表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Submucosal Fibroid: No

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=37)	 TAK-385 20mg (N=44)	 TAK-385 40mg (N=201)	 Leuprorelin (N=122)	 Placebo (N=77)
肝胆道系障害	-	-	3(1.5)	-	-
肝機能異常	-	-	3(1.5)	-	-
免疫系障害	1(2.7)	2(4.5)	2(1.0)	-	2(2.6)
季節性アレルギー	1(2.7)	2(4.5)	2(1.0)	-	2(2.6)
感染症および寄生虫症	9(24.3)	7(15.9)	72(35.8)	51(41.8)	28(36.4)
ウイルス性上気道感染	6(16.2)	3(6.8)	50(24.9)	42(34.4)	21(27.3)
膀胱炎	-	1(2.3)	3(1.5)	4(3.3)	-
胃腸炎	-	-	2(1.0)	3(2.5)	-
扁桃炎	1(2.7)	-	4(2.0)	1(0.8)	-
外陰部腟カンジダ症	-	-	4(2.0)	1(0.8)	-
歯肉炎	-	-	2(1.0)	2(1.6)	-
咽頭炎	-	-	3(1.5)	1(0.8)	-
インフルエンザ	1(2.7)	1(2.3)	-	1(0.8)	1(1.3)
細菌性腟症	-	-	2(1.0)	-	-
気管支炎	-	1(2.3)	2(1.0)	-	-
麦粒腫	-	-	2(1.0)	-	1(1.3)
副鼻腔炎	-	-	3(1.5)	-	-
細菌性外陰腟炎	-	-	-	2(1.6)	-
ウイルス性胃腸炎	-	1(2.3)	-	1(0.8)	-
帯状疱疹	-	-	-	1(0.8)	1(1.3)
喉頭炎	2(5.4)	-	-	-	-
口腔ヘルペス	-	-	-	2(1.6)	-
外陰部炎	-	-	1(0.5)	1(0.8)	-
バルトリン腺炎	-	-	-	-	1(1.3)
結膜炎	-	-	1(0.5)	-	-
爪の皮膚糸状菌症	-	-	-	1(0.8)	-
毛包炎	-	-	-	1(0.8)	-
真菌感染	-	-	-	-	1(1.3)
せつ	-	1(2.3)	-	-	-
ヘルペスウイルス感染	-	-	-	1(0.8)	-
食道カンジダ症	-	-	-	1(0.8)	-
外耳炎	-	-	1(0.5)	-	-
爪囲炎	-	-	1(0.5)	-	-
軟骨膜炎	-	-	1(0.5)	-	-
歯冠周囲炎	-	-	-	-	1(1.3)
腹膜炎	-	-	-	1(0.8)	-
肺炎	-	-	1(0.5)	-	-
鼻炎	-	-	-	-	1(1.3)
足部白癬	-	-	-	-	-
歯膿瘍	-	-	1(0.5)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Submucosal Fibroid: No

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=37)	 TAK-385 20mg (N=44)	 TAK-385 40mg (N=201)	 Leuprorelin (N=122)	 Placebo (N=77)
傷害、中毒および処置合併症	1(2.7)	1(2.3)	1(0.5)	8(6.6)	2(2.6)
処置による疼痛	-	1(2.3)	1(0.5)	2(1.6)	-
転倒	-	-	-	2(1.6)	-
節足動物刺傷	-	-	-	-	1(1.3)
挫傷	-	-	-	1(0.8)	-
毒性物質曝露	-	-	-	-	-
熱中症	-	-	-	1(0.8)	-
靭帯損傷	1(2.7)	-	-	-	-
靭帯捻挫	-	-	-	-	1(1.3)
外傷後頚部症候群	-	-	-	1(0.8)	-
交通事故	-	-	-	1(0.8)	-
皮下血腫	-	-	-	1(0.8)	-
歯牙破折	-	-	-	1(0.8)	-
尺骨骨折	-	-	-	1(0.8)	-
臨床検査	5(13.5)	6(13.6)	42(20.9)	37(30.3)	6(7.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1(2.3)	6(3.0)	9(7.4)	1(1.3)
骨密度減少	-	1(2.3)	6(3.0)	8(6.6)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1(2.3)	8(4.0)	5(4.1)	1(1.3)
骨吸収試験異常	-	-	7(3.5)	6(4.9)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.7)	-	4(2.0)	4(3.3)	1(1.3)
血中コレステロール増加	-	-	5(2.5)	5(4.1)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	5(2.5)	3(2.5)	-
肝機能検査値上昇	-	1(2.3)	5(2.5)	2(1.6)	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(2.7)	1(2.3)	3(1.5)	2(1.6)	1(1.3)
低比重リポ蛋白増加	-	-	3(1.5)	4(3.3)	-
血中リン増加	-	-	3(1.5)	1(0.8)	-
血圧上昇	-	-	2(1.0)	1(0.8)	-
好酸球数増加	-	1(2.3)	1(0.5)	1(0.8)	-
血中ビリルビン増加	-	-	-	2(1.6)	-
血中トリグリセリド増加	-	-	-	1(0.8)	1(1.3)
白血球数増加	-	-	2(1.0)	-	-
血中ブドウ糖増加	1(2.7)	1(2.3)	-	-	-
血中尿酸増加	-	-	-	2(1.6)	-
尿中血陽性	-	-	1(0.5)	1(0.8)	-
肝機能検査異常	1(2.7)	-	-	1(0.8)	-
体重増加	-	1(2.3)	-	1(0.8)	-
血中鉄減少	-	1(2.3)	-	-	-
血中鉄増加	-	-	-	1(0.8)	-
尿中血	-	-	1(0.5)	-	-
心電図ＰＲ短縮	-	-	-	-	1(1.3)
心電図ＱＴ延長	-	-	1(0.5)	-	-
心電図Ｔ波振幅減少	-	-	-	-	1(1.3)

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Submucosal Fibroid: No

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=37)	 TAK-385 20mg (N=44)	 TAK-385 40mg (N=201)	 Leuprorelin (N=122)	 Placebo (N=77)
臨床検査 (Continued)					
グリコヘモグロビン増加	-	-	-	1(0.8)	-
ヘモグロビン減少	-	-	-	-	1(1.3)
ヘリコバクター検査陽性	-	-	1(0.5)	-	-
肝酵素上昇	-	-	1(0.5)	-	-
尿中蛋白陽性	-	-	1(0.5)	-	-
総胆汁酸増加	-	-	-	1(0.8)	-
体重減少	1(2.7)	-	-	-	-
白血球数減少	-	-	1(0.5)	-	-
代謝および栄養障害	1(2.7)	2(4.5)	9(4.5)	11(9.0)	-
高脂血症	-	1(2.3)	2(1.0)	2(1.6)	-
脂質異常症	-	-	4(2.0)	3(2.5)	-
体脂肪異常	-	-	-	3(2.5)	-
食欲亢進	1(2.7)	1(2.3)	1(0.5)	-	-
糖尿病	-	-	1(0.5)	1(0.8)	-
高血糖	-	-	-	2(1.6)	-
食欲減退	-	-	-	1(0.8)	-
脱水	-	-	1(0.5)	-	-
筋骨格系および結合組織障害	3(8.1)	4(9.1)	32(15.9)	24(19.7)	4(5.2)
関節痛	-	1(2.3)	9(4.5)	8(6.6)	3(3.9)
骨吸収亢進	-	-	7(3.5)	6(4.9)	-
筋骨格硬直	-	1(2.3)	6(3.0)	4(3.3)	2(2.6)
背部痛	1(2.7)	1(2.3)	3(1.5)	6(4.9)	1(1.3)
四肢痛	1(2.7)	-	1(0.5)	1(0.8)	-
筋骨格痛	-	-	-	3(2.5)	-
椎間板突出	-	-	2(1.0)	-	-
腱鞘炎	-	-	2(1.0)	1(0.8)	-
筋痙縮	-	-	1(0.5)	1(0.8)	-
筋肉痛	-	-	1(0.5)	1(0.8)	-
頚部痛	1(2.7)	-	1(0.5)	-	-
関節周囲炎	-	-	-	1(0.8)	-
肩回旋筋腱板症候群	-	-	2(1.0)	-	-
放射部痛	-	-	-	-	-
椎間板障害	-	-	-	1(0.8)	-
筋骨格系胸痛	1(2.7)	-	-	-	-
変形性関節症	-	1(2.3)	-	-	-
腱痛	-	-	-	1(0.8)	-
狭窄性腱鞘炎	-	-	1(0.5)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Submucosal Fibroid: No

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=37)	 TAK-385 20mg (N=44)	 TAK-385 40mg (N=201)	 Leuprorelin (N=122)	 Placebo (N=77)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	1(0.8)	-
子宮平滑筋腫	-	-	-	1(0.8)	-
神経系障害	1(2.7)	7(15.9)	46(22.9)	26(21.3)	4(5.2)
頭痛	-	7(15.9)	27(13.4)	12(9.8)	3(3.9)
浮動性めまい	-	-	10(5.0)	5(4.1)	1(1.3)
傾眠	1(2.7)	1(2.3)	7(3.5)	4(3.3)	-
感覚鈍麻	-	-	3(1.5)	5(4.1)	-
手根管症候群	-	-	3(1.5)	1(0.8)	-
体位性めまい	-	-	-	1(0.8)	-
頸腕症候群	-	-	-	-	-
顔面麻痺	-	-	-	-	-
頭部不快感	-	-	-	1(0.8)	-
ラクナ梗塞	-	-	-	-	1(1.3)
片頭痛	-	-	1(0.5)	-	-
錯感覚	-	-	-	-	-
失神寸前の状態	-	-	-	1(0.8)	-
坐骨神経痛	-	-	1(0.5)	-	-
精神障害	1(2.7)	3(6.8)	12(6.0)	7(5.7)	2(2.6)
不眠症	-	-	7(3.5)	1(0.8)	1(1.3)
うつ病	1(2.7)	-	2(1.0)	1(0.8)	1(1.3)
易刺激性	-	1(2.3)	1(0.5)	1(0.8)	-
リビドー減退	1(2.7)	1(2.3)	-	1(0.8)	-
気力低下	-	-	1(0.5)	2(1.6)	-
怒り	-	-	1(0.5)	-	-
無感情	-	-	-	1(0.8)	-
抑うつ気分	-	-	1(0.5)	-	-
閉経期うつ病	-	1(2.3)	-	-	-
中期不眠症	-	-	-	-	-
睡眠障害	-	1(2.3)	-	-	-
身体症状症	-	-	-	1(0.8)	-
腎および尿路障害	-	-	1(0.5)	3(2.5)	-
頻尿	-	-	1(0.5)	2(1.6)	-
排尿異常	-	-	-	1(0.8)	-
蛋白尿	-	-	-	-	-
生殖系および乳房障害	21(56.8)	32(72.7)	120(59.7)	99(81.1)	20(26.0)
不正子宮出血	10(27.0)	13(29.5)	84(41.8)	80(65.6)	11(14.3)
月経過多	6(16.2)	12(27.3)	39(19.4)	18(14.8)	6(7.8)
性器出血	1(2.7)	5(11.4)	13(6.5)	6(4.9)	1(1.3)
不規則月経	6(16.2)	8(18.2)	4(2.0)	5(4.1)	3(3.9)

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Submucosal Fibroid: No

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=37)	 TAK-385 20mg (N=44)	 TAK-385 40mg (N=201)	 Leuprorelin (N=122)	 Placebo (N=77)
生殖系および乳房障害 (Continued)					
希発月経	3(8.1)	3(6.8)	3(1.5)	-	-
頻発月経	-	-	1(0.5)	3(2.5)	1(1.3)
乳房痛	-	-	1(0.5)	2(1.6)	1(1.3)
乳房障害	-	-	-	2(1.6)	-
閉経期症状	-	1(2.3)	1(0.5)	-	-
萎縮性外陰腟炎	-	-	1(0.5)	-	-
乳房腫脹	-	-	1(0.5)	-	-
性器分泌物	-	1(2.3)	-	-	-
卵巣嚢胞	-	-	-	-	-
月経前不快気分障害	-	-	-	1(0.8)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	1(2.3)	5(2.5)	3(2.5)	3(3.9)
咳嗽	-	-	-	2(1.6)	3(3.9)
口腔咽頭痛	-	-	2(1.0)	-	-
上気道の炎症	-	1(2.3)	1(0.5)	-	-
発声障害	-	-	1(0.5)	-	-
鼻出血	-	-	1(0.5)	1(0.8)	-
口腔咽頭不快感	-	-	-	-	-
鼻漏	-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	4(10.8)	6(13.6)	33(16.4)	21(17.2)	2(2.6)
多汗症	1(2.7)	3(6.8)	18(9.0)	14(11.5)	-
湿疹	-	1(2.3)	3(1.5)	1(0.8)	1(1.3)
発疹	1(2.7)	-	2(1.0)	2(1.6)	-
脱毛症	-	-	3(1.5)	1(0.8)	-
ざ瘡	1(2.7)	-	-	1(0.8)	-
接触皮膚炎	-	1(2.3)	1(0.5)	-	-
寝汗	-	-	2(1.0)	-	-
そう痒症	-	1(2.3)	-	1(0.8)	-
脂漏性皮膚炎	-	-	1(0.5)	1(0.8)	-
蕁麻疹	-	-	2(1.0)	-	-
円形脱毛症	-	-	1(0.5)	-	-
皮脂欠乏症	-	-	1(0.5)	-	-
ざ瘡様皮膚炎	-	-	-	-	-
アトピー性皮膚炎	1(2.7)	-	-	-	-
薬疹	-	-	-	1(0.8)	-
皮膚乾燥	-	-	-	-	1(1.3)
手皮膚炎	-	-	1(0.5)	-	-
過角化	-	-	-	-	-
汗疹	-	-	1(0.5)	-	-
臍出血	-	-	1(0.5)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Submucosal Fibroid: No

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=37)	 TAK-385 20mg (N=44)	 TAK-385 40mg (N=201)	 Leuprorelin (N=122)	 Placebo (N=77)
社会環境	-	-	1(0.5)	-	-
過労	-	-	1(0.5)	-	-
血管障害	2(5.4)	12(27.3)	83(41.3)	64(52.5)	2(2.6)
ほてり	2(5.4)	11(25.0)	83(41.3)	63(51.6)	2(2.6)
高血圧	-	1(2.3)	1(0.5)	3(2.5)	-
製品の問題	-	-	1(0.5)	-	-
医療機器不具合	-	-	1(0.5)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Cervical Fibroid: Yes

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=1)	 TAK-385 20mg (N=1)	 TAK-385 40mg (N=2)	 Leuprorelin (N=0)	 Placebo (N=1)
Subjects with Any TEAEs	1(100.0)	1(100.0)	2(100.0)	-	1(100.0)
血液およびリンパ系障害	-	-	-	-	-
好酸球増加症	-	-	-	-	-
心臓障害	-	1(100.0)	-	-	-
動悸	-	-	-	-	-
右脚ブロック	-	1(100.0)	-	-	-
心室性期外収縮	-	1(100.0)	-	-	-
不整脈	-	-	-	-	-
洞性徐脈	-	-	-	-	-
先天性、家族性および遺伝性障害	-	-	-	-	-
皮様嚢腫	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	-	-	-	-	-
回転性めまい	-	-	-	-	-
メニエール病	-	-	-	-	-
感音性難聴	-	-	-	-	-
耳不快感	-	-	-	-	-
突発性難聴	-	-	-	-	-
耳鳴	-	-	-	-	-
眼障害	-	-	-	-	-
眼瞼炎	-	-	-	-	-
眼乾燥	-	-	-	-	-
眼瞼そう痒症	-	-	-	-	-
眼充血	-	-	-	-	-
眼精疲労	-	-	-	-	-
結膜出血	-	-	-	-	-
眼脂	-	-	-	-	-
眼瞼浮腫	-	-	-	-	-
角膜炎	-	-	-	-	-
閃輝暗点	-	-	-	-	-
強膜炎	-	-	-	-	-
胃腸障害	-	-	1(50.0)	-	-
悪心	-	-	-	-	-
上腹部痛	-	-	1(50.0)	-	-
下痢	-	-	-	-	-
口内炎	-	-	-	-	-
齲歯	-	-	-	-	-
腹部膨満	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Cervical Fibroid: Yes

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=1)	 TAK-385 20mg (N=1)	 TAK-385 40mg (N=2)	 Leuprorelin (N=0)	 Placebo (N=1)
胃腸障害 (Continued)					
便秘	-	-	-	-	-
歯痛	-	-	-	-	-
腹部不快感	-	-	-	-	-
胃炎	-	-	-	-	-
下腹部痛	-	-	-	-	-
歯周病	-	-	-	-	-
腹痛	-	-	-	-	-
慢性胃炎	-	-	-	-	-
虚血性大腸炎	-	-	-	-	-
消化不良	-	-	-	-	-
軟便	-	-	-	-	-
胃ポリープ	-	-	-	-	-
出血性胃炎	-	-	-	-	-
大腸ポリープ	-	-	-	-	-
腰ヘルニア	-	-	-	-	-
口腔粘膜血腫	-	-	-	-	-
歯の脱落	-	-	-	-	-
嘔吐	-	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	-	-	-
倦怠感	-	-	-	-	-
疲労	-	-	-	-	-
発熱	-	-	-	-	-
浮腫	-	-	-	-	-
末梢性浮腫	-	-	-	-	-
悪寒	-	-	-	-	-
嚢胞	-	-	-	-	-
不快感	-	-	-	-	-
熱感	-	-	-	-	-
びくびく感	-	-	-	-	-
炎症	-	-	-	-	-
注射部位内出血	-	-	-	-	-
注射部位知覚低下	-	-	-	-	-
注射部位腫瘤	-	-	-	-	-
注射部位疼痛	-	-	-	-	-
注射部位反応	-	-	-	-	-
注射部位腫脹	-	-	-	-	-
局所腫脹	-	-	-	-	-
末梢腫脹	-	-	-	-	-
口渇	-	-	-	-	-
血管穿刺部位内出血	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Cervical Fibroid: Yes

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=1)	 TAK-385 20mg (N=1)	 TAK-385 40mg (N=2)	 Leuprorelin (N=0)	 Placebo (N=1)
肝胆道系障害	-	-	-	-	-
肝機能異常	-	-	-	-	-
免疫系障害	-	-	-	-	-
季節性アレルギー	-	-	-	-	-
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	1(100.0)
ウイルス性上気道感染	-	-	-	-	1(100.0)
膀胱炎	-	-	-	-	-
胃腸炎	-	-	-	-	-
扁桃炎	-	-	-	-	-
外陰部腟カンジダ症	-	-	-	-	-
歯肉炎	-	-	-	-	-
咽頭炎	-	-	-	-	-
インフルエンザ	-	-	-	-	-
細菌性腟症	-	-	-	-	-
気管支炎	-	-	-	-	-
麦粒腫	-	-	-	-	-
副鼻腔炎	-	-	-	-	-
細菌性外陰腟炎	-	-	-	-	-
ウイルス性胃腸炎	-	-	-	-	-
帯状疱疹	-	-	-	-	-
喉頭炎	-	-	-	-	-
口腔ヘルペス	-	-	-	-	-
外陰部炎	-	-	-	-	-
バルトリン腺炎	-	-	-	-	-
結膜炎	-	-	-	-	-
爪の皮膚糸状菌症	-	-	-	-	-
毛包炎	-	-	-	-	-
真菌感染	-	-	-	-	-
せつ	-	-	-	-	-
ヘルペスウイルス感染	-	-	-	-	-
食道カンジダ症	-	-	-	-	-
外耳炎	-	-	-	-	-
爪囲炎	-	-	-	-	-
軟骨膜炎	-	-	-	-	-
歯冠周囲炎	-	-	-	-	-
腹膜炎	-	-	-	-	-
肺炎	-	-	-	-	-
鼻炎	-	-	-	-	-
足部白癬	-	-	-	-	-
歯膿瘍	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Cervical Fibroid: Yes

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=1)	 TAK-385 20mg (N=1)	 TAK-385 40mg (N=2)	 Leuprorelin (N=0)	 Placebo (N=1)
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	-	1(100.0)
処置による疼痛	-	-	-	-	-
転倒	-	-	-	-	-
節足動物刺傷	-	-	-	-	-
挫傷	-	-	-	-	-
毒性物質曝露	-	-	-	-	-
熱中症	-	-	-	-	-
靱帯損傷	-	-	-	-	-
靱帯捻挫	-	-	-	-	1(100.0)
外傷後頚部症候群	-	-	-	-	-
交通事故	-	-	-	-	-
皮下血腫	-	-	-	-	-
歯牙破折	-	-	-	-	-
尺骨骨折	-	-	-	-	-
臨床検査	-	-	-	-	-
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	-
骨密度減少	-	-	-	-	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	-
骨吸収試験異常	-	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	-
血中コレステロール増加	-	-	-	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	-	-	-
肝機能検査値上昇	-	-	-	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	-	-	-
低比重リポ蛋白増加	-	-	-	-	-
血中リン増加	-	-	-	-	-
血圧上昇	-	-	-	-	-
好酸球数増加	-	-	-	-	-
血中ビリルビン増加	-	-	-	-	-
血中トリグリセリド増加	-	-	-	-	-
白血球数増加	-	-	-	-	-
血中ブドウ糖増加	-	-	-	-	-
血中尿酸増加	-	-	-	-	-
尿中血陽性	-	-	-	-	-
肝機能検査異常	-	-	-	-	-
体重増加	-	-	-	-	-
血中鉄減少	-	-	-	-	-
血中鉄増加	-	-	-	-	-
尿中血	-	-	-	-	-
心電図ＰＲ短縮	-	-	-	-	-
心電図ＱＴ延長	-	-	-	-	-
心電図Ｔ波振幅減少	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（　）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Cervical Fibroid: Yes

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=1)	 TAK-385 20mg (N=1)	 TAK-385 40mg (N=2)	 Leuprorelin (N=0)	 Placebo (N=1)
臨床検査 (Continued)					
グリコヘモグロビン増加	-	-	-	-	-
ヘモグロビン減少	-	-	-	-	-
ヘリコバクター検査陽性	-	-	-	-	-
肝酵素上昇	-	-	-	-	-
尿中蛋白陽性	-	-	-	-	-
総胆汁酸増加	-	-	-	-	-
体重減少	-	-	-	-	-
白血球数減少	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	-	-	-	-	-
高脂血症	-	-	-	-	-
脂質異常症	-	-	-	-	-
体脂肪異常	-	-	-	-	-
食欲亢進	-	-	-	-	-
糖尿病	-	-	-	-	-
高血糖	-	-	-	-	-
食欲減退	-	-	-	-	-
脱水	-	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	1(100.0)	-	-	-	-
関節痛	-	-	-	-	-
骨吸収亢進	-	-	-	-	-
筋骨格硬直	-	-	-	-	-
背部痛	1(100.0)	-	-	-	-
四肢痛	-	-	-	-	-
筋骨格痛	-	-	-	-	-
椎間板突出	-	-	-	-	-
腱鞘炎	-	-	-	-	-
筋痙縮	-	-	-	-	-
筋肉痛	-	-	-	-	-
頚部痛	-	-	-	-	-
関節周囲炎	-	-	-	-	-
肩回旋筋腱板症候群	-	-	-	-	-
前径部痛	-	-	-	-	-
椎間板障害	-	-	-	-	-
筋骨格系胸痛	-	-	-	-	-
変形性関節症	-	-	-	-	-
腱痛	-	-	-	-	-
狭窄性腱鞘炎	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Cervical Fibroid: Yes

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=1)	 TAK-385 20mg (N=1)	 TAK-385 40mg (N=2)	 Leuprorelin (N=0)	 Placebo (N=1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	-	-
子宮平滑筋腫	-	-	-	-	-
神経系障害	-	-	-	-	-
頭痛	-	-	-	-	-
浮動性めまい	-	-	-	-	-
傾眠	-	-	-	-	-
感覚鈍麻	-	-	-	-	-
手根管症候群	-	-	-	-	-
体位性めまい	-	-	-	-	-
頸腕症候群	-	-	-	-	-
顔面麻痺	-	-	-	-	-
頭部不快感	-	-	-	-	-
ラクナ梗塞	-	-	-	-	-
片頭痛	-	-	-	-	-
錯感覚	-	-	-	-	-
失神寸前の状態	-	-	-	-	-
坐骨神経痛	-	-	-	-	-
精神障害	-	-	-	-	-
不眠症	-	-	-	-	-
うつ病	-	-	-	-	-
易刺激性	-	-	-	-	-
リビドー減退	-	-	-	-	-
気力低下	-	-	-	-	-
怒り	-	-	-	-	-
無感情	-	-	-	-	-
抑うつ気分	-	-	-	-	-
閉経期うつ病	-	-	-	-	-
中期不眠症	-	-	-	-	-
睡眠障害	-	-	-	-	-
身体症状症	-	-	-	-	-
腎および尿路障害	-	-	-	-	-
頻尿	-	-	-	-	-
排尿異常	-	-	-	-	-
蛋白尿	-	-	-	-	-
生殖系および乳房障害	1(100.0)	1(100.0)	1(50.0)	-	1(100.0)
不正子宮出血	-	1(100.0)	1(50.0)	-	1(100.0)
月経過多	1(100.0)	-	-	-	-
性器出血	-	-	-	-	-
不規則月経	-	-	1(50.0)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Cervical Fibroid: Yes

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=1)	 TAK-385 20mg (N=1)	 TAK-385 40mg (N=2)	 Leuprorelin (N=0)	 Placebo (N=1)
生殖系および乳房障害 (Continued)					
希発月経	-	-	-	-	-
頻発月経	-	-	-	-	-
乳房痛	-	-	-	-	-
乳房障害	-	-	-	-	-
閉経期症状	-	-	-	-	-
萎縮性外陰腟炎	-	-	-	-	-
乳房腫脹	-	-	-	-	-
性器分泌物	-	-	-	-	-
卵巣嚢胞	-	-	-	-	-
月経前不快気分障害	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	-	-	-
咳嗽	-	-	-	-	-
口腔咽頭痛	-	-	-	-	-
上気道の炎症	-	-	-	-	-
発声障害	-	-	-	-	-
鼻出血	-	-	-	-	-
口腔咽頭不快感	-	-	-	-	-
鼻漏	-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	-	-
多汗症	-	-	-	-	-
湿疹	-	-	-	-	-
発疹	-	-	-	-	-
脱毛症	-	-	-	-	-
ざ瘡	-	-	-	-	-
接触皮膚炎	-	-	-	-	-
寝汗	-	-	-	-	-
そう痒症	-	-	-	-	-
脂漏性皮膚炎	-	-	-	-	-
蕁麻疹	-	-	-	-	-
円形脱毛症	-	-	-	-	-
皮脂欠乏症	-	-	-	-	-
ざ瘡様皮膚炎	-	-	-	-	-
アトピー性皮膚炎	-	-	-	-	-
薬疹	-	-	-	-	-
皮膚乾燥	-	-	-	-	-
手皮膚炎	-	-	-	-	-
過角化	-	-	-	-	-
汗疹	-	-	-	-	-
臍出血	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Cervical Fibroid: Yes

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=1)	 TAK-385 20mg (N=1)	 TAK-385 40mg (N=2)	 Leuprorelin (N=0)	 Placebo (N=1)
社会環境	-	-	-	-	-
過労	-	-	-	-	-
血管障害	-	1(100.0)	1(50.0)	-	-
ほてり	-	1(100.0)	1(50.0)	-	-
高血圧	-	-	-	-	-
製品の問題	-	-	-	-	-
医療機器不具合	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Cervical Fibroid: No

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=47)	 TAK-385 20mg (N=54)	 TAK-385 40mg (N=223)	 Leuprorelin (N=142)	 Placebo (N=88)
Subjects with Any TEAEs	40(85.1)	52(96.3)	206(92.4)	139(97.9)	57(64.8)
血液およびリンパ系障害	-	-	-	1(0.7)	-
好酸球増加症	-	-	-	1(0.7)	-
心臓障害	-	-	5(2.2)	4(2.8)	2(2.3)
動悸	-	-	2(0.9)	3(2.1)	2(2.3)
右脚ブロック	-	-	1(0.4)	-	-
心室性期外収縮	-	-	1(0.4)	-	-
不整脈	-	-	1(0.4)	-	-
洞性徐脈	-	-	-	1(0.7)	-
先天性、家族性および遺伝性障害	-	-	-	1(0.7)	-
皮様嚢腫	-	-	-	1(0.7)	-
耳および迷路障害	-	2(3.7)	5(2.2)	2(1.4)	1(1.1)
回転性めまい	-	-	3(1.3)	1(0.7)	-
メニエール病	-	1(1.9)	-	1(0.7)	-
感音性難聴	-	-	-	-	1(1.1)
耳不快感	-	-	1(0.4)	-	-
突発性難聴	-	-	1(0.4)	-	-
耳鳴	-	1(1.9)	-	-	-
眼障害	2(4.3)	-	7(3.1)	2(1.4)	3(3.4)
眼瞼炎	1(2.1)	-	1(0.4)	-	-
眼乾燥	-	-	1(0.4)	-	1(1.1)
眼瞼そう痒症	-	-	2(0.9)	-	-
眼充血	-	-	-	1(0.7)	1(1.1)
眼精疲労	-	-	-	1(0.7)	-
結膜出血	1(2.1)	-	-	-	-
眼脂	-	-	-	1(0.7)	-
眼瞼浮腫	-	-	1(0.4)	-	-
角膜炎	-	-	1(0.4)	-	-
閃輝暗点	-	-	1(0.4)	-	-
強膜炎	-	-	-	-	1(1.1)
胃腸障害	4(8.5)	2(3.7)	31(13.9)	34(23.9)	7(8.0)
悪心	-	-	6(2.7)	4(2.8)	2(2.3)
上腹部痛	1(2.1)	-	2(0.9)	5(3.5)	2(2.3)
下痢	-	-	5(2.2)	6(4.2)	-
口内炎	1(2.1)	-	4(1.8)	3(2.1)	1(1.1)
齲歯	-	-	3(1.3)	2(1.4)	1(1.1)
腹部膨満	-	-	3(1.3)	1(0.7)	1(1.1)

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Cervical Fibroid: No

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=47)	 TAK-385 20mg (N=54)	 TAK-385 40mg (N=223)	 Leuprorelin (N=142)	 Placebo (N=88)
胃腸障害 (Continued)					
便秘	1(2.1)	-	1(0.4)	3(2.1)	-
歯痛	-	-	2(0.9)	3(2.1)	-
腹部不快感	-	1(1.9)	1(0.4)	2(1.4)	-
胃炎	-	-	1(0.4)	2(1.4)	-
下腹部痛	-	-	1(0.4)	-	1(1.1)
歯周病	-	1(1.9)	-	1(0.7)	-
腹痛	-	-	-	1(0.7)	-
慢性胃炎	-	-	1(0.4)	-	-
虚血性大腸炎	-	-	-	1(0.7)	-
消化不良	-	-	-	1(0.7)	-
軟便	-	-	1(0.4)	-	-
胃ポリープ	-	-	1(0.4)	-	-
出血性胃炎	-	-	-	1(0.7)	-
大腸ポリープ	-	-	-	1(0.7)	-
腰ヘルニア	-	-	-	1(0.7)	-
口腔粘膜血腫	-	-	-	1(0.7)	-
歯の脱落	1(2.1)	-	-	-	-
嘔吐	-	-	1(0.4)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	2(4.3)	4(7.4)	26(11.7)	14(9.9)	2(2.3)
倦怠感	1(2.1)	1(1.9)	10(4.5)	5(3.5)	1(1.1)
疲労	1(2.1)	-	6(2.7)	4(2.8)	-
発熱	-	-	1(0.4)	2(1.4)	1(1.1)
浮腫	-	-	2(0.9)	1(0.7)	-
末梢性浮腫	-	1(1.9)	2(0.9)	-	-
悪寒	-	-	-	1(0.7)	1(1.1)
嚢胞	-	1(1.9)	-	-	-
不快感	-	1(1.9)	-	-	-
熱感	-	-	1(0.4)	-	-
びくびく感	-	-	1(0.4)	-	-
炎症	-	-	1(0.4)	-	-
注射部位内出血	-	-	-	1(0.7)	-
注射部位知覚低下	-	-	1(0.4)	-	-
注射部位腫瘤	-	-	1(0.4)	-	-
注射部位疼痛	-	-	-	1(0.7)	-
注射部位反応	-	-	1(0.4)	-	-
注射部位腫脹	-	-	1(0.4)	-	-
局所腫脹	-	-	1(0.4)	-	-
末梢腫脹	-	-	-	1(0.7)	-
口渇	-	-	-	-	1(1.1)
血管穿刺部位内出血	-	-	1(0.4)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Cervical Fibroid: No

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=47)	 TAK-385 20mg (N=54)	 TAK-385 40mg (N=223)	 Leuprorelin (N=142)	 Placebo (N=88)
肝胆道系障害	-	-	4(1.8)	1(0.7)	-
肝機能異常	-	-	4(1.8)	1(0.7)	-
免疫系障害	2(4.3)	3(5.6)	3(1.3)	-	3(3.4)
季節性アレルギー	2(4.3)	3(5.6)	3(1.3)	-	3(3.4)
感染症および寄生虫症	13(27.7)	9(16.7)	77(34.5)	58(40.8)	31(35.2)
ウイルス性上気道感染	9(19.1)	4(7.4)	53(23.8)	46(32.4)	24(27.3)
膀胱炎	-	2(3.7)	3(1.3)	4(2.8)	-
胃腸炎	-	-	3(1.3)	4(2.8)	-
扁桃炎	1(2.1)	-	4(1.8)	1(0.7)	-
外陰部腟カンジダ症	1(2.1)	-	4(1.8)	1(0.7)	-
歯肉炎	-	-	2(0.9)	3(2.1)	-
咽頭炎	-	-	3(1.3)	2(1.4)	-
インフルエンザ	1(2.1)	1(1.9)	-	1(0.7)	1(1.1)
細菌性腟症	-	1(1.9)	2(0.9)	-	-
気管支炎	-	1(1.9)	2(0.9)	-	-
麦粒腫	-	-	2(0.9)	-	1(1.1)
副鼻腔炎	-	-	3(1.3)	-	-
細菌性外陰腟炎	-	-	-	2(1.4)	-
ウイルス性胃腸炎	-	1(1.9)	-	1(0.7)	-
帯状疱疹	-	-	-	1(0.7)	1(1.1)
喉頭炎	2(4.3)	-	-	-	-
口腔ヘルペス	-	-	-	2(1.4)	-
外陰部炎	-	-	1(0.4)	1(0.7)	-
バルトリン腺炎	-	-	-	-	1(1.1)
結膜炎	-	-	1(0.4)	-	-
爪の皮膚糸状菌症	-	-	-	1(0.7)	-
毛包炎	-	-	-	1(0.7)	-
真菌感染	-	-	-	-	1(1.1)
せつ	-	1(1.9)	-	-	-
ヘルペスウイルス感染	-	-	-	1(0.7)	-
食道カンジダ症	-	-	-	1(0.7)	-
外耳炎	-	-	1(0.4)	-	-
爪囲炎	-	-	1(0.4)	-	-
軟骨膜炎	-	-	1(0.4)	-	-
歯冠周囲炎	-	-	-	-	1(1.1)
腹膜炎	-	-	-	1(0.7)	-
肺炎	-	-	1(0.4)	-	-
鼻炎	-	-	-	-	1(1.1)
足部白癬	-	-	1(0.4)	-	-
歯膿瘍	-	-	1(0.4)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Cervical Fibroid: No

