いはなかった（2.7.4.2.1.4）。

月経回復について、CCT-001試験、CCT-002試験及び3008試験では、妊娠、治療方法の変更又は閉経等に至った一部の症例を除き全例で確認された。月経回復までの期間の中央値はプラセボ群で17.5～19.0日、本剤40 mg群で35.0～37.0日、リュープリン群で65.0日であり、本剤40 mg群ではリュープリン群と比較して短かった。この結果は、OCT-101試験でも同様であった（2.7.4.4.6）。

（3）薬力学的作用

CCT-001 試験において、血清中 E_2 濃度は治療期を通して、本剤の投与量の増加に伴い低下する傾向がみられ、本剤 40 mg 群では投与 2 週後に 0.0 pg/mL（定量下限未満）まで低下し、その後投与 12 週後まで持続した（2.7.2.2.2.2）。一方、本剤 10 及び 20 mg 群では血清中 E_2 濃度の変化に被験者間でのばらつきが大きく、本剤 40 mg 群でみられた閉経レベル（20 pg/mL 以下）[15]への一貫した低下は認められなかった。

CCT-002 試験では、本剤 40 mg 群の血清中 E_2 濃度は、投与 2 週後から閉経レベルまで低下し、投与 24 週後まで低値が持続し、投与 12 週及び 24 週後における血清中 E_2 濃度はリュープリン群と同程度であった（2.7.2.3.8）。

また、3008 試験においても、本剤 40 mg 群の血清中 E_2 濃度推移は、CCT-002 試験の結果と同様であった（2.7.2.3.8）。

これらの結果は、各試験で認められた本剤の有効性及びその用量反応関係を支持するものと考えられた。

以上より、本剤の臨床用量は安全性に大きな問題なく、最大かつリュープリンと同様の子宮筋腫症状の改善作用を示す「40 mg」とした。

2.7.3.4.2 特別な集団における投与量の調整

（1）肝機能障害患者

軽度又は中等度肝機能障害患者及び肝機能が正常な健康成人男女 24 例を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を、非盲検、並行群間比較試験により検討した結果（海外第 1 相肝機能障害患者対象試験：MVT-601-1002 試験）、TAK-385 未変化体の AUC_{last}、C_{max} 及び t_{max} は肝機能が正常な健康成人と軽度又は中等度の肝機能障害患者で同程度であった。また、TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと肝機能の間に、統計学的に有意な関連性はみられなかった。安全性について、健康被験者と軽度又は中等度の肝機能障害患者に本剤 40 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった（2.7.2.3.5）。

以上より、肝機能に応じた投与量の調整は不要と考えた。

（2）腎機能障害患者

重度の腎機能障害者及び腎機能が正常な健康成人男女 16 例を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を、非盲検、並行群間比較試験により検討した結果（海外第 1 相腎機能障害患者対象試験：MVT-601-1003 試験）、TAK-385 未変化体の AUC_{last} は、腎機能が正常な健康成人と比較して重度の腎機能障害患者で 1.5～2 倍高く、C_{max} 及び $t_{1/2z}$ は腎機能が正常な健康成人と重度の腎機能障害患者で同程度であった。また、TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと腎機能の間に、統計学的に有意な関連性はみられなかった。安全性について、健康被験者と重度の腎機能障害患者に本剤 40 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった（2.7.2.3.5）。

以上より、腎機能に応じた投与量の調整は不要と考えた。

（3）高齢者

適応症（子宮筋腫）の特性から、本剤は高齢者（65 歳以上）への投与を想定していない。

（4）小児

適応症（子宮筋腫）の特性から、本剤は小児への投与を想定していない。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

効果の持続、耐薬性について、過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象に本剤 40 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与した CCT-002 試験及び疼痛症状を伴う子宮筋腫患者を対象に本剤 40 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与した 3008 試験の結果を用いて検討した。

CCT-002 試験及び 3008 試験における治験薬投与日数を、それぞれ表 2.7.3.5-1 及び表 2.7.3.5-2 に示した。治験薬投与日数の平均値（標準偏差）は、CCT-002 試験で 160.4（26.61）日、3008 試験で 81.8（11.06）日であった。

表 2.7.3.5-1　治験薬投与日数（安全性データの解析対象集団）（CCT-002 試験）

	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)	計 (n=280)
治験薬投与日数〔例数（%）〕			
1 日≤ - ≤14 日	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
15 日≤ - ≤42 日	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
43 日≤ - ≤84 日	6 (4.3)	2 (1.4)	8 (2.9)
85 日≤ - ≤168 日	83 (60.1)	83 (58.5)	166 (59.3)
169 日≤	46 (33.3)	57 (40.1)	103 (36.8)
治験薬投与日数（日）			
平均値（標準偏差）	157.5 (31.79)	163.1 (20.10)	160.4 (26.61)

治験総括報告書 Table 12.a（5.3.5.1-2）を一部改変
リュープリン：リュープロレリン注

表 2.7.3.5-2　治験薬投与日数（安全性データの解析対象集団）（3008 試験）

	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)	計 (n=65)
治験薬投与日数〔例数（%）〕			
1 日≤ - ≤14 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15 日≤ - ≤42 日	1 (3.0)	1 (3.1)	2 (3.1)
43 日≤ - ≤84 日	18 (54.5)	20 (62.5)	38 (58.5)
85 日≤	14 (42.4)	11 (34.4)	25 (38.5)
治験薬投与日数（日）			
平均値（標準偏差）	83.1 (10.18)	80.4 (11.90)	81.8 (11.06)

治験総括報告書 Table 12.a（5.3.5.1-3）を一部改変

CCT-002 試験では、本剤 40 mg 群の PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合は、治験薬投与 2 週後から 6 週後までで 64.2%、治験薬投与 6 週後から 12 週後までで 82.2%、治験薬投与 18 週後から 24 週後までで 84.1%であり、治験薬投与 18 週後から 24 週後までと治験薬投与 6 週後から 12 週後までは同程度であった（表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-6）。また、本剤 40 mg 群の血中 Hb 量のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、投与 4 週後

で 0.79（0.763） g/dL、投与 12 週後で 1.38（1.134） g/dL、投与 24 週後で 1.56（1.281） g/dL であり、血中 Hb 量は投与 24 週後まで上昇傾向が継続した（表 2.7.3.3-26）。

3008 試験では、本剤 40 mg 群の NRS スコアの最大値が 1 点以下である症例の割合は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで 24.2%、治験薬投与 29 日目から 56 日目までで 45.5%及び治験薬投与 57 日目から 84 日目までで 59.4%であり、治療期を通して増加傾向が継続した（表 2.7.3.3-14）。

また、有効性を支持する本剤の薬力学的作用を検討するため本剤 40 mg 群の血清中 E_2 濃度を測定した結果、CCT-002 試験では、投与 2 週後から低下し、投与 24 週後まで低値が持続した（2.7.6.13）。3008 試験では、投与 4 週後から低下し、投与 12 週後まで低値が持続した（2.7.6.14）。

以上より、本剤を長期間投与した場合でも、効果は持続し、耐薬性は生じないと考えられた。

なお、本剤は子宮筋腫患者に対して 6 ヵ月を超える投与を想定していないため、6 ヵ月を超える効果の持続、耐薬性については検討しなかった。

2.7.3.6 参考文献

[1] Herman MC, Mak N, Geomini PM, Winkens B, Mol BW, Bongers MY; International Heavy Menstrual Bleeding IPD Meta-analysis Collaborative Group. Is the Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PBAC) score associated with treatment outcome after endometrial ablation for heavy menstrual bleeding? A cohort study. BJOG. 2017;124(2):277-82.

[2] Herman MC, Mol BW, Bongers MY. Diagnosis of heavy menstrual bleeding. Womens Health (Lond). 2016;12(1):15-20.

[3] Zakherah MS, Sayed GH, El-Nashar SA, Shaaban MM. Pictorial blood loss assessment chart in the evaluation of heavy menstrual bleeding: diagnostic accuracy compared to alkaline hematin. Gynecol Obstet Invest. 2011;71(4):281-4.

[4] Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br J Obstet Gynaecol 1990;97(8):734-9.

[5] BioSpace.com. Repros Therapeutics Inc.'s Proellex Shows Statistically Significant Improvement in Primary Endpoint in Phase 2 Trial in the Treatment of Uterine Fibroids. [published 2007 Apr 3; cited 2018 Jan 19]. Available from: https://www.biospace.com/article/releases/repros-therapeutics-inc-s-proellex-shows-statistically-significant-improvement-in-primary-endpoint-in-phase-2-trial-in-the-treatment-of-uterine-fibro/?keywords=repros+therapeutics.

