表 2.7.4.1-17　人口統計学的及び他の基準値の特性（OCT-101 試験へ移行した全例）
（OCT-101 試験）

	プラセボ (n=77)	TAK-385 10 mg (n=84)	TAK-385 20 mg (n=78)	TAK-385 40 mg (n=89)	リュープリン (n=69)	計 (n=397)
年齢（歳）						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値（標準偏差）	35.9 (5.99)	35.3 (6.41)	35.3 (7.01)	35.4 (6.15)	36.6 (6.14)	35.7 (6.34)
年齢〔例数（%）〕						
20 歳≤ - <30 歳	12 (15.6)	15 (17.9)	17 (21.8)	19 (21.3)	9 (13.0)	72 (18.1)
30 歳≤ - <40 歳	41 (53.2)	48 (57.1)	34 (43.6)	45 (50.6)	35 (50.7)	203 (51.1)
40 歳≤ - <50 歳	24 (31.2)	21 (25.0)	26 (33.3)	25 (28.1)	25 (36.2)	121 (30.5)
50 歳≤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
BMI（kg/m^2）[1)]						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	21.17	21.22	20.53	21.52	21.74	21.23
（標準偏差）	(2.880)	(3.082)	(2.542)	(3.179)	(3.339)	(3.027)
BMI〔例数（%）〕[1)]						
<18.5 kg/m^2	13 (16.9)	14 (16.7)	16 (20.5)	12 (13.5)	10 (14.5)	65 (16.4)
18.5 kg/m^2≤ - <25.0 kg/m^2	57 (74.0)	56 (66.7)	59 (75.6)	64 (71.9)	45 (65.2)	281 (70.8)
25.0 kg/m^2≤	7 (9.1)	14 (16.7)	3 (3.8)	13 (14.6)	14 (20.3)	51 (12.8)
出産の有無〔例数（%）〕						
あり	28 (36.4)	34 (40.5)	30 (38.5)	32 (36.0)	28 (40.6)	152 (38.3)
なし	49 (63.6)	50 (59.5)	48 (61.5)	57 (64.0)	41 (59.4)	245 (61.7)
罹病期間（年）						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	3.80	3.64	3.42	4.14	3.06	3.64
（標準偏差）	(4.694)	(5.037)	(3.945)	(5.348)	(3.968)	(4.665)
子宮内膜症に対する治療歴（手術療法）〔例数（%）〕						
あり	21 (27.3)	20 (23.8)	17 (21.8)	18 (20.2)	19 (27.5)	95 (23.9)
なし	56 (72.7)	64 (76.2)	61 (78.2)	71 (79.8)	50 (72.5)	302 (76.1)
子宮内膜症に対する治療歴（薬物療法）〔例数（%）〕						
あり	58 (75.3)	57 (67.9)	64 (82.1)	61 (68.5)	51 (73.9)	291 (73.3)
なし	19 (24.7)	27 (32.1)	14 (17.9)	28 (31.5)	18 (26.1)	106 (26.7)

治験総括報告書 Table 1.2.1（Section 15.1）（5.3.5.4-2）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

併合解析

併合解析での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-18 に示した。

各投与群の年齢の平均値は 37.6～40.2 歳、BMI の平均値は 20.95～22.85 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。PBAC スコアについて、プラセボ群ではその他の投与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、投与群間で明らかな違いはみられなかった。リュープリン群でのリュープリンの用量は 3.75 mg と比較して 1.88 mg が多かった。なお、CCT-002 試験では被験者の体重及び症状を考慮してリュープリンの用量を選択したが、子宮内膜症患者を対象とした OCT-101 試験では全例に 3.75 mg を投与した。

表 2.7.4.1-18　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）（併合解析）

	TAK-385			リュープリン	プラセボ	計
	10 mg	20 mg	40 mg			
年齢（歳）						
例数	151	156	330	224	188	1049
平均値	37.6	37.8	40.2	40.2	38.9	39.2
（標準偏差）	(6.71)	(7.26)	(6.07)	(6.39)	(6.56)	(6.59)
年齢〔例数（%）〕						
20 歳≤ - <30 歳	18 (11.9)	24 (15.4)	22 (6.7)	16 (7.1)	19 (10.1)	99 (9.4)
30 歳≤ - <40 歳	72 (47.7)	57 (36.5)	106 (32.1)	73 (32.6)	74 (39.4)	382 (36.4)
40 歳≤ - <50 歳	59 (39.1)	71 (45.5)	196 (59.4)	130 (58.0)	91 (48.4)	547 (52.1)
50 歳≤	2 (1.3)	4 (2.6)	6 (1.8)	5 (2.2)	4 (2.1)	21 (2.0)
BMI（kg/m^2）						
例数	151	156	329	223	186	1045
平均値	21.94	20.95	22.37	22.85	22.18	22.17
（標準偏差）	(3.223)	(2.690)	(3.393)	(3.639)	(3.731)	(3.437)
BMI〔例数（%）〕						
<18.5 kg/m^2	16 (10.6)	22 (14.1)	26 (7.9)	22 (9.9)	25 (13.4)	111 (10.6)
18.5 kg/m^2≤ - <25.0 kg/m^2	105 (69.5)	125 (80.1)	236 (71.7)	142 (63.7)	123 (66.1)	731 (70.0)
25.0 kg/m^2≤	30 (19.9)	9 (5.8)	67 (20.4)	59 (26.5)	38 (20.4)	203 (19.4)
出産の有無〔例数（%）〕						
例数	151	156	330	224	188	1049
あり	66 (43.7)	65 (41.7)	144 (43.6)	104 (46.4)	76 (40.4)	455 (43.4)
なし	85 (56.3)	91 (58.3)	186 (56.4)	120 (53.6)	112 (59.6)	594 (56.6)
罹病期間（年）						
例数	48	56	227	142	89	562
平均値	4.15	4.90	4.00	4.72	3.68	4.23
（標準偏差）	(4.344)	(4.868)	(4.586)	(5.073)	(3.969)	(4.636)
子宮筋腫の種類〔例数（%）〕[1)]						
例数	48	56	227	142	89	562
漿膜下筋腫	22 (45.8)	25 (44.6)	88 (38.8)	53 (37.3)	32 (36.0)	220 (39.1)
筋層内筋腫	39 (81.3)	44 (78.6)	184 (81.1)	112 (78.9)	71 (79.8)	450 (80.1)
粘膜下筋腫	11 (22.9)	11 (19.6)	24 (10.6)	20 (14.1)	12 (13.5)	78 (13.9)
子宮頸部筋腫	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.1)	5 (0.9)
子宮筋腫に対する治療歴（薬物治療）〔例数（%）〕						
例数	48	56	227	142	89	562
GnRH アゴニスト	4 (8.3)	13 (23.2)	27 (11.9)	24 (16.9)	13 (14.6)	81 (14.4)
漢方薬	4 (8.3)	6 (10.7)	14 (6.2)	4 (2.8)	10 (11.2)	38 (6.8)
その他の薬剤	2 (4.2)	3 (5.4)	17 (7.5)	13 (9.2)	9 (10.1)	44 (7.8)
子宮筋腫に対する治療歴（手術療法）〔例数（%）〕						
例数	48	56	227	142	89	562
あり	3 (6.3)	10 (17.9)	20 (8.8)	11 (7.7)	5 (5.6)	49 (8.7)
なし	45 (93.8)	46 (82.1)	207 (91.2)	131 (92.3)	84 (94.4)	513 (91.3)
筋腫核体積（cm^3）						
例数	48	55	224	142	88	557
平均値	115.57	118.68	116.69	122.25	123.49	119.28
（標準偏差）	(127.396)	(117.364)	(143.484)	(124.270)	(164.071)	(138.219)
筋腫核体積〔例数（%）〕						
≤28 cm^3	11 (22.9)	14 (25.5)	54 (24.1)	30 (21.1)	19 (21.6)	128 (23.0)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	25 (52.1)	27 (49.1)	118 (52.7)	78 (54.9)	55 (62.5)	303 (54.4)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	12 (25.0)	14 (25.5)	50 (22.3)	34 (23.9)	13 (14.8)	123 (22.1)
700 cm^3<	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (0.5)

表 2.7.4.1-18　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）（併合解析）（続き）

	TAK-385			リュープリン	プラセボ	計
	10 mg	20 mg	40 mg			
子宮体積（cm^3）						
例数	48	55	223	139	88	553
平均値	322.12	363.33	383.56	379.07	342.36	368.53
（標準偏差）	(285.002)	(304.622)	(365.799)	(331.568)	(283.694)	(332.258)
子宮体積〔例数（%）〕						
≤28 cm^3	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 (33.3)	13 (23.6)	62 (27.8)	27 (19.4)	26 (29.5)	144 (26.0)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	26 (54.2)	36 (65.5)	136 (61.0)	97 (69.8)	52 (59.1)	347 (62.7)
700 cm^3<	6 (12.5)	6 (10.9)	25 (11.2)	15 (10.8)	10 (11.4)	62 (11.2)
PBAC スコア [2]						
例数	48	56	193	142	57	496
平均値	269.4	276.5	255.9	263.7	327.9	270.1
（標準偏差）	(160.80)	(165.89)	(165.59)	(171.33)	(292.05)	(186.11)
PBAC スコア〔例数（%）〕[2]						
120≤ - <200	23 (47.9)	27 (48.2)	88 (45.6)	68 (47.9)	20 (35.1)	226 (45.6)
200≤ - <500	20 (41.7)	21 (37.5)	94 (48.7)	62 (43.7)	27 (47.4)	224 (45.2)
500≤	5 (10.4)	8 (14.3)	11 (5.7)	12 (8.5)	10 (17.5)	46 (9.3)
NRS スコア [3、4]						
例数	48	56	226	142	89	561
平均値	0.71	0.75	0.79	0.56	1.00	0.76
（標準偏差）	(1.130)	(0.931)	(0.950)	(0.559)	(1.058)	(0.911)
NRS スコア〔例数（%）〕[3、4]						
<4	47 (97.9)	55 (98.2)	222 (98.2)	142 (100.0)	87 (97.8)	553 (98.6)
4≤ - <7	1 (2.1)	1 (1.8)	4 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.2)	8 (1.4)
7≤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hb（g/dL）						
例数	48	56	193	142	57	496
平均値	12.18	12.15	11.63	11.62	12.11	11.80
（標準偏差）	(1.159)	(1.407)	(1.483)	(1.377)	(1.504)	(1.434)
Hb〔例数（%）〕						
<10	0 (0.0)	5 (8.9)	24 (12.4)	17 (12.0)	4 (7.0)	50 (10.1)
10≤ - <12	21 (43.8)	17 (30.4)	83 (43.0)	67 (47.2)	23 (40.4)	211 (42.5)
12≤	27 (56.3)	34 (60.7)	86 (44.6)	58 (40.8)	30 (52.6)	235 (47.4)
リュープリン用量〔例数（%）〕[5]						
例数	-	-	-	224	-	-
1.88 mg	-	-	-	124 (55.4)	-	-
3.75 mg	-	-	-	100 (44.6)	-	-

併合解析報告書 Table 4.6.1.1、Table 4.6.1.2、Table 4.6.1.3、Table 4.6.1.4（5.3.5.3-1）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、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩、-：該当せず

1) 複数の種類を報告する被験者を含む。
2) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの合計点。
3) 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。
4) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの平均値。
5) CCT-002 試験では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。一方、OCT-101 試験では全例に 3.75 mg を投与した。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

CCT-001 試験での有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 70.2%（40/57 例）、本剤 10 mg 群で 85.4%（41/48 例）、本剤 20 mg 群で 96.4%（53/55 例）、本剤 40 mg 群で 88.9%（48/54 例）であり、プラセボ群と比較して本剤各群で高く、本剤 20 mg 群で最も高かった。有害事象の程度は、本剤 40 mg 群の 1 例にみられた高度の有害事象（第 7 脳神経麻痺）を除き、いずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 40.4%（23/57 例）、本剤 10 mg 群で 68.8%（33/48 例）、本剤 20 mg 群で 90.9%（50/55 例）、本剤 40 mg 群で 81.5%（44/54 例）であり、プラセボ群と比較して本剤各群で高く、本剤 20 mg 群で最も高かった。

重篤な有害事象は 3 例にみられた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例、本剤 20 mg 群で 1 例にみられた。

表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（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)
すべての有害事象	40 (70.2)	41 (85.4)	53 (96.4)	48 (88.9)
有害事象の程度				
軽度	34 (59.6)	36 (75.0)	46 (83.6)	45 (83.3)
中等度	6 (10.5)	5 (10.4)	7 (12.7)	2 (3.7)
高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
重篤な有害事象	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.9)
投与中止に至った有害事象	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	23 (40.4)	33 (68.8)	50 (90.9)	44 (81.5)

治験総括報告書 Table 12.c（5.3.5.1-1）を一部改変
数字は例数、（ ）内は%

国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

CCT-002 試験での有害事象の概要を表 2.7.4.2-2 に示した。

有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 群で 94.9%（131/138 例）、リュープリン群で 97.9%（139/142 例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。有害事象の程度は、本剤 40 mg 群の 2 例（筋骨格硬直及びうつ病が各 1 例）、リュープリン群の 1 例（尺骨骨折）にみられた高度の有害事象を除き、いずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 群で 87.0%（120/138 例）、リュープリン群で 94.4%（134/142 例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。

重篤な有害事象はリュープリン群の 2 例にみられた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤 40 mg 群で 9 例、リュープリン群で 7 例にみられた。

表 2.7.4.2-2　有害事象の概要（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)
すべての有害事象	131 (94.9)	139 (97.9)
有害事象の程度		
軽度	117 (84.8)	121 (85.2)
中等度	12 (8.7)	17 (12.0)
高度	2 (1.4)	1 (0.7)
重篤な有害事象	0 (0.0)	2 (1.4)
投与中止に至った有害事象	9 (6.5)	7 (4.9)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	120 (87.0)	134 (94.4)

治験総括報告書 Table 12.c（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
数字は例数、（ ）内は%

国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）

3008 試験での有害事象の概要を表 2.7.4.2-3 に示した。

有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 群で 87.9%（29/33 例）、プラセボ群で 56.3%（18/32 例）であり、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高かった。有害事象の程度は、本剤 40 mg 群の 1 例にみられた高度の有害事象（不眠症、うつ病及びほてり）を除き、いずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 群で 87.9%（29/33 例）、プラセボ群で 21.9%（7/32 例）であり、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高かった。

重篤な有害事象はみられなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 40 mg 群で 1 例、プラセボ群で 1 例にみられた。

表 2.7.4.2-3　有害事象の概要（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)
すべての有害事象	29 (87.9)	18 (56.3)
有害事象の程度		
軽度	26 (78.8)	17 (53.1)
中等度	2 (6.1)	1 (3.1)
高度	1 (3.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	1 (3.0)	1 (3.1)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	29 (87.9)	7 (21.9)

治験総括報告書 Table 12.c（5.3.5.1-3）を一部改変
数字は例数、（ ）内は%

国内第 2 相子宮内膜症用量設定試験（CCT-101 試験）

CCT-101 試験での有害事象の概要を表 2.7.4.2-4 に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 71.1%（69/97 例）、本剤 10 mg 群で 79.6%（82/103 例）、本剤 20 mg 群で 89.0%（89/100 例）、本剤 40 mg 群で 94.2%（97/103 例）、リュープリン群で 91.3%（73/80 例）であり、有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群で高く、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群とリュープリ

ン群の間に大きな違いはみられなかった。有害事象の程度は、プラセボ群の 1 例にみられた高度の有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）を除き、いずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 37.1%（36/97 例）、本剤 10 mg 群で 62.1%（64/103 例）、本剤 20 mg 群で 82.0%（82/100 例）、本剤 40 mg 群で 85.4%（88/103 例）、リュープリン群で 83.8%（67/80 例）であり、プラセボ群と比較して本剤各群及びリュープリン群で高く、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群とリュープリン群の間に大きな違いはみられなかった。

重篤な有害事象は 4 例にみられた。本剤 20 mg 群の 1 例にみられた肝機能検査異常を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例、本剤 10 mg 群で 1 例、本剤 20 mg 群で 5 例、本剤 40 mg 群で 1 例、リュープリン群で 3 例にみられた。

表 2.7.4.2-4　有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）（CCT-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)
すべての有害事象	69 (71.1)	82 (79.6)	89 (89.0)	97 (94.2)	73 (91.3)
有害事象の程度					
軽度	63 (64.9)	78 (75.7)	80 (80.0)	88 (85.4)	63 (78.8)
中等度	5 (5.2)	4 (3.9)	9 (9.0)	9 (8.7)	10 (12.5)
高度	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	3 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (5.0)	1 (1.0)	3 (3.8)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	36 (37.1)	64 (62.1)	82 (82.0)	88 (85.4)	67 (83.8)

治験総括報告書 Table 12.c（5.3.5.4-1）から引用
リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%

国内第 2 相子宮内膜症長期継続投与試験（OCT-101 試験）

OCT-101 試験での有害事象の概要を表 2.7.4.2-5 に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 81.4%（79/97 例）、本剤 10 mg 群で 86.4%（89/103 例）、本剤 20 mg 群で 96.0%（96/100 例）、本剤 40 mg 群で 95.1%（98/103 例）、リュープリン群で 97.5%（78/80 例）であり、プラセボ群と比較して本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 及びリュープリン群で高く、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群とリュープリン群の間に大きな違いはみられなかった。有害事象の程度は、プラセボ群の 2 例にみられた高度の有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び卵巣嚢胞破裂が各 1 例）を除き、いずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 39.2%（38/97 例）、本剤 10 mg 群で 66.0%（68/103 例）、本剤 20 mg 群で 88.0%（88/100 例）、本剤 40 mg 群で 88.3%（91/103 例）、リュープリン群で 90.0%（72/80 例）であり、プラセボ群と比較して本剤各群及びリュープリン群で高く、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群とリュープリン群の間に大きな違いはみられなかった。

重篤な有害事象は7例にみられた。本剤20 mg群の1例にみられた肝機能検査異常を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で6例、本剤10 mg群で1例、本剤20 mg群で7例、本剤40 mg群で2例、リュープリン群で9例にみられた。

表 2.7.4.2-5　有害事象の概要（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)
すべての有害事象	79 (81.4)	89 (86.4)	96 (96.0)	98 (95.1)	78 (97.5)
有害事象の程度					
軽度	68 (70.1)	83 (80.6)	82 (82.0)	83 (80.6)	64 (80.0)
中等度	9 (9.3)	6 (5.8)	14 (14.0)	15 (14.6)	14 (17.5)
高度	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	5 (5.2)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	6 (6.2)	1 (1.0)	7 (7.0)	2 (1.9)	9 (11.3)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	38 (39.2)	68 (66.0)	88 (88.0)	91 (88.3)	72 (90.0)

治験総括報告書 Table 12.c（5.3.5.4-2）から引用
リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%

併合解析

併合解析での有害事象の概要を表2.7.4.2-6に示した。

有害事象の発現頻度は、本剤10 mg群で86.1%（130/151例）、本剤20 mg群で96.1%（149/155例）、本剤40 mg群で93.3%（306/328例）、リュープリン群で97.7%（217/222例）、プラセボ群で73.7%（137/186例）であり、プラセボ群と比較して本剤各群及びリュープリン群で高く、本剤20 mg群及び本剤40 mg群とリュープリン群の間に大きな違いはみられなかった。有害事象の程度は、本剤40 mg群の4例〔うつ病が2例、筋骨格硬直、顔面麻痺、不眠症及びほてりが各1例（このうち1例ではうつ病、不眠症及びほてりが発現）〕、リュープリン群の1例（尺骨骨折）、プラセボ群の2例（血中クレアチニンホスホキナーゼ増加及び卵巣嚢胞破裂が各1例）にみられた高度の有害事象を除き、いずれも軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤10 mg群で66.9%（101/151例）、本剤20 mg群で89.0%（138/155例）、本剤40 mg群で86.6%（284/328例）、リュープリン群で92.8%（206/222例）、プラセボ群で36.6%（68/186例）であり、プラセボ群と比較して本剤各群及びリュープリン群で高く、本剤20 mg群及び本剤40 mg群とリュープリン群の間に大きな違いはみられなかった。

重篤な有害事象は本剤10 mg群ではみられず、本剤20 mg群で1.9%（3/155例）、本剤40 mg群で0.3%（1/328例）、リュープリン群で0.9%（2/222例）及びプラセボ群で3.2%（6/186例）にみられた。本剤20 mg群の1例にみられた肝機能検査値上昇（CCT-101/OCT-101試験では肝機能検査異常として報告されたが、併合解析ではMedDRAのバージョン変更により事象名が変更された）を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤 10 mg 群で 0.7%(1/151 例)、本剤 20 mg 群で 5.2%(8/155 例）、本剤 40 mg 群で 3.7%（12/328 例）、リューブリン群で 7.2%（16/222 例）、プラセボ群で 4.3%（8/186 例）にみられた。

表 2.7.4.2-6　有害事象の概要（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)	リューブリン (n=222)	プラセボ (n=186)
すべての有害事象	130 (86.1)	149 (96.1)	306 (93.3)	217 (97.7)	137 (73.7)
有害事象の程度					
軽度	119 (78.8)	128 (82.6)	271 (82.6)	185 (83.3)	119 (64.0)
中等度	11 (7.3)	21 (13.5)	31 (9.5)	31 (14.0)	16 (8.6)
高度	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	1 (0.5)	2 (1.1)
重篤な有害事象	0 (0.0)	3 (1.9)	1 (0.3)	2 (0.9)	6 (3.2)
投与中止に至った有害事象	1 (0.7)	8 (5.2)	12 (3.7)	16 (7.2)	8 (4.3)
因果関係の否定できない有害事象	101 (66.9)	138 (89.0)	284 (86.6)	206 (92.8)	68 (36.6)

併合解析報告書 Table 4.8.1.1（5.3.5.3-1）を一部改変
リューブリン：リューブロレリン酢酸塩
数字は例数、( ) 内は%

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

CCT-001 試験でのいずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象の発現頻度を器官別大分類（SOC）、基本語（PT）ごとに表 2.7.4.2-7 に示した。

いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった有害事象は、ほてり〔プラセボ群、本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群でそれぞれ 3.5%（2/57 例）、4.2%（2/48 例）、29.1%（16/55 例）及び 38.9%（21/54 例）、以降同順〕、不正子宮出血〔17.5%（10/57 例）、27.1%（13/48 例）、30.9%（17/55 例）及び 27.8%（15/54 例）〕、鼻咽頭炎〔28.1%（16/57 例）、18.8%（9/48 例）、7.3%（4/55 例）及び 13.0%（7/54 例）〕、不規則月経〔0%（0/57 例）、25.0%（12/48 例）、14.5%（8/55 例）及び 5.6%（3/54 例）〕、月経過多[1]〔7.0%（4/57 例）、12.5%（6/48 例）、23.6%（13/55 例）及び 22.2%（12/54 例）〕、頭痛〔1.8%（1/57 例）、2.1%（1/48 例）、14.5%（8/55 例）及び 13.0%（7/54 例）〕、性器出血〔3.5%（2/57 例）、4.2%（2/48 例）、10.9%（6/55 例）及び 11.1%（6/54 例）〕であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、本剤 10 mg 群では不規則月経、本剤 20 mg 群ではほてり、月経過多、不規則月経、不正子宮出血及び頭痛、本剤 40 mg 群ではほてり、月経過多、不正子宮出血及び頭痛であった。

[1]有害事象名が月経過多（PT）に分類された35例のうち、34例は実際には過長月経〔下層語（LLT）〕と診断された。

表 2.7.4.2-7　比較的よく見られる有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で 5%以上発現）（安全性データの解析対象集団）（CCT-001 試験）

SOC PT	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	 20 mg (n=55)	 40 mg (n=54)
有害事象発現例数	40 (70.2)	41 (85.4)	53 (96.4)	48 (88.9)
胃腸障害	5 (8.8)	4 (8.3)	2 (3.6)	7 (13.0)
悪心	2 (3.5)	0	0	3 (5.6)
免疫系障害	3 (5.3)	2 (4.2)	3 (5.5)	2 (3.7)
季節性アレルギー	3 (5.3)	2 (4.2)	3 (5.5)	2 (3.7)
感染症および寄生虫症	21 (36.8)	13 (27.1)	9 (16.4)	13 (24.1)
鼻咽頭炎	16 (28.1)	9 (18.8)	4 (7.3)	7 (13.0)
筋骨格系および結合組織障害	5 (8.8)	4 (8.3)	4 (7.3)	4 (7.4)
関節痛	3 (5.3)	1 (2.1)	1 (1.8)	3 (5.6)
神経系障害	4 (7.0)	3 (6.3)	8 (14.5)	90 (16.7)
頭痛	1 (1.8)	1 (2.1)	8 (14.5)	7 (13.0)
生殖系および乳房障害	16 (28.1)	29 (60.4)	39 (70.9)	30 (55.6)
不正子宮出血	10 (17.5)	13 (27.1)	17 (30.9)	15 (27.8)
月経過多	4 (7.0)	6 (12.5)	13 (23.6)	12 (22.2)
不規則月経	0	12 (25.0)	8 (14.5)	3 (5.6)
性器出血	2 (3.5)	2 (4.2)	6 (10.9)	6 (11.1)
希発月経	0	3 (6.3)	4 (7.3)	2 (3.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (5.3)	6 (12.5)	6 (10.9)	6 (11.1)
多汗症	1 (1.8)	1 (2.1)	3 (5.5)	2 (3.7)
血管障害	2 (3.5)	2 (4.2)	17 (30.9)	21 (38.9)
ほてり	2 (3.5)	2 (4.2)	16 (29.1)	21 (38.9)

治験総括報告書 Table 15.3.a（5.3.5.1-1）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

CCT-002 試験でのいずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.2-8 に示した。

いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった有害事象は、不正子宮出血〔本剤 40 mg 群及びリュープリン群でそれぞれ 49.3%（68/138 例）及び 65.5%（93/142 例）、以降同順〕、ほてり〔42.8%（59/138 例）及び 52.8%（75/142 例）〕、ウイルス性上気道感染〔28.3%（39/138 例）及び 32.4%（46/142 例）〕、月経過多[1]〔24.6%（34/138 例）及び 15.5%（22/142 例）〕、頭痛〔15.2%（21/138 例）及び 9.9%（14/142 例）〕及び多汗症〔9.4%（13/138 例）及び 10.6%（15/142 例）〕であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象はなかった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、不正子宮出血及びほてりであった。

[1]有害事象名が月経過多（PT）に分類された被験者のうち、本剤40 mg群の28例及びリュープリン群の19例が実際には過長月経（LLT）と診断された。

表 2.7.4.2-8　比較的よく見られる有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で 5%以上発現）（安全性データの解析対象集団）（CCT-002 試験）

SOC PT	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
有害事象発現例数	131 (94.9)	139 (97.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (14.5)	14 (9.9)
倦怠感	8 (5.8)	5 (3.5)
感染症および寄生虫症	53 (38.4)	58 (40.8)
ウイルス性上気道感染	39 (28.3)	46 (32.4)
臨床検査	34 (24.6)	39 (27.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (5.1)	9 (6.3)
骨密度減少	6 (4.3)	8 (5.6)
骨吸収試験異常	7 (5.1)	7 (4.9)
筋骨格系および結合組織障害	31 (22.5)	29 (20.4)
関節痛	8 (5.8)	9 (6.3)
骨吸収亢進	7 (5.1)	8 (5.6)
神経系障害	37 (26.8)	33 (23.2)
頭痛	21 (15.2)	14 (9.9)
浮動性めまい	9 (6.5)	7 (4.9)
傾眠	7 (5.1)	6 (4.2)
生殖系および乳房障害	92 (66.7)	115 (81.0)
不正子宮出血	68 (49.3)	93 (65.5)
月経過多	34 (24.6)	22 (15.5)
性器出血	7 (5.1)	7 (4.9)
皮膚および皮下組織障害	24 (17.4)	25 (17.6)
多汗症	13 (9.4)	15 (10.6)
血管障害	59 (42.8)	77 (54.2)
ほてり	59 (42.8)	75 (52.8)

治験総括報告書 Table 12.d（5.3.5.1-2）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver. [redacted]

国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）

3008 試験でのいずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.2-9 に示した。

いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった有害事象は、ほてり〔本剤 40 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 45.5%（15/33 例）及び 0%（0/32 例）、以降同順〕、不正子宮出血〔39.4%（13/33 例）及び 9.4%（3/32 例）〕、ウイルス性上気道感染〔21.2%（7/33 例）及び 28.1%（9/32 例）〕、多汗症〔15.2%（5/33 例）及び 0%（0/32 例）〕及び月経過多〔12.1%（4/33 例）及び 9.4%（3/32 例）〕であった。プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、ほてり、不正子宮出血及び多汗症であった。

表 2.7.4.2-9　比較的よく見られる有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で 5%以上発現）（安全性データの解析対象集団）（3008 試験）

SOC PT	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)
有害事象発現例数	29 (87.9)	18 (56.3)
感染症および寄生虫症	11 (33.3)	10 (31.3)
ウイルス性上気道感染	7 (21.2)	9 (28.1)
臨床検査	6 (18.2)	2 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.1)	0
神経系障害	4 (12.1)	2 (6.3)
頭痛	0	2 (6.3)
精神障害	3 (9.1)	0
不眠症	3 (9.1)	0
生殖系および乳房障害	16 (48.5)	7 (21.9)
不正子宮出血	13 (39.4)	3 (9.4)
月経過多	4 (12.1)	3 (9.4)
不規則月経	1 (3.0)	3 (9.4)
性器出血	2 (6.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (9.1)	2 (6.3)
咳嗽	0	2 (6.3)
口腔咽頭痛	2 (6.1)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (18.2)	1 (3.1)
多汗症	5 (15.2)	0
血管障害	15 (45.5)	0
ほてり	15 (45.5)	0

治験総括報告書 Table 12.d（5.3.5.1-3）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver. [redacted]

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、いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.2-10 に示した。

いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった有害事象は、ほてり〔プラセボ群、本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群でそれぞれ 8.2%（8/97 例）、8.7%（9/103 例）、19.0%（19/100 例）、52.4%（54/103 例）及び 41.3%（33/80 例）、以降同順〕、不正子宮出血〔4.1%（4/97 例）、25.2%（26/103 例）、30.0%（30/100 例）、24.3%（25/103 例）及び 40.0%（32/80 例）〕、鼻咽頭炎〔21.6%（21/97 例）、20.4%（21/103 例）、19.0%（19/100 例）、21.4%（22/103 例）及び 18.8%（15/80 例）〕、不規則月経〔4.1%（4/97 例）、15.5%（16/103 例）、19.0%（19/100 例）、2.9%（3/103 例）及び 6.3%（5/80 例）〕、月経過多[1]〔4.1%（4/97 例）、6.8%（7/103 例）、14.0%（14/100 例）、12.6%（13/103 例）及び 11.3%（9/80 例）〕、頭痛〔9.3%（9/97 例）、3.9%（4/103 例）、11.0%（11/100 例）、5.8%（6/103 例）及び 10.0%（8/80 例）〕及び多汗症〔1.0%（1/97 例）、2.9%（3/103 例）、10.0%（10/100 例）、9.7%（10/103 例）及び 8.8%（7/80 例）〕及び性器出血〔1.0%（1/97 例）、2.9%（3/103 例）、4.0%（4/100 例）、4.9%（5/103 例）及び 10.0%（8/80 例）〕であった。プラセボ群と

[1]有害事象名が月経過多（PT）に分類された被験者のうち、全例が実際には過長月経（LLT）と診断された。

比較して発現頻度が10%以上高かった有害事象は、本剤10 mg群では不正子宮出血及び不規則月経、本剤20 mg群では不正子宮出血、不規則月経及びほてり、本剤40 mg群及びリュープリン群ではほてり及び不正子宮出血であった。リュープリン群と比較して本剤40 mg群で発現頻度が10%以上高かった有害事象はほてりであった。本剤40 mg群と比較してリュープリン群で発現頻度が10%以上高かった有害事象は不正子宮出血であった。

表2.7.4.2-10　比較的よく見られる有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で5%以上発現）（安全性データの解析対象集団）（CCT-101試験）

SOC PT	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	 20 mg (n=100)	 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
有害事象発現例数	69 (71.1)	82 (79.6)	89 (89.0)	97 (94.2)	73 (91.3)
胃腸障害	14 (14.4)	15 (14.6)	11 (11.0)	12 (11.7)	16 (20.0)
下痢	4 (4.1)	4 (3.9)	3 (3.0)	4 (3.9)	4 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (13.4)	8 (7.8)	9 (9.0)	14 (13.6)	10 (12.5)
倦怠感	8 (8.2)	1 (1.0)	2 (2.0)	5 (4.9)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	28 (28.9)	28 (27.2)	31 (31.0)	32 (31.1)	25 (31.3)
鼻咽頭炎	21 (21.6)	21 (20.4)	19 (19.0)	22 (21.4)	15 (18.8)
神経系障害	13 (13.4)	8 (7.8)	13 (13.0)	12 (11.7)	12 (15.0)
頭痛	9 (9.3)	4 (3.9)	11 (11.0)	6 (5.8)	8 (10.0)
浮動性めまい	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	5 (6.3)
生殖系および乳房障害	15 (15.5)	47 (45.6)	63 (63.0)	48 (46.6)	55 (68.8)
不正子宮出血	4 (4.1)	26 (25.2)	30 (30.0)	25 (24.3)	32 (40.0)
月経過多	4 (4.1)	7 (6.8)	14 (14.0)	13 (12.6)	9 (11.3)
不規則月経	4 (4.1)	16 (15.5)	19 (19.0)	3 (2.9)	5 (6.3)
性器出血	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (4.0)	5 (4.9)	8 (10.0)
希発月経	2 (2.1)	10 (9.7)	8 (8.0)	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	11 (11.3)	8 (7.8)	13 (13.0)	19 (18.4)	13 (16.3)
多汗症	1 (1.0)	3 (2.9)	10 (10.0)	10 (9.7)	7 (8.8)
湿疹	5 (5.2)	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (5.0)
血管障害	9 (9.3)	9 (8.7)	19 (19.0)	54 (52.4)	33 (41.3)
ほてり	8 (8.2)	9 (8.7)	19 (19.0)	54 (52.4)	33 (41.3)

治験総括報告書 Table 3.4.1（Section 15.1）（5.3.5.4-1）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

国内第2相子宮内膜症長期継続投与試験（OCT-101試験）

OCT-101試験でのいずれかの投与群で発現頻度が5%以上であった有害事象の発現頻度をSOC、PTごとに表2.7.4.2-11に示した。

いずれかの投与群で発現頻度が10%以上であった有害事象は、ほてり〔プラセボ群、本剤10 mg群、本剤20 mg群、本剤40 mg群及びリュープリン群でそれぞれ8.2%（8/97例）、11.7%（12/103例）、23.0%（23/100例）、53.4%（55/103例）及び46.3%（37/80例）、以降同順〕、不正子宮出血〔8.2%（8/97例）、27.2%（28/103例）、36.0%（36/100例）、29.1%（30/103例）及び40.0%（32/80例）〕、鼻咽頭炎〔33.0%（32/97例）、30.1%（31/103例）、31.0%（31/100例）、30.1%（31/103例）及び32.5%（26/80例）〕、不規則月経〔5.2%（5/97例）、20.4%（21/103例）、21.0%（21/100例）、6.8%（7/103例）及び6.3%（5/80例）〕、月経過

多[1]〔5.2%（5/97 例）、10.7%（11/103 例）、16.0%（16/100 例）、14.6%（15/103 例）及び 11.3%（9/80 例）〕、頭痛〔10.3%（10/97 例）、4.9%（5/103 例）、12.0%（12/100 例）、10.7%（11/103 例）及び 13.8%（11/80 例）〕、多汗症〔1.0%（1/97 例）、3.9%（4/103 例）、11.0%（11/100 例）、9.7%（10/103 例）及び 12.5%（10/80 例）〕、希発月経〔2.1%（2/97 例）、11.7%（12/103 例）、12.0%（12/100 例）、1.0%（1/103 例）及び 0%（0/80 例）〕及び性器出血〔2.1%（2/97 例）、2.9%（3/103 例）、5.0%（5/100 例）、6.8%（7/103 例）及び 10.0%（8/80 例）〕であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、本剤 10 mg 群では不正子宮出血及び不規則月経、本剤 20 mg 群では不正子宮出血、不規則月経、ほてり、月経過多及び多汗症、本剤 40 mg 群ではほてり及び不正子宮出血、リュープリン群ではほてり、不正子宮出血及び多汗症であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象はなかった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は不正子宮出血であった。

[1]有害事象名が月経過多（PT）に分類された被験者のうち、月経延長（LLT）と診断された1例及び遷延性月経（LLT）と診断された1例を除き、全例が実際には過長月経（LLT）と診断された。

表 2.7.4.2-11　比較的よく見られる有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で 5%以上発現）（安全性データの解析対象集団）（OCT-101 試験）

SOC PT	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)
有害事象発現例数	79 (81.4)	89 (86.4)	96 (96.0)	98 (95.1)	78 (97.5)
胃腸障害	24 (24.7)	22 (21.4)	17 (17.0)	20 (19.4)	18 (22.5)
下痢	7 (7.2)	4 (3.9)	5 (5.0)	8 (7.8)	6 (7.5)
上腹部痛	6 (6.2)	2 (1.9)	6 (6.0)	2 (1.9)	5 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (14.4)	9 (8.7)	11 (11.0)	16 (15.5)	14 (17.5)
倦怠感	9 (9.3)	2 (1.9)	2 (2.0)	5 (4.9)	2 (2.5)
免疫系障害	5 (5.2)	4 (3.9)	4 (4.0)	8 (7.8)	5 (6.3)
季節性アレルギー	5 (5.2)	4 (3.9)	4 (4.0)	8 (7.8)	5 (6.3)
感染症および寄生虫症	40 (41.2)	43 (41.7)	50 (50.0)	48 (46.6)	36 (45.0)
鼻咽頭炎	32 (33.0)	31 (30.1)	31 (31.0)	31 (30.1)	26 (32.5)
胃腸炎	4 (4.1)	0	5 (5.0)	3 (2.9)	6 (7.5)
インフルエンザ	1 (1.0)	2 (1.9)	0	7 (6.8)	2 (2.5)
膀胱炎	1 (1.0)	0	2 (2.0)	3 (2.9)	4 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (5.2)	5 (4.9)	4 (4.0)	0	6 (7.5)
挫傷	0	1 (1.0)	0	0	4 (5.0)
臨床検査	6 (6.2)	6 (5.8)	12 (12.0)	22 (21.4)	18 (22.5)
骨密度減少	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	6 (5.8)	4 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.1)	7 (6.8)	10 (10.0)	24 (23.3)	13 (16.3)
筋骨格硬直	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	5 (4.9)	5 (6.3)
関節痛	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	7 (6.8)	3 (3.8)
背部痛	0	1 (1.0)	2 (2.0)	6 (5.8)	2 (2.5)
神経系障害	15 (15.5)	9 (8.7)	14 (14.0)	16 (15.5)	18 (22.5)
頭痛	10 (10.3)	5 (4.9)	12 (12.0)	11 (10.7)	11 (13.8)
浮動性めまい	4 (4.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	7 (8.8)
生殖系および乳房障害	25 (25.8)	53 (51.5)	72 (72.0)	56 (54.4)	57 (71.3)
不正子宮出血	8 (8.2)	28 (27.2)	36 (36.0)	30 (29.1)	32 (40.0)
不規則月経	5 (5.2)	21 (20.4)	21 (21.0)	7 (6.8)	5 (6.3)
月経過多	5 (5.2)	11 (10.7)	16 (16.0)	15 (14.6)	9 (11.3)
希発月経	2 (2.1)	12 (11.7)	12 (12.0)	1 (1.0)	0
性器出血	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (5.0)	7 (6.8)	8 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	14 (14.4)	11 (10.7)	16 (16.0)	21 (20.4)	21 (26.3)
多汗症	1 (1.0)	4 (3.9)	11 (11.0)	10 (9.7)	10 (12.5)
湿疹	5 (5.2)	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	6 (7.5)
血管障害	9 (9.3)	12 (11.7)	23 (23.0)	56 (54.4)	37 (46.3)
ほてり	8 (8.2)	12 (11.7)	23 (23.0)	55 (53.4)	37 (46.3)

治験総括報告書 Table 3.3.1（Section 15.1）（5.3.5.4-2）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

併合解析

併合解析でのいずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.2-12 に示した。

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象は、不正子宮出血〔本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群、リュープリン群及びプラセボ群でそれぞれ 27.2%（41/151 例）、34.2%（53/155 例）、38.4%（126/328 例）、56.3%（125/222 例）及び 11.3%（21/186 例）、以降同順〕、ほてり〔9.3%（14/151 例）、25.2%（39/155 例）、45.7%（150/328 例）、

50.5%（112/222 例）及び 5.4%（10/186 例）〕、ウイルス性上気道感染〔26.5%（40/151 例）、22.6%（35/155 例）、25.6%（84/328 例）、32.4%（72/222 例）及び 30.6%（57/186 例）〕、不規則月経〔21.9%（33/151 例）、18.7%（29/155 例）、3.4%（11/328 例）、4.5%（10/222 例）及び 4.3%（8/186 例）〕、月経過多〔11.3%（17/151 例）、18.7%（29/155 例）、19.8%（65/328 例）、14.0%（31/222 例）及び 6.5%（12/186 例）〕、頭痛〔4.0%（6/151 例）、12.9%（20/155 例）、11.9%（39/328 例）、11.3%（25/222 例）及び 7.0%（13/186 例）〕、多汗症〔3.3%（5/151 例）、9.0%（14/155 例）、9.1%（30/328 例）、11.3%（25/222 例）及び 1.1%（2/186 例）〕、希発月経〔9.9%（15/151 例）、10.3%（16/155 例）、1.2%（4/328 例）、0%（0/222 例）及び 1.1%（2/186 例）〕、性器出血〔3.3%（5/151 例）、7.1%（11/155 例）、6.7%（22/328 例）、6.8%（15/222 例）及び 2.2%（4/186 例）〕、浮動性めまい〔1.3%（2/151 例）、0.6%（1/155 例）、4.3%（14/328 例）、6.3%（14/222 例）及び 2.7%（5/186 例）〕、関節痛〔1.3%（2/151 例）、2.6%（4/155 例）、5.5%（18/328 例）、5.4%（12/222 例）及び 2.7%（5/186 例）〕、下痢〔2.6%（4/151 例）、3.2%（5/155 例）、4.0%（13/328 例）、5.4%（12/222 例）及び 3.8%（7/186 例）〕、倦怠感〔2.0%（3/151 例）、1.9%（3/155 例）、4.6%（15/328 例）、3.2%（7/222 例）及び 5.4%（10/186 例）〕、骨密度減少〔0.7%（1/151 例）、1.9%（3/155 例）、4.0%（13/328 例）、5.4%（12/222 例）及び 0.5%（1/186 例）〕及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加〔0%（0/151 例）、1.3%（2/155 例）、2.7%（9/328 例）、5.0%（11/222 例）及び 1.1%（2/186 例）〕であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 5%以上高かった有害事象は、本剤 10 mg 群では不規則月経、不正子宮出血及び希発月経、本剤 20 mg 群では不正子宮出血、ほてり、不規則月経、月経過多、希発月経、多汗症及び頭痛、本剤 40 mg 群ではほてり、不正子宮出血、月経過多及び多汗症、リュープリン群ではほてり、不正子宮出血、多汗症及び月経過多であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 5%以上高かった有害事象は月経過多であった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 5%以上高かった有害事象は不正子宮出血及びウイルス性上気道感染であった。

表 2.7.4.2-12　比較的よく見られる有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で 5%以上発現）
（安全性データの解析対象集団）（併合解析）