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=47)	 TAK-385 20mg (N=54)	 TAK-385 40mg (N=223)	 Leuprorelin (N=142)	 Placebo (N=88)
傷害、中毒および処置合併症	1(2.1)	2(3.7)	1(0.4)	8(5.6)	1(1.1)
処置による疼痛	-	1(1.9)	1(0.4)	2(1.4)	-
転倒	-	-	-	2(1.4)	-
節足動物刺傷	-	-	-	-	1(1.1)
挫傷	-	-	-	1(0.7)	-
毒性物質曝露	-	1(1.9)	-	-	-
熱中症	-	-	-	1(0.7)	-
靱帯損傷	1(2.1)	-	-	-	-
靱帯捻挫	-	-	-	-	-
外傷後頚部症候群	-	-	-	1(0.7)	-
交通事故	-	-	-	1(0.7)	-
皮下血腫	-	-	-	1(0.7)	-
歯牙破折	-	-	-	1(0.7)	-
尺骨骨折	-	-	-	1(0.7)	-
臨床検査	6(12.8)	6(11.1)	46(20.6)	39(27.5)	7(8.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1(1.9)	7(3.1)	9(6.3)	2(2.3)
骨密度減少	-	1(1.9)	7(3.1)	8(5.6)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1(1.9)	8(3.6)	5(3.5)	1(1.1)
骨吸収試験異常	-	-	7(3.1)	7(4.9)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.1)	-	4(1.8)	4(2.8)	1(1.1)
血中コレステロール増加	-	-	5(2.2)	5(3.5)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	5(2.2)	4(2.8)	-
肝機能検査値上昇	-	1(1.9)	6(2.7)	2(1.4)	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(2.1)	1(1.9)	3(1.3)	2(1.4)	1(1.1)
低比重リポ蛋白増加	-	-	3(1.3)	4(2.8)	-
血中リン増加	-	-	3(1.3)	1(0.7)	-
血圧上昇	-	-	2(0.9)	2(1.4)	-
好酸球数増加	-	1(1.9)	1(0.4)	1(0.7)	1(1.1)
血中ビリルビン増加	-	-	1(0.4)	2(1.4)	-
血中トリグリセリド増加	1(2.1)	-	-	1(0.7)	1(1.1)
白血球数増加	-	-	2(0.9)	-	1(1.1)
血中ブドウ糖増加	1(2.1)	1(1.9)	-	-	-
血中尿酸増加	-	-	-	2(1.4)	-
尿中血陽性	-	-	1(0.4)	1(0.7)	-
肝機能検査異常	1(2.1)	-	-	1(0.7)	-
体重増加	-	1(1.9)	-	1(0.7)	-
血中鉄減少	-	1(1.9)	-	-	-
血中鉄増加	-	-	-	1(0.7)	-
尿中血	-	-	1(0.4)	-	-
心電図ＰＲ短縮	-	-	-	-	1(1.1)
心電図ＱＴ延長	-	-	1(0.4)	-	-
心電図Ｔ波振幅減少	-	-	-	-	1(1.1)

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Cervical Fibroid: No

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=47)	 TAK-385 20mg (N=54)	 TAK-385 40mg (N=223)	 Leuprorelin (N=142)	 Placebo (N=88)
臨床検査 (Continued)					
グリコヘモグロビン増加	-	-	-	1(0.7)	-
ヘモグロビン減少	-	-	-	-	1(1.1)
ヘリコバクター検査陽性	-	-	1(0.4)	-	-
肝酵素上昇	-	-	1(0.4)	-	-
尿中蛋白陽性	-	-	1(0.4)	-	-
総胆汁酸増加	-	-	-	1(0.7)	-
体重減少	1(2.1)	-	-	-	-
白血球数減少	-	-	1(0.4)	-	-
代謝および栄養障害	1(2.1)	2(3.7)	10(4.5)	13(9.2)	-
高脂血症	-	1(1.9)	3(1.3)	4(2.8)	-
脂質異常症	-	-	4(1.8)	3(2.1)	-
体脂肪異常	-	-	-	3(2.1)	-
食欲亢進	1(2.1)	1(1.9)	1(0.4)	-	-
糖尿病	-	-	1(0.4)	1(0.7)	-
高血糖	-	-	-	2(1.4)	-
食欲減退	-	-	-	1(0.7)	-
脱水	-	-	1(0.4)	-	-
筋骨格系および結合組織障害	3(6.4)	4(7.4)	36(16.1)	29(20.4)	6(6.8)
関節痛	1(2.1)	1(1.9)	11(4.9)	9(6.3)	4(4.5)
骨吸収亢進	-	-	7(3.1)	8(5.6)	-
筋骨格硬直	-	1(1.9)	6(2.7)	5(3.5)	2(2.3)
背部痛	-	1(1.9)	3(1.3)	6(4.2)	2(2.3)
四肢痛	2(4.3)	-	2(0.9)	1(0.7)	-
筋骨格痛	-	-	-	4(2.8)	-
椎間板突出	-	-	2(0.9)	-	1(1.1)
腱鞘炎	-	-	2(0.9)	1(0.7)	-
筋痙縮	-	-	1(0.4)	1(0.7)	-
筋肉痛	-	-	1(0.4)	1(0.7)	-
頚部痛	1(2.1)	-	1(0.4)	-	-
関節周囲炎	-	-	-	2(1.4)	-
肩回旋筋腱板症候群	-	-	2(0.9)	-	-
単径部痛	-	-	1(0.4)	-	-
椎間板障害	-	-	-	1(0.7)	-
筋骨格系胸痛	1(2.1)	-	-	-	-
変形性関節症	-	1(1.9)	-	-	-
腱痛	-	-	-	1(0.7)	-
狭窄性腱鞘炎	-	-	1(0.4)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Cervical Fibroid: No

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=47)	 TAK-385 20mg (N=54)	 TAK-385 40mg (N=223)	 Leuprorelin (N=142)	 Placebo (N=88)
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)	-
子宮平滑筋腫	-	-	-	1(0.7)	-
神経系障害	3(6.4)	8(14.8)	50(22.4)	33(23.2)	6(6.8)
頭痛	1(2.1)	8(14.8)	28(12.6)	14(9.9)	3(3.4)
浮動性めまい	1(2.1)	-	11(4.9)	7(4.9)	1(1.1)
傾眠	1(2.1)	1(1.9)	8(3.6)	6(4.2)	-
感覚鈍麻	-	-	3(1.3)	5(3.5)	-
手根管症候群	-	-	3(1.3)	1(0.7)	-
体位性めまい	-	-	-	1(0.7)	1(1.1)
頚腕症候群	-	-	-	-	1(1.1)
顔面麻痺	-	-	1(0.4)	-	-
頭部不快感	-	-	-	1(0.7)	-
ラクナ梗塞	-	-	-	-	1(1.1)
片頭痛	-	-	1(0.4)	-	-
錯感覚	-	-	-	1(0.7)	-
失神寸前の状態	-	-	-	1(0.7)	-
坐骨神経痛	-	-	1(0.4)	-	-
精神障害	1(2.1)	3(5.6)	14(6.3)	9(6.3)	2(2.3)
不眠症	-	-	8(3.6)	3(2.1)	1(1.1)
うつ病	1(2.1)	-	2(0.9)	1(0.7)	1(1.1)
易刺激性	-	1(1.9)	1(0.4)	1(0.7)	-
リビドー減退	1(2.1)	1(1.9)	-	1(0.7)	-
気力低下	-	-	1(0.4)	2(1.4)	-
怒り	-	-	1(0.4)	-	-
無感情	-	-	-	1(0.7)	-
抑うつ気分	-	-	1(0.4)	-	-
閉経期うつ病	-	1(1.9)	-	-	-
中期不眠症	-	-	1(0.4)	-	-
睡眠障害	-	1(1.9)	-	-	-
身体症状症	-	-	-	1(0.7)	-
腎および尿路障害	-	-	2(0.9)	3(2.1)	-
頻尿	-	-	1(0.4)	2(1.4)	-
排尿異常	-	-	-	1(0.7)	-
蛋白尿	-	-	1(0.4)	-	-
生殖系および乳房障害	28(59.6)	38(70.4)	137(61.4)	115(81.0)	22(25.0)
不正子宮出血	13(27.7)	16(29.6)	95(42.6)	93(65.5)	12(13.6)
月経過多	5(10.6)	13(24.1)	50(22.4)	22(15.5)	7(8.0)
性器出血	2(4.3)	6(11.1)	15(6.7)	7(4.9)	2(2.3)
不規則月経	12(25.5)	8(14.8)	3(1.3)	5(3.5)	3(3.4)

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Cervical Fibroid: No

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=47)	 TAK-385 20mg (N=54)	 TAK-385 40mg (N=223)	 Leuprorelin (N=142)	 Placebo (N=88)
生殖系および乳房障害 (Continued)					
希発月経	3(6.4)	4(7.4)	3(1.3)	-	-
頻発月経	-	-	1(0.4)	3(2.1)	1(1.1)
乳房痛	-	-	1(0.4)	2(1.4)	1(1.1)
乳房障害	-	-	-	2(1.4)	-
閉経期症状	-	1(1.9)	1(0.4)	-	-
萎縮性外陰腟炎	-	-	1(0.4)	-	-
乳房腫脹	-	-	1(0.4)	-	-
性器分泌物	-	1(1.9)	-	-	-
卵巣嚢胞	-	-	-	1(0.7)	-
月経前不快気分障害	-	-	-	1(0.7)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(2.1)	2(3.7)	6(2.7)	3(2.1)	5(5.7)
咳嗽	-	-	-	2(1.4)	3(3.4)
口腔咽頭痛	-	-	2(0.9)	-	1(1.1)
上気道の炎症	-	1(1.9)	1(0.4)	-	1(1.1)
発声障害	-	1(1.9)	1(0.4)	-	-
鼻出血	-	-	1(0.4)	1(0.7)	-
口腔咽頭不快感	-	-	1(0.4)	-	-
鼻漏	1(2.1)	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	6(12.8)	6(11.1)	36(16.1)	25(17.6)	4(4.5)
多汗症	1(2.1)	3(5.6)	20(9.0)	15(10.6)	1(1.1)
湿疹	-	1(1.9)	3(1.3)	1(0.7)	1(1.1)
発疹	1(2.1)	-	2(0.9)	3(2.1)	-
脱毛症	-	-	3(1.3)	1(0.7)	-
ざ瘡	2(4.3)	-	-	1(0.7)	-
接触皮膚炎	-	1(1.9)	1(0.4)	-	1(1.1)
寝汗	-	-	2(0.9)	1(0.7)	-
そう痒症	-	1(1.9)	-	2(1.4)	-
脂漏性皮膚炎	-	-	1(0.4)	1(0.7)	-
蕁麻疹	-	-	2(0.9)	-	-
円形脱毛症	-	-	1(0.4)	-	-
皮脂欠乏症	-	-	1(0.4)	-	-
ざ瘡様皮膚炎	1(2.1)	-	-	-	-
アトピー性皮膚炎	1(2.1)	-	-	-	-
薬疹	-	-	-	1(0.7)	-
皮膚乾燥	-	-	-	-	1(1.1)
手皮膚炎	-	-	1(0.4)	-	-
過角化	-	-	1(0.4)	-	-
汗疹	-	-	1(0.4)	-	-
臍出血	-	-	1(0.4)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-63　子宮筋腫の種類別の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）

Type of Uterine Fibroid: Cervical Fibroid: No

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=47)	 TAK-385 20mg (N=54)	 TAK-385 40mg (N=223)	 Leuprorelin (N=142)	 Placebo (N=88)
社会環境	-	-	1(0.4)	-	-
過労	-	-	1(0.4)	-	-
血管障害	2(4.3)	16(29.6)	94(42.2)	77(54.2)	2(2.3)
ほてり	2(4.3)	15(27.8)	94(42.2)	75(52.8)	2(2.3)
高血圧	-	1(1.9)	1(0.4)	5(3.5)	-
製品の問題	-	-	1(0.4)	-	-
医療機器不具合	-	-	1(0.4)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): Min<= - <=28

There Were No Treatment-Emergent Adverse Events Reported In Min<= - <=28 Group.

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 28< - <=170

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=16)	 TAK-385 20mg (N=13)	 TAK-385 40mg (N=61)	 Leuprorelin (N=27)	 Placebo (N=26)
Subjects with Any TEAEs	12(75.0)	13(100.0)	57(93.4)	27(100.0)	13(50.0)
血液およびリンパ系障害	-	-	-	-	-
好酸球増加症	-	-	-	-	-
心臓障害	-	-	1(1.6)	-	1(3.8)
動悸	-	-	-	-	1(3.8)
右脚ブロック	-	-	1(1.6)	-	-
心室性期外収縮	-	-	-	-	-
不整脈	-	-	-	-	-
洞性徐脈	-	-	-	-	-
先天性、家族性および遺伝性障害	-	-	-	1(3.7)	-
皮様嚢腫	-	-	-	1(3.7)	-
耳および迷路障害	-	-	3(4.9)	1(3.7)	-
回転性めまい	-	-	3(4.9)	1(3.7)	-
メニエール病	-	-	-	-	-
感音性難聴	-	-	-	-	-
耳不快感	-	-	-	-	-
突発性難聴	-	-	-	-	-
耳鳴	-	-	-	-	-
眼障害	1(6.3)	-	1(1.6)	1(3.7)	-
眼瞼炎	1(6.3)	-	-	-	-
眼瞼そう痒症	-	-	-	-	-
眼充血	-	-	-	-	-
眼精疲労	-	-	-	1(3.7)	-
結膜出血	-	-	-	-	-
眼乾燥	-	-	-	-	-
眼脂	-	-	-	1(3.7)	-
眼瞼浮腫	-	-	1(1.6)	-	-
角膜炎	-	-	-	-	-
閃輝暗点	-	-	-	-	-
強膜炎	-	-	-	-	-
胃腸障害	2(12.5)	2(15.4)	8(13.1)	3(11.1)	3(11.5)
悪心	-	-	2(3.3)	1(3.7)	-
上腹部痛	1(6.3)	-	1(1.6)	-	-
下痢	-	-	1(1.6)	-	-
口内炎	-	-	2(3.3)	-	1(3.8)
齲歯	-	-	-	-	1(3.8)
腹部膨満	-	-	-	-	1(3.8)

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 28< - <=170

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=16)	 TAK-385 20mg (N=13)	 TAK-385 40mg (N=61)	 Leuprorelin (N=27)	 Placebo (N=26)
胃腸障害 (Continued)					
便秘	1(6.3)	-	1(1.6)	-	-
歯痛	-	-	-	-	-
腹部不快感	-	1(7.7)	-	1(3.7)	-
下腹部痛	-	-	-	-	-
胃炎	-	-	1(1.6)	-	-
歯周病	-	1(7.7)	-	-	-
腹痛	-	-	-	-	-
慢性胃炎	-	-	-	-	-
虚血性大腸炎	-	-	-	-	-
消化不良	-	-	-	-	-
軟便	-	-	-	-	-
胃ポリープ	-	-	-	-	-
出血性胃炎	-	-	-	-	-
大腸ポリープ	-	-	-	-	-
腰ヘルニア	-	-	-	1(3.7)	-
口腔粘膜血腫	-	-	-	-	-
歯の脱落	-	-	-	-	-
嘔吐	-	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1(7.7)	7(11.5)	3(11.1)	-
倦怠感	-	-	1(1.6)	1(3.7)	-
疲労	-	-	4(6.6)	1(3.7)	-
発熱	-	-	-	-	-
浮腫	-	-	-	-	-
末梢性浮腫	-	1(7.7)	-	-	-
悪寒	-	-	-	-	-
嚢胞	-	-	-	-	-
不快感	-	-	-	-	-
熱感	-	-	-	-	-
びくびく感	-	-	1(1.6)	-	-
炎症	-	-	1(1.6)	-	-
注射部位内出血	-	-	-	1(3.7)	-
注射部位知覚低下	-	-	-	-	-
注射部位腫瘤	-	-	-	-	-
注射部位疼痛	-	-	-	-	-
注射部位反応	-	-	-	-	-
注射部位腫脹	-	-	-	-	-
局所腫脹	-	-	-	-	-
末梢腫脹	-	-	-	-	-
口渇	-	-	-	-	-
血管穿刺部位内出血	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 28< - <=170

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=16)	 TAK-385 20mg (N=13)	 TAK-385 40mg (N=61)	 Leuprorelin (N=27)	 Placebo (N=26)
肝胆道系障害	-	-	1(1.6)	-	-
肝機能異常	-	-	1(1.6)	-	-
免疫系障害	1(6.3)	-	1(1.6)	-	2(7.7)
季節性アレルギー	1(6.3)	-	1(1.6)	-	2(7.7)
感染症および寄生虫症	3(18.8)	4(30.8)	27(44.3)	13(48.1)	6(23.1)
ウイルス性上気道感染	2(12.5)	3(23.1)	20(32.8)	11(40.7)	5(19.2)
膀胱炎	-	-	1(1.6)	-	-
胃腸炎	-	-	3(4.9)	2(7.4)	-
外陰部腟カンジダ症	-	-	-	-	-
歯肉炎	-	-	1(1.6)	-	-
咽頭炎	-	-	-	-	-
扁桃炎	1(6.3)	-	2(3.3)	-	-
インフルエンザ	-	-	-	-	-
細菌性腟症	-	-	-	-	-
気管支炎	-	-	-	-	-
麦粒腫	-	-	2(3.3)	-	-
副鼻腔炎	-	-	2(3.3)	-	-
細菌性外陰腟炎	-	-	-	-	-
ウイルス性胃腸炎	-	-	-	-	-
帯状疱疹	-	-	-	-	-
喉頭炎	-	-	-	-	-
口腔ヘルペス	-	-	-	-	-
外陰部炎	-	-	1(1.6)	-	-
バルトリン腺炎	-	-	-	-	1(3.8)
結膜炎	-	-	-	-	-
爪の皮膚糸状菌症	-	-	-	-	-
毛包炎	-	-	-	1(3.7)	-
真菌感染	-	-	-	-	-
せつ	-	1(7.7)	-	-	-
ヘルペスウイルス感染	-	-	-	-	-
食道カンジダ症	-	-	-	-	-
外耳炎	-	-	-	-	-
爪囲炎	-	-	-	-	-
軟骨膜炎	-	-	-	-	-
歯冠周囲炎	-	-	-	-	-
腹膜炎	-	-	-	-	-
肺炎	-	-	-	-	-
鼻炎	-	-	-	-	-
足部白癬	-	-	-	-	-
歯膿瘍	-	-	1(1.6)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 28< - <=170

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=16)	 TAK-385 20mg (N=13)	 TAK-385 40mg (N=61)	 Leuprorelin (N=27)	 Placebo (N=26)
傷害、中毒および処置合併症	-	-	1(1.6)	1(3.7)	-
処置による疼痛	-	-	1(1.6)	-	-
転倒	-	-	-	-	-
節足動物刺傷	-	-	-	-	-
挫傷	-	-	-	-	-
毒性物質曝露	-	-	-	-	-
熱中症	-	-	-	-	-
靱帯損傷	-	-	-	-	-
靱帯捻挫	-	-	-	-	-
外傷後頚部症候群	-	-	-	-	-
交通事故	-	-	-	-	-
皮下血腫	-	-	-	-	-
歯牙破折	-	-	-	1(3.7)	-
尺骨骨折	-	-	-	-	-
臨床検査	2(12.5)	3(23.1)	10(16.4)	9(33.3)	3(11.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1(7.7)	-	3(11.1)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1(7.7)	1(1.6)	2(7.4)	-
骨密度減少	-	1(7.7)	2(3.3)	1(3.7)	-
骨吸収試験異常	-	-	1(1.6)	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(6.3)	-	1(1.6)	3(11.1)	-
血中コレステロール増加	-	-	2(3.3)	2(7.4)	-
肝機能検査値上昇	-	1(7.7)	1(1.6)	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	1(1.6)	1(3.7)	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(6.3)	-	1(1.6)	-	-
低比重リポ蛋白増加	-	-	2(3.3)	1(3.7)	-
血中リン増加	-	-	2(3.3)	-	-
血圧上昇	-	-	-	-	-
好酸球数増加	-	1(7.7)	-	-	-
血中トリグリセリド増加	-	-	-	-	1(3.8)
白血球数増加	-	-	-	-	-
血中ビリルビン増加	-	-	-	1(3.7)	-
血中ブドウ糖増加	-	-	-	-	-
血中尿酸増加	-	-	-	1(3.7)	-
肝機能検査異常	-	-	-	-	-
体重増加	-	-	-	-	-
血中鉄減少	-	-	-	-	-
血中鉄増加	-	-	-	-	-
尿中血	-	-	-	-	-
尿中血陽性	-	-	1(1.6)	-	-
心電図ＰＲ短縮	-	-	-	-	1(3.8)
心電図ＱＴ延長	-	-	1(1.6)	-	-
心電図Ｔ波振幅減少	-	-	-	-	1(3.8)

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 28< - <=170

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=16)	 TAK-385 20mg (N=13)	 TAK-385 40mg (N=61)	 Leuprorelin (N=27)	 Placebo (N=26)
臨床検査 (Continued)					
グリコヘモグロビン増加	-	-	-	1(3.7)	-
ヘモグロビン減少	-	-	-	-	-
ヘリコバクター検査陽性	-	-	-	-	-
肝酵素上昇	-	-	-	-	-
尿中蛋白陽性	-	-	-	-	-
総胆汁酸増加	-	-	-	-	-
体重減少	-	-	-	-	-
白血球数減少	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	-	-	5(8.2)	3(11.1)	-
高脂血症	-	-	2(3.3)	-	-
脂質異常症	-	-	1(1.6)	-	-
体脂肪異常	-	-	-	1(3.7)	-
食欲亢進	-	-	1(1.6)	-	-
糖尿病	-	-	1(1.6)	-	-
食欲減退	-	-	-	1(3.7)	-
脱水	-	-	-	-	-
高血糖	-	-	-	1(3.7)	-
筋骨格系および結合組織障害	1(6.3)	-	8(13.1)	5(18.5)	1(3.8)
関節痛	1(6.3)	-	3(4.9)	1(3.7)	1(3.8)
骨吸収亢進	-	-	1(1.6)	3(11.1)	-
背部痛	-	-	1(1.6)	-	1(3.8)
筋骨格硬直	-	-	2(3.3)	1(3.7)	-
四肢痛	1(6.3)	-	-	1(3.7)	-
筋骨格痛	-	-	-	-	-
椎間板突出	-	-	-	-	-
腱鞘炎	-	-	-	-	-
筋痙縮	-	-	1(1.6)	-	-
筋肉痛	-	-	-	1(3.7)	-
頚部痛	-	-	-	-	-
関節周囲炎	-	-	-	2(7.4)	-
肩回旋筋腱板症候群	-	-	-	-	-
尺骨部痛	-	-	-	-	-
椎間板障害	-	-	-	-	-
筋骨格系胸痛	-	-	-	-	-
変形性関節症	-	-	-	-	-
腱痛	-	-	-	-	-
狭窄性腱鞘炎	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 28< - <=170

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=16)	 TAK-385 20mg (N=13)	 TAK-385 40mg (N=61)	 Leuprorelin (N=27)	 Placebo (N=26)
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）	-	-	-	-	-
子宮平滑筋腫	-	-	-	-	-
神経系障害	1(6.3)	1(7.7)	12(19.7)	9(33.3)	1(3.8)
頭痛	1(6.3)	1(7.7)	9(14.8)	6(22.2)	-
浮動性めまい	-	-	2(3.3)	-	-
傾眠	-	-	1(1.6)	1(3.7)	-
感覚鈍麻	-	-	-	2(7.4)	-
手根管症候群	-	-	1(1.6)	-	-
体位性めまい	-	-	-	-	-
頚腕症候群	-	-	-	-	-
顔面麻痺	-	-	-	-	-
頭部不快感	-	-	-	-	-
ラクナ梗塞	-	-	-	-	1(3.8)
片頭痛	-	-	-	-	-
錯感覚	-	-	-	-	-
失神寸前の状態	-	-	-	-	-
坐骨神経痛	-	-	1(1.6)	-	-
精神障害	-	-	2(3.3)	1(3.7)	-
不眠症	-	-	2(3.3)	-	-
うつ病	-	-	-	-	-
易刺激性	-	-	-	-	-
リビドー減退	-	-	-	-	-
気力低下	-	-	-	-	-
怒り	-	-	-	-	-
無感情	-	-	-	1(3.7)	-
抑うつ気分	-	-	-	-	-
閉経期うつ病	-	-	-	-	-
中期不眠症	-	-	-	-	-
睡眠障害	-	-	-	-	-
身体症状症	-	-	-	-	-
腎および尿路障害	-	-	1(1.6)	2(7.4)	-
頻尿	-	-	1(1.6)	1(3.7)	-
排尿異常	-	-	-	1(3.7)	-
蛋白尿	-	-	-	-	-
生殖系および乳房障害	8(50.0)	11(84.6)	37(60.7)	23(85.2)	5(19.2)
不正子宮出血	7(43.8)	6(46.2)	24(39.3)	16(59.3)	3(11.5)
月経過多	-	5(38.5)	10(16.4)	5(18.5)	-
性器出血	1(6.3)	1(7.7)	4(6.6)	2(7.4)	-
不規則月経	2(12.5)	3(23.1)	2(3.3)	2(7.4)	1(3.8)

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 28< - <=170

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=16)	 TAK-385 20mg (N=13)	 TAK-385 40mg (N=61)	 Leuprorelin (N=27)	 Placebo (N=26)
生殖系および乳房障害 (Continued)					
希発月経	-	1(7.7)	1(1.6)	-	-
頻発月経	-	-	1(1.6)	1(3.7)	1(3.8)
乳房痛	-	-	1(1.6)	-	1(3.8)
乳房障害	-	-	-	1(3.7)	-
閉経期症状	-	-	1(1.6)	-	-
萎縮性外陰腟炎	-	-	1(1.6)	-	-
乳房腫脹	-	-	1(1.6)	-	-
性器分泌物	-	-	-	-	-
卵巣嚢胞	-	-	-	-	-
月経前不快気分障害	-	-	-	1(3.7)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	2(3.3)	-	3(11.5)
咳嗽	-	-	-	-	1(3.8)
口腔咽頭痛	-	-	1(1.6)	-	1(3.8)
上気道の炎症	-	-	1(1.6)	-	1(3.8)
発声障害	-	-	-	-	-
鼻出血	-	-	-	-	-
口腔咽頭不快感	-	-	-	-	-
鼻漏	-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	-	2(15.4)	14(23.0)	3(11.1)	2(7.7)
多汗症	-	1(7.7)	9(14.8)	2(7.4)	-
湿疹	-	-	-	-	1(3.8)
発疹	-	-	1(1.6)	2(7.4)	-
脱毛症	-	-	2(3.3)	-	-
ざ瘡	-	-	-	-	-
接触皮膚炎	-	1(7.7)	-	-	-
そう痒症	-	-	-	-	-
寝汗	-	-	2(3.3)	-	-
脂漏性皮膚炎	-	-	-	-	-
蕁麻疹	-	-	1(1.6)	-	-
円形脱毛症	-	-	-	-	-
皮脂欠乏症	-	-	-	-	-
ざ瘡様皮膚炎	-	-	-	-	-
アトピー性皮膚炎	-	-	-	-	-
薬疹	-	-	-	-	-
皮膚乾燥	-	-	-	-	1(3.8)
手皮膚炎	-	-	1(1.6)	-	-
過角化	-	-	-	-	-
汗疹	-	-	-	-	-
臍出血	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 28< - <=170

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=16)	 TAK-385 20mg (N=13)	 TAK-385 40mg (N=61)	 Leuprorelin (N=27)	 Placebo (N=26)
社会環境	-	-	-	-	-
過労	-	-	-	-	-
血管障害	1(6.3)	3(23.1)	30(49.2)	17(63.0)	-
ほてり	1(6.3)	3(23.1)	30(49.2)	17(63.0)	-
高血圧	-	-	-	-	-
製品の問題	-	-	-	-	-
医療機器不具合	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 170< - <=700

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=26)	 TAK-385 20mg (N=35)	 TAK-385 40mg (N=136)	 Leuprorelin (N=97)	 Placebo (N=52)
Subjects with Any TEAEs	25(96.2)	34(97.1)	127(93.4)	94(96.9)	37(71.2)
血液およびリンパ系障害	-	-	-	1(1.0)	-
好酸球増加症	-	-	-	1(1.0)	-
心臓障害	-	-	2(1.5)	2(2.1)	1(1.9)
動悸	-	-	1(0.7)	2(2.1)	1(1.9)
右脚ブロック	-	-	-	-	-
心室性期外収縮	-	-	1(0.7)	-	-
不整脈	-	-	-	-	-
洞性徐脈	-	-	-	-	-
先天性、家族性および遺伝性障害	-	-	-	-	-
皮様嚢腫	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	-	2(5.7)	2(1.5)	1(1.0)	1(1.9)
回転性めまい	-	-	-	-	-
メニエール病	-	1(2.9)	-	1(1.0)	-
感音性難聴	-	-	-	-	1(1.9)
耳不快感	-	-	1(0.7)	-	-
突発性難聴	-	-	1(0.7)	-	-
耳鳴	-	1(2.9)	-	-	-
眼障害	1(3.8)	-	5(3.7)	1(1.0)	3(5.8)
眼瞼炎	-	-	1(0.7)	-	-
眼瞼そう痒症	-	-	2(1.5)	-	-
眼充血	-	-	-	1(1.0)	1(1.9)
眼精疲労	-	-	-	-	-
結膜出血	1(3.8)	-	-	-	-
眼乾燥	-	-	-	-	1(1.9)
眼脂	-	-	-	-	-
眼瞼浮腫	-	-	-	-	-
角膜炎	-	-	1(0.7)	-	-
閃輝暗点	-	-	1(0.7)	-	-
強膜炎	-	-	-	-	1(1.9)
胃腸障害	-	-	22(16.2)	25(25.8)	4(7.7)
悪心	-	-	4(2.9)	3(3.1)	2(3.8)
上腹部痛	-	-	2(1.5)	5(5.2)	2(3.8)
下痢	-	-	4(2.9)	4(4.1)	-
口内炎	-	-	2(1.5)	2(2.1)	-
齲歯	-	-	3(2.2)	2(2.1)	-
腹部膨満	-	-	1(0.7)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 170< - <=700

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=26)	 TAK-385 20mg (N=35)	 TAK-385 40mg (N=136)	 Leuprorelin (N=97)	 Placebo (N=52)
胃腸障害 (Continued)					
便秘	-	-	-	2(2.1)	-
歯痛	-	-	2(1.5)	2(2.1)	-
腹部不快感	-	-	1(0.7)	1(1.0)	-
下腹部痛	-	-	1(0.7)	-	1(1.9)
胃炎	-	-	-	1(1.0)	-
歯周病	-	-	-	1(1.0)	-
腹痛	-	-	-	1(1.0)	-
慢性胃炎	-	-	1(0.7)	-	-
虚血性大腸炎	-	-	-	1(1.0)	-
消化不良	-	-	-	1(1.0)	-
軟便	-	-	1(0.7)	-	-
胃ポリープ	-	-	1(0.7)	-	-
出血性胃炎	-	-	-	1(1.0)	-
大腸ポリープ	-	-	-	1(1.0)	-
腰ヘルニア	-	-	-	-	-
口腔粘膜血腫	-	-	-	1(1.0)	-
歯の脱落	-	-	-	-	-
嘔吐	-	-	1(0.7)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	2(7.7)	3(8.6)	16(11.8)	8(8.2)	2(3.8)
倦怠感	1(3.8)	1(2.9)	8(5.9)	4(4.1)	1(1.9)
疲労	1(3.8)	-	1(0.7)	2(2.1)	-
発熱	-	-	1(0.7)	2(2.1)	1(1.9)
浮腫	-	-	2(1.5)	-	-
末梢性浮腫	-	-	2(1.5)	-	-
悪寒	-	-	-	-	1(1.9)
嚢胞	-	1(2.9)	-	-	-
不快感	-	1(2.9)	-	-	-
熱感	-	-	1(0.7)	-	-
びくびく感	-	-	-	-	-
炎症	-	-	-	-	-
注射部位内出血	-	-	-	-	-
注射部位知覚低下	-	-	1(0.7)	-	-
注射部位腫瘤	-	-	1(0.7)	-	-
注射部位疼痛	-	-	-	1(1.0)	-
注射部位反応	-	-	1(0.7)	-	-
注射部位腫脹	-	-	1(0.7)	-	-
局所腫脹	-	-	1(0.7)	-	-
末梢腫脹	-	-	-	1(1.0)	-
口渇	-	-	-	-	1(1.9)
血管穿刺部位内出血	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 170< - <=700