[6] Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N Engl J Med. 2012;366(5):421-32.

[7] Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain. 2005;113 (1-2):9-19.

[8] Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. Obstet Gynecol. 2002;99(2):290-300.

[9] Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. Pharmacoeconomics. 1993;4(5):353-65.

[10] 鈴木彩子、藤井信吾．研修コーナー、E 婦人科疾患の診断・治療・管理、8 腫瘍と類腫瘍、3)子宮の腫瘍・類腫瘍、(1)子宮筋腫．日本産科婦人科学会雑誌．日本産科婦人科学会．2009;61(5):N-145-50.

[11] 百枝幹雄．子宮筋腫・子宮内膜症・子宮腺筋症　診療マニュアル．診断と治療社．2013.

[12] リュープリン注射用　再審査申請資料概要．2000.

[13] 医療情報科学研究所編．病気がみえる vol.9 婦人科・乳腺外科．メディックメディア．2017.

[14] リュープリン注射用　製造承認事項一部変更承認申請書　添付資料概要（閉経期前乳癌及び子宮筋腫効能追加申請）:181-2.

[15] 日本産科婦人科学会、日本婦人科医会編．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事務局．2014.

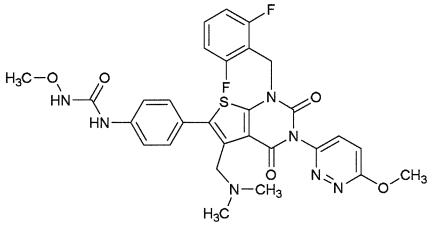
2.7.3.7 付録

該当せず

目次

略号一覧表 2
2.7.4 臨床的安全性 4
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
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 13
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的及びその他の特性 18
2.7.4.2 有害事象 28
2.7.4.2.1 有害事象の解析 28
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 82
2.7.4.3 臨床検査値の評価 82
2.7.4.3.1 肝機能検査値 83
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 89
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重 89
2.7.4.4.2 心電図 89
2.7.4.4.3 骨密度 91
2.7.4.4.4 骨代謝マーカー 93
2.7.4.4.5 リン脂質（di-22:6-BMP） 97
2.7.4.4.6 月経回復までの期間 99
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 102
2.7.4.5.1 内因性要因 102
2.7.4.5.2 外因性要因 104
2.7.4.5.3 薬物相互作用 104
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 105
2.7.4.5.5 過量投与 105
2.7.4.5.6 薬物乱用 105
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 106
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 106
2.7.4.6 市販後データ 106
2.7.4.7 参考文献 107

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAK-385	Relugolix レルゴリクス		原薬

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ALP	alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration（0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度時間曲線下面積）
BAP	bone-specific alkaline phosphatase
BMI	body mass index（体格指数）
BMP	bis (monoacylglycerol) phosphate〔ビス（モノアシルグリセロ）リン酸〕
C_{max}	maximum observed concentration〔最高血漿中濃度（実測値）〕
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
GnRH	gonadotropine-releasing hormone（ゴナドトロピン放出ホルモン）
HbA1c	glycated hemoglobin（ヘモグロビン A1c）
hERG	human ether-a-go-go related gene
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
LDH	lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
LLT	Lowest Level Term（下層語）
MAV	Markedly Abnormal Values
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NRS	numerical rating scale
NTx	(serum) type I collagen cross-linked N-telopeptide
PBAC	pictorial blood loss assessment chart
P-gp	P-glycoprotein（P-糖蛋白質）
PT	preferred term（基本語）
QTc	corrected QT（補正 QT 間隔）
QTcB	QT interval with Bazett correction method（Bazett 式で補正した QT 間隔）
QTcF	QT interval with Fridericia correction method（Fridericia 式で補正した QT 間隔）
QTcI	individual QT interval correction（被験者ごとの補正法で補正した QT 間隔）
SOC	system organ class（器官別大分類）
t_{max}	time of first occurrence of Cmax（最高血漿中濃度到達時間）

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 安全性評価に使用した臨床試験

TAK-385（以下、本剤）の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1、表 2.7.4.1-2、表 2.7.4.1-3 及び表 2.7.4.1-4 に示した。

子宮筋腫患者に対する本剤の安全性を評価する主要な臨床試験は、子宮筋腫患者を対象とした国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（以下、CCT-001 試験）、国内第 3 相子宮筋腫検証試験（以下、CCT-002 試験）及び国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（以下、3008 試験）に加え、子宮内膜症患者を対象とした国内第 2 相子宮内膜症用量設定試験（以下、CCT-101 試験）及び国内第 2 相子宮内膜症長期継続投与試験（以下、OCT-101 試験）とした。子宮内膜症と子宮筋腫の病態は異なるもののいずれも性ホルモン依存性の良性疾患であること、また、子宮内膜症患者を対象とした臨床試験は子宮筋腫患者を対象とした上記 3 試験と同じ閉経前女性患者を対象としていること、さらに、子宮内膜症と子宮筋腫はともに女性の性成熟期に好発する疾患であり患者の年齢に大きな違いはないこと[1][2]から、子宮内膜症患者を対象とした臨床試験も、子宮筋腫患者に対する本剤の安全性評価に含めることとした。なお、OCT-101 試験は CCT-101 試験の長期継続投与試験であり、その安全性評価には CCT-101 試験の情報も含まれているため、主に OCT-101 試験の結果を用いて評価することとした。

健康成人及び特別な患者集団に対する本剤の安全性は、国内外で実施した臨床薬理試験 9 試験〔国内第 1 相単回・反復投与試験（以下、CPH-001 試験）、海外第 1 相 QT/QTc 評価試験（以下、106 試験）、海外第 1 相吸収・分布・代謝・排泄試験（以下、1009 試験）、国内第 1 相エリスロマイシンとの薬物相互作用試験（以下、CPH-010 試験）、海外第 1 相フルコナゾール又はアトルバスタチンとの薬物相互作用試験（以下、C27005 試験）、海外第 1 相リファンピシンとの薬物相互作用試験（以下、MVT-601-1004 試験）、国内第 1 相申請製剤の食事の影響試験（以下、1011 試験）、海外第 1 相肝機能障害患者対象試験（以下、MVT-601-1002 試験）及び海外第 1 相腎機能障害患者対象試験（以下、MVT-601-1003 試験）〕により評価した。

その他、参考資料として海外臨床薬理試験 2 試験〔海外第 1 相単回・反復投与試験（以下、101 試験）及び海外第 1 相 CYP 指標薬との薬物相互作用試験（以下、102 試験）〕及び前立腺癌患者を対象とした臨床試験 3 試験〔国内第 1 相前立腺癌用量探索試験（以下、TB-AK160108 試験）及び海外第 2 相前立腺癌群間比較試験 2 試験（以下、C27002 試験及び C27003 試験）〕を参考資料として含めた。前立腺癌患者を対象とした試験は、前述した試験と比較して本剤の高用量が投与されていること、高齢の被験者が組み入れられていること及び本剤の潜在的リスクであるリン脂質症の探索的なバイオマーカーであるビス（モノアシルグリセロ）リン酸（BMP）を評価していることから、参考資料として本剤の安全性評価に用いた。

本剤の安全性評価に用いた臨床試験の試験デザインの詳細は 2.7.6 に示した。

表 2.7.4.1-1　健康成人及び特別な患者集団を対象とした臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 ［相、試験区分］	地域	対象	試験デザイン	目的	用法・用量	被験者数 [1)]	投与期間	添付資料番号
CPH-001 試験 単回・反復投与試験 ［第 1 相、評価］	国内	健康成人	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー （ステップ 7）	本剤単回投与及び反復投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用の検討並びに本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	単回投与： TAK-385 1、5、10、20、40、80 mg 又はプラセボを単回投与 食事の影響： TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 8 に単回投与 反復投与： TAK-385 10、20、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復投与	単回投与：72 例 食事の影響： 24 例 反復投与：48 例	単回投与：1 日 食事の影響： 2 日 反復投与：14 日	5.3.3.1-1
106 試験 QT/QTc 評価試験 ［第 1 相、評価］	海外	健康成人	無作為化 二重盲検（モキシフロキサシンは非盲検） 並行群間比較 プラセボ及び陽性対照	本剤単回投与時の心室再分極の指標である QT/QTc 間隔に及ぼす影響の検討	TAK-385 60、360 mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を単回投与	280 例	1 日	5.3.3.1-2
1009 試験 吸収・分布・代謝・排泄試験 ［第 1 相、評価］	海外	健康成人	非盲検 2 パート	[^{14}C]-TAK-385 経口投与時の吸収、分布、代謝及び排泄の検討並びに本剤単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティの検討	パート 1： [^{14}C]-TAK-385 80 mg 水溶液〔4.7 MBq（127 μCi）以下〕を単回経口投与 パート 2： TAK-385 80 mg の単回経口投与 1.75 時間後に [^{14}C]-TAK-385 80 μg 水溶液〔37.0 kBq（1000 nCi）以下〕を 15 分間静脈内投与	パート 1：6 例 パート 2：6 例	1 日	5.3.3.1-3
MVT-601-1002 試験 肝機能障害患者対象試験 ［第 1 相、評価］	海外	肝機能障害患者／健康成人	非盲検 並行群間比較	軽度及び中等度肝機能障害患者での薬物動態の検討	TAK-385 40 mg を単回投与	24 例	1 日	5.3.3.3-1