SOC PT	TAK-385 10 mg (n=151)	 20 mg (n=155)	 40 mg (n=328)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
有害事象発現例数	130 (86.1)	149 (96.1)	306 (93.3)	217 (97.7)	137 (73.7)
胃腸障害	25 (16.6)	19 (12.3)	52 (15.9)	51 (23.0)	31 (16.7)
下痢	4 (2.6)	5 (3.2)	13 (4.0)	12 (5.4)	7 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (7.3)	13 (8.4)	42 (12.8)	26 (11.7)	16 (8.6)
倦怠感	3 (2.0)	3 (1.9)	15 (4.6)	7 (3.2)	10 (5.4)
感染症および寄生虫症	56 (37.1)	59 (38.1)	126 (38.4)	95 (42.8)	72 (38.7)
ウイルス性上気道感染	40 (26.5)	35 (22.6)	84 (25.6)	72 (32.4)	57 (30.6)
臨床検査	12 (7.9)	18 (11.6)	68 (20.7)	57 (25.7)	13 (7.0)
骨密度減少	1 (0.7)	3 (1.9)	13 (4.0)	12 (5.4)	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.3)	9 (2.7)	11 (5.0)	2 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	11 (7.3)	14 (9.0)	60 (18.3)	42 (18.9)	10 (5.4)
関節痛	2 (1.3)	4 (2.6)	18 (5.5)	12 (5.4)	5 (2.7)
神経系障害	12 (7.9)	22 (14.2)	66 (20.1)	51 (23.0)	21 (11.3)
頭痛	6 (4.0)	20 (12.9)	39 (11.9)	25 (11.3)	13 (7.0)
浮動性めまい	2 (1.3)	1 (0.6)	14 (4.3)	14 (6.3)	5 (2.7)
生殖系および乳房障害	82 (54.3)	111 (71.6)	194 (59.1)	172 (77.5)	48 (25.8)
不正子宮出血	41 (27.2)	53 (34.2)	126 (38.4)	125 (56.3)	21 (11.3)
月経過多	17 (11.3)	29 (18.7)	65 (19.8)	31 (14.0)	12 (6.5)
不規則月経	33 (21.9)	29 (18.7)	11 (3.4)	10 (4.5)	8 (4.3)
性器出血	5 (3.3)	11 (7.1)	22 (6.7)	15 (6.8)	4 (2.2)
希発月経	15 (9.9)	16 (10.3)	4 (1.2)	0	2 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	17 (11.3)	22 (14.2)	57 (17.4)	46 (20.7)	18 (9.7)
多汗症	5 (3.3)	14 (9.0)	30 (9.1)	25 (11.3)	2 (1.1)
血管障害	14 (9.3)	40 (25.8)	151 (46.0)	114 (51.4)	11 (5.9)
ほてり	14 (9.3)	39 (25.2)	150 (45.7)	112 (50.5)	10 (5.4)

併合解析報告書 Table 4.8.1.1、Table 4.8.5.1.9（5.3.5.3-1）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

（1）比較的よく見られる治験薬との因果関係が否定できない有害事象

国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

CCT-001 試験でのいずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.2-13 に示した。

いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ほてり〔プラセボ群、本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群でそれぞれ 3.5%（2/57 例）、4.2%（2/48 例）、29.1%（16/55 例）及び 38.9%（21/54 例）、以降同順〕、不正子宮出血〔17.5%（10/57 例）、27.1%（13/48 例）、30.9%（17/55 例）及び 27.8%（15/54 例）〕、不規則月経〔0%（0/57 例）、25.0%（12/48 例）、14.5%（8/55 例）及び 5.6%（3/54 例）〕、月経過多〔7.0%（4/57 例）、12.5%（6/48 例）、23.6%（13/55 例）及び 22.2%（12/54 例）〕、頭痛〔1.8%（1/57 例）、2.1%（1/48 例）、12.7%（7/55 例）及び 11.1%（6/54 例）〕及び性器出血〔3.5%（2/57 例）、4.2%（2/48 例）、10.9%（6/55 例）及び 11.1%（6/54 例）〕であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定で

きない有害事象は、本剤 10 mg 群では不規則月経、本剤 20 mg 群ではほてり、月経過多、不規則月経、不正子宮出血及び頭痛、本剤 40 mg 群ではほてり、月経過多及び不正子宮出血であった。

表 2.7.4.2-13　比較的よく見られる治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で 5%以上発現）（安全性データの解析対象集団）（CCT-001 試験）

		TAK-385		
SOC PT	プラセボ (n=57)	10 mg (n=48)	20 mg (n=55)	40 mg (n=54)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	23 (40.4)	33 (68.8)	50 (90.9)	44 (81.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.8)	2 (4.2)	1 (1.8)	4 (7.4)
関節痛	1 (1.8)	1 (2.1)	0	3 (5.6)
神経系障害	1 (1.8)	3 (6.3)	7 (12.7)	7 (13.0)
頭痛	1 (1.8)	1 (2.1)	7 (12.7)	6 (11.1)
生殖系および乳房障害	16 (28.1)	29 (60.4)	39 (70.9)	30 (55.6)
不正子宮出血	10 (17.5)	13 (27.1)	17 (30.9)	15 (27.8)
月経過多	4 (7.0)	6 (12.5)	13 (23.6)	12 (22.2)
不規則月経	0	12 (25.0)	8 (14.5)	3 (5.6)
性器出血	2 (3.5)	2 (4.2)	6 (10.9)	6 (11.1)
希発月経	0	3 (6.3)	4 (7.3)	2 (3.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	3 (6.3)	4 (7.3)	4 (7.4)
多汗症	1 (1.8)	1 (2.1)	3 (5.5)	2 (3.7)
血管障害	2 (3.5)	2 (4.2)	16 (29.1)	21 (38.9)
ほてり	2 (3.5)	2 (4.2)	16 (29.1)	21 (38.9)

治験総括報告書 Table 15.3.b（5.3.5.1-1）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

CCT-002 試験でのいずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.2-14 に示した。

いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、不正子宮出血〔本剤 40 mg 群及びリュープリン群でそれぞれ 48.6%（67/138 例）及び 65.5%（93/142 例）、以降同順〕、ほてり〔42.8%（59/138 例）及び 52.8%（75/142 例）〕、月経過多〔23.9%（33/138 例）及び 14.1%（20/142 例）〕、頭痛〔12.3%（17/138 例）及び 7.7%（11/142 例）〕及び多汗症〔9.4%（13/138 例）及び 10.6%（15/142 例）〕であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、不正子宮出血及びほてりであった。

表 2.7.4.2-14　比較的よく見られる治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で 5%以上発現）（安全性データの解析対象集団）（CCT-002 試験）

SOC PT	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	120 (87.0)	134 (94.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (10.9)	7 (4.9)
倦怠感	7 (5.1)	4 (2.8)
臨床検査	29 (21.0)	36 (25.4)
骨密度減少	6 (4.3)	8 (5.6)
骨吸収試験異常	7 (5.1)	7 (4.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (3.6)	9 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	20 (14.5)	17 (12.0)
骨吸収亢進	7 (5.1)	8 (5.6)
神経系障害	28 (20.3)	28 (19.7)
頭痛	17 (12.3)	11 (7.7)
生殖系および乳房障害	91 (65.9)	113 (79.6)
不正子宮出血	67 (48.6)	93 (65.5)
月経過多	33 (23.9)	20 (14.1)
性器出血	7 (5.1)	7 (4.9)
皮膚および皮下組織障害	17 (12.3)	22 (15.5)
多汗症	13 (9.4)	15 (10.6)
血管障害	59 (42.8)	76 (53.5)
ほてり	59 (42.8)	75 (52.8)

治験総括報告書 Table 12.e（5.3.5.1-2）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）

3008 試験でのいずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.2-15 に示した。

いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ほてり〔本剤 40 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 45.5%（15/33 例）及び 0%（0/32 例）、以降同順〕、不正子宮出血〔39.4%（13/33 例）及び 6.3%（2/32 例）〕、多汗症〔15.2%（5/33 例）及び 0%（0/32 例）〕及び月経過多〔12.1%（4/33 例）及び 9.4%（3/32 例）〕であった。プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ほてり、不正子宮出血及び多汗症であった。

表 2.7.4.2-15　比較的よく見られる治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で 5%以上発現）（安全性データの解析対象集団）（3008 試験）

SOC PT	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	29 (87.9)	7 (21.9)
臨床検査	5 (15.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.1)	0
神経系障害	2 (6.1)	2 (6.3)
頭痛	0	2 (6.3)
精神障害	3 (9.1)	0
不眠症	3 (9.1)	0
生殖系および乳房障害	16 (48.5)	5 (15.6)
不正子宮出血	13 (39.4)	2 (6.3)
月経過多	4 (12.1)	3 (9.4)
不規則月経	1 (3.0)	3 (9.4)
性器出血	2 (6.1)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (18.2)	0
多汗症	5 (15.2)	0
血管障害	15 (45.5)	0
ほてり	15 (45.5)	0

治験総括報告書 Table 12.e（5.3.5.1-3）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver. [redacted]

国内第 2 相子宮内膜症用量設定試験（CCT-101 試験）

CCT-101 試験でのいずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.2-16 に示した。

いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ほてり〔プラセボ群、本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群でそれぞれ 8.2%（8/97 例）、8.7%（9/103 例）、19.0%（19/100 例）、52.4%（54/103 例）及び 41.3%（33/80 例）、以降同順〕、不正子宮出血〔4.1%（4/97 例）、25.2%（26/103 例）、30.0%（30/100 例）、24.3%（25/103 例）及び 40.0%（32/80 例）〕、不規則月経〔4.1%（4/97 例）、14.6%（15/103 例）、19.0%（19/100 例）、2.9%（3/103 例）及び 6.3%（5/80 例）〕、月経過多〔4.1%（4/97 例）、6.8%（7/103 例）、14.0%（14/100 例）、12.6%（13/103 例）及び 11.3%（9/80 例）〕、多汗症〔1.0%（1/97 例）、2.9%（3/103 例）、10.0%（10/100 例）、9.7%（10/103 例）及び 7.5%（6/80 例）〕及び性器出血〔1.0%（1/97 例）、2.9%（3/103 例）、4.0%（4/100 例）、4.9%（5/103 例）及び 10.0%（8/80 例）〕であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 10 mg 群では不正子宮出血及び不規則月経、本剤 20 mg 群では不正子宮出血、不規則月経及びほてり、本剤 40 mg 群及びリュープリン群ではほてり及び不正子宮出血であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象はほてりであった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は不正子宮出血であった。

表 2.7.4.2-16　比較的よく見られる治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で 5%以上発現）（安全性データの解析対象集団）（CCT-101 試験）

SOC PT	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)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	36 (37.1)	64 (62.1)	82 (82.0)	88 (85.4)	67 (83.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (13.4)	5 (4.9)	8 (8.0)	13 (12.6)	7 (8.8)
倦怠感	8 (8.2)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (4.9)	1 (1.3)
神経系障害	8 (8.2)	4 (3.9)	9 (9.0)	12 (11.7)	8 (10.0)
頭痛	6 (6.2)	2 (1.9)	8 (8.0)	6 (5.8)	5 (6.3)
生殖系および乳房障害	14 (14.4)	46 (44.7)	63 (63.0)	47 (45.6)	54 (67.5)
不正子宮出血	4 (4.1)	26 (25.2)	30 (30.0)	25 (24.3)	32 (40.0)
月経過多	4 (4.1)	7 (6.8)	14 (14.0)	13 (12.6)	9 (11.3)
不規則月経	4 (4.1)	15 (14.6)	19 (19.0)	3 (2.9)	5 (6.3)
性器出血	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (4.0)	5 (4.9)	8 (10.0)
希発月経	2 (2.1)	10 (9.7)	8 (8.0)	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	4 (3.9)	12 (12.0)	13 (12.6)	9 (11.3)
多汗症	1 (1.0)	3 (2.9)	10 (10.0)	10 (9.7)	6 (7.5)
血管障害	8 (8.2)	9 (8.7)	19 (19.0)	54 (52.4)	33 (41.3)
ほてり	8 (8.2)	9 (8.7)	19 (19.0)	54 (52.4)	33 (41.3)

治験総括報告書 Table 3.4.4（Section 15.1）（5.3.5.4-1）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

国内第 2 相子宮内膜症長期継続投与試験（OCT-101 試験）

OCT-101 試験でのいずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.2-17 に示した。

いずれかの投与群で発現頻度が 10%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ほてり〔プラセボ群、本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群でそれぞれ 8.2%（8/97 例）、11.7%（12/103 例）、23.0%（23/100 例）、53.4%（55/103 例）及び 46.3%（37/80 例）、以降同順〕、不正子宮出血〔6.2%（6/97 例）、27.2%（28/103 例）、36.0%（36/100 例）、29.1%（30/103 例）及び 40.0%（32/80 例）〕、不規則月経〔5.2%（5/97 例）、19.4%（20/103 例）、21.0%（21/100 例）、6.8%（7/103 例）及び 6.3%（5/80 例）〕、月経過多〔5.2%（5/97 例）、10.7%（11/103 例）、16.0%（16/100 例）、14.6%（15/103 例）及び 11.3%（9/80 例）〕、多汗症〔1.0%（1/97 例）、3.9%（4/103 例）、11.0%（11/100 例）、9.7%（10/103 例）及び 11.3%（9/80 例）〕、希発月経〔2.1%（2/97 例）、11.7%（12/103 例）、12.0%（12/100 例）、1.0%（1/103 例）及び 0%（0/80 例）〕及び性器出血〔2.1%（2/97 例）、2.9%（3/103 例）、5.0%（5/100 例）、6.8%（7/103 例）及び 10.0%（8/80 例）〕であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 10 mg 群では不正子宮出血及び不規則月経、本剤 20 mg 群では不正子宮出血、不規則月経、ほてり、月経過多及び多汗症、本剤 40 mg 群ではほてり及び不正子宮出血、リュープリン群ではほてり、不正子宮出血及び多汗症であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象はな

かった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 10%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は不正子宮出血であった。

表 2.7.4.2-17　比較的よく見られる治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で 5%以上発現）（安全性データの解析対象集団）（OCT-101 試験）

SOC PT	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)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	38 (39.2)	68 (66.0)	88 (88.0)	91 (88.3)	72 (90.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (14.4)	6 (5.8)	8 (8.0)	14 (13.6)	10 (12.5)
倦怠感	9 (9.3)	2 (1.9)	1 (1.0)	5 (4.9)	2 (2.5)
臨床検査	2 (2.1)	2 (1.9)	7 (7.0)	18 (17.5)	12 (15.0)
骨密度減少	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	6 (5.8)	4 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	0	5 (5.0)	9 (8.7)	9 (11.3)
筋骨格硬直	0	0	4 (4.0)	3 (2.9)	5 (6.3)
神経系障害	8 (8.2)	5 (4.9)	10 (10.0)	14 (13.6)	11 (13.8)
頭痛	6 (6.2)	3 (2.9)	9 (9.0)	8 (7.8)	6 (7.5)
浮動性めまい	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (5.0)
生殖系および乳房障害	18 (18.6)	52 (50.5)	72 (72.0)	54 (52.4)	55 (68.8)
不正子宮出血	6 (6.2)	28 (27.2)	36 (36.0)	30 (29.1)	32 (40.0)
不規則月経	5 (5.2)	20 (19.4)	21 (21.0)	7 (6.8)	5 (6.3)
月経過多	5 (5.2)	11 (10.7)	16 (16.0)	15 (14.6)	9 (11.3)
希発月経	2 (2.1)	12 (11.7)	12 (12.0)	1 (1.0)	0
性器出血	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (5.0)	7 (6.8)	8 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	5 (4.9)	14 (14.0)	15 (14.6)	12 (15.0)
多汗症	1 (1.0)	4 (3.9)	11 (11.0)	10 (9.7)	9 (11.3)
血管障害	8 (8.2)	12 (11.7)	23 (23.0)	55 (53.4)	37 (46.3)
ほてり	8 (8.2)	12 (11.7)	23 (23.0)	55 (53.4)	37 (46.3)

治験総括報告書 Table 3.3.4（Section 15.1）（5.3.5.4-2）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

併合解析

併合解析でのいずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.2-18 に示した。

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、不正子宮出血〔本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群、リュープリン群及びプラセボ群でそれぞれ 27.2%（41/151 例）、34.2%（53/155 例）、38.1%（125/328 例）、56.3%（125/222 例）及び 9.7%（18/186 例）、以降同順〕、ほてり〔9.3%（14/151 例）、25.2%（39/155 例）、45.7%（150/328 例）、50.5%（112/222 例）及び 5.4%（10/186 例）〕、不規則月経〔21.2%（32/151 例）、18.7%（29/155 例）、3.4%（11/328 例）、4.5%（10/222 例）及び 4.3%（8/186 例）〕、月経過多〔11.3%（17/151 例）、18.7%（29/155 例）、19.5%（64/328 例）、13.1%（29/222 例）及び 6.5%（12/186 例）〕、多汗症〔3.3%（5/151 例）、9.0%（14/155 例）、9.1%（30/328 例）、10.8%（24/222 例）及び 1.1%（2/186 例）〕、頭痛〔2.6%（4/151 例）、10.3%（16/155 例）、9.5%（31/328 例）、7.7%（17/222 例）及び 4.8%（9/186 例）〕、希発月経〔9.9%（15/151 例）、10.3%（16/155 例）、1.2%（4/328 例）、0%（0/222 例）及び 1.1%（2/186 例）〕、性

器出血〔3.3%（5/151 例）、7.1%（11/155 例）、6.7%（22/328 例）、6.8%（15/222 例）及び 2.2%（4/186 例）〕、倦怠感〔1.3%（2/151 例）、1.3%（2/155 例）、4.3%（14/328 例）、2.7%（6/222 例）及び 5.4%（10/186 例）〕及び骨密度減少〔0.7%（1/151 例）、1.9%（3/155 例）、4.0%（13/328 例）、5.4%（12/222 例）及び 0.5%（1/186 例）〕であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 10 mg 群では不正子宮出血、不規則月経及び希発月経、本剤 20 mg 群では不正子宮出血、ほてり、不規則月経、月経過多、希発月経、多汗症及び頭痛、本剤 40 mg 群ではほてり、不正子宮出血、月経過多及び多汗症、リュープリン群では不正子宮出血、ほてり、多汗症及び月経過多であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、月経過多であった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、不正子宮出血であった。

表 2.7.4.2-18　比較的よく見られる治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で 5%以上発現）（安全性データの解析対象集団）（併合解析）

	TAK-385				
SOC PT	10 mg (n=151)	20 mg (n=155)	40 mg (n=328)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	101 (66.9)	138 (89.0)	284 (86.6)	206 (92.8)	68 (36.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.6)	9 (5.8)	33 (10.1)	16 (7.2)	16 (8.6)
倦怠感	2 (1.3)	2 (1.3)	14 (4.3)	6 (2.7)	10 (5.4)
臨床検査	5 (3.3)	12 (7.7)	56 (17.1)	48 (21.6)	6 (3.2)
骨密度減少	1 (0.7)	3 (1.9)	13 (4.0)	12 (5.4)	1 (0.5)
神経系障害	8 (5.3)	17 (11.0)	51 (15.5)	39 (17.6)	11 (5.9)
頭痛	4 (2.6)	16 (10.3)	31 (9.5)	17 (7.7)	9 (4.8)
生殖系および乳房障害	81 (53.6)	111 (71.6)	191 (58.2)	168 (75.7)	39 (21.0)
不正子宮出血	41 (27.2)	53 (34.2)	125 (38.1)	125 (56.3)	18 (9.7)
月経過多	17 (11.3)	29 (18.7)	64 (19.5)	29 (13.1)	12 (6.5)
不規則月経	32 (21.2)	29 (18.7)	11 (3.4)	10 (4.5)	8 (4.3)
性器出血	5 (3.3)	11 (7.1)	22 (6.7)	15 (6.8)	4 (2.2)
希発月経	15 (9.9)	16 (10.3)	4 (1.2)	0	2 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	8 (5.3)	18 (11.6)	42 (12.8)	34 (15.3)	2 (1.1)
多汗症	5 (3.3)	14 (9.0)	30 (9.1)	24 (10.8)	2 (1.1)
血管障害	14 (9.3)	39 (25.2)	150 (45.7)	113 (50.9)	10 (5.4)
ほてり	14 (9.3)	39 (25.2)	150 (45.7)	112 (50.5)	10 (5.4)

併合解析報告書 Table 4.8.1.1、Table 4.8.5.1.10（5.3.5.3-1）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

（2）程度別発現頻度

国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

CCT-001 試験での有害事象の程度別発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.8-付録-3 に示した。

程度が高度の有害事象は、本剤 40 mg 群で第 7 脳神経麻痺が 1 例にみられ、治験薬との因果関係は否定された。その他の有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

CCT-002 試験での有害事象の程度別発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.8-付録-4 に示した。

程度が高度の有害事象は、本剤 40 mg 群で筋骨格硬直及びうつ病が各 1 例、リュープリン群で尺骨骨折が 1 例にみられた。本剤 40 mg 群の筋骨格硬直及びうつ病は治験薬との因果関係が否定されなかった。リュープリン群の尺骨骨折は治験薬との因果関係は否定された。その他の有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）

3008 試験での有害事象の程度別発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.8-付録-5 に示した。

程度が高度の有害事象は、本剤 40 mg 群で 1 例に 3 件（不眠症、うつ病及びほてり）みられ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

国内第 2 相子宮内膜症用量設定試験（CCT-101 試験）

CCT-101 試験での有害事象の程度別発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.8-付録-6 に示した。

程度が高度の有害事象は、プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例にみられ、治験薬との因果関係は否定された。その他の有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

国内第 2 相子宮内膜症長期継続投与試験（OCT-101 試験）

OCT-101 試験での有害事象の程度別発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.8-付録-7 に示した。

程度が高度の有害事象は、プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加（CCT-101 試験で報告された有害事象）及び卵巣嚢胞破裂が各 1 例にみられ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

併合解析

併合解析での有害事象の程度別発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.8-付録-8 に示した。