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=26)	 TAK-385 20mg (N=35)	 TAK-385 40mg (N=136)	 Leuprorelin (N=97)	 Placebo (N=52)
肝胆道系障害	-	-	2(1.5)	1(1.0)	-
肝機能異常	-	-	2(1.5)	1(1.0)	-
免疫系障害	1(3.8)	2(5.7)	1(0.7)	-	1(1.9)
季節性アレルギー	1(3.8)	2(5.7)	1(0.7)	-	1(1.9)
感染症および寄生虫症	8(30.8)	5(14.3)	46(33.8)	39(40.2)	21(40.4)
ウイルス性上気道感染	6(23.1)	1(2.9)	29(21.3)	29(29.9)	17(32.7)
膀胱炎	-	2(5.7)	2(1.5)	4(4.1)	-
胃腸炎	-	-	-	2(2.1)	-
外陰部腟カンジダ症	-	-	4(2.9)	1(1.0)	-
歯肉炎	-	-	1(0.7)	3(3.1)	-
咽頭炎	-	-	3(2.2)	2(2.1)	-
扁桃炎	-	-	2(1.5)	-	-
インフルエンザ	1(3.8)	1(2.9)	-	1(1.0)	1(1.9)
細菌性腟症	-	1(2.9)	2(1.5)	-	-
気管支炎	-	1(2.9)	2(1.5)	-	-
麦粒腫	-	-	-	-	-
副鼻腔炎	-	-	1(0.7)	-	-
細菌性外陰腟炎	-	-	-	2(2.1)	-
ウイルス性胃腸炎	-	1(2.9)	-	1(1.0)	-
帯状疱疹	-	-	-	1(1.0)	-
喉頭炎	2(7.7)	-	-	-	-
口腔ヘルペス	-	-	-	1(1.0)	-
外陰部炎	-	-	-	1(1.0)	-
バルトリン腺炎	-	-	-	-	-
結膜炎	-	-	1(0.7)	-	-
爪の皮膚糸状菌症	-	-	-	1(1.0)	-
毛包炎	-	-	-	-	-
真菌感染	-	-	-	-	1(1.9)
せつ	-	-	-	-	-
ヘルペスウイルス感染	-	-	-	1(1.0)	-
食道カンジダ症	-	-	-	1(1.0)	-
外耳炎	-	-	1(0.7)	-	-
爪囲炎	-	-	1(0.7)	-	-
軟骨膜炎	-	-	1(0.7)	-	-
歯冠周囲炎	-	-	-	-	1(1.9)
腹膜炎	-	-	-	-	-
肺炎	-	-	1(0.7)	-	-
鼻炎	-	-	-	-	1(1.9)
足部白癬	-	-	1(0.7)	-	-
歯膿瘍	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 170< - <=700

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=26)	 TAK-385 20mg (N=35)	 TAK-385 40mg (N=136)	 Leuprorelin (N=97)	 Placebo (N=52)
傷害、中毒および処置合併症	1(3.8)	2(5.7)	-	5(5.2)	1(1.9)
処置による疼痛	-	1(2.9)	-	2(2.1)	-
転倒	-	-	-	2(2.1)	-
節足動物刺傷	-	-	-	-	-
挫傷	-	-	-	-	-
毒性物質曝露	-	1(2.9)	-	-	-
熱中症	-	-	-	1(1.0)	-
靭帯損傷	1(3.8)	-	-	-	-
靭帯捻挫	-	-	-	-	1(1.9)
外傷後頚部症候群	-	-	-	1(1.0)	-
交通事故	-	-	-	1(1.0)	-
皮下血腫	-	-	-	-	-
歯牙破折	-	-	-	-	-
尺骨骨折	-	-	-	1(1.0)	-
臨床検査	3(11.5)	3(8.6)	31(22.8)	25(25.8)	4(7.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	6(4.4)	6(6.2)	2(3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	7(5.1)	3(3.1)	1(1.9)
骨密度減少	-	-	4(2.9)	5(5.2)	-
骨吸収試験異常	-	-	6(4.4)	7(7.2)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	3(2.2)	1(1.0)	1(1.9)
血中コレステロール増加	-	-	3(2.2)	3(3.1)	-
肝機能検査値上昇	-	-	4(2.9)	1(1.0)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	3(2.2)	3(3.1)	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	1(2.9)	2(1.5)	1(1.0)	1(1.9)
低比重リポ蛋白増加	-	-	1(0.7)	3(3.1)	-
血中リン増加	-	-	1(0.7)	1(1.0)	-
血圧上昇	-	-	1(0.7)	1(1.0)	-
好酸球数増加	-	-	1(0.7)	1(1.0)	1(1.9)
血中トリグリセリド増加	1(3.8)	-	-	1(1.0)	-
白血球数増加	-	-	2(1.5)	-	1(1.9)
血中ビリルビン増加	-	-	1(0.7)	-	-
血中ブドウ糖増加	1(3.8)	1(2.9)	-	-	-
血中尿酸増加	-	-	-	1(1.0)	-
肝機能検査異常	1(3.8)	-	-	1(1.0)	-
体重増加	-	1(2.9)	-	1(1.0)	-
血中鉄減少	-	1(2.9)	-	-	-
血中鉄増加	-	-	-	1(1.0)	-
尿中血	-	-	1(0.7)	-	-
尿中血陽性	-	-	-	-	-
心電図ＰＲ短縮	-	-	-	-	-
心電図ＱＴ延長	-	-	-	-	-
心電図Ｔ波振幅減少	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 170< - <=700

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=26)	 TAK-385 20mg (N=35)	 TAK-385 40mg (N=136)	 Leuprorelin (N=97)	 Placebo (N=52)
臨床検査 (Continued)					
グリコヘモグロビン増加	-	-	-	-	-
ヘモグロビン減少	-	-	-	-	1(1.9)
ヘリコバクター検査陽性	-	-	1(0.7)	-	-
肝酵素上昇	-	-	1(0.7)	-	-
尿中蛋白陽性	-	-	1(0.7)	-	-
総胆汁酸増加	-	-	-	1(1.0)	-
体重減少	-	-	-	-	-
白血球数減少	-	-	1(0.7)	-	-
代謝および栄養障害	-	2(5.7)	5(3.7)	9(9.3)	-
高脂血症	-	1(2.9)	1(0.7)	4(4.1)	-
脂質異常症	-	-	3(2.2)	2(2.1)	-
体脂肪異常	-	-	-	2(2.1)	-
食欲亢進	-	1(2.9)	-	-	-
糖尿病	-	-	-	1(1.0)	-
食欲減退	-	-	-	-	-
脱水	-	-	1(0.7)	-	-
高血糖	-	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	3(11.5)	3(8.6)	22(16.2)	20(20.6)	3(5.8)
関節痛	-	1(2.9)	6(4.4)	6(6.2)	2(3.8)
骨吸収亢進	-	-	5(3.7)	4(4.1)	-
背部痛	1(3.8)	-	1(0.7)	6(6.2)	1(1.9)
筋骨格硬直	-	1(2.9)	3(2.2)	4(4.1)	-
四肢痛	1(3.8)	-	2(1.5)	-	-
筋骨格痛	-	-	-	4(4.1)	-
椎間板突出	-	-	1(0.7)	-	1(1.9)
腱鞘炎	-	-	2(1.5)	-	-
筋痙縮	-	-	-	1(1.0)	-
筋肉痛	-	-	-	-	-
頚部痛	1(3.8)	-	1(0.7)	-	-
関節周囲炎	-	-	-	-	-
肩回旋筋腱板症候群	-	-	2(1.5)	-	-
尺骨部痛	-	-	1(0.7)	-	-
椎間板障害	-	-	-	1(1.0)	-
筋骨格系胸痛	1(3.8)	-	-	-	-
変形性関節症	-	1(2.9)	-	-	-
腱痛	-	-	-	1(1.0)	-
狭窄性腱鞘炎	-	-	1(0.7)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 170< - <=700

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=26)	 TAK-385 20mg (N=35)	 TAK-385 40mg (N=136)	 Leuprorelin (N=97)	 Placebo (N=52)
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）	-	-	-	-	-
子宮平滑筋腫	-	-	-	-	-
神経系障害	1(3.8)	7(20.0)	35(25.7)	14(14.4)	4(7.7)
頭痛	-	7(20.0)	18(13.2)	5(5.2)	2(3.8)
浮動性めまい	-	-	9(6.6)	4(4.1)	1(1.9)
傾眠	1(3.8)	1(2.9)	5(3.7)	5(5.2)	-
感覚鈍麻	-	-	3(2.2)	1(1.0)	-
手根管症候群	-	-	2(1.5)	-	-
体位性めまい	-	-	-	1(1.0)	1(1.9)
頚腕症候群	-	-	-	-	1(1.9)
顔面麻痺	-	-	1(0.7)	-	-
頭部不快感	-	-	-	1(1.0)	-
ラクナ梗塞	-	-	-	-	-
片頭痛	-	-	1(0.7)	-	-
錯感覚	-	-	-	-	-
失神寸前の状態	-	-	-	-	-
坐骨神経痛	-	-	-	-	-
精神障害	-	3(8.6)	12(8.8)	8(8.2)	2(3.8)
不眠症	-	-	6(4.4)	3(3.1)	1(1.9)
うつ病	-	-	2(1.5)	1(1.0)	1(1.9)
易刺激性	-	1(2.9)	1(0.7)	1(1.0)	-
リビドー減退	-	1(2.9)	-	1(1.0)	-
気力低下	-	-	1(0.7)	2(2.1)	-
怒り	-	-	1(0.7)	-	-
無感情	-	-	-	-	-
抑うつ気分	-	-	1(0.7)	-	-
閉経期うつ病	-	1(2.9)	-	-	-
中期不眠症	-	-	1(0.7)	-	-
睡眠障害	-	1(2.9)	-	-	-
身体症状症	-	-	-	1(1.0)	-
腎および尿路障害	-	-	1(0.7)	1(1.0)	-
頻尿	-	-	-	1(1.0)	-
排尿異常	-	-	-	-	-
蛋白尿	-	-	1(0.7)	-	-
生殖系および乳房障害	20(76.9)	25(71.4)	83(61.0)	76(78.4)	15(28.8)
不正子宮出血	6(23.1)	9(25.7)	62(45.6)	63(64.9)	9(17.3)
月経過多	5(19.2)	8(22.9)	31(22.8)	16(16.5)	5(9.6)
性器出血	1(3.8)	5(14.3)	9(6.6)	4(4.1)	1(1.9)
不規則月経	10(38.5)	4(11.4)	1(0.7)	1(1.0)	1(1.9)

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 170< - <=700

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=26)	 TAK-385 20mg (N=35)	 TAK-385 40mg (N=136)	 Leuprorelin (N=97)	 Placebo (N=52)
生殖系および乳房障害 (Continued)					
希発月経	3(11.5)	3(8.6)	2(1.5)	-	-
頻発月経	-	-	-	1(1.0)	-
乳房痛	-	-	-	2(2.1)	-
乳房障害	-	-	-	1(1.0)	-
閉経期症状	-	1(2.9)	-	-	-
萎縮性外陰腟炎	-	-	-	-	-
乳房腫脹	-	-	-	-	-
性器分泌物	-	1(2.9)	-	-	-
卵巣嚢胞	-	-	-	1(1.0)	-
月経前不快気分障害	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(3.8)	2(5.7)	4(2.9)	1(1.0)	2(3.8)
咳嗽	-	-	-	1(1.0)	2(3.8)
口腔咽頭痛	-	-	1(0.7)	-	-
上気道の炎症	-	1(2.9)	-	-	-
発声障害	-	1(2.9)	1(0.7)	-	-
鼻出血	-	-	1(0.7)	-	-
口腔咽頭不快感	-	-	1(0.7)	-	-
鼻漏	1(3.8)	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	5(19.2)	4(11.4)	20(14.7)	18(18.6)	1(1.9)
多汗症	1(3.8)	2(5.7)	11(8.1)	10(10.3)	-
湿疹	-	1(2.9)	2(1.5)	1(1.0)	-
発疹	1(3.8)	-	1(0.7)	1(1.0)	-
脱毛症	-	-	1(0.7)	1(1.0)	-
ざ瘡	2(7.7)	-	-	1(1.0)	-
接触皮膚炎	-	-	1(0.7)	-	1(1.9)
そう痒症	-	1(2.9)	-	2(2.1)	-
寝汗	-	-	-	-	-
脂漏性皮膚炎	-	-	1(0.7)	1(1.0)	-
蕁麻疹	-	-	1(0.7)	-	-
円形脱毛症	-	-	1(0.7)	-	-
皮脂欠乏症	-	-	1(0.7)	-	-
ざ瘡様皮膚炎	-	-	-	-	-
アトピー性皮膚炎	1(3.8)	-	-	-	-
薬疹	-	-	-	1(1.0)	-
皮膚乾燥	-	-	-	-	-
手皮膚炎	-	-	-	-	-
過角化	-	-	1(0.7)	-	-
汗疹	-	-	-	-	-
臍出血	-	-	1(0.7)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 170< - <=700

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=26)	 TAK-385 20mg (N=35)	 TAK-385 40mg (N=136)	 Leuprorelin (N=97)	 Placebo (N=52)
社会環境	-	-	1(0.7)	-	-
過労	-	-	1(0.7)	-	-
血管障害	1(3.8)	12(34.3)	59(43.4)	49(50.5)	1(1.9)
ほてり	1(3.8)	11(31.4)	59(43.4)	47(48.5)	1(1.9)
高血圧	-	1(2.9)	1(0.7)	3(3.1)	-
製品の問題	-	-	1(0.7)	-	-
医療機器不具合	-	-	1(0.7)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 700< - <=Max

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=6)	 TAK-385 20mg (N=6)	 TAK-385 40mg (N=25)	 Leuprorelin (N=15)	 Placebo (N=10)
Subjects with Any TEAEs	4(66.7)	5(83.3)	21(84.0)	15(100.0)	7(70.0)
血液およびリンパ系障害	-	-	-	-	-
好酸球増加症	-	-	-	-	-
心臓障害	-	1(16.7)	1(4.0)	2(13.3)	-
動悸	-	-	-	1(6.7)	-
右脚ブロック	-	1(16.7)	-	-	-
心室性期外収縮	-	1(16.7)	-	-	-
不整脈	-	-	1(4.0)	-	-
洞性徐脈	-	-	-	1(6.7)	-
先天性、家族性および遺伝性障害	-	-	-	-	-
皮様嚢腫	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	-	-	-	-	-
回転性めまい	-	-	-	-	-
メニエール病	-	-	-	-	-
感音性難聴	-	-	-	-	-
耳不快感	-	-	-	-	-
突発性難聴	-	-	-	-	-
耳鳴	-	-	-	-	-
眼障害	-	-	-	-	-
眼瞼炎	-	-	-	-	-
眼瞼そう痒症	-	-	-	-	-
眼充血	-	-	-	-	-
眼精疲労	-	-	-	-	-
結膜出血	-	-	-	-	-
眼乾燥	-	-	-	-	-
眼脂	-	-	-	-	-
眼瞼浮腫	-	-	-	-	-
角膜炎	-	-	-	-	-
閃輝暗点	-	-	-	-	-
強膜炎	-	-	-	-	-
胃腸障害	2(33.3)	-	2(8.0)	5(33.3)	-
悪心	-	-	-	-	-
上腹部痛	-	-	-	-	-
下痢	-	-	-	2(13.3)	-
口内炎	1(16.7)	-	-	-	-
齲歯	-	-	-	-	-
腹部膨満	-	-	2(8.0)	1(6.7)	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 700< - <=Max

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=6)	 TAK-385 20mg (N=6)	 TAK-385 40mg (N=25)	 Leuprorelin (N=15)	 Placebo (N=10)
胃腸障害 (Continued)					
便秘	-	-	-	1(6.7)	-
歯痛	-	-	-	1(6.7)	-
腹部不快感	-	-	-	-	-
下腹部痛	-	-	-	-	-
胃炎	-	-	-	-	-
歯周病	-	-	-	-	-
腹痛	-	-	-	-	-
慢性胃炎	-	-	-	-	-
虚血性大腸炎	-	-	-	-	-
消化不良	-	-	-	-	-
軟便	-	-	-	-	-
胃ポリープ	-	-	-	-	-
出血性胃炎	-	-	-	-	-
大腸ポリープ	-	-	-	-	-
腰ヘルニア	-	-	-	-	-
口腔粘膜血腫	-	-	-	-	-
歯の脱落	1(16.7)	-	-	-	-
嘔吐	-	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	3(12.0)	2(13.3)	-
倦怠感	-	-	1(4.0)	-	-
疲労	-	-	1(4.0)	1(6.7)	-
発熱	-	-	-	-	-
浮腫	-	-	-	1(6.7)	-
末梢性浮腫	-	-	-	-	-
悪寒	-	-	-	-	-
嚢胞	-	-	-	-	-
不快感	-	-	-	-	-
熱感	-	-	-	-	-
びくびく感	-	-	-	-	-
炎症	-	-	-	-	-
注射部位内出血	-	-	-	-	-
注射部位知覚低下	-	-	-	-	-
注射部位腫瘤	-	-	-	-	-
注射部位疼痛	-	-	-	-	-
注射部位反応	-	-	-	-	-
注射部位腫脹	-	-	-	-	-
局所腫脹	-	-	-	-	-
末梢腫脹	-	-	-	-	-
口渇	-	-	-	-	-
血管穿刺部位内出血	-	-	1(4.0)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 700< - <=Max

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=6)	 TAK-385 20mg (N=6)	 TAK-385 40mg (N=25)	 Leuprorelin (N=15)	 Placebo (N=10)
肝胆道系障害	-	-	1(4.0)	-	-
肝機能異常	-	-	1(4.0)	-	-
免疫系障害	-	-	-	-	-
季節性アレルギー	-	-	-	-	-
感染症および寄生虫症	2(33.3)	-	3(12.0)	5(33.3)	4(40.0)
ウイルス性上気道感染	1(16.7)	-	3(12.0)	5(33.3)	2(20.0)
膀胱炎	-	-	-	-	-
胃腸炎	-	-	-	-	-
外陰部腟カンジダ症	1(16.7)	-	-	-	-
歯肉炎	-	-	-	-	-
咽頭炎	-	-	-	-	-
扁桃炎	-	-	-	-	-
インフルエンザ	-	-	-	-	-
細菌性腟症	-	-	-	-	-
気管支炎	-	-	-	-	-
麦粒腫	-	-	-	-	1(10.0)
副鼻腔炎	-	-	-	-	-
細菌性外陰腟炎	-	-	-	-	-
ウイルス性胃腸炎	-	-	-	-	-
帯状疱疹	-	-	-	-	1(10.0)
喉頭炎	-	-	-	-	-
口腔ヘルペス	-	-	-	1(6.7)	-
外陰部炎	-	-	-	-	-
バルトリン腺炎	-	-	-	-	-
結膜炎	-	-	-	-	-
爪の皮膚糸状菌症	-	-	-	-	-
毛包炎	-	-	-	-	-
真菌感染	-	-	-	-	-
せつ	-	-	-	-	-
ヘルペスウイルス感染	-	-	-	-	-
食道カンジダ症	-	-	-	-	-
外耳炎	-	-	-	-	-
爪囲炎	-	-	-	-	-
軟骨膜炎	-	-	-	-	-
歯冠周囲炎	-	-	-	-	-
腹膜炎	-	-	-	1(6.7)	-
肺炎	-	-	-	-	-
鼻炎	-	-	-	-	-
足部白癬	-	-	-	-	-
歯膿瘍	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 700< - <=Max

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=6)	 TAK-385 20mg (N=6)	 TAK-385 40mg (N=25)	 Leuprorelin (N=15)	 Placebo (N=10)
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	2(13.3)	1(10.0)
処置による疼痛	-	-	-	-	-
転倒	-	-	-	-	-
節足動物刺傷	-	-	-	-	1(10.0)
挫傷	-	-	-	1(6.7)	-
毒性物質曝露	-	-	-	-	-
熱中症	-	-	-	-	-
靱帯損傷	-	-	-	-	-
靱帯捻挫	-	-	-	-	-
外傷後頚部症候群	-	-	-	-	-
交通事故	-	-	-	-	-
皮下血腫	-	-	-	1(6.7)	-
歯牙破折	-	-	-	-	-
尺骨骨折	-	-	-	-	-
臨床検査	1(16.7)	-	4(16.0)	4(26.7)	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	1(4.0)	-	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	-
骨密度減少	-	-	1(4.0)	1(6.7)	-
骨吸収試験異常	-	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	-
血中コレステロール増加	-	-	-	-	-
肝機能検査値上昇	-	-	1(4.0)	1(6.7)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	-	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	-	1(6.7)	-
低比重リポ蛋白増加	-	-	-	-	-
血中リン増加	-	-	-	-	-
血圧上昇	-	-	1(4.0)	1(6.7)	-
好酸球数増加	-	-	-	-	-
血中トリグリセリド増加	-	-	-	-	-
白血球数増加	-	-	-	-	-
血中ビリルビン増加	-	-	-	-	-
血中ブドウ糖増加	-	-	-	-	-
血中尿酸増加	-	-	-	-	-
肝機能検査異常	-	-	-	-	-
体重増加	-	-	-	-	-
血中鉄減少	-	-	-	-	-
血中鉄増加	-	-	-	-	-
尿中血	-	-	-	-	-
尿中血陽性	-	-	-	-	-
心電図ＰＲ短縮	-	-	-	-	-
心電図ＱＴ延長	-	-	-	-	-
心電図Ｔ波振幅減少	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 700< - <=Max

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=6)	 TAK-385 20mg (N=6)	 TAK-385 40mg (N=25)	 Leuprorelin (N=15)	 Placebo (N=10)
臨床検査 (Continued)					
グリコヘモグロビン増加	-	-	-	-	-
ヘモグロビン減少	-	-	-	-	-
ヘリコバクター検査陽性	-	-	-	-	-
肝酵素上昇	-	-	-	-	-
尿中蛋白陽性	-	-	-	-	-
総胆汁酸増加	-	-	-	-	-
体重減少	1(16.7)	-	-	-	-
白血球数減少	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	1(16.7)	-	-	-	-
高脂血症	-	-	-	-	-
脂質異常症	-	-	-	-	-
体脂肪異常	-	-	-	-	-
食欲亢進	1(16.7)	-	-	-	-
糖尿病	-	-	-	-	-
食欲減退	-	-	-	-	-
脱水	-	-	-	-	-
高血糖	-	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	-	1(16.7)	5(20.0)	4(26.7)	2(20.0)
関節痛	-	-	2(8.0)	2(13.3)	1(10.0)
骨吸収亢進	-	-	-	1(6.7)	-
背部痛	-	1(16.7)	1(4.0)	-	-
筋骨格硬直	-	-	-	-	2(20.0)
四肢痛	-	-	-	-	-
筋骨格痛	-	-	-	-	-
椎間板突出	-	-	1(4.0)	-	-
腱鞘炎	-	-	-	1(6.7)	-
筋痙縮	-	-	-	-	-
筋肉痛	-	-	1(4.0)	-	-
頚部痛	-	-	-	-	-
関節周囲炎	-	-	-	-	-
肩回旋筋腱板症候群	-	-	-	-	-
前径部痛	-	-	-	-	-
椎間板障害	-	-	-	-	-
筋骨格系胸痛	-	-	-	-	-
変形性関節症	-	-	-	-	-
腱痛	-	-	-	-	-
狭窄性腱鞘炎	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 700< - <=Max

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=6)	 TAK-385 20mg (N=6)	 TAK-385 40mg (N=25)	 Leuprorelin (N=15)	 Placebo (N=10)
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(6.7)	-
子宮平滑筋腫	-	-	-	1(6.7)	-
神経系障害	1(16.7)	-	2(8.0)	8(53.3)	1(10.0)
頭痛	-	-	1(4.0)	2(13.3)	1(10.0)
浮動性めまい	1(16.7)	-	-	2(13.3)	-
傾眠	-	-	1(4.0)	-	-
感覚鈍麻	-	-	-	2(13.3)	-
手根管症候群	-	-	-	1(6.7)	-
体位性めまい	-	-	-	-	-
頚腕症候群	-	-	-	-	-
顔面麻痺	-	-	-	-	-
頭部不快感	-	-	-	-	-
ラクナ梗塞	-	-	-	-	-
片頭痛	-	-	-	-	-
錯感覚	-	-	-	1(6.7)	-
失神寸前の状態	-	-	-	1(6.7)	-
坐骨神経痛	-	-	-	-	-
精神障害	1(16.7)	-	-	-	-
不眠症	-	-	-	-	-
うつ病	1(16.7)	-	-	-	-
易刺激性	-	-	-	-	-
リビドー減退	1(16.7)	-	-	-	-
気力低下	-	-	-	-	-
怒り	-	-	-	-	-
無感情	-	-	-	-	-
抑うつ気分	-	-	-	-	-
閉経期うつ病	-	-	-	-	-
中期不眠症	-	-	-	-	-
睡眠障害	-	-	-	-	-
身体症状症	-	-	-	-	-
腎および尿路障害	-	-	-	-	-
頻尿	-	-	-	-	-
排尿異常	-	-	-	-	-
蛋白尿	-	-	-	-	-
生殖系および乳房障害	1(16.7)	3(50.0)	18(72.0)	13(86.7)	3(30.0)
不正子宮出血	-	2(33.3)	10(40.0)	11(73.3)	1(10.0)
月経過多	1(16.7)	-	9(36.0)	-	2(20.0)
性器出血	-	-	2(8.0)	1(6.7)	1(10.0)
不規則月経	-	1(16.7)	1(4.0)	2(13.3)	1(10.0)

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 700< - <=Max

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=6)	 TAK-385 20mg (N=6)	 TAK-385 40mg (N=25)	 Leuprorelin (N=15)	 Placebo (N=10)
生殖系および乳房障害 (Continued)					
希発月経	-	-	-	-	-
頻発月経	-	-	-	1(6.7)	-
乳房痛	-	-	-	-	-
乳房障害	-	-	-	-	-
閉経期症状	-	-	-	-	-
萎縮性外陰腟炎	-	-	-	-	-
乳房腫脹	-	-	-	-	-
性器分泌物	-	-	-	-	-
卵巣嚢胞	-	-	-	-	-
月経前不快気分障害	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	-	1(6.7)	-
咳嗽	-	-	-	1(6.7)	-
口腔咽頭痛	-	-	-	-	-
上気道の炎症	-	-	-	-	-
発声障害	-	-	-	-	-
鼻出血	-	-	-	-	-
口腔咽頭不快感	-	-	-	-	-
鼻漏	-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	1(16.7)	-	2(8.0)	3(20.0)	1(10.0)
多汗症	-	-	-	3(20.0)	1(10.0)
湿疹	-	-	1(4.0)	-	-
発疹	-	-	-	-	-
脱毛症	-	-	-	-	-
ざ瘡	-	-	-	-	-
接触皮膚炎	-	-	-	-	-
そう痒症	-	-	-	-	-
寝汗	-	-	-	-	-
脂漏性皮膚炎	-	-	-	-	-
蕁麻疹	-	-	-	-	-
円形脱毛症	-	-	-	-	-
皮脂欠乏症	-	-	-	-	-
ざ瘡様皮膚炎	1(16.7)	-	-	-	-
アトピー性皮膚炎	-	-	-	-	-
薬疹	-	-	-	-	-
皮膚乾燥	-	-	-	-	-
手皮膚炎	-	-	-	-	-
過角化	-	-	-	-	-
汗疹	-	-	1(4.0)	-	-
臍出血	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-64　子宮体積別の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）

Volume of Uterus at Baseline (cm^3): 700< - <=Max

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=6)	 TAK-385 20mg (N=6)	 TAK-385 40mg (N=25)	 Leuprorelin (N=15)	 Placebo (N=10)
社会環境	-	-	-	-	-
過労	-	-	-	-	-
血管障害	-	2(33.3)	6(24.0)	9(60.0)	1(10.0)
ほてり	-	2(33.3)	6(24.0)	9(60.0)	1(10.0)
高血圧	-	-	-	1(6.7)	-
製品の問題	-	-	-	-	-
医療機器不具合	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.2（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 120<= - <200

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=23)	 TAK-385 20mg (N=26)	 TAK-385 40mg (N=87)	 Leuprorelin (N=68)	 Placebo (N=20)
Subjects with Any TEAEs	18(78.3)	24(92.3)	82(94.3)	66(97.1)	13(65.0)
血液およびリンパ系障害	-	-	-	1(1.5)	-
好酸球増加症	-	-	-	1(1.5)	-
心臓障害	-	-	2(2.3)	1(1.5)	-
動悸	-	-	1(1.1)	-	-
右脚ブロック	-	-	-	-	-
心室性期外収縮	-	-	-	-	-
不整脈	-	-	1(1.1)	-	-
洞性徐脈	-	-	-	1(1.5)	-
先天性、家族性および遺伝性障害	-	-	-	-	-
皮様嚢腫	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	-	1(3.8)	2(2.3)	1(1.5)	-
回転性めまい	-	-	1(1.1)	1(1.5)	-
メニエール病	-	-	-	-	-
感音性難聴	-	-	-	-	-
耳不快感	-	-	-	-	-
突発性難聴	-	-	1(1.1)	-	-
耳鳴	-	1(3.8)	-	-	-
眼障害	2(8.7)	-	3(3.4)	1(1.5)	1(5.0)
眼瞼炎	1(4.3)	-	1(1.1)	-	-
眼乾燥	-	-	-	-	-
眼瞼そう痒症	-	-	1(1.1)	-	-
眼充血	-	-	-	-	1(5.0)
眼精疲労	-	-	-	1(1.5)	-
結膜出血	1(4.3)	-	-	-	-
眼脂	-	-	-	1(1.5)	-
眼瞼浮腫	-	-	1(1.1)	-	-
閃輝暗点	-	-	-	-	-
胃腸障害	2(8.7)	2(7.7)	16(18.4)	14(20.6)	2(10.0)
下痢	-	-	2(2.3)	3(4.4)	-
悪心	-	-	3(3.4)	3(4.4)	1(5.0)
上腹部痛	1(4.3)	-	-	3(4.4)	-
口内炎	-	-	3(3.4)	-	-
齲歯	-	-	-	1(1.5)	1(5.0)
腹部膨満	-	-	3(3.4)	1(1.5)	-
便秘	1(4.3)	-	-	2(2.9)	-
歯痛	-	-	1(1.1)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 120<= - <200

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=23)	 TAK-385 20mg (N=26)	 TAK-385 40mg (N=87)	 Leuprorelin (N=68)	 Placebo (N=20)
胃腸障害 (Continued)					
腹部不快感	-	1(3.8)	-	-	-
胃炎	-	-	1(1.1)	-	-
下腹部痛	-	-	1(1.1)	-	-
歯周病	-	1(3.8)	-	-	-
腹痛	-	-	-	1(1.5)	-
慢性胃炎	-	-	-	-	-
虚血性大腸炎	-	-	-	-	-
消化不良	-	-	-	-	-
軟便	-	-	-	-	-
胃ポリープ	-	-	1(1.1)	-	-
出血性胃炎	-	-	-	-	-
大腸ポリープ	-	-	-	1(1.5)	-
腰ヘルニア	-	-	-	1(1.5)	-
口腔粘膜血腫	-	-	-	-	-
歯の脱落	-	-	-	-	-
嘔吐	-	-	1(1.1)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	1(4.3)	-	12(13.8)	7(10.3)	1(5.0)
倦怠感	1(4.3)	-	3(3.4)	2(2.9)	1(5.0)
疲労	-	-	3(3.4)	3(4.4)	-
発熱	-	-	-	1(1.5)	-
浮腫	-	-	1(1.1)	1(1.5)	-
末梢性浮腫	-	-	1(1.1)	-	-
悪寒	-	-	-	-	-
嚢胞	-	-	-	-	-
不快感	-	-	-	-	-
熱感	-	-	-	-	-
びくびく感	-	-	1(1.1)	-	-
炎症	-	-	-	-	-
注射部位内出血	-	-	-	-	-
注射部位知覚低下	-	-	1(1.1)	-	-
注射部位腫瘤	-	-	1(1.1)	-	-
注射部位疼痛	-	-	-	1(1.5)	-
注射部位反応	-	-	-	-	-
注射部位腫脹	-	-	1(1.1)	-	-
局所腫脹	-	-	-	-	-
末梢腫脹	-	-	-	-	-
口渇	-	-	-	-	-
血管穿刺部位内出血	-	-	1(1.1)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 120<= - <200

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=23)	 TAK-385 20mg (N=26)	 TAK-385 40mg (N=87)	 Leuprorelin (N=68)	 Placebo (N=20)
肝胆道系障害	-	-	3(3.4)	-	-
肝機能異常	-	-	3(3.4)	-	-
免疫系障害	1(4.3)	2(7.7)	1(1.1)	-	1(5.0)
季節性アレルギー	1(4.3)	2(7.7)	1(1.1)	-	1(5.0)
感染症および寄生虫症	7(30.4)	2(7.7)	36(41.4)	27(39.7)	9(45.0)
ウイルス性上気道感染	5(21.7)	1(3.8)	28(32.2)	20(29.4)	7(35.0)
膀胱炎	-	-	-	2(2.9)	-
胃腸炎	-	-	1(1.1)	-	-
扁桃炎	1(4.3)	-	2(2.3)	-	-
外陰部腟カンジダ症	-	-	2(2.3)	-	-
歯肉炎	-	-	1(1.1)	2(2.9)	-
咽頭炎	-	-	2(2.3)	1(1.5)	-
インフルエンザ	1(4.3)	-	-	1(1.5)	-
細菌性腟症	-	-	1(1.1)	-	-
気管支炎	-	-	-	-	-
麦粒腫	-	-	1(1.1)	-	-
副鼻腔炎	-	-	-	-	-
細菌性外陰腟炎	-	-	-	1(1.5)	-
ウイルス性胃腸炎	-	-	-	-	-
帯状疱疹	-	-	-	-	-
喉頭炎	1(4.3)	-	-	-	-
口腔ヘルペス	-	-	-	1(1.5)	-
外陰部炎	-	-	1(1.1)	1(1.5)	-
バルトリン腺炎	-	-	-	-	1(5.0)
結膜炎	-	-	-	-	-
爪の皮膚糸状菌症	-	-	-	1(1.5)	-
毛包炎	-	-	-	1(1.5)	-
せつ	-	1(3.8)	-	-	-
ヘルペスウイルス感染	-	-	-	-	-
食道カンジダ症	-	-	-	-	-
軟骨膜炎	-	-	-	-	-
歯冠周囲炎	-	-	-	-	-
腹膜炎	-	-	-	-	-
鼻炎	-	-	-	-	1(5.0)
足部白癬	-	-	-	-	-
歯膿瘍	-	-	1(1.1)	-	-
傷害、中毒および処置合併症	1(4.3)	2(7.7)	-	6(8.8)	-
処置による疼痛	-	1(3.8)	-	2(2.9)	-
転倒	-	-	-	2(2.9)	-
節足動物刺傷	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 120<= - <200