5

表 2.7.4.1-1　健康成人及び特別な患者集団を対象とした臨床試験一覧（続き）

試験番号 試験の種類 ［相、試験区分］	地域	対象	試験デザイン	目的	用法・用量	被験者数 [1)]	投与期間	添付資料番号
MVT-601-1003 試験 腎機能障害患者対象試験 ［第 1 相、評価］	海外	腎機能障害患者／健康成人	非盲検 並行群間比較	重度腎機能障害患者での薬物動態の検討	TAK-385 40 mg を単回投与	16 例	1 日	5.3.3.3-2
CPH-010 試験 エリスロマイシンとの薬物相互作用試験 ［第 1 相、評価］	国内	健康成人	非盲検	本剤単回投与時の薬物動態に及ぼすエリスロマイシン反復投与の影響の検討	TAK-385 20 mg を Day 1 及び Day 15 に単回投与 エリスロマイシン 300 mg を 1 日 4 回 10 日間反復投与（Day 10～Day 19）	20 例	TAK-385： 2 日 エリスロマイシン： 10 日	5.3.3.4-1
C27005 試験 フルコナゾール又はアトルバスタチンとの薬物相互作用試験 ［第 1 相、評価］	海外	健康成人	非無作為化 非盲検 fixed-sequence 2 アーム	本剤単回投与時の薬物動態に及ぼすフルコナゾール又はアトルバスタチン反復投与の影響の検討	アーム 1： TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 10 に単回投与 フルコナゾール 400 mg を Day 6 に単回投与 フルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与（Day 7～Day 14） アーム 2： TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 10 に単回投与 アトルバスタチン 80 mg を 1 日 1 回 9 日間反復投与（Day 6～Day 14）	アーム 1：20 例 アーム 2：20 例	アーム 1： TAK-385： 2 日 フルコナゾール： 9 日 アーム 2： TAK-385： 2 日 アトルバスタチン： 9 日	5.3.3.4-2
MVT-601-1004 試験 リファンピシンとの薬物相互作用試験 ［第 1 相、評価］	海外	健康成人	非盲検 single-sequence クロスオーバー	本剤単回投与時の薬物動態に及ぼすリファンピシン反復投与の影響の検討	TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 13 に単回投与 リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 12 日間反復投与（Day 6～Day 17）	18 例	TAK-385： 2 日 リファンピシン： 12 日	5.3.3.4-3
1011 試験 申請製剤の食事の影響試験 ［第 1 相、評価］	国内	健康成人	無作為化 非盲検 クロスオーバー	TAK-385 申請製剤を単回経口投与した時の食事の影響の検討	TAK-385 40 mg を単回投与（3 期）	12 例	3 日	5.3.4.1-1

6

表 2.7.4.1-1　健康成人及び特別な患者集団を対象とした臨床試験一覧（続き）

試験番号 試験の種類 ［相、試験区分］	地域	対象	試験デザイン	目的	用法・用量	被験者数 [1)]	投与期間	添付資料番号
101 試験 単回・反復投与試験 ［第 1 相、参考］	海外	健康成人	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー （コホート 7）	本剤単回投与及び反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用の検討並びに本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	単回投与： TAK-385 1、5、10、20、40、80 mg 又はプラセボを単回投与 食事の影響： TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 7 に単回投与 反復投与： TAK-385 10、20、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復投与	単回投与：72 例 食事の影響：12 例 反復投与：36 例	単回投与：1 日 食事の影響：2 日 反復投与：14 日	5.3.3.1-4
102 試験 CYP 指標薬との薬物相互作用試験 ［第 1 相、参考］	海外	健康成人	非盲検 single-sequence	CYP 指標薬単回投与時の薬物動態に及ぼす本剤反復投与の影響の検討	TAK-385 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与（Day 4～Day 10） Indiana drug cocktail を Day 1 及び Day 10 に単回投与	16 例	TAK-385： 7 日 Indiana drug cocktail： 2 日	5.3.3.4-4

CYP：チトクローム P450、QTc：補正 QT 間隔

1)　被験者数はいずれも安全性データの解析対象集団。

7

表 2.7.4.1-2　子宮筋腫患者を対象とした臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 ［相、試験区分］	地域	対象	試験デザイン	目的	用法・用量	被験者数 1)	投与期間	添付資料番号
CCT-001 試験 用量設定試験 ［第 2 相、評価］	国内	子宮筋腫患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	本剤 10、20 及び 40 mg 経口投与時の有効性及び安全性の検討	TAK-385 10、20、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与	214 例	12 週間	5.3.5.1-1
CCT-002 試験 検証試験 ［第 3 相、評価］	国内	子宮筋腫患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 リュープリン対照	本剤 40 mg 経口投与及びリュープリン皮下投与時の有効性及び安全性の比較	TAK-385 40 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与 リュープリン 1.88 又は 3.75 mg を 4 週に 1 回 24 週間皮下投与	280 例	24 週間	5.3.5.1-2
3008 試験 疼痛試験 ［第 3 相、評価］	国内	子宮筋腫患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	本剤 40 mg 及びプラセボ経口投与時の疼痛に対する有効性及び安全性の比較	TAK-385 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与	65 例	12 週間	5.3.5.1-3

リュープリン：リュープロレリン酢酸塩

1)　被験者数はいずれも安全性データの解析対象集団。

8

表 2.7.4.1-3　子宮内膜症患者を対象とした臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 ［相、試験区分］	地域	対象	試験デザイン	目的	用法・用量	被験者数 [1]	投与期間	添付資料番号
CCT-101 試験 [2] 子宮内膜症用量設定試験 ［第 2 相、評価］	国内	子宮内膜症患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	本剤 10、20 及び 40 mg 経口投与時の有効性及び安全性の検討	TAK-385 10、20、40 mg 又は TAK-385 プラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与及びリュープリンプラセボを 4 週に 1 回 12 週間皮下投与 TAK-385 プラセボを 1 日 1 回 12 週間反復経口投与及びリュープリン 3.75 mg を 4 週に 1 回 12 週間皮下投与	483 例	12 週間	5.3.5.4-1
OCT-101 試験 [2] 子宮内膜症長期継続投与試験 ［第 2 相、評価］	国内	子宮内膜症患者	多施設共同 非盲検 長期継続投与	本剤 10、20 及び 40 mg 長期継続投与時の安全性及び有効性の検討	TAK-385 10、20、40 mg 又は TAK-385 プラセボを 1 日 1 回 24 週間反復経口投与及びリュープリンプラセボを 4 週に 1 回 24 週間皮下投与 TAK-385 プラセボを 1 日 1 回 24 週間反復経口投与及びリュープリン 3.75 mg を 4 週に 1 回 24 週間皮下投与	483 例	24 週間 [3]	5.3.5.4-2

リュープリン：リュープロレリン酢酸塩

1)　被験者数はいずれも安全性データの解析対象集団。

2)　OCT-101 試験は CCT-101 試験の長期投与継続試験である。OCT-101 試験には CCT-101 試験の期間のデータが含まれているため、併合解析では OCT-101 試験のデータを使用した。