程度が高度の有害事象は、本剤 40 mg 群でうつ病が 2 例に、筋骨格硬直、顔面麻痺（CCT-001 試験では第 7 脳神経麻痺として報告されたが、併合解析では MedDRA のバージョン変更により事象名が変更された）、不眠症及びほてりが各 1 例に（このうち 1 例ではうつ病、不眠症及びほてりが発現）、リュープリン群で尺骨骨折が 1 例に、プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び卵巣嚢胞破裂が各 1 例にみられた。このうち、本剤 40 mg 群のうつ病（2 例）、筋骨格硬直、不眠症及びほてりは治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

（3）時期別発現頻度

国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

CCT-001 試験での有害事象の時期別発現頻度を表 2.7.4.2-19 に、SOC、PT ごとの時期別発現頻度を表 2.7.4.8-付録-15 に示した。

発現時期ごと（1～28 日、29～56 日、57～84 日、85～112 日及び 113 日以降）の有害事象の発現頻度は、プラセボ群ではそれぞれ 43.9%（25/57 例）、24.6%（14/57 例）、38.6%（22/57

例）、50.0%（9/18 例）及び 0%（0/0 例）、本剤 10 mg 群ではそれぞれ 47.9%（23/48 例）、58.3%（28/48 例）、31.3%（15/48 例）、45.0%（9/20 例）及び 100.0%（1/1 例）、本剤 20 mg 群ではそれぞれ 69.1%（38/55 例）、44.4%（24/54 例）、37.7%（20/53 例）、39.3%（11/28 例）及び 100.0%（1/1 例）、本剤 40 mg 群ではそれぞれ 59.3%（32/54 例）、51.9%（28/54 例）、27.8%（15/54 例）、28.0%（7/25 例）及び 100.0%（2/2 例）であった。被験者数の少なかった 113 日以降を除いて、本剤 10 mg 群では 29～56 日で、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群では 1～28 日で発現頻度が最も高かった。

本剤のいずれかの群で発現頻度が 10%以上であった有害事象のうち、ほてりは、本剤 10 mg 群では発現例数は少ないものの 1～28 日及び 29～56 日のみで発現し〔いずれも 2.1%（1/48 例）〕、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群では 1～28 日及び 29～56 日で発現頻度が高かった〔本剤 20 mg 群ではそれぞれ 12.7%（7/55 例）及び 13.0%（7/54 例）、本剤 40 mg 群ではいずれも 18.5%（10/54 例）〕。不正子宮出血及び月経過多の発現頻度は、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群では 1～28 日で最も高かった〔本剤 20 mg 群ではそれぞれ 20.0%（11/55 例）及び 21.8%（12/55 例）、本剤 40 mg 群ではそれぞれ 16.7%（9/54 例）及び 20.4%（11/54 例）〕。また、本剤 10 mg 群では不正子宮出血は 29～56 日で最も高く〔12.5%（6/48 例）〕、月経過多は被験者数は少ないものの 85～112 日で高かった〔10.0%（2/20 例）〕。不規則月経は、本剤 10 mg 群では 29～56 日で発現頻度が高く〔16.7%（8/48 例）〕、本剤 20 mg 群では 1～28 日及び 29～56 日で発現し〔7.3%（4/55 例）及び 7.4%（4/54 例）〕、本剤 40 mg 群では被験者数の少ない 113 日以降を除き時期別の発現頻度にほとんど差はなかった。鼻咽頭炎の発現頻度は、本剤 20 mg 群では時期別にほとんど差はなかったが、本剤 10 mg 群及び本剤 40 mg 群では 1～28 日で高かった〔10.4%（5/48 例）及び 7.4%（4/54 例）〕。頭痛は、本剤 10 mg 群では 57～84 日に 1 例のみ発現し（2.1%）、本剤 20 mg 群では 1～28 日で〔10.9%（6/55 例）〕、本剤 40 mg 群では 29～56 日で発現頻度が高かった〔7.4%（4/54 例）〕。性器出血は、本剤 10 mg 群及び本剤 20 mg 群では時期別の発現頻度にほとんど差はなく、本剤 40 mg 群では 1～28 日のみに発現していた〔11.1%（6/54 例）〕。

表 2.7.4.2-19　有害事象の時期別発現頻度（安全性データの解析対象集団）（CCT-001 試験）

有害事象発現被験者数／投与被験者数（%）	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)
有害事象発現日				
1 日≤ - ≤28 日	25/57 (43.9)	23/48 (47.9)	38/55 (69.1)	32/54 (59.3)
29 日≤ - ≤56 日	14/57 (24.6)	28/48 (58.3)	24/54 (44.4)	28/54 (51.9)
57 日≤ - ≤84 日	22/57 (38.6)	15/48 (31.3)	20/53 (37.7)	15/54 (27.8)
85 日≤ - ≤112 日	9/18 (50.0)	9/20 (45.0)	11/28 (39.3)	7/25 (28.0)
113 日≤	0/0	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	2/2 (100.0)

治験総括報告書 Table 15.3.g（5.3.5.1-1）を一部改変
各時期の有害事象の発現頻度を算出する際の分母は、安全性データの解析対象集団のうち「当該時期以降に治験薬が投与された」又は「当該時期以降に有害事象が発現した」被験者数とし、分子は「当該時期に有害事象が発現した」被験者数とした。

国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

CCT-002 試験での有害事象の時期別発現頻度を表 2.7.4.2-20 に、SOC、PT ごとの時期別発現頻度を表 2.7.4.8-付録-16 に示した。

48

発現時期ごと（1～28日、29～56日、57～84日、85～112日、113～140日、141～168日及び169日以降）の有害事象の発現頻度は、本剤40 mg群ではそれぞれ70.3%（97/138例）、52.6%（72/137例）、37.9%（50/132例）、31.0%（40/129例）、29.9%（38/127例）、34.7%（43/124例）及び43.1%（25/58例）、リュープリン群ではそれぞれ80.3%（114/142例）、59.9%（85/142例）、43.3%（61/141例）、39.3%（55/140例）、27.2%（37/136例）、20.5%（27/132例）及び35.1%（26/74例）であった。いずれの投与群でも1～28日での発現頻度が最も高かった。

本剤40 mg群で発現頻度が10%以上であった有害事象のうち、不正子宮出血及び月経過多の発現頻度は、本剤40 mg群及びリュープリン群ともに1～28日で最も高かった〔本剤40 mg群ではそれぞれ32.6%（45/138例）及び22.5%（31/138例）、リュープリン群ではそれぞれ53.5%（76/142例）及び13.4%（19/142例）〕。ほてりの発現頻度は、本剤40 mg群では1～28日及び29～56日で高く〔18.1%（25/138例）及び17.5%（24/137例）〕、リュープリン群では29～56日で高かった〔25.4%（36/142例）〕。ウイルス性上気道感染は、いずれの時期にも発現していた。頭痛の発現頻度は、本剤40 mg群では1～28日で高かったが〔8.7%(12/138例）〕、リュープリン群では時期別にほとんど差はなかった。

リュープリン群で発現頻度が10%以上であった有害事象のうち、多汗症の発現頻度は本剤40 mg群では1～28日及び29～56日で高く〔3.6%（5/138例）及び4.4%（6/137例）〕、リュープリン群では29～56日で高かった〔7.0%（10/142例）〕。

表2.7.4.2-20　有害事象の時期別発現頻度（安全性データの解析対象集団）（CCT-002試験）

有害事象発現被験者数／投与被験者数（%）	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
有害事象発現日		
1日≤-≤28日	97/138 (70.3)	114/142 (80.3)
29日≤-≤56日	72/137 (52.6)	85/142 (59.9)
57日≤-≤84日	50/132 (37.9)	61/141 (43.3)
85日≤-≤112日	40/129 (31.0)	55/140 (39.3)
113日≤-≤140日	38/127 (29.9)	37/136 (27.2)
141日≤-≤168日	43/124 (34.7)	27/132 (20.5)
169日≤	25/58 (43.1)	26/74 (35.1)

治験総括報告書 Table 15.3.1.2.9（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
各時期の有害事象の発現率を算出する際の分母は、安全性データの解析対象集団のうち「当該時期以降に治験薬が投与された」又は「当該時期以降に有害事象が発現した」被験者数とし、分子は「当該時期に有害事象が発現した」被験者数とした。

国内第3相子宮筋腫疼痛試験（3008試験）

3008試験での有害事象の時期別発現頻度を表2.7.4.2-21に、SOC、PTごとの時期別発現頻度を表2.7.4.8-付録-17に示した。

発現時期ごと（1～28日、29～56日、57～84日及び85日以降）の有害事象の発現頻度は、本剤40 mg群ではそれぞれ66.7%（22/33例）、60.6%（20/33例）、28.1%（9/32例）及び35.3%（6/17例）、プラセボ群ではそれぞれ21.9%（7/32例）、29.0%（9/31例）、19.4%（6/31例）及び30.8%（4/13例）であった。本剤40 mg群では1～28日及び29～56日での発現頻度が高く、プラセボ群では時期別の発現頻度に大きな差はなかった。

本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上であった有害事象のうち、ほてり、多汗症及び月経過多は、本剤 40 mg 群ではほてりの 1 例を除き 1～28 日及び 29～56 日で発現した〔ほてりはいずれも 21.2%（7/33 例）、多汗症はそれぞれ 9.1%（3/33 例）及び 6.1%（2/33 例）、月経過多はそれぞれ 9.1%（3/33 例）及び 6.1%（2/33 例）〕。不正子宮出血の発現頻度は本剤 40 mg 群では 1～28 日で最も高かった〔30.3%（10/33 例）〕。ウイルス性上気道感染は、時期別の発現頻度にほとんど差はなかった。

表 2.7.4.2-21　有害事象の時期別発現頻度（安全性データの解析対象集団）（3008 試験）

有害事象発現被験者数／投与被験者数（%）	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)
有害事象発現日		
1 日≤ - ≤28 日	22/33 (66.7)	7/32 (21.9)
29 日≤ - ≤56 日	20/33 (60.6)	9/31 (29.0)
57 日≤ - ≤84 日	9/32 (28.1)	6/31 (19.4)
85 日≤	6/17 (35.3)	4/13 (30.8)

治験総括報告書 Table 15.3.1.2.9（5.3.5.1-3）を一部改変
各時期の有害事象の発現率を算出する際の分母は、安全性データの解析対象集団のうち「当該時期以降に治験薬が投与された」又は「当該時期以降に有害事象が発現した」被験者数とし、分子は「当該時期に有害事象が発現した」被験者数とした。

国内第 2 相子宮内膜症用量設定試験（CCT-101 試験）

CCT-101 試験での有害事象の時期別発現頻度を表 2.7.4.2-22 に、SOC、PT ごとの時期別発現頻度を表 2.7.4.8-付録-18 に示した。

発現時期ごと（1～28 日、29～56 日、57～84 日及び 85 日以降）の有害事象の発現頻度は、プラセボ群ではそれぞれ 53.6%（52/97 例）、31.3%（30/96 例）、27.1%（26/96 例）及び 22.7%（10/44 例）、本剤 10 mg 群ではそれぞれ 46.6%（48/103 例）、52.4%（54/103 例）、40.6%（41/101 例）及び 18.4%（7/38 例）、本剤 20 mg 群ではそれぞれ 59.0%（59/100 例）、54.1%（53/98 例）、33.0%（31/94 例）及び 26.2%（11/42 例）、本剤 40 mg 群ではそれぞれ 76.7%（79/103 例）、51.0%（52/102 例）、36.6%（37/101 例）及び 18.4%（7/38 例）、リュープリン群ではそれぞれ 77.5%（62/80 例）、53.8%（42/78 例）、40.3%（31/77 例）及び 12.1%（4/33 例）であった。有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群では 29～56 日、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群では 1～28 日で最も高かった。

本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上であった有害事象のうち、ほてりの発現頻度は本剤 40 mg 群では 1～28 日及び 29～56 日で高く〔それぞれ 24.3%（25/103 例）及び 21.6%（22/102 例）〕、20 mg 群及びリュープリン群では 29～56 日で高かった〔それぞれ 11.2%（11/98 例）及び 26.9%（21/78 例）〕。不正子宮出血及び月経過多の発現頻度は、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群では 1～28 日で高かった〔不正子宮出血はそれぞれ 21.0%（21/100 例）、18.4%（19/103 例）及び 37.5%（30/80 例）、月経過多はそれぞれ 13.0%（13/100 例）、12.6%（13/103 例）及び 11.3%（9/80 例）〕。鼻咽頭炎の発現頻度は本剤 40 mg 群では 1～28 日〔11.7%（12/103 例）〕で、リュープリン群では 57～84 日〔10.4%（8/77 例）〕で高かった。また、本剤 20 mg 群では時期別の発現頻度にほとんど差はなかった。

表 2.7.4.2-22　有害事象の時期別発現頻度（安全性データの解析対象集団）（CCT-101 試験）

有害事象発現被験者数／投与被験者数（%）	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)
有害事象発現日					
1 日≤ - ≤28 日	52/97 (53.6)	48/103 (46.6)	59/100 (59.0)	79/103 (76.7)	62/80 (77.5)
29 日≤ - ≤56 日	30/96 (31.3)	54/103 (52.4)	53/98 (54.1)	52/102 (51.0)	42/78 (53.8)
57 日≤ - ≤84 日	26/96 (27.1)	41/101 (40.6)	31/94 (33.0)	37/101 (36.6)	31/77 (40.3)
85 日≤	10/44 (22.7)	7/38 (18.4)	11/42 (26.2)	7/38 (18.4)	4/33 (12.1)

治験総括報告書 Table 3.1.2.9（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
各時期の有害事象の発現率を算出する際の分母は、安全性データの解析対象集団のうち「当該時期以降に治験薬が投与された」又は「当該時期以降に有害事象が発現した」被験者数とし、分子は「当該時期に有害事象が発現した」被験者数とした。

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、有害事象の時期別発現頻度を表 2.7.4.2-23 に、SOC、PT ごとの時期別発現頻度を表 2.7.4.8-付録-19 に示した。

発現時期ごと（1～28 日、29～56 日、57～84 日、85～112 日、113～140 日、141～168 日及び 169 日以降）の有害事象の発現頻度は、プラセボ群ではそれぞれ 53.6%（52/97 例）、31.3%（30/96 例）、28.1%（27/96 例）、32.9%（28/85 例）、40.0%（30/75 例）、26.4%（19/72 例）及び 33.3%（12/36 例）、本剤 10 mg 群ではそれぞれ 46.6%（48/103 例）、52.4%（54/103 例）、40.6%（41/101 例）、42.9%（39/91 例）、34.1%（29/85 例）、28.8%（23/80 例）及び 36.8%（14/38 例）、本剤 20 mg 群ではそれぞれ 59.0%（59/100 例）、54.1%（53/98 例）、33.0%（31/94 例）、48.8%（41/84 例）、35.9%（28/78 例）、31.2%（24/77 例）及び 40.5%（15/37 例）、本剤 40 mg 群ではそれぞれ 76.7%（79/103 例）、51.0%（52/102 例）、36.6%（37/101 例）、38.5%（37/96 例）、36.7%（33/90 例）、29.2%（26/89 例）及び 38.3%（18/47 例）、リュープリン群ではそれぞれ 77.5%（62/80 例）、53.8%（42/78 例）、40.3%（31/77 例）、25.7%（19/74 例）、39.7%（27/68 例）、25.4%（16/63 例）及び 46.7%（14/30 例）であった。有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群では 29～56 日、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群では 1～28 日で最も高かった。本治験の期間（治験薬投与 12～24 週）での有害事象の発現頻度は、いずれの投与群も本治験への移行前の期間（57～84 日）での発現頻度と大きく変わらなかった。

本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上であった有害事象のうち、ほてりの発現頻度は本剤 40 mg 群では 1～28 日及び 29～56 日で高く〔それぞれ 24.3%（25/103 例）及び 21.6%（22/102 例）〕、本剤 20 mg 群及びリュープリン群では 29～56 日で高かった〔それぞれ 11.2%（11/98 例）及び 26.9%（21/78 例）〕。鼻咽頭炎は本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群ともにいずれの時期にも発現していた。不正子宮出血及び月経過多の発現頻度は、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群ともに 1～28 日で高かった〔不正子宮出血はそれぞれ 21.0%（21/100 例）、18.4%（19/103 例）及び 37.5%（30/80 例）、月経過多はそれぞれ 13.0%（13/100 例）、12.6%（13/103 例）及び 11.3%（9/80 例）〕。頭痛は、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群ともに時期別の発現頻度にほとんど差はなかった。

リュープリン群で発現頻度が 10%以上であった有害事象のうち、多汗症の発現頻度は、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群ともに 1～28 日及び 29～56 日で高かった〔本

剤 20 mg 群ではそれぞれ 5.0%（5/100 例）及び 5.1%（5/98 例）、本剤 40 mg 群ではそれぞれ 5.8%（6/103 例）及び 3.9%（4/102 例）、リュープリン群ではそれぞれ 2.5%（2/80 例）及び 5.1%（4/78 例）〕。

表 2.7.4.2-23　有害事象の時期別発現頻度（安全性データの解析対象集団）（OCT-101 試験）

有害事象発現被験者数／投与被験者数（%）	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)
有害事象発現日					
1 日≤ - ≤28 日	52/97 (53.6)	48/103 (46.6)	59/100 (59.0)	79/103 (76.7)	62/80 (77.5)
29 日≤ - ≤56 日	30/96 (31.3)	54/103 (52.4)	53/98 (54.1)	52/102 (51.0)	42/78 (53.8)
57 日≤ - ≤84 日	27/96 (28.1)	41/101 (40.6)	31/94 (33.0)	37/101 (36.6)	31/77 (40.3)
85 日≤ - ≤112 日	28/85 (32.9)	39/91 (42.9)	41/84 (48.8)	37/96 (38.5)	19/74 (25.7)
113 日≤ - ≤140 日	30/75 (40.0)	29/85 (34.1)	28/78 (35.9)	33/90 (36.7)	27/68 (39.7)
141 日≤ - ≤168 日	19/72 (26.4)	23/80 (28.8)	24/77 (31.2)	26/89 (29.2)	16/63 (25.4)
169 日≤	12/36 (33.3)	14/38 (36.8)	15/37 (40.5)	18/47 (38.3)	14/30 (46.7)

治験総括報告書 Table 3.1.2.9（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
各時期の有害事象の発現率を算出する際の分母は、安全性データの解析対象集団のうち「当該時期以降に治験薬が投与された」又は「当該時期以降に有害事象が発現した」被験者数とし、分子は「当該時期に有害事象が発現した」被験者数とした。

併合解析

併合解析での有害事象の時期別発現頻度を表 2.7.4.2-24 に、時期別発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.4.8-付録-20 に示した。

発現時期ごと（1～28 日、29～56 日、57～84 日、85～112 日、113～140 日、141～168 日及び 169 日以降）の有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群ではそれぞれ 47.0%（71/151 例）、54.3%（82/151 例）、37.6%（56/149 例）、43.2%（48/111 例）、34.9%（30/86 例）、28.8%（23/80 例）及び 36.8%（14/38 例）、本剤 20 mg 群ではそれぞれ 62.6%（97/155 例）、50.7%（77/152 例）、34.7%（51/147 例）、46.4%（52/112 例）、36.7%（29/79 例）、31.2%（24/77 例）及び 40.5%（15/37 例）、本剤 40 mg 群ではそれぞれ 70.1%（230/328 例）、52.8%（172/326 例）、34.8%（111/319 例）、33.7%（90/267 例）、33.3%（73/219 例）、32.4%（69/213 例）及び 41.0%（43/105 例）、リュープリン群ではそれぞれ 79.3%（176/222 例）、57.7%（127/220 例）、42.2%（92/218 例）、34.6%（74/214 例）、31.4%（64/204 例）、22.1%（43/195 例）及び 38.5%（40/104 例）、プラセボ群ではそれぞれ 45.2%（84/186 例）、28.8%（53/184 例）、29.9%（55/184 例）、35.3%（41/116 例）、40.0%（30/75 例）、26.4%（19/72 例）及び 33.3%（12/36 例）であった。有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群を除いて、1～28 日で最も高かった。本剤 40 mg 群で発現頻度が 5%以上であった有害事象のうち、ほてりの発現頻度は、本剤 40 mg 群では 1～28 日及び 29～56 日で高く〔それぞれ 20.4%（67/328 例）及び 19.3%（63/326 例）〕、本剤 20 mg 群及びリュープリン群では 29～56 日で最も高かった〔それぞれ 11.8%（18/152 例）及び 25.9%（57/220 例）〕。不正子宮出血及び月経過多の発現頻度は、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群では 1～28 日で最も高かった〔不正子宮出血はそれぞれ 20.6%（32/155 例）、25.3%（83/328 例）及び 47.7%（106/222 例）、月経過多はそれぞれ 16.1%（25/155 例）、17.7%（58/328 例）及び 12.6%（28/222 例）〕。ウイルス性上気道感染は、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群ともにいずれの時期にも発現していた。頭痛

の発現頻度は、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群では 1～28 日で高く〔6.5%（10/155 例）及び 5.8%（19/328 例）〕、リュープリン群では時期別にほとんど差はなかった。多汗症の発現頻度は、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群では 1～28 日及び 29～56 日で高く〔本剤 20 mg 群ではそれぞれ 3.9%（6/155 例）及び 3.9%（6/152 例）、本剤 40 mg 群ではそれぞれ 4.6%（15/328 例）及び 3.7%（12/326 例）〕、リュープリン群では 29～56 日で高かった〔6.4%（14/220 例）〕。性器出血の発現頻度は、本剤 20 mg 群では時期別にほとんど差はなく、本剤 40 mg 群及びリュープリン群では 1～28 日で最も高かった〔5.8%（19/328 例）及び 5.4%（12/222 例）〕。関節痛は、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群ともに時期別の発現頻度にほとんど差はなかった。

リュープリン群で発現頻度が 5%以上であった有害事象のうち、浮動性めまいは、本剤 20 mg 群では 1～28 日に 1 例のみ発現しており（0.6%）、本剤 40 mg 群及びリュープリン群では時期別の発現頻度にほとんど差はなかった。下痢は、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群ともに時期別の発現頻度にほとんど差はなかった。骨密度減少は、本剤 20 mg 群では試験終了時（57～84 日及び 141～168 日）にわずかに報告されたのみであり〔0.7%（1/147 例）及び 2.6%（2/77 例）〕、本剤 40 mg 群及びリュープリン群では 169 日以降で発現頻度が高かった〔5.7%（6/105 例）及び 7.7%（8/104 例）〕。