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=23)	 TAK-385 20mg (N=26)	 TAK-385 40mg (N=87)	 Leuprorelin (N=68)	 Placebo (N=20)
傷害、中毒および処置合併症 (Continued)					
挫傷	-	-	-	-	-
毒性物質曝露	-	1(3.8)	-	-	-
熱中症	-	-	-	1(1.5)	-
靭帯損傷	1(4.3)	-	-	-	-
靭帯捻挫	-	-	-	-	-
外傷後頚部症候群	-	-	-	1(1.5)	-
交通事故	-	-	-	1(1.5)	-
皮下血腫	-	-	-	1(1.5)	-
歯牙破折	-	-	-	-	-
尺骨骨折	-	-	-	1(1.5)	-
臨床検査	3(13.0)	1(3.8)	16(18.4)	15(22.1)	2(10.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	4(4.6)	1(1.5)	-
骨密度減少	-	1(3.8)	5(5.7)	3(4.4)	-
骨吸収試験異常	-	-	2(2.3)	2(2.9)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	1(1.1)	1(1.5)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	3(3.4)	2(2.9)	-
血中コレステロール増加	-	-	1(1.1)	3(4.4)	-
肝機能検査値上昇	-	-	3(3.4)	1(1.5)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(4.3)	-	-	1(1.5)	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(4.3)	-	1(1.1)	1(1.5)	-
低比重リポ蛋白増加	-	-	1(1.1)	3(4.4)	-
血圧上昇	-	-	-	1(1.5)	-
好酸球数増加	-	1(3.8)	-	-	-
血中ビリルビン増加	-	-	-	-	-
血中リン増加	-	-	1(1.1)	-	-
血中ブドウ糖増加	1(4.3)	-	-	-	-
血中トリグリセリド増加	-	-	-	1(1.5)	-
血中尿酸増加	-	-	-	-	-
尿中血陽性	-	-	-	-	-
肝機能検査異常	-	-	-	-	-
体重増加	-	-	-	1(1.5)	-
白血球数増加	-	-	-	-	-
血中鉄減少	-	-	-	-	-
血中鉄増加	-	-	-	-	-
尿中血	-	-	-	-	-
心電図ＰＲ短縮	-	-	-	-	1(5.0)
心電図Ｔ波振幅減少	-	-	-	-	1(5.0)
グリコヘモグロビン増加	-	-	-	-	-
ヘモグロビン減少	-	-	-	-	-
ヘリコバクター検査陽性	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 120<= - <200

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=23)	 TAK-385 20mg (N=26)	 TAK-385 40mg (N=87)	 Leuprorelin (N=68)	 Placebo (N=20)
臨床検査 (Continued)					
肝酵素上昇	-	-	-	-	-
尿中蛋白陽性	-	-	-	-	-
総胆汁酸増加	-	-	-	-	-
体重減少	-	-	-	-	-
白血球数減少	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	-	-	3(3.4)	1(1.5)	-
高脂血症	-	-	-	-	-
脂質異常症	-	-	2(2.3)	-	-
体脂肪異常	-	-	-	-	-
食欲亢進	-	-	-	-	-
糖尿病	-	-	-	1(1.5)	-
高血糖	-	-	-	-	-
食欲減退	-	-	-	-	-
脱水	-	-	1(1.1)	-	-
筋骨格系および結合組織障害	2(8.7)	1(3.8)	11(12.6)	17(25.0)	2(10.0)
関節痛	1(4.3)	-	3(3.4)	5(7.4)	2(10.0)
骨吸収亢進	-	-	3(3.4)	3(4.4)	-
筋骨格硬直	-	1(3.8)	2(2.3)	4(5.9)	-
背部痛	1(4.3)	-	1(1.1)	5(7.4)	-
四肢痛	1(4.3)	-	1(1.1)	-	-
筋骨格痛	-	-	-	-	-
椎間板突出	-	-	-	-	1(5.0)
腱鞘炎	-	-	-	-	-
筋痙縮	-	-	1(1.1)	-	-
筋肉痛	-	-	-	1(1.5)	-
頚部痛	-	-	-	-	-
関節周囲炎	-	-	-	2(2.9)	-
肩回旋筋腱板症候群	-	-	1(1.1)	-	-
末梢部痛	-	-	-	-	-
椎間板障害	-	-	-	1(1.5)	-
筋骨格系胸痛	-	-	-	-	-
変形性関節症	-	-	-	-	-
腱痛	-	-	-	1(1.5)	-
狭窄性腱鞘炎	-	-	-	-	-
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）	-	-	-	-	-
子宮平滑筋腫	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 120<= - <200

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=23)	 TAK-385 20mg (N=26)	 TAK-385 40mg (N=87)	 Leuprorelin (N=68)	 Placebo (N=20)
神経系障害	1(4.3)	5(19.2)	19(21.8)	14(20.6)	1(5.0)
頭痛	-	5(19.2)	13(14.9)	5(7.4)	-
浮動性めまい	-	-	3(3.4)	2(2.9)	-
傾眠	1(4.3)	1(3.8)	3(3.4)	4(5.9)	-
感覚鈍麻	-	-	1(1.1)	2(2.9)	-
手根管症候群	-	-	1(1.1)	-	-
体位性めまい	-	-	-	1(1.5)	-
頚腕症候群	-	-	-	-	-
顔面麻痺	-	-	-	-	-
頭部不快感	-	-	-	1(1.5)	-
ラクナ梗塞	-	-	-	-	1(5.0)
錯感覚	-	-	-	1(1.5)	-
失神寸前の状態	-	-	-	1(1.5)	-
坐骨神経痛	-	-	1(1.1)	-	-
精神障害	-	2(7.7)	2(2.3)	5(7.4)	-
不眠症	-	-	1(1.1)	-	-
うつ病	-	-	1(1.1)	1(1.5)	-
易刺激性	-	-	-	1(1.5)	-
リビドー減退	-	1(3.8)	-	1(1.5)	-
気力低下	-	-	-	2(2.9)	-
怒り	-	-	-	-	-
無感情	-	-	-	-	-
抑うつ気分	-	-	-	-	-
閉経期うつ病	-	1(3.8)	-	-	-
中期不眠症	-	-	-	-	-
睡眠障害	-	1(3.8)	-	-	-
身体症状症	-	-	-	1(1.5)	-
腎および尿路障害	-	-	-	2(2.9)	-
頻尿	-	-	-	2(2.9)	-
排尿異常	-	-	-	-	-
蛋白尿	-	-	-	-	-
生殖系および乳房障害	12(52.2)	19(73.1)	58(66.7)	55(80.9)	6(30.0)
不正子宮出血	6(26.1)	6(23.1)	39(44.8)	45(66.2)	2(10.0)
月経過多	2(8.7)	5(19.2)	14(16.1)	7(10.3)	1(5.0)
性器出血	1(4.3)	2(7.7)	7(8.0)	2(2.9)	2(10.0)
不規則月経	3(13.0)	6(23.1)	2(2.3)	5(7.4)	-
希発月経	2(8.7)	2(7.7)	2(2.3)	-	-
頻発月経	-	-	1(1.1)	-	1(5.0)
乳房痛	-	-	1(1.1)	1(1.5)	-
乳房障害	-	-	-	1(1.5)	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 120<= - <200

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=23)	 TAK-385 20mg (N=26)	 TAK-385 40mg (N=87)	 Leuprorelin (N=68)	 Placebo (N=20)
生殖系および乳房障害 (Continued)					
閉経期症状	-	1(3.8)	1(1.1)	-	-
萎縮性外陰腟炎	-	-	1(1.1)	-	-
乳房腫脹	-	-	-	-	-
性器分泌物	-	1(3.8)	-	-	-
卵巣嚢胞	-	-	-	1(1.5)	-
月経前不快気分障害	-	-	-	1(1.5)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	1(3.8)	1(1.1)	1(1.5)	1(5.0)
咳嗽	-	-	-	1(1.5)	-
上気道の炎症	-	-	-	-	1(5.0)
発声障害	-	1(3.8)	1(1.1)	-	-
鼻出血	-	-	-	-	-
口腔咽頭不快感	-	-	-	-	-
口腔咽頭痛	-	-	-	-	-
鼻漏	-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	4(17.4)	2(7.7)	16(18.4)	15(22.1)	1(5.0)
多汗症	1(4.3)	2(7.7)	9(10.3)	8(11.8)	-
発疹	1(4.3)	-	1(1.1)	3(4.4)	-
湿疹	-	-	-	1(1.5)	-
脱毛症	-	-	3(3.4)	1(1.5)	-
ざ瘡	2(8.7)	-	-	-	-
接触皮膚炎	-	-	-	-	-
寝汗	-	-	2(2.3)	-	-
そう痒症	-	-	-	2(2.9)	-
脂漏性皮膚炎	-	-	1(1.1)	-	-
蕁麻疹	-	-	1(1.1)	-	-
円形脱毛症	-	-	-	-	-
ざ瘡様皮膚炎	-	-	-	-	-
アトピー性皮膚炎	-	-	-	-	-
薬疹	-	-	-	1(1.5)	-
皮膚乾燥	-	-	-	-	1(5.0)
手皮膚炎	-	-	1(1.1)	-	-
過角化	-	-	-	-	-
汗疹	-	-	-	-	-
臍出血	-	-	1(1.1)	-	-
社会環境	-	-	1(1.1)	-	-
過労	-	-	1(1.1)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 120<= - <200

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=23)	 TAK-385 20mg (N=26)	 TAK-385 40mg (N=87)	 Leuprorelin (N=68)	 Placebo (N=20)
血管障害	1(4.3)	8(30.8)	32(36.8)	35(51.5)	-
ほてり	1(4.3)	7(26.9)	32(36.8)	35(51.5)	-
高血圧	-	1(3.8)	1(1.1)	-	-
製品の問題	-	-	1(1.1)	-	-
医療機器不具合	-	-	1(1.1)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 200<= - <500

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=20)	 TAK-385 20mg (N=21)	 TAK-385 40mg (N=94)	 Leuprorelin (N=62)	 Placebo (N=27)
Subjects with Any TEAEs	18(90.0)	21(100.0)	86(91.5)	61(98.4)	18(66.7)
血液およびリンパ系障害	-	-	-	-	-
好酸球増加症	-	-	-	-	-
心臓障害	-	-	2(2.1)	3(4.8)	1(3.7)
動悸	-	-	1(1.1)	3(4.8)	1(3.7)
右脚ブロック	-	-	1(1.1)	-	-
心室性期外収縮	-	-	-	-	-
不整脈	-	-	-	-	-
洞性徐脈	-	-	-	-	-
先天性、家族性および遺伝性障害	-	-	-	1(1.6)	-
皮様嚢腫	-	-	-	1(1.6)	-
耳および迷路障害	-	1(4.8)	1(1.1)	1(1.6)	1(3.7)
回転性めまい	-	-	-	-	-
メニエール病	-	1(4.8)	-	1(1.6)	-
感音性難聴	-	-	-	-	1(3.7)
耳不快感	-	-	1(1.1)	-	-
突発性難聴	-	-	-	-	-
耳鳴	-	-	-	-	-
眼障害	-	-	2(2.1)	1(1.6)	1(3.7)
眼瞼炎	-	-	-	-	-
眼乾燥	-	-	1(1.1)	-	1(3.7)
眼瞼そう痒症	-	-	1(1.1)	-	-
眼充血	-	-	-	1(1.6)	-
眼精疲労	-	-	-	-	-
結膜出血	-	-	-	-	-
眼脂	-	-	-	-	-
眼瞼浮腫	-	-	-	-	-
閃輝暗点	-	-	-	-	-
胃腸障害	2(10.0)	-	12(12.8)	17(27.4)	1(3.7)
下痢	-	-	2(2.1)	1(1.6)	-
悪心	-	-	1(1.1)	1(1.6)	1(3.7)
上腹部痛	-	-	2(2.1)	2(3.2)	-
口内炎	1(5.0)	-	-	3(4.8)	-
齲歯	-	-	3(3.2)	1(1.6)	-
腹部膨満	-	-	-	-	-
便秘	-	-	1(1.1)	1(1.6)	-
歯痛	-	-	1(1.1)	3(4.8)	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 200<= - <500

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=20)	 TAK-385 20mg (N=21)	 TAK-385 40mg (N=94)	 Leuprorelin (N=62)	 Placebo (N=27)
胃腸障害 (Continued)					
腹部不快感	-	-	1(1.1)	2(3.2)	-
胃炎	-	-	-	2(3.2)	-
下腹部痛	-	-	-	-	-
歯周病	-	-	-	-	-
腹痛	-	-	-	-	-
慢性胃炎	-	-	-	-	-
虚血性大腸炎	-	-	-	-	-
消化不良	-	-	-	1(1.6)	-
軟便	-	-	1(1.1)	-	-
胃ポリープ	-	-	-	-	-
出血性胃炎	-	-	-	1(1.6)	-
大腸ポリープ	-	-	-	-	-
腰ヘルニア	-	-	-	-	-
口腔粘膜血腫	-	-	-	1(1.6)	-
歯の脱落	1(5.0)	-	-	-	-
嘔吐	-	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	1(5.0)	4(19.0)	10(10.6)	5(8.1)	1(3.7)
倦怠感	-	1(4.8)	5(5.3)	2(3.2)	-
疲労	1(5.0)	-	2(2.1)	-	-
発熱	-	-	1(1.1)	1(1.6)	1(3.7)
浮腫	-	-	-	-	-
末梢性浮腫	-	1(4.8)	1(1.1)	-	-
悪寒	-	-	-	1(1.6)	1(3.7)
嚢胞	-	1(4.8)	-	-	-
不快感	-	1(4.8)	-	-	-
熱感	-	-	1(1.1)	-	-
びくびく感	-	-	-	-	-
炎症	-	-	1(1.1)	-	-
注射部位内出血	-	-	-	1(1.6)	-
注射部位知覚低下	-	-	-	-	-
注射部位腫瘤	-	-	-	-	-
注射部位疼痛	-	-	-	-	-
注射部位反応	-	-	1(1.1)	-	-
注射部位腫脹	-	-	-	-	-
局所腫脹	-	-	-	-	-
末梢腫脹	-	-	-	-	-
口渇	-	-	-	-	1(3.7)
血管穿刺部位内出血	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 200<= - <500

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=20)	 TAK-385 20mg (N=21)	 TAK-385 40mg (N=94)	 Leuprorelin (N=62)	 Placebo (N=27)
肝胆道系障害	-	-	1(1.1)	1(1.6)	-
肝機能異常	-	-	1(1.1)	1(1.6)	-
免疫系障害	-	1(4.8)	2(2.1)	-	2(7.4)
季節性アレルギー	-	1(4.8)	2(2.1)	-	2(7.4)
感染症および寄生虫症	5(25.0)	4(19.0)	27(28.7)	29(46.8)	9(33.3)
ウイルス性上気道感染	3(15.0)	1(4.8)	16(17.0)	24(38.7)	5(18.5)
膀胱炎	-	1(4.8)	1(1.1)	2(3.2)	-
胃腸炎	-	-	1(1.1)	3(4.8)	-
扁桃炎	-	-	1(1.1)	1(1.6)	-
外陰部腟カンジダ症	1(5.0)	-	2(2.1)	1(1.6)	-
歯肉炎	-	-	-	1(1.6)	-
咽頭炎	-	-	1(1.1)	1(1.6)	-
インフルエンザ	-	1(4.8)	-	-	1(3.7)
細菌性腟症	-	-	1(1.1)	-	-
気管支炎	-	1(4.8)	2(2.1)	-	-
麦粒腫	-	-	1(1.1)	-	1(3.7)
副鼻腔炎	-	-	2(2.1)	-	-
細菌性外陰腟炎	-	-	-	1(1.6)	-
ウイルス性胃腸炎	-	1(4.8)	-	1(1.6)	-
帯状疱疹	-	-	-	1(1.6)	1(3.7)
喉頭炎	1(5.0)	-	-	-	-
口腔ヘルペス	-	-	-	1(1.6)	-
外陰部炎	-	-	-	-	-
バルトリン腺炎	-	-	-	-	-
結膜炎	-	-	1(1.1)	-	-
爪の皮膚糸状菌症	-	-	-	-	-
毛包炎	-	-	-	-	-
せつ	-	-	-	-	-
ヘルペスウイルス感染	-	-	-	1(1.6)	-
食道カンジダ症	-	-	-	1(1.6)	-
軟骨膜炎	-	-	1(1.1)	-	-
歯冠周囲炎	-	-	-	-	1(3.7)
腹膜炎	-	-	-	1(1.6)	-
鼻炎	-	-	-	-	-
足部白癬	-	-	1(1.1)	-	-
歯膿瘍	-	-	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	1(1.6)	1(3.7)
処置による疼痛	-	-	-	-	-
転倒	-	-	-	-	-
節足動物刺傷	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 200<= - <500

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=20)	 TAK-385 20mg (N=21)	 TAK-385 40mg (N=94)	 Leuprorelin (N=62)	 Placebo (N=27)
傷害、中毒および処置合併症 (Continued)					
挫傷	-	-	-	1(1.6)	-
毒性物質曝露	-	-	-	-	-
熱中症	-	-	-	-	-
靱帯損傷	-	-	-	-	-
靱帯捻挫	-	-	-	-	1(3.7)
外傷後頚部症候群	-	-	-	-	-
交通事故	-	-	-	-	-
皮下血腫	-	-	-	-	-
歯牙破折	-	-	-	-	-
尺骨骨折	-	-	-	-	-
臨床検査	3(15.0)	5(23.8)	20(21.3)	19(30.6)	3(11.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1(4.8)	3(3.2)	4(6.5)	2(7.4)
骨密度減少	-	-	-	4(6.5)	-
骨吸収試験異常	-	-	4(4.3)	4(6.5)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1(4.8)	4(4.3)	4(6.5)	1(3.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	1(1.1)	1(1.6)	-
血中コレステロール増加	-	-	2(2.1)	2(3.2)	-
肝機能検査値上昇	-	1(4.8)	3(3.2)	1(1.6)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	2(2.1)	3(4.8)	1(3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	1(4.8)	2(2.1)	1(1.6)	-
低比重リポ蛋白増加	-	-	1(1.1)	1(1.6)	-
血圧上昇	-	-	2(2.1)	1(1.6)	-
好酸球数増加	-	-	1(1.1)	1(1.6)	1(3.7)
血中ビリルビン増加	-	-	1(1.1)	2(3.2)	-
血中リン増加	-	-	-	1(1.6)	-
血中ブドウ糖増加	-	1(4.8)	-	-	-
血中トリグリセリド増加	1(5.0)	-	-	-	-
血中尿酸増加	-	-	-	1(1.6)	-
尿中血陽性	-	-	-	1(1.6)	-
肝機能検査異常	1(5.0)	-	-	1(1.6)	-
体重増加	-	1(4.8)	-	-	-
白血球数増加	-	-	1(1.1)	-	1(3.7)
血中鉄減少	-	1(4.8)	-	-	-
血中鉄増加	-	-	-	1(1.6)	-
尿中血	-	-	1(1.1)	-	-
心電図ＰＲ短縮	-	-	-	-	-
心電図Ｔ波振幅減少	-	-	-	-	-
グリコヘモグロビン増加	-	-	-	-	-
ヘモグロビン減少	-	-	-	-	1(3.7)
ヘリコバクター検査陽性	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 200<= - <500

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=20)	 TAK-385 20mg (N=21)	 TAK-385 40mg (N=94)	 Leuprorelin (N=62)	 Placebo (N=27)
臨床検査 (Continued)					
肝酵素上昇	-	-	1(1.1)	-	-
尿中蛋白陽性	-	-	1(1.1)	-	-
総胆汁酸増加	-	-	-	1(1.6)	-
体重減少	1(5.0)	-	-	-	-
白血球数減少	-	-	1(1.1)	-	-
代謝および栄養障害	-	2(9.5)	4(4.3)	9(14.5)	-
高脂血症	-	1(4.8)	2(2.1)	3(4.8)	-
脂質異常症	-	-	1(1.1)	3(4.8)	-
体脂肪異常	-	-	-	2(3.2)	-
食欲亢進	-	1(4.8)	-	-	-
糖尿病	-	-	1(1.1)	-	-
高血糖	-	-	-	1(1.6)	-
食欲減退	-	-	-	1(1.6)	-
脱水	-	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	-	2(9.5)	22(23.4)	11(17.7)	1(3.7)
関節痛	-	1(4.8)	7(7.4)	3(4.8)	-
骨吸収亢進	-	-	4(4.3)	5(8.1)	-
筋骨格硬直	-	-	3(3.2)	1(1.6)	-
背部痛	-	1(4.8)	1(1.1)	1(1.6)	1(3.7)
四肢痛	-	-	1(1.1)	1(1.6)	-
筋骨格痛	-	-	-	4(6.5)	-
椎間板突出	-	-	2(2.1)	-	-
腱鞘炎	-	-	2(2.1)	1(1.6)	-
筋痙縮	-	-	-	1(1.6)	-
筋肉痛	-	-	1(1.1)	-	-
頚部痛	-	-	1(1.1)	-	-
関節周囲炎	-	-	-	-	-
肩回旋筋腱板症候群	-	-	1(1.1)	-	-
単径部痛	-	-	1(1.1)	-	-
椎間板障害	-	-	-	-	-
筋骨格系胸痛	-	-	-	-	-
変形性関節症	-	-	-	-	-
腱痛	-	-	-	-	-
狭窄性腱鞘炎	-	-	1(1.1)	-	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	1(1.6)	-
子宮平滑筋腫	-	-	-	1(1.6)	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 200<= - <500

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=20)	 TAK-385 20mg (N=21)	 TAK-385 40mg (N=94)	 Leuprorelin (N=62)	 Placebo (N=27)
神経系障害	1(5.0)	2(9.5)	22(23.4)	18(29.0)	2(7.4)
頭痛	-	2(9.5)	13(13.8)	9(14.5)	1(3.7)
浮動性めまい	1(5.0)	-	6(6.4)	5(8.1)	1(3.7)
傾眠	-	-	3(3.2)	2(3.2)	-
感覚鈍麻	-	-	2(2.1)	2(3.2)	-
手根管症候群	-	-	1(1.1)	1(1.6)	-
体位性めまい	-	-	-	-	-
頚腕症候群	-	-	-	-	1(3.7)
顔面麻痺	-	-	-	-	-
頭部不快感	-	-	-	-	-
ラクナ梗塞	-	-	-	-	-
錯感覚	-	-	-	-	-
失神寸前の状態	-	-	-	-	-
坐骨神経痛	-	-	-	-	-
精神障害	-	1(4.8)	8(8.5)	4(6.5)	1(3.7)
不眠症	-	-	3(3.2)	3(4.8)	-
うつ病	-	-	-	-	1(3.7)
易刺激性	-	1(4.8)	1(1.1)	-	-
リビドー減退	-	-	-	-	-
気力低下	-	-	1(1.1)	-	-
怒り	-	-	1(1.1)	-	-
無感情	-	-	-	1(1.6)	-
抑うつ気分	-	-	1(1.1)	-	-
閉経期うつ病	-	-	-	-	-
中期不眠症	-	-	1(1.1)	-	-
睡眠障害	-	-	-	-	-
身体症状症	-	-	-	-	-
腎および尿路障害	-	-	1(1.1)	-	-
頻尿	-	-	1(1.1)	-	-
排尿異常	-	-	-	-	-
蛋白尿	-	-	-	-	-
生殖系および乳房障害	12(60.0)	15(71.4)	59(62.8)	50(80.6)	6(22.2)
不正子宮出血	4(20.0)	8(38.1)	42(44.7)	42(67.7)	6(22.2)
月経過多	2(10.0)	7(33.3)	30(31.9)	9(14.5)	-
性器出血	1(5.0)	4(19.0)	5(5.3)	4(6.5)	-
不規則月経	6(30.0)	1(4.8)	1(1.1)	-	-
希発月経	1(5.0)	2(9.5)	1(1.1)	-	-
頻発月経	-	-	-	3(4.8)	-
乳房痛	-	-	-	1(1.6)	-
乳房障害	-	-	-	1(1.6)	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 200<= - <500

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=20)	 TAK-385 20mg (N=21)	 TAK-385 40mg (N=94)	 Leuprorelin (N=62)	 Placebo (N=27)
生殖系および乳房障害 (Continued)					
閉経期症状	-	-	-	-	-
萎縮性外陰腟炎	-	-	-	-	-
乳房腫脹	-	-	1(1.1)	-	-
性器分泌物	-	-	-	-	-
卵巣嚢胞	-	-	-	-	-
月経前不快気分障害	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(5.0)	1(4.8)	2(2.1)	2(3.2)	1(3.7)
咳嗽	-	-	-	1(1.6)	-
上気道の炎症	-	1(4.8)	1(1.1)	-	-
発声障害	-	-	-	-	-
鼻出血	-	-	-	1(1.6)	-
口腔咽頭不快感	-	-	1(1.1)	-	-
口腔咽頭痛	-	-	-	-	1(3.7)
鼻漏	1(5.0)	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	1(5.0)	4(19.0)	12(12.8)	8(12.9)	1(3.7)
多汗症	-	1(4.8)	5(5.3)	6(9.7)	-
発疹	-	-	1(1.1)	-	-
湿疹	-	1(4.8)	2(2.1)	-	-
脱毛症	-	-	-	-	-
ざ瘡	-	-	-	1(1.6)	-
接触皮膚炎	-	1(4.8)	1(1.1)	-	1(3.7)
寝汗	-	-	-	1(1.6)	-
そう痒症	-	1(4.8)	-	-	-
脂漏性皮膚炎	-	-	-	-	-
蕁麻疹	-	-	1(1.1)	-	-
円形脱毛症	-	-	1(1.1)	-	-
ざ瘡様皮膚炎	1(5.0)	-	-	-	-
アトピー性皮膚炎	-	-	-	-	-
薬疹	-	-	-	-	-
皮膚乾燥	-	-	-	-	-
手皮膚炎	-	-	-	-	-
過角化	-	-	1(1.1)	-	-
汗疹	-	-	1(1.1)	-	-
臍出血	-	-	-	-	-
社会環境	-	-	-	-	-
過労	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 200<= - <500

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=20)	 TAK-385 20mg (N=21)	 TAK-385 40mg (N=94)	 Leuprorelin (N=62)	 Placebo (N=27)
血管障害	1(5.0)	6(28.6)	42(44.7)	35(56.5)	2(7.4)
ほてり	1(5.0)	6(28.6)	42(44.7)	33(53.2)	2(7.4)
高血圧	-	-	-	5(8.1)	-
製品の問題	-	-	-	-	-
医療機器不具合	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 500<= - <=Max

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=5)	 TAK-385 20mg (N=8)	 TAK-385 40mg (N=11)	 Leuprorelin (N=12)	 Placebo (N=10)
Subjects with Any TEAEs	5(100.0)	8(100.0)	11(100.0)	12(100.0)	9(90.0)
血液およびリンパ系障害	-	-	-	-	-
好酸球増加症	-	-	-	-	-
心臓障害	-	1(12.5)	1(9.1)	-	-
動悸	-	-	-	-	-
右脚ブロック	-	1(12.5)	-	-	-
心室性期外収縮	-	1(12.5)	1(9.1)	-	-
不整脈	-	-	-	-	-
洞性徐脈	-	-	-	-	-
先天性、家族性および遺伝性障害	-	-	-	-	-
皮様嚢腫	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	-	-	1(9.1)	-	-
回転性めまい	-	-	1(9.1)	-	-
メニエール病	-	-	-	-	-
感音性難聴	-	-	-	-	-
耳不快感	-	-	-	-	-
突発性難聴	-	-	-	-	-
耳鳴	-	-	-	-	-
眼障害	-	-	1(9.1)	-	-
眼瞼炎	-	-	-	-	-
眼乾燥	-	-	-	-	-
眼瞼そう痒症	-	-	-	-	-
眼充血	-	-	-	-	-
眼精疲労	-	-	-	-	-
結膜出血	-	-	-	-	-
眼脂	-	-	-	-	-
眼瞼浮腫	-	-	-	-	-
閃輝暗点	-	-	1(9.1)	-	-
胃腸障害	-	-	2(18.2)	3(25.0)	2(20.0)
下痢	-	-	1(9.1)	2(16.7)	-
悪心	-	-	1(9.1)	-	-
上腹部痛	-	-	1(9.1)	-	1(10.0)
口内炎	-	-	-	-	-
齲歯	-	-	-	-	-
腹部膨満	-	-	-	-	1(10.0)
便秘	-	-	-	-	-
歯痛	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 500<= - <=Max

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=5)	 TAK-385 20mg (N=8)	 TAK-385 40mg (N=11)	 Leuprorelin (N=12)	 Placebo (N=10)
胃腸障害 (Continued)					
腹部不快感	-	-	-	-	-
胃炎	-	-	-	-	-
下腹部痛	-	-	-	-	1(10.0)
歯周病	-	-	-	1(8.3)	-
腹痛	-	-	-	-	-
慢性胃炎	-	-	1(9.1)	-	-
虚血性大腸炎	-	-	-	1(8.3)	-
消化不良	-	-	-	-	-
軟便	-	-	-	-	-
胃ポリープ	-	-	-	-	-
出血性胃炎	-	-	-	-	-
大腸ポリープ	-	-	-	-	-
腰ヘルニア	-	-	-	-	-
口腔粘膜血腫	-	-	-	-	-
歯の脱落	-	-	-	-	-
嘔吐	-	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	3(27.3)	2(16.7)	-
倦怠感	-	-	2(18.2)	1(8.3)	-
疲労	-	-	-	1(8.3)	-
発熱	-	-	-	-	-
浮腫	-	-	1(9.1)	-	-
末梢性浮腫	-	-	-	-	-
悪寒	-	-	-	-	-
嚢胞	-	-	-	-	-
不快感	-	-	-	-	-
熱感	-	-	-	-	-
びくびく感	-	-	-	-	-
炎症	-	-	-	-	-
注射部位内出血	-	-	-	-	-
注射部位知覚低下	-	-	-	-	-
注射部位腫瘤	-	-	-	-	-
注射部位疼痛	-	-	-	-	-
注射部位反応	-	-	-	-	-
注射部位腫脹	-	-	-	-	-
局所腫脹	-	-	1(9.1)	-	-
末梢腫脹	-	-	-	1(8.3)	-
口渇	-	-	-	-	-
血管穿刺部位内出血	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 500<= - <=Max

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=5)	 TAK-385 20mg (N=8)	 TAK-385 40mg (N=11)	 Leuprorelin (N=12)	 Placebo (N=10)
肝胆道系障害	-	-	-	-	-
肝機能異常	-	-	-	-	-
免疫系障害	1(20.0)	-	-	-	-
季節性アレルギー	1(20.0)	-	-	-	-
感染症および寄生虫症	1(20.0)	3(37.5)	3(27.3)	2(16.7)	4(40.0)
ウイルス性上気道感染	1(20.0)	2(25.0)	2(18.2)	2(16.7)	4(40.0)
膀胱炎	-	1(12.5)	1(9.1)	-	-
胃腸炎	-	-	-	1(8.3)	-
扁桃炎	-	-	1(9.1)	-	-
外陰部腟カンジダ症	-	-	-	-	-
歯肉炎	-	-	1(9.1)	-	-
咽頭炎	-	-	-	-	-
インフルエンザ	-	-	-	-	-
細菌性腟症	-	1(12.5)	-	-	-
気管支炎	-	-	-	-	-
麦粒腫	-	-	-	-	-
副鼻腔炎	-	-	1(9.1)	-	-
細菌性外陰腟炎	-	-	-	-	-
ウイルス性胃腸炎	-	-	-	-	-
帯状疱疹	-	-	-	-	-
喉頭炎	-	-	-	-	-
口腔ヘルペス	-	-	-	-	-
外陰部炎	-	-	-	-	-
バルトリン腺炎	-	-	-	-	-
結膜炎	-	-	-	-	-
爪の皮膚糸状菌症	-	-	-	-	-
毛包炎	-	-	-	-	-
せつ	-	-	-	-	-
ヘルペスウイルス感染	-	-	-	-	-
食道カンジダ症	-	-	-	-	-
軟骨膜炎	-	-	-	-	-
歯冠周囲炎	-	-	-	-	-
腹膜炎	-	-	-	-	-
鼻炎	-	-	-	-	-
足部白癬	-	-	-	-	-
歯膿瘍	-	-	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	1(8.3)	1(10.0)
処置による疼痛	-	-	-	-	-
転倒	-	-	-	-	-
節足動物刺傷	-	-	-	-	1(10.0)