3)　CCT-101 試験の治療期の治験薬投与開始日（Visit 3）から起算した。

9

表 2.7.4.1-4　前立腺癌患者を対象とした臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 ［相、試験区分］	地域	対象	試験デザイン	目的	用法・用量	被験者数 1)	投与期間	添付資料番号
TB-AK160108 試験 前立腺癌用量探索試験 ［第 1 相、参考］	国内	前立腺癌患者	多施設共同 非盲検	本剤の忍容性、安全性、薬物動態及び有効性の検討	パート A コホート 1：TAK-385 320 mg（Day 1）、80 mg（Day 2～Day 28）を 1 日 1 回反復経口投与 コホート 2：TAK-385 320 mg（Day 1）、120 mg（Day 2～Day 28）を 1 日 1 回反復経口投与 コホート 3：TAK-385 320 mg（Day 1）、160 mg（Day 2～Day 28）を 1 日 1 回反復経口投与 コホート 4：TAK-385 360 mg（Day 1）、120 mg（Day 2～Day 28）を 1 日 1 回反復経口投与 パート B TAK-385 320 mg（Day 1）、80 mg 又は 120 mg（Day 2 以降）を 1 日 1 回 48～96 週間反復経口投与	パート A：13 例 パート B：30 例	パート A：28 日 パート B：48 週間（最長 96 週間）	5.3.5.4-3
C27002 試験 前立腺癌群間比較試験 ［第 2 相、参考］	海外	前立腺癌患者	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間比較 リュープリン対照	本剤の安全性及び有効性の検討	TAK-385 80 又は 120 mg（Day 1 は 320 mg）を 1 日 1 回 48 週間（最長 96 週間）反復経口投与 リュープリン 22.5 mg を 12 週に 1 回 48 週間皮下投与	134 例	48 週間（最長 96 週間）	5.3.5.4-4
C27003 試験 前立腺癌群間比較試験 ［第 2 相、参考］	海外	前立腺癌患者	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間比較 デガレリクス対照	本剤の安全性及び有効性の検討	TAK-385 120 mg（Day 1 は 320 mg）を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与 デガレリクス酢酸塩 240 mg を Day 1 に皮下投与、その後 80 mg を 4 週に 1 回 24 週間皮下投与	103 例	24 週間	5.3.5.4-5

リュープリン：リュープロレリン酢酸塩

1)　被験者数はいずれも安全性データの解析対象集団。

10

2.7.4.1.1.2 安全性に関する併合解析

併合解析に用いた臨床試験の内訳を表 2.7.4.1-5 に示した。

本剤は、現時点でいずれの国でも上市されておらず投与経験が限られており、発現頻度の低い事象に関してはより多くの被験者での検討が必要であることから、「有害事象の概要及び発現頻度」、「その他の重要な有害事象」並びに「臨床検査（肝機能検査値）」等は、子宮筋腫患者を対象とした 3 試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験）及び子宮内膜症患者を対象とした OCT-101 試験の成績を併合して評価した。これらの試験では対象患者が異なるものの、いずれの疾患も性ホルモン依存性の良性疾患であること、いずれの試験も閉経前女性患者を対象としていること、子宮筋腫と子宮内膜症の好発年齢に大きな違いがないこと（2.7.4.1.1.1）等から、併合して評価することは可能と考えられた。また、試験間で選択除外基準は類似しており、有害事象の定義、収集方法、因果関係及び程度の判定方法も同様であった。

なお、併合解析の結果を解釈する際には、2 つの異なる疾患が含まれていること、試験によって投与期間が異なること、リュープロレリン酢酸塩を投与した群（以下、リュープリン群）については異なる用量（1.88 及び 3.75 mg）が投与された被験者が含まれていることを考慮する必要がある。

表 2.7.4.1-5　併合解析の内訳

投与群	合計被験者数	試験	投与期間	被験者数 [1)]
TAK-385 10 mg	151 例	CCT-001 試験	12 週間	48 例
		OCT-101 試験	24 週間	103 例
TAK-385 20 mg	155 例	CCT-001 試験	12 週間	55 例
		OCT-101 試験	24 週間	100 例
TAK-385 40 mg	328 例	3008 試験	12 週間	33 例
		CCT-001 試験	12 週間	54 例
		CCT-002 試験	24 週間	138 例
		OCT-101 試験	24 週間	103 例
プラセボ	186 例	3008 試験	12 週間	32 例
		CCT-001 試験	12 週間	57 例
		OCT-101 試験	24 週間	97 例
リュープリン [2)]	222 例	CCT-002 試験	24 週間	142 例
		OCT-101 試験	24 週間	80 例

リュープリン：リュープロレリン酢酸塩

1)　安全性データの解析対象集団

2)　OCT-101 試験では 3.75 mg を 4 週間に 1 回投与、CCT-002 試験では 1.88 又は 3.75 mg を 4 週間に 1 回投与した。

2.7.4.1.1.3 安全性評価計画

本剤の安全性は、国内外で実施した評価資料 14 試験の結果を踏まえて評価した。また、一部の項目では、参考資料である 5 試験の結果も用いて評価した。安全性評価に用いた主な臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-6 に示した。

なお、本剤は 6 ヵ月を超える投与を想定していないため、6 ヵ月を超える長期投与試験は実施していない。

表 2.7.4.1-6　安全性評価に用いた主な臨床試験の一覧

評価項目	主な臨床試験
曝露量、 人口統計学的及び他の基準値の特性、 有害事象の概要及び発現頻度、 臨床検査値（肝機能検査値）	CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験、CCT-101 試験、 OCT-101 試験、併合解析
死亡、その他の重篤な有害事象	CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験、CCT-101 試験、 OCT-101 試験、CPH-001 試験、106 試験、1009 試験、 CPH-010 試験、C27005 試験、MVT-601-1004 試験、 1011 試験、MVT-601-1002 試験、MVT-601-1003 試験
その他の重要な有害事象 （中止に至った有害事象、本剤投与で注目すべき有害事象）	CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験、CCT-101 試験、 OCT-101 試験、併合解析
臨床検査値、バイタルサイン	CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験、CCT-101 試験、 OCT-101 試験
その他の安全性評価項目	該当項目の観察又は評価を実施した試験

（1）解析対象集団

いずれの試験でも、本剤の安全性評価は「安全性データの解析対象集団」を対象とした。「安全性データの解析対象集団」は、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者とした。

（2）有害事象

当該資料で使用する有害事象とは、試験期間中に単盲検下での投与がある CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験、CCT-101 試験及び OCT-101 試験では「治療期用治験薬投与開始後に発現した有害事象」、それ以外の試験では「治験薬投与開始後に発現した事象、又は合併症／現病歴が悪化した事象」とした。個々の試験における定義の詳細は、各試験の 2.7.6 に記載した。

1）因果関係

有害事象の治験薬との因果関係は、CPH-001 試験、101 試験及び 102 試験を除く 16 試験では、「関連なし」又は「関連あり」の 2 分類で評価し、「関連あり」と判定された場合に「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として評価した。CPH-001 試験、101 試験及び 102 試験では、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 分類で評価し、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として評価した。

2）程度

有害事象の程度は、前立腺癌患者を対象とした 3 試験（TB-AK160108 試験、C27002 試験及び C27003 試験）を除く 16 試験では、「軽度」、「中等度」、「高度」の 3 段階で評価した。TB-AK160108 試験、C27002 試験及び C27003 試験では、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE） version[redacted]の Grade 1～5 の 5 段階で評価した。なお、NCI CTCAE version[redacted]に該当する項目がない有害事象は、別途定めた Grade 1～5 の 5 段階で評価した。

3）Medical Dictionary for Regulatory Activities

各試験で使用した Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）のバージョンは、各試験の 2.7.6 に示した。併合解析では、併合する試験の有害事象を MedDRA/J version [redacted] で読み替えて集計した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

CCT-001 試験での曝露状況を表 2.7.4.1-7 に示した。

CCT-001 試験では、プラセボ群 57 例、本剤 10 mg 群 48 例、本剤 20 mg 群 56 例、本剤 40 mg 群 55 例に治験薬が投与された。このうち重大な GCP 違反が判明した 2 例（本剤 20 mg 群 1 例、本剤 40 mg 群 1 例）を除く 214 例を安全性データの解析対象集団とした。治療期用治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 82.0（5.37）日、本剤 10 mg 群で 82.5（6.37）日、本剤 20 mg 群で 82.2（9.78）日、本剤 40 mg 群で 83.0（3.56）日であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。

治療期用治験薬の服薬率の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 99.68（0.722）%、本剤 10 mg 群で 99.55（1.214）%、本剤 20 mg 群で 99.41（1.645）%、本剤 40 mg 群で 99.84（0.469）% であった。投与群間に大きな違いはみられず、服薬率はいずれの投与群でも 99%以上であった。