表 2.7.4.2-24　有害事象の時期別発現頻度（安全性データの解析対象集団）（併合解析）

有害事象発現被験者数／投与被験者数（%）	TAK-385			リュープリン	プラセボ
	10 mg (n=151)	20 mg (n=155)	40 mg (n=328)	(n=222)	(n=186)
有害事象発現日					
1 日≤ - ≤28 日	71/151 (47.0)	97/155 (62.6)	230/328 (70.1)	176/222 (79.3)	84/186 (45.2)
29 日≤ - ≤56 日	82/151 (54.3)	77/152 (50.7)	172/326 (52.8)	127/220 (57.7)	53/184 (28.8)
57 日≤ - ≤84 日	56/149 (37.6)	51/147 (34.7)	111/319 (34.8)	92/218 (42.2)	55/184 (29.9)
85 日≤ - ≤112 日	48/111 (43.2)	52/112 (46.4)	90/267 (33.7)	74/214 (34.6)	41/116 (35.3)
113 日≤ - ≤140 日	30/86 (34.9)	29/79 (36.7)	73/219 (33.3)	64/204 (31.4)	30/75 (40.0)
141 日≤ - ≤168 日	23/80 (28.8)	24/77 (31.2)	69/213 (32.4)	43/195 (22.1)	19/72 (26.4)
169 日≤	14/38 (36.8)	15/37 (40.5)	43/105 (41.0)	40/104 (38.5)	12/36 (33.3)

表 2.7.4.8-付録-20 を一部改変
リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
各時期の有害事象の発現率を算出する際の分母は、安全性データの解析対象集団のうち「当該時期以降に治験薬が投与された」又は「当該時期以降に有害事象が発現した」被験者数とし、分子は「当該時期に有害事象が発現した」被験者数とした。

2.7.4.2.1.2 死亡

評価資料である子宮筋腫患者、子宮内膜症患者、健康成人及び特別な患者集団を対象とした臨床試験では、死亡例はなかった。

参考資料である前立腺癌患者を対象とした C27002 試験で 4 例（本剤 80 mg 群 1 例、本剤 120 mg 群 2 例、リュープリン群 1 例）が死亡した。本剤 80 mg 群の 1 例は脳出血、本剤 120 mg 群の 1 例は突然死、残りの 1 例は自然経過、リュープリン群の 1 例は心筋梗塞のため死亡した。いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.6.18）。

C27002 試験（参考試験）の死亡例を表 2.7.4.2-27 に示した。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

評価資料である子宮筋腫患者、子宮内膜症患者、健康成人及び特別な患者集団を対象とした臨床試験では、その他の重篤な有害事象がCCT-001試験で3例（プラセボ群1例、本剤20 mg群1例、本剤40 mg群1例）、CCT-002試験で2例（リュープリン群2例）及びOCT-101試験で7例（プラセボ群5例、本剤20 mg群2例）に発現した。これらの試験を含む併合解析（CCT-001試験、CCT-002試験、3008試験及びOCT-101試験）での重篤な有害事象の発現頻度をSOC、PTごとに表2.7.4.2-25に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤10 mg群で0%（0/151例）、本剤20 mg群で1.9%（3/155例）、本剤40 mg群で0.3%（1/328例）、リュープリン群で0.9%（2/222例）、プラセボ群で3.2%（6/186例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。いずれかの投与群で2例以上にみられた重篤な有害事象は、プラセボ群の2例にみられた卵巣嚢胞破裂のみであった。

本剤20 mg群の肝機能検査値上昇1例（CCT-001試験では肝機能検査異常として報告されたが、併合解析ではMedDRAのバージョン変更により事象名が変更された）を除き、治験薬との因果関係は否定された。因果関係が否定されなかった肝機能検査値上昇は、程度は中等度であり、本剤の投与中止に至った。当該事象は本剤の投与中止後回復した。

表2.7.4.2-25　重篤な有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（併合解析）

SOC PT	TAK-385 10 mg (n=151)	TAK-385 20 mg (n=155)	TAK-385 40 mg (n=328)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
重篤な有害事象発現例数	0	3 (1.9)	1 (0.3)	2 (0.9)	6 (3.2)
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (0.5)
感音性難聴	0	0	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	0	0	0	1 (0.5)	0
大腸ポリープ	0	0	0	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.6)	0	0	0
仮性嚢胞	0	1 (0.6)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (0.5)	0
尺骨骨折	0	0	0	1 (0.5)	0
臨床検査	0	1 (0.6)	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	1 (0.6)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	1 (0.5)
ランゲルハンス細胞組織球症	0	0	0	0	1 (0.5)
神経系障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
顔面麻痺	0	0	1 (0.3)	0	0
ナルコレプシー	0	0	0	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	3 (1.6)
卵巣嚢胞破裂	0	0	0	0	2 (1.1)
子宮内膜症	0	0	0	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.6)	0	0	0
発声障害	0	1 (0.6)	0	0	0

併合解析報告書 Table 4.8.5.1.7（5.3.5.3-1）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

参考資料である前立腺癌患者を対象としたC27002試験、C27003試験及びTB-AK160108試験での重篤な有害事象の発現頻度を表2.7.6.18-12、表2.7.6.19-10及び表2.7.6.17-21に示した。

C27002試験では、重篤な有害事象の発現頻度は、本剤80 mg群で14%（8/56例）、本剤120 mg群で11%（6/54例）、リュープリン群で8%（2/24例）であった。いずれの投与群でも2例以上にみられた重篤な有害事象はなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤120 mg群の塞栓性脳卒中のみであった。

C27003試験では、重篤な有害事象の発現頻度は、本剤120 mg群で2%（1/65例）、デガレリクス群で8%（3/38例）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

TB-AK160108試験では、重篤な有害事象の発現頻度は、本剤80 mg群で20%（3/15例）、本剤120 mg群で20%（3/15例）であった。いずれの投与群でも2例以上にみられた重篤な有害事象はなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤80 mg群の脳梗塞のみであった。

本剤の評価資料及び参考資料で発現した重篤な有害事象の一覧を表2.7.4.2-26及び表2.7.4.2-27に示した。また、CCT-001試験、CCT-002試験及びOCT-101試験で重篤な有害事象を発現した被験者の詳細は表2.7.6.12-35、表2.7.6.13-35及び表2.7.6.16-22に示した。

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象の一覧（評価資料）

試験番号 投与群	被験者 識別 コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 投与終了日	有害事象名 [基本語]	発現日	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
CCT-001 試験（5.3.5.1-1）											
プラセボ群	[redacted]	日本人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/03/05 同年※/05/21	感音性難聴	同年※/05/14	-[1)]	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	軽快
本剤 20 mg 群	[redacted]	日本人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/02/20 同年※/06/20	発声障害	同年※/04/28	同年※/05/02	関連なし	軽度	重篤	投与量 変更せず	回復
本剤 40 mg 群	[redacted]	日本人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/02/13 同年※/05/06	第 7 脳神経麻痺[3)]	同年※/05/15	同年※/09/10	関連なし	高度	重篤	-[2)]	回復
CCT-002 試験（5.3.5.1-2）											
リュープリン 群	[redacted]	日本人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/09/20 翌年※/02/27	大腸ポリープ	同年※/12/06	翌年※/01/25	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
リュープリン 群	[redacted]	日本人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]/08/10 翌年※/01/30	尺骨骨折	同年※/09/16	-[1)]	関連なし	高度	重篤	投与量 変更せず	軽快
CCT-101 試験（5.3.5.4-1）／OCT-101 試験（5.3.5.4-2）											
プラセボ群	[redacted]	日本人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]/05/07 同年※/10/21	ランゲルハンス細胞 組織球症	同年※/07/15	同年※/08/27	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
プラセボ群	[redacted]	日本人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]/07/10 同年※/11/22	ナルコレプシー	同年※/08/31	-[1)]	関連なし	軽度	重篤	投与中止	軽快
プラセボ群	[redacted]	日本人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]/02/26 同年※/04/22	卵巣嚢胞破裂	同年※/04/21	同年※/04/26	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
プラセボ群	[redacted]	日本人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]/03/06 同年※/07/31	出血性卵巣嚢胞	同年※/07/31	同年※/08/30	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復

※新薬承認情報提供時に置き換え

56

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象の一覧（評価資料）（続き）

試験番号 投与群	被験者 識別 コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 投与終了日	有害事象名 [基本語]	発現日	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
プラセボ群	[redacted]	日本人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]11/22 翌年※/05/12	卵巣嚢胞破裂	翌年※/04/20	翌年※/05/13	関連なし	高度	重篤	投与量 変更せず	回復
本剤 20 mg 群	[redacted]	日本人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]09/19 同年※/11/12	肝機能検査異常 [4)]	同年※/11/22	同年※/12/20	関連あり	中等度	重篤	投与中止	回復
本剤 20 mg 群	[redacted]	日本人 女性 3[redacted]歳	20[redacted]03/26 同年※/09/09	仮性嚢胞	同年※/10/08	同年※/11/20	関連なし	中等度	重篤	-[2)]	回復

治験総括報告書（CCT-001 試験）（5.3.5.1-1）、治験総括報告書（CCT-002 試験）（5.3.5.1-2）、治験総括報告書（CCT-101 試験）（5.3.5.4-1）及び治験総括報告書（OCT-101 試験）（5.3.5.4-2）
年齢：同意取得時の年齢、事象名：MedDRA/J ver.[redacted]（CCT-001 試験）、MedDRA/J ver[redacted]（CCT-002 試験）、MedDRA/J ver[redacted]（CCT-101 試験／OCT-101 試験）、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩、-：該当せず

1)　試験終了時点で継続中
2)　後観察期に発現
3)　併合解析では、MedDRA のバージョン変更により「顔面麻痺」として集計された。
4)　併合解析では、MedDRA のバージョン変更により「肝機能検査値上昇」として集計された。

※新薬承認情報提供時に置き換え

57

表 2.7.4.2-27　重篤な有害事象の一覧（参考資料）

試験番号 投与群	被験者 識別 コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 投与終了日	有害事象名 [基本語]	発現日	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
TB-AK160108 試験（5.3.5.4-3）											
パートB 本剤 80 mg 群	[redacted]	日本人 男性 8[redacted]歳	20[redacted]04/14 翌年※/10/27	穿孔性虫垂炎	翌年※/10/27	翌年※/11/26	関連なし	Grade 4	重篤	投与中止	回復
パートB 本剤 80 mg 群	[redacted]	日本人 男性 7[redacted]歳	20[redacted]01/26 同年※/06/01	脳梗塞	同年※/05/29	- [1)]	関連あり	Grade 1	重篤	投与中止	軽快
パートB 本剤 80 mg 群	[redacted]	日本人 男性 8[redacted]歳	20[redacted]01/19 翌年※/11/17	術後創感染	同年※/08/17	同年※/09/12	関連なし	Grade 3	重篤	投与量 変更せず	回復
				胃腸出血	同年※/08/25	同年※/11/09	関連なし	Grade 3	重篤	投与量 変更せず	回復
				食道癌	翌年※/09/02	- [1)]	関連なし	Grade 3	重篤	投与量 変更せず	軽快
パートB 本剤 120 mg 群	[redacted]	日本人 男性 8[redacted]歳	20[redacted]05/12 翌年※/04/11	医療機器のゆるみ	同年※/08/13	同年※/11/30	関連なし	Grade 3	重篤	投与量 変更せず	回復
パートB 本剤 120 mg 群	[redacted]	日本人 男性 6[redacted]歳	20[redacted]12/02 翌々年※/10/06	水腎症	翌々年※/09/30	翌々年※/10/26	関連なし	Grade 3	重篤	投与量 変更せず	回復
パートB 本剤 120 mg 群	[redacted]	日本人 男性 8[redacted]歳	20[redacted]01/26 翌年※/06/22	鼠径ヘルニア	同年※/10/05	翌年※/01/08	関連なし	Grade 2	重篤	投与量 変更せず	回復
				胆汁うっ滞性黄疸	翌年※/06/22	翌年※/09/05	関連なし	Grade 2	重篤	投与中止	回復
C27002 試験（5.3.5.4-4）											
本剤 80 mg 群	[redacted]	白人 男性 7[redacted]歳	20[redacted]11/24 翌年※/04/03	脳出血	翌年※/04/01	翌年※/04/03	関連なし	Grade 4	重篤	投与中止	回復
				脳出血	翌年※/04/03	翌年※/04/03	関連なし	Grade 5	重篤	治験中止	死亡（疾患との関連なし）

※新薬承認情報提供時に置き換え

58

表 2.7.4.2-27　重篤な有害事象の一覧（参考資料）（続き）

試験番号 投与群	被験者 識別 コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 投与終了日	有害事象名 [基本語]	発現日	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
本剤 80 mg 群	[redacted]	アジア人 男性 [redacted]歳	20[redacted]12/09 翌々年※/03/31	敗血症	翌々年※/03/30	翌々年※/04/05	関連なし	Grade 4	重篤	投与中断 ／併用薬 投与	回復
				尿路感染	翌々年※/03/30	翌々年※/03/30	関連なし	Grade 4	重篤	投与中断 ／併用薬 投与	回復
本剤 80 mg 群	[redacted]	白人 男性 [redacted]歳	20[redacted]07/21 翌々年※/03/31	慢性閉塞性肺疾患	翌年※/01/27	翌年※/01/28	関連なし	Grade 2	重篤	併用薬投 与	回復
本剤 80 mg 群	[redacted]	黒人又は アフリカ 系アメリ カ人 男性 [redacted]歳	20[redacted]08/21 翌年※/07/22	徐脈	同年※/10/16	-	関連なし	Grade 1	重篤	処置なし	未回復
本剤 80 mg 群	[redacted]	白人 男性 [redacted]歳	20[redacted]01/08 翌年※/01/06	頚椎骨折	同年※/02/21	同年※/02/22	関連なし	Grade 3	重篤	処置なし	回復
本剤 80 mg 群	[redacted]	白人 男性 [redacted]歳	20[redacted]11/14 翌々年※/03/28	失神	翌年※/01/14	翌年※/01/15	関連なし	Grade 1	重篤	処置なし	回復
本剤 80 mg 群	[redacted]	白人 男性 [redacted]歳	20[redacted]12/12 翌々年※/03/31	腸閉塞	翌年※/02/04	翌年※/02/11	関連なし	Grade 1	重篤	投与中断	回復
本剤 80 mg 群	[redacted]	白人 男性 [redacted]歳	20[redacted]06/26 翌々年※/03/28	一過性脳虚血発作	翌年※/07/07	翌年※/07/07	関連なし	Grade 3	重篤	併用薬投 与／併用 処置実施	回復
				脳血管発作	翌々年※/01/07	翌々年※/01/12	関連なし	Grade 3	重篤	併用処置 実施	回復
				脳血管発作	翌々年※/02/03	翌々年※/02/09	関連なし	Grade 3	重篤	併用薬投 与	回復

※新薬承認情報提供時に置き換え

59

表 2.7.4.2-27　重篤な有害事象の一覧（参考資料）（続き）

試験番号 投与群	被験者 識別 コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 投与終了日	有害事象名 [基本語]	発現日	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
本剤 120 mg 群	[redacted]	白人 男性 8[redacted]歳	20[redacted]08/28 翌年※/11/16	塞栓性脳卒中	翌年※/07/25	翌年※/08/28	関連あり	Grade 2	重篤	投与中断／併用薬投与	回復だが後遺症あり
本剤 120 mg 群	[redacted]	白人 男性 8[redacted]歳	20[redacted]12/30 翌々年※/02/24	心房粗動	翌々年※/02/24	翌々年※/03/07	関連なし	Grade 3	重篤	投与中止／併用薬投与	回復だが後遺症あり
				突然死	翌々年※/03/10	翌々年※/03/10	関連なし	Grade 5	重篤	治験中止	死亡（疾患との関連なし）
本剤 120 mg 群	[redacted]	白人 男性 8[redacted]歳	20[redacted]06/10 翌々年※/03/31	変形性関節症	翌々年※/02/01	翌々年※/02/05	関連なし	Grade 3	重篤	併用処置実施	回復
本剤 120 mg 群	[redacted]	白人 男性 8[redacted]歳	20[redacted]08/05 翌々年※/03/31	高カルシウム血症	同年※/09/11	同年※/09/19	関連なし	Grade 3	重篤	投与中断／併用薬投与／併用処置実施	回復
本剤 120 mg 群	[redacted]	白人 男性 8[redacted]歳	20[redacted]10/07 翌年※/12/04	死亡	翌年※/12/04	翌年※/12/04	関連なし	Grade 5	重篤	投与中止／治験中止	死亡
本剤 120 mg 群	[redacted]	白人 男性 8[redacted]歳	20[redacted]06/23 翌々年※/03/31	急性冠動脈症候群	翌々年※/01/12	翌々年※/01/15	関連なし	Grade 3	重篤	併用薬投与／併用処置実施	回復だが後遺症あり
リュープリン 群	[redacted]	白人 男性 7[redacted]歳	20[redacted]11/05 翌年※/01/26	心筋梗塞	翌年※/04/04	翌年※/04/04	関連なし	Grade 5	重篤	治験中止	死亡（疾患との関連なし）

※新薬承認情報提供時に置き換え

60

表 2.7.4.2-27　重篤な有害事象の一覧（参考資料）（続き）

試験番号 投与群	被験者 識別 コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 投与終了日	有害事象名 [基本語]	発現日	消失日	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
リュープリン群	[redacted]	白人 男性 6[redacted]歳	20[redacted]05/27 翌年※/01/26	慢性閉塞性肺疾患	同年※/10/24	-[1)]	関連なし	Grade 2	重篤	併用薬投与	未回復
C27003 試験（5.3.5.4-5）											
本剤 120 mg 群	[redacted]	白人 男性 7[redacted]歳	20[redacted]03/09 同年※/08/23	頭痛	同年※/08/28	-[1)]	関連なし	Grade 3	重篤	併用薬投与	未回復
				高血圧	同年※/08/28	同年※/09/09	関連なし	Grade 3	重篤	併用薬投与	回復
デガレリクス群	[redacted]	白人 男性 7[redacted]歳	20[redacted]10/15 翌年※/03/03	胸水	翌年※/04/24	翌年※/05/01	関連なし	Grade 3	重篤	併用処置実施	回復
				悪性中皮腫	翌年※/04/28	-[1)]	関連なし	Grade 3	重篤	処置なし	未回復
デガレリクス群	[redacted]	黒人又はアフリカ系アメリカ人 男性 6[redacted]歳	20[redacted]09/11 翌年※/02/04	交通事故	翌年※/02/06	翌年※/02/16	関連なし	Grade 3	重篤	併用薬投与	回復
デガレリクス群	[redacted]	白人 男性 7[redacted]歳	20[redacted]01/13 同年※/06/02	潰瘍性食道炎	同年※/05/10	同年※/05/13	関連なし	Grade 3	重篤	併用薬投与／併用処置実施	回復したが後遺症あり

治験総括報告書（TB-AK160108 試験）（5.3.5.4-3）、治験総括報告書（C27002 試験）（5.3.5.4-4）及び治験総括報告書（C27003 試験）（5.3.5.4-5）
年齢：同意取得時の年齢、事象名：MedDRA/J ver[redacted]（TB-AK160108 試験）、MedDRA/J ver[redacted]（C27002 試験）、MedDRA/J ver[redacted]（C27003 試験）、-：該当せず
TB-AK160108 試験パート B の本剤 80 mg 群は初回用量 320 mg（1 日目のみ）、維持用量 80 mg を 1 日 1 回経口投与した。また、本剤 120 mg 群は初回用量 320 mg（1 日目のみ）、維持用量 120 mg を 1 日 1 回経口投与した。
C27002 試験の本剤 80 mg 群は初回用量 320 mg（1 日目のみ）、維持用量 80 mg を 1 日 1 回経口投与した。また、本剤 120 mg 群は初回用量 320 mg（1 日目のみ）、維持用量 120 mg を 1 日 1 回経口投与した。リュープリン群はリュープロレリン 22.5 mg を 12 週ごとに皮下投与した（計 4 回投与）。
C27003 試験の本剤 120 mg 群は初回用量 320 mg（1 日目のみ）、維持用量 120 mg を 1 日 1 回経口投与した。デガレリクス群は初回用量 240 mg（Week 5 の Day 1 のみ）を皮下投与し、その後（Week 5 の Day 1 から開始）維持用量 80 mg を 4 週ごとに皮下投与した（計 6 回投与）。
1) 試験終了時点で継続中

※新薬承認情報提供時に置き換え

61

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

（1）治験薬の投与中止に至った有害事象

評価資料である子宮筋腫患者及び子宮内膜症患者を対象とした臨床試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象がCCT-001試験で2例（プラセボ群1例、本剤20 mg群1例）、CCT-002試験で16例（本剤40 mg群9例、リュープリン群7例）、3008試験で2例（本剤40 mg群1例、プラセボ群1例）及びOCT-101試験で25例（プラセボ群6例、本剤10 mg群1例、本剤20 mg群7例、本剤40 mg群2例、リュープリン群9例）に発現した。これらの試験を含む併合解析での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度を表2.7.4.2-28に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤10 mg群で0.7%（1/151例）、本剤20 mg群で5.2%（8/155例）、本剤40 mg群で3.7%（12/328例）、リュープリン群で7.2%（16/222例）、プラセボ群で4.3%（8/186例）であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。いずれかの投与群で2例以上にみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ほてり（本剤10 mg群1例、本剤20 mg群2例、本剤40 mg群5例、リュープリン群2例、プラセボ群2例）、動悸（リュープリン群1例、プラセボ群2例）、倦怠感（本剤40 mg群1例、リュープリン群2例、プラセボ群1例）、関節痛（本剤40 mg群1例、リュープリン群2例）、うつ病（本剤40 mg群2例、プラセボ群1例）及び多汗症（本剤20 mg群2例）であり、その発現頻度に投与群間で大きな違いはみられなかった。