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 500<= - <=Max

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=5)	 TAK-385 20mg (N=8)	 TAK-385 40mg (N=11)	 Leuprorelin (N=12)	 Placebo (N=10)
傷害、中毒および処置合併症 (Continued)					
挫傷	-	-	-	-	-
毒性物質曝露	-	-	-	-	-
熱中症	-	-	-	-	-
靭帯損傷	-	-	-	-	-
靭帯捻挫	-	-	-	-	-
外傷後頚部症候群	-	-	-	-	-
交通事故	-	-	-	-	-
皮下血腫	-	-	-	-	-
歯牙破折	-	-	-	1(8.3)	-
尺骨骨折	-	-	-	-	-
臨床検査	-	-	4(36.4)	5(41.7)	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	4(33.3)	-
骨密度減少	-	-	2(18.2)	1(8.3)	-
骨吸収試験異常	-	-	1(9.1)	1(8.3)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	1(9.1)	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	1(9.1)	1(8.3)	-
血中コレステロール増加	-	-	1(9.1)	-	-
肝機能検査値上昇	-	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	-	-	-
低比重リポ蛋白増加	-	-	-	-	-
血圧上昇	-	-	-	-	-
好酸球数増加	-	-	-	-	-
血中ビリルビン増加	-	-	-	-	-
血中リン増加	-	-	1(9.1)	-	-
血中ブドウ糖増加	-	-	-	-	-
血中トリグリセリド増加	-	-	-	-	-
血中尿酸増加	-	-	-	1(8.3)	-
尿中血陽性	-	-	1(9.1)	-	-
肝機能検査異常	-	-	-	-	-
体重増加	-	-	-	-	-
白血球数増加	-	-	-	-	-
血中鉄減少	-	-	-	-	-
血中鉄増加	-	-	-	-	-
尿中血	-	-	-	-	-
心電図ＰＲ短縮	-	-	-	-	-
心電図Ｔ波振幅減少	-	-	-	-	-
グリコヘモグロビン増加	-	-	-	1(8.3)	-
ヘモグロビン減少	-	-	-	-	-
ヘリコバクター検査陽性	-	-	1(9.1)	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 500<= - <=Max

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=5)	 TAK-385 20mg (N=8)	 TAK-385 40mg (N=11)	 Leuprorelin (N=12)	 Placebo (N=10)
臨床検査 (Continued)					
肝酵素上昇	-	-	-	-	-
尿中蛋白陽性	-	-	-	-	-
総胆汁酸増加	-	-	-	-	-
体重減少	-	-	-	-	-
白血球数減少	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	1(20.0)	-	2(18.2)	3(25.0)	-
高脂血症	-	-	1(9.1)	1(8.3)	-
脂質異常症	-	-	-	-	-
体脂肪異常	-	-	-	1(8.3)	-
食欲亢進	1(20.0)	-	1(9.1)	-	-
糖尿病	-	-	-	-	-
高血糖	-	-	-	1(8.3)	-
食欲減退	-	-	-	-	-
脱水	-	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	2(40.0)	1(12.5)	2(18.2)	1(8.3)	2(20.0)
関節痛	-	-	1(9.1)	1(8.3)	1(10.0)
骨吸収亢進	-	-	-	-	-
筋骨格硬直	-	-	1(9.1)	-	1(10.0)
背部痛	-	-	-	-	1(10.0)
四肢痛	1(20.0)	-	-	-	-
筋骨格痛	-	-	-	-	-
椎間板突出	-	-	-	-	-
腱鞘炎	-	-	-	-	-
筋痙縮	-	-	-	-	-
筋肉痛	-	-	-	-	-
頚部痛	1(20.0)	-	-	-	-
関節周囲炎	-	-	-	-	-
肩回旋筋腱板症候群	-	-	-	-	-
肩径部痛	-	-	-	-	-
椎間板障害	-	-	-	-	-
筋骨格系胸痛	1(20.0)	-	-	-	-
変形性関節症	-	1(12.5)	-	-	-
腱痛	-	-	-	-	-
狭窄性腱鞘炎	-	-	-	-	-
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）	-	-	-	-	-
子宮平滑筋腫	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 500<= - <=Max

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=5)	 TAK-385 20mg (N=8)	 TAK-385 40mg (N=11)	 Leuprorelin (N=12)	 Placebo (N=10)
神経系障害	1(20.0)	1(12.5)	5(45.5)	1(8.3)	1(10.0)
頭痛	1(20.0)	1(12.5)	2(18.2)	-	-
浮動性めまい	-	-	1(9.1)	-	-
傾眠	-	-	1(9.1)	-	-
感覚鈍麻	-	-	-	1(8.3)	-
手根管症候群	-	-	-	-	-
体位性めまい	-	-	-	-	1(10.0)
頚腕症候群	-	-	-	-	-
顔面麻痺	-	-	1(9.1)	-	-
頭部不快感	-	-	-	-	-
ラクナ梗塞	-	-	-	-	-
錯感覚	-	-	-	-	-
失神寸前の状態	-	-	-	-	-
坐骨神経痛	-	-	-	-	-
精神障害	1(20.0)	-	1(9.1)	-	1(10.0)
不眠症	-	-	1(9.1)	-	1(10.0)
うつ病	1(20.0)	-	-	-	-
易刺激性	-	-	-	-	-
リビドー減退	1(20.0)	-	-	-	-
気力低下	-	-	-	-	-
怒り	-	-	-	-	-
無感情	-	-	-	-	-
抑うつ気分	-	-	-	-	-
閉経期うつ病	-	-	-	-	-
中期不眠症	-	-	-	-	-
睡眠障害	-	-	-	-	-
身体症状症	-	-	-	-	-
腎および尿路障害	-	-	1(9.1)	1(8.3)	-
頻尿	-	-	-	-	-
排尿異常	-	-	-	1(8.3)	-
蛋白尿	-	-	1(9.1)	-	-
生殖系および乳房障害	5(100.0)	5(62.5)	5(45.5)	10(83.3)	4(40.0)
不正子宮出血	3(60.0)	3(37.5)	2(18.2)	6(50.0)	2(20.0)
月経過多	2(40.0)	1(12.5)	2(18.2)	6(50.0)	3(30.0)
性器出血	-	-	1(9.1)	1(8.3)	-
不規則月経	3(60.0)	1(12.5)	-	-	-
希発月経	-	-	-	-	-
頻発月経	-	-	-	-	-
乳房痛	-	-	-	-	-
乳房障害	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 500<= - <=Max

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=5)	 TAK-385 20mg (N=8)	 TAK-385 40mg (N=11)	 Leuprorelin (N=12)	 Placebo (N=10)
生殖系および乳房障害 (Continued)					
閉経期症状	-	-	-	-	-
萎縮性外陰腟炎	-	-	-	-	-
乳房腫脹	-	-	-	-	-
性器分泌物	-	-	-	-	-
卵巣嚢胞	-	-	-	-	-
月経前不快気分障害	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	-	-	1(10.0)
咳嗽	-	-	-	-	1(10.0)
上気道の炎症	-	-	-	-	-
発声障害	-	-	-	-	-
鼻出血	-	-	-	-	-
口腔咽頭不快感	-	-	-	-	-
口腔咽頭痛	-	-	-	-	-
鼻漏	-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	1(20.0)	-	2(18.2)	2(16.7)	1(10.0)
多汗症	-	-	1(9.1)	1(8.3)	1(10.0)
発疹	-	-	-	-	-
湿疹	-	-	1(9.1)	-	-
脱毛症	-	-	-	-	-
ざ瘡	-	-	-	-	-
接触皮膚炎	-	-	-	-	-
寝汗	-	-	-	-	-
そう痒症	-	-	-	-	-
脂漏性皮膚炎	-	-	-	1(8.3)	-
蕁麻疹	-	-	-	-	-
円形脱毛症	-	-	-	-	-
ざ瘡様皮膚炎	-	-	-	-	-
アトピー性皮膚炎	1(20.0)	-	-	-	-
薬疹	-	-	-	-	-
皮膚乾燥	-	-	-	-	-
手皮膚炎	-	-	-	-	-
過角化	-	-	-	-	-
汗疹	-	-	-	-	-
臍出血	-	-	-	-	-
社会環境	-	-	-	-	-
過労	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.4.8-付録-65　PBAC スコア別の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）

PBAC Score at Baseline: 500<= - <=Max

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) TAK-385 10mg (N=5)	 TAK-385 20mg (N=8)	 TAK-385 40mg (N=11)	 Leuprorelin (N=12)	 Placebo (N=10)
血管障害	-	3(37.5)	6(54.5)	7(58.3)	-
ほてり	-	3(37.5)	6(54.5)	7(58.3)	-
高血圧	-	-	-	-	-
製品の問題	-	-	-	-	-
医療機器不具合	-	-	-	-	-

併合解析報告書 Table 4.8.5.3.1.3（5.3.5.3-1）から引用
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献 2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献 2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献 2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.6 参考文献に記載

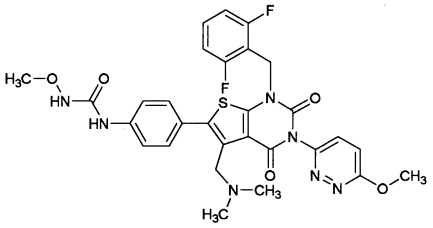
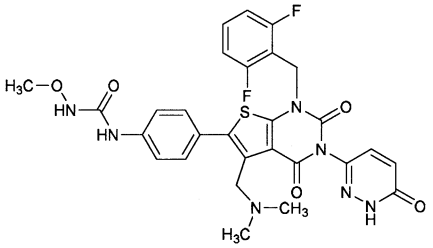
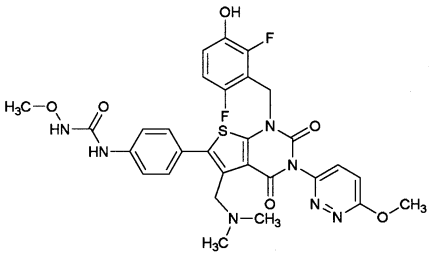
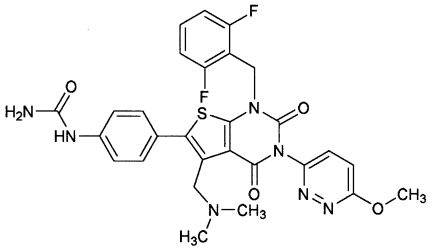
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.7 参考文献に記載

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 国内第 1 相単回・反復投与試験（CPH-001 試験） 12
2.7.6.2 海外第 1 相 QT/QTc 評価試験（106 試験） 43
2.7.6.3 海外第 1 相吸収・分布・代謝・排泄試験（1009 試験） 60
2.7.6.4 海外第 1 相単回・反復投与試験（101 試験） 80
2.7.6.5 海外第 1 相肝機能障害患者対象試験（MVT-601-1002 試験） 109
2.7.6.6 海外第 1 相腎機能障害患者対象試験（MVT-601-1003 試験） 122
2.7.6.7 国内第 1 相エリスロマイシンとの薬物相互作用試験（CPH-010 試験） 135
2.7.6.8 海外第 1 相フルコナゾール又はアトルバスタチンとの薬物相互作用試験（C27005 試験） 148
2.7.6.9 海外第 1 相リファンピシンとの薬物相互作用試験（MVT-601-1004 試験） 163
2.7.6.10 海外第 1 相 CYP 指標薬との薬物相互作用試験（102 試験） 175
2.7.6.11 国内第 1 相申請製剤の食事の影響試験（1011 試験） 203
2.7.6.12 国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験） 212
2.7.6.13 国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験） 266
2.7.6.14 国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験） 324
2.7.6.15 国内第 2 相子宮内膜症用量設定試験（CCT-101 試験） 357
2.7.6.16 国内第 2 相子宮内膜症長期継続投与試験（OCT-101 試験） 416
2.7.6.17 国内第 1 相前立腺癌用量探索試験（TB-AK160108 試験） 479
2.7.6.18 海外第 2 相前立腺癌群間比較試験（C27002 試験） 509
2.7.6.19 海外第 2 相前立腺癌群間比較試験（C27003 試験） 544

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAK-385	Relugolix レルゴリクス		原薬
Metabolite-A			代謝物
Metabolite-B			代謝物
Metabolite-C			代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ACTH	adrenocorticotropic hormone（副腎皮質刺激ホルモン）
ADT	androgen deprivation therapy（アンドロゲン遮断療法）
Ae_t	amount of drug excreted in urine from time 0 to time t（0 時間から t 時間までの尿中排泄量）
AI	accumulation index（蓄積性評価）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AMS	Aging Males' Symptoms（男性更年期障害に関する質問票）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_∞	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration（0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_t	area under the concentration-time curve from time 0 to time t（0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_τ	area under the concentration-time curve during a dosing interval（1 投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積）
$AUC_{t,ss}$	area under the concentration-time curve from time 0 to time t, at steady state（定常状態における 0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積）
$AUMC_\infty$	area under the first moment concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（0 時間から無限大時間までの一次モーメント時間曲線下面積）
$AUMC_{last}$	area under the first moment concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable concentration（0 時間から最終定量可能時点までの一次モーメント時間曲線下面積）
BAP	bone-specific alkaline phosphatase
B&B	Biberoglu&Behrman
BLQ	below the limit of quantification（定量下限未満）
BMI	body mass index（体格指数）
BMP	bis (monoacylglycerol) phosphate〔ビス（モノアシルグリセロ）リン酸〕
BUN	blood urea nitrogen（尿素窒素）
C_{max}	maximum observed concentration〔最高血漿中濃度（実測値）〕
$C_{max,ss}$	maximum observed concentration during a dosing interval, at steady state〔定常状態における最高血漿中濃度（実測値）〕
C_{min}	minimum observed concentration during a dosing interval〔1 投与間隔における最低血漿中濃度（実測値）〕
CL	total clearance after intravenous administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（全身クリアランス）
CLcr	creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
CL/F	apparent clearance after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（見かけの全身クリアランス）
CL/F_{ss}	apparent clearance after extravascular administration, at steady state, calculated using AUCτ（定常状態における見かけの全身クリアランス）
CL_R	renal clearance（腎クリアランス）
CT	computed tomography（コンピューター断層撮影）
CTC	circulating tumor cell（末梢循環腫瘍細胞）
C_{trough}	observed concentration at the end of a dosing interval〔血漿中トラフ濃度（実測値）〕
CV	coefficient of variation（変動係数）

略号	略していない表現又は説明
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DHT	dihydrotestosterone（ジヒドロテストステロン）
DLT	dose limiting toxicity（用量制限毒性）
DNA	deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸）
DXA	dual energy x-ray absorptiometry（二重エネルギーX 線吸収測定法）
E_2	estradiol（エストラジオール）
EBRT	external beam radiation therapy（外照射療法）
ECOG P.S.	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（米国東海岸がん臨床試験グループの全身症状の指標）
eCRF	electronic case report form
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推定糸球体濾過率）
EHP-30	Endometriosis Health Profile-30（子宮内膜症　健康プロフィール 30）
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer（ヨーロッパ癌研究治療学会）
EPIC	Expanded Prostate Cancer Index Composite（限局性前立腺患者の特異的 QOL 尺度）
F	absolute bioavailability（絶対的バイオアベイラビリティ）
$f_{e,t}$	Fraction of administered dose of drug excreted in urine from time 0 to time t. Molecular weight adjustment needed for metabolites.（0 時間から t 時間までの累積尿中排泄率）
FSH	follicle-stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase（γ-グルタミルトランスペプチターゼ）
GH	growth hormone（成長ホルモン）
GnRH	gonadotropine releasing hormone（ゴナドトロピン放出ホルモン）
Hb	hemoglobin（ヘモグロビン）
HbA1c	glycated hemoglobin（ヘモグロビン A1c）
hCG	human chrionic gonadotropin（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）
HDL	high density lipoprotein
HIV	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
HRQL	health-related quality of life
Ht	hematocrit（ヘマトクリット）
IV	静脈内投与
IXRS	interactive voice/web response system
ka	吸収速度定数
LDH	lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
LDL	low density lipoprotein
LH	luteinizing hormone（黄体形成ホルモン）
LH-RH	luteinizing hormone-releasing hormone（黄体形成ホルモン放出ホルモン）
LOCF	last observation carried forward（最終測定値の引き延ばし）
MAD	maximum accepted dose（最大許容量）
MAV	Markedly Abnormal Values
M-B&B	Modified Biberoglu&Behrman
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
miRNA	micro ribonucleic acid（マイクロ RNA）
MRI	magnetic resonance imaging（磁気共鳴画像）
$MRT_{\infty,ev}$	mean residence time after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（0 時間から無限大時間までの平均滞留時間）

略号	略していない表現又は説明
$MRT_{last,ev}$	mean residence time after extravascular administration from time 0 to time of last quantifiable concentration（0 時間から最終定量可能時点までの平均滞留時間）
MTD	maximum tolerated dose（最大耐量）
nc	not calculated（算出せず）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
ND	not detected（検出されず）
NOS	not otherwise specified
NRS	numerical rating scale
NTx	serum type I collagen cross-linked N-telopeptide
OTC	over the counter（一般用医薬品、市販薬）
PBAC	pictorial blood loss assessment chart
P-gp	P-glycoprotein（P-糖蛋白質）
PGx	pharmacogenomics（ファーマコゲノミクス）
PRL	prolactin（プロラクチン）
PRO	patient-reported outcome
PSA	prostate specific antigen（前立腺特異抗原）
PT	preferred term（基本語）
Q4W	4 週間に 1 回
Q12W	12 週間に 1 回
QD	1 日 1 回
QOL	quality of life（生活の質）
QTc	corrected QT（補正 QT 間隔）
QTcB	QT interval with Bazett correction method（Bazett 式で補正した QT 間隔）
QTcF	QT interval with Fridericia correction method（Fridericia 式で補正した QT 間隔）
QTcI	individual QT interval correction（被験者ごとの補正法）
$R_{ac(AUC)}$	accumulation ratio based on AUC_{τ}〔累積係数（AUC）〕
$R_{ac(Cmax)}$	accumulation ratio based on C_{max}〔累積係数（C_{max}）〕
RNA	ribonucleic acid（リボ核酸）
SHBG	sex hormone binding globulin（性ホルモン結合グロブリン）
SOC	system organ class（器官別大分類）
TSH	thyroid-stimulating hormone（甲状腺刺激ホルモン）
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life（見かけの終末消失相の消失半減期）
TdP	Torsades de Pointes（トルサド・ド・ポアン）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血漿中濃度到達時間）
UFS-QOL	uterine fibroid symptom and quality of life〔子宮筋腫の症状と健康関連 QOL（生活の質）に関する質問票〕
VAS	visual analogue scale
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal disposition phase after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（終末消失相における見かけの分布容積）
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire:General Health（仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般）
λ_z	terminal disposition phase rate constant（見かけの終末消失相の消失速度定数）

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

番号	実施地域	相	試験番号 試験の種類 （評価･参考）	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数[1]	投与期間	施設数[2]	試験期間（年･月）	添付資料番号
4	海外	第1相	101 試験 単回・反復投与試験 （参考）	本剤単回投与及び反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用の検討並びに本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	健康成人	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー（コホート7）	TAK-385 1、5、10、20、40、80 mg 又はプラセボを単回投与	72 例	1 日	3 施設	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.3.1-4
							TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 7 に単回投与	12 例	2 日			
							TAK-385 10、20、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復投与	36 例	14 日			
5	海外	第1相	MVT-601-1002 試験 肝機能障害患者対象試験 （評価）	軽度及び中等度肝機能障害患者での薬物動態の検討	肝機能障害患者／健康成人	非盲検 並行群間比較	TAK-385 40 mg を単回投与	24 例	1 日	2 施設	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.3.3-1
6	海外	第1相	MVT-601-1003 試験 腎機能障害患者対象試験 （評価）	重度腎機能障害患者での薬物動態の検討	腎機能障害患者／健康成人	非盲検 並行群間比較	TAK-385 40 mg を単回投与	16 例	1 日	2 施設	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.3.3-2
7	国内	第1相	CPH-010 試験 エリスロマイシンとの薬物相互作用試験 （評価）	本剤単回投与時の薬物動態に及ぼすエリスロマイシン反復投与の影響の検討	健康成人	非盲検	TAK-385 20 mg を Day 1 及び Day 15 に単回投与 エリスロマイシン 300 mg を 1 日 4 回反復投与（Day 10～Day 19）	20 例	TAK-385：2 日 エリスロマイシン：10 日	1 施設	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.3.4-1

番号	実施地域	相	試験番号 試験の種類 （評価･参考）	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数[1]	投与期間	施設数[2]	試験期間（年･月）	添付資料番号
8	海外	第1相	C27005 試験 フルコナゾール又はアトルバスタチンとの薬物相互作用試験 （評価）	本剤単回投与時の薬物動態に及ぼすフルコナゾール又はアトルバスタチン反復投与の影響の検討	健康成人	非無作為化 非盲検 fixed-sequence 2 アーム	TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 10 に単回投与 フルコナゾール 400 mg を Day 6 に単回投与 フルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復投与（Day 7～Day 14）	20 例	TAK-385：2 日 フルコナゾール：9 日	1 施設	20[redacted]～20[redacted]	5.3.3.4-2
							TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 10 に単回投与 アトルバスタチン 80 mg を 1 日 1 回反復投与（Day 6～Day 14）	20 例	TAK-385：2 日 アトルバスタチン：9 日			
9	海外	第1相	MVT-601-1004 試験 リファンピシンとの薬物相互作用試験 （評価）	本剤単回投与時の薬物動態に及ぼすリファンピシン反復投与の影響の検討	健康成人	非盲検 single sequence クロスオーバー	TAK-385 40 mg を Day 1 及び Day 13 に単回投与 リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復投与（Day 6～Day 17）	18 例	TAK-385：2 日 リファンピシン：12 日	1 施設	20[redacted]～20[redacted]	5.3.3.4-3
10	海外	第1相	102 試験 CYP 指標薬との薬物相互作用試験 （参考）	CYP 指標薬単回投与時の薬物動態に及ぼす本剤反復投与の影響の検討	健康成人	非盲検 single sequence	TAK-385 20 mg を 1 日 1 回反復投与（Day 4～Day 10） Indiana drug cocktail を Day 1 及び Day 10 に単回投与	16 例	TAK-385：7 日 Indiana drug cocktail：2 日	1 施設	20[redacted]～20[redacted]	5.3.3.4-4
11	国内	第1相	1011 試験 申請製剤の食事の影響試験 （評価）	TAK-385 申請製剤を単回経口投与した時の食事の影響の検討	健康成人	無作為化 非盲検 クロスオーバー	TAK-385 40 mg を単回投与（3 期）	12 例	3 日	1 施設	20[redacted]～20[redacted]	5.3.4.1-1
12	国内	第2相	CCT-001 試験 子宮筋腫用量設定試験 （評価）	本剤 10、20 及び 40 mg 投与時の有効性及び安全性の検討	子宮筋腫患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	TAK-385 10、20、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復投与	214 例	12 週間	36 施設	20[redacted]～20[redacted]	5.3.5.1-1

番号	実施地域	相	試験番号 試験の種類 （評価･参考）	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数[1]	投与期間	施設数[2]	試験期間（年･月）	添付資料番号
13	国内	第3相	CCT-002 試験 子宮筋腫検証試験 （評価）	本剤 40 mg 及びリュープリン投与時の有効性及び安全性の比較	子宮筋腫患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 リュープリン対照	TAK-385 40 mg（又はTAK-385 のプラセボ）を 1 日 1 回反復経口投与 リュープリン（又はリュープリンのプラセボ）1.88 又は 3.75 mg を 4 週に 1 回皮下投与	280 例	24 週間	34 施設	20[redacted]～20[redacted]	5.3.5.1-2
14	国内	第3相	3008 試験 子宮筋腫疼痛試験 （評価）	本剤 40 mg 及びプラセボ投与時の疼痛に対する有効性及び安全性の比較	子宮筋腫患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	TAK-385 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復投与	65 例	12 週間	15 施設	20[redacted]～20[redacted]	5.3.5.1-3
15	国内	第2相	CCT-101 試験[3] 子宮内膜症用量設定試験 （評価）	本剤 10、20 及び 40 mg 投与時の有効性及び安全性の検討	子宮内膜症患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	TAK-385 10、20、40 mg 又は TAK-385 プラセボを 1 日 1 回反復経口投与及びリュープリンプラセボを 4 週に 1 回皮下投与 TAK-385 プラセボを 1 日 1 回反復経口投与及びリュープリン 3.75 mg を 4 週に 1 回皮下投与	483 例	12 週間	108 施設	20[redacted]～20[redacted]	5.3.5.4-1
16	国内	第2相	OCT-101 試験[3] 子宮内膜症長期継続投与試験 （評価）	本剤 10、20 及び 40 mg 長期継続投与時の安全性及び有効性の検討	子宮内膜症患者	多施設共同 非盲検 長期継続投与	TAK-385 10、20、40 mg 又は TAK-385 プラセボを 1 日 1 回反復経口投与及びリュープリンプラセボを 4 週に 1 回皮下投与 TAK-385 プラセボを 1 日 1 回反復経口投与及びリュープリン 3.75 mg を 4 週に 1 回皮下投与	483 例	24 週間[4]	101 施設	20[redacted]～20[redacted]	5.3.5.4-2

番号	実施地域	相	試験番号 試験の種類 （評価･参考）	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数[1]	投与期間	施設数[2]	試験期間（年･月）	添付資料番号
17	国内	第1相	TB-AK160108試験 前立腺癌用量探索試験 （参考）	本剤の忍容性、安全性、薬物動態及び有効性の検討	前立腺癌患者	多施設共同 非盲検	コホート1：TAK-385 320 mg（Day 1）、80 mg（Day 2～Day 28）を1日1回反復投与 コホート2：TAK-385 320 mg（Day 1）、120 mg（Day 2～Day 28）を1日1回反復投与 コホート3：TAK-385 320 mg（Day 1）、160 mg（Day 2～Day 28）を1日1回反復投与 コホート4：TAK-385 360 mg（Day 1）、120 mg（Day 2～Day 28）を1日1回反復投与	13例	28日	7施設	20[redacted]～20[redacted]	5.3.5.4-3
							TAK-385 320 mg（Day 1）、80 mg又は120 mgを1日1回反復投与	30例	48週間（最長96週間）			
18	海外	第2相	C27002試験 前立腺癌群間比較試験 （参考）	本剤の安全性及び有効性の検討	前立腺癌患者	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間比較 リュープリン対照	TAK-385 80又は120 mg（Day 1は320 mg）を1日1回反復経口投与 リュープリン22.5 mgを12週に1回皮下投与	134例	48週間（最長96週間）	23施設	20[redacted]～20[redacted]	5.3.5.4-4
19	海外	第2相	C27003試験 前立腺癌群間比較試験 （参考）	本剤の安全性及び有効性の検討	前立腺癌患者	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間比較 デガレリクス対照	TAK-385 120 mg（Day 1は320 mg）を1日1回反復経口投与 デガレリクス酢酸塩240 mgをDay 1に皮下投与、その後80 mgを4週に1回皮下投与	103例	24週間	23施設	20[redacted]～20[redacted]	5.3.5.4-5

CYP：チトクローム P450、リュープリン：リュープロレリン酢酸塩

1) 安全性データの解析対象集団
2) 登録施設数
3) OCT-101 試験は CCT-101 試験の長期投与継続試験である。OCT-101 試験には CCT-101 試験の期間のデータが含まれている。
4) CCT-101 試験の治療期の治験薬投与開始日（Visit 3）から起算した。
5) 継続投与期での治験薬最終投与日及びデータカットオフ日

2.7.6.1 国内第 1 相単回・反復投与試験（CPH-001 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（評価）

2.7.6.1.1 試験方法

2.7.6.1.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	TAK-385 の閉経前健康成人女性を対象とした第 I 相単回・反復投与試験
治験の目的	日本人の閉経前健康成人女性を対象として TAK-385（以下、本剤）の単回経口投与及び反復経口投与（1 日 1 回、14 日間）したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用をプラセボを対照とした二重盲検群間比較法にて検討する。また、本剤の安全性及び薬物動態に及ぼす食事の影響についてもクロスオーバー法にて検討する。
治験の種類	第 1 相、薬物動態試験
治験デザイン	本治験は、日本人の閉経前健康成人女性を対象とした本剤の第 1 相試験であり、単回投与（ステップ 1～6）、クロスオーバー（ステップ 7a～7d）及び反復投与（ステップ 8～11）に分けて実施した。単回投与及び反復投与はプラセボを対照とした無作為割付け二重盲検群間比較法にて実施し、各ステップとも計 12 例の被験者（単回投与：本剤群 10 例、プラセボ群 2 例、反復投与：本剤群 9 例、プラセボ群 3 例）により、本剤の安全性及び薬物動態並びに薬力学的作用を検討した。また、ステップ 7 では、本剤群 24 例の被験者により、本剤の安全性及び薬物動態に及ぼす食事の影響をクロスオーバー法（食後／絶食、食前／絶食）にて検討した。ステップ 1～6、7a～7d 及び 8～11 はいずれも異なる被験者（投与例）で実施した。 本治験では日本人の健康な閉経前成人女性を対象としたが、反復投与については、被験者間の月経周期を合わせて本剤の性ホルモンへの影響を検討するため、Day -1 時点で月経の出血を認めてから 2～6 日目の者を組み入れることとした。 本治験への参加に同意した被験者のうち、対照観察期中の検査・観察により本治験の対象として適格と判定された被験者について、薬剤番号順に治験薬を投与開始した。 治験期間は、各ステップとも眼科学的検査の追跡期を含めて 12 週（84 日）とし、治験期間中に所定の検査・観察を行った。
対象	1. 対象 日本人の閉経前健康成人女性 2. 選択基準 以下の基準のすべてを満たす者を対象とした。なお、(3)は反復投与に参加する被験者のみを対象とした。 (1) 日本人の閉経前健康成人女性で、スクリーニング検査時から治験期間中を通して適切な避妊の実施に同意する者 (2) 治験薬投与開始の 12 週（84 日）前以内に定期的な月経周期（25～38 日）が確認されており、少なくとも 2 回の月経（3 日以上の連続的な出血）が認められた者 (3) 治験薬投与前日（Day -1）が月経の出血を認めてから 2～6 日目の者 (4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下である者 (5) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者 (6) 治験への参加に先立って、文書により同意が得られる者 (7) スクリーニング検査時の体重が 40 kg 以上、体格指数（BMI）が 18.5 以上 25.0 未満である者 (8) B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体、ヒト免疫不全ウイルス抗原・抗体及び梅毒血清反応がいずれも陰性である者 (9) スクリーニング期、対照観察期及び治験薬投与直前の身体所見（診察）、バイタルサイン、心電図、臨床検査等の結果、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として適当であると認めた者[注)] 注) スクリーニング期、対照観察期及び治験薬投与直前の検査にて臨床検査結果が治験実施医療機関の基準値から逸脱せず、自覚症状・他覚所見、バイタルサイン、心電図及び眼科学的検査に異常所見を認めない者。なお、基準値からの逸脱又は異常所見が認められてもそれが必ずしも臨床的に意味があるとはいえない場合、治験責任医師又は

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	治験分担医師が関連項目、関連所見を総合的に考慮したうえで、医学的な判断のもとに本治験に組み入れることは可能とした。また、臨床検査について、治験薬投与直前の結果が投与時刻までに判明しない場合は、対照観察期までの結果を基に組入れを判断することを可能とした。 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 肝障害、黄疸、腎障害、心血管系疾患、血液疾患、内分泌系疾患（子宮内膜症、子宮筋腫を含む）、代謝疾患、肺疾患、胃腸疾患、神経疾患、泌尿器疾患、免疫疾患、精神疾患等の本治験の参加に不適当と考えられる現病歴又は既往歴のある者 (2) 癌の既往歴のある者（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌が十分に治療されている場合を除く） (3) 子宮摘出術又は両卵巣摘出術の既往歴のある者 (4) 治験薬投与開始の 12 週（84 日）前以内に不正出血が認められる者 (5) 骨粗鬆症、骨減少症、低カルシウム血症又はその他の代謝性骨疾患の既往歴のある者 (6) 薬物に対して過敏症又はアレルギーの既往がある者 (7) スクリーニング検査時の 1 年前から治験薬投与開始時までに薬物濫用（不法な薬物の使用と定義する）又はアルコール依存症の既往がある者 (8) ゴナドトロピン放出ホルモン類似体、経口避妊薬、性ホルモン剤（ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、エストロゲン製剤、その他の黄体ホルモン作用物質等）及びダナゾールを含む薬剤を治験薬投与開始の 12 週（84 日）前から治験薬投与開始時までに使用した者 (9) スクリーニング時の 12 誘導心電図の結果で臨床的に問題となる異常（QTc>450 ms ; Bazett's と Fridericia's 補正式にて算出）を示した者 (10) 末梢静脈からの採血が困難な者 (11) 治験薬投与開始の 4 週（28 日）前から治験薬投与開始時までに 200 mL 以上の全血採血又は治験薬投与開始の 16 週（112 日）前から治験薬投与開始時までに 400 mL 以上の全血採血を行った者 (12) 治験薬投与開始の 52 週（364 日）前から治験薬投与開始時までに実施した全血採血の総量が 800 mL 以上の者 (13) 治験薬投与開始の 2 週（14 日）前から治験薬投与開始時までに成分採血[注)] を実施した者 注) 成分採血：血漿成分採血（乏血小板血漿成分採血及び多血小板血漿成分採血）及び血小板成分採血 (14) 治験薬投与開始の 4 週（28 日）前から治験薬投与開始時までに医薬品（市販薬を含む）を使用した者 (15) 治験薬投与開始の 4 週（28 日）前から治験薬投与開始時までにビタミン剤、漢方薬又はサプリメント（セントジョーンズワート、朝鮮人参、カバカバ、イチョウ、メラトニンを含む）を使用した者 (16) 治験薬投与開始の 72 時間前から治験薬投与開始時までにグレープフルーツ（果汁、果肉）、セビリアオレンジ食品（マーマレード等）、カフェイン、アルコールを含む食物・飲料を摂取した者 (17) 治験薬投与開始の 16 週（112 日）前から治験薬投与開始時までに他の治験薬の投与を受けた者 (18) 妊婦、授乳婦、又は治験薬投与開始時点で分娩後 12 週（84 日）以内である女性 (19) スクリーニング期及び対照観察期の検査にて ALT 又は AST 値が治験実施医療機関の基準値上限を超える者 (20) 治験薬投与開始 6 週（42 日）以内にたばこ製品（紙巻たばこ、パイプたばこ、葉巻、噛みたばこ、ニコチンパッド、ニコチンガム）を使用した者、治験期間中これらの製品をやめる意志のない者 (21) その他、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として不適当と判断した者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>単回投与（ステップ 1～6）：
各ステップ 12 例（本剤群 10 例、プラセボ群 2 例）、計 72 例
クロスオーバー（ステップ 7a～7d）：
各ステップ 6 例、計 24 例
反復投与（ステップ 8～11）：
各ステップ 12 例（本剤群 9 例、プラセボ群 3 例）、計 48 例</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>適格性が確認された被験者に対し、下表のとおり治験薬を投与した。
<table>
<tr><th>ステップ</th><th>治験薬</th><th>TAK-385 投与量</th><th>投与条件</th><th>総錠数／例</th></tr>
<tr><td>1</td><td>TAK-385 錠（1 mg）又はプラセボ錠</td><td>1 mg</td><td>朝食絶食下</td><td>1</td></tr>
<tr><td>2</td><td>TAK-385 錠（5 mg）又はプラセボ錠</td><td>5 mg</td><td>朝食絶食下</td><td>1</td></tr>
<tr><td>3</td><td>TAK-385 錠（5 mg）又はプラセボ錠</td><td>10 mg</td><td>朝食絶食下</td><td>2</td></tr>
<tr><td>4</td><td>TAK-385 錠（20 mg）又はプラセボ錠</td><td>20 mg</td><td>朝食絶食下</td><td>1</td></tr>
<tr><td>5</td><td>TAK-385 錠（20 mg）又はプラセボ錠</td><td>40 mg</td><td>朝食絶食下</td><td>2</td></tr>
<tr><td>6</td><td>TAK-385 錠（20 mg）又はプラセボ錠</td><td>80 mg</td><td>朝食絶食下</td><td>4</td></tr>
<tr><td>7a [1)]</td><td>TAK-385 錠（20 mg [3)]）</td><td>40 mg</td><td>Day 1：朝食絶食下
Day 8：朝食後</td><td>4</td></tr>
<tr><td>7b [1)]</td><td>TAK-385 錠（20 mg [3)]）</td><td>40 mg</td><td>Day 1：朝食後
Day 8：朝食絶食下</td><td>4</td></tr>
<tr><td>7c [1)]</td><td>TAK-385 錠（20 mg [3)]）</td><td>40 mg</td><td>Day 1：朝食絶食下
Day 8：朝食前</td><td>4</td></tr>
<tr><td>7d [1)]</td><td>TAK-385 錠（20 mg [3)]）</td><td>40 mg</td><td>Day 1：朝食前
Day 8：朝食絶食下</td><td>4</td></tr>
<tr><td>8 [2)]</td><td>TAK-385 錠（5 mg [3)]）又はプラセボ錠</td><td>10 mg</td><td>朝食後 [5)]</td><td>28</td></tr>
<tr><td>9 [2)]</td><td>TAK-385 錠（20 mg [3)]）又はプラセボ錠</td><td>20 mg</td><td>朝食後 [5)]</td><td>14</td></tr>
<tr><td>10 [2)]</td><td>TAK-385 錠（20 mg [3)]）又はプラセボ錠</td><td>40 mg</td><td>朝食後 [5)]</td><td>28</td></tr>
<tr><td>11 [4)]</td><td>TAK-385 錠（20 mg [3)]）又はプラセボ錠</td><td>40 mg</td><td>朝食前 [5)]</td><td>28</td></tr>
</table>
1) ステップ 1～6 で検討した最大許容量（MAD）の 1/2 とすることとした。
2) ステップ 1～6 で検討した MAD の 1/2 をステップ 10 の用量とし、半量ずつ減量して 3 群に分けることとした。
3) ステップ 1～6 で検討した MAD を 80 mg と想定した場合の使用予定製剤（投与錠数はこれを基に表示）
4) ステップ 11 はステップ 8～10 と異なる用法で実施することとした（用量はステップ 10 と同一）。
5) ステップ 7 の成績を踏まえ決定した。</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1. 主要評価項目
安全性：有害事象、バイタルサイン、体重、心電図所見、眼科学的検査及び臨床検査成績
薬物動態：TAK-385 の未変化体の血漿中薬物濃度及び尿中排泄率
薬力学的作用：黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、エストラジオール（E_2）の血清中濃度