表 2.7.4.1-7　曝露状況（安全性データの解析対象集団）（CCT-001 試験）

		TAK-385			
	プラセボ (n=57)	10 mg (n=48)	20 mg (n=55)	40 mg (n=54)	計 (n=214)
治験薬投与日数（日）					
平均値（標準偏差）	82.0 (5.37)	82.5 (6.37)	82.2 (9.78)	83.0 (3.56)	82.4 (6.64)
中央値	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
最小値, 最大値	60, 90	46, 90	25, 91	77, 91	25, 91
治験薬投与日数〔例数（%）〕					
1 日≤ - ≤14 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15 日≤ - ≤42 日	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.5)
43 日≤ - ≤84 日	46 (80.7)	38 (79.2)	34 (61.8)	35 (64.8)	153 (71.5)
85 日≤	11 (19.3)	10 (20.8)	20 (36.4)	19 (35.2)	60 (28.0)
服薬率（%）					
平均値（標準偏差）	99.68 (0.722)	99.55 (1.214)	99.41 (1.645)	99.84 (0.469)	99.62 (1.109)
中央値	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
最小値, 最大値	96.3, 100.0	94.4, 100.0	90.1, 100.0	97.6, 100.0	90.1, 100.0
服薬率〔例数（%）〕					
<80%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
80%≤ - <90%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
90%≤	57 (100.0)	48 (100.0)	55 (100.0)	54 (100.0)	214 (100.0)

治験総括報告書 Table 11.d、Table 12.a（5.3.5.1-1）を一部改変

国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

CCT-002 試験での曝露状況を表 2.7.4.1-8 に示した。

CCT-002 試験では、本剤 40 mg 群 138 例及びリュープリン群 142 例に治験薬が投与された。

治療期用治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 157.5（31.79）日、リュープリン群で 163.1（20.10）日であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。

治療期用治験薬の服薬率の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 99.48（1.095）%、リュープリン群で 99.37（1.633）%であった。投与群間に大きな違いはみられず、服薬率はいずれの投与群でも 99%以上であった。

表 2.7.4.1-8　曝露状況（安全性データの解析対象集団）（CCT-002 試験）

	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)	計 (n=280)
治験薬投与日数（日）			
平均値（標準偏差）	157.5 (31.79)	163.1 (20.10)	160.4 (26.61)
中央値	167.5	168.0	168.0
最小値, 最大値	7, 175	48, 176	7, 176
治験薬投与日数〔例数（%）〕			
1 日≤ - ≤14 日	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
15 日≤ - ≤42 日	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
43 日≤ - ≤84 日	6 (4.3)	2 (1.4)	8 (2.9)
85 日≤ - ≤168 日	83 (60.1)	83 (58.5)	166 (59.3)
169 日≤	46 (33.3)	57 (40.1)	103 (36.8)
服薬率（%）			
平均値（標準偏差）	99.48 (1.095)	99.37 (1.633)	99.42 (1.393)
中央値	100.00	100.00	100.00
最小値, 最大値	93.3, 100.0	87.4, 100.0	87.4, 100.0
服薬率〔例数（%）〕			
<80.0%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
80.0%≤ - <90.0%	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
90.0%≤	138 (100.0)	141 (99.3)	279 (99.6)

治験総括報告書 Table 11.d、Table 12.a（5.3.5.1-2）を一部改変
リュープリン：リュープロレリン酢酸塩

国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）

3008 試験での曝露状況を表 2.7.4.1-9 に示した。

3008 試験では、本剤 40 mg 群 33 例及びプラセボ群 32 例に治験薬が投与された。

治療期用治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 83.1（10.18）日、プラセボ群で 80.4（11.90）日であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。

治療期用治験薬の服薬率の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 99.24（1.722）%、プラセボ群で 98.98（2.800）%であった。投与群間に大きな違いはみられず、服薬率はいずれの投与群でも 98%以上であった。

表 2.7.4.1-9　曝露状況（安全性データの解析対象集団）（3008 試験）

	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)	計 (n=65)
治験薬投与日数（日）			
平均値（標準偏差）	83.1 (10.18)	80.4 (11.90)	81.8 (11.06)
中央値	84.0	81.0	84.0
最小値, 最大値	33, 91	20, 91	20, 91
治験薬投与日数〔例数（%）〕			
1 日≤ - ≤14 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15 日≤ - ≤42 日	1 (3.0)	1 (3.1)	2 (3.1)
43 日≤ - ≤84 日	18 (54.5)	20 (62.5)	38 (58.5)
85 日≤	14 (42.4)	11 (34.4)	25 (38.5)
服薬率（%）			
平均値（標準偏差）	99.24 (1.722)	98.98 (2.800)	99.11 (2.302)
中央値	100.00	100.00	100.00
最小値, 最大値	91.9, 100.0	85.0, 100.0	85.0, 100.0
服薬率〔例数（%）〕			
<80.0%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
80.0%≤ - <90.0%	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.5)
90.0%≤	33 (100.0)	31 (96.9)	64 (98.5)

治験総括報告書 Table 11.d、Table 12.a（5.3.5.1-3）を一部改変

国内第 2 相子宮内膜症用量設定試験（CCT-101 試験）

CCT-101 試験での曝露状況を表 2.7.4.1-10 に示した。

CCT-101 試験では、プラセボ群 97 例、本剤 10 mg 群 103 例、本剤 20 mg 群 100 例、本剤 40 mg 群 103 例、リュープリン群 81 例に治験薬が投与された。このうち重大な GCP 違反が判明したリュープリン群 1 例を除く 483 例を安全性データの解析対象集団とした。

治療期用治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 83.2（8.44）日、本剤 10 mg 群で 83.7（5.24）日、本剤 20 mg 群で 81.2（12.16）日、本剤 40 mg 群で 83.3（9.81）日、リュープリン群で 82.0（12.03）日であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。

治療期用治験薬の服薬率の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 98.92（2.005）%、本剤 10 mg 群で 99.05（1.862）%、本剤 20 mg 群で 99.04（2.350）%、本剤 40 mg 群で 99.27（1.894）%、リュープリン群で 98.67（3.032）%であった。投与群間に大きな違いはみられず、服薬率はいずれの投与群でも 98%以上であった。

表 2.7.4.1-10　曝露状況（安全性データの解析対象集団）（CCT-101 試験）

		TAK-385				
	プラセボ (n=97)	10 mg (n=103)	20 mg (n=100)	40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)	計 (n=483)
治験薬投与日数（日）						
平均値（標準偏差）	83.2 (8.44)	83.7 (5.24)	81.2 (12.16)	83.3 (9.81)	82.0 (12.03)	82.7 (9.76)
中央値	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
最小値, 最大値	23, 91	55, 91	28, 91	17, 91	8, 91	8, 91
治験薬投与日数〔例数（%）〕						
1 日≤ - ≤28 日	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.9)	2 (2.5)	7 (1.4)
29 日≤ - ≤56 日	1 (1.0)	2 (1.9)	4 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	8 (1.7)
57 日≤ - ≤84 日	55 (56.7)	65 (63.1)	58 (58.0)	65 (63.1)	46 (57.5)	289 (59.8)
85 日≤	40 (41.2)	36 (35.0)	36 (36.0)	36 (35.0)	31 (38.8)	179 (37.1)
服薬率（%）						
平均値	98.92	99.05	99.04	99.27	98.67	99.00
（標準偏差）	(2.005)	(1.862)	(2.350)	(1.894)	(3.032)	(2.230)
中央値	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
最小値, 最大値	90.9, 100.0	89.0, 100.0	89.4, 100.0	87.8, 100.0	84.3, 100.0	84.3, 100.0
服薬率〔例数（%）〕						
<80%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
80%≤ - <90%	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.8)	7 (1.4)
90%≤	97 (100.0)	102 (99.0)	98 (98.0)	102 (99.0)	77 (96.3)	476 (98.6)

治験総括報告書 Table 1.3.1（Section 15.1）（5.3.5.4-1）を一部改変
リュープリン：リュープロレリン酢酸塩

国内第 2 相子宮内膜症長期継続投与試験（OCT-101 試験）

OCT-101 試験での曝露状況を表 2.7.4.1-11 に示した。

OCT-101 試験では、プラセボ群 97 例、本剤 10 mg 群 103 例、本剤 20 mg 群 100 例、本剤 40 mg 群 103 例、リュープリン群 81 例に治験薬が投与された。このうちリュープリン群の 1 例（OCT-101 試験には参加していない）で重大な GCP 違反（原資料の紛失）があったため、安全性データの解析対象集団はこの 1 例を除く 80 例とした。

治療期用治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 146.1（38.32）日、本剤 10 mg 群で 150.1（34.35）日、本剤 20 mg 群で 145.5（42.76）日、本剤 40 mg 群で 155.0（33.37）日、リュープリン群で 150.1（37.80）日であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。