本剤40 mg群の疲労1例、リュープリン群のアレルギー性皮膚炎、発熱、倦怠感、腹痛及び悪心各1例（発熱、倦怠感、腹痛及び悪心は同一被験者で発現）、プラセボ群の卵巣嚢胞破裂、ナルコレプシー及び出血性卵巣嚢胞各1例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4.2-28　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）（併合解析）

SOC PT	TAK-385 10 mg (n=151)	TAK-385 20 mg (n=155)	TAK-385 40 mg (n=328)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	1 (0.7)	8 (5.2)	12 (3.7)	16 (7.2)	8 (4.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.5)
貧血	0	0	0	0	1 (0.5)
心臓障害	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.1)
動悸	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.1)
耳および迷路障害	0	1 (0.6)	0	0	0
耳鳴	0	1 (0.6)	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	1 (0.5)	0
エストロゲン欠乏症	0	0	0	1 (0.5)	0
胃腸障害	0	0	0	1 (0.5)	0
腹痛	0	0	0	1 (0.5)	0
悪心	0	0	0	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.9)	1 (0.5)
倦怠感	0	0	1 (0.3)	2 (0.9)	1 (0.5)
疲労	0	0	1 (0.3)	0	0
冷感	0	0	0	0	1 (0.5)
注射部位腫脹	0	1 (0.6)	0	0	0
発熱	0	0	0	1 (0.5)	0
臨床検査	0	1 (0.6)	2 (0.6)	3 (1.4)	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.3)	0	0
血圧上昇	0	0	0	1 (0.5)	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (0.5)
肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.6)	2 (0.6)	3 (1.4)	0
関節痛	0	0	1 (0.3)	2 (0.9)	0
背部痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0
筋骨格硬直	0	0	0	1 (0.5)	0
腱鞘炎	0	0	1 (0.3)	0	0
狭窄性腱鞘炎	0	0	1 (0.3)	0	0
神経系障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.9)	2 (1.1)
頭痛	0	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.5)	0
肋間神経痛	0	1 (0.6)	0	0	0
精神的機能障害	0	0	0	1 (0.5)	0
ナルコレプシー	0	0	0	0	1 (0.5)
精神障害	0	1 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.9)	2 (1.1)
うつ病	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.5)
易刺激性	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
不安障害	0	0	0	1 (0.5)	0
感情の平板化	0	0	0	1 (0.5)	0
不眠症	0	0	1 (0.3)	0	0
リビドー減退	0	1 (0.6)	0	0	0
閉経期うつ病	0	1 (0.6)	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	1 (0.5)

表 2.7.4.2-28　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（併合解析）（続き）

SOC PT	TAK-385 10 mg (n=151)	TAK-385 20 mg (n=155)	TAK-385 40 mg (n=328)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
生殖系および乳房障害	0	2 (1.3)	0	2 (0.9)	2 (1.1)
子宮内膜症	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
閉経期症状	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0
月経過多	0	0	0	1 (0.5)	0
卵巣嚢胞破裂	0	0	0	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.9)	0
薬疹	0	0	1 (0.3)	1 (0.5)	0
多汗症	0	2 (1.3)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.5)	0
血管障害	1 (0.7)	2 (1.3)	5 (1.5)	3 (1.4)	2 (1.1)
ほてり	1 (0.7)	2 (1.3)	5 (1.5)	2 (0.9)	2 (1.1)
高血圧	0	0	0	1 (0.5)	0

併合解析報告書 Table 4.8.5.1.6（5.3.5.3-1）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

その他の評価資料のうち、CPH-001 試験の本剤 40 mg 食後投与群の 1 例が、血中カリウム増加により治験薬の投与を中止した。治験薬との因果関係は否定されなかった。転帰は、治験薬の投与中止後、回復となった（2.7.6.1）。

（2）本剤投与で注意すべき有害事象

本剤の作用機序並びに非臨床及び臨床試験から本剤投与のリスクとして想定される「骨密度の減少」、「更年期様症状」、「子宮出血関連事象」、「肝酵素上昇」、「QTc 間隔の延長」、「リン脂質症」、「生殖毒性」、「代謝及び心血管系の変化」及び「うつ」を、本剤投与で注意すべき有害事象として検討した。各リスクの評価に用いた有害事象の定義を表 2.7.4.2-29 に示した。

表 2.7.4.2-29　本剤投与で注意すべき有害事象の定義

本剤投与で注意すべき有害事象	定義
骨密度の減少	SMQ「骨粗鬆症／骨減少症」broad（SMQ code 20000178）
更年期様症状	PT「脱毛症」、「円形脱毛症」、「不安」、「無感情」、「関節痛」、「萎縮性外陰腟炎」、「自律神経失調」、「乳房痛」、「乳房腫脹」、「抑うつ気分」、「うつ病」、「注意力障害」、「浮動性めまい」、「体位性めまい」、「不快気分」、「疲労」、「異常感」、「冷感」、「熱感」、「びくびく感」、「頭部不快感」、「頭痛」、「多汗症」、「食欲亢進」、「初期不眠症」、「不眠症」、「易刺激性」、「関節硬直」、「リビドー減退」、「気力低下」、「倦怠感」、「閉経期症状」、「精神的機能障害」、「中期不眠症」、「片頭痛」、「筋力低下」、「筋骨格痛」、「筋肉痛」、「寝汗」、「浮腫」、「末梢性浮腫」、「エストロゲン欠乏症」、「四肢痛」、「動悸」、「錯感覚」、「睡眠障害」、「傾眠」、「回転性めまい」、「霧視」、「体重減少」、「体重増加」、「月経前不快気分障害」、「筋骨格硬直」、「感情不安定」、「不安障害」、「ほてり」、「食欲減退」、「閉経期うつ病」
子宮出血関連事象	PT「無排卵性出血」、「過長過多不規則月経」、「月経過多」、「月経障害」、「不規則月経」、「希発月経」、「頻発月経」、「腟出血」、「性器出血」、「不正子宮出血」
肝酵素上昇	SMQ「薬剤に関連する肝障害」broad（SMQ code 20000006）
QTc 間隔の延長	SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」broad（SMQ code 20000001）
リン脂質症	PT「リン脂質症」
生殖毒性	該当なし（各試験での妊娠症例等を評価）
代謝及び心血管系の変化	SMQ「脂質異常症」narrow（SMQ code 20000026）、 SMQ「塞栓および血栓」broad（SMQ code 20000081）、SMQ「中枢神経系血管障害」broad（SMQ code 20000060）、 SMQ「心不全」broad（SMQ code 20000004）、 SMQ「虚血性心疾患」broad（SMQ code 20000043）、SMQ「高血糖／糖尿病の発症」broad（SMQ code 20000041）、 SMQ「高血圧」broad（SMQ code 20000147）
うつ	SMQ「うつ病（自殺／自傷を除く）」broad（SMQ code 20000167）、 SMQ「自殺／自傷」narrow（SMQ code 20000037）

PT：基本語、QTc：補正 QT 間隔、SMQ：MedDRA 標準検索式

1）骨密度の減少

骨密度の減少は、本剤と同様にエストロゲン低下作用を有するゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニストでも報告されており、本剤の作用機序からも予想される有害事象である。

併合解析での骨密度の減少に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-30 に示した。

骨密度の減少に関連する有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群で 0.7%（1/151 例）、本剤 20 mg 群で 1.9%（3/155 例）、本剤 40 mg 群で 8.5%（28/328 例）、リュープリン群で 11.7%（26/222 例）、プラセボ群で 0.5%（1/186 例）であった。発現頻度は本剤 40 mg 群及びリュープリン群で高かったが、本剤 40 mg 群とリュープリン群の間に大きな違いはみられなかった。

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象は、骨密度減少〔本剤 10 mg 群で 0.7%（1/151 例）、本剤 20 mg 群で 1.9%（3/155 例）、本剤 40 mg 群で 4.0%（13/328 例）、リュープリン群で 5.4%（12/222 例）、プラセボ群で 0.5%（1/186 例）〕であった。

有害事象の程度は、リュープリン群の中等度 1 例を除き、いずれも軽度であった（併合解析報告書 Table 4.8.2.4）。

表 2.7.4.2-30　骨密度の減少に関連する有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（併合解析）

SOC PT	TAK-385 10 mg (n=151)	TAK-385 20 mg (n=155)	TAK-385 40 mg (n=328)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
骨密度の減少に関連する有害事象発現例数	1 (0.7)	3 (1.9)	28 (8.5)	26 (11.7)	1 (0.5)
臨床検査	1 (0.7)	3 (1.9)	21 (6.4)	18 (8.1)	1 (0.5)
骨密度減少	1 (0.7)	3 (1.9)	13 (4.0)	12 (5.4)	1 (0.5)
骨吸収試験異常	0	0	8 (2.4)	7 (3.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	7 (2.1)	8 (3.6)	0
骨吸収亢進	0	0	7 (2.1)	8 (3.6)	0

併合解析報告書 Table 4.8.5.1.11.1（5.3.5.3-1）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

また、骨密度及びTスコアの結果を 2.7.4.4.3、骨代謝マーカーの結果を 2.7.4.4.4 に示した。本剤投与後、骨密度は低下し、骨代謝マーカー〔serum type I collagen cross-linked N-telopeptide（血清 NTx）及び bone-specific alkaline phosphatase（BAP）〕は上昇した。本剤の投与量の増加に伴いこれらの変化率は大きくなったが、本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。

2）更年期様症状

更年期様症状は、本剤と同様にエストロゲン低下作用を有する GnRH アゴニストでも報告されており、本剤の作用機序からも予想される有害事象である。

併合解析での更年期様症状に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-31 に示した。

更年期様症状に関連する有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群で 25.2%（38/151 例）、本剤 20 mg 群で 45.2%（70/155 例）、本剤 40 mg 群で 61.3%（201/328 例）、リュープリン群で 67.6%（150/222 例）、プラセボ群で 23.7%（44/186 例）であった。発現頻度は本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群で高かったが、本剤 40 mg 群とリュープリン群の間に大きな違いはみられなかった。

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象は、ほてり〔本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群、リュープリン群及びプラセボ群でそれぞれ 9.3%（14/151 例）、25.2%（39/155 例）、45.7%（150/328 例）、50.5%（112/222 例）及び 5.4%（10/186 例）、以降同順〕、多汗症〔3.3%（5/151 例）、9.0%（14/155 例）、9.1%（30/328 例）、11.3%（25/222 例）及び 1.1%（2/186 例）〕、頭痛〔4.0%（6/151 例）、12.9%（20/155 例）、11.9%（39/328 例）、11.3%（25/222 例）及び 7.0%（13/186 例）〕、浮動性めまい〔1.3%（2/151 例）、0.6%（1/155 例）、4.3%（14/328 例）、6.3%（14/222 例）及び 2.7%（5/186 例）〕、関節痛〔1.3%（2/151 例）、2.6%（4/155 例）、5.5%（18/328 例）、5.4%（12/222 例）及び 2.7%（5/186 例）〕及び倦怠感〔2.0%（3/151 例）、1.9%（3/155 例）、4.6%（15/328 例）、3.2%（7/222 例）及び 5.4%（10/186 例）〕であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 5%以上高かった有害事象は、本剤 20 mg 群ではほてり、多汗症及び頭痛、本剤 40 mg 群及びリュープリン群ではほてり及び多汗症であった。本剤 10 mg 群ではプラセボ群と比較して発現頻度が 5%以上高か

った有害事象はなかった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 5%以上高かった有害事象はなかった。また、本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度 5%以上高かった有害事象もなかった。

更年期様症状に関連する有害事象のうち程度が高度の事象は、本剤 40 mg 群でうつ病が 2 例に、筋骨格硬直、不眠症及びほてりが各 1 例に（このうち 1 例ではうつ病、不眠症及びほてりが発現）にみられ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の有害事象の程度は軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.1（2））。

ほてり及び多汗症の発現頻度は、本剤 40 mg 群では 1～28 日及び 29～56 日で高く、リュープリン群では 29～56 日で高かった（2.7.4.2.1.1（3））。

表 2.7.4.2-31　更年期様症状に関連する有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）
（併合解析）

SOC PT	TAK-385 10 mg (n=151)	TAK-385 20 mg (n=155)	TAK-385 40 mg (n=328)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
更年期様症状に関連する有害事象発現例数	38 (25.2)	70 (45.2)	201 (61.3)	150 (67.6)	44 (23.7)
心臓障害	0	2 (1.3)	3 (0.9)	6 (2.7)	3 (1.6)
動悸	0	2 (1.3)	3 (0.9)	6 (2.7)	3 (1.6)
耳および迷路障害	1 (0.7)	2 (1.3)	5 (1.5)	2 (0.9)	2 (1.1)
回転性めまい	1 (0.7)	2 (1.3)	5 (1.5)	2 (0.9)	2 (1.1)
内分泌障害	0	0	0	1 (0.5)	0
エストロゲン欠乏症	0	0	0	1 (0.5)	0
眼障害	0	0	0	1 (0.5)	0
霧視	0	0	0	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.3)	7 (4.5)	30 (9.1)	13 (5.9)	11 (5.9)
倦怠感	3 (2.0)	3 (1.9)	15 (4.6)	7 (3.2)	10 (5.4)
疲労	1 (0.7)	0	7 (2.1)	4 (1.8)	0
浮腫	1 (0.7)	1 (0.6)	5 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
末梢性浮腫	0	3 (1.9)	2 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)
熱感	0	0	2 (0.6)	0	0
冷感	0	0	0	0	1 (0.5)
びくびく感	0	0	1 (0.3)	0	0
臨床検査	3 (2.0)	3 (1.9)	3 (0.9)	4 (1.8)	0
体重増加	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (0.6)	2 (0.9)	0
体重減少	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.9)	0
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1 (0.6)	4 (1.2)	2 (0.9)	0
食欲減退	0	0	3 (0.9)	2 (0.9)	0
食欲亢進	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (3.3)	10 (6.5)	35 (10.7)	27 (12.2)	8 (4.3)
関節痛	2 (1.3)	4 (2.6)	18 (5.5)	12 (5.4)	5 (2.7)
筋骨格硬直	1 (0.7)	5 (3.2)	11 (3.4)	10 (4.5)	3 (1.6)
四肢痛	2 (1.3)	3 (1.9)	3 (0.9)	1 (0.5)	0
筋骨格痛	0	0	0	5 (2.3)	1 (0.5)
筋肉痛	1 (0.7)	0	2 (0.6)	2 (0.9)	0
関節硬直	0	0	1 (0.3)	1 (0.5)	0
神経系障害	10 (6.6)	21 (13.5)	57 (17.4)	45 (20.3)	18 (9.7)
頭痛	6 (4.0)	20 (12.9)	39 (11.9)	25 (11.3)	13 (7.0)
浮動性めまい	2 (1.3)	1 (0.6)	14 (4.3)	14 (6.3)	5 (2.7)
傾眠	1 (0.7)	2 (1.3)	10 (3.0)	6 (2.7)	2 (1.1)
体位性めまい	0	0	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (1.1)
片頭痛	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	0
頭部不快感	0	0	0	1 (0.5)	0
精神的機能障害	0	0	0	1 (0.5)	0
錯感覚	0	0	0	1 (0.5)	0
精神障害	2 (1.3)	7 (4.5)	18 (5.5)	13 (5.9)	5 (2.7)
不眠症	1 (0.7)	1 (0.6)	11 (3.4)	5 (2.3)	2 (1.1)
易刺激性	0	3 (1.9)	1 (0.3)	4 (1.8)	1 (0.5)
うつ病	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.1)
抑うつ気分	0	0	3 (0.9)	0	0
リビドー減退	1 (0.7)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0
気力低下	0	0	1 (0.3)	2 (0.9)	0
睡眠障害	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
不安障害	0	0	0	1 (0.5)	0
無感情	0	0	0	1 (0.5)	0

表 2.7.4.2-31　更年期様症状に関連する有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（併合解析）（続き）

SOC PT	TAK-385 10 mg (n=151)	TAK-385 20 mg (n=155)	TAK-385 40 mg (n=328)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
精神障害（続き）					
初期不眠症	0	0	1 (0.3)	0	0
閉経期うつ病	0	1 (0.6)	0	0	0
中期不眠症	0	0	1 (0.3)	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (1.3)	4 (1.2)	8 (3.6)	2 (1.1)
乳房痛	0	0	1 (0.3)	4 (1.8)	2 (1.1)
閉経期症状	0	2 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.9)	0
萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.5)	0
乳房腫脹	0	0	1 (0.3)	0	0
月経前不快気分障害	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (3.3)	15 (9.7)	34 (10.4)	27 (12.2)	2 (1.1)
多汗症	5 (3.3)	14 (9.0)	30 (9.1)	25 (11.3)	2 (1.1)
脱毛症	0	1 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.5)	0
寝汗	0	0	2 (0.6)	1 (0.5)	0
円形脱毛症	0	0	1 (0.3)	0	0
血管障害	14 (9.3)	39 (25.2)	150 (45.7)	112 (50.5)	10 (5.4)
ほてり	14 (9.3)	39 (25.2)	150 (45.7)	112 (50.5)	10 (5.4)

併合解析報告書 Table 4.8.5.1.12.1（5.3.5.3-1）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver. [redacted]

3）子宮出血関連事象

子宮出血に関連する有害事象は、本剤の薬理作用であるエストロゲン及びプロゲステロン抑制に伴う子宮内膜の脱落、増殖抑制及び子宮内膜の萎縮性変化に起因して発現することが予想される[3][4]。

併合解析での子宮出血に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-32、時期別発現頻度を表 2.7.4.2-33 に示した。

子宮出血に関連する有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群で 54.3%（82/151 例）、本剤 20 mg 群で 70.3%（109/155 例）、本剤 40 mg 群で 57.6%（189/328 例）、リュープリン群で 75.2%（167/222 例）、プラセボ群で 22.6%（42/186 例）であり、プラセボ群と比較して本剤各群及びリュープリン群で高く、リュープリン群で最も高かった。

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象は、不正子宮出血〔本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群、リュープリン群及びプラセボ群でそれぞれ 27.2%（41/151 例）、34.2%（53/155 例）、38.4%（126/328 例）、56.3%（125/222 例）及び 11.3%（21/186 例）、以降同順〕、月経過多〔11.3%（17/151 例）、18.7%（29/155 例）、19.8%（65/328 例）、14.0%（31/222 例）及び 6.5%（12/186 例）〕、不規則月経〔21.9%（33/151 例）、18.7%（29/155 例）、3.4%（11/328 例）、4.5%（10/222 例）及び 4.3%（8/186 例）〕、希発月経〔9.9%（15/151 例）、10.3%（16/155 例）、1.2%（4/328 例）、0%（0/222 例）及び 1.1%（2/186 例）〕及び性器出血〔3.3%（5/151 例）、7.1%（11/155 例）、6.7%（22/328 例）、6.8%（15/222 例）及び 2.2%（4/186 例）〕であった。プラセボ群と比較して発現頻度が 5%以上高かった有害事象は、本剤 10 mg 群では不正子宮出血、不規則月経及び希発月経、本剤 20 mg 群では不正子宮

出血、月経過多、不規則月経及び希発月経、本剤 40 mg 群及びリュープリン群では不正子宮出血及び月経過多であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 5%以上高かった有害事象は、月経過多であった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 5%以上高かった有害事象は、不正子宮出血であった。

これらの事象のほとんどは軽度であった。程度が中等度の事象は、本剤 20 mg 群で 1.9%（3/155 例）、本剤 40 mg 群で 1.2%（4/328 例）、リュープリン群で 1.8%（4/222 例）、プラセボ群で 0.5%（1/186 例）であり、高度の事象はなかった（併合解析報告書 Table 4.8.5.1.14.1）。リュープリン群の月経過多 1 例は、当該事象により治験薬の投与中止に至った（2.7.4.2.1.4（1））。

子宮出血に関連する時期別有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群及びプラセボ群では 29 日以降で最も高く〔それぞれ 48.3%（73/151 例）、44.7%（68/152 例）及び 19.6%（36/184 例）〕、本剤 40 mg 群及びリュープリン群では 1～14 日で最も高かった〔40.9%（134/328 例）及び 44.6%（99/222 例）〕。本剤 40 mg 群又はリュープリン群で 5%以上に発現した不正子宮出血、月経過多及び性器出血の発現頻度も、両群ともに 1～14 日で最も高く、これら事象の発現時期に両投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.2-32　子宮出血に関連する有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（併合解析）

SOC PT	TAK-385 10 mg (n=151)	TAK-385 20 mg (n=155)	TAK-385 40 mg (n=328)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
子宮出血に関連する有害事象発現例数	82 (54.3)	109 (70.3)	189 (57.6)	167 (75.2)	42 (22.6)
生殖系および乳房障害	82 (54.3)	109 (70.3)	189 (57.6)	167 (75.2)	42 (22.6)
不正子宮出血	41 (27.2)	53 (34.2)	126 (38.4)	125 (56.3)	21 (11.3)
月経過多	17 (11.3)	29 (18.7)	65 (19.8)	31 (14.0)	12 (6.5)
不規則月経	33 (21.9)	29 (18.7)	11 (3.4)	10 (4.5)	8 (4.3)
性器出血	5 (3.3)	11 (7.1)	22 (6.7)	15 (6.8)	4 (2.2)
希発月経	15 (9.9)	16 (10.3)	4 (1.2)	0	2 (1.1)
頻発月経	0	1 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.8)	3 (1.6)
過長過多不規則月経	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
月経障害	1 (0.7)	0	1 (0.3)	0	0
無排卵性出血	0	0	0	1 (0.5)	0

併合解析報告書 Table 4.8.5.1.13.1（5.3.5.3-1）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver. [redacted]

表 2.7.4.2-33　子宮出血に関連する有害事象の時期別発現頻度
（安全性データの解析対象集団）（併合解析）

有害事象発現被験者数／投与被験者数（%）	TAK-385			リュープリン	プラセボ
	10 mg (n=151)	20 mg (n=155)	40 mg (n=328)	(n=222)	(n=186)
有害事象発現日					
1 日≤ - ≤14 日	13/151 (8.6)	46/155 (29.7)	134/328 (40.9)	99/222 (44.6)	8/186 (4.3)
15 日≤ - ≤28 日	24/151 (15.9)	23/155 (14.8)	27/327 (8.3)	63/221 (28.5)	9/186 (4.8)
29 日≤	73/151 (48.3)	68/152 (44.7)	75/325 (23.1)	42/220 (19.1)	36/184 (19.6)