2. 副次評価項目
肝薬物代謝酵素：コルチゾール、6β-ヒドロキシコルチゾール
薬力学的作用：プロゲステロン、成長ホルモン（GH）、プロラクチン（PRL）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法	1. 安全性 「安全性データの解析対象集団」を対象とし、以下の集計を行った。「安全性データの解析対象集団」は「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」と定義した。 単回投与（ステップ 1～6）における集計、クロスオーバー（ステップ 7）における集計及び反復投与（ステップ 8～11）における集計は分けて行い、プラセボ群は各ステップのデータを併合して集計を行った。 (1) 有害事象 有害事象とは、治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象と定義した。有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）ver. [redacted]を使用して読み替え、基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）で要約した。同一の被験者で同一の PT の事象が複数回発現した場合、その PT に 1 例として計上した。同一の被験者で同一の SOC の事象が複数回発現した場合、その SOC に 1 例として計上した。有害事象の治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で評価した。「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、因果関係が否定できない有害事象として集計した。有害事象について、すべての有害事象、治験薬との因果関係別の有害事象、程度別の有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の頻度集計を、SOC 及び PT 別かつ投与量又は投与条件別に行った。SOC は MedDRA 国際合意順、PT は頻度の多い順に表示した。また、すべての有害事象について、SOC 別の頻度集計及び PT 別の頻度集計を投与群（投与量又は投与条件）ごとに行い、頻度の多い順に表示した。なお、重篤な有害事象が発現した場合には、その発現率を算出することとした。 (2) 臨床検査成績、バイタルサイン、体重、心電図所見 ベースライン、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量について、要約統計量を投与群（投与量又は投与条件）ごとに算出した。 検査項目ごとに治験薬投与前後のシフトテーブル（正異判定や定性の臨床検査値等）を投与群（投与量又は投与条件）ごとに作成した。 2. 薬物動態 「薬物動態データの解析対象集団」のうちプラセボ群を除いたものを対象とし、以下の集計を行った。「薬物動態データの解析対象集団（血漿中）」は「治験薬が投与された被験者のうち、重大な治験実施計画書違反もなく、最低限の試験計画規定を完了し、薬物動態（血漿中）が評価可能な被験者」と定義した。「薬物動態データの解析対象集団（尿中）」は「治験薬が投与された被験者のうち、重大な治験実施計画書違反もなく、最低限の試験計画規定を完了し、薬物動態（尿中排泄率）が評価可能な被験者」と定義した。 (1) 血漿中濃度 1) 薬物動態学的パラメータの推定 TAK-385 の未変化体の血漿中濃度推移より、以下の薬物動態学的パラメータをモデルによらない解析により推定した。薬物動態学的パラメータの推定では、原則として治験実施計画書規定の採血時間を用いたが、実際の採血時間と治験実施計画書規定の採血時間のずれが「解析上のデータハンドリング・ルール」で定めた許容幅を外れた場合に限り、実際の採血時間を用いるものとした。 単回投与（ステップ 1～6） AUC_{48}、AUC_{last}、$AUMC_{last}$、$MRT_{last,ev}$、C_{max}、t_{max}、AUC_{∞}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F、$AUMC_{\infty}$、$MRT_{\infty,ev}$ 治験実施計画書規定の採血時間ごとに TAK-385 未変化体の血漿中濃度の要約統計量を投与量別に算出するとともに、個別推移図を投与量ごとに作成した。さらに、全投与量を併合した TAK-385 未変化体の推移図（平均・標準偏差）を作成した。また、上記の薬物動態学的パラメータ（ただし、$AUMC_{last}$ と $AUMC_{\infty}$ は除く）の要約統計量を投与量別に算出した。 全投与量を併合し、TAK-385 未変化体の AUC_{48}、AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} と投与量又は単位体重あたりの投与量との散布図を作成するとともに、これらの関

項目	内容
	連性をべき回帰モデル（$y=ax^b$）及び直線回帰モデル（$y=a+bx$）により検討した（信頼係数：95%）。さらに、投与量又は単位体重あたりの投与量で補正した AUC_{48}、AUC_{last}、AUC_∞及び C_{max} を自然対数変換した後、これらを従属変数、投与量を固定効果とした分散分析を適用し、各投与量間の差の両側信頼区間（信頼係数：95%）を算出した。 クロスオーバー（ステップ 7a～7d） AUC_{48}、AUC_{last}、$AUMC_{last}$、$MRT_{last,ev}$、C_{max}、t_{max}、AUC_∞、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F、$AUMC_\infty$、$MRT_{\infty,ev}$ 治験実施計画書規定の採血時間ごとに TAK-385 未変化体の血漿中濃度の要約統計量を投与条件（朝食絶食下投与及び朝食後投与、朝食絶食下投与及び朝食前投与）別に算出するとともに、上記の薬物動態学的パラメータ（ただし、$AUMC_{last}$ 及び $AUMC_\infty$は除く）の要約統計量を投与条件別に算出した。さらに、両投与条件下における TAK-385 未変化体の血漿中濃度を比較した推移図（個別及び平均・標準偏差）を作成した。TAK-385 未変化体の AUC_{48}、AUC_{last}、AUC_∞及び C_{max} を自然対数変換した後、これらを従属変数、投与群（投与順）、投与条件及び時期を固定効果とした分散分析を適用し、投与条件の差（朝食後投与-朝食絶食下投与）又は（朝食前投与-朝食絶食下投与）及び時期の差（第 1 期-第 2 期）の両側信頼区間（信頼係数：90%、95%）を算出した。なお、参考までに、自然対数変換しない場合についても同様の検討を行った。 反復投与（ステップ 8～11） Day 1：AUC_τ、AUC_{last}、$AUMC_{last}$、$MRT_{last,ev}$、C_{max}、t_{max}、AUC_∞、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F、$AUMC_\infty$、$MRT_{\infty,ev}$ Day 14：AUC_τ、C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F 治験実施計画書規定の採血時間ごとに TAK-385 未変化体の血漿中濃度の要約統計量を投与量・投与条件別に算出するとともに、個別推移図を投与量・投与条件ごとに作成した。さらに、全投与量・投与条件を併合した TAK-385 未変化体の推移図（平均・標準偏差）を作成した。また、上記の薬物動態学的パラメータ（ただし、$AUMC_{last}$ と $AUMC_\infty$は除く）の要約統計量を投与量・投与条件別に算出した。 全投与量（朝食後投与）を併合し、TAK-385 未変化体の Day 1 における AUC_τ、AUC_{last}、AUC_∞及び C_{max}、Day 14 における AUC_τ及び C_{max} と投与量又は単位体重あたりの投与量との散布図を作成するとともに、これらの関連性をべき回帰モデル（$y=ax^b$）及び直線回帰モデル（$y=a+bx$）により検討した（信頼係数：95%）。 2) 累積係数（R_{ac}）及び蓄積性評価（AI） $R_{ac(AUC)}$ ： AUC_τ(Day 14)/AUC_τ(Day 1) $R_{ac(Cmax)}$ ： C_{max}(Day 14)/C_{max}(Day 1) AI(AUC) ： AUC_τ(Day 14)/AUC_∞(Day 1) AI($t_{1/2z}$) ： $t_{1/2z}$(Day 14)/$t_{1/2z}$(Day 1) R_{ac} 及び AI について、要約統計量を投与量・投与条件別に算出するとともに平均値の両側信頼区間（信頼係数：95%）を算出した。 (2) 尿中排泄率 TAK-385 の未変化体の採尿間隔ごとの尿中薬物濃度及び尿量に基づき、各採尿間隔までの累積尿中排泄率〔% of 投与量（未変化体換算値）〕を被験者ごとに求めた。各採尿間隔までの累積尿中排泄率〔% of 投与量（未変化体換算値）〕について要約統計量を投与群（投与量又は投与条件）ごとに算出した。 3. 薬力学的作用 「薬力学的データの解析対象集団」を対象として、以下の集計・解析を行った。「薬力学的データの解析対象集団」は「治験薬が投与された被験者のうち、重大な治験実施計画書違反もなく、最低限の試験計画規定を完了し、薬力学的作用が評価可能な被験者」と定義した。単回投与（ステップ 1～6）における集計、クロスオーバー（ステップ 7）における集計及び反復投与（ステップ 8～11）における集計は分けて行い、プラセボ群は各ステップのデータを併合して集計を行った。 治験実施計画書規定の採血時間ごとに主要評価項目（LH、FSH 及び E_2）の血清中濃度の要約統計量を投与群（投与量又は投与条件）ごとに算出するとともに、推移図（個別及び平均・標準偏差）を作成した。なお、LH、FSH 及び E_2 の血清中濃度データの定量下限未満の値は、0 として取り扱った。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]） 計 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.1.2 試験スケジュール

単回投与（ステップ 1～6）、クロスオーバー（ステップ 7）及び反復投与（ステップ 8～11）における試験スケジュールをそれぞれ表 2.7.6.1-2、表 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4 に示した。

表 2.7.6.1-2　試験スケジュール〔単回投与（ステップ 1～6）〕

		スクリーニング期	対照観察期		治験薬投与期	後観察期				追跡期	中止／脱落時
Day		-28～-3	-2	-1	1	2	3	7	14	28, 56, 84	
		外来	来院	入院			退院	外来			入院／外来
同意取得		X									
治験薬投与					X[1)]						
人口統計学的データ、既往歴及び薬剤使用状況		X									
現病歴		X									
身体所見（診察）[2)]		X		X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図[3)]		X		X	X	X	X		X		X
バイタルサイン[4)]		X		X	X	X	X		X		X
体重[5)]		X		X					X		X
身長・BMI		X									
臨床検査[6)]		X		X		X	X	X	X		X
眼科学的検査[7)]		X		X			X	X	X	X	X
妊娠検査[8)]		X		X					X	X	X
薬物濃度	血漿中[9)]				X	X	X				X
	尿中[10)]			X	X	X	X				
薬力学的検査	性ホルモン[11)]			X	X	X	X		X		X
	その他[12)]			X		X	X		X		X
CYP3A4 誘導測定[13)]				X	X	X	X				
保存用遺伝子検査[14)]					X						
併用薬		X		X	X	X	X	X	X		X
有害事象評価[15)]				X	X	X	X	X	X	X	X
食事[16)]			X	X	X	X	X			-	-

治験総括報告書 Table 9.d（5.3.3.1-1）を一部改変
BMI：体格指数、CYP：チトクローム P450

1) 朝（原則として、9:00）1 回投与した。
2) スクリーニング、Day -1（投与 24 時間前）、Day 1（投与直前）、Day 2（投与 24 時間後）、Day 3（投与 48 時間後）、Day 7（投与 144 時間後）、Day 14（投与 312 時間後）、追跡検査（Day 28、Day 56、Day 84 のいずれかで月経回復を確認）及び中止・脱落時に実施した。
3) スクリーニング、Day -1（投与 24、23、22、21、20、18、16、12 時間前）、Day 1（投与直前、投与 1、2、3、4、6、8、12 時間後）、Day 2（投与 24 時間後）、Day 3（投与 48 時間後）、Day 14（投与 312 時間後）、中止・脱落時に実施した。
4) スクリーニング、Day -1（投与 24 時間前）、Day 1（投与直前、投与 0.5、1、2、4、8、12 時間後）、Day 2（投与 24 時間後）、Day 3（投与 48 時間後）、Day 14（投与 312 時間後）及び中止・脱落時に実施した。
5) スクリーニング、Day -1（投与 24 時間前）、Day 14（投与 312 時間後）及び中止・脱落時に実施した。

6) スクリーニング、Day -1（投与 24 時間前）、Day 2（投与 24 時間後）、Day 3（投与 48 時間後）、Day 7（投与 144 時間後）、Day 14（投与 312 時間後）及び中止・脱落時に実施した。血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学検査及び尿検査（B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体、ヒト免疫不全ウイルス抗原・抗体、梅毒血清反応及び尿中乱用薬物検査はスクリーニング期のみ実施）を実施した。
7) スクリーニング、Day -1（投与 24 時間前）、Day 3（投与 48 時間後）、Day 7（投与 144 時間後）、Day 14（投与 312 時間後）、追跡検査（Day 28、Day 56、Day 84）及び中止・脱落時に実施した。視力検査、前眼部検査（細隙灯）、眼底検査、瞳孔検査及び眼圧検査を実施した。
8) 血清又は尿：スクリーニング、Day -1（投与 24 時間前）、Day 14（投与 312 時間後）、追跡検査（Day 28、Day 56、Day 84）及び中止・脱落時に実施した。
9) Day 1（投与直前、投与 0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12 時間後）、Day 2（投与 16、24、36 時間後）、Day 3（投与 48 時間後）及び中止・脱落時に実施した。
10) 蓄尿：Day -1～Day 1（投与 24～0 時間前）、Day 1（投与 0～4、4～8、8～12 時間後）、Day 1～Day 2（投与 12～24 時間後）及び Day 2～Day 3（投与 24～48 時間後）に実施した。
11) Day -1（投与 24、12 時間前）、Day 1（投与直前、投与 2、4、6、8、12 時間後）、Day 2（投与 16、24、36 時間後）、Day 3（投与 48 時間後）、Day 14（投与 312 時間後）及び中止・脱落時に実施した。
12) Day -1（投与 24 時間前）、Day 2（投与 24 時間後）、Day 3（投与 48 時間後）、Day 14（投与 312 時間後）及び中止・脱落時に実施した。
13) 蓄尿：Day -1～Day 1（投与 24～0 時間前 ）及び Day 2～Day 3（投与 24～48 時間後）に実施した。蓄尿は尿中薬物濃度を兼用した。
14) Day 1（投与 0.5 時間後）に実施した。「TAK-385 の治験におけるファーマコゲノミクス検討についての同意・説明文書」で同意を得た被験者のみ実施した。
15) 初回投与開始前は pretreatment event を収集した。有害事象の収集は最終投与から 4 週間（28 日）目まで継続して行うが、本剤のメラニン親和性に起因すると疑われる事象については、追跡調査が終了するまで収集した。
16) 治験薬投与開始前日の夕食は 19 時に摂取した。治験薬投与日の朝食は摂取しなかった。入院期間中、投与日以外の朝食は 9 時 30 分、昼食は 13 時 30 分、夕食は 19 時を目安として摂取した。

表 2.7.6.1-3　試験スケジュール〔クロスオーバー（ステップ 7）〕

	スクリーニング期	対照観察期	治験薬投与期					後観察期		追跡期	中止／脱落時
		第 1 期				第 2 期					
Day	-28～-2	-1	1	2	3	7	8	9	10	14	28, 56, 84	
	外来	来院	入院 1 期		退院	来院	入院 2 期		退院	外来		入院／外来
同意取得	X											
治験薬投与			X[1)]				X[1)]					
人口統計学的データ、既往歴及び薬剤使用状況	X											
現病歴	X											
身体所見（診察）[2)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図[3)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
バイタルサイン[4)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
体重[5)]	X	X				X				X		X
身長・BMI	X											
臨床検査[6)]	X	X		X	X	X		X	X	X		X
眼科学的検査[7)]	X	X			X	X			X	X	X	X
妊娠検査[8)]	X	X								X	X	X
薬物濃度 血漿中[9)]			X	X	X		X	X	X			X
薬物濃度 尿中[10)]		X	X	X	X	X	X	X	X			
保存用遺伝子検査[11)]			X									
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象評価[12)]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
食事[13)]		X	X	X	X	X	X	X	X		-	-

治験総括報告書 Table 9.e（5.3.3.1-1）を一部改変

BMI：体格指数

1) 朝（原則として、9:00）1 回投与した。

2) スクリーニング、Day -1（Day 1 投与 24 時間前）、Day 1（Day 1 投与直前）、Day 2（Day 1 投与 24 時間後）、Day 3（Day 1 投与 48 時間後）、Day 7（Day 8 投与 24 時間前）、Day 8（Day 8 投与直前）、Day 9（Day 8 投与 24 時間後）、Day 10（Day 8 投与 48 時間後）、Day 14（Day 8 投与 144 時間後）、追跡検査（Day 28、Day 56、Day 84 のいずれかで月経回復を確認）及び中止・脱落時に実施した。

3) スクリーニング、Day -1（Day 1 投与 24 時間前）、Day 1（Day 1 投与直前、Day 1 投与 1、2、3、4、6、8、12 時間後）、Day 2（Day 1 投与 24 時間後）、Day 3（Day 1 投与 48 時間後）、Day 7（Day 8 投与 24 時間前）、Day 8（Day 8 投与直前、Day 8 投与 1、2、3、4、6、8、12 時間後）、Day 9（Day 8 投与 24 時間後）、Day 10（Day 8 投与 48 時間後）、Day 14（Day 8 投与 144 時間後）及び中止・脱落時に実施した。

4) スクリーニング、Day -1（Day 1 投与 24 時間前）、Day 1（Day 1 投与直前、Day 1 投与 0.5、1、2、4、8、12 時間後）、Day 2（Day 1 投与 24 時間後）、Day 3（Day 1 投与 48 時間後）、Day 7（Day 8 投与 24 時間前）、Day 8（Day 8 投与直前、Day 8 投与 0.5、1、2、4、8、12 時間後）、Day 9（Day 8 投与 24 時間後）、Day 10（Day 8 投与 48 時間後）、Day 14（Day 8 投与 144 時間後）及び中止・脱落時に実施した。

5) スクリーニング、Day -1（Day 1 投与 24 時間前）、Day 7（Day 8 投与 24 時間前）、Day 14（Day 8 投与 144 時間後）及び中止・脱落時に実施した。

6) スクリーニング、Day -1（Day 1 投与 24 時間前）、Day 2（Day 1 投与 24 時間後）、Day 3（Day 1 投与 48 時間後）、Day 7（Day 8 投与 24 時間前）、Day 9（Day 8 投与 24 時間後）、Day 10（Day 8 投与 48 時間後）、Day 14（Day 8 投与 144 時間後）及び中止・脱落時に実施した。血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学検査及び尿検査（B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体、ヒト免疫不全ウイルス抗原・抗体、梅毒血清反応及び尿中乱用薬物検査はスクリーニング期のみ実施）を実施した。

7) スクリーニング、Day -1（Day 1 投与 24 時間前）、Day 3（Day 1 投与 48 時間後）、Day 7（Day 8 投与 24 時間前）、Day 10（Day 8 投与 48 時間後）、Day 14（Day 8 投与 144 時間後）、追跡検査（Day 28、Day 56、Day 84）及び中止・脱落時に実施した。視力検査、前眼部検査（細隙灯）、眼底検査、瞳孔検査及び眼圧検査を実施した。

8) 血清又は尿：スクリーニング、Day -1（Day 1 投与 24 時間前）、Day 14（Day 8 投与 144 時間後）、追跡検査（Day 28、56、84）及び中止・脱落時に実施した。
9) Day 1（Day 1 投与直前、Day 1 投与 0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12 時間後）、Day 2（Day 1 投与 16、24、36 時間後）、Day 3（Day 1 投与 48 時間後）、Day 8（Day 8 投与直前、Day 8 投与 0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12 時間後）、Day 9（Day 8 投与 16、24、36 時間後）、Day 10（Day 8 投与 48 時間後）及び中止・脱落時に実施した。
10) 蓄尿：Day -1～Day 1（Day 1 投与 24～0 時間前）、Day 1（Day 1 投与 0～4、4～8、8～12 時間後）、Day 1～Day 2（Day 1 投与 12～24 時間後）、Day 2～Day 3（Day 1 投与 24～48 時間後）、Day 7～Day 8（Day 8 投与 24～0 時間前）、Day 8（Day 8 投与 0～4、4～8、8～12 時間後）、Day 8～Day 9（Day 8 投与 12～24 時間後）及び Day 9～Day 10（Day 8 投与 24～48 時間後）に実施した。
11) Day 1（投与 0.5 時間後）に実施した。「TAK-385 の治験におけるファーマコゲノミクス検討についての同意・説明文書」で同意を得た被験者のみ実施した。
12) 初回投与開始前は pretreatment event を収集した。有害事象の収集は最終投与から 4 週間（28 日）目まで継続して行うが、本剤のメラニン親和性に起因すると疑われる事象については、追跡調査が終了するまで収集した。
13) ステップ 7a：治験薬投与開始前日の夕食は 19 時に摂取した。Day 1 の治験薬投与日の朝食は摂取しなかった。
Day 8 の治験薬 投与日の朝食は投与 30 分前（8 時 30 分を目安）に摂取を開始した。
入院期間中、投与日以外の朝食は 9 時 30 分、昼食は 13 時 30 分、夕食は 19 時を目安として摂取した。
ステップ 7b：治験薬投与開始前日の夕食は 19 時に摂取した。Day 1 の治験薬投与日の朝食は投与 30 分前（8 時 30 分を目安）に摂取を開始した。Day 8 の治験薬投与日の朝食は摂取しなかった。
入院期間中、投与日以外の朝食は 9 時 30 分、昼食は 13 時 30 分、夕食は 19 時を目安として摂取した。
ステップ 7c：治験薬投与開始前日の夕食は 19 時に摂取した。Day 1 の治験薬投与日の朝食は摂取しなかった。
Day 8 の治験薬投与日の朝食は投与 30 分後（9 時 30 分を目安）に摂取を開始した。
入院期間中、投与日以外の朝食は 9 時 30 分、昼食は 13 時 30 分、夕食は 19 時を目安として摂取した。
ステップ 7d：治験薬投与開始前日の夕食は 19 時に摂取した。Day 1 の治験薬投与日の朝食は投与 30 分後（9 時 30 分を目安）に摂取を開始した。Day 8 の治験薬投与日の朝食は摂取しなかった。
入院期間中、投与日以外の朝食は 9 時 30 分、昼食は 13 時 30 分、夕食は 19 時を目安として摂取した。

表 2.7.6.1-4　試験スケジュール〔反復投与（ステップ 8～11）〕

		スクリーニング期	対照観察期		治験薬投与期					後観察期					追跡期	中止／脱落時
Day		-28～-3	-2	-1	1	2	3	4～13	14	15	16	17	21	28	56, 84	
		外来	来院	入院				入院 [18]	入院			退院	外来			入院／外来
同意取得		X														
治験薬投与					X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]							
人口統計学的データ、既往歴及び薬剤使用状況		X														
現病歴		X														
身体所見（診察）[2]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図[3]		X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X
バイタルサイン[4]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
体重[5]		X		X										X		X
身長・BMI		X														
臨床検査[6]		X		X		X	X	X[7]	X			X	X	X		X
眼科学的検査[8]		X		X			X		X			X	X	X	X	X
妊娠検査[9]		X		X								X			X	X
薬物濃度	血漿中[10]				X	X	X	X	X	X						X
	尿中[11]			X	X	X			X	X						
薬力学的検査	性ホルモン[12]			X	X	X	X	X	X	X	X			X		X
	その他[13]			X						X				X		X
CYP3A4 誘導測定[14]				X	X				X							
保存用遺伝子検査[15]					X											
併用薬		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象評価[16]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
食事[17]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			-	-

治験総括報告書 Table 9.f（5.3.3.1-1）を一部改変

BMI：体格指数、CYP：チトクローム P450

1) 朝（原則として、9:00）1 日 1 回投与した。

2) スクリーニング、Day -1（投与 24 時間前）、Day 1（投与直前）、Day 2〔投与 24 時間後（投与直前）〕、Day 3〔投与 48 時間後（投与直前）〕、Day 4～Day 13〔投与 72～288 時間後（投与直前）〕、Day 14〔投与 312 時間後（投与直前）〕、Day 15（投与 336 時間後）、Day 16（投与 360 時間後）、Day 17（投与 384 時間後）、Day 21（投与 480 時間後）、Day 28（投与 648 時間後）、追跡検査（Day 56、Day 84 のいずれかで月経回復を確認）及び中止・脱落時に実施した。

3) スクリーニング、Day -1（投与 24 時間前、投与 23、22、21、20、18、16、12 時間前）、Day 1（投与直前）、Day 2〔投与 24 時間後（投与直前）〕、Day 3〔投与 48 時間後（投与直前）〕、Day 14〔投与 312 時間後（投与直前）、投与 313、314、315、316、318、320、324 時間後〕、Day 15（投与 336 時間後）、Day 16（投与 360 時間後）、Day 17（投与 384 時間後）、Day 21（投与 480 時間後）、Day 28（投与 648 時間後）及び中止・脱落時に実施した。

4) スクリーニング、Day -1（投与 24 時間前）、Day 1（投与直前、投与 0.5、1、2、4、8、12 時間後）、Day 2〔投与 24 時間後（投与直前）〕、Day 3〔投与 48 時間後（投与直前）〕、Day 4～Day 13〔投与 72～288 時間後（投与直前）〕、Day 14〔投与 312 時間後（投与直前）〕、Day 15（投与 336 時間後）、Day 16（投与 360 時間後）、Day 17（投与 384 時間後）、Day 21（投与 480 時間後）、Day 28（投与 648 時間後）及び中止・脱落時に実施した。

5) スクリーニング、Day -1（投与 24 時間前）、Day 28（投与 648 時間後）及び中止・脱落時に実施した。

6) スクリーニング、Day -1（投与 24 時間前）、Day 2〔投与 24 時間後（投与直前）〕、Day 3〔投与 48 時間後（投与直前）〕、Day 5〔投与 96 時間後（投与直前）〕、Day 10〔投与 216 時間後（投与直前）〕、Day 14〔投与 312 時間後（投与直前）〕、Day 17（投与 384 時間後）、Day 21（投与 480 時間後）、Day 28（投与 648 時間後）及び中止・脱落時に実施した。血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学検査及び尿検査（B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体、ヒト免疫不全ウイルス抗原・抗体、梅毒血清反応及び尿中乱用薬物検査はスクリーニング期のみ実施）を実施した。
7) Day 5 及び Day 10 のみ実施した。
8) スクリーニング、Day -1（投与 24 時間前）、Day 3〔投与 48 時間後（投与直前）〕、Day 14〔投与 312 時間後（投与直前）〕、Day 17（投与 384 時間後）、Day 21（投与 480 時間後）、Day 28（投与 648 時間後）、追跡検査（Day 56、Day 84）及び中止・脱落時に実施した。視力検査、前眼部検査（細隙灯）、眼底検査、瞳孔検査及び眼圧検査を実施した。
9) 血清又は尿：スクリーニング、Day -1（投与 24 時間前）、Day 17（投与 384 時間後）、追跡検査（Day 56、Day 84）及び中止・脱落時に実施した。
10) Day 1（投与直前、投与 0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12 時間後）、Day 2〔投与 16 時間後、投与 24 時間後（投与直前）〕、Day 3〔投与 48 時間後（投与直前）〕、Day 4～Day 13〔投与 72～288 時間後（投与直前）〕、Day 14〔投与 312 時間後（投与直前）、投与 312.5、313、313.5、314、316、318、320、322、324 時間後〕、Day 15（投与 328、336 時間後〕及び中止・脱落時に実施した。
11) 蓄尿：Day -1～Day 1（投与 24～0 時間前）、Day 1～Day 2（投与 0～4、4～8、8～12、12～24 時間後）及び Day 14～Day 15（投与 312～316、316～320、320～324、324～336 時間後）に実施した。
12) Day -1（投与 24、12 時間前）、Day 1（投与直前、投与 2、4、6、8、12 時間後）、Day 2〔投与 16 時間後、投与 24 時間後（投与直前）〕、Day 3〔投与 48 時間後（投与直前）〕、Day 4～Day 13〔投与 72～288 時間後（投与直前）〕、Day 14〔投与 312 時間後（投与直前）、投与 314、316、318、320、324 時間後〕、Day 15（投与 328、336、348 時間後）、Day 16（投与 360 時間後）、Day 28（投与 648 時間後）及び中止・脱落時に実施した。
13) Day -1（投与 24 時間前）、Day 15（投与 336 時間後）、Day 28（投与 648 時間後）及び中止・脱落時に実施した。
14) 蓄尿：Day -1～Day 1（投与 24～0 時間前）、Day 13～Day 14（投与 288～312 時間後）に実施した。Day -1～Day 1（投与 24～0 時間前）の蓄尿は尿中薬物濃度を兼用した。
15) Day 1（投与 0.5 時間後）。「TAK-385 の治験におけるファーマコゲノミクス検討についての同意・説明文書」で同意を得た被験者のみ実施した。
16) 初回投与開始前は pretreatment event を収集した。有害事象の収集は最終投与から 4 週間（28 日）目まで継続して行うが、本剤のメラニン親和性に起因すると疑われる事象については、追跡調査が終了するまで収集した。
17) 食事の影響を勘案して取り決めた用法（朝食前又は朝食後）で実施した。ステップ 11 は、これらのステップで実施しなかった用法で実施した。入院期間中、投与日以外の朝食、昼食及び夕食の時刻はステップ 1～6 と同様とした。
18) 治験責任医師又は治験分担医師の判断により、Day 4 から Day 13 までは朝の所定の検査及び治験薬投与終了から外出可能とした。

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

本治験では、636 例がスクリーニング検査を受け、169 例が組み入れられた。このうち 144 例〔単回投与（ステップ 1～6）72 例、クロスオーバー（ステップ 7）24 例及び反復投与（ステップ 8～11）48 例〕が無作為化され、治験薬を投与された。ステップ 10（反復投与）の本剤 40 mg 群の 1 例が、有害事象により治験を中止した。有害事象により治験を中止した本剤 40 mg 群の 1 例を除く 143 例が治験を完了した。

単回投与（ステップ 1～6）では、組み入れられた 72 例全例が「安全性データの解析対象集団」、「薬物動態データの解析対象集団」及び「薬力学的データの解析対象集団」に採用された。

クロスオーバー（ステップ 7）では、組み入れられた 24 例全例が「安全性データの解析対象集団」、「薬物動態データの解析対象集団」及び「薬力学的データの解析対象集団」に採用された。

反復投与（ステップ 8～11）では、組み入れられた 48 例全例が「安全性データの解析対象集団」に採用された。「薬物動態データの解析対象集団（血漿中）」及び「薬物動態データの解析対象集団（尿中）」には、5 例（有害事象による治験中止 1 例、検査・観察不備 2 例及び治験期間中の激しい運動 2 例）を除く 43 例が採用された。「薬力学的データの解析対象集団」には 3 例（有害事象による治験中止 1 例及び治験期間中の激しい運動 2 例）を除く 45 例が採用された。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

単回投与（ステップ 1～6）、クロスオーバー（ステップ 7）及び反復投与（ステップ 8～11）における被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性をそれぞれ表 2.7.6.1-5、表 2.7.6.1-6 及び表 2.7.6.1-7 に示した。