治療期用治験薬の服薬率の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 98.83（1.909）%、本剤 10 mg 群で 99.00（1.911）%、本剤 20 mg 群で 99.08（2.161）%、本剤 40 mg 群で 99.10（1.751）%、リュープリン群で 98.50（3.208）%であった。投与群間に大きな違いはみられず、服薬率はいずれの投与群でも 98%以上であった。

表 2.7.4.1-11　曝露状況（安全性データの解析対象集団）（OCT-101 試験）

	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)	計 (n=483)
治験薬投与日数（日）						
平均値	146.1	150.1	145.5	155.0	150.1	149.4
（標準偏差）	(38.32)	(34.35)	(42.76)	(33.37)	(37.80)	(37.41)
中央値	167.0	167.0	167.0	167.0	168.0	167.0
最小値, 最大値	23, 175	55, 175	28, 175	17, 181	8, 175	8, 181
治験薬投与日数〔例数（%）〕						
1 日≤ - ≤28 日	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.9)	2 (2.5)	7 (1.4)
29 日≤ - ≤56 日	1 (1.0)	2 (1.9)	4 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	8 (1.7)
57 日≤ - ≤84 日	13 (13.4)	11 (10.7)	12 (12.0)	5 (4.9)	5 (6.3)	46 (9.5)
85 日≤ - ≤112 日	7 (7.2)	6 (5.8)	5 (5.0)	7 (6.8)	4 (5.0)	29 (6.0)
113 日≤ - ≤140 日	4 (4.1)	4 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	5 (6.3)	14 (2.9)
141 日≤ - ≤168 日	41 (42.3)	50 (48.5)	48 (48.0)	53 (51.5)	37 (46.3)	229 (47.4)
169 日≤	30 (30.9)	30 (29.1)	29 (29.0)	35 (34.0)	26 (32.5)	150 (31.1)
服薬率（%）						
平均値	98.83	99.00	99.08	99.10	98.50	98.92
（標準偏差）	(1.909)	(1.911)	(2.161)	(1.751)	(3.208)	(2.200)
中央値	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
最小値, 最大値	91.7, 100.0	89.0, 100.0	88.3, 100.0	89.4, 100.0	82.1, 100.0	82.1, 100.0
服薬率〔例数（%）〕						
<80%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
80%≤ - <90%	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (5.0)	7 (1.4)
90%≤	97 (100.0)	102 (99.0)	99 (99.0)	102 (99.0)	76 (95.0)	476 (98.6)

治験総括報告書 Table 1.3.1（Section 15.1）（5.3.5.4-2）を一部改変
リュープリン：リュープロレリン酢酸塩

併合解析

併合解析での曝露状況を表 2.7.4.1-12 に示した。

併合解析における本剤の投与被験者数は、本剤 10 mg 群 151 例、本剤 20 mg 群 155 例、本剤 40 mg 群 328 例であった。

治療期用治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は、本剤 10 mg 群で 128.6（42.60）日、本剤 20 mg 群で 123.0（46.18）日、本剤 40 mg 群で 137.0（42.87）日であった。投与群間で違いがみられたが、これは投与量及び投与期間の異なる試験〔CCT-001 試験（10、20 及び 40 mg を 12 週間）、OCT-101 試験（10、20 及び 40 mg を 24 週間）、CCT-002 試験（40 mg を 24 週間）、3008 試験（40 mg を 12 週間）〕を併合したためと考えられた。

表 2.7.4.1-12　曝露状況（安全性データの解析対象集団）（併合解析）

	TAK-385		
	10 mg n=151	20 mg n=155	40 mg n=328
治験薬投与日数（日）			
平均値（標準偏差）	128.6 (42.60)	123.0 (46.18)	137.0 (42.87)
中央値	162.0	109.0	164.0
最小値, 最大値	46, 175	25, 175	7, 181
治験薬投与日数〔例数（%）〕			
1 日≤ - ≤14 日	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
15 日≤ - ≤42 日	0 (0.0)	5 (3.2)	5 (1.5)
43 日≤ - ≤84 日	51 (33.8)	48 (31.0)	64 (19.5)
85 日≤ - ≤168 日	70 (46.4)	73 (47.1)	177 (54.0)
169 日≤	30 (19.9)	29 (18.7)	81 (24.7)

併合解析報告書 Table 4.7.1（5.3.5.3-1）を一部改変

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的及びその他の特性

国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

CCT-001 試験での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-13 に示した。

各投与群の年齢の平均値は 41.1～42.7 歳、体格指数（BMI）の平均値は 21.90～23.81 kg/m^2 の範囲内であり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、子宮筋腫の種類、筋腫核及び子宮体積に投与群間で明らかな違いはみられなかった。Pictorial blood loss assessment chart（PBAC）スコアについて、プラセボ群では本剤各群と比較してわずかに高かった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で一部の項目に部分的な違いがみられたものの、概ね類似していた。

表 2.7.4.1-13　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-001 試験）

	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=56)	TAK-385 40 mg (n=55)	計 (n=216)
年齢（歳）					
例数	57	48	56	55	216
平均値（標準偏差）	42.4 (5.05)	42.7 (4.59)	42.6 (5.32)	41.1 (4.37)	42.2 (4.87)
年齢〔例数（%）〕					
20 歳≤ - <30 歳	1 (1.8)	1 (2.1)	2 (3.6)	1 (1.8)	5 (2.3)
30 歳≤ - <40 歳	12 (21.1)	10 (20.8)	10 (17.9)	16 (29.1)	48 (22.2)
40 歳≤ - <50 歳	42 (73.7)	35 (72.9)	41 (73.2)	38 (69.1)	156 (72.2)
50 歳≤	2 (3.5)	2 (4.2)	3 (5.4)	0 (0.0)	7 (3.2)
BMI（kg/m^2）[1)]					
例数	57	48	56	55	216
平均値（標準偏差）	23.81 (4.243)	22.93 (2.715)	21.90 (2.831)	22.39 (2.806)	22.76 (3.295)
BMI〔例数（%）〕[1)]					
<18.5 kg/m^2	6 (10.5)	1 (2.1)	3 (5.4)	3 (5.5)	13 (6.0)
18.5 kg/m^2≤ - <25.0 kg/m^2	30 (52.6)	36 (75.0)	48 (85.7)	41 (74.5)	155 (71.8)
25.0 kg/m^2≤	21 (36.8)	11 (22.9)	5 (8.9)	11 (20.0)	48 (22.2)
出産の有無〔例数（%）〕					
あり	30 (52.6)	25 (52.1)	29 (51.8)	20 (36.4)	104 (48.1)
なし	27 (47.4)	23 (47.9)	27 (48.2)	35 (63.6)	112 (51.9)
罹病期間（年）					
例数	57	48	56	55	216
平均値（標準偏差）	3.90 (4.347)	4.15 (4.344)	4.90 (4.868)	2.99 (3.523)	3.98 (4.325)