併合解析報告書 Table 4.8.5.1.15.1（5.3.5.3-1）を一部改変
リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
各時期の有害事象の発現率を算出する際の分母は、安全性データの解析対象集団のうち「当該時期以降に治験薬が投与された」又は「当該時期以降に有害事象が発現した」被験者数とし、分子は「当該時期に有害事象が発現した」被験者数とした。

4）肝酵素上昇

本剤の非臨床試験において、肝毒性が認められている（2.6.6.9.2）。また、類薬である GnRH アゴニストでは、肝機能障害が重大な副作用として報告されていることから、肝酵素上昇について検討した。なお、本剤の臨床試験では、FDA の薬物性肝障害ガイドラインに従って肝酵素のモニタリングを綿密に行った。

併合解析での肝酵素上昇に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-34 に示した。

肝酵素上昇に関連する有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群で 1.3%（2/151 例）、本剤 20 mg 群で 3.9%（6/155 例）、本剤 40 mg 群で 10.4%（34/328 例）、リュープリン群で 11.2%（25/222 例）、プラセボ群で 2.2%（4/186 例）であった。発現頻度は本剤 40 mg 群及びリュープリン群で高かったが、本剤 40 mg 群とリュープリン群の間に大きな違いはみられなかった。

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象はなかった。

有害事象の程度は、中等度の 4 例（本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群、リュープリン群及びプラセボ群で各 1 例）を除き、いずれも軽度であった（併合解析報告書 Table 4.8.5.1.4）。本剤 20 mg 群の 1 例に発現した肝機能検査値上昇（CCT-101/OCT-101 試験では肝機能検査異常として報告されたが、併合解析では MedDRA のバージョン変更により事象名が変更された）は重篤な有害事象として報告された（2.7.4.2.1.3）。また、本剤 20 mg 群の肝機能検査値上昇 1 例（重篤な有害事象と同一）、本剤 40 mg 群の肝機能検査値上昇 1 例及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例、リュープリン群の肝機能検査値上昇 1 例及び肝機能検査異常 1 例は、当該事象により治験薬の投与中止に至った（2.7.4.2.1.4（1））。いずれも投与中止後に回復した。

表 2.7.4.2-34　肝酵素上昇に関連する有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（併合解析）

SOC PT	TAK-385 10 mg (n=151)	TAK-385 20 mg (n=155)	TAK-385 40 mg (n=328)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
肝酵素上昇に関連する有害事象発現例数	2 (1.3)	6 (3.9)	34 (10.4)	25 (11.3)	4 (2.2)
肝胆道系障害	0	1 (0.6)	5 (1.5)	2 (0.9)	0
肝機能異常	0	1 (0.6)	5 (1.5)	2 (0.9)	0
脂肪肝	0	0	1 (0.3)	0	0
臨床検査	2 (1.3)	5 (3.2)	30 (9.1)	23 (10.4)	4 (2.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.3)	9 (2.7)	11 (5.0)	2 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6)	11 (3.4)	5 (2.3)	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	0	4 (2.6)	7 (2.1)	3 (1.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	5 (1.5)	4 (1.8)	2 (1.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	6 (1.8)	4 (1.8)	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	0	0	3 (0.9)	2 (0.9)	0
肝機能検査異常	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.3)	0	0
総胆汁酸増加	0	0	0	1 (0.5)	0

併合解析報告書 Table 4.8.5.1.16.1（5.3.5.3-1）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

肝機能検査値を検討した結果、肝酵素（ALT、AST、LDH、ALP 及び総ビリルビン）上昇が認められた被験者の発現頻度について、本剤 40 mg 群とリュープリン群の間に大きな違いはみられなかった（2.7.4.3.1）。

5）QTc 間隔の延長

本剤の非臨床安全性薬理試験で human ether-a-go-go related gene（hERG）電流阻害（2.6.2.4.1.1）及び QT/QTc 間隔延長（2.6.2.4.1.2）が認められた。また、類薬の GnRH アゴニストでは、男性においてテストステロン低下と QT 延長の関連性が報告されている[5]ことから、QTc 間隔の延長について検討した。

併合解析での QTc 間隔の延長に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-35 に示した。

QTc 間隔の延長に関連する有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群で 0%（0/151 例）、本剤 20 mg 群で 0.6%（1/155 例）、本剤 40 mg 群で 0.3%（1/328 例）、リュープリン群で 0%（0/222 例）、プラセボ群で 0%（0/186 例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。

QTc 間隔の延長に関連する有害事象は、本剤 20 mg 群の失神〔0.6%（1/155 例）〕及び本剤 40 mg 群の心電図 QT 延長〔0.3%（1/328 例）〕であり、いずれも軽度であった（併合解析報告書 Table 4.8.5.1.4）。

表 2.7.4.2-35　QTc 間隔の延長に関連する有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（併合解析）

SOC PT	TAK-385 10 mg (n=151)	TAK-385 20 mg (n=155)	TAK-385 40 mg (n=328)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
QTc 間隔の延長に関連する有害事象発現例数	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	0
臨床検査	0	0	1 (0.3)	0	0
心電図 QT 延長	0	0	1 (0.3)	0	0
神経系障害	0	1 (0.6)	0	0	0
失神	0	1 (0.6)	0	0	0

併合解析報告書 Table 4.8.5.1.17.1（5.3.5.3-1）を一部改変
PT：基本語、QTc：補正 QT 間隔、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

本剤の心室再分極に及ぼす影響について検討した 106 試験の結果、健康成人に本剤 60 又は 360 mg を単回投与したとき、QT/QTc 間隔の延長はみられなかった。

また、各試験の本剤投与群で、心電図所見が「正常範囲内」から本剤投与後に「異常かつ臨床的に問題あり」となった被験者は、本剤 10 mg 群で 1 例、本剤 20 mg 群で 1 例及び本剤 40 mg 群で 2 例であった。一方、プラセボ群では 3 例、リュープリン群では 1 例にみられた（2.7.4.4.2）。

6）リン脂質症

本剤の非臨床試験で、リン脂質症（リソソームにおけるリン脂質及び薬物の過剰蓄積）を示唆する病理組織学的変化が確認された。関連した重篤な臓器障害は認められなかったが（2.6.6.9.4）、注意すべき有害事象として検討した。

併合解析の結果、リン脂質症に関連する有害事象はなかった。

参考資料である前立腺癌患者を対象とした C27002 試験及び C27003 試験では、リン脂質症の探索的なバイオマーカーである BMP を測定した。その結果、いずれの試験及び投与群でも、投与後に問題となる変化はみられなかった（2.7.4.4.5）。

なお、子宮筋腫患者及び子宮内膜症患者を対象とした臨床試験では、本剤の投与量は低く、十分な安全性マージンがあると考えられたこと、さらにリン脂質症が懸念される有害事象が認められていなかったことから、BMP 等によるリン脂質症の評価は実施しなかった。

7）生殖毒性

本剤の非臨床試験の結果、催奇形性はなかったが、胎児死亡が認められた（2.6.6.9.7）ことから、生殖毒性について検討した。これまでに、本剤を投与された 1 例の被験者で投与中に、また 1 例の被験者の配偶者で治験終了後に妊娠が確認されており、これらの妊娠の経過を確認した。なお、本剤の臨床試験では、妊婦及び授乳婦は対象から除外しており、妊娠可能な女性とすべての男性に対して有効かつ適切な避妊法の実施を義務付けていた。投与中に妊娠が報告された 1 例では、被験者及び出産した乳児に問題がないことが確認された。また、治

験終了後に妊娠が報告された被験者の配偶者1例も、出産児に特に異常はみられなかった（2.7.4.5.4）。

8）代謝及び心血管系の変化

本剤は、その薬理作用からエストロゲンが低下するが、低エストロゲンと代謝の変化（メタボリックシンドロームの亢進）との関連性が示唆されている[6]。また、特に男性でGnRHアゴニストの長期投与によるクラスエフェクトとして、代謝及び心血管系の変化（インスリン抵抗性、脂質異常症及び体重増加）とそれに伴う糖尿病リスクの増大並びに心血管系リスクの潜在的な増大が知られている[7][8]ことから、代謝及び心血管系の変化について検討した。

併合解析での代謝及び心血管系の変化に関連する有害事象の発現頻度を表2.7.4.2-36に示した。

代謝及び心血管系の変化に関連する有害事象の発現頻度は、本剤10 mg群で8.6%（13/151例）、本剤20 mg群で8.4%（13/155例）、本剤40 mg群で11.0%（36/328例）、リュープリン群で16.2%（36/222例）、プラセボ群で6.5%（12/186例）であり、リュープリン群で最も高かった。

いずれかの投与群で発現頻度が5%以上であった有害事象はなかった。

有害事象の程度は、高度の1例（プラセボ群で1例）及び中等度の5例（本剤20 mg群で2例及びリュープリン群で3例）を除き、いずれも軽度であった（併合解析報告書Table 4.8.2.4）。

表 2.7.4.2-36　代謝及び心血管系の変化に関連する有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）（併合解析）

SOC PT	TAK-385 10 mg (n=151)	TAK-385 20 mg (n=155)	TAK-385 40 mg (n=328)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
代謝及び心血管系の変化に関連する有害事象発現例数	13 (8.6)	13 (8.4)	36 (11.0)	36 (16.2)	12 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	4 (2.6)	8 (2.4)	3 (1.4)	3 (1.6)
浮腫	1 (0.7)	1 (0.6)	5 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
末梢性浮腫	0	3 (1.9)	2 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)
口渇	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
末梢腫脹	0	0	0	1 (0.5)	0
臨床検査	9 (6.0)	6 (3.9)	16 (4.9)	21 (9.5)	6 (3.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.0)	1 (0.6)	5 (1.5)	4 (1.8)	3 (1.6)
血中コレステロール増加	1 (0.7)	0	6 (1.8)	6 (2.7)	1 (0.5)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.6)	3 (0.9)	5 (2.3)	1 (0.5)
血中トリグリセリド増加	1 (0.7)	0	1 (0.3)	4 (1.8)	2 (1.1)
体重増加	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (0.6)	2 (0.9)	0
体重減少	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.9)	0
血圧上昇	0	0	2 (0.6)	2 (0.9)	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.6)	0	0	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	1 (0.5)	0
脂質増加	0	0	0	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	3 (2.0)	3 (1.9)	12 (3.7)	10 (4.5)	2 (1.1)
高脂血症	1 (0.7)	2 (1.3)	5 (1.5)	4 (1.8)	1 (0.5)
脂質異常症	1 (0.7)	0	4 (1.2)	3 (1.4)	1 (0.5)
高コレステロール血症	1 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.5)	0
食欲亢進	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.3)	0	0
糖尿病	0	0	1 (0.3)	1 (0.5)	0
高血糖	0	0	0	2 (0.9)	0
脱水	0	0	1 (0.3)	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (0.5)
ラクナ梗塞	0	0	0	0	1 (0.5)
血管障害	0	1 (0.6)	3 (0.9)	5 (2.3)	0
高血圧	0	1 (0.6)	3 (0.9)	5 (2.3)	0

併合解析報告書 Table 4.8.5.1.19.1（5.3.5.3-1）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

また、脂質パラメータ、ヘモグロビン A1c（HbA1c）及び体重を検討した結果、臨床的に問題となる変化はみられなかった（2.7.4.3 及び 2.7.4.4.1）。

9）うつ

うつは、本剤と同様にエストロゲン低下作用を有する GnRH アゴニストでも報告されており、本剤の作用機序からも考え得る有害事象である。

併合解析でのうつに関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-37 に示した。

うつに関連する有害事象の発現頻度は、本剤 10 mg 群で 0.7%（1/151 例）、本剤 20 mg 群で 1.3%（2/155 例）、本剤 40 mg 群で 2.4%（8/328 例）、リュープリン群で 1.8%（4/222 例）、プラセボ群で 1.1%（2/186 例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象はなかった。

うつに関連する有害事象の程度は、本剤 40 mg 群のうつ病 2 例が高度、リュープリン群及びプラセボ群のうつ病各 1 例が中等度であった。本剤 40 mg 群の高度のうつ病は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の有害事象はいずれも軽度であった（併合解析報告書 Table 4.8.2.4）。重篤な有害事象はなかった。本剤 20 mg 群の閉経期うつ病 1 例、本剤 40 mg 群のうつ病 2 例及びプラセボ群のうつ病 1 例は、当該事象により治験薬の投与を中止した（2.7.4.2.1.4（1））。

表 2.7.4.2-37　うつに関連する有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（併合解析）

SOC PT	TAK-385 10 mg (n=151)	TAK-385 20 mg (n=155)	TAK-385 40 mg (n=328)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
うつに関連する有害事象発現例数	1 (0.7)	2 (1.3)	8 (2.4)	4 (1.8)	2 (1.1)
精神障害	1 (0.7)	2 (1.3)	8 (2.4)	4 (1.8)	2 (1.1)
うつ病	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.1)
抑うつ気分	0	0	3 (0.9)	0	0
気力低下	0	0	1 (0.3)	2 (0.9)	0
無感情	0	0	0	1 (0.5)	0
初期不眠症	0	0	1 (0.3)	0	0
閉経期うつ病	0	1 (0.6)	0	0	0
中期不眠症	0	0	1 (0.3)	0	0

併合解析報告書 Table 4.8.5.1.20.1（5.3.5.3-1）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

CCT-001 試験での有害事象の SOC ごとの発現頻度を表 2.7.4.2-38 に示した。

プラセボ群と比較して発現頻度が 10%以上高かった SOC は、本剤 10 mg 群では「生殖系および乳房障害」、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群では「生殖系および乳房障害」及び「血管障害」であった。

表 2.7.4.2-38　有害事象の SOC ごとの発現頻度（安全性データの解析対象集団）
（CCT-001 試験）

		TAK-385		
SOC	プラセボ (n=57)	10 mg (n=48)	20 mg (n=55)	40 mg (n=54)
有害事象発現例数	40 (70.2)	41 (85.4)	53 (96.4)	48 (88.9)
生殖系および乳房障害	16 (28.1)	29 (60.4)	39 (70.9)	30 (55.6)
感染症および寄生虫症	21 (36.8)	13 (27.1)	9 (16.4)	13 (24.1)
血管障害	2 (3.5)	2 (4.2)	17 (30.9)	21 (38.9)
神経系障害	4 (7.0)	3 (6.3)	8 (14.5)	9 (16.7)
臨床検査	5 (8.8)	6 (12.5)	6 (10.9)	6 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (5.3)	6 (12.5)	6 (10.9)	6 (11.1)
胃腸障害	5 (8.8)	4 (8.3)	2 (3.6)	7 (13.0)
筋骨格系および結合組織障害	5 (8.8)	4 (8.3)	4 (7.3)	4 (7.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.5)	2 (4.2)	5 (9.1)	6 (11.1)
免疫系障害	3 (5.3)	2 (4.2)	3 (5.5)	2 (3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.3)	1 (2.1)	2 (3.6)	3 (5.6)
眼障害	2 (3.5)	2 (4.2)	0	3 (5.6)
精神障害	2 (3.5)	1 (2.1)	2 (3.6)	2 (3.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.5)	1 (2.1)	2 (3.6)	0
代謝および栄養障害	0	1 (2.1)	2 (3.6)	2 (3.7)
心臓障害	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (3.7)
耳および迷路障害	1 (1.8)	0	2 (3.6)	1 (1.9)
肝胆道系障害	0	0	0	2 (3.7)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (1.9)

治験総括報告書 Table 15.3.d（5.3.5.1-1）を一部改変
SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

CCT-002 試験での有害事象の SOC ごとの発現頻度を表 2.7.4.2-39 に示した。

リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった SOC はなかった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 10%以上高かった SOC は、「生殖系および乳房障害」及び「血管障害」であった。

表 2.7.4.2-39　有害事象の SOC ごとの発現頻度（安全性データの解析対象集団）
（CCT-002 試験）

SOC	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
有害事象発現例数	131 (94.9)	139 (97.9)
生殖系および乳房障害	92 (66.7)	115 (81.0)
血管障害	59 (42.8)	77 (54.2)
感染症および寄生虫症	53 (38.4)	58 (40.8)
臨床検査	34 (24.6)	39 (27.5)
神経系障害	37 (26.8)	33 (23.2)
筋骨格系および結合組織障害	31 (22.5)	29 (20.4)
胃腸障害	23 (16.7)	34 (23.9)
皮膚および皮下組織障害	24 (17.4)	25 (17.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (14.5)	14 (9.9)
代謝および栄養障害	7 (5.1)	13 (9.2)
精神障害	8 (5.8)	9 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	8 (5.6)
心臓障害	3 (2.2)	4 (2.8)
眼障害	4 (2.9)	2 (1.4)
耳および迷路障害	3 (2.2)	2 (1.4)
腎および尿路障害	1 (0.7)	3 (2.1)
肝胆道系障害	2 (1.4)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (2.1)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.7)
免疫系障害	1 (0.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.7)
製品の問題	1 (0.7)	0
社会環境	1 (0.7)	0

治験総括報告書 Table 15.3.1.2.2（5.3.5.1-2）を一部改変
SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）

3008 試験での有害事象の SOC ごとの発現頻度を表 2.7.4.2-40 に示した。

プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった SOC は、「生殖系および乳房障害」、「血管障害」、「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。

表 2.7.4.2-40　有害事象の SOC ごとの発現頻度（安全性データの解析対象集団）（3008 試験）

SOC	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)
有害事象発現例数	29 (87.9)	18 (56.3)
生殖系および乳房障害	16 (48.5)	7 (21.9)
感染症および寄生虫症	11 (33.3)	10 (31.3)
血管障害	15 (45.5)	0
臨床検査	6 (18.2)	2 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	6 (18.2)	1 (3.1)
神経系障害	4 (12.1)	2 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (9.1)	2 (6.3)
胃腸障害	2 (6.1)	2 (6.3)
精神障害	3 (9.1)	0
眼障害	1 (3.0)	1 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.0)	1 (3.1)
心臓障害	0	1 (3.1)
耳および迷路障害	1 (3.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.0)	0
代謝および栄養障害	1 (3.0)	0

治験総括報告書 Table 15.3.1.2.2（5.3.5.1-3）を一部改変
SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver. [redacted]

国内第 2 相子宮内膜症用量設定試験（CCT-101 試験）

CCT-101 試験での有害事象の SOC ごとの発現頻度を表 2.7.4.2-41 に示した。

プラセボ群と比較して発現頻度が 10%以上高かった SOC は、本剤 10 mg 群及び本剤 20 mg 群では「生殖系および乳房障害」、本剤 40 mg 群では「生殖系および乳房障害」、「血管障害」、「臨床検査」及び「筋骨格系および結合組織障害」、リュープリン群では「生殖系および乳房障害」、「血管障害」及び「臨床検査」であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった SOC は「血管障害」であった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 10%以上高かった SOC は「生殖系および乳房障害」であった。

表 2.7.4.2-41　有害事象の SOC ごとの発現頻度（安全性データの解析対象集団）
（CCT-101 試験）

SOC	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)
有害事象発現例数	69 (71.1)	82 (79.6)	89 (89.0)	97 (94.2)	73 (91.3)
生殖系および乳房障害	15 (15.5)	47 (45.6)	63 (63.0)	48 (46.6)	55 (68.8)
感染症および寄生虫症	28 (28.9)	28 (27.2)	31 (31.0)	32 (31.1)	25 (31.3)
血管障害	9 (9.3)	9 (8.7)	19 (19.0)	54 (52.4)	33 (41.3)
胃腸障害	14 (14.4)	15 (14.6)	11 (11.0)	12 (11.7)	16 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	11 (11.3)	8 (7.8)	13 (13.0)	19 (18.4)	13 (16.3)
神経系障害	13 (13.4)	8 (7.8)	13 (13.0)	12 (11.7)	12 (15.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (13.4)	8 (7.8)	9 (9.0)	14 (13.6)	10 (12.5)
臨床検査	3 (3.1)	3 (2.9)	5 (5.0)	14 (13.6)	11 (13.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.1)	3 (2.9)	6 (6.0)	13 (12.6)	7 (8.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (7.2)	5 (4.9)	2 (2.0)	5 (4.9)	2 (2.5)
免疫系障害	3 (3.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (4.9)	3 (3.8)
精神障害	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (2.0)	5 (4.9)	3 (3.8)
代謝および栄養障害	2 (2.1)	2 (1.9)	1 (1.0)	5 (4.9)	2 (2.5)
傷害、中毒および処置合併症	4 (4.1)	3 (2.9)	1 (1.0)	0	3 (3.8)
耳および迷路障害	2 (2.1)	2 (1.9)	2 (2.0)	3 (2.9)	1 (1.3)
眼障害	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (1.9)	3 (3.8)
心臓障害	2 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	2 (2.5)
血液およびリンパ系障害	3 (3.1)	0	2 (2.0)	0	0
腎および尿路障害	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
肝胆道系障害	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
内分泌障害	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0

治験総括報告書 Table 3.4.2（Section 15.1）（5.3.5.4-1）を一部改変
SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

国内第 2 相子宮内膜症長期継続投与試験（OCT-101 試験）

OCT-101 試験での有害事象の SOC ごとの発現頻度を表 2.7.4.2-42 に示した。

プラセボ群と比較して発現頻度が 10%以上高かった SOC は、本剤 10 mg 群では「生殖系および乳房障害」、本剤 20 mg 群では「生殖系および乳房障害」及び「血管障害」、本剤 40 mg 群では「生殖系および乳房障害」、「血管障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「臨床検査」、リュープリン群では「生殖系および乳房障害」、「血管障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上高かった SOC はなかった。本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 10%以上高かった SOC は「生殖系および乳房障害」であった。