単回投与（ステップ 1～6）、クロスオーバー（ステップ 7）及び反復投与（ステップ 8～11）のいずれのパートにおいても、投与量又は投与条件間で大きな偏りはみられなかった。

表 2.7.6.1-5　人口統計学的及び他の基準値の特性〔単回投与（ステップ 1～6）〕（安全性データの解析対象集団）

項目	カテゴリ	プラセボ (n=12)	TAK-385 1 mg (n=10)	TAK-385 5 mg (n=10)	TAK-385 10 mg (n=10)	TAK-385 20 mg (n=10)	TAK-385 40 mg (n=10)	TAK-385 80 mg (n=10)	計 (n=72)
年齢	平均値	31.8	24.3	26.3	29.3	26.0	24.6	26.1	27.1
（歳）	標準偏差	7.27	4.32	7.21	8.35	6.18	2.88	5.90	6.57
身長	平均値	157.8	158.1	157.8	158.1	160.7	159.7	160.4	158.9
（cm）	標準偏差	4.20	2.88	5.03	4.15	3.68	5.44	4.30	4.29
体重	平均値	53.27	51.55	51.93	52.82	53.5	53.16	52.76	52.73
（kg）	標準偏差	6.716	5.584	5.822	4.391	5.887	4.679	6.387	5.520
BMI	平均値	21.38	20.61	20.82	21.13	20.68	20.85	20.48	20.87
（kg/m^2）	標準偏差	2.446	1.924	1.626	1.559	1.543	1.860	1.809	1.812

治験総括報告書 Table 10.a（5.3.3.1-1）を一部改変
プラセボ：全ステップを併合した。
BMI：体格指数

表 2.7.6.1-6　人口統計学的及び他の基準値の特性〔クロスオーバー（ステップ 7）〕
（安全性データの解析対象集団）

項目	カテゴリ	絶食下投与／食後投与 (n=12)	絶食下投与／食前投与 (n=12)	計 (n=24)
年齢（歳）	平均値	22.9	25.4	24.2
	標準偏差	3.15	4.94	4.25
身長（cm）	平均値	158.2	159.3	158.7
	標準偏差	6.79	6.09	6.33
体重（kg）	平均値	51.39	51.19	51.29
	標準偏差	5.608	5.773	5.567
BMI（kg/m^2）	平均値	20.52	20.15	20.33
	標準偏差	1.533	1.490	1.490

治験総括報告書 Table 10.b（5.3.3.1-1）を一部改変
BMI：体格指数

表 2.7.6.1-7　人口統計学的及び他の基準値の特性〔反復投与（ステップ 8～11）〕
（安全性データの解析対象集団）

項目	カテゴリ	プラセボ (n=12)	TAK-385 10 mg 食後投与 (n=9)	TAK-385 20 mg 食後投与 (n=9)	TAK-385 40 mg 食後投与 (n=9)	TAK-385 40 mg 食前投与 (n=9)	計 (n=48)
年齢（歳）	平均値	26.2	26.6	29.7	26.8	26.1	27.0
	標準偏差	6.22	4.50	5.55	2.91	4.57	4.95
身長（cm）	平均値	160.7	156.8	159.1	162.7	162.7	160.4
	標準偏差	5.05	5.19	4.46	3.00	4.50	4.87
体重（kg）	平均値	52.50	51.10	50.59	54.14	53.96	52.46
	標準偏差	5.801	7.319	4.459	3.827	5.666	5.508
BMI（kg/m^2）	平均値	20.31	20.73	20.01	20.46	20.36	20.37
	標準偏差	1.732	2.439	2.031	1.266	1.702	1.799

治験総括報告書 Table 10.c（5.3.3.1-1）を一部改変
プラセボ：全ステップを併合した。
BMI：体格指数

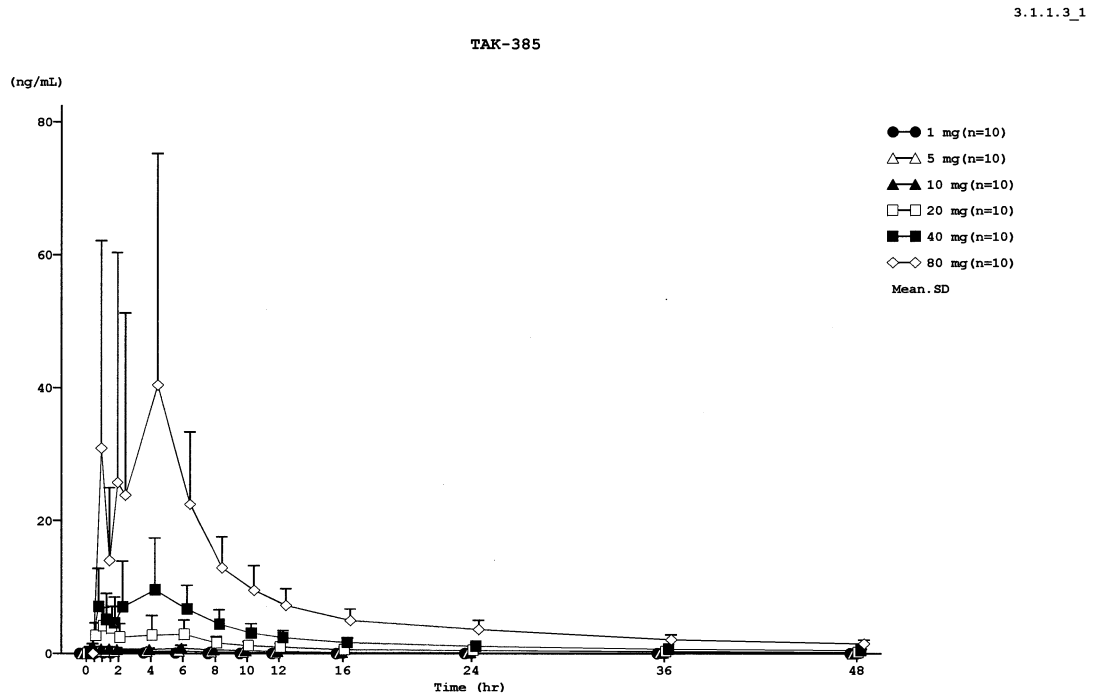
2.7.6.1.2.2 薬物動態の解析

（1）単回投与（ステップ 1～6）

1）TAK-385 未変化体の薬物動態

本剤 1、5、10、20、40 又は 80 mg を絶食下で単回経口投与したときの TAK-385 未変化体について、平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-1 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.1-8 に示した。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、ほぼ投与量の増加に応じて増加した。t_{max} の中央値は、低用量（1～20 mg）では 0.50～1.50 時間、高用量（40 及び 80 mg）では 4.00 時間であり、低用量と比較して高用量で長かった。$t_{1/2z}$ の平均値は、7.096～19.83 時間であり、低用量と比較して高用量で長かった。



治験総括報告書 Figure 11.d（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.6.1-1　TAK-385 の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）〔単回投与（ステップ 1～6）〕（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.1-8　TAK-385 の薬物動態学的パラメータ〔単回投与（ステップ 1～6）〕（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）	カテゴリ	TAK-385 1 mg (n=10)	TAK-385 5 mg (n=10)	TAK-385 10 mg (n=10)	TAK-385 20 mg (n=10)	TAK-385 40 mg (n=10)	TAK-385 80 mg (n=10)
AUC_{48} (h*ng/mL)	平均値	0.6966	5.660	12.04	41.54	104.2	357.6
	標準偏差	0.37338	3.3665	4.0230	23.115	51.176	157.24
AUC_{last} (h*ng/mL)	平均値	0.6475	5.660	12.04	41.54	104.2	357.6
	標準偏差	0.35891	3.3665	4.0230	23.115	51.176	157.24
C_{max} (ng/mL)	平均値	0.09082	0.6269	1.351	5.144	13.53	59.26
	標準偏差	0.031561	0.42411	0.35838	3.1715	7.0915	37.425
t_{max} (h)	中央値	1.50	0.50	0.75	1.25	4.00	4.00
	最小値, 最大値	0.5, 8.0	0.5, 6.0	0.5, 6.0	0.5, 6.0	0.5, 6.0	0.5, 6.0
AUC_{∞} (h*ng/mL)	平均値	0.7674	6.270	13.67	47.22	117.1	396.2
	標準偏差	0.38652	3.7706	4.5695	25.260	55.054	170.88
$t_{1/2z}$ (h)	平均値	7.096	15.99	17.93	19.83	18.54	18.31
	標準偏差	2.8350	2.0491	1.8000	1.9322	1.7174	1.7898
CL/F (L/h)	平均値	1650	1025	806.7	576.4	443.6	231.3
	標準偏差	832.29	470.40	265.33	375.15	305.59	79.580
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	平均値	10.62	18.02	20.52	21.02	19.88	17.87
	標準偏差	2.8848	2.2140	1.9019	2.7308	2.2924	2.2111

治験総括報告書 Table 11.a（5.3.3.1-1）を一部改変

2）TAK-385 未変化体の用量比例性評価

TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} の用量比例性について、べき回帰モデル（$y=A \cdot Dose^{B}$）により検討した結果を表 2.7.6.1-9 に示した。

C_{max} 及び AUC_{∞} と投与量の関連性について検討したべき回帰モデルの結果から、回帰係数（B）の点推定値（両側 95%信頼区間）は C_{max} で 1.433（[1.320, 1.546]）、AUC_{∞} で 1.424（[1.335, 1.513]）であった。

以上より、本剤を単回投与したときの TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} は、投与量の増加に伴い増加することが示され、これらの増加の程度は用量比をわずかに上回っていた。

表 2.7.6.1-9　TAK-385 未変化体の用量比例性評価〔単回投与（ステップ 1～6）〕（薬物動態データの解析対象集団）

従属変数	$y=A \cdot Dose^B$	点推定値	両側 95%信頼区間		両側 90%信頼区間	
			下限	上限	下限	上限
C_{max} (ng/mL)	A	0.063	0.046	0.088	0.048	0.083
	B	1.433	1.320	1.546	1.339	1.527
AUC_{∞} (h*ng/mL)	A	0.589	0.456	0.761	0.476	0.729
	B	1.424	1.335	1.513	1.350	1.498

治験総括報告書 Table 11.d、Table 11.e（5.3.3.1-1）を一部改変

3）TAK-385 未変化体の尿中排泄率

本剤 1、5、10、20、40 又は 80 mg を絶食下で単回経口投与したときの TAK-385 未変化体について、投与 48 時間後までの累積尿中排泄率は 0.7847%～3.363%（平均値）と極めて低かった。

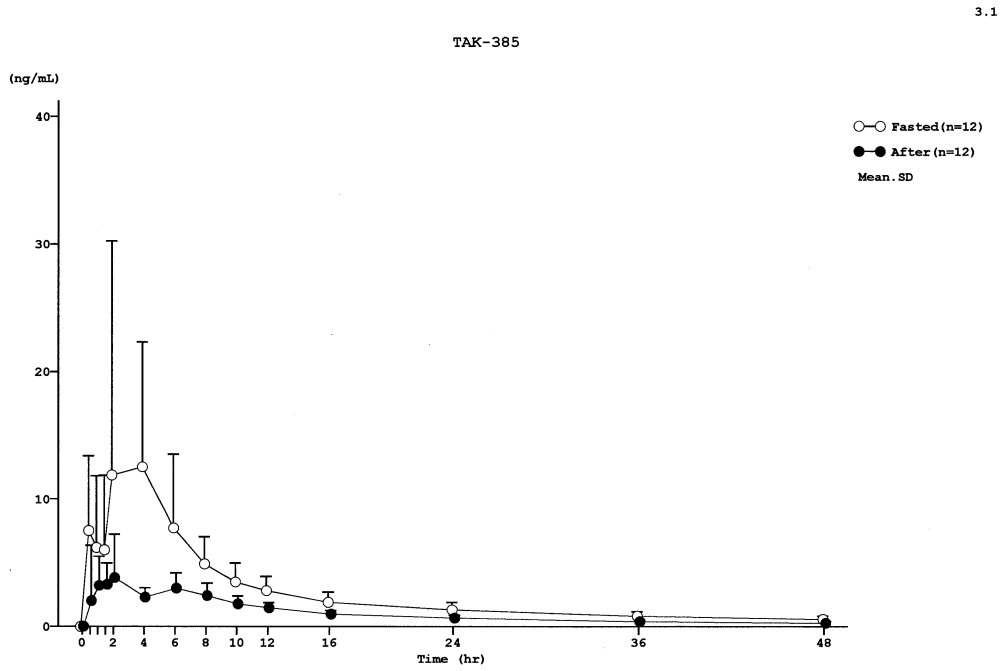
(2) クロスオーバー（ステップ 7）

1）TAK-385 未変化体の薬物動態

本剤 40 mg を絶食下又は食後にそれぞれ単回投与したときの TAK-385 未変化体について、平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-2 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.1-10 に示した。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、食後投与と比較して絶食下投与で高かった。

本剤 40 mg を単回投与したときの t_{max} の中央値は、絶食下投与では 4.0 時間、食後投与では 2.0 時間であり、絶食下投与と比較して食後投与で短かった。$t_{1/2z}$ の平均値は、絶食下投与では 19.03 時間、食後投与では 18.22 時間と同程度であった。



治験総括報告書 Figure 11.j（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.6.1-2　TAK-385 の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）
〔クロスオーバー（ステップ 7a 及び 7b）〕（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.1-10　TAK-385 の薬物動態学的パラメータ〔クロスオーバー（ステップ 7a 及び 7b）〕
（薬物動態データの解析対象集団）

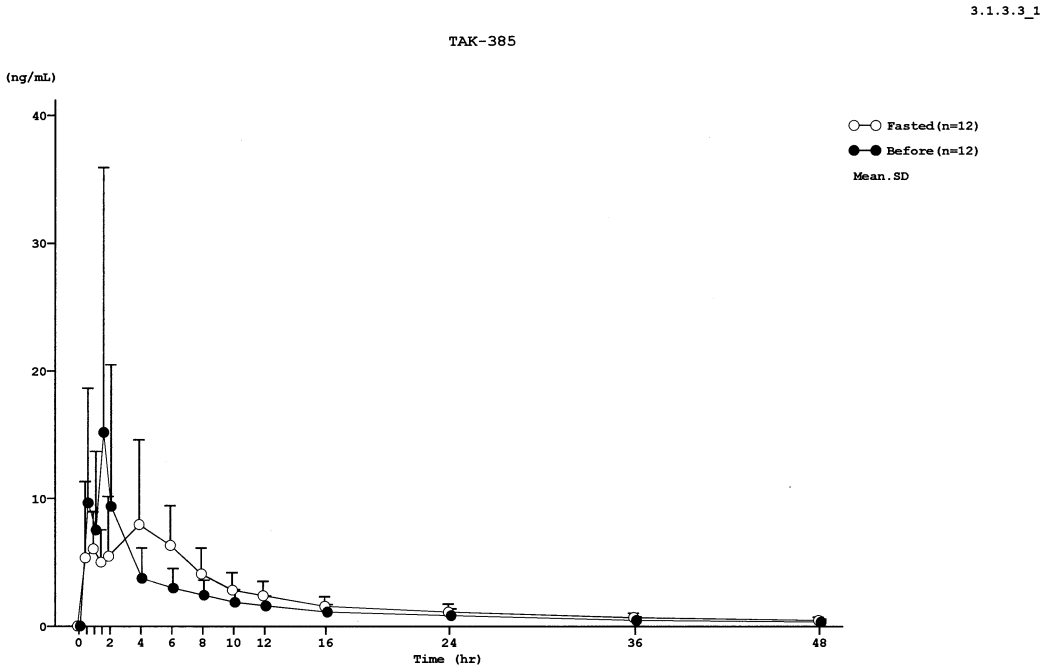
		TAK-385 40 mg	
		絶食下投与	食後投与
パラメータ（単位）	カテゴリ	(n=12)	(n=12)
AUC_{48}	平均値	129.0	52.18
(h*ng/mL)	標準偏差	64.569	16.874
AUC_{last}	平均値	129.0	52.18
(h*ng/mL)	標準偏差	64.569	16.874
C_{max}	平均値	19.57	5.765
(ng/mL)	標準偏差	17.513	4.3886
t_{max}	中央値	4.00	2.00
(h)	最小値, 最大値	0.5, 6.0	0.5, 8.0
AUC_{∞}	平均値	145.1	60.11
(h*ng/mL)	標準偏差	70.493	19.776
$t_{1/2z}$	平均値	19.03	18.22
(h)	標準偏差	1.9316	2.5048
CL/F	平均値	346.8	734.8
(L/h)	標準偏差	172.48	243.31
$MRT_{\infty,ev}$	平均値	19.44	21.84
(h)	標準偏差	3.2106	2.5511

治験総括報告書 Table 11.f（5.3.3.1-1）を一部改変

本剤 40 mg を絶食下又は食前にそれぞれ単回投与したときの TAK-385 未変化体について、平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-3 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.1-11 に示した。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度は絶食下投与と比較して食前投与で高かったが、AUC_{48} は絶食下投与と比較して食前投与で低かった。

本剤 40 mg を単回投与したときの t_{max} の中央値は、絶食下投与では 4.0 時間、食前投与では 0.75 時間であり、絶食下投与と比較して食前投与で短かった。$t_{1/2z}$ の平均値は、絶食下投与では 19.84 時間、食前投与では 19.62 時間と同程度であった。



治験総括報告書 Figure 11.k（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.6.1-3　TAK-385 の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）
〔クロスオーバー（ステップ 7c 及び 7d）〕（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.1-11　TAK-385 の薬物動態学的パラメータ〔クロスオーバー（ステップ 7c 及び 7d）〕
（薬物動態データの解析対象集団）

		TAK-385 40 mg	
		絶食下投与	食前投与
パラメータ（単位）	カテゴリ	(n=12)	(n=12)
AUC_{48}	平均値	97.51	78.96
(h*ng/mL)	標準偏差	51.296	51.419
AUC_{last}	平均値	97.51	78.96
(h*ng/mL)	標準偏差	51.296	51.419
C_{max}	平均値	10.20	20.53
(ng/mL)	標準偏差	5.8995	19.390
t_{max}	中央値	4.00	0.75
(h)	最小値, 最大値	0.5, 6.0	0.5, 6.0
AUC_{∞}	平均値	111.9	89.45
(h*ng/mL)	標準偏差	57.680	56.158
$t_{1/2z}$	平均値	19.84	19.62
(h)	標準偏差	2.9072	4.4126
CL/F	平均値	441.2	584.3
(L/h)	標準偏差	200.99	273.66
$MRT_{\infty,ev}$	平均値	21.25	20.20
(h)	標準偏差	2.8978	5.3806

治験総括報告書 Table 11.g（5.3.3.1-1）を一部改変

2）本剤単回投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響

本剤 40 mg を食後又は食前に単回投与したときの、TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響を分散分析により検討した結果を、それぞれ表 2.7.6.1-12 及び表 2.7.6.1-13 に示した。

本剤 40 mg 食後投与の絶食下投与に対する調整済み幾何平均値の比（食後投与／絶食下投与、以下同様）の両側 90%信頼区間は、AUC_{48} が 0.343～0.550、C_{max} が 0.192～0.516 であり、いずれも生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲外であった。

本剤 40 mg 食前投与の絶食下投与に対する調整済み幾何平均値の比（食前投与／絶食下投与、以下同様）の両側 90%信頼区間は、AUC_{48} が 0.623～0.956、C_{max} が 1.000～2.387 であり、いずれも生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲外であった。

以上より、TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、食事の影響を受けることが示唆された。

表 2.7.6.1-12　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響（本剤 40 mg 食後投与）
（薬物動態データの解析対象集団）

	調整済み幾何平均値				
投与量	食後投与	絶食下投与	比	比の	比の
パラメータ（単位）	(T)	(R)	(T/R)	両側 90%信頼区間	両側 95%信頼区間
TAK-385 40 mg	n=12	n=12			
AUC_{48} (h*ng/mL)	49.750	114.535	0.434	(0.343, 0.550)	(0.325, 0.581)
AUC_{last} (h*ng/mL)	49.750	114.535	0.434	(0.343, 0.550)	(0.325, 0.581)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	57.202	129.504	0.442	(0.351, 0.556)	(0.333, 0.586)
C_{max} (ng/mL)	4.706	14.941	0.315	(0.192, 0.516)	(0.172, 0.577)

治験総括報告書 Table 11.h、Table 11.i、Table 11.j、Table 11.k（5.3.3.1-1）から引用

表 2.7.6.1-13　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響（本剤 40 mg 食前投与）
（薬物動態データの解析対象集団）

投与量 パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値 食前投与 (T)	 絶食下投与 (R)	比 (T/R)	比の 両側 90%信頼区間	比の 両側 95%信頼区間
TAK-385 40 mg	n=12	n=12			
AUC_{48} (h*ng/mL)	67.305	87.221	0.772	(0.623, 0.956)	(0.593, 1.004)
AUC_{last} (h*ng/mL)	67.305	87.221	0.772	(0.623, 0.956)	(0.593, 1.004)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	77.229	100.283	0.770	(0.628, 0.945)	(0.599, 0.990)
C_{max} (ng/mL)	13.685	8.856	1.545	(1.000, 2.387)	(0.905, 2.637)

治験総括報告書 Table 11.l、Table 11.m、Table 11.n、Table 11.o（5.3.3.1-1）から引用

3）TAK-385 未変化体の尿中排泄率

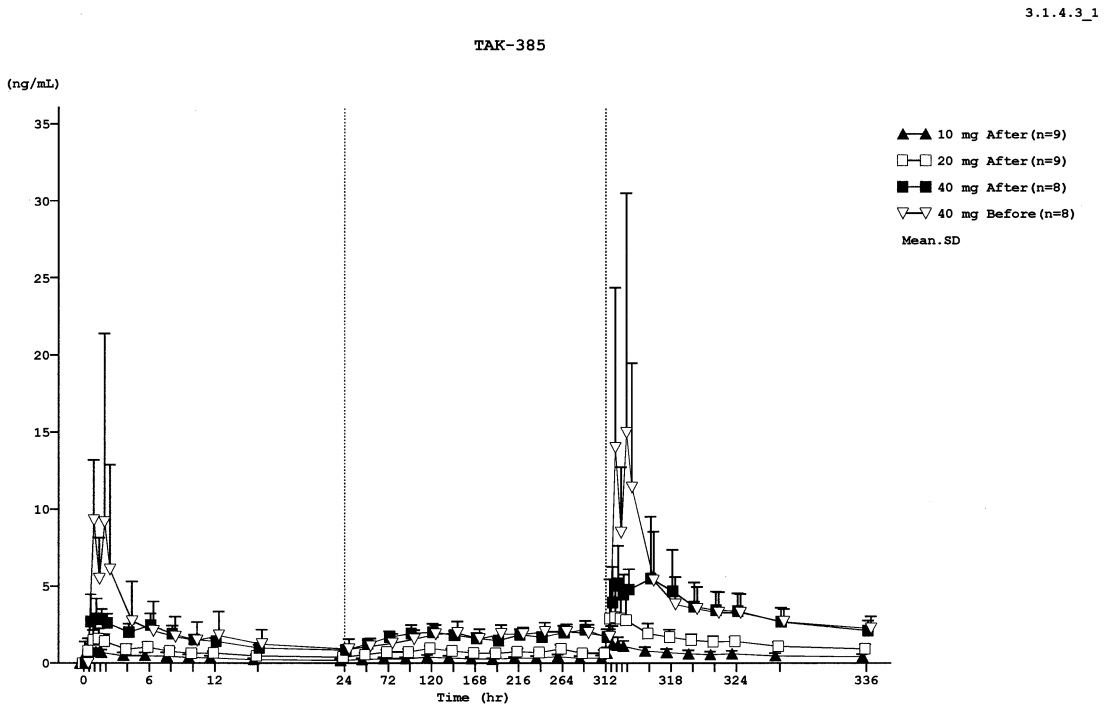
本剤 40 mg を絶食下又は食後にそれぞれ単回投与したときの TAK-385 未変化体について、投与 48 時間後までの尿中排泄率の平均値は、絶食下投与で 2.195%、食後投与で 0.9216%であり、食後投与と比較して絶食下投与で高かった。また、本剤 40 mg を絶食下又は食前にそれぞれ単回投与したときの TAK-385 未変化体について、投与 48 時間後までの尿中排泄率の平均値は、絶食下投与で 1.743%、食前投与で 1.346%であり、食前投与と比較して絶食下投与でわずかに高かった。

(3) 反復投与（ステップ 8～11）

1）TAK-385 未変化体の薬物動態

本剤 10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの TAK-385 未変化体について、平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-4 に、Day 1 及び Day 14 の薬物動態学的パラメータをそれぞれ表 2.7.6.1-14 及び表 2.7.6.1-15 に示した。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、ほぼ投与量の増加に応じて増加した。Day 1 の t_{max} の中央値は、食後投与では 1.0～1.5 時間、食前投与では 0.5 時間であった。$t_{1/2z}$ の平均値は 12.50～18.05 時間であった。Day 14 では、平均血漿中濃度の推移は Day 1 と同様であったが、C_{max} 及び AUC は Day 1 と比較して高かった。また、本剤 40 mg を投与したときの TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、Day 1 及び Day 14 のいずれでも、食後投与と比較して食前投与で高かった。



治験総括報告書 Figure 11.n（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.6.1-4　TAK-385 の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）〔反復投与（ステップ 8～11）〕（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.1-14　TAK-385 の薬物動態学的パラメータ〔反復投与（ステップ 8～11）（Day 1）〕（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）	カテゴリ	TAK-385 10 mg/ 食後投与 (n=9)	TAK-385 20 mg/ 食後投与 (n=9)	TAK-385 40 mg/ 食後投与 (n=8)	TAK-385 40 mg/ 食前投与 (n=8)
AUC_{τ} (h*ng/mL)	平均値	8.772	17.17	36.98	52.18
	標準偏差	3.7015	3.0261	5.4722	41.773
AUC_{last} (h*ng/mL)	平均値	8.772	17.17	36.98	52.18
	標準偏差	3.7015	3.0261	5.4722	41.773
C_{max} (ng/mL)	平均値	1.037	1.836	3.775	13.90
	標準偏差	0.57784	0.62790	0.95137	10.564
t_{max} (h)	中央値	1.50	1.50	1.00	0.50
	最小値, 最大値	0.5, 4.0	0.5, 6.0	0.5, 6.0	0.5, 1.5
AUC_{∞} (h*ng/mL)	平均値	12.16	28.69	53.59	72.30
	標準偏差	5.7413	8.0372	13.448	49.251
$t_{1/2z}$ (h)	平均値	12.50	18.05	12.92	16.01
	標準偏差	3.0084	8.6700	2.9092	5.1135
CL/F (L/h)	平均値	989.0	747.8	780.0	722.4
	標準偏差	443.81	217.53	157.61	374.01
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	平均値	17.91	26.07	19.43	20.04
	標準偏差	4.0827	12.477	4.0781	6.2687

治験総括報告書 Table 11.p（5.3.3.1-1）を一部改変

表 2.7.6.1-15　TAK-385 の薬物動態学的パラメータ〔反復投与（ステップ 8～11）（Day 14）〕
（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）	カテゴリ	TAK-385 10 mg/ 食後投与 (n=9)	TAK-385 20 mg/ 食後投与 (n=9)	TAK-385 40 mg/ 食後投与 (n=8)	TAK-385 40 mg/ 食前投与 (n=8)
AUC_τ	平均値	14.99	35.76	82.60	100.5
(h*ng/mL)	標準偏差	4.6917	10.775	27.852	44.178
C_{max}	平均値	1.546	3.811	7.996	20.95
(ng/mL)	標準偏差	1.0987	1.8778	3.5102	15.447
t_{max}	中央値	1.50	1.50	1.25	1.00
(h)	最小値, 最大値	0.5, 2.0	0.5, 4.0	0.5, 6.0	0.5, 2.0
$t_{1/2z}$	平均値	21.60	23.70	19.24	24.60
(h)	標準偏差	8.9571	10.942	2.6490	7.4014
CL/F	平均値	722.8	597.8	523.5	498.5
(L/h)	標準偏差	206.69	145.39	135.25	304.52

治験総括報告書 Table 11.q（5.3.3.1-1）を一部改変

2）TAK-385 未変化体の累積係数及び蓄積性評価

累積係数（R_{ac}）及び蓄積性評価（AI）を TAK-385 未変化体の Day 1 及び Day 14 の C_{max}、AUC 及び $t_{1/2z}$ より算出した。TAK-385 未変化体の累積係数（R_{ac}）及び蓄積性評価（AI）を表 2.7.6.1-16 に示した。

食後投与では、$R_{ac(AUC)}$及び $R_{ac(Cmax)}$の平均値はそれぞれ約 1.8～2.2 及び約 1.5～2.1 の範囲であった。また、AI(AUC)の平均値は約 1.3～1.6 の範囲であり、その両側 95%信頼区間はいずれも 1 を含まなかった。

食前投与では、$R_{ac(AUC)}$及び $R_{ac(Cmax)}$の平均値はそれぞれ約 2.2 及び約 1.7 であった。また、AI(AUC)の平均値は約 1.5 であり、その両側 95%信頼区間は 1 を含まなかった。

表 2.7.6.1-16　TAK-385 未変化体の累積係数（R_{ac}）及び蓄積性評価（AI）
（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	TAK-385 投与量／投与条件	要約統計量						両側 95%信頼区間	
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	下限	上限
$R_{ac(AUC)}$	10 mg/食後投与	9	1.788	0.26560	1.37	1.840	2.25	1.584	1.992
	20 mg/食後投与	9	2.066	0.35317	1.53	2.180	2.56	1.794	2.337
	40 mg/食後投与	8	2.244	0.73146	1.71	1.895	3.81	1.632	2.855
	40 mg/食前投与	8	2.186	0.68550	1.09	2.135	3.53	1.613	2.759
$R_{ac(Cmax)}$	10 mg/食後投与	9	1.509	0.46265	0.894	1.360	2.22	1.154	1.865
	20 mg/食後投与	9	2.092	0.64929	0.876	2.060	3.06	1.593	2.591
	40 mg/食後投与	8	2.121	0.71736	1.21	2.175	3.51	1.522	2.721
	40 mg/食前投与	8	1.742	1.3391	0.614	1.067	3.75	0.6225	2.862
AI(AUC)	10 mg/食後投与	9	1.328	0.27417	0.928	1.370	1.72	1.117	1.539
	20 mg/食後投与	9	1.291	0.36835	0.774	1.270	1.98	1.008	1.575
	40 mg/食後投与	8	1.580	0.58116	1.15	1.405	2.97	1.094	2.066
	40 mg/食前投与	8	1.509	0.41006	0.884	1.385	2.08	1.166	1.852
$AI(t_{1/2z})$	10 mg/食後投与	9	1.787	0.78494	1.07	1.450	3.22	1.183	2.390
	20 mg/食後投与	9	1.390	0.49774	0.766	1.240	2.20	1.008	1.773
	40 mg/食後投与	8	1.553	0.40429	1.09	1.510	2.36	1.215	1.890
	40 mg/食前投与	8	1.671	0.70963	0.870	1.625	3.13	1.078	2.264

治験総括報告書 Table 11.r（5.3.3.1-1）から引用
$R_{ac(AUC)}$　：AUC_{τ}(Day 14)/AUC_{τ}(Day 1)
$R_{ac(Cmax)}$　：C_{max}(Day 14)/C_{max}(Day 1)
AI(AUC)　：AUC_{τ}(Day 14)/AUC_{∞}(Day 1)
$AI(t_{1/2z})$　：$t_{1/2z}$(Day 14)/$t_{1/2z}$(Day 1)

3）TAK-385 未変化体の用量比例性評価

TAK-385 未変化体の Day 1 及び Day 14 の C_{max} 及び AUC の用量比例性について、べき回帰モデル（$y=A\cdot Dose^{B}$）により検討した結果を表 2.7.6.1-17 に示した。

Day 1 の C_{max} と投与量の関連性及び AUC_{∞} と投与量の関連性について検討したべき回帰モデルの結果から、回帰係数（B）の点推定値（両側 95%信頼区間）は C_{max} で 0.995（[0.724, 1.267]）、AUC_{∞} で 1.125（[0.878, 1.372]）であった。

Day 14 では、回帰係数（B）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、C_{max} 及び AUC_{τ} でそれぞれ 1.239（[0.908, 1.570]）及び 1.230（[1.025, 1.436]）であった。

表 2.7.6.1-17　TAK-385 未変化体の用量比例性評価〔反復投与（ステップ 8～11）〕
（薬物動態データの解析対象集団）

【Day 1】

従属変数	$y=A\cdot Dose^B$	点推定値	両側 95%信頼区間		両側 90%信頼区間	
			下限	上限	下限	上限
C_{max} (ng/mL)	A	0.092	0.040	0.208	0.046	0.181
	B	0.995	0.724	1.267	0.770	1.220
AUC_∞ (h*ng/mL)	A	0.868	0.412	1.831	0.468	1.612
	B	1.125	0.878	1.372	0.921	1.330

【Day 14】

従属変数	$y=A\cdot Dose^B$	点推定値	両側 95%信頼区間		両側 90%信頼区間	
			下限	上限	下限	上限
C_{max} (ng/mL)	A	0.079	0.029	0.216	0.035	0.182
	B	1.239	0.908	1.570	0.964	1.513
AUC_τ (h*ng/mL)	A	0.853	0.459	1.587	0.510	1.428
	B	1.230	1.025	1.436	1.060	1.401

治験総括報告書 Table 11.u、Table 11.v、Table 11.w、Table 11.x（5.3.3.1-1）を一部改変

4）TAK-385 未変化体の尿中排泄率

本剤 10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回 14 日間、食後に反復投与したときの TAK-385 未変化体について、投与 336 時間後までの尿中排泄率の平均値は 1.013%～1.436%と極めて低かった。また、本剤 40 mg を 1 日 1 回 14 日間、食前に反復投与したときの TAK-385 未変化体について、投与 336 時間後までの尿中排泄率の平均値は 1.886%と極めて低かった。