表 2.7.4.1-13　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-001 試験）（続き）

	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=56)	TAK-385 40 mg (n=55)	計 (n=216)
子宮筋腫の種類〔例数（%）〕[2]					
漿膜下筋腫	23 (40.4)	22 (45.8)	25 (44.6)	17 (30.9)	87 (40.3)
筋層内筋腫	42 (73.7)	39 (81.3)	44 (78.6)	45 (81.8)	170 (78.7)
粘膜下筋腫	12 (21.1)	11 (22.9)	11 (19.6)	11 (20.0)	45 (20.8)
子宮類部筋腫	1 (1.8)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (3.6)	5 (2.3)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮筋腫に対する治療歴（薬物治療）〔例数（%）〕					
GnRH アゴニスト	9 (15.8)	4 (8.3)	13 (23.2)	4 (7.3)	30 (13.9)
漢方薬	9 (15.8)	4 (8.3)	6 (10.7)	7 (12.7)	26 (12.0)
その他の薬剤	5 (8.8)	2 (4.2)	3 (5.4)	5 (9.1)	15 (6.9)
子宮筋腫に対する治療歴（手術療法）〔例数（%）〕					
あり	5 (8.8)	3 (6.3)	10 (17.9)	2 (3.6)	20 (9.3)
なし	52 (91.2)	45 (93.8)	46 (82.1)	53 (96.4)	196 (90.7)
筋腫核体積（cm^3）[1]					
例数	56	48	55	54	213
平均値	136.13	115.57	118.68	138.00	127.46
（標準偏差）	(159.111)	(127.396)	(117.364)	(199.758)	(154.112)
筋腫核体積〔例数（%）〕[1]					
≤28 cm^3	9 (16.1)	11 (22.9)	14 (25.5)	14 (25.9)	48 (22.5)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	36 (64.3)	25 (52.1)	27 (49.1)	27 (50.0)	115 (54.0)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	11 (19.6)	12 (25.0)	14 (25.5)	11 (20.4)	48 (22.5)
700 cm^3<	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (0.9)
子宮体積（cm^3）[1]					
例数	56	48	55	54	213
平均値	366.51	322.12	363.33	406.63	365.86
（標準偏差）	(276.607)	(285.002)	(304.622)	(361.814)	(308.350)
子宮体積〔例数（%）〕[1]					
≤28 cm^3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	16 (28.6)	16 (33.3)	13 (23.6)	16 (29.6)	61 (28.6)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	32 (57.1)	26 (54.2)	36 (65.5)	30 (55.6)	124 (58.2)
700 cm^3<	8 (14.3)	6 (12.5)	6 (10.9)	8 (14.8)	28 (13.1)
PBAC スコア[3]					
例数	57	48	56	55	216
平均値	327.9	269.4	276.5	259.9	284.3
（標準偏差）	(292.05)	(160.80)	(165.89)	(190.51)	(211.53)
PBAC スコア〔例数（%）〕[3]					
120≤ - <200	20 (35.1)	23 (47.9)	27 (48.2)	27 (49.1)	97 (44.9)
200≤ - <500	27 (47.4)	20 (41.7)	21 (37.5)	26 (47.3)	94 (43.5)
500≤	10 (17.5)	5 (10.4)	8 (14.3)	2 (3.6)	25 (11.6)
NRS スコア[4)、5)]					
例数	57	48	56	55	216
平均値（標準偏差）	0.80 (0.802)	0.71 (1.130)	0.75 (0.931)	0.60 (0.600)	0.72 (0.874)
NRS スコア[4)、5)]					
<4	57 (100.0)	47 (97.9)	55 (98.2)	55 (100.0)	214 (99.1)
4≤ - <7	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)
7≤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hb（g/dL）[1]					
例数	57	48	56	55	216
平均値（標準偏差）	12.11 (1.504)	12.18 (1.159)	12.15 (1.407)	11.99 (1.699)	12.11 (1.456)

表 2.7.4.1-13　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-001 試験）（続き）

	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=56)	TAK-385 40 mg (n=55)	計 (n=216)
Hb〔例数（%）〕[1)]					
<10 g/dL	4 (7.0)	0 (0.0)	5 (8.9)	7 (12.7)	16 (7.4)
10 g/dL≤ - <12 g/dL	23 (40.4)	21 (43.8)	17 (30.4)	18 (32.7)	79 (36.6)
12 g/dL≤	30 (52.6)	27 (56.3)	34 (60.7)	30 (54.5)	121 (56.0)

治験総括報告書 Table 1.2.1（Section 15.1）（5.3.5.1-1）を一部改変

BMI：体格指数、GnRH：ゴナドトロピン放出ホルモン、Hb：ヘモグロビン、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart

1) 治療期開始時
2) 複数の種類を報告する被験者を含む。
3) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの合計点。
4) NRS は疼痛症状を被験者自身が 11 段階で評価したものである。スコアは 0 から 10 で評価した。
5) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの平均値。

国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

CCT-002 試験での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-14 に示した。

年齢の平均値は本剤 40 mg 群で 43.2 歳、リュープリン群で 42.6 歳、BMI の平均値は本剤 40 mg 群で 22.78 kg/m^2、リュープリン群で 23.43 kg/m^2 であり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、子宮筋腫の種類、筋腫核及び子宮体積、PBAC スコアに投与群間で明らかな違いはみられなかった。被験者の体重及び症状を考慮して選択されたリュープリンの用量はいずれの投与群でも 1.88 mg が 87%以上と大半を占めた。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.4.1-14　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-002 試験）

	TAK-385 40 mg (n=139)	リュープリン (n=142)	計 (n=281)
年齢（歳）			
例数	139	142	281
平均値（標準偏差）	43.2 (4.98)	42.6 (5.27)	42.9 (5.13)
年齢〔例数（%）〕			
20 歳≤ - <30 歳	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.1)
30 歳≤ - <40 歳	24 (17.3)	33 (23.2)	57 (20.3)
40 歳≤ - <50 歳	109 (78.4)	102 (71.8)	211 (75.1)
50 歳≤	5 (3.6)	5 (3.5)	10 (3.6)
BMI（kg/m^2）[1)]			
例数	138	142	280
平均値（標準偏差）	22.78 (3.506)	23.43 (3.657)	23.11 (3.592)
BMI〔例数（%）〕[1)]			
<18.5 kg/m^2	7 (5.1)	11 (7.7)	18 (6.4)
18.5 kg/m^2≤ - <25.0 kg/m^2	100 (72.5)	90 (63.4)	190 (67.9)
25.0 kg/m^2≤	31 (22.5)	41 (28.9)	72 (25.7)
出産の有無〔例数（%）〕			
あり	74 (53.2)	75 (52.8)	149 (53.0)
なし	65 (46.8)	67 (47.2)	132 (47.0)
罹病期間（年）			
例数	139	142	281
平均値（標準偏差）	4.36 (5.037)	4.72 (5.073)	4.54 (5.049)

表 2.7.4.1-14　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-002 試験）（続き）

	TAK-385 40 mg (n=139)	リュープリン (n=142)	計 (n=281)
子宮筋腫の種類〔例数（%）〕[2]			
漿膜下筋腫	54 (38.8)	53 (37.3)	107 (38.1)
筋層内筋腫	117 (84.2)	112 (78.9)	229 (81.5)
粘膜下筋腫	13 (9.4)	20 (14.1)	33 (11.7)
子宮頸部筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮筋腫に対する治療歴（薬物治療）〔例数（%）〕			
GnRH アゴニスト	21 (15.1)	24 (16.9)	45 (16.0)
漢方薬	6 (4.3)	4 (2.8)	10 (3.6)
その他の薬剤	10 (7.2)	13 (9.2)	23 (8.2)
子宮筋腫に対する治療歴（手術療法）〔例数（%）〕			
あり	18 (12.9)	11 (7.7)	29 (10.3)
なし	121 (87.1)	131 (92.3)	252 (89.7)
筋腫核体積（cm^3）[1]			
例数	137	142	279
平均値（標準偏差）	117.41 (126.533)	122.25 (124.270)	119.87 (125.184)
筋腫核体積〔例数（%）〕[1]			
≤28 cm^3	26 (19.0)	30 (21.1)	56 (20.1)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	79 (57.7)	78 (54.9)	157 (56.3)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	32 (23.4)	34 (23.9)	66 (23.7)
700 cm^3<	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮体積（cm^3）[1]			
例数	136	139	275
平均値（標準偏差）	406.25 (392.354)	379.07 (331.568)	392.51 (362.495)
子宮体積〔例数（%）〕[1]			
≤28 cm^3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	31 (22.8)	27 (19.4)	58 (21.1)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	89 (65.4)	97 (69.8)	186 (67.6)
700 cm^3<	16 (11.8)	15 (10.8)	31 (11.3)
PBAC スコア[3]			
例数	138	142	280
平均値（標準偏差）	254.3 (155.28)	263.7 (171.33)	259.1 (163.39)
PBAC スコア〔例数（%）〕[3]			
120≤ - <200	61 (44.2)	68 (47.9)	129 (46.1)
200≤ - <500	68 (49.3)	62 (43.7)	130 (46.4)
500≤	9 (6.5)	12 (8.5)	21 (7.5)
NRS スコア[4、5]			
例数	138	142	280
平均値（標準偏差）	0.63 (0.790)	0.56 (0.559)	0.59 (0.682)
NRS スコア[4、5]〔例数（%）〕			
<4	137 (99.3)	142 (100.0)	279 (99.6)
4≤ - <7	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
7≤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hb（g/dL）[1]			
例数	138	142	280
平均値（標準偏差）	11.49 (1.368)	11.62 (1.377)	11.56 (1.372)
Hb〔例数（%）〕[1]			
<10	17 (12.3)	17 (12.0)	34 (12.1)
10≤ - <12	65 (47.1)	67 (47.2)	132 (47.1)
12≤	56 (40.6)	58 (40.8)	114 (40.7)

表 2.7.4.1-14　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-002 試験）（続き）

	TAK-385 40 mg (n=139)	リュープリン (n=142)	計 (n=281)
リュープリン用量〔例数（%）〕[6]			
1.88 mg	121 (87.7)	124 (87.3)	245 (87.5)
3.75 mg	17 (12.3)	18 (12.7)	35 (12.5)