表 2.7.4.2-42　有害事象の SOC ごとの発現頻度（安全性データの解析対象集団）
（OCT-101 試験）

SOC	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)
有害事象発現例数	79 (81.4)	89 (86.4)	96 (96.0)	98 (95.1)	78 (97.5)
生殖系および乳房障害	25 (25.8)	53 (51.5)	72 (72.0)	56 (54.4)	57 (71.3)
感染症および寄生虫症	40 (41.2)	43 (41.7)	50 (50.0)	48 (46.6)	36 (45.0)
血管障害	9 (9.3)	12 (11.7)	23 (23.0)	56 (54.4)	37 (46.3)
胃腸障害	24 (24.7)	22 (21.4)	17 (17.0)	20 (19.4)	18 (22.5)
皮膚および皮下組織障害	14 (14.4)	11 (10.7)	16 (16.0)	21 (20.4)	21 (26.3)
神経系障害	15 (15.5)	9 (8.7)	14 (14.0)	16 (15.5)	18 (22.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (14.4)	9 (8.7)	11 (11.0)	16 (15.5)	14 (17.5)
臨床検査	6 (6.2)	6 (5.8)	12 (12.0)	22 (21.4)	18 (22.5)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.1)	7 (6.8)	10 (10.0)	24 (23.3)	13 (16.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (8.2)	7 (6.8)	5 (5.0)	10 (9.7)	2 (2.5)
免疫系障害	5 (5.2)	4 (3.9)	4 (4.0)	8 (7.8)	5 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	5 (5.2)	5 (4.9)	4 (4.0)	0	6 (7.5)
精神障害	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (3.0)	5 (4.9)	4 (5.0)
耳および迷路障害	2 (2.1)	3 (2.9)	3 (3.0)	4 (3.9)	2 (2.5)
代謝および栄養障害	2 (2.1)	2 (1.9)	1 (1.0)	6 (5.8)	2 (2.5)
眼障害	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	5 (6.3)
心臓障害	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.8)
血液およびリンパ系障害	4 (4.1)	0	2 (2.0)	0	0
腎および尿路障害	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
肝胆道系障害	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
内分泌障害	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (1.3)

治験総括報告書 Table 3.3.2（Section 15.1）（5.3.5.4-2）を一部改変
SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

併合解析

併合解析での有害事象の SOC ごとの発現頻度を表 2.7.4.2-43 に示した。

プラセボ群と比較して発現頻度が 5%以上高かった SOC は、本剤 10 mg 群では「生殖系および乳房障害」、本剤 20 mg 群では「生殖系および乳房障害」及び「血管障害」、本剤 40 mg 群では「生殖系および乳房障害」、「血管障害」、「神経系障害」、「臨床検査」、「皮膚および皮下組織障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」、リュープリン群では「生殖系および乳房障害」、「血管障害」、「胃腸障害」、「神経系障害」、「臨床検査」、「皮膚および皮下組織障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「代謝および栄養障害」であった。リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で発現頻度が 5%以上高かった SOC はなかった。また、本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群で発現頻度が 5%以上高かった SOC は「生殖系および乳房障害」、「血管障害」、「胃腸障害」、「臨床検査」及び「傷害、中毒および処置合併症」であった。

表 2.7.4.2-43　有害事象の SOC ごとの発現頻度（安全性データの解析対象集団）
（併合解析）

SOC	TAK-385 10 mg (n=151)	TAK-385 20 mg (n=155)	TAK-385 40 mg (n=328)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
有害事象発現例数	130 (86.1)	149 (96.1)	306 (93.3)	217 (97.7)	137 (73.7)
生殖系および乳房障害	82 (54.3)	111 (71.6)	194 (59.1)	172 (77.5)	48 (25.8)
感染症および寄生虫症	56 (37.1)	59 (38.1)	126 (38.4)	95 (42.8)	72 (38.7)
血管障害	14 (9.3)	40 (25.8)	151 (46.0)	114 (51.4)	11 (5.9)
胃腸障害	25 (16.6)	19 (12.3)	52 (15.9)	51 (23.0)	31 (16.7)
神経系障害	12 (7.9)	22 (14.2)	66 (20.1)	51 (23.0)	21 (11.3)
臨床検査	12 (7.9)	18 (11.6)	68 (20.7)	57 (25.7)	13 (7.0)
皮膚および皮下組織障害	17 (11.3)	22 (14.2)	57 (17.4)	46 (20.7)	18 (9.7)
筋骨格系および結合組織障害	11 (7.3)	14 (9.0)	60 (18.3)	42 (18.9)	10 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (7.3)	13 (8.4)	42 (12.8)	26 (11.7)	16 (8.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (5.3)	7 (4.5)	16 (4.9)	5 (2.3)	13 (7.0)
精神障害	2 (1.3)	8 (5.2)	19 (5.8)	14 (6.3)	5 (2.7)
代謝および栄養障害	3 (2.0)	3 (1.9)	16 (4.9)	15 (6.8)	2 (1.1)
免疫系障害	6 (4.0)	7 (4.5)	11 (3.4)	5 (2.3)	8 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	6 (4.0)	6 (3.9)	1 (0.3)	14 (6.3)	7 (3.8)
耳および迷路障害	3 (2.0)	5 (3.2)	9 (2.7)	4 (1.8)	3 (1.6)
眼障害	3 (2.0)	0	8 (2.4)	7 (3.2)	4 (2.2)
心臓障害	1 (0.7)	3 (1.9)	6 (1.8)	7 (3.2)	4 (2.2)
腎および尿路障害	1 (0.7)	1 (0.6)	3 (0.9)	4 (1.8)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.6)	5 (1.5)	2 (0.9)	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (1.3)	0	1 (0.5)	4 (2.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	2 (0.9)	0
内分泌障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.5)	0
社会環境	0	0	1 (0.3)	0	0
製品の問題	0	0	1 (0.3)	0	0

併合解析報告書 Table 4.8.5.1.2（5.3.5.3-1）を一部改変
SOC：器官別大分類、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象等の個別報告は、2.7.6（評価資料のみ）及び第 5 部の個々の治験総括報告書に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験、CCT-101 試験及び OCT-101 試験での、血液学的検査値の要約統計量の経時的推移を表 2.7.4.8-付録-21、表 2.7.4.8-付録-22、表 2.7.4.8-付録-23、表 2.7.4.8-付録-24 及び表 2.7.4.8-付録-25、シフトテーブル（CCT-001 試験を除く）を表 2.7.4.8-付録-26、表 2.7.4.8-付録-27、表 2.7.4.8-付録-28 及び表 2.7.4.8-付録-29 に示した。また、血液生化学検査値の要約統計量の経時的推移を表 2.7.4.7-付録-32、表 2.7.4.8-付録-33、表 2.7.4.8-付録-34、表 2.7.4.8-付録-35 及び表 2.7.4.8-付録-36、シフトテーブル（CCT-001 試験を除く）を表 2.7.4.8-付録-37、表 2.7.4.8-付録-38、表 2.7.4.8-付録-39 及び表 2.7.4.8-付録-40 に示した。

また、CCT-002 試験及び 3008 試験では、Markedly Abnormal Values（MAV）を事前に規定し、その基準に該当する検査値異常の発現頻度を確認した。CCT-002 試験及び 3008 試験での血液学的検査値の MAV の発現頻度を表 2.7.4.8-付録-30 及び表 2.7.4.8-付録-31 に、血液生化学検査値の MAV 発現頻度を表 2.7.4.8-付録-41 及び表 2.7.4.8-付録-42 に示した。

いずれの臨床検査値も臨床的に問題となる変化の傾向はみられなかった。なお、肝機能検査値の結果は 2.7.4.3.1 に記載した。

2.7.4.3.1 肝機能検査値

肝酵素上昇に関連する有害事象は、本剤投与で注意すべき有害事象として別途検討した（2.7.4.2.1.4（2）4））。

国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

CCT-001 試験で、肝酵素（ALT、AST、LDH、ALP 及び総ビリルビン）上昇が認められた被験者の発現頻度を表 2.7.4.3-1 に示した。

AST が基準値上限の 3 倍超となった被験者は、本剤 10 mg 群で 1 例（2.1%）のみであった。当該被験者では AST が 5 倍を超えることはなく、ALT の 3 倍超及び総ビリルビンの 2 倍超もみられなかった。

ALT、ALP 又は LDH が基準値上限の 3 倍超となった被験者はいなかった。

表 2.7.4.3-1　肝酵素上昇が認められた被験者の発現頻度（安全性データの解析対象集団）
（CCT-001 試験）

	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)
ALT>3×ULN	0	0	0	0
ALT>5×ULN	0	0	0	0
ALT>8×ULN	0	0	0	0
ALT>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN	0	0	0	0
AST >3×ULN	0	1 (2.1)	0	0
AST >5×ULN	0	0	0	0
AST >8×ULN	0	0	0	0
AST>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN	0	0	0	0
ALT 又は AST>3×ULN	0	1 (2.1)	0	0
ALT 又は AST>5×ULN	0	0	0	0
ALT 又は AST>8×ULN	0	0	0	0
ALT 又は AST>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN	0	0	0	0
ALT 及び AST>3×ULN	0	0	0	0
ALT 及び AST>5×ULN	0	0	0	0
ALT 及び AST>8×ULN	0	0	0	0
ALT 及び AST>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN	0	0	0	0
ALP>3×ULN	0	0	0	0
ALP>3×ULN かつ ALT>3×ULN	0	0	0	0
ALP>3×ULN かつ AST>3×ULN	0	0	0	0
LDH>3×ULN	0	0	0	0
LDH>3×ULN かつ ALT>3×ULN	0	0	0	0
LDH>3×ULN かつ AST>3×ULN	0	0	0	0

併合解析報告書 Table 4.9.1.2（5.3.5.3-1）を一部改変
ALP：アルカリフォスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、ULN：基準値上限
数字は例数、（ ）内は%

国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

CCT-002 試験で、肝酵素（ALT、AST、LDH、ALP 及び総ビリルビン）上昇が認められた被験者の発現頻度を表 2.7.4.3-2 に示した。

本剤 40 mg 群では ALT が基準値上限の 3 倍超となった被験者は 3 例（2.2%）であり、そのうち 1 例（0.7%）では 5 倍超となった。また、ALT が基準値上限の 3 倍超となった被験者のうち 2 例は、AST も基準値上限の 3 倍超であった。これらの被験者のうち、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超となった被験者はみられなかった。リュープリン群では、ALT が基準値上限の 3 倍超となった被験者は 2 例（1.4%）であった。

本剤 40 mg 群で ALT が基準値上限の 5 倍超となった事象は、肝機能検査値上昇の有害事象として報告された。程度は軽度であり、本剤との因果関係は否定されなかった。当該事象により治験薬の投与を中止後、回復した。

表 2.7.4.3-2　肝酵素上昇が認められた被験者の発現頻度（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)
ALT>3×ULN	3 (2.2)	2 (1.4)
ALT>5×ULN	1 (0.7)	0
ALT>8×ULN	0	0
ALT>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN	0	0
AST >3×ULN	2 (1.4)	0
AST >5×ULN	0	0
AST >8×ULN	0	0
AST>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN	0	0
ALT 又は AST>3×ULN	3 (2.2)	2 (1.4)
ALT 又は AST>5×ULN	1 (0.7)	0
ALT 又は AST>8×ULN	0	0
ALT 又は AST>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN	0	0
ALT 及び AST>3×ULN	2 (1.4)	0
ALT 及び AST>5×ULN	0	0
ALT 及び AST>8×ULN	0	0
ALT 及び AST>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN	0	0
ALP>3×ULN	0	0
ALP>3×ULN かつ ALT>3×ULN	0	0
ALP>3×ULN かつ AST>3×ULN	0	0
LDH>3×ULN	0	0
LDH>3×ULN かつ ALT>3×ULN	0	0
LDH>3×ULN かつ AST>3×ULN	0	0

治験総括報告書 Table 12.i（5.3.5.1-2）を一部改変
ALP：アルカリフォスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、ULN：基準値上限、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%

国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）

3008 試験で、肝酵素（ALT、AST、LDH、ALP 及び総ビリルビン）上昇が認められた被験者の発現頻度を表 2.7.4.3-3 に示した。

いずれの投与群でも ALT、AST、ALP 及び LDH が基準値上限の 3 倍超となった被験者はみられなかった。

表 2.7.4.3-3　肝酵素上昇が認められた被験者の発現頻度（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)
ALT>3×ULN	0	0
ALT>5×ULN	0	0
ALT>8×ULN	0	0
ALT>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN	0	0
AST >3×ULN	0	0
AST >5×ULN	0	0
AST >8×ULN	0	0
AST>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN	0	0
ALT 又は AST>3×ULN	0	0
ALT 又は AST>5×ULN	0	0
ALT 又は AST>8×ULN	0	0
ALT 又は AST>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN	0	0
ALT 及び AST>3×ULN	0	0
ALT 及び AST>5×ULN	0	0
ALT 及び AST>8×ULN	0	0
ALT 及び AST>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULN	0	0
ALP>3×ULN	0	0
ALP>3×ULN かつ ALT>3×ULN	0	0
ALP>3×ULN かつ AST>3×ULN	0	0
LDH>3×ULN	0	0
LDH>3×ULN かつ ALT>3×ULN	0	0
LDH>3×ULN かつ AST>3×ULN	0	0

治験総括報告書 Table 15.3.2.1.5（5.3.5.1-3）を一部改変
ALP：アルカリフォスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、ULN：基準値上限
数字は例数、（ ）内は%

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、肝酵素（ALT、AST、LDH、ALP 及び総ビリルビン）上昇が認められた被験者の発現頻度を表 2.7.4.3-4 に示した。

ALT が基準値上限の 3 倍超となった被験者の割合は、本剤 10 mg 群で 0%（0/103 例）、本剤 20 mg 群で 1.0%（1/100 例）、本剤 40 mg 群で 1.0%（1/103 例）、リュープリン群で 0%（0/80 例）、プラセボ群で 0%（0/97 例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。本剤 20 mg 群の 1 例では ALT が基準値上限の 8 倍超となり、本剤 40 mg 群の 1 例では ALT が基準値上限の 5 倍超となった。

AST が基準値上限の 3 倍超となった被験者の割合は、本剤 10 mg 群で 0%（0/103 例）、本剤 20 mg 群で 1.0%（1/100 例）、本剤 40 mg 群で 0%（0/103 例）、リュープリン群で 0%（0/80 例）、プラセボ群で 0%（0/97 例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。本剤 20 mg 群の 1 例では AST が基準値上限の 8 倍超となり、ALT も基準値上限の 8 倍超であった。

これらの被験者のうち、総ビリルビンが 2 倍超となった被験者はみられなかった。

本剤 20 mg 群で ALT 及び AST が基準値上限の 8 倍超となった事象は、肝機能検査異常の重篤な有害事象として報告された。程度は中等度であり、本剤との因果関係は否定されなかった。当該事象により治験薬の投与を中止後、回復した。

本剤 40 mg 群で ALT が基準値上限の 5 倍超となった事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の有害事象として報告された。程度は軽度であり、本剤との因果関係は否定されなかった。当該事象により治験薬の投与を中止後、回復した。

その他、ALP が基準値上限の 3 倍超となった被験者がプラセボ群の 1 例にみられた。

表 2.7.4.3-4　肝酵素上昇が認められた被験者の発現頻度（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)
ALT>3×ULN	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
ALT>5×ULN	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
ALT>8×ULN	0	0	1 (1.0)	0	0
ALT>3×ULN かつ 総ビリルビン>2×ULN	0	0	0	0	0
AST >3×ULN	0	0	1 (1.0)	0	0
AST >5×ULN	0	0	1 (1.0)	0	0
AST >8×ULN	0	0	1 (1.0)	0	0
AST>3×ULN かつ 総ビリルビン>2×ULN	0	0	0	0	0
ALT 又は AST>3×ULN	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
ALT 又は AST>5×ULN	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
ALT 又は AST>8×ULN	0	0	1 (1.0)	0	0
ALT 又は AST>3×ULN かつ 総ビリルビン>2×ULN	0	0	0	0	0
ALT 及び AST>3×ULN	0	0	1 (1.0)	0	0
ALT 及び AST>5×ULN	0	0	1 (1.0)	0	0
ALT 及び AST>8×ULN	0	0	1 (1.0)	0	0
ALT 及び AST>3×ULN かつ 総ビリルビン>2×ULN	0	0	0	0	0
ALP>3×ULN	1 (1.0)	0	0	0	0
ALP>3×ULN かつ ALT>3×ULN	0	0	0	0	0
ALP>3×ULN かつ AST>3×ULN	0	0	0	0	0
LDH>3×ULN	0	0	0	0	0
LDH>3×ULN かつ ALT>3×ULN	0	0	0	0	0
LDH>3×ULN かつ AST>3×ULN	0	0	0	0	0

治験総括報告書 Table 3.2.1.1.4（Section 15.1）（5.3.5.4-2）を一部改変
ALP：アルカリフォスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、ULN：基準値上限、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%

併合解析

併合解析で、肝酵素（ALT、AST、LDH、ALP 及び総ビリルビン）上昇が認められた被験者の発現頻度を表 2.7.4.3-5 に示した。

ALT が基準値上限の 3 倍超となった被験者の割合は、本剤 10 mg 群で 0%（0/151 例）、本剤 20 mg 群で 0.6%（1/155 例）、本剤 40 mg 群で 1.2%（4/328 例）、リュープリン群で 0.9%（2/222 例）、プラセボ群で 0%（0/186 例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかっ

た。本剤 20 mg 群の 1 例では ALT が基準値上限の 8 倍超となり、本剤 40 mg 群の 2 例では ALT が基準値上限の 5 倍超となった。

AST が基準値上限の 3 倍超となった被験者の割合は、本剤 10 mg 群で 0.7%（1/151 例）、本剤 20 mg 群で 0.6%（1/155 例）、本剤 40 mg 群で 0.6%（2/328 例）、リュープリン群で 0%（0/222 例）、プラセボ群で 0%（0/186 例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。本剤 20 mg 群の 1 例では AST が基準値上限の 8 倍超となった。当該被験者では ALT も基準値上限の 8 倍超であった。また、本剤 40 mg の 2 例では、ALT も基準値上限の 3 倍超であった。これらの被験者のうち、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超となった被験者はみられなかった。

その他、ALP が基準値上限の 3 倍超となった被験者がプラセボ群の 1 例にみられた。

表 2.7.4.3-5　肝酵素上昇が認められた被験者の発現頻度（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)	リュープリン (n=222)	プラセボ (n=186)
ALT>3×ULN	0	1 (0.6)	4 (1.2)	2 (0.9)	0
ALT>5×ULN	0	1 (0.6)	2 (0.6)	0	0
ALT>8×ULN	0	1 (0.6)	0	0	0
ALT>3×ULN かつ 総ビリルビン>2×ULN	0	0	0	0	0
AST>3×ULN	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.6)	0	0
AST>5×ULN	0	1 (0.6)	0	0	0
AST>8×ULN	0	1 (0.6)	0	0	0
AST>3×ULN かつ 総ビリルビン>2×ULN	0	0	0	0	0
ALT 又は AST>3×ULN	1 (0.7)	1 (0.6)	4 (1.2)	2 (0.9)	0
ALT 又は AST>5×ULN	0	1 (0.6)	2 (0.6)	0	0
ALT 又は AST>8×ULN	0	1 (0.6)	0	0	0
ALT 又は AST>3×ULN かつ 総ビリルビン>2×ULN	0	0	0	0	0
ALT 及び AST>3×ULN	0	1 (0.6)	2 (0.6)	0	0
ALT 及び AST>5×ULN	0	1 (0.6)	0	0	0
ALT 及び AST>8×ULN	0	1 (0.6)	0	0	0
ALT 及び AST>3×ULN かつ 総ビリルビン>2×ULN	0	0	0	0	0
ALP>3×ULN	0	0	0	0	1 (0.5)
ALP>3×ULN かつ ALT>3×ULN	0	0	0	0	0
ALP>3×ULN かつ AST>3×ULN	0	0	0	0	0
LDH>3×ULN	0	0	0	0	0
LDH>3×ULN かつ ALT>3×ULN	0	0	0	0	0
LDH>3×ULN かつ AST>3×ULN	0	0	0	0	0

併合解析報告書 Table 4.9.1.1（5.3.5.3-1）を一部改変
ALP：アルカリフォスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、ULN：基準値上限、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩
数字は例数、（ ）内は%

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重

CCT-001 試験、CCT-002 試験、3008 試験、CCT-101 試験及び OCT-101 試験での、バイタルサイン及び体重の要約統計量の経時的推移を表 2.7.4.8-付録-45、表 2.7.4.8-付録-46、表 2.7.4.8-付録-47、表 2.7.4.8-付録-48 及び表 2.7.4.8-付録-49 に示した。

また、CCT-002 試験及び 3008 試験では、MAV を事前に規定し、その基準に該当する検査値異常の発現頻度を確認した。CCT-002 試験及び 3008 試験でのバイタルサインの MAV の発現頻度を表 2.7.4.8-付録-50 及び表 2.7.4.8-付録-51 に示した。

バイタルサインのいずれの項目も、臨床的に問題となる変化の傾向はみられなかった。また、体重に関しても同様に、臨床的に問題となる変化の傾向はみられなかった。

2.7.4.4.2 心電図

106 試験で本剤の心室再分極に及ぼす影響について検討した。詳細は 2.7.6.2 に記載した。

本剤 60 及び 360 mg 並びにプラセボを単回投与したときの Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF 間隔）、被験者ごとの補正法で補正した QT 間隔（QTcI 間隔）及び Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB 間隔）の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボ群との差を表 2.7.4.4-1 に示した。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量の調整済み平均値の本剤 60 mg 群及び本剤 360 mg 群とプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の上限は、いずれの評価時点でも 10 msec 未満であり、差の推定値は約 3 msec であった。QTcI 間隔及び QTcB 間隔の結果も同様であった。また、モキシフロキサシン 400 mg による QT 延長作用が確認されたことから、本治験の分析感度が示された。さらに、本剤投与後の QT/QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量について、TAK-385 未変化体の血漿中濃度の上昇に伴う増加はみられなかった（2.7.6.2）。

本試験では、心電図に関連する有害事象はみられなかった。

以上より、ICH E14 ガイドラインに準じた QT/QTc 評価試験の結果は陰性であると判断した。