2.7.6.1.2.3 薬力学的作用の解析

（1）単回投与（ステップ 1～6）

本剤 1、5、10、20、40 又は 80 mg を絶食下で単回経口投与したときの LH、FSH、E_2、プロゲステロン、GH、PRL 及び TSH の血清中濃度並びに ACTH の血漿中濃度を測定した。単回投与（ステップ 1～6）では、被験者間で治験薬投与開始時の月経周期を合わせていない。

LH、FSH、E_2 及びプロゲステロンの血清中濃度は、プラセボ投与と比較して本剤投与で低い傾向がみられ、本剤投与量の増加に伴い概ね低下した。GH、PRL 及び TSH の血清中濃度並びに ACTH の血漿中濃度は、本剤投与による影響はみられなかった。

（2）反復投与（ステップ 8～11）

本剤 10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの LH、FSH、E_2、プロゲステロン、GH、PRL 及び TSH の血清中濃度並びに ACTH の血漿中濃度を測定した。反復投与（ステップ 8～11）では、被験者間で治験薬投与開始時の月経周期を合わせた。

LH の血清中濃度は、本剤 20 mg 群以外の本剤群では、投与 1 日以内に低下し、その後もベースライン値よりも低く、プラセボ群と比較して低かった。本剤 20 mg 群の 1 例では、投与 168 時間付近で LH の血清中濃度の急激な上昇がみられた。

FSH の血清中濃度は、本剤 40 mg 群では、食後投与及び食前投与のいずれでも、投与 1 日以内に低下し、その後も治験期間中はベースライン値よりも低かった。

E_2 の血清中濃度は、本剤 20 mg 群以外の本剤群では、投与 1 日以内に低下し、その後も治験期間中はベースライン値よりも低かった。本剤 20 mg 群の 1 例では、投与 96～168 時間で

E_2 の血清中濃度は抑制されなかった。本剤 40 mg 群では、食後投与及び食前投与のいずれでも、E_2 の血清中濃度は閉経期の水準よりも低かった。

プロゲステロンの血清中濃度は、本剤群ではプラセボ群と比較して低かった。

GH、PRL 及び TSH の血清中濃度並びに ACTH の血漿中濃度は、本剤投与による影響はみられなかった。

2.7.6.1.2.4 安全性の評価

（1）有害事象

1）単回投与（ステップ 1～6）

単回投与（ステップ 1～6）でみられたすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT ごとにそれぞれ表 2.7.6.1-18 及び表 2.7.6.1-19 に示した。

単回投与（ステップ 1～6）でみられた有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 75.0%（9/12 例）、本剤 1 mg 群で 40.0%（4/10 例）、本剤 5 mg 群で 50.0%（5/10 例）、本剤 10 mg 群で 50.0%（5/10 例）、本剤 20 mg 群で 80.0%（8/10 例）、本剤 40 mg 群で 80.0%（8/10 例）及び本剤 80 mg 群で 40.0%（4/10 例）であった。投与量の増加に応じて発現頻度が上昇する有害事象はなかった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は、不規則月経（本剤 1 mg 群で 1 例、本剤 10 mg 群で 1 例、本剤 20 mg 群で 2 例、本剤 40 mg 群で 4 例及び本剤 80 mg 群で 2 例）、頭痛、腹部不快感及び鼻出血（いずれも本剤 20 mg 群で各 1 例）並びに発疹（本剤 40 mg 群で 1 例）であった。

程度が中等度と判定された有害事象は、本剤 1 mg 群の麦粒腫 1 例であった。本事象は治験薬との因果関係は関連なしと判定された。それ以外の有害事象は、すべて軽度であった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.1-18　有害事象の発現頻度〔単回投与（ステップ 1～6）〕
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (n=12)	TAK-385 1 mg (n=10)	TAK-385 5 mg (n=10)	TAK-385 10 mg (n=10)	TAK-385 20 mg (n=10)	TAK-385 40 mg (n=10)	TAK-385 80 mg (n=10)
有害事象発現例数	9 (75.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	4 (40.0)
感染症および寄生虫症	5 (41.7)	1 (10.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	1 (10.0)
鼻咽頭炎	4 (33.3)	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)
鼻炎	1 (8.3)	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0
毛包炎	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0
麦粒腫	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (8.3)	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
頭痛	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
浮動性めまい	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
鼻漏	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0
咽喉頭不快感	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0
胃腸障害	3 (25.0)	2 (20.0)	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
腹痛	1 (8.3)	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
下痢	2 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
腹部不快感	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
下腹部痛	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
血便排泄	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
悪心	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
背部痛	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (25.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	2 (20.0)
不規則月経	3 (25.0)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	2 (20.0)
月経困難症	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0
月経前症候群	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (8.3)	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0
胸部不快感	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
熱感	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)

治験総括報告書 Section 16.1.9_2.1.1.1.1（5.3.3.1-1）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]

表 2.7.6.1-19　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
〔単回投与（ステップ 1～6）〕（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (n=12)	TAK-385 1 mg (n=10)	TAK-385 5 mg (n=10)	TAK-385 10 mg (n=10)	TAK-385 20 mg (n=10)	TAK-385 40 mg (n=10)	TAK-385 80 mg (n=10)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	6 (50.0)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	2 (20.0)
神経系障害	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
頭痛	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
胃腸障害	2 (16.7)	0	0	0	1 (10.0)	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
腹痛	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
発疹	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
生殖系および乳房障害	3 (25.0)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	2 (20.0)
不規則月経	3 (25.0)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	2 (20.0)
全身障害および投与局所様態	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
熱感	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0

治験総括報告書 Section 16.1.9_2.1.1.1.4（5.3.3.1-1）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]

2）クロスオーバー（ステップ 7）

ステップ 7a 及び 7b でみられたすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT ごとにそれぞれ表 2.7.6.1-20 及び表 2.7.6.1-21 に示した。ステップ 7c 及び 7d でみられたすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT ごとにそれぞれ表 2.7.6.1-22 及び表 2.7.6.1-23 に示した。

ステップ 7a 及び 7b でみられた有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 絶食下投与群で 25.0%（3/12 例）及び本剤 40 mg 食後投与群で 8.3%（1/12 例）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、不規則月経（本剤 40 mg 絶食下投与群で 1 例）であった。

ステップ 7c 及び 7d でみられた有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 絶食下投与群で 25.0%（3/12 例）及び本剤 40 mg 食前投与群で 25.0%（3/12 例）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、不規則月経（本剤 40 mg 絶食下投与群で 3 例及び本剤 40 mg 食前投与群で 2 例）及び熱感（本剤 40 mg 食前投与群で 1 例）であった。

クロスオーバー（ステップ 7）で発現した有害事象の程度は、いずれも軽度であった。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.1-20　有害事象の発現頻度〔クロスオーバー（ステップ 7a 及び 7b）〕（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	絶食下投与 (n=12)	食後投与 (n=12)
有害事象発現例数	3 (25.0)	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	1 (8.3)	0
鼻咽頭炎	1 (8.3)	0
神経系障害	1 (8.3)	1 (8.3)
頭痛	1 (8.3)	1 (8.3)
腎および尿路障害	1 (8.3)	0
出血性膀胱炎	1 (8.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (8.3)	0
不規則月経	1 (8.3)	0

治験総括報告書 Section 16.1.9_2.1.2.1.1（5.3.3.1-1）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]

表 2.7.6.1-21　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〔クロスオーバー（ステップ 7a 及び 7b）〕（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	絶食下投与 (n=12)	食後投与 (n=12)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	1 (8.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (8.3)	0
不規則月経	1 (8.3)	0

治験総括報告書 Section 16.1.9_2.1.2.1.4（5.3.3.1-1）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]

表 2.7.6.1-22　有害事象の発現頻度〔クロスオーバー（ステップ 7c 及び 7d）〕（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	絶食下投与 (n=12)	食前投与 (n=12)
有害事象発現例数	3 (25.0)	3 (25.0)
生殖系および乳房障害	3 (25.0)	2 (16.7)
不規則月経	3 (25.0)	2 (16.7)
全身障害および投与局所様態	0	1 (8.3)
熱感	0	1 (8.3)

治験総括報告書 Section 16.1.9_2.1.3.1.1（5.3.3.1-1）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]

表 2.7.6.1-23　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
〔クロスオーバー（ステップ 7c 及び 7d）〕（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	絶食下投与 (n=12)	食前投与 (n=12)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	3 (25.0)	3 (25.0)
生殖系および乳房障害	3 (25.0)	2 (16.7)
不規則月経	3 (25.0)	2 (16.7)
全身障害および投与局所様態	0	1 (8.3)
熱感	0	1 (8.3)

治験総括報告書 Section 16.1.9_2.1.3.1.4（5.3.3.1-1）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]

3）反復投与（ステップ 8～11）

反復投与（ステップ 8～11）でみられたすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT ごとにそれぞれ表 2.7.6.1-24 及び表 2.7.6.1-25 に示した。

反復投与（ステップ 8～11）でみられた有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 91.7%（11/12 例）、本剤 10 mg 食後投与群で 100.0%（9/9 例）、本剤 20 mg 食後投与群で 100.0%（9/9 例）、本剤 40 mg 食後投与群で 100.0%（9/9 例）及び本剤 40 mg 食前投与群で 100.0%（9/9 例）であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は、不規則月経、不正子宮出血、月経過多、傾眠、血中トリグリセリド増加、熱感、血中カリウム増加、乳房痛、下痢及び頭痛であった。

有害事象の程度はいずれも軽度であった。

ステップ 10 では、本剤 40 mg 食後投与群の 1 例で、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。

死亡、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.1-24　有害事象の発現頻度〔反復投与（ステップ 8～11）〕
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (n=12)	TAK-385 10 mg 食後投与 (n=9)	TAK-385 20 mg 食後投与 (n=9)	TAK-385 40 mg 食後投与 (n=9)	TAK-385 40 mg 食前投与 (n=9)
有害事象発現例数	11 (91.7)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)
感染症および寄生虫症	2 (16.7)	3 (33.3)	1 (11.1)	4 (44.4)	0
鼻咽頭炎	1 (8.3)	0	0	4 (44.4)	0
胃腸炎	0	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0
麦粒腫	1 (8.3)	1 (11.1)	0	0	0
インフルエンザ	0	1 (11.1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (8.3)	0	0	0	0
貧血	1 (8.3)	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (11.1)	0	0
季節性アレルギー	0	0	1 (11.1)	0	0

表 2.7.6.1-24　有害事象の発現頻度〔反復投与（ステップ 8～11）〕
（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=12)	TAK-385 10 mg 食後投与 (n=9)	TAK-385 20 mg 食後投与 (n=9)	TAK-385 40 mg 食後投与 (n=9)	TAK-385 40 mg 食前投与 (n=9)
神経系障害	3 (25.0)	2 (22.2)	0	2 (22.2)	4 (44.4)
頭痛	2 (16.7)	2 (22.2)	0	1 (11.1)	4 (44.4)
傾眠	1 (8.3)	0	0	0	2 (22.2)
感覚鈍麻	1 (8.3)	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	1 (11.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (16.7)	0	0	0	3 (33.3)
咽喉頭疼痛	1 (8.3)	0	0	0	2 (22.2)
咳嗽	1 (8.3)	0	0	0	0
咽喉頭不快感	0	0	0	0	1 (11.1)
胃腸障害	5 (41.7)	3 (33.3)	2 (22.2)	6 (66.7)	1 (11.1)
下痢	1 (8.3)	3 (33.3)	2 (22.2)	4 (44.4)	0
便秘	2 (16.7)	0	0	1 (11.1)	0
腹痛	1 (8.3)	0	1 (11.1)	0	0
上腹部痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (11.1)
悪心	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0
消化不良	1 (8.3)	0	0	0	0
嘔吐	1 (8.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	0	0	1 (11.1)	2 (22.2)
発疹	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
発汗障害	1 (8.3)	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (16.7)	0	0	2 (22.2)	1 (11.1)
筋痛	2 (16.7)	0	0	1 (11.1)	0
背部痛	0	0	0	0	1 (11.1)
四肢痛	0	0	0	1 (11.1)	0
生殖系および乳房障害	2 (16.7)	6 (66.7)	9 (100)	9 (100)	9 (100)
不規則月経	2 (16.7)	6 (66.7)	8 (88.9)	8 (88.9)	8 (88.9)
不正子宮出血	1 (8.3)	0	1 (11.1)	3 (33.3)	4 (44.4)
月経過多	0	0	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (22.2)
乳房痛	0	0	0	0	1 (11.1)
月経前症候群	0	0	1 (11.1)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (8.3)	0	0	0	2 (22.2)
熱感	1 (8.3)	0	0	0	1 (11.1)
胸痛	0	0	0	0	1 (11.1)
臨床検査	4 (33.3)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (16.7)	0	1 (11.1)	0	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
尿中血陽性	1 (8.3)	0	1 (11.1)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	1 (11.1)	0
尿中白血球陽性	1 (8.3)	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1 (11.1)

表 2.7.6.1-24　有害事象の発現頻度〔反復投与（ステップ 8～11）〕
（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=12)	TAK-385 10 mg 食後投与 (n=9)	TAK-385 20 mg 食後投与 (n=9)	TAK-385 40 mg 食後投与 (n=9)	TAK-385 40 mg 食前投与 (n=9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (8.3)	0	0	0	0
挫傷	1 (8.3)	0	0	0	0

治験総括報告書 Section 16.1.9_2.1.4.1.1（5.3.3.1-1）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]

表 2.7.6.1-25　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
〔反復投与（ステップ 8～11）〕（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (n=12)	TAK-385 10 mg 食後投与 (n=9)	TAK-385 20 mg 食後投与 (n=9)	TAK-385 40 mg 食後投与 (n=9)	TAK-385 40 mg 食前投与 (n=9)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	5 (41.7)	7 (77.8)	8 (88.9)	9 (100)	9 (100)
血液およびリンパ系障害	1 (8.3)	0	0	0	0
貧血	1 (8.3)	0	0	0	0
神経系障害	1 (8.3)	0	0	0	2 (22.2)
傾眠	1 (8.3)	0	0	0	2 (22.2)
頭痛	0	0	0	0	1 (11.1)
胃腸障害	0	1 (11.1)	0	0	0
下痢	0	1 (11.1)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (16.7)	6 (66.7)	8 (88.9)	9 (100)	9 (100)
不規則月経	2 (16.7)	6 (66.7)	8 (88.9)	8 (88.9)	8 (88.9)
不正子宮出血	1 (8.3)	0	1 (11.1)	3 (33.3)	4 (44.4)
月経過多	0	0	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (22.2)
乳房痛	0	0	0	0	1 (11.1)
全身障害および投与局所様態	1 (8.3)	0	0	0	1 (11.1)
熱感	1 (8.3)	0	0	0	1 (11.1)
臨床検査	1 (8.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	1 (11.1)	0

治験総括報告書 Section 16.1.9_2.1.4.1.4（5.3.3.1-1）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]

（2）臨床検査値

血液生化学検査では、反復投与（ステップ 8～11）で、血中クレアチンホスホキナーゼ増加がプラセボ群 2 例及び本剤 20 mg 食後投与群 1 例でそれぞれ 1 件、血中トリグリセリド増加が本剤 10 mg 食後投与群 1 例及び本剤 20 mg 食後投与群 1 例でそれぞれ 1 件、血中カリウム増加が本剤 40 mg 食後投与群 1 例で 1 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加がプラセボ群 1 例で 1 件発現した。いずれも程度は軽度であった。血中カリウム増加では、治験薬の投与を中止した。血中トリグリセリド増加及び血中カリウム増加以外は、本剤との因果関係は否定された。

尿検査では、単回投与（ステップ 1～6）で、尿中血陽性が本剤 80 mg 群 1 例で 1 件、反復投与（ステップ 8～11）で、尿中血陽性が本剤 20 mg 食後投与群 1 例で 2 件及びプラセボ群 1 例で 1 件、尿中蛋白陽性が本剤 40 mg 食前投与群 1 例で 1 件、尿中白血球陽性がプラセボ群 1 例で 1 件発現した。いずれも程度は軽度であった。

その他の臨床検査では、臨床的に意味のある変化はみられなかった。

（3）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

本治験では、バイタルサイン、体重を含む身体所見及び心電図所見に異常はみられなかった。

2.7.6.1.3 結論

安全性について、日本人の閉経前健康成人女性を対象に、本剤を 1～80 mg の範囲で単回投与及び本剤を 10～40 mg の範囲で 14 日間反復投与したときの忍容性は良好であった。

薬物動態について、本剤を 1～80 mg の範囲で絶食下で投与したときの TAK-385 未変化体の薬物動態は用量比を上回る増加を示したが、本剤を 10～40 mg の範囲で食後に投与したときは用量比例性がみられた。本剤の 14 日間の反復投与では体内への蓄積性がみられたが、TAK-385 未変化体の血漿中濃度は 7 日以内に定常状態に達した。TAK-385 未変化体の尿中排泄率は、3.5%未満であった。食事の摂取により、TAK-385 未変化体の血漿中濃度は低下した。

薬力学的作用について、本剤の投与により、LH、E_2、FSH 及びプロゲステロンの血清中濃度は低下した。本剤の 14 日間の反復投与では、E_2 の血清中濃度は閉経期の水準よりも低かった。

2.7.6.2 海外第 1 相 QT/QTc 評価試験（106 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-2（評価）

2.7.6.2.1 試験方法

2.7.6.2.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	健康成人を対象として、TAK-385 の心室再分極に及ぼす影響について検討する無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性（モキシフロキサシン、非盲検）対照、4 群、並行群間試験
治験の目的	主目的： 健康成人を対象として、TAK-385（以下、本剤）を単回経口投与したときの心室再分極の指標である QT/QTc 間隔に及ぼす影響をプラセボと比較する。 副目的： · 本剤 60 及び 360 mg を単回投与したときの TAK-385 未変化体の薬物動態プロファイルを検討する。 · 健康成人に本剤 60 及び 360 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 · 健康成人にモキシフロキサシン 400 mg を単回投与したときの QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検出し、本試験の分析感度を確立する。
治験の種類	第 1 相、QT/QTc 試験
治験デザイン	本治験は、健康成人に本剤 60 及び 360 mg を単回投与したときの、QT/QTc 間隔及びその他の心電図パラメータに及ぼす影響を評価する第 1 相、二重盲検（モキシフロキサシンは非盲検）、無作為化、プラセボ及び陽性対照、並行群間試験である。陽性対照はモキシフロキサシン 400 mg 単回投与とした。 被験者を、本剤 60 mg 群（二重盲検）、本剤 360 mg 群（二重盲検）、プラセボ群（二重盲検）、モキシフロキサシン 400 mg 群（非盲検）に 1:1:1:1 の割合で無作為割付し、Day 2 に治験薬を投与した。性別を割付因子とした。全例、Day 1 にプラセボを投与した。 治験期間は約 62 日とし、スクリーニング期（Day -28～Day -2）、入院（Day -1）、プラセボ投与〔Day 1（ベースライン）〕、治験薬投与（Day 2）、終了時（Day 3）及び電話による追跡調査（治験薬最終投与後 30 ± 2 日）からなった。 治験薬を、朝、240 mL の水と共に投与した。Day 1 及び Day 2 ともに、投与 10 時間以上前から投与 4 時間後まで絶食とした。なお、治験薬投与前後 1 時間を除き、水の摂取は可能とした。 本剤の薬物動態は、TAK-385 未変化体の血漿中濃度に基づき評価した。Day 2 の治験薬投与前から投与後 23.5 時間までに採取した検体を用いた。 薬力学的作用は、Day 1 のプラセボ及び Day 2 の治験薬投与前並びに投与後 23.5 時間までに得られた心電図結果に基づき評価した。QT 間隔は、Fridericia 補正法（QTcF）、Bezett 補正法（QTcB）及び被験者ごとの補正法（QTcI）を用いて補正した。 安全性は、有害事象、臨床検査成績、バイタルサイン、心電図及び身体所見に基づき評価した。
対象	1. 対象 健康成人男女 2. 選択基準 以下の基準のすべてを満たす者を対象とした。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師が判断した者 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書及びその他の必要な個人情報の使用許諾に、被験者又は代諾者（該当する場合）による署名及び日付記入ができる者 (3) 健康成人男女 (4) スクリーニング時及び Day 1 のプラセボ投与時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者 (5) スクリーニング時の体重が 45 kg 以上、体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	(6) 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ、避妊治療を受けていない Sexually active な男性の場合、同意取得時から治験期間を通して、最終投与 30 日後まで、適切な避妊の実施に同意する者 (7) 避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、Sexually active な妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験期間を通して、最終投与 30 日後まで、日常的に適切な避妊の実施に同意する者 (8) 臨床検査結果（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を含む）が基準値範囲内の者。基準値範囲外の項目が認められた場合、治験責任医師により臨床的に問題ないと判断され、除外基準に抵触していなければ、治験責任医師の判断で組入れ可能とした。 (9) プラセボ投与（Day 1）の 72 時間前から終了時まで、激しい運動を控える意思がある者 (10) スクリーニング時に甲状腺刺激ホルモン及び副腎皮質刺激ホルモンが基準値範囲内の者 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 入院（Day -1）前 45 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 (2) 過去に治験で本剤の投与を受けたことがある者 (3) 2 年以上無月経で卵胞刺激ホルモン値が閉経後の基準値範囲内の女性 (4) 治験実施医療機関の従業員、その家族、又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：配偶者、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制の下に同意するおそれがある者 (5) モキシフロキサシン又は他のキノロン系抗菌薬若しくは本剤の組成に対して過敏症の既往がある者 (6) スクリーニング来院前 1 年以内に、薬物濫用（不法な薬物の使用と定義する）又はアルコール濫用（1 日 4 杯を超える定期的又は毎日の飲酒）の既往がある者、又は治験期間中、アルコール摂取及び薬物使用をやめる意思のない者 (7) スクリーニング時又は入院時（Day -1）に、安静時心拍数が同一 visit で 2 回連続して基準値範囲（45～100 bpm）外の者 (8) スクリーニング時の心電図で以下のいずれかの異常が認められた者。 · 第 2 度又は第 3 度房室ブロック · PR>220 msec、QRS>120 msec 又は QTcF>450 msec · 洞調律以外の調律 (9) 入院（Day -1）前 2 年以内に心疾患の既往がある者。心疾患は以下を含むが、これらに限らない。 先天性 QT 延長症候群、狭心症、心筋虚血又は梗塞、うっ血性心不全、不整脈、心筋炎、労作性胸痛又は呼吸困難、電解質異常（低カリウム血症／高カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低リン血症）、心筋症、失神、てんかん、冠動脈形成術又はバイパス術、一過性脳虚血発作、臨床的に問題となる心電図異常、New York Heart Association Functional 分類 III 度又は IV 度、脳血管発作 (10) QT 延長症候群の家族歴がある者 (11) スクリーニング時又は入院時（Day -1）に、起立時血圧〔仰臥位と立位（1 分間）での収縮期血圧の差に基づく〕25 mmHg 以上の者 (12) スクリーニング時又は入院時（Day -1）の仰臥位収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は 90 mmHg 以下、若しくは仰臥位拡張期血圧が 90 mmHg 以上又は 50 mmHg 以下で持続する者。仰臥位血圧は 5 分間隔で 2 回測定することとした。 (13) 治験期間中に激しい運動を計画している者 (14) スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体のいずれかが陽性又はヒト免疫不全ウイルス感染の既往がある者 (15) 入院（Day -1）前 30 日以内に、臨床的に問題となる急性疾患がある者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(16) 問題となる代謝疾患（糖尿病、高コレステロール血症又は脂質異常症を含む）、内分泌系障害、血液疾患、肺疾患、心血管系疾患、胃腸疾患、神経疾患、リウマチ性疾患、皮膚及び皮下組織疾患、感染症、肝疾患、腎疾患、泌尿器疾患、免疫疾患、精神又は気分障害（自殺企図歴を含む）の既往若しくは臨床所見のある者、又は薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある吸収障害又は外科的処置の既往がある者
(17) 入院時（Day -1）の電解質が基準値範囲外の者
(18) 入院（Day -1）前 6 ヵ月以内に腹部手術（腹腔鏡下胆嚢摘出術又は単純な虫垂切除術を除く）、胸部手術又は末梢血管以外の血管手術の既往がある者
(19) 治験薬投与開始（Day 1）前に 5 年以上寛解していない癌の既往がある者（基底細胞癌又はステージ 1 の皮膚の扁平上皮癌を除く）
(20) スクリーニング時又は入院時（Day -1）の尿検査で薬物又はアルコールの濫用が陽性である者
(21) 入院（Day -1）前 6 ヵ月以内にホルモン放出型子宮内避妊器具を装着又は除去した者
(22) 入院（Day -1）前 6 ヵ月以内にゴナドトロピン放出ホルモン製剤を使用した者
(23) 入院（Day -1）前 6 ヵ月以内にニコチン含有製品（巻きたばこ、パイプ、葉巻、噛みたばこ、ニコチンパッチ又はニコチンガムを含むがその限りではない）を使用した者、又は治験期間中にこれらの製品を控える意思がない者、若しくはスクリーニング時又は入院時（Day -1）にコチニン検査が陽性の者
(24) 併用禁止薬及び併用禁止製品として設定している薬剤、サプリメント又は食品（下表参照）を使用した者
<table>
<tr><th>入院（Day -1）前 6 ヵ月以内</th><th>入院（Day -1）前 28 日以内</th><th>入院（Day -1）前 14 日以内</th><th>入院（Day -1）前 7 日以内</th><th>入院（Day -1）前 72 時間以内</th></tr>
<tr><td>ニコチン含有品
ホルモン避妊法（経口剤、貼付剤、インプラント、子宮内避妊器具又は注射剤）
GnRH 製剤</td><td>処方薬
栄養補助食品（例：セントジョーンズワート、朝鮮人参、カバカバ、イチョウ、漢方薬及びメラトニン）
予防接種／ワクチン
CYP3A4/5、2C9、2C8、2C19、2D6、1A2、2B6、2E1 及び 2A6[2] 並びに P 糖蛋白質の阻害又は誘導作用を有する OTC 薬（市販薬）</td><td>OTC 薬（市販薬）[1]
ビタミン剤
グレープフルーツ、スターフルーツ又はダイダイ系（酸味の強い）オレンジ（セビリアオレンジ類）及びマーマレードを含有する飲食物</td><td>炭で焼いた食べ物</td><td>アルコール含有品
カフェイン又はキサンチン含有品
アブラナ科の野菜又はケシの実</td></tr>
</table>
CYP：チトクローム P450、GnRH：ゴナドトロピン放出ホルモン
1) アセトアミノフェン 1 g/日以下の頓用又は治験依頼者が個別に承認した薬剤は、Day 1 での使用は可能。
2) 例：オメプラゾール、ランソプラゾール、シメチジン、ラニチジン及びクロルフェニラミン

(25) 末梢静脈からの採血が困難な者
(26) 治験実施計画又は治験スケジュールを遵守できない若しくは遵守する意思がない者
(27) 英語又は他言語に正しく翻訳され、承認を受けた同意説明文書を口頭又は書面で理解できない者</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(28) 治験開始前 45 日以内に 400 mL 以上の血液又は血液製剤を輸血又は献血した者、又は治験期間中に献血の予定がある者
(29) 妊娠している又は授乳中の女性。同意取得前、本治験期間中又は治験終了後 30 日以内に妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性
(30) 治験期間中又は治験終了後 30 日以内に、精子を提供する予定がある男性</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>無作為化される被験者数として：計 280 例（各群 70 例）</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>適格性が確認された被験者に対し、下表のとおり治験薬を投与した。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>Day 1</th><th>Day 2</th></tr>
<tr><td>TAK-385 60 mg</td><td>TAK-385 プラセボ錠 1 錠</td><td>TAK-385 20 mg 錠 3 錠
+TAK-385 プラセボ錠 15 錠</td></tr>
<tr><td>TAK-385 360 mg</td><td>TAK-385 プラセボ錠 1 錠</td><td>TAK-385 20 mg 錠 18 錠</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>TAK-385 プラセボ錠 1 錠</td><td>TAK-385 プラセボ錠 18 錠</td></tr>
<tr><td>モキシフロキサシン 400 mg</td><td>TAK-385 プラセボ錠 1 錠</td><td>モキシフロキサシン
400 mg 錠 1 錠</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1. 主要評価項目
Day 2 の各評価時点における QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量
2. 副次評価項目
・Day 2 の各評価時点における QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量
・Day 2 の各評価時点における QTcB 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量
・Day 2 の各評価時点における未補正 QT 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量
・QT 間隔（QTcF 間隔、QTcI 間隔、QTcB 間隔、及び QT 間隔）が以下のカテゴリに分類される被験者の例数及び割合：時間を一致させたベースラインからの変化量が >30 及び>60 msec；QT 間隔が>450、>480、及び>500 msec
・T 波及び U 波の形態
・TAK-385 未変化体の C_{max}、t_{max}、AUC_{last}
3. その他の評価項目
・Day 2 の各評価時点における心拍数、PR 間隔、QRS 間隔及び RR 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量
・TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ
4. 安全性
身体所見、臨床検査成績、バイタルサイン（血圧、心拍数、口腔体温及び呼吸数）、心電図所見、有害事象</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>1. 薬力学的作用
「薬力学的データの解析対象集団」を対象に以下の解析を行った。「薬力学的データの解析対象集団」は、ベースライン（Day 1）と治験薬投与後（Day 2）に 1 つ以上の一致した評価時点での有効なホルター心電図パラメータを有するすべての被験者と定義した。
12 誘導ホルター心電図パラメータ（QT/QTc 間隔、QRS 間隔、PR 間隔、RR 間隔及び心拍数）について、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。主解析は、投与後の各評価時点における QTcF 間隔のベースラインからの変化量について、ベースライン、性別、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果とした反復測定線形混合効果モデルを用いて実施した。プラセボ群との対比較を線形混合効果モデルに基づいて実施した。具体的には、主要な比較として本剤 60 mg 群とプラセボ群の差及び本剤 360 mg 群とプラセボ群の差の片側 95%信頼区間を算出した。「QT 延長作用なし」の判断基準は、各評価時点における片側 95%信頼区間の上限が 10 msec を超えない場合とした。各心電図評価時間における本剤群とプラセボ群の</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量の調整済み平均値の差を投与群ごとに推移図で示した。また、この推移図に片側 95%信頼区間（本剤 60 mg 群及び 360 mg 群は上限、モキシフロキサシン群は下限）を示した。さらに、各心電図評価時間における QT/QTc 間隔のベースライン調整済み平均値を投与群ごとに推移図で示した。 本治験での分析感度について、投与 1、2、3 又は 4 時間後の 1 時点以上で、時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量について、調整済み平均値のモキシフロキサシン群とプラセボ群の差の 95%信頼区間の下限が 5 msec を上回った場合、分析感度が確立されることとした。投与 1、2、3 又は 4 時間後のモキシフロキサシン群とプラセボ群の信頼区間の多重比較の調整には Bonferroni の方法を用いた。その他の評価時点について、多重性の調整は行わなかった。 副解析として、Day 2 の治験薬投与後の各評価時点における QTcI 間隔、QTcB 間隔、及び未補正 QT 間隔について、QTcF 間隔と同様の解析を行った。また、QTcF 間隔と同様に図示した。QT/QTc 間隔について、カテゴリ解析を実施した。QT/QTc 間隔が>450、>480 及び>500 msec となった被験者数及び割合をベースラインと投与後で投与群ごとに示した。また、QT/QTc 間隔が>30 及び>60 msec 延長した被験者数及び割合を投与群ごとに示した。また、T 波異常又は U 波がみられた被験者数及び割合を投与群ごとに要約し、T 波異常又は U 波がみられた被験者を一覧表に示した。 その他の解析として、QRS 間隔、PR 間隔及び心拍数について、QTcF 間隔と同様の解析を行った。また、QTcF 間隔と同様に図示した。QRS 間隔、PR 間隔及び心拍数の外れ値について、カテゴリ解析を実施した。QRS 間隔が>110 msec、PR 間隔が>200 及び>220 msec 並びに心拍数が<50 及び>90 bpm の被験者数及び割合を投与群ごとに示した。 2. 薬物動態 「薬物動態データの解析対象集団」を対象に以下の解析を行った。「薬物動態データの解析対象集団」は、安全性データの解析対象集団のうち 1 つ以上の測定可能な TAK-385 未変化体の血漿中濃度を有するすべての被験者と定義した。 各評価時点での TAK-385 未変化体の血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータについて要約統計量〔例数、算術平均値、標準偏差、変動係数（CV%）、中央値、最小値及び最大値〕を算出した。C_{max} 及び AUC は幾何平均値も算出した。 3. 薬物動態と薬力学的作用の関係 TAK-385 未変化体の血漿中濃度と QT/QTc 間隔の関係について、線形混合効果モデルにより検討した。本モデルでは、血漿中濃度（CONC）を連続変数及び性別（GENDER）を固定効果とした。 QTc 間隔のベースラインからの変化量（dQTc）=β0+β1*GENDER+β2*CONC ここで、切片（β0 及び β1）及び傾き（β2）は変量効果とした。本剤 60 及び 360 mg 投与時の血漿中濃度を用い、dQTc と CONC は時間を一致させた。 線形混合効果モデルでのパラメータ〔切片（性別）及び傾き〕を用いて、本剤の各用量の C_{max} の幾何平均値におけるモデルに基づく dQTc とその両側 90%信頼区間を推定した。 4. 安全性 「安全性データの解析対象集団」を対象とした。「安全性データの解析対象集団」は、無作為化され治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。 有害事象とは、治験薬投与開始後に発現した又は悪化した事象と定義した。有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）ver[redacted]を使用して読み替え、基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）で要約した。有害事象の概要、すべての有害事象、治験薬との因果関係別の有害事象及び程度別の有害事象について頻度集計を行った。同一の被験者で同一の PT の事象が複数回発現した場合、その PT に 1 例として計上した。同一の被験者で同一の SOC の事象が複数回発現した場合、その SOC に 1 例として計上した。有害事象の治験薬との因果関係は、「関連なし」又は「関連あり」の 2 分類で評価した。 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図は実測値及びベースラインからの変化量を、投与群ごと及び評価時点ごとに要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を算出した。心電図所見について、ベースラインからの変化のシフトテーブルを投与群ごと及び評価時点ごとに作成した。