治験総括報告書 Table 11.c（5.3.5.1-2）を一部改変

BMI：体格指数、GnRH：ゴナドトロピン放出ホルモン、Hb：ヘモグロビン、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩

1) 治療期開始時
2) 複数の種類を報告する被験者を含む。
3) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの合計点。
4) NRS は疼痛症状を被験者自身が 11 段階で評価したものである。スコアは 0 から 10 で評価した。
5) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの平均値。
6) 治験責任医師又は治験分担医師が、各被験者の体重及び症状を考慮し、Visit 2 に決定した。

国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）

3008 試験での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-15 に示した。

年齢の平均値は本剤 40 mg 群で 40.5 歳、プラセボ群で 42.6 歳、BMI の平均値は本剤 40 mg 群で 23.15 kg/m^2 及びプラセボ群で 22.56 kg/m^2 であり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、子宮筋腫の種類について、いずれの投与群でも筋層内筋腫が最も多かったが、その割合はプラセボ群の方が高かった。一方、漿膜下筋腫の割合は、本剤 40 mg 群の方が高かった。筋腫核及び子宮体積並びに numerical rating scale（NRS）スコア最大値に投与群間で明らかな違いはみられなかった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.4.1-15　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（3008 試験）

	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)	計 (n=65)
年齢（歳）			
例数	33	32	65
平均値（標準偏差）	40.5 (3.95)	42.6 (5.24)	41.5 (4.72)
年齢〔例数（%）〕			
20 歳≤ - <30 歳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30 歳≤ - <40 歳	13 (39.4)	9 (28.1)	22 (33.8)
40 歳≤ - <50 歳	19 (57.6)	21 (65.6)	40 (61.5)
50 歳≤	1 (3.0)	2 (6.3)	3 (4.6)
BMI（kg/m^2）			
例数	33	32	65
平均値（標準偏差）	23.15 (4.146)	22.56 (3.714)	22.86 (3.919)
BMI〔例数（%）〕			
<18.5 kg/m^2	3 (9.1)	2 (6.3)	5 (7.7)
18.5 kg/m^2≤ - <25.0 kg/m^2	20 (60.6)	23 (71.9)	43 (66.2)
25.0 kg/m^2≤	10 (30.3)	7 (21.9)	17 (26.2)
出産の有無〔例数（%）〕			
あり	12 (36.4)	12 (37.5)	24 (36.9)
なし	21 (63.6)	20 (62.5)	41 (63.1)
罹病期間（年）			
例数	33	32	65
平均値（標準偏差）	4.16 (3.985)	3.29 (3.216)	3.73 (3.625)

表 2.7.4.1-15　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（3008 試験）
（続き）

	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)	計 (n=65)
子宮筋腫の種類〔例数（%）〕[1]			
漿膜下筋腫	17 (51.5)	9 (28.1)	26 (40.0)
筋層内筋腫	22 (66.7)	29 (90.6)	51 (78.5)
粘膜下筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頸部筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮筋腫に対する治療歴（薬物治療）〔例数（%）〕			
GnRH アゴニスト	2 (6.1)	4 (12.5)	6 (9.2)
漢方薬	1 (3.0)	1 (3.1)	2 (3.1)
その他の薬剤	2 (6.1)	4 (12.5)	6 (9.2)
子宮筋腫に対する治療歴（手術療法）〔例数（%）〕			
あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし	33 (100.0)	32 (100.0)	65 (100.0)
筋腫核体積（cm^3）			
例数	33	32	65
平均値（標準偏差）	78.83 (84.189)	101.38 (172.738)	89.94 (134.633)
筋腫核体積〔例数（%）〕			
≤28 cm^3	14 (42.4)	10 (31.3)	24 (36.9)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	12 (36.4)	19 (59.4)	31 (47.7)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	7 (21.2)	2 (6.3)	9 (13.8)
700 cm^3<	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.5)
子宮体積（cm^3）			
例数	33	32	65
平均値（標準偏差）	252.29 (202.938)	300.09 (295.341)	275.82 (251.837)
子宮体積〔例数（%）〕			
≤28 cm^3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	15 (45.5)	10 (31.3)	25 (38.5)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	17 (51.5)	20 (62.5)	37 (56.9)
700 cm^3<	1 (3.0)	2 (6.3)	3 (4.6)
NRS スコア最大値[2), 3)]			
例数	33	32	65
平均値（標準偏差）	6.64 (1.817)	6.28 (1.689)	6.46 (1.751)
NRS スコア最大値[2), 3)]〔例数（%）〕			
4≤ - <7	15 (45.5)	19 (59.4)	34 (52.3)
7≤	18 (54.5)	13 (40.6)	31 (47.7)

治験総括報告書 Table 11.c（5.3.5.1-3）を一部改変
BMI：体格指数、GnRH：ゴナドトロピン放出ホルモン、NRS：numerical rating scale
1)　複数の種類を報告する被験者を含む。
2)　NRS は疼痛症状を被験者自身が 11 段階で評価したものである。スコアは 0 から 10 で評価した。
3)　Visit 3 直前の月経周期の最大 NRS スコア。

国内第 2 相子宮内膜症用量設定試験（CCT-101 試験）

CCT-101 試験での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-16 に示した。

各投与群の年齢の平均値は 35.1～36.1 歳、BMI の平均値は 20.41～21.84 kg/m^2 の範囲内にあり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.4.1-16　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（CCT-101 試験）

	プラセボ (n=99)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=82)	計 (n=487)
年齢（歳）						
例数	99	103	100	103	82	487
平均値（標準偏差）	35.7 (6.06)	35.3 (6.22)	35.1 (6.78)	35.6 (6.04)	36.1 (6.13)	35.5 (6.24)
年齢〔例数（%）〕						
20 歳≤ - <30 歳	18 (18.2)	17 (16.5)	22 (22.0)	20 (19.4)	14 (17.1)	91 (18.7)
30 歳≤ - <40 歳	53 (53.5)	62 (60.2)	47 (47.0)	53 (51.5)	40 (48.8)	255 (52.4)
40 歳≤ - <50 歳	28 (28.3)	24 (23.3)	30 (30.0)	30 (29.1)	28 (34.1)	140 (28.7)
50 歳≤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
BMI（kg/m^2）[1)]						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	21.10	21.48	20.41	21.57	21.84	21.26
（標準偏差）	(3.011)	(3.348)	(2.465)	(3.144)	(3.398)	(3.107)
BMI〔例数（%）〕[1)]						
<18.5 kg/m^2	17 (17.5)	15 (14.6)	19 (19.0)	13 (12.6)	11 (13.6)	75 (15.5)
18.5 kg/m^2≤ - <25.0 kg/m^2	70 (72.2)	69 (67.0)	77 (77.0)	75 (72.8)	52 (64.2)	343 (70.9)
25.0 kg/m^2≤	10 (10.3)	19 (18.4)	4 (4.0)	15 (14.6)	18 (22.2)	66 (13.6)
出産の有無〔例数（%）〕						
あり	34 (34.3)	41 (39.8)	36 (36.0)	38 (36.9)	29 (35.4)	178 (36.6)
なし	65 (65.7)	62 (60.2)	64 (64.0)	65 (63.1)	53 (64.6)	309 (63.4)
罹病期間（年）						
例数	99	103	100	103	82	487
平均値	3.88	3.80	3.18	4.30	2.92	3.64
（標準偏差）	(4.650)	(5.039)	(3.839)	(5.472)	(3.780)	(4.647)
子宮内膜症に対する治療歴（手術療法）〔例数（%）〕						
あり	27 (27.3)	27 (26.2)	20 (20.0)	21 (20.4)	23 (28.0)	118 (24.2)
なし	72 (72.7)	76 (73.8)	80 (80.0)	82 (79.6)	59 (72.0)	369 (75.8)
子宮内膜症に対する治療歴（薬物療法）〔例数（%）〕						
あり	75 (75.8)	71 (68.9)	80 (80.0)	72 (69.9)	61 (74.4)	359 (73.7)
なし	24 (24.2)	32 (31.1)	20 (20.0)	31 (30.1)	21 (25.6)	128 (26.3)

治験総括報告書 Table 1.2.1.1（Section 15.1）（5.3.5.4-1）を一部改変
BMI：体格指数、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
1)　治療期開始時

国内第 2 相子宮内膜症長期継続投与試験（OCT-101 試験）

OCT-101 試験での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-17 に示した。

いずれの項目でも、CCT-101 試験の無作為化された全例と OCT-101 試験へ移行した全例の間で明らかな違いはみられなかった。